

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ SAAD DAHLEB DE BLIDA I



FACULTÉ DE MÉDECINE DE BLIDA

Département de Médecine

Thèse de Doctorat en Sciences Médicales

**Étude sur le phénotype clinique et
fonctionnel
de l'asthme sévère non contrôlé de l'adulte
dans la wilaya de Blida**

Soutenue par

Dr. OULAD KOUIDER Meriem

Maître Assistante en Pneumologie

Devant le jury composé de :

Professeur BENCHARIF Mohamed Amine	Président	Faculté de Médecine de Blida
Professeur FISSAH Aziza	Directrice	Faculté de Médecine d'Alger
Professeur SOUILAH Souad	Membre	Faculté de Médecine d'Alger
Professeur ALIHALASSA Sofiane	Membre	Faculté de Médecine de Blida
Professeur OUNOUGHFI Khierreddine	Membre	Faculté de Médecine de Blida

— Année 2022 —

Remerciements

Au nom de Dieu, Clément et Miséricordieux ;

Je remercie infiniment ma Directrice de thèse, le Professeur **FISSAH AZIZA**, d'avoir accepté d'encadrer ce travail et pour l'intérêt que vous avez accordé pour cette thèse. Vous avez suivi mon travail avec intérêt constant et une confiance imperturbable en sa réussite. Votre encadrement et vos précieux conseils m'ont guidée tout au long de l'élaboration de ce travail. Votre savoir et vos talents multiples m'ont profondément inspiré. Vos remarques pertinentes et d'une rare qualité scientifique resteront à jamais gravées dans ma mémoire. Cher maître votre rigueur pour le travail bien fait, votre simplicité font de vous un pédagogue émérite. Cher Professeur, vous trouvez ici l'expression de mon respect, de ma profonde gratitude et de mon infinie reconnaissance. Qu'Allah vous rétribue avec la meilleure rétribution.

J'adresse mes sincères remerciements à Monsieur le Professeur **BENCHARIF Mohamed Amine**, pour l'honneur que vous me faites d'avoir aimablement accepté de présider le jury de cette thèse. Votre humanisme, votre disponibilité permanente, vos remarquables connaissances scientifiques et votre simplicité m'ont toujours impressionné. En témoignage de ma profonde estime et de ma respectueuse considération.

Je tiens à remercier Madame le Professeur **SOUILAH Souad**, d'avoir accepté de juger ce travail. C'est pour moi un grand privilège de vous avoir comme membre du Jury. Il m'est un réel plaisir de vous présenter mes sincères remerciements.

Je tiens à remercier Monsieur le Professeur **ALIHALASSA Sofiane**, Votre acceptation de siéger à cette thèse a été un immense plaisir pour moi, je ne vous remercierais jamais assez pour votre engagement dans ma formation. Vous trouverez dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond.

Je tiens à remercier Monsieur le Professeur **OUNOUGH Khierreddine**, d'avoir accepté de juger ce travail. C'est un immense honneur pour moi que vous faites partie de mon jury de thèse. Je vous remercie vivement et vous assure de ma sincère gratitude et profonde estime.

Dédicaces

En tout premier lieu, je remercie le bon Dieu, tout puissant, de m'avoir donné la force pour mener à bien ce travail.

Je dédie cette thèse :

A mon être de lumière toujours dans l'ombre, ma fleur de lilas, qui illumine ma vie.

Et à tout mon entourage familial et professionnel qui m'a aidé dans mon parcours.

A celui qui est parti trop tôt, mais qui est resté dans nos cœur.

Résumé

Introduction : les asthmatiques sévères non contrôlés représentent environ 5 à 10 % des asthmatiques. Ces patients sont responsables d'un fardeau socio-économique pertinent, en termes de coûts directs liés à leurs traitements et les coûts indirects liés à l'aggravation de la qualité de vie et à l'incapacité de travail. Et ils représentent 50 % des coûts totaux de l'asthme

L'objectif principal de ce travail est de déterminer le phénotype clinique et fonctionnel des patients atteints d'asthme sévère non contrôlé résidants et pris en charge dans la wilaya de Blida

Patients Méthodes : Notre étude était descriptive, prospective monocentrique réalisée au CHU de Blida, durant 30 mois allant du mois de Mai 2019 jusqu'au mois de Novembre 2021.

Nous avons identifié les ASNC (N=150) selon la définition de l'ATS /ERS 214, qui avait bénéficié d'une prise en charge personnalisée basée sur l'éducation thérapeutique et aussi multidisciplinaire

Résultats : une prédominance féminine 65,3%, un âge moyen de $45,9 \pm 12,4$ ans. Les patients avaient un IMC moyen de $29,2 \pm 16,1$ kg/m². Avec notion d'atopie familiale dans 79,3% et personnelle 88,7% (rhinite allergique 85,3%). Les patients étaient majoritairement non-fumeurs 87,3%.

93,3% des patients présentaient une ou plusieurs comorbidités dont les plus fréquentes étaient le Reflux gastro-œsophagien 48,7% suivi de la rhinosinusite chronique 34%, et anxiété/dépression dans 27,3%. Une altération des 08 domaines de la qualité de vie selon le questionnaire SF 36. Une hyperéosinophilie sanguine supérieure à 150 cellules/mm³ était retrouvée dans 84%. Et un VEMS <80% dans 99,4%, avec une réversibilité $\geq 12\%$ dans 54%. À la fin de l'étude sur les 150 patients répondant à la définition d'asthme sévère non contrôlé, seul 27,3% étaient des asthmes sévères non contrôlés répondant à la Définition du GINA.

Conclusion : les asthmatiques sévères non contrôlés nécessitent une prise en charge personnalisée basée sur l'éducation thérapeutique et multidisciplinaire afin d'améliorer leurs qualités de vie.

Mots clés : asthme sévère, éducation thérapeutique, comorbidité, multidisciplinaire.

Summary

Introduction: Severe uncontrolled asthmatics represent approximately 5 to 10% of asthmatics. These patients are responsible for a relevant socio-economic burden, in terms of the direct costs linked to their treatments and the indirect costs linked to the worsening of the quality of life and the inability to work. And they account for 50% of total asthma costs

The main objective of this work is to determine the clinical and functional phenotype of patients with severe uncontrolled asthma residing and cared for in the wilaya of Blida.

Patients Methods: Our study was descriptive, prospective monocentric carried out at the University Hospital of Blida, for 30 months from May 2019 to November 2021.

We had identified the ASNCs (N=150) according to the definition of the ATS / ERS 214, which had benefited from personalized care based on therapeutic and also multidisciplinary education.

Results: a female predominance of 65.3%, an average age of 45.9 ± 12.4 years. The patients had a mean BMI of 29.2 ± 16.1 kg/m². With notion of familial atopy in 79.3 % and personal 88.7 % (allergic rhinitis 85.3 %) . The patients were mostly non-smokers 87. %.

93.3% of patients had one or more comorbidities, the most common of which were gastroesophageal reflux disease in 48.7%, followed by chronic rhinosinusitis in 34%, and anxiety/depression in 27.3%. An alteration of the 08 domains of the quality of life according to the SF 36 questionnaire . A blood hypereosinophilia greater than 150 cells/mm³ was found in 84%. And FEV <80% in 99.4 %, with reversibility $\geq 12\%$ in 54%. At the end of the study, out of the 150 patients meeting the ASNC definition, only 27% had true uncontrolled severe asthma.

Conclusion: Uncontrolled severe asthmatics require personalized care based on therapeutic and multidisciplinary education in order to improve their quality of life.

Keywords: severe asthma, therapeutic education, comorbidity, multidisciplinary.

ملخص

مقدمة: يمثل مرضى الربو الشديد غير المنضبط ما يقرب من 5 إلى 10% من المصابين بالربو. هؤلاء المرضى مسؤولون عن عبء اجتماعي واقتصادي ذي صلة ، من حيث التكاليف المباشرة المرتبطة بعلاجاتهم والتكاليف غير المباشرة المرتبطة بتدهور نوعية الحياة وعدم القدرة على العمل. وهم يمثلون 50% من إجمالي تكاليف الربو الهدف الرئيسي من هذا العمل هو تحديد النمط الظاهري السريري والوظيفي للمرضى المصابين بالربو الشديد غير المنضبط والمقيمين في ولاية البلدة.

طرق المرضى: كانت دراستنا وصفية، أحادية المركز تم إجراؤها في مستشفى جامعة البلدة، لمدة 30 شهرًا من مايو 2019 إلى نوفمبر 2021.

لقد حددنا (N = 150) وفقًا لتعريف ATS / ERS 2014 ، والتي استفادت من الرعاية الشخصية القائمة على التعليم العلاجي ومتعدد التخصصات أيضًا.

النتائج: غلبة أنثى بنسبة 65.3% ومتوسط عمر 45.9 ± 12.4 سنة. كان مؤشر كتلة الجسم لدى المرضى 29.2 ± 16.1 كجم / م². مع فكرة التأنب العائلي في 79.3% والشخصية 88.7% (حساسية الأنف 85.3%) وكان معظم المرضى غير مدخنين 87%. كان 93.3% من المرضى يعانون من مرض واحد أو أكثر مصاحبة، وأكثرها شيوعًا كان ارتجاع المريء في 48.7% ، يليه التهاب الجيوب الأنفية المزمن في 34% ، والقلق / الاكتئاب في 27.3%. تغيير في المجالات 08 لنوعية الحياة وفقًا لاستبيان SF 36 تم العثور على فرط اليوزينييات في الدم أكبر من 150 خلية / مم³ في 84%. و $FEV_1 < 80$ في 99.4%، مع إمكانية عكسها ≤ 12 % في 54%. في نهاية الدراسة، من بين 150 مريضًا، كان 27% منهم فقط مصابين بالربو الحاد غير المنضبط.

الخلاصة: يتطلب المريض بالربو الشديد غير المنضبط رعاية شخصية قائمة على التعليم العلاجي ومتعدد التخصصات من أجل تحسين نوعية حياتهم.

الكلمات المفتاحية: الربو الحاد، التنقيف العلاجي، الاعتلال المشترك، متعدد التخصصات

TABLE DES MATIÈRES

Remerciements	II
Dédicaces	III
Résumé	IV
Table des matières	VII
Table des tableaux	XIV
Table des figures	XVIII
Glossaire des abréviations	XXI

Partie théorique

CHAPITRE I : INTRODUCTION	1
CHAPITRE II : GENERALITES- DEFINITIONS	4
1. Définition de l'asthme	5
2. Définition de l'asthme sévère	5
CHAPITRE III : EPIDEMIOLOGIE	8
1. Dans le monde	9
2. En Algérie	10
CHAPITRE IV : MECANISMES DE L'ASTHME	11
1. Du phénotype à l'endotype	12
1.1 Phénotype de l'asthme	12
1.2 Endotype de l'asthme	14
2. Génétique	15
3. Epigénétique	17
4. Cellules et médiateurs de l'inflammation	17
4.1 Rôle de la cellule dendritique et du lymphocyte T dans l'initiation de la réponse allergique.....	17
4.1.1 La cellule dendritique	17
4.1.2 Le lymphocyte	18
A. Lymphocyte B	18
B. Lymphocyte T.....	18
C. Lymphocytes T régulateurs	19
D. Lymphocytes Th17	19
E. Autres populations lymphocytaires	20
F. Cellules lymphoïdes innées	21
4.2. Rôles des cellules inflammatoires non lymphocytaires dans l'asthme	24
4.2.1. Mastocyte	24
4.2.2. Basophile	24
4.2.3. Eosinophile	25
4.2.4. Neutrophile	26
4.2.5. Macrophage	26
4.3. Rôle des cellules résidentes dans l'inflammation bronchique de l'asthme	27
4.3.1. Les cellules épithéliales.....	27
4.3.2. Les cellules sécrétoires	27
4.3.3. La cellule endothéliale	27

5. Immunité innée et adaptative	28
6. Phénotypes du microbiome	29
7. Rôle du système nerveux	30
8. Endotype TH2 high et Th2 low.....	30
8.1. TH2 high	30
8.1.1 Asthme éosinophilique allergique	30
8.1.2 Asthme éosinophilique non allergique	31
8.2 The low	32
8.2.1 L'asthme à neutrophiles	32
8.2.2 L'asthme lié à l'obésité	33
8.2.3 L'asthme médiée par le muscle lisse bronchique	35
CHAPITRE V : LESIONS ANATOMOPATHOLOGIQUE.....	38
1. Epithélium bronchique	39
2. Membrane basale et matrice extra-cellulaire	39
3. Glandes séro-muqueuses	39
4. Angiogenèse	39
5. Muscle lisse bronchique	39
CHAPITRE VI : STRATEGIE D'APPROCHE DU PATIENT DIFFICILE A TRAITER ET SEVERE.....	41
1. Confirmation du diagnostic de l'asthme	42
2. Diagnostic différentiel	43
2.1 La BPCO	43
2.2 Pathologie cardiaque	43
2.3 Déconditionnement physique et psychosocial	43
2.4 Obésité	43
2.5 Paralysie des cordes vocales	44
2.6 L'écoulement post-nasal	44
2.7 RGO	44
2.8 La toux sous IEC	44
2.9 Trachéobronchomalacie	45
3. Confirmer l'absence de contrôle	45
4. Rechercher les facteurs aggravant	45
4.1 Evaluer la technique d'inhalation et détecter l'erreur d'utilisation	45
4.2 Observance du traitement	46
4.3 Traitement des facteurs de risque modifiables	46
4.3.1 Les allergènes	46
4.3.2 Les stimuli pharmacologiques	47
4.3.3 L'environnement et la pollution atmosphérique	47
4.3.4 Les expositions professionnelles	47
4.3.5 les infections	47
4.3.6 l'exercice physique	47
4.3.7 Le stress	47
4.4 Comorbidités	47
4.4.1 Rhinite allergique	47
4.4.2 rhinosinusite chronique	48
4.4.3 Reflux gastro-œsophagien	49
4.4.4 Obésité	50

4.4.5 Apnée du sommeil	51
4.4.6 Dilatations des bronches	51
4.4.7 Anxiété, dépression	51
4.5 Influence des traitements de l'asthme sévère sur son contrôle	52
5. Renforcer la prise en charge	52
CHAPITRE VII : EVALUATION ET PRISE EN CHARGE PLUS PUSSEE	53
1. phénotypage du malade	54
2. Evaluation plus détaillée des comorbidités et diagnostics différentiels	54
CHAPITRE VIII : TRAITER L'ASTHME SEVERE : UNE APPROCHE ALGORITHMIQUE	56
1. Armes disponible pour ce groupe de patient	57
1.1 Les biothérapies	57
1.1.1 anti-IgE	57
1.1.2 Ciblage des interleukines 4 et 5	57
1.1.3 Anticorps ciblant la thymic stromal lymphopoietin (TSLP)	58
1.2 La thermoplastie bronchique	58
1.3 Les anticholinergiques de longue durée d'action (LAMA)	58
1.4 Corticothérapie orale	59
1.5 Macrolide	59
1.6 Réduction pondérale	59
2. Approche thérapeutique algorithmique	60
2.1 Endotype d'asthme en T2 High.....	60
2.2 Endotype d'asthme en T2 Low.....	61
Partie pratique	
CHAPITRE I : HYPOTHESE ET OBJECTIFS DU TRAVAIL	65
1.- Introduction.....	66
2.-HYPOTHESE DE TRAVAIL.....	66
3.- Objectifs de l'étude.....	66
CHAPITRE II : PATIENTS ET METHODOLOGIE	67
1.- Population et type d'étude	68
2.- Définition des cas	68
2.1.- Critères d'éligibilité	68
2.1.1.- Critères d'inclusion	68
2.1.2.-Criteres de non inclusion.....	68
3.-Calcul du nombre de sujets nécessaire.....	69
4.-Receuil, saisie, enregistrement des données.....	69
5.- Analyse des données et application des tests statistiques	70
5.1.-Analyse univariée.....	70
5.2.- Analyse multivariée.....	70
6.- Analyse graphique	71
6.1.- Diagrammes en boîtes selon la méthode de Tukey et interprétation	71
6.2.- Analyse graphique par le Diagramme de Forest	72
6.3- Application de la courbe ROC et Interprétation.....	72
7.- Indicateurs de synthèse de la valeur informative d'un facteur donné.....	72
7.1.-Rapport de Vraisemblance Positif.....	72
7.2.- Rapport de Vraisemblance Négatif.....	72
8.- Protocole de l'étude.....	73
8.1.- Recrutement des patients.....	73

8.2.- Mise en place d'un réseau.....	73
8.3.- Visite de pré- sélection.....	73
8.3.1-Visite de recrutement.....	74
8.4.- Visites 2 ; 3 et 4.....	75
8.5.- Moyens	76
8.5.1.- Moyens Humains.....	76
8.5.2.- Moyens Matériels.....	76
8.6.- Contrainte de l'étude.....	76
CHAPITRE III : RESULTATS	77
I.- Caractéristiques générales de la population d'étude	78
1- Répartition des cas selon le sexe	78
2- Répartition des cas selon l'âge	79
3.- Répartition des cas selon l'âge et le sexe	80
4.- Répartition des cas selon l'origine géographique	81
5.- Répartition des cas selon la situation matrimoniale	82
6.- Répartition des cas selon le niveau d'instruction	83
7.- Répartition des cas selon l'activité professionnelle	84
7.1.- Répartition des cas selon le secteur de profession	85
8.- Répartition des cas selon le type de profession	85
9.- Répartition des cas selon la notion d'activité sportive	86
10.- Tabagisme	87
10.1 Répartition des cas selon la notion de tabagisme	87
10.2 Répartition des cas selon la notion de tabagisme passif	88
10.3 Répartition des cas selon le lieu d'exposition au tabagisme passif.....	89
11.- Répartition des cas selon la notion de contact animal	89
12.- Répartition des cas selon la notion de poussières et de moisissures à la maison	90
13.- Caractéristiques endocriniennes et gynécologiques de la population féminine	90
II.- Caractéristiques de la maladie asthmatique avant prise en charge.....	91
1. : Répartition des patients selon les critères cliniques.....	91
1.1. L'histoire de la maladie asthmatique.....	91
1.1.1. Répartition des cas selon l'ancienneté de l'asthme	91
1.1.2. Répartition des cas selon la notion d'atopie familiale.....	94
1.1.3. Répartition des cas selon la notion d'atopie personnelle.....	94
1.2. Les comorbidités associées à l'asthme	95
1.2.1. Répartition des cas selon les comorbidités allergiques.....	95
1.2.2. Répartition des cas selon la stadification de la rhinite allergique	96
1.2.3. Répartition des cas selon la notion de rhinosinusite.....	97
1.2.4. Répartition des cas selon les antécédents chirurgicaux pour polypose naso- sinusienne.....	98
1.2.5. Répartition des cas selon les comorbidités non allergiques.....	99
1.2.6. Répartition des cas selon les comorbidités non allergiques obésité –RGO- Apnée du sommeil.....	99
1.2.7. Répartition des cas selon la notion d'HTA et de diabète.....	100
1.2.8. Répartition des cas selon l'indice de masse corporelle et le sexe.....	100
1.2.9. Répartition des cas selon l'obésité abdominale aux normes européennes.....	101
2. Répartition des patients selon les caractéristiques fonctionnelles.....	102

2.1. Calcul des valeurs pré –bronchodilatation.....	102
2.1.1. VEMS : valeur moyenne.....	102
2.1.2. VEMS : valeurs par intervalles de fréquence.....	103
2.1.3. CVF :valeur moyenne.....	104
2.1.4. VEMS/CVF : valeur moyenne.....	104
2.2. Calcul des valeurs post –bronchodilatation.....	105
2.2.1. VEMS : valeur moyenne.....	105
2.2.2. VEMS : valeurs par intervalles de fréquence.....	106
2.2.3. CVF : valeur moyenne.....	107
2.2.4. VEMS/CVF : valeur moyenne.....	107
2.3. Comparaison entre les paramètres spirométrique avant et après bronchodilatation.....	108
2.3.1. VEMS.....	108
2.3.2. VEMS valeurs par intervalles de fréquence avant et après bronchodilatation.....	109
2.3.3. CVF.....	109
2.3.4. VEMS/CVF.....	110
2.4. Etude de la réversibilité selon le sexe.....	11
2.5. Etude de la réversibilité chez les patients fumeurs et ex-fumeurs.....	112
3. Répartition des patients selon les caractéristiques paracliniques.....	112
3.1. Caractéristiques radiologiques.....	112
3.2. Caractéristiques biologiques.....	113
4. Classification de la sévérité de la maladie asthmatique.....	114
4.1. Evaluation du contrôle de l’asthme selon le score GINA et ACT.....	114
4.2. Répartition des cas selon l’exacerbation de l’asthme.....	115
4.3. Répartition des cas selon la fréquence d’exacerbation de l’asthme.....	115
4.4. Répartition des cas selon la notion d’hospitalisation antérieure pour exacerbation.....	116
4.5. Répartition des cas selon le nombre d’hospitalisation antérieure.....	117
4.6. Traitement.....	118
4.7. Répartition des cas selon la corticothérapie.....	118
4.8. Répartition des cas selon la corticothérapie et l’IMC.....	119
4.9. Répartition des cas selon le traitement.....	119
4.10. Répartition des cas selon l’association thérapeutique.....	120
5. Répartition des cas selon la technique d’inhalation :	121
6. Répartition des cas selon l’observance du traitement (questionnaire de Morisky) :	121
7. Répartition de la fréquence des cas reconfirmés ou nouvellement diagnostiqués en Consultation spécialisée dans l’étude	122
8. Répartition de l’IMC chez les cas d’apnée du sommeil confirmé par polysomnographie.....	123
9. Répartition des SF36 des Résultats du questionnaire de qualité de vie SF36 avant prise en charge.....	124
10. Tableau récapitulatif des caractéristiques des patients avant prise en charge.....	126

III.- Evaluation du 1er contrôle de l'asthme après prise en charge	127
1.- Selon GINA et ACT	127
2.- Contrôle des dispositifs d'inhalation : doses prescrites/ doses utilisés	128
3.- contrôle de la technique d'inhalation après éducation thérapeutique	128
4.- Répartition des cas selon l'observance du traitement au 1er contrôle (selon le questionnaire de Morisky)	129
5.- Le suivi régulier en consultation	130
IV.- Evaluation du 2ème contrôle de l'asthme	131
1.- Selon GINA et ACT	131
2.- Contrôle des dispositifs d'inhalation : doses prescrites /doses utilisés	132
3.- contrôle de la technique d'inhalation après éducation thérapeutique	133
4.- Observance du traitement (Morisky)	133
5.- Le suivi régulier en consultation	134
V.- Evaluation du 3ème contrôle de l'asthme	135
1.- Selon GINA et ACT	135
2.- Contrôle des dispositifs d'inhalation : doses prescrites/doses utilisés	136
3.- contrôle de la technique d'inhalation après éducation thérapeutique	137
4.- Observance du traitement (Morisky)	137
5.- Le suivi régulier en consultation	138
VI.- Evaluation du 4ème contrôle de l'asthme	139
1.- Selon GINA et ACT.....	139
2.- Contrôle des dispositifs d'inhalation : doses prescrites/doses utilisés	140
3.- Contrôle de la Technique d'inhalation après éducation thérapeutique	141
4.- Observance du traitement (Morisky)	141
5.- Le suivi régulier en consultation	142
VII.- Prise en charge des comorbidités	144
1.- Rhinite allergique.....	144
1.1- Répartition des cas de rhinite allergique après avis spécialisé.....	144
1.2.- Réponse au suivi pour la rhinite allergique	144
2.- Rhinosinusite chronique	145
2.1.- Répartition des cas avec rhinosinusite chronique après avis spécialisé	145
2.2.- Réponse au suivi spécialisé pour la rhinosinusite chronique	145
3.- Reflux gastro-œsophagien.....	146
3.1-Répartition des cas avec Reflux gastro-œsophagien après avis spécialisé	146
3.2 Réponse au suivi spécialisé pour reflux gastro-œsophagien.....	146
4.- Apnée du sommeil	147
4.1- Réponse au suivi pour l'apnée du sommeil	147
4.2-Réponse au suivi spécialisé pour apnée du sommeil	147
5.-Anxiété et/ou dépression.....	148
5.1.- Répartition des cas avec anxiété et/ou dépression, après avis spécialisé	148
5.2.- Réponse au suivi spécialisé pour anxiété et / dépression	148
6.- Dilatation des bronches	149
6.1.- Réponse des cas avec dilatation des bronches détectée ou reconfirmée par TDM thoracique	149
6.2.-Réponse au suivi chez le médecin rééducateur et le kinésithérapeute	149
VIII. Répartition des cas selon l'association des comorbidités	150
IX.- Impact de la prise en charge	153

1.- Impact de la prise en charge de l'asthme selon l'ACT	153
2.- Impact de la prise en charge de l'asthme selon le nombre d'exacerbations	154
3.- Impact de la prise en charge de l'asthme selon le nombre d'hospitalisation	155
4.- Impact de la prise en charge de l'asthme sur l'observance	156
5.- Impact de la prise en charge de l'asthme sur la technique d'inhalation	157
6.- Répartition des SF36 après prise en charge et le sexe	157
7.- SF36 avant et après prise en charge.....	158
X. Caractéristiques de la population de l'asthme sévère	161
1.-Caractéristiques cliniques et fonctionnelles.....	161
2.-Relation entre la situation matrimoniale et la notion de contrôle de l'asthme chez les ASNC.....	164
3.-. Relation entre la profession et la notion de contrôle de l'asthme chez les ASNC...	165
4.-. COURBE ROC DE L'AGE ET LE NON CONTROLE DE L'ASTHME SEVERE	165
5.-Courbe ROC Du VEMS Pré-bronchodilatation et Le non contrôle de l'asthme sévère.....	167
6.-Courbe ROC du VEMS/CVF pré-bronchodilatation et le non contrôle de l'asthme sévère.....	168
7.-Analyse multifactorielle des facteurs de risque de non contrôle de l'asthme sévère	169
CHAPITRE IV : DISCUSSION.....	172
CHAPITRE V : CONCLUSION	217
CHAPITRE VI : PERSPECTIVES ET RECOMMANDATIONS	219
CHAPITRE VII : REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	221
CHAPITRE VIII : ANNEXES	239

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : tableau récapitulatif du profil Th2 high et Th2 low.....	54
Tableau 2 : évaluation des comorbidités.....	75
Tableau 3 : Répartition des cas selon le sexe.....	78
Tableau 4 : Répartition des cas selon l'âge	79
Tableau 5 : Répartition des cas selon l'âge et le sexe.....	80
Tableau 6 : Répartition des cas selon l'origine géographique.....	81
Tableau 7 : Répartition des cas selon le statut matrimonial.....	82
Tableau 8 : Répartition des cas selon le niveau d'instruction et par sexe	83
Tableau 9 : Répartition des cas selon la profession	84
Tableau 10 : Répartition des cas selon le secteur de profession.....	85
Tableau 11 : Répartition des cas selon le type de profession	85
Tableau 12 : Répartition des cas selon la notion d'activité sportive et par sexe.....	86
Tableau 13 : Répartition des cas selon la notion de tabagisme et par sexe.....	87
Tableau 14 : Répartition des cas selon la notion de tabagisme passif et par sexe.....	88
Tableau 15 : Répartition des cas selon le lieu d'exposition au tabagisme passif.....	89
Tableau 16 : Répartition des cas selon la notion de contact animal et par sexe.....	89
Tableau 17 : Répartition des cas selon la notion de poussières et de moisissures.....	90
Tableau 18 : Répartition des femmes selon la ménopause.....	91
Tableau 19 : Répartition des femmes selon les comorbidités gynécologiques.....	91
Tableau 20 : Répartition des femmes en âge de procréer selon la notion de prise de contraceptifs oraux.....	91
Tableau 21 : Répartition des cas selon l'ancienneté de l'asthme et par sexe.....	91
Tableau 22 : Répartition des cas selon l'âge de début de l'asthme et par sexe.....	93
Tableau 23 : Répartition des cas selon les antécédents d'atopie familiale et le sexe.....	94
Tableau 24 : Répartition des cas selon la notion d'atopie personnelle et par sexe.....	94
Tableau 25 : Répartition des cas selon les comorbidités allergiques et par sexe.....	95
Tableau 26 : Répartition des cas selon le stade de la rhinite et par sexe.....	96
Tableau 27 : Répartition des cas selon la notion de rhino-sinusite incluant le sd de widal et par sexe.....	97
Tableau 28 : Répartition des cas selon les antécédents chirurgicaux pour polyposse naso-sinusienne et par sexe	98
Tableau 29 : Répartition des cas selon les comorbidités non allergiques et par sexe.....	99
Tableau 30 : Répartition des cas selon la notion d'HTA et de diabète.....	100
Tableau 31 : Répartition des cas selon l'indice de masse corporelle et par sexe.....	100
Tableau 32 : Répartition des cas selon le tour de taille et le sexe.....	101
Tableau 33 : Répartition des cas selon la valeur du VEMS pré-bronchodilatation et par sexe.....	102
Tableau 34 : Répartition des cas selon le VEMS pré-bronchodilatation par intervalles par intervalles de fréquence et par sexe.....	103
Tableau 35 : Répartition des cas selon la valeur du CVF pré-bronchodilatation et par sexe.....	104
Tableau 36 : Répartition des cas selon la valeur moyenne du VEMS/CVF pré-bronchodilatation et par sexe.....	104
Tableau 37 : Répartition des cas selon la valeur du VEMS post-bronchodilatation et par sexe.....	105

Tableau 38 : Répartition des cas selon le VEMS post-bronchodilatation par intervalles de fréquence et par sexe.....	106
Tableau 39 : Répartition des cas selon la valeur du CVF post-bronchodilatation et par sexe.....	107
Tableau 40 : Répartition des cas selon la valeur du CVF post-bronchodilatation et par sexe.....	107
Tableau 41 : Répartition des cas selon la valeur du VEMS pré et post bronchodilatation.....	108
Tableau 42 : Répartition des cas selon la valeur du VEMS pré et post bronchodilatation par intervalles de fréquence.....	109
Tableau 43 : Répartition des cas selon la valeur du CVF pré et post bronchodilatation.....	109
Tableau 44 : Répartition des cas selon la valeur VEMS/CVF pré et post bronchodilatation.....	110
Tableau 45 : Répartition des cas selon la réversibilité du VEMS et par sexe.....	111
Tableau 46 : Répartition des cas selon la réversibilité du VEMS chez les fumeurs et ex-fumeur.....	112
Tableau 47 : Répartition des cas selon l'imagerie et par sexe.....	112
Tableau 48 : Répartition des cas selon le taux d'éosinophiles et par sexe.....	113
Tableau 49 : Evaluation du contrôle de l'asthme selon GINA et ACT.....	114
Tableau 50 : Répartition des cas selon l'exacerbation et le sexe.....	115
Tableau 51 : Répartition des cas selon la fréquence d'exacerbation et par sexe.....	115
Tableau 52 : Répartition des cas selon la notion d'hospitalisation et par sexe.....	116
Tableau 53 : Répartition des cas selon le nombre d'hospitalisation antérieure et le sexe	117
Tableau 54 : Répartition des cas selon la notion d'hospitalisation antérieure en réanimation et le sexe.....	118
Tableau 55 : Répartition des cas selon le traitement pris et par sexe.....	118
Tableau 56 : Répartition de l'indice de masse corporelle selon la notion de prise de CTC oraux.....	119
Tableau 57 : Répartition des cas selon le traitement et le sexe.....	119
Tableau 58 : Répartition des cas selon les différentes associations thérapeutiques prises et par sexe.....	120
Tableau 59 : Répartition des cas selon la technique d'inhalation et par sexe	121
Tableau 60 : Répartition des cas selon l'observance du traitement et par sexe.....	121
Tableau 61 : Répartition de la fréquence des cas adressés en consultation spécialisée et par sexe	122
Tableau 62 : Répartition de l'IMC chez les cas d'apnée du sommeil selon le sexe.....	123
Tableau 63 : Répartition des SF36 avant prise en charge et le sexe.....	124
Tableau 64 : Caractéristiques des cas avant prise en charge.....	126
Tableau 65 : Evaluation du 1er contrôle de l'asthme selon GINA et ACT.....	127
Tableau 66 : Consommation des dispositifs d'inhalation par rapport aux doses prescrites.....	128
Tableau 67 : Evaluation du 1er contrôle selon la technique d'inhalation.....	128
Tableau 68 : Répartition des cas selon l'observance du traitement au 1er contrôle (Morisky).....	129
Tableau 69 : Répartition des cas selon le suivi régulier en consultation et le sexe au 1er contrôle.....	130
Tableau 70 : Evaluation du 2ème contrôle de l'asthme selon GINA et ACT.....	131
Tableau 71 : Consommation des dispositifs d'inhalation par rapport aux doses prescrites.....	132
Tableau 72 : Evaluation du 2ème contrôle selon la technique d'inhalation.....	133
Tableau 73 : Evaluation du 2ème contrôle selon l'observance du traitement (Morisky).....	133
Tableau 74 : Répartition des cas selon le suivi régulier en consultation et le sexe au 2ème contrôle..	134
Tableau 75 : Evaluation du 3ème contrôle de l'asthme selon GINA et ACT.....	135
Tableau 76 : Consommation des dispositifs d'inhalation par rapport aux doses prescrites.....	136
Tableau 77 : Evaluation du 3ème contrôle selon la technique d'inhalation.....	137
Tableau 78 : Evaluation du 3ème contrôle selon l'observance du traitement (Morisky).....	137
Tableau 79 : Répartition des cas selon le suivi régulier en consultation et le sexe au 3ème contrôle..	138
Tableau 80 : Evaluation du 4ème contrôle de l'asthme selon GINA et ACT.....	139
Tableau 81 : Consommation des dispositifs d'inhalation par rapport aux doses prescrites.....	140

Tableau 82 : Evaluation du 4ème contrôle selon la technique d'inhalation.....	141
Tableau 83 : Evaluation du 4ème contrôle selon l'observance du traitement (Morisky).....	141
Tableau 84 : Répartition des cas selon le suivi régulier en consultation et le sexe au 4ème contrôle .	142
Tableau 85 : Récapitulatif des évaluations de l'asthme aux 4 contrôles	143
Tableau 86 : Répartition des cas avec rhinite allergique, après avis spécialisé.....	144
Tableau 87 : Répartition des cas selon la réponse au suivi spécialisé pour la rhinite allergique.....	144
Tableau 88 : Répartition des cas avec rhinosinusite chronique, après avis spécialisé.....	145
Tableau 89 : Répartition des cas selon la réponse au suivi spécialisé pour la rhinosinusite chronique	145
Tableau 90 : Répartition des cas avec reflux gastro-œsophagien, après avis spécialisé.....	146
Tableau 91 : Répartition des cas selon la réponse au suivi spécialisé pour reflux gastro-œsophagien.....	146
Tableau 92 : Répartition des cas avec apnée du sommeil, après avis spécialisé.....	147
Tableau 93: Répartition des cas selon la réponse au suivi spécialisé pour apnée du sommeil.....	147
Tableau 94 : Répartition des cas avec anxiété et/ou dépression, après avis spécialisé.....	148
Tableau 95 : Répartition des cas selon la réponse au suivi psychologique.....	148
Tableau 96 : Réponse des cas avec dilatation des bronches détectée ou reconfirmée par TDM thoracique.....	149
Tableau 97 : Répartition des cas selon la réponse au suivi chez le médecin rééducateur et le kinésithérapeute.....	149
Tableau 98 : Répartition des cas selon le nombre de comorbidités associées.....	150
Tableau 99 : Répartition des cas selon les comorbidités associées.....	151
Tableau 100 : Impact de la prise en charge de l'asthme selon l'ACT.....	153
Tableau 101 : Impact de la prise en charge de l'asthme selon le nombre d'exacerbations.....	154
Tableau 102 : Impact de la prise en charge de l'asthme selon le nombre d'hospitalisation.....	155
Tableau 103 : Impact de la prise en charge de l'asthme sur l'observance du traitement	156
Tableau 104 : Impact de la prise en charge de l'asthme sur la technique d'inhalation.....	157
Tableau 105 : Répartition des SF36 après prise en charge et le sexe.....	157
Tableau 106 : SF36 avant et après prise en charge.....	158
Tableau 107 : récapitulatif de nos résultats avant prise en charge et après.....	159
Tableau 108 : récapitulatif des caractéristiques des vrais patients ASNC.....	162
Tableau 109: Répartition des cas selon la situation matrimoniale et la notion de contrôle de l'asthme chez les vrai ASNC.....	164
Tableau 110 : Répartition des cas selon la profession et la notion de contrôle de l'asthme chez les vrais ASNC.....	165
Tableau 111 : Analyse multivariée par régression.....	170
Tableau 112: Comparaison des caractéristiques de l'Age et sexe des cas d'ASNC.....	174
Tableau 113: comparaison du niveau d'instruction des patients selon les études.....	176
Tableau 114 : comparaison du Statut professionnel des patients selon les études.....	177
Tableau 115 : comparaison des activités physique des patients selon les études.....	178
Tableau 116 : comparaison du tabagisme selon les études.....	179
Tableau 117 : comparaison de l'exposition des patients à la pollution domestique selon les études	181
Tableau 118 : récapitulatif des caractéristiques générales de la population d'étude.....	183
Tableau 119 : Comparaison de l'ancienneté de l'asthme selon les études.....	187
Tableau 120 : Comparaison de l'atopie personnelle selon les études.....	189
Tableau 121 : Comparaison de la rhino-sinusite chronique et les antécédents chirurgicaux de polyposes naso-sinusiennes selon les études.....	192
Tableau 122 : Comparaison du SD de Widal selon les études.....	192
Tableau 123 : Comparaison du syndrome d'apnée du sommeil selon les études.....	192

Tableau 124 : Comparaison du RGO selon les études.....	193
Tableau 125 Comparaison de l'obésité selon les études.....	194
Tableau 126 : Comparaison de l'HTA et le diabète selon les études.....	197
Tableau 127 : Comparaison des dilatations de bronches selon les études.....	199
Tableau 128 : Comparaison de l'anxiété et la dépression selon les études.....	200
Tableau 129 : Comparaison des valeurs spirométriques selon les études.....	200
Tableau 130 : Comparaison des taux d'éosinophilie selon les études.....	203
Tableau 131 : Comparaison de la sévérité de la maladie selon les études.....	206
Tableau 132 : Comparaison du traitement selon les études.....	208
Tableau 133 : récapitulatif des caractéristiques de la technique d'inhalation, observance, qualité de vie de la population d'étude.....	212
Tableau 134 : Comparaison des résultats obtenus selon les études.....	215

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Groupement théorique de phénotypes d'asthme émergeant basés sur la distinction entre le TH2 et l'asthme et non-TH2	12
Figure 2 : Phénotypes dans l'asthme.....	14
Figure 3 : Le réseau complexe d'endotypes en asthme sévère.....	15
Figure 4 : Initiation et entretien de la réaction inflammatoires dans l'asthme de l'adulte.....	20
Figure 5 : Sous-ensembles effecteurs d'ILC.....	23
Figure 6 : Rôles des ILC dans l'inflammation allergique et non allergique des voies respiratoires.....	24
Figure 7 : Rôle déférent des mastocytes et des basophiles dans les réponses allergiques.....	25
Figure 8 : Liens potentiels entre l'asthme et l'obésité.....	34
Figure 9 : Mécanismes et caractéristiques pathologiques caractéristiques de l'immunopathologie de l'asthme.....	36
Figure 10 : Concepts actuels des phénotypes d'asthme. Les chevauchements entre phénotypes illustrent l'absence de marqueur clinique ou biologique spécifique.....	37
Figure 11. : Inflammation et remodelage bronchique dans l'asthme.....	40
Figure 12 : Physiopathologie du phénotype asthme et obésité.....	51
Figure 13 : le réseau endotype complexe dans l'asthme sévère.....	55
Figure 14 : Une approche thérapeutique par étapes chez des sujets asthmatiques sévères non contrôlés.....	63
Figure 15 : Algorithme de prise en charge de l'asthme sévère.....	64
Figure 16 : Répartition des cas selon le sexe.....	78
Figure 17 : Distribution des cas selon l'âge.....	79
Figure 18 : Distribution des cas selon l'âge et le sexe.....	80
Figure 19 : Pyramide des âges des patients asthmatiques selon le sexe avec la courbe gaussienne...	81
Figure 20 : Répartition des cas selon l'origine géographique.....	82
Figure 21 : Répartition des cas selon le statut matrimonial.....	83
Figure 22 : Répartition des cas selon le niveau d'instruction.....	83
Figure 23 : Répartition des cas selon l'activité professionnelle.....	84
Figure 24 : Répartition des cas selon le type de profession.....	86
Figure 25 : Distribution des cas selon la notion d'activité sportive et par sexe.....	87
Figure 26 : Répartition des cas selon la notion de tabagisme et par sexe.....	88
Figure 27 : Répartition des patients exposés au tabagisme passif et par sexe.....	89
Figure 28 : Répartition des cas selon l'animal contact.....	90
Figure 29 : Diagramme en boîtes de l'ancienneté de l'asthme selon le sexe.....	92
Figure 30 : Distribution des cas selon l'ancienneté de l'asthme.....	92
Figure 31 : Distribution des cas selon l'âge de début de l'asthme.....	93
Figure 32 : Répartition des cas selon les antécédents d'atopie familiale.....	94
Figure 33 : Répartition des cas selon la notion d'atopie personnelle.....	95
Figure 34 : Répartition des cas selon les comorbidités allergiques.....	96
Figure 35 : Répartition des cas selon le stade de la rhinite allergique.....	97
Figure 36 : Répartition des cas selon la notion de rhino-sinusite.....	98
Figure 37 : Répartition des cas selon les antécédents chirurgicaux pour polypose naso-sinusienne...	98

Figure 38 : Répartition des cas selon les comorbidités non allergiques.....	99
Figure 39 : Répartition des cas selon la notion d'HTA et de diabète.....	100
Figure 40 : Diagramme en boîtes de l'indice de masse corporelle selon le sexe.....	101
Figure 41 : Distribution des cas selon l'obésité abdominale (norme européenne) et par sexe.....	102
Figure 42 : Diagramme en boîtes du VEMS en pré-bronchodilatation selon le sexe.....	103
Figure 43 : Répartition des cas selon le VEMS.....	103
Figure 44 : Diagramme en boîtes du CVF en pré-bronchodilatation selon le sexe.....	104
Figure 45 : Diagramme en boîtes du VEMS/CVF en pré-bronchodilatation selon le sexe.....	105
Figure 46 : Diagramme en boîtes du VEMS après bronchodilatation selon le sexe.....	105
Figure 47 : Répartition des cas selon le VEMS.....	106
Figure 48 : Répartition des cas selon le VEMS.....	106
Figure 49 : Diagramme en boîtes du CVF après bronchodilatation selon le sexe.....	107
Figure 50 : Diagramme en boîtes du VEMS/CVF après bronchodilatation selon le sexe.....	108
Figure 51 : Diagramme en boîtes du VEMS avant et après bronchodilatation.....	108
Figure 52 : Répartition des cas selon le VEMS avant et après bronchodilatation.....	109
Figure 53 : Diagramme en boîtes du CVF avant et après bronchodilatation.....	110
Figure 54 : Diagramme en boîtes du VEMS/CVF avant et après bronchodilatation.....	110
Figure 55 : Répartition des effectifs des cas selon la réversibilité du VEMS et le sexe.....	111
Figure 56 : Répartition des cas selon les résultats de la TDM Thoracique.....	113
Figure 57 : Répartition des cas selon le taux d'éosinophiles.....	114
Figure 58 : Evaluation du contrôle de l'asthme selon GINA et ACT.....	114
Figure 59 : Répartition des cas selon l'exacerbation et par sexe.....	115
Figure 60 : Répartition des cas selon la fréquence d'exacerbation.....	116
Figure 61 : Répartition des cas selon la notion d'hospitalisation et le sexe.....	117
Figure 62 : Répartition des cas selon le nombre d'hospitalisation antérieure.....	118
Figure 63 : Répartition des cas selon le traitement et le sexe.....	119
Figure 64 : Répartition des cas selon les différentes associations thérapeutiques	120
Figure 65 : Répartition des cas selon la technique d'inhalation et par sexe.....	121
Figure 66 : Répartition des cas selon l'observance du traitement.....	122
Figure 67 : Répartition de la fréquence des cas adressés en consultation spécialisé.....	123
Figure 68 : Répartition de l'IMC chez les cas d'apnée du sommeil selon le sexe.....	124
Figure 69 : Répartition du score SF36 avant prise en charge.....	125
Figure 70 : Evaluation du 1er contrôle de l'asthme selon GINA et ACT.....	127
Figure 71 : Consommation des dispositifs d'inhalation par rapport aux doses prescrites.....	128
Figure 72 : Evaluation du 1er contrôle selon la technique d'inhalation.....	129
Figure 73 : Répartition des cas selon l'observance du traitement au 1er contrôle.....	130
Figure 74 : Répartition des cas selon le suivi régulier en consultation au 1er contrôle.....	131
Figure 75 : Evaluation du 2ème contrôle de l'asthme selon GINA et ACT.....	132
Figure 76 : Consommation des dispositifs d'inhalation par rapport aux doses prescrites.....	132
Figure 77 : Evaluation du 2ème contrôle selon la technique d'inhalation.....	133
Figure 78 : Evaluation du 2ème contrôle selon l'observance du traitement.....	134
Figure 79 : Répartition des cas selon le suivi régulier en consultation au 2ème contrôle.....	135
Figure 80 : Evaluation du 3ème contrôle de l'asthme selon GINA et ACT.....	136
Figure 81 : Consommation des doses en rapport avec les ordonnances au 3ème contrôle.....	136
Figure 82 : Evaluation du 3ème contrôle selon la technique d'inhalation.....	137
Figure 83 : Evaluation du 3ème contrôle selon l'observance du traitement.....	138
Figure 84 : Répartition des cas selon le suivi régulier en consultation au 3ème contrôle.....	139
Figure 85 : Evaluation du 4ème contrôle de l'asthme selon GINA et ACT.....	140

Figure 86 : Consommation des doses en rapport avec les ordonnances au 4ème contrôle.....	140
Figure 87 : Evaluation du 4ème contrôle selon la technique d'inhalation.....	141
Figure 88 : Evaluation du 4ème contrôle selon l'observance du traitement.....	142
Figure 89 : Répartition des cas selon le suivi régulier en consultation au 4ème contrôle.....	143
Figure 90 : Répartition des cas selon la réponse au suivi spécialisé pour la rhinite allergique.....	144
Figure 91 : Répartition des cas selon la réponse au suivi spécialisé pour la rhino-sinusite chronique...	145
Figure 92 : Répartition des cas selon la réponse au suivi spécialisé pour RGO.....	146
Figure 93 : Répartition des cas selon la réponse au suivi spécialisé pour apnée du sommeil.....	147
Figure 94 : Répartition des cas selon la réponse au suivi psychologique.....	148
Figure 95 : Répartition des cas selon la réponse au suivi chez le kinésithérapeute.....	149
Figure 96 : Répartition des cas selon le nombre de comorbidités associées.....	150
Figure 97 : Répartition des cas selon les comorbidités associées.....	152
Figure 98 : Impact de la prise en charge de l'asthme selon l'ACT.....	153
Figure 99 : Impact de la prise en charge de l'asthme selon l'ACT.....	154
Figure 100 : Impact de la prise en charge de l'asthme selon le nombre d'exacerbations.....	155
Figure 101 : Impact de la prise en charge de l'asthme selon le nombre d'hospitalisation.....	156
Figure 102 : Répartition du score SF36 après prise en charge.....	157
Figure 103 : Répartition du score SF36 avant et après prise en charge.....	158
Figure 104 : Caractéristiques cliniques et fonctionnelles des ASNC.....	161
Figure 105 : Courbe ROC de l'âge et le non contrôle de l'asthme sévère.....	165
Figure 106 : Diagramme en points interactifs de l'âge et le non contrôle de l'asthme sévère.....	166
Figure 107 : Courbe ROC du VEMS pré-bronchodilatation et le non contrôle de l'asthme sévère.....	167
Figure 108 : Diagramme en points interactifs du VEMS pré-bronchodilatation et le non contrôle de l'asthme sévère.....	167
Figure 109 : Courbe ROC du VEMS/CVF pré-bronchodilatation et le non contrôle de l'asthme sévère	168
Figure 110 : Diagramme en points interactifs du VEMS/CVF pré-bronchodilatation et le non contrôle de l'asthme sévère.....	169
Figure 111 : Diagramme de Forest plot des facteurs de risque liés au non contrôle de l'asthme sévère en analyse multifactorielle.....	171

GLOSSAIRE DES ABRÉVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique
ACT	Test de contrôle de l'asthme
ACQ	Questionnaire du contrôle de l'asthme
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AREA	Allergic rhinitis and its impact on asthma
ASNC	Asthme sévère non contrôlé
ASNC SDG	Asthme sévère selon définition GINA
ATS	American Thoracic society
BDNF	brain-derived neurotrophic factor
Bla g1	Blattella germanica
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CD34	Cluster de différenciation 34
CML	Cellule musculaire lisse
CMLB	Cellule musculaire lisse bronchique
CPT	Capacité pulmonaire totale
CRF	Capacité résiduelle fonctionnelle
CRP	Protéine C réactive
CSI	Corticostéroïdes inhalé
CSO	Corticostéroïdes oraux
DCV	Dysfonctionnement des cordes vocales
DDB	Dilatations des bronches
ECG	Electrocardiogramme
ECP	Protéine cationique des éosinophiles
EFR	Exploration fonctionnelle respiratoire
EPO	éosinophile peroxydase
ERS	European Respiratory society
FENO	Fraction expirée du monoxyde d'azote
FcεRI	Récepteur IgE de haute affinité
Fig	Figure
GATA-3	Facteur de transcription spécifique aux lymphocytes T agissant en trans GATA-3
GINA	Global initiative for asthma
GM-CSF	Facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages
GWAS	Etudes d'association pan génomique (Genome Wide Association Study)
HRB	Hyper réactivité bronchique
ICAM -1	Intercellular adhesion molecules 1
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
ILC	Cellules lymphoïdes innées
IFN-γ	Interferon- γ
IgE	Immunoglobuline E

IgG	<i>Immunoglobuline G</i>
IgM	<i>Immunoglobuline M</i>
IL	<i>Interleukine</i>
IL-1	<i>Interleukine 1</i>
I-1b	<i>Interleukine 1 b</i>
IL-3	<i>Interleukine 3</i>
IL-4	<i>Interleukine 4</i>
IL-5	<i>Interleukine 5</i>
IL-6	<i>Interleukine 6</i>
IL-8	<i>Interleukine 8</i>
IL-9	<i>Interleukine 9</i>
IL-10	<i>Interleukine 10</i>
IL-12	<i>Interleukine 12</i>
IL-15	<i>Interleukine 15</i>
IL-7	<i>Interleukine 17</i>
IL-17A	<i>Interleukine 17A</i>
IL-17F	<i>Interleukine 17F</i>
IL-18	<i>Interleukine 18</i>
IL-19	<i>Interleukine 19</i>
IL-21	<i>Interleukine 21</i>
IL-22	<i>Interleukine 22</i>
IL-25	<i>Interleukine 25</i>
IL-33	<i>Interleukine 33</i>
ILC	<i>Cellules lymphoïdes innées</i>
ILC 1	<i>Cellules lymphoïdes innées du groupe 1</i>
ILC 2	<i>Cellules lymphoïdes innées du groupe 2</i>
ILC 3	<i>Cellules lymphoïdes innées du groupe 3</i>
IMC	<i>Indice de masse corporelle</i>
LABA	<i>B2-mimétique à longue durée d'action</i>
LBA	<i>Lavage broncho-alvéolaire</i>
LAMA	<i>Anticholinergiques de longue durée d'action</i>
LT	<i>Leucotriène</i>
LTD4	<i>leucotriène D4</i>
LTC4	<i>Leucotriène C4</i>
LTRA	<i>Leucotriène</i>
MBP	<i>Protéine de liaison majeure, major binding protein</i>
MHC II	<i>Complexe majeur d'histocompatibilité II</i>
MIP-1	<i>Protéine inflammatoire des macrophages-1</i>
NGF	<i>Nerve growth factor</i>
OMS	<i>Organisation mondiale de la santé</i>
PN	<i>Polynucléaire</i>
PAF	<i>Facteur d'activation plaquettaire</i>
PG	<i>Prostaglandine</i>
PGD2	<i>Prostaglandine D2</i>
PGE2	<i>Prostaglandine E2</i>
PRO-BNP	<i>pro-brain natriuretic peptide</i>
RA	<i>Rhinite allergique</i>

RGO	<i>Reflux gastro-oesophagien</i>
RORgt	<i>Expression du récepteur orphelin lié à l'acide rétinoïque gt</i>
RSC	<i>rhinosinusite chronique</i>
SABA	<i>β2 mimétique de courte durée d'action</i>
SAS	<i>Syndrome d'apnée du sommeil</i>
STAT3	<i>Facteur de transcription 3</i>
SP	<i>Substance P</i>
TBM	<i>Trachéobronchomalacie</i>
T CD4	<i>Lymphocyte T à cluster de différenciation 4</i>
TCD8	<i>Lymphocyte T à cluster de différenciation 8</i>
TDM	<i>Tomodensitométrie</i>
TENOR	<i>Registre de l'étude de cohorte américaine</i>
TGF	<i>Facteur de croissance transformant</i>
TGF-β	<i>Facteur de croissance transformant- β</i>
Th1	<i>Lymphocyte T helper 1</i>
Th2	<i>Lymphocyte T helper 2</i>
Th17	<i>Lymphocyte T helper 17</i>
TLR	<i>Récepteurs Toll-like</i>
TNK	<i>Lymphocyte Natural Killer</i>
Treg	<i>Lymphocyte T régulateur</i>
TNF	<i>Facteur de nécrose tumoral</i>
TNF-α	<i>Facteur de nécrose tumoral- α</i>
TSLP	<i>Lymphopoïétine stromale thymique</i>
VCAM-I	<i>Molécule d'adhésion des cellules vasculaires</i>
VEGF	<i>Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire</i>
VEMS	<i>Volume expiratoire maximal par seconde</i>

CHAPITRE I
INTRODUCTION

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes. Elle se manifeste par des symptômes variables comme une respiration sifflante, des essoufflements, une sensation d'oppression thoracique, une toux persistante. La limitation du débit d'air peut devenir persistante plus tard(1).

L'asthme est un problème mondial de santé : 334 millions de personnes sont asthmatiques(2). La prévalence globale de l'asthme est de 4,3% chez les adultes et peut atteindre 21% chez les enfants. Cependant, ces prévalences mondiales sont très certainement biaisées car de grands écarts sont constatés entre les pays, et la prévalence de l'asthme dans les pays sous-développés est largement sous-estimée(3).

La majorité des patients souffre d'asthme léger ou modéré, bien contrôlé par le traitement de référence, notamment par le recours régulier à des corticostéroïdes inhalés, combinés à des beta-2-agonistes inhalés de courte ou longue durée d'action. Cependant, il existe un sous-groupe de patients asthmatiques chez qui même des doses élevées de ces médicaments échouent à contrôler la maladie. Ces patients sont classés comme ayant un asthme sévère(4).

L'asthme sévère a un intérêt important pour la communauté scientifique et plusieurs groupes de chercheurs dans le monde se penchent actuellement sur cette question.

Les raisons de ce grand intérêt sont nombreuses.

- Tout d'abord, environ 5 à 10% des asthmatiques sont incontrôlés. Ces patients souffrent d'asthme sévère et ils sont responsables d'un fardeau socio-économique pertinent, en termes de coûts directs liés à leurs traitements et les coûts indirects liés à l'aggravation de la qualité de vie et à l'incapacité de travail. Ces patients représentent 50 % des coûts totaux de l'asthme (5) (6)
- Une autre raison réside dans la pathogenèse de l'asthme sévère : il faut une meilleure compréhension étant donné que la plupart des mécanismes sous-jacents à la sévérité de l'asthme et à la résistance au traitement ne sont toujours pas clairs.

Recueillir des éléments de caractérisation de la maladie (cliniques, épidémiologiques, caractéristiques fonctionnelles et inflammatoires) peut aider à définir les phénotypes d'asthme sévère et les différencier de ceux liés à une inadhérence au traitement, ou

d'un asthme mal contrôlé secondaire à la mauvaise prise en charge des comorbidités et au même temps améliorer la prise en charge thérapeutique (7).

- La troisième raison c'est l'identification du groupe de patients souffrant d'asthme sévère non contrôlé répondant mal au traitement standard, chez qui souvent un contrôle acceptable des symptômes n'est atteint que par la prise régulière de corticostéroïdes oraux (CSO) qui sont connus pour leurs effets secondaires.

Et malgré ce fardeau socio-économique, une estimation de l'impact réel de l'asthme sévère non contrôlé est obtenue jusqu'à présent uniquement dans des centres sélectionnés avec registres dans certains pays (Italie, Royaume Uni, Belgique, USA.....)

Des données sur l'ensemble des régions du monde ne sont pas disponibles. Plusieurs pays ont peu d'expérience et de données sur la maladie.

Le besoin d'information se fait sentir afin de mieux gérer et traiter ces patients asthmatiques.

CHAPITRE II
GÉNÉRALITÉS - DÉFINITIONS

1. Définition de l'asthme

« L'asthme est une maladie hétérogène habituellement caractérisé par une inflammation chronique des voies aériennes.

Il est défini par une histoire de symptômes respiratoires : les sifflements, la dyspnée, l'oppression thoracique et la toux qui peuvent varier avec le temps en fréquence et en intensité ,associés à une obstruction bronchique »(1).

Il y a eu une évolution dans la définition de la maladie asthmatique, car avant d'arriver au concept d'hétérogénéité, l'asthme a été considéré comme une maladie unique depuis des années.

Puis des études récentes ont de plus en plus porté sur son hétérogénéité. La caractérisation de cette hétérogénéité a favorisé le concept selon lequel l'asthme est constitué de phénotypes de groupements cohérents de caractéristiques. Les phénotypes de l'asthme étaient initialement axés sur des combinaisons de caractéristiques cliniques mais ils évoluent maintenant pour établir un lien entre la biologie et le phénotype(8).

2. Définition de l'asthme sévère

Grace à des multiples études descriptives, un sous-groupe de patients asthmatiques a été identifié chez qui des doses élevées de médicaments échouent à contrôler la maladie. Ce sous-groupe souffre d'une forme plus sévère de la maladie asthmatique, ces patients sont classés comme souffrant d'un « asthme difficile à` traiter », « asthme résistant au traitement », « asthme corticoïde´ dépendant », « asthme instable », etc. (9).

Et c'est depuis 2002, que la sévérité de l'asthme a été appréciée en combinant un score de sévérité clinique et un score de traitement au moment de l'évaluation(10).

En 2021, le GINA a clarifié la définition de l'AS « c'est un asthme qui n'est pas contrôlé malgré une dose élevée de bêta-agoniste à longue durée d'action (LABA) + CSI ou qui nécessite une dose élevée de CSI-LABA pour rester contrôlé ».

Cette définition sépare deux entités, un asthme sévère contrôlé où les symptômes sont maîtrisés et un asthme sévère non contrôlé où les symptômes ne sont pas maîtrisés avec exacerbations et altération de la fonction respiratoire) (11).

Cette notion de contrôlé ou pas est bien mise en évidence par la définition de L'ATS de l'AS en 2014 et actualiser dans les recommandations ATS/ERS 2019 :

Nécessité de traitement de niveau 4-5 selon les recommandations GINA au cours de l'année précédente pour être contrôlé.

- ✓ CI à doses forte et B2LA ou ALT/théophylline.
- ✓ Ou CS per os plus de 50% de l'année.
- ✓ Ou non contrôlé malgré ce traitement.

Les critères de non contrôlé (1 critère au moins) sont :

1. Mauvais contrôle des symptômes (ACQ, ACT).
2. Exacerbation sévère fréquente au moins 2 cures de CS per os (>3jours) l'année précédente.
3. Exacerbation graves ; au moins une hospitalisation, un séjour en réanimation ou ventilation mécanique.
4. *Trouble ventilatoire obstructif après arrêt des bronchodilatateurs avec VEMS < 80% (12).*

Aussi le GINA a bien mis en avant que le diagnostic de l'asthme sévère est rétrospectif et qu'il est un sous-groupe de l'asthme difficile à traiter.

L'asthme difficile à traiter «est un asthme qui n'est pas contrôlé malgré la prescription de corticostéroïdes inhalés (CSI) à dose moyenne ou élevée avec un deuxième contrôleur (généralement LABA) ou avec un CSO d'entretien, ou qui nécessite un traitement à dose élevée pour maintenir le contrôle des symptômes et réduire le risque d'exacerbation. cela ne signifie pas qu'il s'agit d'un patient difficile, dans de nombreux cas, l'asthme peut sembler difficile à traiter en raison de facteurs modifiables tels qu'une technique d'inhalation incorrecte, une mauvaise adhérence, le tabagisme ou des comorbidités, ou parce que le diagnostic est incorrect»(1).

L'asthme sévère « est un sous-ensemble de l'asthme difficile à traiter. Il s'agit d'un asthme qui n'est pas contrôlé malgré l'observance d'un traitement par ICS-LABA à haute dose optimisée maximale et d'une gestion des facteurs contributifs, ou qui s'aggrave lorsque le traitement à haute dose est diminué. À l'heure actuelle, par conséquent, l'asthme sévère est une étiquette rétrospective, parfois appelée asthme

réfractaire sévère car il est défini comme étant réfractaire au traitement par inhalation à haute dose. Cependant, avec l'avènement des thérapies biologiques, le mot réfractaire n'est plus approprié.

L'asthme n'est pas classé comme grave s'il s'améliore nettement lorsque les facteurs contributifs tels que la technique d'inhalation et l'observance sont pris en compte»(1).

CHAPITRE III
EPIDÉMIOLOGIE

1. Dans le monde

Dans la littérature épidémiologique descriptive (estimer la prévalence) et analytique (préciser les facteurs de risque), la sévérité de l'asthme a été définie de façon très variable. En général, ce sont des critères isolés qui ont été utilisés, comme les symptômes l'hospitalisation pour asthme, la fonction ventilatoire, le niveau de traitement l'absentéisme professionnel ou scolaire, et la limitation de l'activité. Il existe peu de données sur la prévalence de l'asthme sévère à partir d'enquêtes conduites dans la population générale chez les adultes. Les critères de sévérité utilisés ont été basés essentiellement sur la fréquence des symptômes et l'hospitalisation. La prévalence de l'asthme sévère par rapport à la population asthmatique variait de 8 à plus de 40 %. La prévalence dans la population générale variait selon les études de 3 à 6 %.(13)

En 2005 :La prévalence exacte des patients atteints d'« asthme sévère » n'est pas bien connue, mais se situe probablement entre 1 et 20 % de la population totale d'asthmatiques, en fonction de la définition choisie(4)

Le GINA(14) a publié une étude de HEKKING et coll (15) qui démontre que 17,4 % de la population asthmatique totale avait un asthme difficile à contrôler, défini comme un asthme non contrôlé malgré la prescription de forte doses de traitement. Cependant, seulement 20,5% de ces patients étaient adhérents à leur prescription de CSI à forte dose et ont eu une technique d'inhalation correcte, correspondant à seulement 3,6% de la population total des asthmatiques. Cela suggère que la prévalence des asthmes sévère réfractaires, tel que défini par le consensus international, pourrait être plus faible.

Ce manque d'information sur ce groupe de patients a poussé la création récente de registre collectant les cas d'asthme sévère dans certains pays :

Registre de l'étude de cohorte américaine « TENOR »(16) : une étude de cohorte prospective observationnelle multicentrique, a été lancée en 2001. Elle a inclus 4756 adultes, adolescents et enfants atteints d'asthme sévère ou difficile à traiter, suivis deux fois par an et pendant trois ans. Ce qui a permis de mieux comprendre cette population sous-étudiée. Un large éventail d'évaluations démographiques, cliniques, et sur auto-questionnaire a été réalisées au cours de la période de suivi.

Registre Belge de l'asthme sévère : est un registre électronique regroupant les données démographiques, cliniques, fonctionnelles et inflammatoires des asthmatiques sévères, visant à améliorer la prise de conscience de la maladie et ses différents sous

phénotypes et à proposer des outils pour optimiser les soins. Les analyses transversales de ce registre incluaient 350 asthmatiques sévères provenant de 9 centres belges, avec au moins un an de suivi(17).

Le registre Web italien sur l'asthme sévère non contrôlé : comprend des données démographiques, cliniques, fonctionnelles et inflammatoires ; il vise à sensibiliser les ASNC, à identifier des phénotypes spécifiques et à promouvoir des soins optimaux.il y a eu le recensement de Quatre cent quatre-vingt-treize patients adultes de 27 centres italiens (recrutés en 2011-2014) ont été analysés(18).

Registre du royaume uni sur l'asthme dit « réfractaire »(19) : ce registre plus complet que les précédents, crée en 2006 au Royaume-Uni par la British Thoracic Society, analyse exhaustivement le phénotype de la maladie.

Cette étude englobe 4 centres incluant 382 patients présentant asthme sévère non contrôlé. Grâce à ce registre utilisant une évaluation standardisée on a pu recueillir les caractéristiques phénotypiques de ces patients.

2. En Algérie

En 2008 la prévalence de l'asthme en Algérie est de 3,1% chez l'adulte et de 4,1% chez l'enfant selon l'étude AIRMAG (Asthme Insights and Reality in Maghreb)(20), qui est la première étude de prévalence conduite en population générale dans les 3 pays du Maghreb (Algérie, Maroc et Tunisie).

L'Algérie possède un consensus national élaboré par la Société Algérienne de Pneumophtisiologie de l'asthme depuis 1999, celui-ci est mis régulièrement à jour selon les recommandations internationales OMS, GINA adapté au contexte Algérien, cependant nous n'avons pas de chiffre sur l'asthme sévère, et les portes sont ouvertes pour le faire.

CHAPITRE IV
MÉCANISMES DE L'ASTHME

1. Du phénotype à l'endotype

1.1. Phénotype de l'asthme

L'asthme est une maladie hétérogène. Disséquer cette hétérogénéité contribue à notre compréhension de la pathogenèse de la maladie et développement de nouvelles stratégies thérapeutiques, notamment en cas d'asthme sévère non contrôlé.

Les caractéristiques observables cliniques de la maladie asthmatique (phénotype), était la première approche, qui nous a pousser à essayer de comprendre mécanismes sous-jacents (endotype) qui sont complexes et représentent une multitude d'aspects

Les patients asthmatiques ne forment pas une population homogène. Le terme « asthme » désigne davantage un syndrome qu'une maladie unique. Les premières descriptions des phénotypes de l'asthme ont mis en opposition deux sous-groupes de patients : les patients asthmatiques allergiques (appelé asthme extrinsèque) et les patients asthmatiques non allergiques (appelé asthme intrinsèque). D'autres méthodes de classification basées sur d'autres variables cliniques ont caractérisé l'asthme précoce et tardif, l'asthme induit par l'exercice physique, l'asthme lié à l'obésité et l'asthme lié au tabagisme, toutefois toutes ces méthodes ne sont pas étayées par des études longitudinales (8)(Figure1).

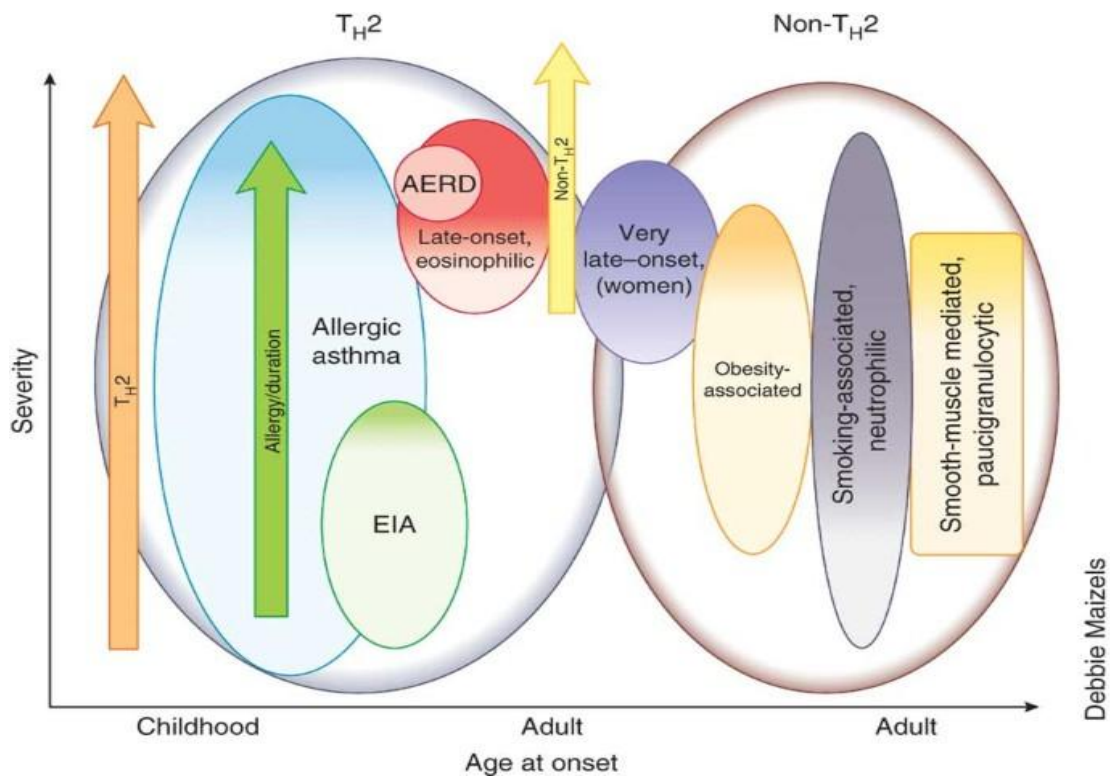


Figure 1 : Groupement théorique de phénotypes d'asthme émergeant basés sur la distinction entre le TH2 et l'asthme et non-TH2 d'après Wenzel SE(8)

Il y a une étude menée par Moore et al sur la cohorte du Severe Asthma Research Program (SARP) a pu, sur un ensemble de 34 variables numériques, qualitatives et composites, séparer des patients asthmatiques non-fumeurs sévères et non sévères en 5 clusters :

- Un cluster de jeunes patients atopiques ou avec un asthme de début précoce avec fonction respiratoire préservée.
- Un cluster de patients plus âgés atopiques ou avec asthme de début précoce avec fonction respiratoire préservée.
- Un cluster de patientes âgées de la cinquantaine, présentant une obésité et un asthme de début tardif.
- Un cluster de patients asthmatiques sévères, atopiques ou avec asthme de début précoce.
- Un cluster de patientes asthmatiques sévères peu atopiques, avec asthme de début tardif (21).

Cette étude a démontré que L'utilisation d'un arbre décisionnel de classement s'appuyant sur des variables simples telles que le VEMS pré -bronchodilatateur, le VEMS post bronchodilatateur et l'âge de début de l'asthme permettait de regrouper 80 % des patients dans leurs véritables clusters.

Une autre étude de cluster réalisée par Haldar et al. c'est intéressée aux phénotypes d'asthme dans des populations d'asthmatiques modérés (soins de premier recours) et sévères (soins de deuxième recours) (22). Ils ont ainsi pu décrire, dans ces 2 populations, la présence de 2 phénotypes communs :

- Un groupe de patients atopiques ayant un asthme de début précoce.
- Un groupe de patients obèses ayant un asthme de début tardif.

Ils ont aussi pu mettre en évidence la présence de 2 phénotypes spécifiques à l'asthme sévère :

- Un groupe de patients ayant un asthme de début précoce avec des symptômes prédominants.
- Un groupe de patients ayant un asthme de début tardif avec une inflammation éosinophilique prédominante.

Si ces études de clusters semblent prometteuses, il a néanmoins été montré que l'évolution clinique, notamment le nombre moyen d'exacerbations, ne différait pas significativement entre ces principaux clusters chez une population de patients

asthmatiques sévères (23). Il semble que ces clusters ne soient donc pas discriminants sur le plan de la prédiction de la survenue d'exacerbations.

On note néanmoins l'importance de certaines données cliniques au sein des caractères des grands phénotypes d'asthme que sont l'âge de début des symptômes, le morphotype, le terrain atopique, mais aussi l'association à d'autres atteintes, notamment ORL (**Figure 2**) (24).

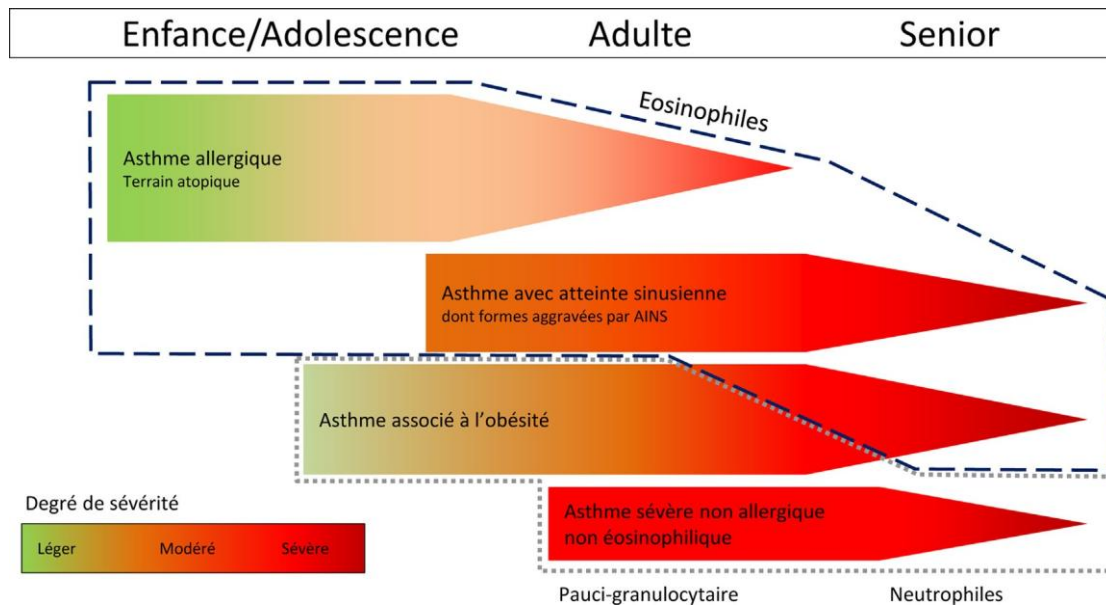


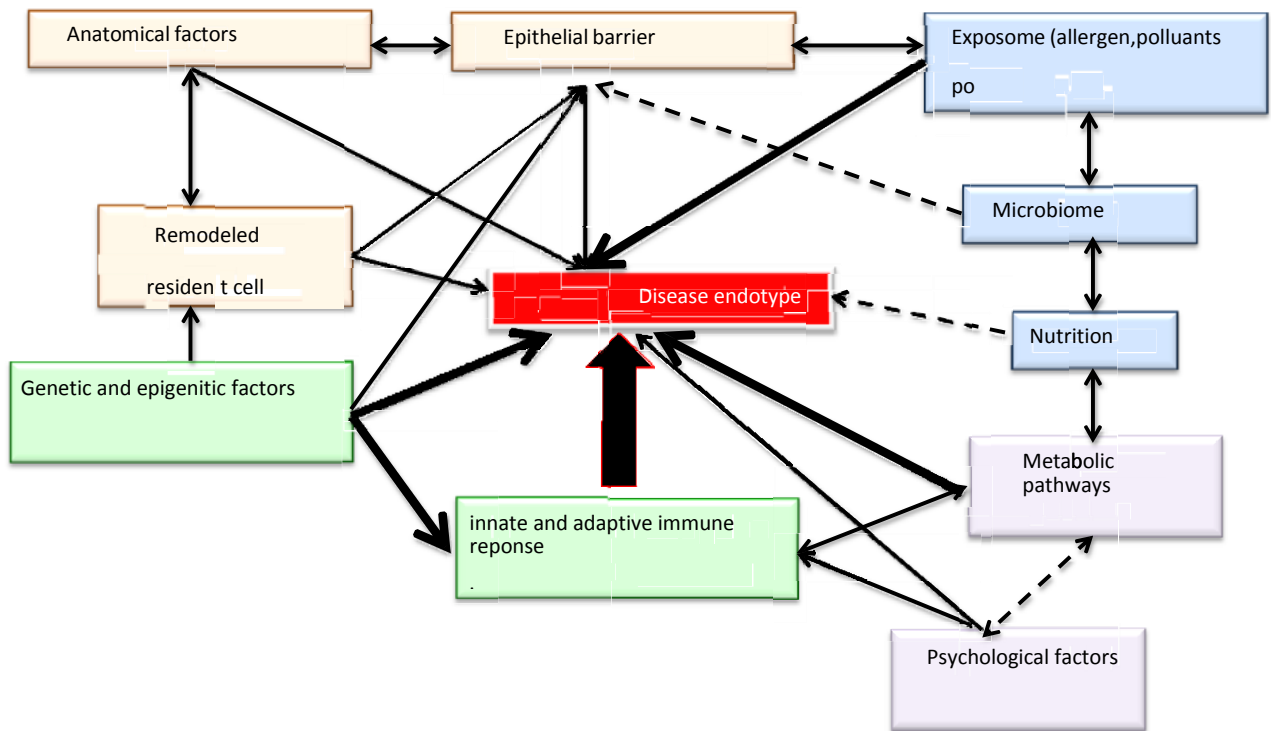
Figure2 : Phénotypes dans l'asthme d'après Hassoun et al (24)

1.2. Endotype de l'asthme

Les phénotypes de l'asthme, bien que pertinent sur le plan clinique, dressent le tableau de l'ensemble des caractéristiques observables des patients mais ne permettent pas la compréhension des mécanismes immunologiques, des anomalies physiopathologiques et inflammatoires à l'origine de ces symptômes. Ces différents phénotypes de l'asthme décrit selon la sévérité, l'origine de la maladie ou la réponse aux traitements reflète pourtant l'hétérogénéité des mécanismes impliqués. Le terme « endotype » désigne le sous-type d'une maladie défini par un mécanisme fonctionnel ou pathophysiologique distinct.

Pour caractériser un endotype de l'asthme, il est nécessaire de prendre en compte un grand nombre de facteurs : la réponse immunitaire innée et adaptative, le génome du patient, son exposition à certains facteurs comme des pathogènes respiratoires ou des polluants, le microbiome du patient, les facteurs psychosociaux ainsi que les voies métaboliques (**Figure 3**).

L'objectif d'un endotype est de définir des biomarqueurs simples permettant d'établir à quel endotype appartient le patient et de développer de nouvelles thérapies ciblant des composants précis et adaptés au patient (25)



(25)Figure3 :Le réseau complexe d'endotypes en asthme sévère, d'après Agache I et al(25)

2. Génétique

L'asthme est considéré comme une maladie polygénique, ce qui signifie que plusieurs gènes sont inclus dans les divers mécanismes menant au développement des différents phénotypes de la maladie. Une percée dans le domaine de la génétique de l'asthme s'est produite après l'introduction d'études d'association pan génomique à grande échelle (GWAS). Qui est une analyse de nombreuses variations génétiques chez une cohorte d'individus, afin d'étudier leurs corrélations avec des traits phénotypiques. L'identification des facteurs génétiques qui augmentent le risque de l'asthme peut donner un aperçu : des causes de la maladie, des mécanismes et, à terme de nouvelles cibles pour la thérapeutique de l'asthme.

Une étude d'association pangénomique a permis l'identification de 128 mononucléotides indépendants associés à l'asthme. Ces polymorphismes génétiques peuvent se trouver dans des régions codantes ou plus souvent non codantes du génome. Dans ce dernier cas, ils peuvent modifier l'expression de gènes. Les 128

polymorphismes mononucléotidiques associés à l'asthme régulent l'expression de 161 gènes dont 16, situés dans des régions codantes et pourraient modifier la fonctionnalité de la protéine (26) Les gènes impliqués concernent l'immunité innée et l'immuno-régulation (récepteur de reconnaissance des pathogènes, cytokines immuno-régulatrices, facteur de transcription STAT3, molécules impliquées dans la présentation antigénique et récepteur de la prostaglandine E2), la différenciation et la fonction des cellules Th2 (IL-4, IL-13, GATA-3), l'immunité épithéliale et mucoale (chimiokines, peptides antimicrobiens, intégrité de la barrière épithéliale), et enfin le remodelage bronchique (TNF- α , TGF- β)(27)

Ces études (GWAS) ont permis d'identifier des points communs concernant la prédisposition génétique entre l'asthme et d'autres maladies. Par exemple, il existe des preuves que 17q21 est un locus de risque pour le développement de l'asthme infantile. Le même locus est associé au développement de la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, diabète de type 1 et polyarthrite rhumatoïde. Il existe d'autres gènes partagés entre l'asthme et des maladies telles que l'hypertension artérielle, la maladie cœliaque et les troubles de santé mentale et l'obésité (exemple : 16p11.2 gènes, TNF-alpha, ADRB2, VDR, PRKCA, commun entre l'asthme et l'obésité). Parallèlement, des données sur les prédicteurs génétiques du développement de la sensibilisation allergique, de la rhinite allergique et de la dermatite atopique ont également été recueillies (exemples le gène C11ORF30, et le gène CLEC16A sont retrouvés dans l'asthme, rhinite allergique et la dermatite atopique)(28).

Les études génétiques ont démontré aussi que L'architecture génétique de l'asthme sévère est similaire à celle de l'asthme léger, suggérant que la sévérité de l'asthme n'est pas liée à des altérations du génome

La plus récente étude sur l'association de gravité de l'asthme à l'échelle du génome, menée chez plus de 57 000 individus, a démontré significativement des associations pour 25 locus, dont trois non précédemment associés à l'asthme : GATA3, MUC5AC et KIAA1109 (29).

Il faut signaler que La majorité des GWAS à ce jour se concentrent sur les populations caucasiennes, bien que l'ethnicité joue un rôle important dans la modulation de l'évolution de la maladie. L'extension des cartes GWAS permettra une construction plus précise des modèles de prédiction des risques polygéniques et des statistiques GWAS

appariées à la population. En effet, cela est absolument nécessaire si l'on considère que l'asthme est une maladie mondiale à travers toutes les races et tous les continents

3. Epigénétique

« L'épigénétique est l'étude des changements d'activité des gènes, donc des changements de caractères, qui sont transmis au fil des divisions cellulaires ou des générations, sans faire appel à des mutations de l'ADN. »(30)

Par analogie, on peut rapprocher le couple (génétique – épigénétique) à l'écriture et à la lecture d'un livre.

Les phénomènes épigénétiques comportent la méthylation de l'ADN (modulation de l'expression du gène par méthylation du promoteur), la modification des histones (modulation de la transcription du gène par modification de son exposition) les micro-ARN (modulation de la traduction des ARN messagers par appariement).

Ces phénomènes régulent l'expression des gènes sans qu'il y ait d'altération de la séquence des nucléotides.

Par exemple, dans les cellules T CD4, la sensibilisation allergique est capable d'induire la déméthylation du gène codant pour l'interleukine 4 (IL4) dans sa région promotrice, contribuant ainsi au développement d'une inflammation allergique des voies respiratoires. Et une méthylation différentielle de l'ADN au niveau du promoteur régions du locus IL4 ou interféron g (IFN-g) a été observée entre les patients asthmatiques et les individus non asthmatiques

L'épithélium des voies aériennes est le premier point de contact avec les déclencheurs qui se produisent de la vie in utero jusqu'à l'âge adulte (tabac, stress, aéro-allergènes, infections virale...). Celles-ci peuvent avoir des effets à court et à long terme sur profils d'expression des gènes des voies aériennes par méthylation de l'ADN, modification de l'histone et expression d'ARN non codante. Ces changements épigénétiques modifient l'accessibilité du génome aux facteurs de transcription et la traduction des ARNm entraînant une inflammation chronique des voies respiratoires(31)

4. Cellules et médiateurs de l'inflammation

4.1 Rôle de la cellule dendritique et du lymphocyte T dans l'initiation de la réponse allergique :

4.1.1 La cellule dendritique :

Lorsque l'allergène pénétré dans les voies aériennes, il interagit en premier lieu avec les cellules dendritiques présentes dans les voies aériennes. Ce processus de sensibilisation aux

allergènes inhalés débute très tôt dans l'existence, dans les premiers mois de la vie, et conduira ou non au développement de la maladie allergique. La cellule dendritique, présentatrice d'antigène, joue un rôle clé dans l'initiation de la réponse allergique. Elle forme au niveau de la muqueuse bronchique un réseau très dense de cellules capable de capturer les antigènes (allergènes) inhalés puis, après un processus complexe de dégradation de l'antigène, de sélectionner les structures peptidiques qui seront, en liaison avec les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC II), présentées au lymphocyte T. La cellule dendritique doit ensuite migrer vers les ganglions médiastinaux ou elle induit la prolifération lymphocytaire T et ultérieurement la différenciation en T helper 1 (Th1) et T helper 2 (Th2). Néanmoins, deux types de population de cellules dendritiques aux effets opposés ont été décrits : les cellules myéloïdes pro-inflammatoires et les cellules plasmacytoïdes, productrices d'IFN- γ et capables d'induire la tolérance antigénique(32).

4.1.2 Le lymphocyte

A. Lymphocyte B : Le rôle du lymphocyte B a été établi de longue date par la mise en évidence de la synthèse d'IgE spécifiques d'allergènes dans l'asthme allergique.

B. Lymphocyte T

On a longtemps pensé que l'anomalie princeps qui conduisait à l'asthme résidait dans un déséquilibre entre les réponses Th1 et Th2. Cependant, dans les modèles animaux d'asthme allergique, les lymphocytes Th1 ne sont ainsi pas toujours protecteurs et l'IFN- γ , cytokine Th1, est également produite au cours de la sensibilisation allergique. La découverte du rôle des sous-populations lymphocytaires Th17, Treg et *Natural killer*(T-NK) démontre à présent que le paradigme Th1/Th2 ne peut à lui seul rendre compte de la complexité de la réponse inflammatoire dans l'asthme(33).

Les Th1 participent au développement des réactions d'hypersensibilité retardée et se caractérisent par une production prédominante d'interféron- γ (IFN γ) ; les Th2, par l'intermédiaire des cytokines et interleukine IL4 et IL-13, renforcent la production d'IgE mais aussi, via l'IL-5, la différenciation et l'activation des éosinophiles. Le rôle de certaines lymphokines dans la réaction inflammatoire allergique est mieux connu :

L'IL-4 : favorise la production par les cellules B des IgE, ainsi que la différenciation mastocytaire et augmente aussi l'expression du VCAM-1 sur la cellule endothéliale.

L'IL-5 joue un rôle essentiel dans la différenciation, l'activation et l'augmentation de survie des éosinophiles

A l'inverse, d'autres cytokines modulent négativement l'inflammation allergique :

l'IL-10 a une origine ubiquitaire et apparait essentiellement comme une cytokine anti-inflammatoire puissante.

L'IL-12 : produite par le monocyte, la cellule dendritique et la cellule NK, joue un rôle majeur dans l'orientation Th1.

L'IL-13 partage de nombreuses activités biologiques avec l'IL-4, notamment l'induction et la synthèse d'IgE. Elle exerce aussi une certaine activité anti-inflammatoire directe ;

l'IL-9 favorise l'éosinophilie bronchique et l'hyperréactivité bronchique. Elle induit aussi une expression accrue des chimiokines au niveau des cellules épithéliales pulmonaires(34).

C.Lymphocytes T régulateurs

Chez l'individu sain, l'exposition à un allergène induit une tolérance du système immunitaire nécessaire au maintien de l'homéostasie tissulaire, qui nécessite la différenciation de lymphocytes CD4+ ou CD8+ en cellules Treg. Dans le cas contraire, les cellules CD4+ sont polarisées par défaut vers un phénotype Th2, ce qui favorise le développement de l'atopie. Les lymphocytes Treg, polarisés en présence d'IL-10 et de transforming growth factor (TGF- β), cytokines anti-inflammatoires qu'ils deviennent alors capables de produire, sont définis par leur fonction immunosuppressive plus que par leur profil de sécrétion cytokinique. Ils inhibent en particulier la prolifération des lymphocytes CD4+ induite par l'allergène ainsi que leur production d'IL-5. De plus, les Treg expriment la molécule cytotoxique T lymphocyte antigen 4 (CTLA4) qui permet la déplétion des lymphocytes T auto réactifs.

Des études chez la souris ont montré leur capacité à interférer avec la fonction des cellules dendritiques. Dans l'asthme allergique, il existe un déficit du nombre et/ou de l'activité des Treg, notamment chez les asthmatiques sévères instables, comparativement à des asthmatiques moins sévères ou sévères mais stables, ce qui suggère un rôle modulateur des Treg dans l'intensité des symptômes et la survenue d'exacerbations. La présence d'IL-4, probablement produite par des cellules de l'immunité innée, dont les basophiles et les éosinophiles, au niveau de la muqueuse bronchique, empêcherait l'induction des cellules Treg à l'arrivée de l'antigène et favoriserait la polarisation des lymphocytes CD4+ vers un phénotype Th2(33).

D.Lymphocytes Th17

Les lymphocytes Th17, qui produisent de l'IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-21 et TNF, participent à la défense contre les pathogènes extracellulaires (bactériens) et l'infection

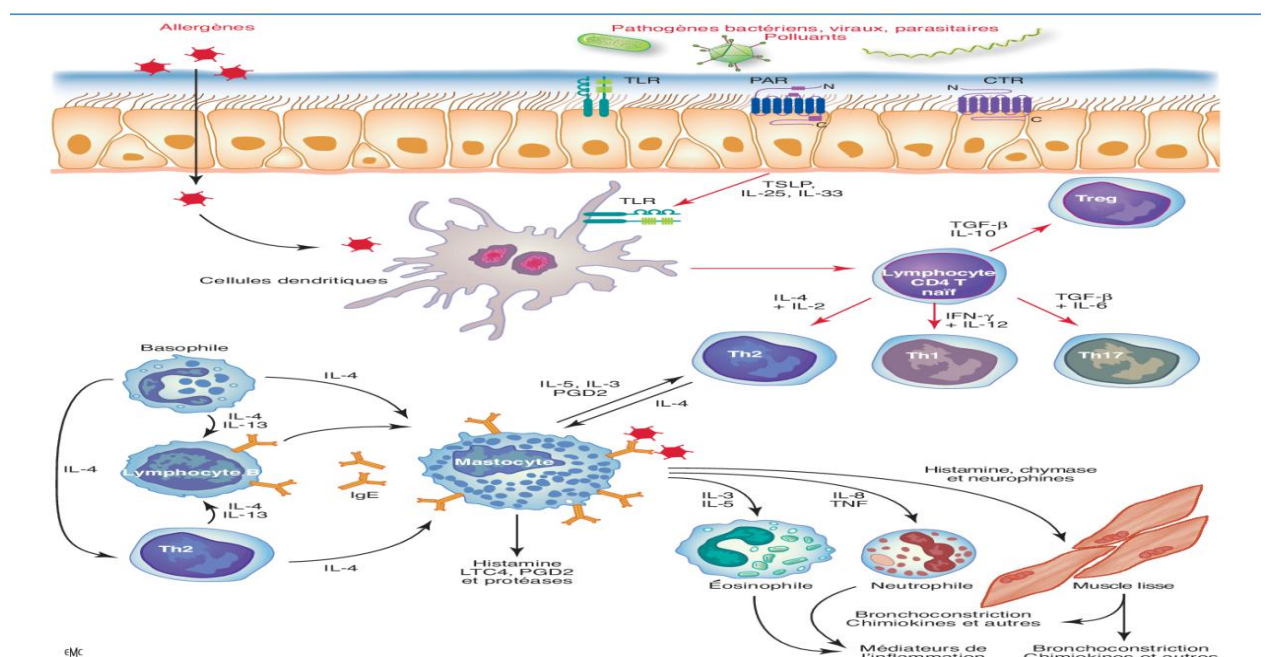
fongique et sont en particulier impliqués dans l'auto-immunité. Ils ont également été détectés dans les biopsies bronchiques d'asthmatiques. Outre les cellules Th17, les sources d'IL-17 incluent les lymphocytes $\gamma\delta$, les cellules NK, les neutrophiles et les macrophages. L'expression de l'IL-17 est associée avec la présence de neutrophiles au niveau des voies aériennes et à l'importance de l'hyperréactivité bronchique. Les Th17 majorent l'inflammation éosinophile bronchique induite par les antigènes.

Les cellules Th17 et Treg ont donc des effets opposés, pro- et anti-inflammatoires respectivement, et ces deux populations exercent l'une sur l'autre un contrôle réciproque. Le TGF- β seul favorise une réponse de type Treg quand, associé à l'IL-6, il favorise plutôt une réponse Th17(33) .

E. Autres populations lymphocytaires

Les lymphocytes NK invariants (NK-T) produisent les cytokines IL-4 et IFN- γ en forte quantité, régulant la fonction d'un grand nombre de cellules comme les cellules dendritiques, les lymphocytes B et les lymphocytes T « conventionnels ». Néanmoins, leur implication dans le développement de l'asthme fait l'objet de discussions.

Enfin, la présence de cellules CD8+ au niveau des voies aériennes des sujets asthmatiques, atopiques ou non atopiques, est bien documentée. Ces cellules produisent d'ailleurs alors des quantités augmentées d'IL-4, d'IL-5 et d'IFN- γ (33),(Figure 4)



1. Initiation et entretien de la réaction inflammatoire dans l'asthme de l'adulte. TLR: Toll like receptors; PAR: protease-activated receptors;

Figure 4 : Initiation et entretien de la réaction inflammatoire dans l'asthme de l'adulte d'après Létuvé, C. Taillé

F. Cellules lymphoïdes innées

Au cours de la dernière décennie, l'image complète du rôle des cellules lymphoïdes innées (ILC) a été progressivement révélée. Les ILC sont classées en 3 groupes en fonction de leurs facteurs de transcription et de leurs schémas de production de cytokines, qui reflètent les sous-ensembles de cellules T auxiliaires. Contrairement aux cellules T et aux cellules B, les ILC n'ont pas de récepteurs antigéniques. Ils répondent rapidement à de multiples facteurs dérivés des tissus, tels que les cytokines et les alarmines, et produisent de multiples cytokines pro-inflammatoires et immunorégulatrices. Il a été rapporté que les cytokines dérivées des ILC sont importantes pour l'induction et la régulation de l'inflammation.

Les cellules lymphoïdes innées (ILC) sont des cellules immunitaires récemment identifiées qui ont une morphologie lymphoïde mais manquent de récepteur d'antigène. Au lieu de la stimulation antigénique, les ILC répondent rapidement à de multiples facteurs dérivés des cellules, tels que les cytokines, qui sont produits par d'autres cellules en réponse aux modèles moléculaires associés aux agents pathogènes et aux modèles moléculaires associés aux dommages, ce qui conduit à leur désignation comme innée.

Les ILC se développent à partir de progéniteurs lymphoïdes communs dans le foie et les os du fœtus moelle et dépendent de la signalisation des récepteurs de la chaîne g commune et du facteur de transcription Id2.1-3.

Ils sont classés en 3 sous-populations différentes, à savoir les cellules lymphoïdes innées du groupe 1 (ILC1), les cellules lymphoïdes innées du groupe 2 (ILC2) et les cellules lymphoïdes innées du groupe 3 (ILC3), qui ressemblent à des sous-ensembles de cellules TH, selon leurs modèles distincts de production de cytokine et les facteurs de transcription (**Figure5**).

- Les ILC1, qui ressemblent aux cellules TH1, sont définies par la production de la cytokine de type 1 IFN- γ et l'expression du facteur de transcription T-box (T-bet) et ont été impliquées dans l'immunité contre les agents pathogènes intracellulaires, tels que les virus et les bactéries intracellulaires.

Les ILC du groupe 1 comprennent 2 populations différentes : les cellules tueuses naturelles classiques (cNK) et les ILC1s. Les cellules cNK et les ILC1 produisent de l'IFN- γ lors de l'activation avec IL-12, IL-15 et IL-18.

- Les ILC2, qui sont phénotypiquement similaires aux cellules TH2, sont définies par la production des cytokines de type 2 IL-4, IL-5, IL-9 et IL-13 et l'expression de GATA-

3. Bien que GATA-3 ait été déclaré indispensable pour le développement du récepteur IL7 de tous les sous-ensembles ILC α1 (ILC1, ILC2 et ILC3), à l'exclusion des cellules cNK, 16,17 c'est une exigence fonctionnelle pour le développement des ILC2.

- Les ILC2 peuvent être activées par diverses cytokines, telles que l'IL-33, l'IL-25, la lymphopoïétine stromale thymique (TSLP), et IL-1β, 18,19 ainsi que la prostaglandine D2 (PGD2) et le leucotriène D4 (LTD4).
 - Les ILC2 induisent inflammation éosinophile des voies respiratoires indépendante de l'immunité acquise lors de l'activation par des cytokines dérivées de l'épithélium, telles que l'IL-33(**Figure6**)
 - Les ILC2 ont été impliquées dans l'immunité contre les helminthes, les maladies allergiques et la réparation des tissus.
- Les ILC3, qui ressemblent aux cellules TH17, sont définies par la production d'IL-17A et d'IL-22 et par l'expression du récepteur orphelin lié à l'acide rétinoïque γt (RORγt) et ont été impliquées dans l'immunité contre les bactéries extracellulaires et les maladies auto-immunes.

Fait intéressant, les ILC présentent une plasticité fonctionnelle en réponse aux signaux environnementaux, ce qui leur permet de réagir rapidement aux changements environnementaux. Par exemple, les ILC2 se différencient en ILC1 lors de la stimulation par l'IL-12, tandis que les ILC1 redeviennent les ILC2 lors de la stimulation par l'IL-4, qui se trouve dans le tissu nasal chez les patients atteints de rhinosinusite chronique avec polypes nasaux. Ces résultats suggèrent que les ILC pourraient recevoir des signaux spécifiques dérivés des tissus en réponse à différents types phénotypes avec des capacités effectrices spécialisées(35)







Group 1 ILC	T-bet Eomes	 cNK	IL-12 IL-15 IL-18	perforin granzyme IFN- γ	VIRUS INFECTION CHRONIC INFLAMMATION
	T-bet	 CD103 ⁺ ILC1	IL-12 IL-15 IL-18	IFN- γ	
	T-bet	 CD127 ⁺ ILC1	IL-12 IL-18	IFN- γ	
Group 2 ILC	GATA-3	 ILC2	IL-1 γ IL-25 IL-33 TSLP PGD ₂ LTD ₄	IL-4 IL-5 IL-9 IL-13 Areg	HELMINTH INFECTION ALLERGIC DISEASES
					Group 3 ILC
ROR γ t	 NCR ⁻ ILC3	IL-1 γ IL-23	IL-17A IL-22 IFN- γ GM-CSF	CHRONIC INFLAMMATION	
ROR γ t	 NCR ⁺ ILC3	IL-1 γ IL-23	IL-22 IFN- γ GM-CSF		

Figure 5 : Sous-ensembles effecteurs d'ILC, d'après Morita H et al(35)

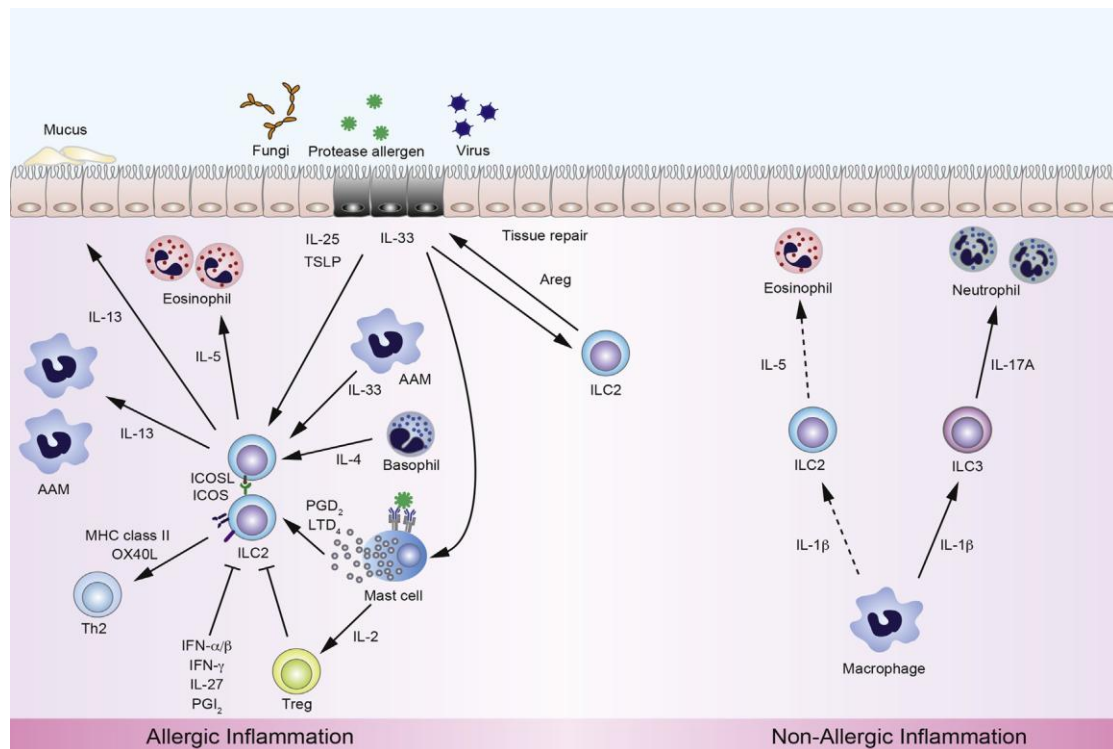


Figure 6: Rôles des ILC dans l'inflammation allergique et non allergique des voies respiratoires, d'après Morita H et al(35)

4.2 Rôles des cellules inflammatoires non lymphocytaires dans l'asthme

4.2.1.- Mastocyte : Le mastocyte reste classiquement la cellule << starter >> de la réaction allergique. Il est présent tout au long de l'arbre respiratoire, prédominant dans la sous-muqueuse, et sont aussi trouvés dans la couche musculaire lisse

Les mastocytes jouent un rôle important dans les réactions inflammatoires médiées par les IgE : ces derniers présents à la surface des mastocytes en se fixant sur les récepteurs FcεRI, provoquant la dégranulation des mastocytes et la libération de médiateurs inflammatoires (histamine, tryptase, TNF...), la libération d'histamine entraîne une bronchoconstriction, un œdème des voies aériennes et une hypersécrétion de mucus.

les mastocytes peuvent également être activés par d'autres mécanismes indépendants des IgE, tels le récepteur du complément, les TLR et l'IL-33 (33) (figure 7)

4.2.2.- Basophile : Les basophiles sont les granulocytes les plus rares qui représentent moins de 1 % des leucocytes du sang périphérique, tout comme les mastocytes, ont un rôle clé dans la maladie allergique.

Ils sont souvent considérés comme les homologues circulants des mastocytes, bien qu'ils infiltreront également les tissus et les liquides dans lesquels baignent la surface des muqueuses. L'activation des basophiles lorsqu'un complexe allergène-IgE se lie aux

récepteurs de haute affinité pour les IgE (FcεRI) à la surface cellulaire (36), et aussi par action directe des cytokines (IL-3 et IL-33)(37)

Ils entraînent la libération de puissants médiateurs de l'inflammation et de la bronchoconstriction : histamine, cytokine (IL4, IL 13) sécrétion de chimiokine, synthèse des médiateurs lipidiques (LTC4...) (37).

Ils sont également impliqués dans la différenciation Th2 des lymphocytes T, via leur sécrétion d'IL-4 (33) (**Figure7**)

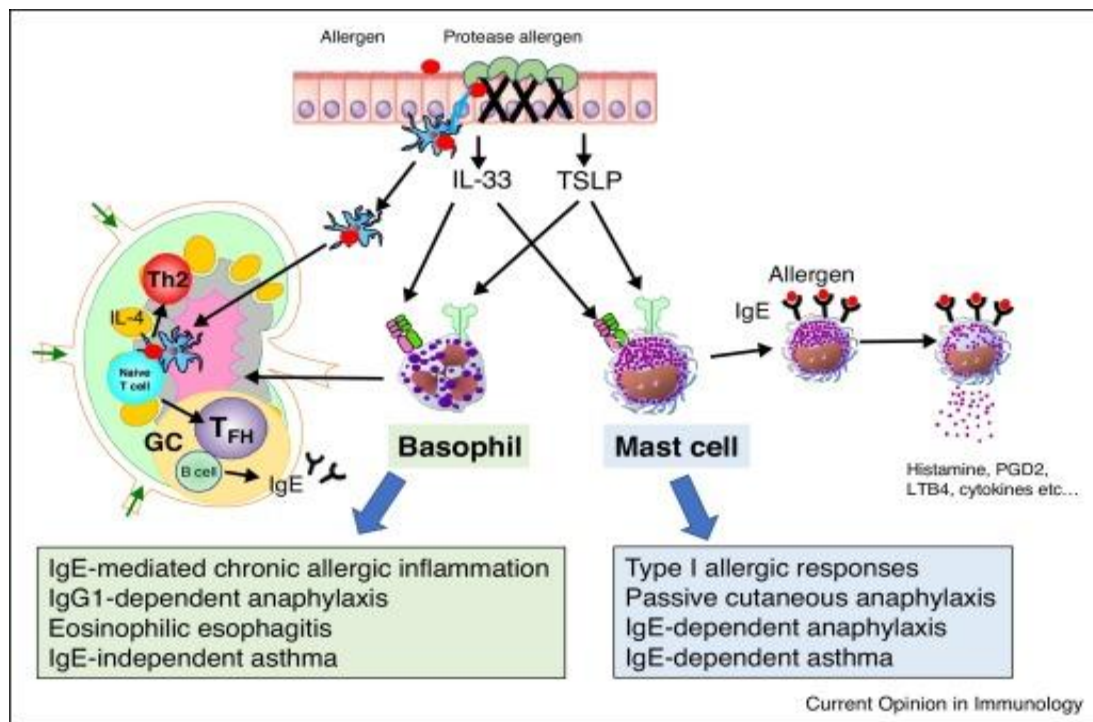


Figure 7 : Rôle différent des mastocytes et des basophiles dans les réponses allergiques d'après Kubo M et al(37)

4.2.3 Eosinophile :

La présence d'éosinophiles dans les voies aériennes est un des éléments les plus caractéristiques de l'asthme, mais qui n'est pas retrouvé chez tous les patients. Le nombre d'éosinophiles dans les voies aériennes des patients asthmatiques corrèle cependant avec la sévérité de la maladie(38).

La très grande majorité des asthmatiques présente une infiltration bronchique à polynucléaires éosinophiles (38). Cependant, contrairement aux mastocytes et aux lymphocytes T, les éosinophiles n'infiltrant pas la couche musculaire lisse. En effet, la tryptase mastocytaire empêche leur recrutement par la CML, en clivant de manière

sélective les chimiokines CCL11 (Eotaxine) et CCL5 (RANTES) (39). Les polynucléaires éosinophiles sont originaires de la moelle osseuse hématopoïétique, dérivés de précurseurs CD34+. Leur maturation se déroule également dans la moelle osseuse, notamment sous l'effet de l'IL-5 (40)(41).

Les médiateurs impliqués dans la différenciation, l'activation et la migration des éosinophiles du sang vers la muqueuse bronchique sont aussi mieux connus. L'IL-3, le GM-CSF et l'IL-5 sont des facteurs de croissance pour l'éosinophile. L'IL-5 permet aussi une survie prolongée par inhibition de l'apoptose de l'éosinophile

Les éosinophiles actifs libèrent de multiples médiateurs liés au granule ou résultant d'une activation membranaire, Les protéines du granule de l'éosinophile, notamment la major binding protein (MBP), et l'éosinophile peroxydase (EPO). L'éosinophile génère aussi des dérivés de l'acide arachidonique comme le PAF, le LTB4 et le LTC4. Il intervient donc dans les phénomènes de bronchoconstriction et dans l'augmentation de la perméabilité vasculaire. Enfin, il sécrète de nombreuses cytokines (IL-1, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, GM-CSF, TGF, TNF, MIP1, IL-4 et RANTES). Tous ces médiateurs contribuent à l'installation des phénomènes d'obstruction bronchique et de l'hyperactivité bronchique(34).

4.2.4 Neutrophile

Au cours des exacerbations sévères d'asthme, on observe une augmentation de l'inflammation de type neutrophile et éosinophile, le taux de neutrophiles étant proportionnellement plus important. Ceci est probablement lié à la corticothérapie inhalée qui, en réduisant l'éosinophilie, augmente en effet le taux de neutrophiles en favorisant leur survie et la production d'IL-8. La présence de neutrophiles dans les voies aériennes est associée à une inflammation systémique plus importante et à une sévérité plus grande de la maladie, comparativement à des patients ayant une inflammation à prédominance éosinophile.(33)

4.2.5 Macrophage

jouent un rôle à la fois dans le système immunitaire inné et acquis(42). Dans le cas d'une réponse immunitaire innée, ils phagocytent les pathogènes (43). Dans le cas d'une réponse immunitaire acquise ils présentent les antigènes aux lymphocytes T et libèrent des cytokines (42). Les allergènes peuvent activer les macrophages des voies respiratoires via les récepteurs de faible affinité pour les IgE. Une fois activés, ces macrophages produisent des cytokines inflammatoires (TNF α et l'IL-6)(43)

Enfin, il existe un taux accru de radicaux libres de l'oxygène, libérés par le macrophage chez l'asthmatique, corrélé à la sévérité de la maladie et de l'éosinophilie du LBA(44)

4.3 Rôle des cellules résidentes dans l'inflammation bronchique de l'asthme

4.3.1 Les cellules épithéliales : des voies respiratoires représentent la première ligne de défense des poumons contre les bactéries, la pollution et les allergènes. Elles expriment à leur surface de nombreux récepteurs (PRR) et sont donc capables de détecter et de répondre à des molécules à la surface des bactéries ou libérées suite à des lésions tissulaires, au stress ou à la mort cellulaire. L'activation des cellules épithéliales mène, entre autres, à la libération de médiateurs inflammatoires dont l'IL-25, l'IL-33, la cytokine TSLP et le GM-CSF qui attirent et activent d'autres cellules immunitaires (45).

4.3.2 Les cellules sécrétoires

sont situées au niveau de l'épithélium et sécrètent du mucus dans les voies respiratoires (46). Dans des modèles expérimentaux d'asthme, il a été observé que l'IL-4 et l'IL-13, qui sont des cytokines Th2 sécrétées par les lymphocytes, stimulent l'hypersécrétion de mucus(47) et la métaplasie des cellules sécrétoires(48) , causant des bouchons de mucus retrouvés chez la plupart des patients avec un asthme conduisant au décès (49).

4.3.3 La cellule endothéliale

La cellule endothéliale dans la pathologie allergique intervient dans les phénomènes de vasomotricité et vasopreméabilité. Cette augmentation de perméabilité aux fluides et aux protéines participe à l'œdème bronchique et à l'augmentation de la viscosité du mucus, avec pour conséquence une aggravation des phénomènes d'obstruction bronchique. L'accumulation de liquide en situation péribronchiolaire majore notamment la résistance des voies aériennes. Les facteurs impliqués dans ces phénomènes sont multiples : histamine, leucotriènes, produits de l'éosinophile comme l'ECP et la MBP, le Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (vascular endothelial growth factor) (VEGF). Plus récemment, d'autres fonctions ont été attribuées à la cellule endothéliale dans la pathologie allergique respiratoire : production de puissants agents vasomoteurs et pro- inflammatoires ; intervention dans les phénomènes d'activation cellulaire ; intervention dans les phénomènes de recrutement des leucocytes. Chez l'homme allergique et asthmatique, on note une surexpression d'ICAM-1 et, à un moindre degré,

d'E-sélectine et de VCAM-1 sur l'endothélium de la muqueuse bronchique comparée aux témoins sains(34)

5. Immunité innée et adaptative

C'est ainsi qu'en établissant que les lymphocytes Th1 producteurs d'IL2 et d'IFN- γ étaient antagonistes de lymphocytes Th2 producteurs d'IL-4, d'IL-5, et d'IL-13, on montrait à la fin des années 80 que selon le type de lymphocyte T prédominant au cours de la réaction inflammatoire, les caractéristiques de celle-ci seraient différentes. En effet, l'IFN- γ est la cytokine clé responsable de l'activation des cellules cytotoxiques, que ce soit les lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques et les cellules NK, tandis que l'IL-4 et l'IL-13 sont les cytokines responsables de la commutation isotypique des lymphocytes B vers la production d'IgE et que l'IL-5 est indispensable à l'activation des éosinophiles. De ces propriétés des cytokines, on pouvait raisonnablement déduire que les réactions inflammatoires où prédominent cytotoxicité et phagocytose seraient gouvernées par des lymphocytes Th1 tandis que les réactions allergiques seraient orchestrées par les lymphocytes Th2.

L'observation que les lymphocytes Th1 et Th2 inhibent mutuellement leur développement a conduit à l'« hypothèse hygiéniste » pour expliquer l'augmentation de la prévalence des maladies allergiques dans les pays développés ou en voie d'industrialisation : l'exposition répétée aux agents infectieux pendant l'enfance voire même pendant l'accouchement [, polariserait le système immunitaire, initialement de type Th2, vers un phénotype Th1, conférant par là une protection vis à vis du développement de l'allergie et de l'asthme. L'amélioration de l'hygiène de vie favoriserait donc une polarisation du système immunitaire vers le développement de réponses Th2(33)

Or, près d'un tiers des asthmatiques n'est pas allergique. On sait également que la plupart des exacerbations d'asthme sont liées à des virus respiratoires, qui impliquent les cellules de l'immunité innée et que pour un grand nombre de patients une infection virale semble jouer un rôle dans le déclenchement de la maladie, à l'âge adulte comme dans la petite enfance. Il est clair à présent que des anomalies de l'immunité adaptative comme de l'immunité innée participent, dans un mécanisme complexe, à la genèse puis à l'entretien de la réaction inflammatoire bronchique.(33)

La découverte de nouvelles sous-classes de lymphocytes T et notamment du rôle immunomodulateur des lymphocytes T régulateurs (Treg) et des cellules Th17, a rendu

le paradigme Th1/Th2 ou infections/allergie désormais simpliste. De plus, on sait à présent que les allergènes et les agents microbiens peuvent induire des réponses immunitaires identiques. Ainsi, un allergène majeur comme Der p2 (acarien) a, par exemple, une structure et des fonctions similaires à celles d'un composant du récepteur membranaire TLR4/CD14/MD2. Les TLR semblent donc des structures capables de coordonner les réponses immunitaires, adaptatives ou innées, considérées jusque-là comme distinctes. Des altérations de la signalisation liée à ces TLR seraient donc capables de favoriser le développement de l'allergie (33).

6. Phénotypes du microbiome

Auparavant considéré comme un environnement stérile, il est maintenant évident que la colonisation pulmonaire va de pair avec la colonisation microbienne de toutes les autres surfaces internes et externes du corps. Représentant la première relation avec l'environnement extérieur, les premiers mois de vie après la naissance sont cruciaux pour la formation d'une communauté microbienne stable préservant la santé du corps humain. Il y a une évidence scientifique croissante suggérant un impact essentiel de la composition sur le développement de l'asthme et le phénotype de la maladie.

Les microbiomes des voies respiratoires supérieures, des poumons et de l'intestin sont des facteurs de risque ou protecteurs pour l'asthme sévère. Les éléments pertinents comprennent la diversité et la richesse des taxons, et leur interaction avec le système immunitaire local inné et adaptatif, et les cellules résidentes et avec d'autres facteurs de risque tels que l'obésité, la pollution ou le tabagisme(50)(51)(52). Les mécanismes de protection comprennent action anti-inflammatoire ou immunomodulatrice.

Le microbiote intestinal a un impact supplémentaire sur le risque d'asthme surtout quand elle associée à l'obésité par le biais de produits métaboliques tels que l'histamine ou les acides gras à chaîne courte. La microbiologie des voies aériennes est significativement moins diversifiée et plus dissemblable dans l'asthme neutrophile que dans l'asthme éosinophile. La présence de neutrophiles dans l'expectoration, mais pas les éosinophiles, étaient significativement confirmée par plusieurs mesures. Chez les patients souffrant d'asthme neutrophile, il y a une plus grande abondance de taxons pathogènes et une diminution des *Streptococcus*, *Gemella* et *Porphyromonas*. Cette baisse est confirmée dans le sputum neutrophilique, qui apparaît comme un fort prédicteur de la composition du microbiote. La diversité fongique est significativement

plus faible dans T2 high, avec des genres fongiques enrichis tels que Trichoderma, tandis que Penicillium était enrichi chez les sujets atopiques (29)

7. Rôle du système nerveux

La neuro-inflammation est un facteur de risque important dans la pathogenèse des maladies allergiques et de l'asthme. Les neurones sensoriels vagues représentent l'innervation afférente dominante des voies respiratoires et aux poumons. Surtout le sous-ensemble non myélinisé de nerfs afférents – les fibres C –qui sont impliqués dans l'hyperréactivité bronchique. Une stimulation des récepteurs TRP des nerfs sensitifs des voies respiratoires par la pollution, les produits chimiques, le froid l'air et d'autres déclencheurs induit la libération locale de neuropeptides sensoriels tels que la tachykinine, substance P (SP). En conséquence, les patients asthmatiques présentent des niveaux accrus de SP en lavage bronchoalvéolaire, crachats et plasma. Les neuropeptides favorisent l'inflammation des voies respiratoires, la bronchoconstriction et la sécrétion de mucus(53).

Le système immunitaire affecte le système neuronal également. Dans l'inflammation allergique chronique, divers médiateurs de l'inflammation tels que l'histamine et la PGE2 sont libérées par les mastocytes, les cellules T et cellules dendritiques. Ces médiateurs augmentent la sensibilité des neurones avec libération de neuropeptides, NGF et BDNF. Ce qui va augmenter l'inflammation neurogène(54)

8. Endotype TH2 high et Th2 low

L'amélioration de la compréhension des mécanismes immunologiques et moléculaires impliqués dans l'asthme a permis de séparer 2 principaux endotypes : TH2 high (asthme avec une immunité élevée de type 2) et TH2 low (asthme non éosinophilique)

8.1 TH2 high

L'inflammation T2 est définie par la production des cytokines IL-4, IL-5 et IL-13 et se caractérise par une réaction allergique et/ou éosinophilique. Elle englobe les réponses Th2 (adaptative avec reconnaissance spécifique antigénique) et liée aux cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2) (innée sans reconnaissance spécifique antigénique)(27)

8.1.1 Asthme éosinophilique allergique

L'un des archétypes de l'asthme éosinophilique est l'asthme allergique. Celui-ci se caractérise par le développement d'une réponse adaptative lymphocytaire Th2 à l'encontre d'antigènes aériens. Elle entraîne, par le biais de la sécrétion de certaines IL,

notamment l'IL-4, IL-5 et l'IL-13, une inflammation chronique des voies aériennes à prédominance d'éosinophile (24). Et entraîne aussi entraîne la commutation de l'isotype des cellules B et la synthèse de l'IgE, qui se lie aux récepteurs IgE de haute affinité des mastocytes, conduisant à l'activation des mastocytes à la suite de la réticulation des IgE par les allergènes (3)

Il s'agit d'une forme d'asthme se développant principalement dans l'enfance et l'adolescence. Ces sujets présentent ou ont présenté le plus souvent d'autres pathologies du cortège allergique telles que la dermatite atopique, l'allergie alimentaire et la rhinoconjonctivite, s'inscrivant dans une réelle « marche atopique ».(24)

8.1.2 Asthme éosinophilique non allergique

. L'endotype éosinophilique se caractérise par une inflammation bronchique prédominante à éosinophiles (Fig. 2). Il est associé à une élévation significative des polynucléaires éosinophiles recueillis sur une expectoration induite (>2 %). La réalisation des expectorations induites étant généralement réservée aux centres experts, d'autres biomarqueurs ont été explorés avec une utilisation préférentielle de l'éosinophilie sanguine (>0,5 G/L) comme biomarqueur principal de cet endotype (14).

les cellules lymphoïdes innées produisent l'interleukine-5 et l'interleukine-13 en réponse à la prostaglandine D2 et aux alarmines dérivées de l'épithélium, l'interleukine-33, l'interleukine-25 et la lymphopoiétine stromique thymique libérée après les dommages épithéliaux par les polluants et les microbes.(3)

Parmi les asthmes éosinophiliques non allergiques, certaines formes spécifiques se distinguent. On peut citer notamment l'asthme associé à la polypose naso-sinusienne et aggravé par les anti-inflammatoires non stéroïdiens, représentant environ 7 % des patients asthmatiques. Ces formes sont volontiers plus sévères avec altération de la qualité de vie, notamment par les troubles ORL (anosmie, obstruction nasale, etc.).

Outre l'implication des cellules de l'immunité adaptative, des données récentes suggèrent que la source des cytokines de type 2 pourrait être rattachée à certaines cellules de l'immunité innée telles que les cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC-2) indépendamment du statut allergique. Il existe généralement une bonne sensibilité aux corticoïdes inhalés et systémiques chez les patients présentant une inflammation éosinophile secondaire à une inflammation de type 2. Néanmoins, chez les patients asthmatiques sévères présentant un phénotype éosinophilique, des mécanismes de résistance encore mal compris semblent se développer et limiter l'efficacité de ces

traitements au long cours. Par ailleurs, même en cas de persistance d'une relative corticosensibilité, le recours prolongé à la corticothérapie systémique n'est pas exempt d'effets secondaires, même à des posologies a priori mineurs (24).

8.2 Th2 low

On pourrait donc en déduire que l'absence d'inflammation Th2 dans l'asthme non éosinophile se traduit par un taux bas d'éosinophile dans les expectorations (< 3%), une concentration diminuée d'éosinophiles sanguins (< 300/mm³) sur plusieurs prélèvements successifs et une valeur de FeNO inférieure à 50 ppb. Néanmoins, cette définition en miroir n'a pas fait l'objet d'un consensus pour l'instant, et certains paramètres clinico-biologiques permettent de cerner les caractéristiques des principaux phénotypes d'asthme non éosinophile(55)

Il a été décrit chez l'adulte et l'enfant mais il est mal compris(3) La maladie T2-low était initialement considérée comme une entité assez rare dans le contexte de l'asthme sévère ; cependant, des données récentes indiquent qu'elle peut affecter jusqu'à un tiers des sujets asthmatiques (17)

3 entités sont décrites :

8.2.1 L'asthme à neutrophiles

Certains patients présentent une maladie à prédominance neutrophile avec libération de cytokines à partir des cellules T helper 1, T helper 17 cellules, ou lymphoïdes innés de type 3, avec activation des macrophages et libération de chimiokines neutrophiles telles que C-X-C motif chemokine ligand 8. Cependant, avec bronchectasie comme comorbidité commune de l'asthme sévère chez l'adulte, une réponse neutrophilique pourrait refléter la colonisation ou les effets des corticostéroïdes sur la promotion de la survie des neutrophiles et la suppression de l'immunité de type 2, entraînant une élévation de l'immunité de type 1 ou de type 17 (3)

Les mécanismes qui conduisent l'inflammation éosinophile et l'asthme non éosinophile peuvent se produire de concert, conduisant à une inflammation granulocytaire mixte ou des changements dans le profil inflammatoire au fil du temps.(3)

La neutrophilie des voies aériennes peut coexister avec une éosinophilie, ce qui démontre, s'il en était besoin, les chevauchements entre phénotypes et les interactions entre différents types de cellules inflammatoires dans l'asthme. Habituellement, les corticostéroïdes sont peu efficaces chez ces patients, ce qui limite considérablement les options thérapeutiques. L'interaction entre neutrophiles et inflammation Th17 semble

importante, mais une molécule ciblant l'IL-17 (le brodalumab) n'a pas montré de résultats probants dans le cadre d'essais cliniques. Une étude a suggéré que l'administration à long terme d'un antibiotique de type macrolide (par exemple, la clarithromycine) permet de réduire l'activation des polynucléaires neutrophiles des voies aériennes, de diminuer les concentrations d'IL-8 et d'améliorer la qualité de vie, sans modifier cependant le contrôle de l'asthme ni le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS). Une seconde étude clinique a montré l'effet préventif modéré d'un autre macrolide (l'azithromycine) sur la survenue d'exacerbations d'asthme chez des sujets dont les taux d'éosinophiles sanguins et les valeurs de FeNO n'étaient pas élevés (55)

8.2.2 L'asthme lié à l'obésité

Un certain nombre d'arguments sont en faveur d'un phénotype d'asthme spécifique de début tardif, aux alentours de 40 ans, avec une prédominance chez la femme. La sensibilité aux pneumallergènes est rarement détectée, alors que les symptômes d'asthme sont en général bruyants. Néanmoins, pour une raison inconnue, le recours aux soins d'urgence ou les hospitalisations en réanimation sont particulièrement rares dans ce groupe de patients. Il n'existe pas à l'heure actuelle de marqueur biologique standard pour l'asthme lié à l'obésité, même si certains travaux font état d'une inflammation impliquant des médiateurs tels que la leptine et l'adiponectine. À l'instar des autres phénotypes d'asthme non éosinophiles, la prise en charge médicale se caractérise par une corticorésistance.(55)

Mécanismes physiopathologiques

Rôle des adipokines : Les adipokines, comme la leptine ou l'adiponectine, sont des cytokines sécrétées par le tissu adipeux, dont le rôle dans l'asthme des sujets obèses a été l'objet de nombreuses études.

La leptine est une hormone anorexigène qui régule les réserves adipeuses en contrôlant la sensation de satiété en agissant au niveau de l'hypothalamus(56) . Elle est augmentée chez les sujets obèses et corrélée à l'IMC, témoignant d'une résistance à la leptine (57). La leptine présente également des propriétés pro-inflammatoires. Elle est ainsi capable d'induire la prolifération et la survie des lymphocytes T et la production de cytokines pro-inflammatoires dans un modèle de culture cellulaire issues de ganglions médiastinaux de souris déficientes en leptine (58). Le rôle de la leptine comme chimiokine pour les PN éosinophiles a été aussi suggéré (59)(60).

L'adiponectine est une protéine appartenant à la famille du complément 1q sécrétée par les adipocytes. Elle est diminuée dans l'obésité et inversement corrélée à l'IMC (61). Elle agit par l'intermédiaire de 3 principaux récepteurs (AdipoR1, AdipoR2 et cadhérine T) impliqués dans les mécanismes d'hyperréactivité bronchique(62) (63). Par ailleurs, les souris déficientes en adiponectine sensibilisées à l'ovalbumine présentent une augmentation de l'infiltration bronchique et périvasculaire éosinophilique, une augmentation du taux d'éosinophiles dans le LBA près de 3 fois supérieure aux souris non déficientes, ainsi qu'un remodelage vasculaire et une élévation des pressions artérielles pulmonaires (64). Une association entre des taux circulants d'adiponectine élevés et un VEMS diminué a été montrée chez l'homme(65) .

Inflammation systémique : L'obésité est associée à une inflammation systémique chronique de bas grade impliquant une augmentation des taux sanguins de cytokines pro-inflammatoires, dont l'interleukine 6 (IL-6), et de protéines de la phase aiguë de l'inflammation (protéine C réactive), un recrutement et une activation des leucocytes tissulaires et l'activation des processus de réparation tissulaire pouvant aboutir à une fibrose(66) . Ces mécanismes pourraient amplifier les mécanismes inflammatoires et de remodelage des voies aériennes caractéristiques de l'asthme (67). Un taux élevé d'IL-6 sérique, biomarqueur d'inflammation systémique, est associé à une altération plus importante de la fonction respiratoire et à des exacerbations plus fréquentes, montrant une association entre inflammation systémique et sévérité de l'asthme (68)(**Figure8**).

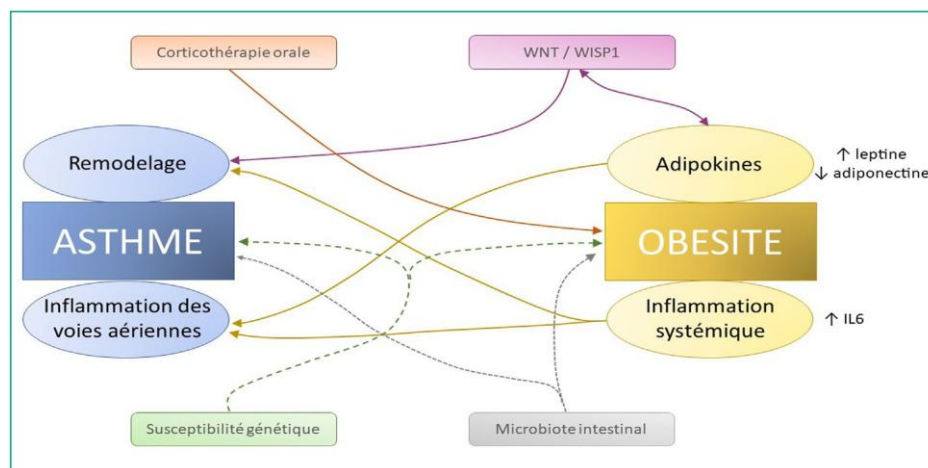


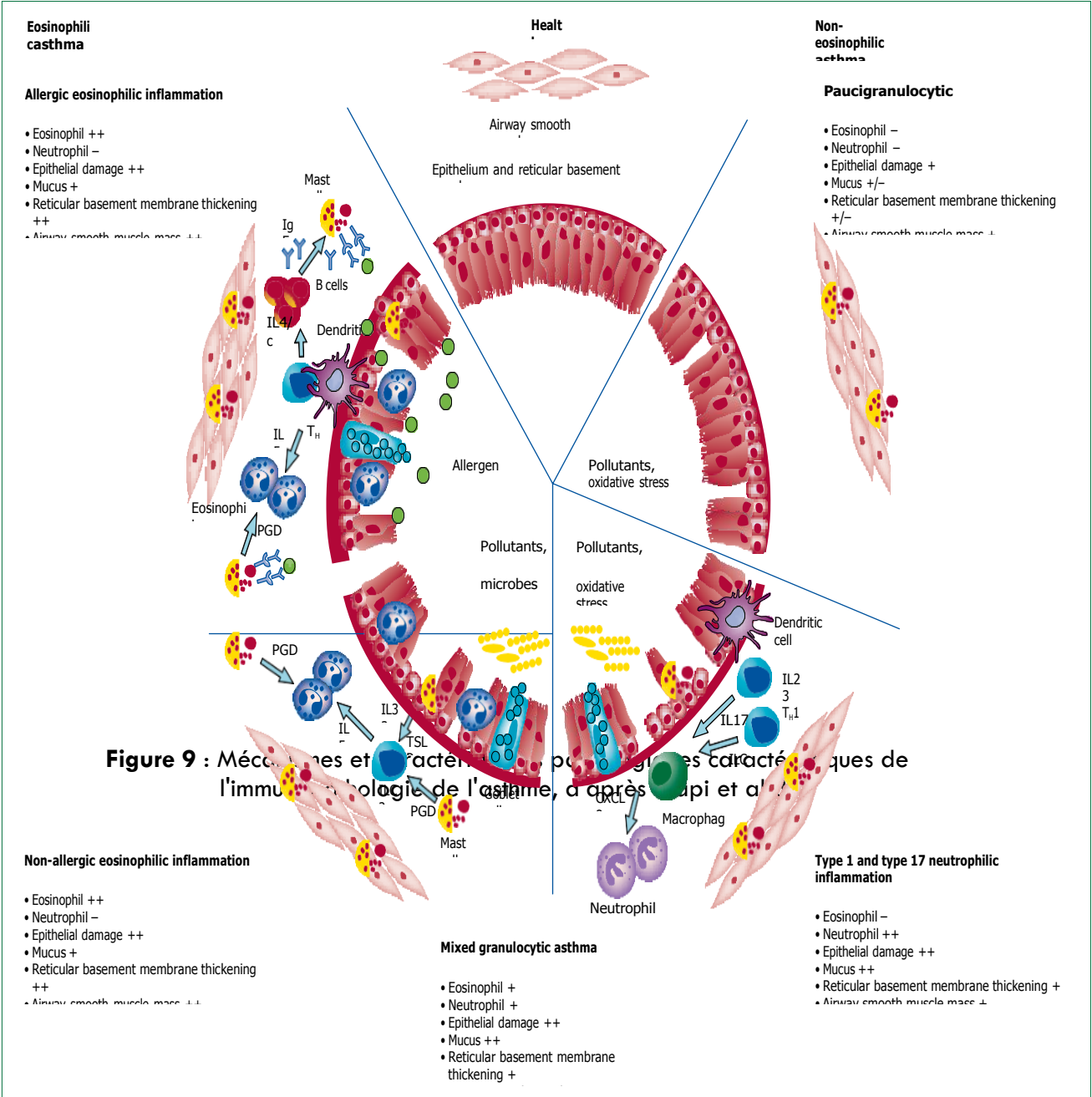
Figure 8 : Liens potentiels entre l'asthme et l'obésité d'après C. Guguen et al(69).

8.2.3 L'asthme médié par le muscle lisse bronchique

L'hypothèse d'un phénotype défini par une inflammation à la fois non allergique, non éosinophile et non neutrophilique a été émise. Selon certains auteurs, ce phénotype paucigranulocytaire serait caractérisé par une HRB, dépendant uniquement du muscle lisse bronchique, et donc non liée aux cellules immunitaires connues pour intervenir dans ce mécanisme(70).

De manière plus générale, le rôle du muscle bronchique dans l'asthme est souligné par des études identifiant le gène d'une protéase (ADAM33 [A Disintegrin And Metalloprotease 33]) exprimée par les cellules musculaires lisses bronchiques (CMLB) comme gène de susceptibilité de l'asthme. La fonction exacte de cette protéase n'est pas connue, mais la présence de polymorphismes mononucléotidiques au sein de son gène est associée à un déclin du VEMS dans l'asthme. De plus, l'épaississement du muscle lisse bronchique est une composante majeure du remodelage bronchique, dont la présence est fréquente dans les formes sévères d'asthme. La CMLB est une cellule inflammatoire à part entière, qui interagit avec d'autres cellules immunitaires ou résidentes, telles que les mastocytes ou les cellules épithéliales. Cependant, il faut souligner que le rôle du muscle lisse bronchique dans la physiopathologie de l'asthme ne semble pas se limiter à un phénotype particulier(55).

❖ Malgré les avancées dans le phénotypage, et l'endotypage de la maladie asthmatique, il reste beaucoup de point à éclaircir, sur l'interaction des endotype et leurs chevauchements et leurs évolutions dans le temps (**Figure 9 et 10**)



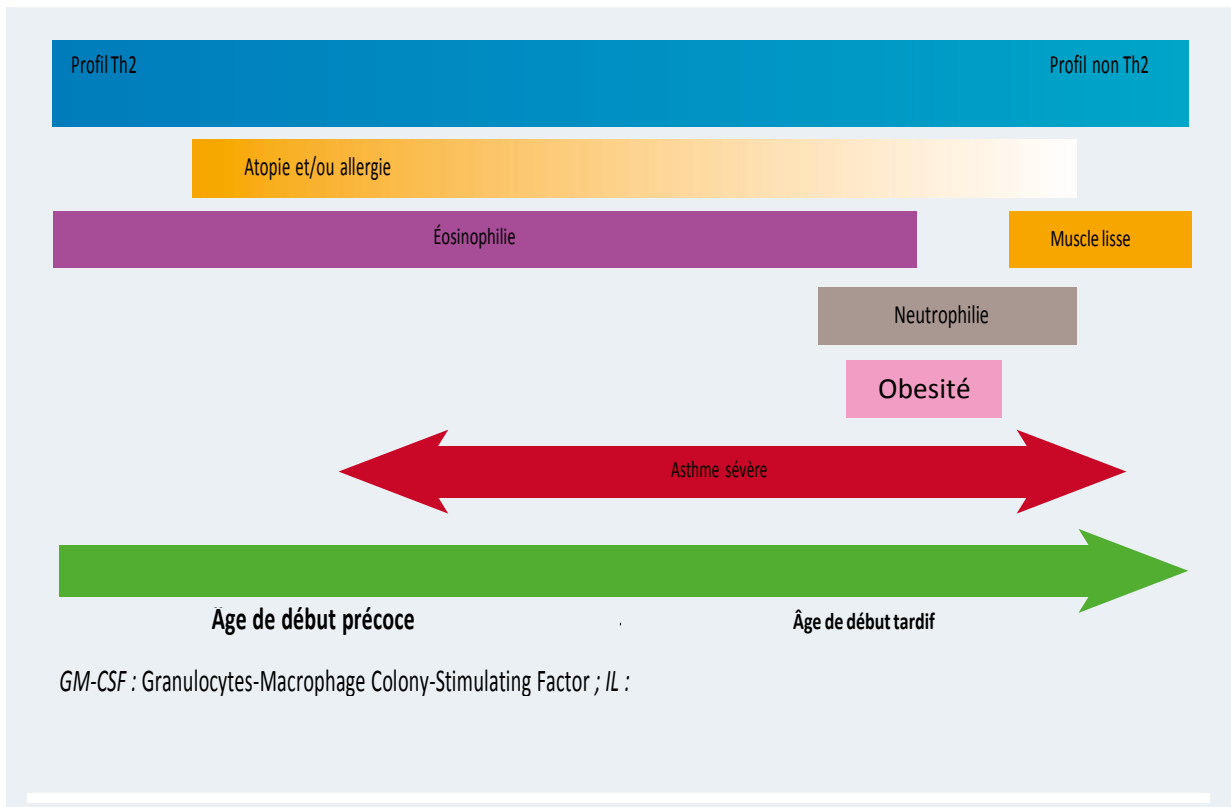


Figure 10 : Concepts actuels des phénotypes d'asthme. Les chevauchements entre phénotypes illustrent l'absence de marqueur clinique ou biologique spécifique, d'après Girodet PO et al

CHAPITRE V

LÉSIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

Le Remodelage bronchique Longtemps considéré comme un processus anormal de réparation de l'inflammation bronchique, le remodelage bronchique représente également un facteur de pérennisation de celle-ci. Il se caractérise par un ensemble de modifications anatomiques affectant, à des degrés divers, toutes les composantes de la paroi bronchique des voies aériennes proximales et distales. l'épithélium, la membrane basale, la matrice extra-cellulaire, les glandes séromuqueuses, les vaisseaux et le muscle lisse bronchique (71).

Ces altérations structurales, observées quelque soit le stade de sévérité de l'asthme.

1. Epithélium bronchique

L'asthme se caractérise, classiquement, par une desquamation de l'épithélium bronchique et un renouvellement cellulaire plus important. L'importance de ces altérations épithéliales est corrélée à l'HRB (72). Dans l'asthme sévère, en revanche, l'épithélium est hyperplasique, avec une augmentation du nombre de cellules caliciformes(73) ,(74),(75).

2. Membrane basale et matrice extra-cellulaire

Une fibrose sous-épithéliale intéressant la lamina reticularis est observée dans l'asthme, et est à l'origine d'un pseudo-épaississement de la membrane basale (71).

3. Glandes séro-muqueuses

Une hypertrophie des glandes séro-muqueuses est retrouvée dans l'asthme et conduit à une hypersécrétion de mucus, qui majore l'obstruction bronchique et l'HRB (76).

4. Angiogenèse

Le nombre des vaisseaux sanguins bronchiques est augmenté dans l'asthme, chez l'enfant et l'adulte, et est corrélé à la sévérité de la maladie (77)(78)(79).

5. Muscle lisse bronchique

L'augmentation de la masse du muscle lisse bronchique représente une composante essentielle du remodelage bronchique dans l'asthme (80). Elle est en effet corrélée à une dégradation non réversible de la fonction ventilatoire chez l'asthmatique (81). Cette augmentation de la masse musculaire lisse résulte, non seulement, d'un dépôt accru de protéines de la matrice extra-cellulaire, mais aussi, d'une hypertrophie et d'une hyperplasie des CML (82) .

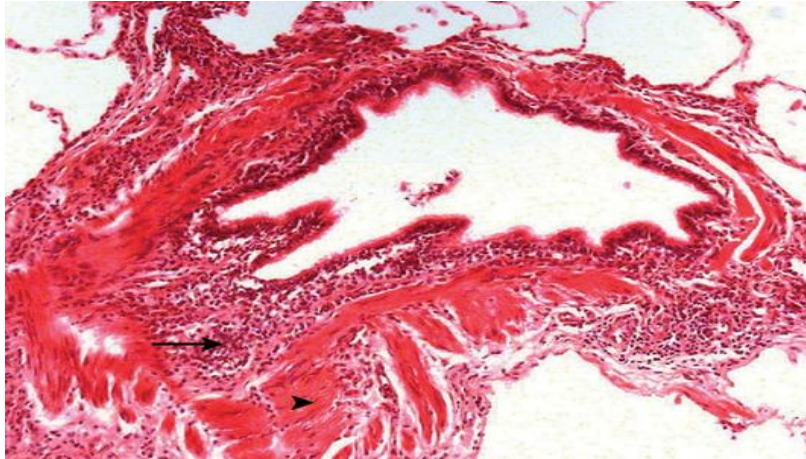


Figure 11. : Inflammation et remodelage bronchique dans l'asthme, d'après L'étuvé et Taillé(33)

L'hyperplasie du muscle lisse (tête de flèche) est un élément caractéristique de l'asthme, notamment dans les formes sévères. On note également une infiltration polymorphe de cellules inflammatoires (flèche) dans la zone sous-muqueuse. L'épithélium bronchique est ici bien conservé, les cellules ciliées sont bien visibles. Biopsie pulmonaire d'une patiente présentant un asthme sévère (cliché du docteur Claire Danel, Hôpital Bichat).

C H A P I T R E VI

STRATÉGIE D'APPROCHE DU PATIENT DIFFICILE À TRAITER ET

SÉVÈRE

L'AS découle de l'asthme difficile à traiter. Ce qui appelle à réévaluer le diagnostic, l'adhérence au traitement, la technique d'inhalation et les facteurs environnementaux, détecter les comorbidités ainsi qu'un ajustement. Du traitement pour atteindre un niveau de contrôle cible.

Le groupe GINA(14) a voulu standardiser la prise en charge l'asthme difficile à traiter ,afin de mieux détecter le sous-groupe d'asthme sévère et mieux le prendre en charge, et ceci en passant par plusieurs étapes car Le diagnostic d'asthme sévère reste complexe, et il repose sur un faisceau d'arguments cliniques, anamnestiques et paracliniques observés sur une période minimale allant de 6 à 12 mois. (C'est reprendre le malade à zéro chaque fois et rechercher toute anomalie)

Et le point de départ est le groupe de patients ayant un asthme difficile à traiter (voir chapitre II)

1. Confirmation du diagnostic de l'asthme

Il peut paraître étonnant que l'on consacre encore des chapitres entiers à la question du diagnostic de l'asthme, mais des études ont démontré que le diagnostic de l'asthme peut être erroné ,c'est ce qui a été prouvée par une étude canadienne sur réévaluation du diagnostic chez les adultes souffrant d'asthme diagnostiqué par un médecin(83).Elle a démontré qu'un tiers des patients inclus dans l'étude n'étaient pas asthmatique.

Une anamnèse et un examen physique afin de déterminer si les symptômes sont typiques de l'asthme ou s'ils sont probablement dus à un autre diagnostic ou à une comorbidité

La réversibilité du trouble ventilatoire obstructif spirométrique bronchique est considérée comme un garant du diagnostic d'asthme. Avec un seuil de réversibilité de 12 % et 200 ml de VEMS.

Si la spirométrie est normale ou n'est pas disponible, fournir au patient un journal de débit de pointe permettant d'évaluer la variabilité ; envisager un test de provocation bronchique si le patient est en mesure d'arrêter les bronchodilatateurs (agonistes bêta-2 à courte durée d'action (SABA) pendant plus de 6 heures, LABA agoniste bêta-2 à longue durée d'action pendant 2 jours maximum, en fonction de la durée d'action)(1).

Mais dans notre groupe de patient Cette composante de réversibilité est parfois difficile à observer, en raison du remodelage des parois des voies respiratoires. Et le sevrage temporaire en bronchodilatateurs sur des périodes suffisantes est souvent

impossible du fait de la récurrence des symptômes de brève durée. Il est important de documenter la fonction pulmonaire lorsque le diagnostic d'asthme est posé pour la première fois. Enfin, les tests de provocation, qui semblent les plus spécifiques, manquent de sensibilité, mais, surtout, ils sont rarement faisables en pratique dans l'asthme sévère(84)

2. Diagnostic différentiel

2.1 La BPCO l'antécédent de tabagisme, avec la notion de bronchite chronique et une dyspnée progressive, sont l'évolution clinique de la BPCO, et l'EFR vient mettre en évidence le syndrome obstructif non réversible

2.2 Pathologie cardiaque

Les signes des maladies cardiaques peuvent ressembler à l'asthme. Même que la gêne d'origine cardiaque a eu le droit d'appellation d'asthme cardiaque. De ce fait chez ce groupe de patient ayant un asthme difficile à traiter il faut rechercher une maladie cardiaque.

Au cours de l'insuffisance cardiaque gauche, l'hyperréactivité bronchique est liée à la congestion des vaisseaux bronchiques. S'il est classiquement recommandé de considérer a priori tout asthme apparaissant chez un sujet âgé comme une insuffisance cardiaque, la possibilité d'authentiques asthmes tardifs ne doit pas être oubliée(85).

2.3 Déconditionnement physique et psychosocial

Il s'agit d'un processus psychophysiologique conduisant à l'inactivité physique. « Il agit comme un amplificateur de la vulnérabilité provoquant des situations de dépendance et une qualité de vie altérée » (86) Dans une maladie sévère, le cercle vicieux du déconditionnement physique et psychosocial est activé par un essoufflement inconfortable à l'effort qui est la dyspnée. Pour atténuer cette dernière, le patient adopte un mode de vie sédentaire qui dégrade notamment la voie énergétique aérobie. Il devient encore plus sensible à la dyspnée, sans pratique d'activité physique, le patient ne connaît plus ses capacités. Il perd confiance dans ses propres capacités physiques à se déplacer, à réaliser les actes de la vie quotidienne, ce qui favorise son inactivité.

2.4 Obésité

Bien que l'asthme et l'obésité soient deux entités fréquentes, des travaux publiés depuis la fin des années 1990 suggèrent une association non fortuite entre ces deux pathologies. En plus Chez les sujets obèses comparativement aux sujets sans surpoids, il

existe un excès de risque de développer un asthme et ce quel que soit le sexe ou l'âge. L'excès de risque est d'autant plus marqué que les sujets sont de sexe féminin. L'obésité contribue à l'augmentation de la sévérité de l'asthme(87).

2.5 Paralyse des cordes vocales

La dyskinésie des cordes vocales ou dysfonctionnement des cordes vocales (DCV) est un syndrome caractérisé par une adduction paradoxale intermittente des cordes vocales durant la respiration à l'origine d'une obstruction des voies aériennes supérieures sans anomalies et/ou lésions organiques laryngées. Les épisodes de dyspnée de sévérité variable peuvent prendre le masque d'un asthme ou d'un pseudo-asthme résistant aux bronchodilatateurs et aux corticoïdes au long cours

La physiopathologie complexe, mal connue et probablement multifactorielle associe des facteurs psychiques, neurologiques, un reflux gastro-œsophagien et un dysfonctionnement laryngé à l'exposition d'irritants environnementaux ou professionnels dans un contexte d'hyperréactivité laryngée ou laryngo-bronchique. Du point de vue historique, les premières descriptions détaillées semblent être celles de Patterson et al. En 1974 (stridor de Munchhausen) puis de Christopher et al. En 1983 et de Newmann et al. En 1995 qui décrivent la dyskinésie des cordes vocales au sein d'une population d'asthme sévère.

2.6 L'écoulement post-nasal

(Également appelé écoulement nasal postérieur ou syndrome de toux d'origine des voies aériennes supérieures, STOVAS) se produit lorsque la muqueuse nasale sécrète une quantité trop abondante de mucus, qui s'amasse dans l'arrière-gorge ou dans l'arrière-nez. Saisonnier ou persistant tout au long de l'année, il est généralement causé par une allergie mais peut aussi être engendré par une sinusite, une rhinite.

2.7 RGO

peut se manifester avec des symptômes atypiques, comme une toux chronique inexplicite(88),et cette toux est classé comme asthme.

2.8 La toux sous IEC

C'est un effet secondaire rapporté aux IEC dont on pense qu'il est lié à la non-sélectivité relative des IEC, l'enzyme de conversion est responsable de la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II et aussi de la dégradation des bradykinines. Les IEC entraînent donc leur accumulation ainsi que celle d'autres médiateurs de l'inflammation dans les poumons (substance P, prostaglandines), le résultat en étant une

augmentation de la sensibilité bronchique et une toux. Elle peut être chiffrée de 6 à 9 % selon les essais(89)

2.9 Trachéobronchomalacie

La TBM est sous-diagnostiquée car elle peut être asymptomatique ou être confondue avec d'autres pathologies respiratoires comme l'asthme ou la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Malgré son caractère bénin, il est important de noter que la TBM peut engendrer une morbidité progressive et, à un stade très évolué, l'insuffisance respiratoire voire le décès du patient. L'imagerie montre que la trachée et les bronches principales sont particulièrement dilatées avec un diamètre trachéal supérieur à 3 cm, celui de la bronche droite supérieur à 2,4 cm et pour la bronche gauche supérieur à 2,3 cm. La finesse de la paroi entre les anneaux cartilagineux est telle qu'elle entraîne la formation de plis ou de sacculs donnant un aspect ondulé, avec la formation de diverticules, en association avec un collapsus expiratoire. L'utilisation des EFR pour le diagnostic de la courbe débit—volume peut montrer un aplatissement de la courbe inspiratoire ondulé, avec la formation de diverticules, en association avec un collapsus expiratoire. Échoendoscopie bronchique et imagerie multimodale ; montre des différences de structure de la paroi des voies aériennes centrales chez des patients présentant différentes formes de collapsus expiratoire (90)

3. Confirmer l'absence de contrôle

Définition de l'absence de contrôle de l'asthme est : (La présence d'un item est suffisante)

1. Présence de symptômes : échelles ACQ > 1.5, ACT < 20
2. Exacerbations sévères fréquentes : ≥ 2 recours ou augmentations des corticostéroïdes systémiques > 3 j sur les 12 mois précédents
3. Exacerbations graves : au moins une hospitalisation, un séjour en réanimation ou recours à une ventilation mécanique dans l'année précédente
4. Présence d'un trouble ventilatoire obstructif : < 80% après arrêt des bronchodilatateurs (12)

4. Rechercher les facteurs aggravant

4.1 Evaluer la technique d'inhalation et détecter l'erreur d'utilisation

La mauvaise utilisation d'un inhalateur est associée à un mauvais contrôle. Cela exige au préalable de connaître soi-même le dispositif, de le tester, de bien comprendre les

différentes étapes, les erreurs fréquemment faites et de se faire contrôler. Il est indispensable de posséder des dispositifs de démonstration et/ou des placebos.

-demander au patient d'utiliser le dispositif, et le corriger s'il y a erreur, et le plus important de contrôler la technique à chaque consultation. Il a été constaté que l'erreur de technique pouvait aller jusqu'à 80 % des patients (14)

4.2 Observance du traitement

Une Observance sous-optimale chez les patients asthmatiques peut aller jusqu'à 75 % (14)

En pratique la mesure de l'observation est difficile à pratiquer en vie réelle et son évaluation rentre dans le cadre du diagnostic éducatif .on peut poser des questions sur la fréquence d'utilisation (par exemple. Au cours des 4 dernières semaines et par semaine combien de jours par semaine), identifier laquelle des prise est la plus facile à se rappeler et identifier les obstacles à une mauvaise observance (financier, social ou croyance et identifier s'il y a des préoccupations concernant la nécessité ou les effets secondaires. Vérifier les dates sur les inhalateurs et consulter les données de distribution, le cas échéant (14).

4.3 Traitement des facteurs de risque modifiables

< On trouve ce qu'on recherche et on recherche ce qu'on connaît >

Les facteurs aggravants de l'asthme sont bien connus, mais en pratique parfois le médecin n'approfondit pas son interrogatoire, qui doit être minutieux comme une véritable enquête policière

Parmi les facteurs de risque, nombreux et souvent intriqués, les plus courants sont :

4.3.1 Les allergènes

Essentiellement aéroportés, saisonniers (pollens et graminées) ou perannuels (phanères d'animaux, acariens, moisissures).

En pratique il faut diriger son interrogatoire il faut rechercher : type de logement, présence/absence de moquette, animaux, plantes, aspirateurs et d'autres.

Présence de cafards (blattes) Les cafards infestent les maisons et bâtiments dans de nombreux pays. Les allergène majeur de l'allemand blatte (*Blattella germanica*), Bla g1, est contenu dans leurs selles, et il provoque une exacerbation de l'asthme, en particulier chez les patients vivant dans les zones urbaines et les centre-ville(91).

4.3.2 Les *stimuli* pharmacologiques

(Aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS], bêtabloquants, y compris sous la forme de collyres, antibiotiques, etc.) Ou chimiques (colorants, conservateurs alimentaires ou industriels, etc.).

4.3.3 L'environnement et la pollution atmosphérique

Tabac, aérosols, laques, peintures, et autres. ; peuvent aggraver l'asthme

Le tabagisme en particulier contribue au développement et aux manifestations d'un asthme sévère ; les fumeurs asthmatiques sont plus symptomatiques, souffrent d'exacerbations plus fréquentes et plus sévères et nécessitent des soins en urgence plus souvent ; ils ont une réponse amoindrie aux corticostéroïdes et une détérioration plus rapide de leur fonction pulmonaire. Par conséquent, des stratégies d'encouragement à l'arrêt du tabac représentent un aspect important de la prise en charge d'un asthme sévère.(92)

4.3.4 Les expositions professionnelles

L'exposition professionnelle aux sels métalliques (platine, chrome, nickel, etc.), aux poussières de bois et de plantes, aux produits pharmaceutiques, chimiques et plastiques, aux enzymes biologiques, aux poussières et aux sécrétions d'animaux et d'insectes (boulangers, coiffeurs, agents de nettoyage, etc.) ;

4.3.5 Les infections

Bronchiolite à virus respiratoire syncytial chez le jeune enfant ; virus para-influenza, rhinovirus ou virus grippal chez l'enfant plus âgé et l'adulte

4.4.6 L'exercice physique

L'asthme d'effort

4.3.7 Le stress

Il peut provoquer ou renforcer une crise(93)

4.4 Comorbidités

Il faut passer en revue les antécédents et enquêter sur la suspicion clinique des comorbidités car ils peuvent contribuer aux symptômes respiratoires, aux exacerbations ou à une mauvaise qualité de vie.

4.4.1 Rhinite allergique

La RA fait partie des maladies les plus fréquentes dans le monde et persiste généralement à l'âge adulte. Les symptômes classiques de la RA comprennent les éternuements, la rhinorrhée, l'obstruction nasale, le prurit nasal, et ces symptômes

peuvent être associés à une conjonctivite. D'un point de vue clinique, la RA est classée en fonction de la durée et du retentissement des symptômes (classification AREA) . La physiopathologie est très proche de celle concernant l'asthme allergique. Les allergènes (les acariens, les blattes, les squames d'animaux, les moisissures et les pollens) sont inhalés par voie nasale puis pris en charge par les cellules présentatrices d'antigènes dans la muqueuse nasale et présentés aux lymphocytes T initiant une réponse Th2 avec sécrétion de cytokines dites « Th2 » (IL-4, IL-5, IL-13). Ces cytokines induisent la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes conduisant à la production d'IgE spécifiques de l'allergène qui à leur tour se lient aux récepteurs IgE de haute affinité à la surface des mastocytes et des basophiles induisant des symptômes rhinosinusiens. Une polysensibilisation avec association de plusieurs comorbidités allergiques est probablement un phénotype à part entière dans lequel l'asthme est le plus souvent sévère. (94)

4.4.2 Rhinosinusite chronique (RSC)

La rhinosinusite chez l'adulte est définie comme inflammation du nez et des sinus paranasaux caractérisé par deux ou plusieurs symptômes, dont l'un devrait être
Soit un blocage nasal / une obstruction / une congestion ou écoulement nasal (écoulement nasal antérieur/postérieur)

± douleur/pression faciale

± Réduction ou perte de l'odorat

Et soit

• signes endoscopiques de :

- polypes nasaux, et/ou

- écoulement muco-purulent principalement du méat moyen et/

Ou

- œdème / obstruction muqueuse principalement dans le méat moyen

Et/ou

• Modifications de la TDM :

- modifications de la muqueuse au sein du complexe ostio-méatal et/ou Sinus

Définition de la rhinosinusite chronique chez l'adulte

La rhinosinusite chronique (avec ou sans polypes nasaux) chez l'adulte est défini comme : présence de deux ou plusieurs symptômes, dont l'un devrait être soit

Un blocage nasal / une obstruction / une congestion nasale/écoulement (écoulement nasal antérieur / postérieur)

- \pm douleur/pression faciale ;
- \pm réduction ou perte de l'odorat ;

Pendant ≥ 12 semaines.

Dans des observations antérieures, le RSC avec polypose nasale a été mise en évidence comme une caractéristique fréquente des patients atteints d'asthme sévère (AS). Ceci a également été détecté dans une analyse transversale des données dérivées du registre du Réseau d'asthme sévère en Italie (SANI) portant sur les premières caractéristiques épidémiologiques, cliniques, inflammatoires, fonctionnelles et de traitement disponibles de base d'une importante population italienne d'AS(95).

La rhinosinusite chronique avec polypose nasosinusienne et intolérance à l'aspirine en association avec l'asthme ont été considérées comme des facteurs influençant son évolution (9).

-Actuellement ,on parle d'identification des endotypes (th 2 et th1) en raison de l'association variable avec comorbidités telles que l'asthme et la réactivité à différents traitements, y compris les corticostéroïdes, la chirurgie et les traitements biologiques pour permettre l'individualisation de la thérapie qui peut être ciblée contre le processus physiopathologiques de l'endotype d'un patient (96).

-dans l'asthme sévère,le scanner des sinus de la face est ainsi souvent indiqué en présence de symptômes et au mieux après avis spécialisé afin de distinguer une simple rhinite allergique d'une rhinosinusite chronique (97).

4.4.3 Reflux gastro-œsophagien

Chez l'asthmatique instable malgré un traitement antiasthmatique classique ou chez les patients nécessitant un traitement à fortes doses de corticoïdes inhalés voire une corticothérapie par voie générale, la recherche de signes négligés de RGO doit être systématique. La mise en évidence de signes ORL chroniques (pharyngite, irritation de la margelle pharyngée) est un élément d'orientation intéressant facile à rechercher à l'examen clinique. En cas de doute, et tout particulièrement si aucune autre cause d'instabilité n'a pu être identifiée, la réalisation d'un test thérapeutique paraît logique compte tenu de la fréquence de l'association RGO-asthme. Il semble préférable d'utiliser des posologies élevées d'inhibiteurs de la pompe à protons (doublement des doses) et de se donner un recul suffisant (plus de 8 semaines) avant d'apprécier

l'efficacité éventuelle. Le traitement chirurgical du reflux ne peut être raisonnablement proposé qu'aux asthmatiques chez lesquels le traitement médical, ayant fait la preuve de son efficacité, ne peut être suspendu sans entraîner une dégradation de la symptomatologie respiratoire ou chez ceux, pour lesquels une corrélation entre les épisodes de RGO et la symptomatologie respiratoire a été confirmée par des examens complémentaires type pH-métrie.(98).

4.4.4 Obésité

La prévalence de l'obésité est croissante et a été associée à un asthme sévère. De nombreuses études ont démontré qu'une perte de poids était associée à un meilleur contrôle de l'asthme et une diminution de sa sévérité. Le lien entre l'obésité et l'asthme sévère semble être plus évident chez les femmes et des influences hormonales pourraient être en jeu(9).

En plus de la réponse amoindrie des patients asthmatiques obèses au traitement inhalé, se pose le problème de l'utilisation des corticostéroïdes oraux chez ces patients. L'asthme sévère expose à un risque plus élevé d'obésité tous sexes confondus avec un effet plus prononcé chez les femmes. Il a été montré que l'utilisation d'une corticothérapie orale augmente le risque d'obésité chez les asthmatiques sévères en cas de forte dose de corticostéroïdes oraux (défini comme une prise régulière ou plus de quatre prescriptions par an sur deux années consécutives)(87).

Asthme et obésité partagent des comorbidités communes, toujours à rechercher : le reflux gastro-œsophagien et le syndrome d'apnée obstructive du sommeil (demandez une polygraphie au moindre doute !) (**Figure 12**).

Les comorbidités psychologiques doivent également être recherchées chez les patients asthmatiques obèses. En effet, l'obésité est associée à l'anxiété et à la dépression ce qui est également le cas de l'asthme et notamment de l'asthme sévère (99).

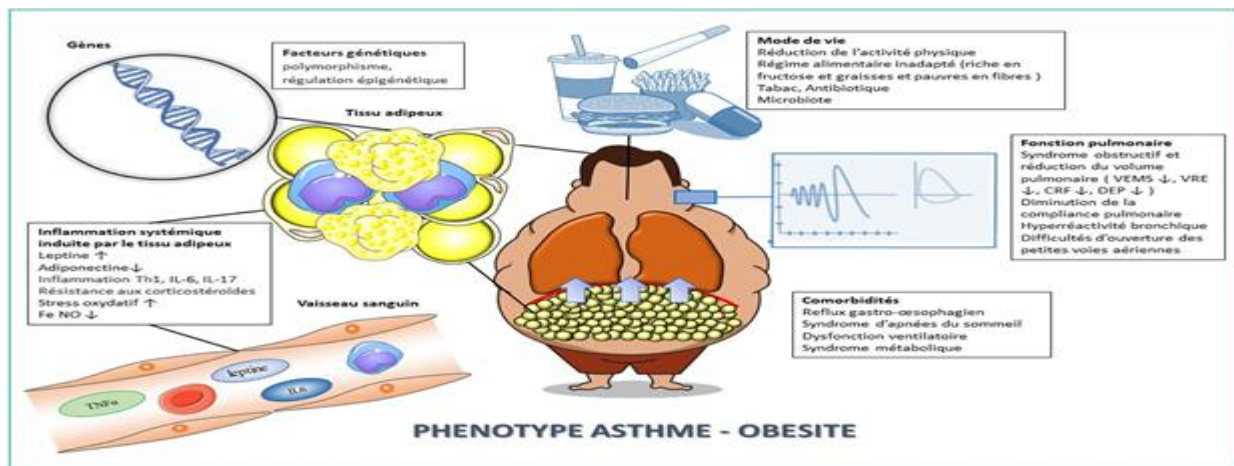


Figure 12 : Physiopathologie du phénotype asthme et obésité d'après Villeneuve et al (89)

4.4.5 Apnée du sommeil

La prévalence du syndrome d'apnée du sommeil (SAS) dans la population asthmatique est estimée entre 19,2 % et 95 % selon les études utilisant une polysomnographie pour le diagnostic (100). Les patients atteints d'un asthme sévère sont plus fréquemment atteints de cette pathologie que ceux atteints d'un asthme modéré(101) . Ces apnées s'accompagnent d'une inflammation locale et systémique favorisant le mécanisme d'exacerbation(102) . En effet chez le patient atteint d'un asthme difficile, le SAS obstructif augmente l'inflammation locale par le biais d'une augmentation du nombre de neutrophiles et d'interleukine-8 au niveau du tractus respiratoire associée à une raréfaction des macrophages et d'une épaisseur réduite de l'épithélium bronchique(103) . Le traitement par pression positive nocturne de ce trouble respiratoire du sommeil améliore la qualité de vie et le contrôle de l'asthme si l'index d'apnées/hypopnées (IAH) est supérieur à 15/h (104)

4.4.6 Dilatations des bronches

L'asthme et les dilatations des bronches (DDB) : peuvent coexister chez plusieurs malades et il a été démontré que les DDB peuvent contribuer à un asthme sévère difficile à contrôler .Les DDB doit être rechercher et son traitement optimal permet un meilleur contrôle de l'asthme(105)

4.4.7 Anxiété, dépression

Troubles de santé mentale (anxiété, dépression et attaques de panique) sont plus fréquents dans l'asthme sévère, et affectent la qualité de vie. Symptômes d'anxiété (hyperventilation, dyspnée et toux) peuvent imiter les poussées d'asthme. Le stress

psychologique peut contribuer à une mauvaise adhérence au traitement, plus grande inflammation des voies respiratoires, et mauvais contrôle de l'asthme(3)

Il n'existe pas de profil psychologique clair associé à un asthme sévère, bien que les perturbations psychologiques soient plus fréquentes chez les asthmatiques sévères, notamment dans l'asthme aigu grave. Les formes plus sévères de désordres psychologiques et des véritables maladies psychiatriques n'ont pas été associées de façon définitive à un asthme sévère (9).

4.5 Influence des traitements de l'asthme sévère sur son contrôle

La corticothérapie orale prise au long cours, ou prise fréquemment chez l'AS a pour effet indésirable la survenue d'une prise de poids, insuffisance surrénalienne, diabète, Hypertension artérielle, ostéoporose, l'ensemble de ces maladies entraîne une mauvaise qualité de vie ,et augmente le risque de mauvaise observance et la corticothérapie inhales peut provoquer des effets secondaires locaux un muguet ou un dysphonie surtout s'il y a une mauvaise technique d'inhalation (14).

5. Renforcer la prise en charge

Après notre conduite de reprendre ce patient à zéro (diagnostic positif de la maladie, diagnostic différentiel, recherche de facteurs aggravant et de comorbidités). Notre prise charge va être personnalisé, et avec le concept de toujours renforcer les points positive que le patient peut perdre à tout moment, et lutter contre les points négatifs de la prise en charge, et toujours reprendre le malade à chaque consultation pour mieux le contrôler

L'éducation thérapeutique est un pilier dans la prise en charge, le médecin doit écouter le malade et non s'entendre parler, la discussion doit être centré sur le malade.et qui doit évaluer à chaque consultation (technique d'inhalation, auto gestion des crises, et compréhension de la maladie, éviction des facteurs aggravants allergènes, tabac...)

Discuter de l'adhérence et les éléments qui peuvent la perturber s'il existe afin de les régler ou les contourner.

Traitement des comorbidités avec le spécialiste de la maladie, et à ce niveau le concept de multidisciplinarité retrouve sa place.

Si au bout de 3 à 6 mois de cette prise le patient reste non contrôlé, le diagnostic d'asthme sévère est retenu.

C H A P I T R E V I I

EVALUATION ET PRISE EN CHARGE PLUS POUSSÉE

1. phénotypage du malade

A ce moment on doit phénotyper le patient TH 2 high, TH 2 low (voir chapitre IV- paragraphe 8) **Tableau1**.

Tableau1 : tableau récapitulatif du profil Th2 high et Th2 low

Phénotype	Profil atopique	Obèse Femme Tabagique
Endotype	Th2 élevés	Th2 bas
Biomarqueurs	IgE > 100 UI/ml Eos sg > 150/ml Eos expect > 2% FENO > 20	IgE < 100 UI/ml Eos sg < 150/ml Eos expect < 2% FENO < 20

2. Evaluation plus détaillée des comorbidités et diagnostics différentiels

Demandes des examens complémentaires plus approfondies, toujours orienté par la clinique exemple :

Test sanguins : CRP, IgM, IgG, précipitines fongique y compris aspergillus

Test allergique : test cutanés ou IgE spécifiques si non fait auparavant

Bilan cardiovasculaire : ECG, Pro-BNP (14)

TDM thoracique : on peut retrouver, dès les lésions secondaires la maladie.

Exploration des voies aériennes proximales :

L'épaisseur de la paroi bronchique est ainsi augmentée dans l'asthme(106) (107)(108), du fait des processus inflammatoires et de remodelage bronchique. Par ailleurs, l'importance de cet épaissement de la paroi bronchique s'avère corrélée à la durée (109) et à la sévérité de la maladie asthmatique (109)(106)(107). En outre, elle est également corrélée d'une part, à des paramètres inflammatoires, comme le nombre de polynucléaires neutrophiles dans les expectorations induites chez l'asthmatique sévère (110) ou le nombre de mastocytes infiltrant le muscle lisse bronchique (108), et, d'autre part, à des paramètres pouvant refléter le remodelage bronchique, comme la surface du muscle lisse bronchique (108), l'épaisseur de la membrane basale(111) (108) ou la surface de l'épithélium chez l'asthmatique sévère (107).

Exploration des voies aériennes distales : surtout des signes indirects, peuvent cependant témoigner d'une atteinte pathologique des voies aériennes distales

Des micronodules centro-lobulaires peuvent ainsi traduire l'obstruction de bronchioles dilatées et pleines, ce que souligne également le caractère souvent ramifié de ces opacités (112)

A la différence des opacités centrolobulaires, dont la fréquence augmente avec la sévérité de l'asthme (113), d'autres stigmates d'atteinte des voies aériennes distales, comme les impactions mucoïdes, les bronchiolectasies ou les atélectasies sous-segmentaires responsables d'opacités linéaires, ne sont pas corrélées avec la sévérité de l'asthme (112)(114). La fréquence de ces diverses anomalies dans l'asthme est très variable selon les séries (112). Les signes indirects témoignant d'une atteinte des voies aériennes distales sont l'aspect de perfusion en mosaïque sur les coupes tomodynamométriques acquises en inspiration, qui se traduit par un piégeage aérique sur les coupes en expiration (115) . L'aspect de perfusion en mosaïque se définit par une hétérogénéité du parenchyme pulmonaire, comportant des zones discrètement hyperdenses juxtaposées avec des zones moins denses dans lesquelles la dimension des vaisseaux pulmonaires est réduite (112) . Le renforcement sur les coupes en expiration de cette différence de densité constitue le piégeage aérique (112).

Autres examens :

Envisager un soutien social et psychologique vu le fardeau émotionnel social financier

Inviter le patient à s'inscrire dans un registre s'il existe ou un essai clinique le cas échéant

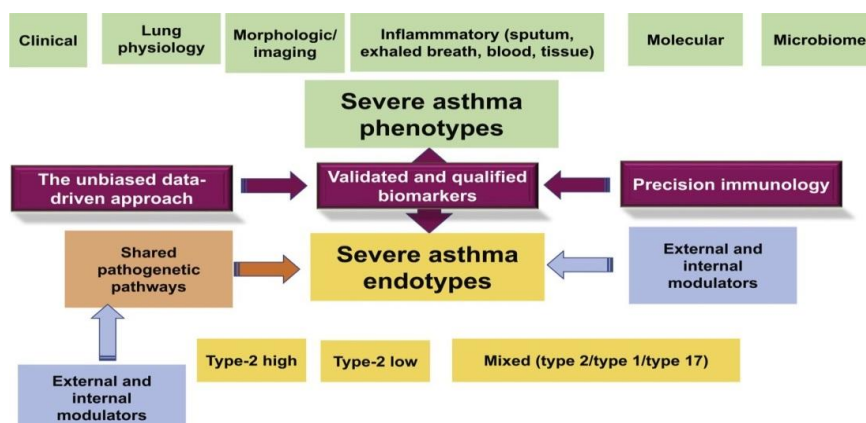


Figure 13 : le réseau endotype complexe dans l'asthme sévère d'après Agach et al(116)

C H A P I T R E V I I I

TRAITER L'ASTHME SÉVÈRE : UNE APPROCHE ALGORITHMIQUE

La gestion de l'asthme sévère non contrôlé dans la pratique clinique quotidienne est un défi pour le médecin traitement

Au cours des dernières années, de nouveaux médicaments passionnants ont été développés et sont déjà utilisés, tandis que d'autres approches novatrices sont actuellement en cours d'essais cliniques.

1. Armes disponibles pour ce groupe de patient

1.1 Les biothérapies

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

1.1.1 anti-IgE

L'omalizumab (XOLAIR®) C'est un anticorps monoclonal anti-IgE qui est prescrit chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère et résistant à un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bronchodilatateur inhalé à longue durée d'action. Cet anticorps est injecté par voie sous-cutanée, sans dépasser deux injections par mois. C'est un médicament à prescription initiale hospitalière, réservée aux spécialistes en pneumologie ou en pédiatrie. Les effets indésirables de l'omalizumab sont surtout des maux de tête, des douleurs au point d'injection et, chez les enfants, des maux de ventre et de la fièvre. (24)

1.1.2 Ciblage des interleukines 4 et 5

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

Les anticorps dirigés contre l'IL-5 ou son récepteur sont réservés aux adultes souffrant d'un asthme éosinophilique sévère et résistant aux autres traitements de fond de l'asthme (inhalations de corticoïdes à forte dose et d'un bronchodilatateur de longue durée d'action). Ils sont toujours administrés en association avec ces traitements, qui ne doivent en aucun cas être arrêtés : FASENRA® (benralizumab) (anticorps anti-récepteur de l'IL-5) NUCALA® (mépilizumab) (anticorps anti-IL-5) (24)

Le dupilumab (DUPIXENT®) est un anticorps monoclonal qui cible le récepteur de l'IL-4 et bloque donc les effets de l'IL-4 mais aussi de l'IL-13 qui active également ce récepteur. Ce médicament se présente sous forme de solution injectable à administrer par voie sous cutanée toutes les deux semaines. Il est réservé à l'adulte et à l'adolescent de plus de 12 ans dans le traitement de fond de l'asthme sévère à éosinophiles, ou chez des patients asthmatiques présentant une fraction de monoxyde d'azote expirée élevée, quand ces asthmes sont insuffisamment contrôlés par des corticoïdes inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond. Les effets indésirables les plus fréquents sont les réactions au site d'injection et des infections des voies aériennes supérieures. Des réactions allergiques ont été rarement observées. Cependant la tolérance à long terme est encore mal connue(24)

1.1.3 Anticorps ciblant la thymic stromal lymphopoietin (TSLP)

Tezepelumab : Il n'existe pas actuellement de biothérapie disponible pour le traitement de l'asthme sévère non éosinophilique, notamment neutrophilique. Des études sont néanmoins en cours pour cibler d'autres voies physiopathologiques. Une étude encourageante de phase II a été publiée sur l'effet du tezepelumab, anticorps ciblant la thymic stromal lymphopoietin (TSLP), cytokine sécrétée entre autres par les cellules épithéliales bronchiques et impliquée dans l'initiation et le maintien de la réponse inflammatoire de type 2. Elle a montré, chez des patients asthmatiques modérés à sévères non contrôlés (2 exacerbations sévères sur l'année précédente), une diminution significative du taux annuel d'exacerbations (-71 %) quel que soit le profil inflammatoire bronchique (117). Il n'a néanmoins pas été montré d'amélioration cliniquement significative des scores de contrôle (ACQ) et du VEMS(24)

1.2 La thermoplastie bronchique

C'est une nouvelle thérapie bronchoscopique délivrant de l'énergie radiofréquence aux voies respiratoires dans le but de réduire la masse musculaire lisse des voies respiratoires et l'hypertrophie musculaire lisse (118). Trois des essais randomisés soutiennent l'utilisation de la thermoplastie bronchique comme modalité de traitement pour les asthme (119)(120)(121)

1.3 Les anticholinergiques de longue durée d'action (LAMA)

Le tiotropium est un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (LAMA) dont la durée d'action dépasse 24 h, attribuée à sa lente dissociation des récepteurs muscariniques (122). Dans des modèles animaux d'asthme allergique, il a été montré

que le tiotropium a des effets anti-inflammatoires (123)(124). Les mécanismes par lesquels les LAMA ont le potentiel d'améliorer le contrôle de l'asthme, notamment la bronchodilatation ou l'inhibition des effets cholinergiques bronchoconstriction médiée, mais aussi inhibition possible de l'hypertrophie des muscles lisses des voies respiratoires et hyperréactivité (125).

Déjà en 2014 GINA mentionne le tiotropium comme un traitement additionnel chez les patients asthmatiques avec des symptômes non contrôlés et une limitation persistante des débits des voies aériennes malgré un LABA et un CSI à posologie modérée ou élevée. Le rajouter si le patient n'a pas encore été mis (1), cette conduite vient d'être confirmée dans le GINA 2021(1)

1.4 Corticothérapie orale

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

1.5 Macrolide

A faible dose : Les macrolides peuvent être bénéfiques dans l'asthme malgré le fait que leur administration peut augmenter le risque de résistance microbienne (14)(126)n. Ils accomplissent leur action par différents mécanismes qui sont principalement liés à soit un effet anti-inflammatoire ou/et à leur éventuel effet inhibiteur sur le microbiome dans les voies respiratoires(126).

1.6 Réduction pondérale

De nombreuses études ont porté sur l'impact de la perte de poids sur l'asthme, incluant des mesures hygiéno-diététiques ou une chirurgie bariatrique. Chez l'adulte, une réduction pondérale est associée à une amélioration de la fonction respiratoire et une diminution du nombre d'exacerbations et du recours au traitement de secours, avec des effets pouvant persister à long terme jusqu'à un an après un régime alimentaire réalisé sur 8 semaines). Une réduction pondérale par chirurgie bariatrique, souvent plus marquée que par un régime seul, a également été associée à une amélioration du

contrôle de l'asthme et de la qualité de vie, une amélioration de la fonction respiratoire et une diminution de la pression thérapeutique. Différentes études ont en effet rapporté une diminution de la consommation de corticoïdes inhalés et oraux, ainsi qu'une amélioration du VEMS, de la CRF, de la capacité pulmonaire totale (CPT) (69)

2. Approche thérapeutique algorithmique

Il y a un besoin évident d'une approche thérapeutique par étapes chez les sujets asthmatiques sévères non contrôlés. Ces étapes sont en train de se construire au fur et à mesure, et la conduite à tenir démarre toujours de l'endotype.

2.1 Endotype d'asthme T2 high

Après avoir affecté un patient asthmatique sévère à l'endotype T2 élevé, il est également nécessaire d'évaluer quel endotype, c'est-à-dire allergique ou éosinophile.

Dans l'asthme sévère à prédominance allergique, l'omalizumab est le traitement de choix(14).

Dans l'asthme sévère à prédominance éosinophile, le traitement anti-IL-5 est l'approche thérapeutique raisonnable(14).

Dans l'asthme sévère éosinophilique de type 2 ou pour patients ayant besoin de CSO d'entretien on donne le traitement d'appoint anti-IL4R(14).

Il y a de patients, probablement < 20 %, partagent des caractéristiques égales des deux groupes et aucun endotype prédominant n'est évident (allergique et éosinophilique (127). Chez ces patients présentant un phénotype chevauchant, le médecin traitant peut choisir de commencer par un traitement anti-IgE ou anti-IL-5 (128). Étant donné que l'omalizumab a établi des données d'efficacité et de sécurité depuis plus de 10 ans, et les médecins ont plus d'expérience dans son utilisation, l'omalizumab est plus susceptible d'être le traitement de départ chez ces patients. cependant, le mepolizumab ou le benralizumab pourraient être considérés comme un traitement de premier choix chez les patients atteints d'asthme corticodépendant, sur la base des données d'essais cliniques randomisés montrant une efficacité et un effet d'épargne des stéroïdes oraux dans ce groupe spécifique de patients(129)(130).

Quel que soit le traitement initial, les patients doivent être réévalués fréquemment et en cas d'absence d'amélioration, un changement de traitement peut être envisagé.(131)

Une option thérapeutique alternative dans ce groupe de patients à taux élevé de T2, quel que soit l'endotype éosinophile ou allergique, est l'utilisation des CSO. Cette approche thérapeutique est utilisée depuis plus de 30 ans maintenant, mais avec une

efficacité relativement faible et des effets secondaires disproportionnés (132). Cependant, lorsque le traitement avec le nouveau traitement d'appoint n'est pas efficace, ou n'est pas disponible ou non remboursé, la prednisolone reste le traitement de choix pour ce groupe de patients à taux élevé de T2. La dose nécessaire pour garder le contrôle de la maladie doit être individualisée et, comme indiqué dans les dernières recommandations du GINA (1) et dans notre expérience clinique, 5 à 10 mg par jour sont efficaces pour la grande majorité de ces patients(131).

2.2 TH2 low :

L'absence d'un médicament de contrôle efficace pour les patients souffrant d'asthme à faible taux de T2 est un problème clinique important qui n'a actuellement pas de solution claire. L'évaluation de l'inflammation des voies respiratoires par la numération cellulaire différentielle des expectorations n'est pas largement disponible dans la pratique clinique, nous avons donc utilisé d'autres marqueurs de substitution ou caractéristiques de la maladie dans notre algorithme thérapeutique (131).

Le tabagisme est un facteur bien connu qui non seulement aggrave les symptômes de l'asthme et aggrave le contrôle de l'asthme, mais est également associé à l'asthme neutrophile réfractaire aux corticoïdes et autres médicaments (133). Le tiotropium est la seule formulation de LAMA qui a été récemment incluse en tant que nouveau traitement d'appoint contre l'asthme pour les étapes 5 dans les recommandations GINA (1).

Dans ce sous-groupe de sujets asthmatiques sévères à T2 low, les LAMA (s'ils n'ont pas été utilisés auparavant) le patient doit être mis (14).

L'utilisation « hors AMM » des est une option thérapeutique alternative pour certains sujets asthmatiques T2 low , comme le suggère l'analyse en sous-groupe de l'étude de BRUSSELLE et al(134).

Chez les sujets asthmatiques sévères à faible taux de T2 non-fumeurs, un essai avec de l'azithromycine à faible dose (250 mg/jour pendant 5 jours puis une capsule trois fois par semaine pendant 3 mois) peut être considéré comme une option de traitement (135).

La thermoplastie : peut-être une approche thérapeutique pour les patients présentant des changements de remodelage importants, principalement une hypertrophie des muscles lisses. Cette technique étant invasive et peu répandue, il est proposé que la

thermoplastie bronchique soit réalisée dans des centres expérimentés et uniquement dans le cadre d'un registre systématique(131).

L'asthme associé à l'obésité : représente un autre phénotype clinique distinct souvent associé à l'endotype T2 low dans les registres mondiaux de l'asthme sévère (21);(136). Plusieurs études ont montré que la perte de poids chez les adultes obèses souffrant d'asthme sévère peut améliorer le contrôle de l'asthme, la fonction pulmonaire, l'hyperréactivité des voies respiratoires et la qualité de vie (137). Ces résultats soutiennent la nécessité de poursuivre activement des mesures de perte de poids saines dans ce phénotype comme première option de gestion.

De plus, une étude récente bien conçue rapporte des effets positifs de la chirurgie bariatrique (131),une étude récente bien conçue rapporte ces effets positifs sur le contrôle de l'asthme, la fonction pulmonaire et l'inflammation bronchique et systémique chez des sujets asthmatiques légers à modérés souffrant d'obésité morbide (138). Les rapports de cas montrent également des résultats favorables chez des sujets asthmatiques sévères non contrôlés (139), (131). Ces données nous permettent d'envisager cette approche chirurgicale invasive de l'amaigrissement dans ce phénotype asthmatique, si d'autres mesures d'amaigrissement ont échoué (**Figure 14**)

Concernant les traitements futurs, plusieurs nouveaux médicaments à petites molécules ont été développés et sont actuellement à l'étude pour le traitement de l'asthme neutrophile, mais aucun n'a encore atteint les essais de phase 3(140) . De nouvelles options de traitement pour l'asthme T2 low sont nécessaires de toute urgence.

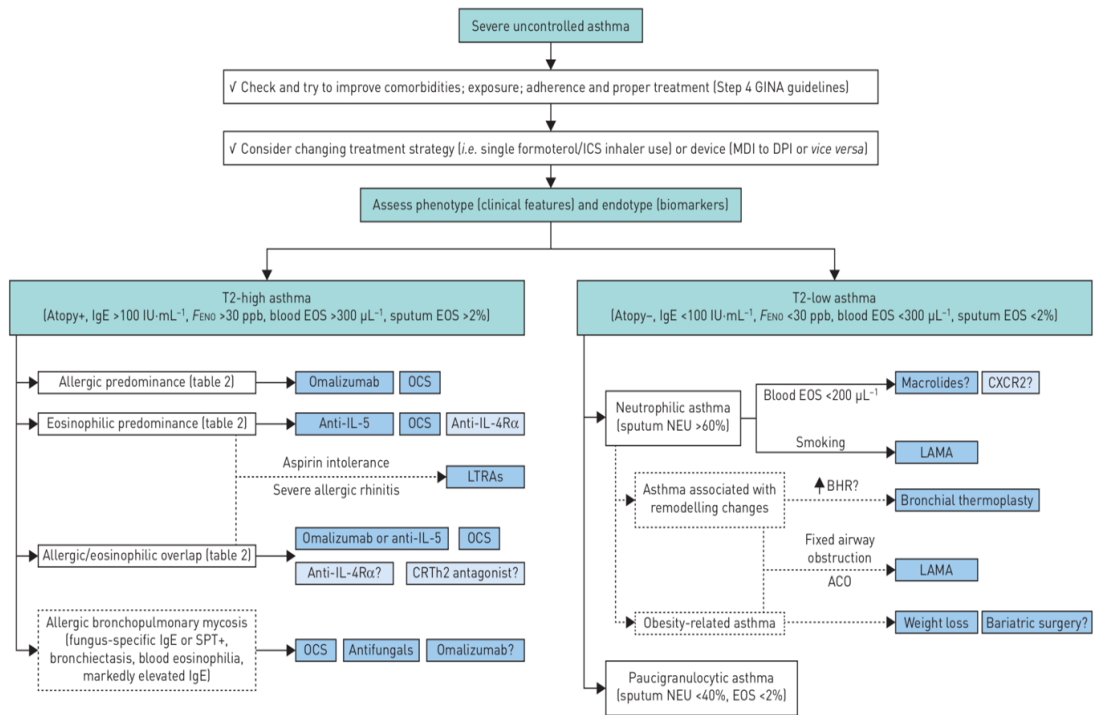


Figure 14: Une approche thérapeutique par étapes chez des sujets asthmatiques sévères non contrôlés d'après Zervas et al (131)

Au final, l'Algorithme de prise en charge de l'asthme sévère repose dans un premier temps sur la confirmation du diagnostic et sur la recherche soigneuse, le traitement de l'ensemble des comorbidités associées à l'aggravation de la maladie et l'optimisation des traitements inhalés (observance et technique de prise). Dans un second temps, le choix des stratégies thérapeutiques à mettre en place repose sur le phénotypage et l'endotypage de chaque patient et sera déterminé au cas par cas. GINA : Initiative mondiale pour l'asthme(24),(Figure15).

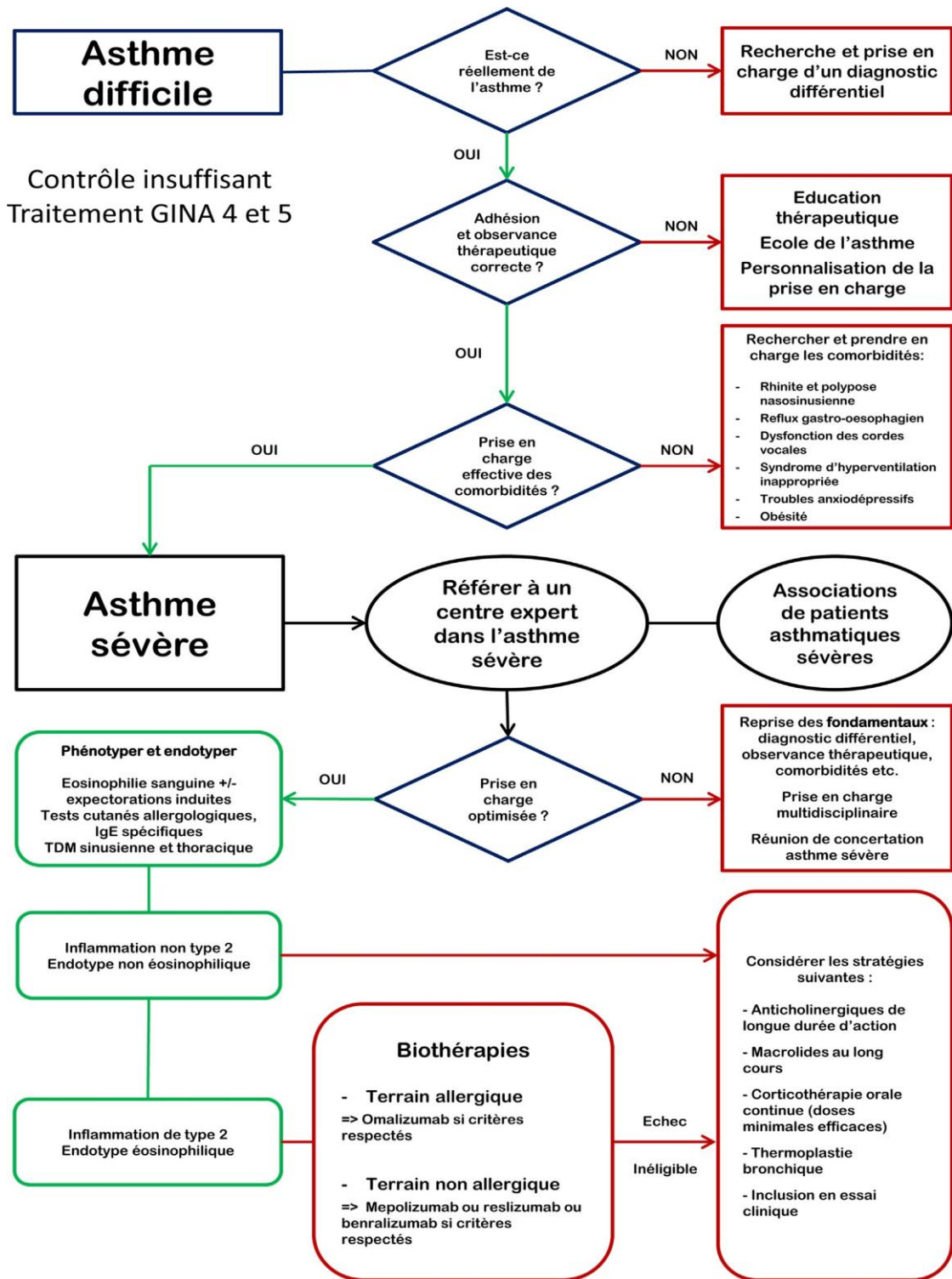


Figure 15 : Algorithme de prise en charge de l'asthme sévère d'après Hassoun et al(24)

CHAPITRE IX
HYPOTHÈSE DU TRAVAIL ET OBJECTIFS

1.-Introduction :

En s'inspirant des études internationales actuelles, nous avons recrutés des patients asthmatiques sévères non contrôlés de la wilaya de Blida de façon Exhaustive selon la définition ATS 2014, qui sont des asthmes difficiles, ces patients ont bénéficié d'une prise en charge multidisciplinaire sur une période d'une année.

2.- Hypothèse de travail :

- Une meilleure connaissance du profil épidémiologique et du phénotypage des patients atteint d'asthme sévère non contrôlé permettra de mieux organiser la filière d'accès aux soins de cette catégorie de patients.
- La recherche des facteurs de comorbidité liés directement au non contrôle de cette pathologie permettra de les identifier précocement afin d'assurer une meilleure prise en charge des patients.
- Améliorer nos connaissances pour mieux envisager des solutions thérapeutiques de prise en charge améliorant ainsi la qualité de vie de cette catégorie de patient.

3.- Objectifs de l'étude :

Les objectifs assignés à ce travail se résument ainsi :

Objectif principal :

— Déterminer le phénotype clinique et fonctionnel des patients atteint d'asthme sévère non contrôlé résidants et pris en charge dans la wilaya de Blida.

Objectifs secondaires

- Déterminer les caractéristiques épidémiologiques de l'asthme sévère non contrôlé.
- Étudier l'impact des comorbidités sur le contrôle de la maladie.
- Évaluer le pronostic de la maladie chez les malades avec un asthme sévère non contrôlé et suivi pendant 1 an selon le protocole établi par l'étude.

CHAPITRE X
PATIENTS ET MÉTHODOLOGIE

1.- Population et type d'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive prospective monocentrique réalisée au niveau du CHU de Blida. Le recueil des informations sur les patients présentant un asthme sévère non contrôlé et résidant dans la wilaya de Blida s'est fait prospectivement durant 30 mois allant du mois de Mai 2019 jusqu'au mois de Novembre 2021.

2.- Définition des cas :

2.1.- Critères d'éligibilité

2.1.1.- Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans notre étude, des patients :

- Présentant un asthme bronchique persistant, une symptomatologie clinique compatible d'une maladie asthmatique
- Agé entre 16 et 65ans.
- Suivi au moins 12 mois chez un pneumologue (public ou privé)
- Avec une confirmation de la réversibilité de l'EFR après test aux bronchodilatateurs, par une spirométrie récente ou ancienne
- Qui requiert un traitement de niveaux 4 ou 5 selon les recommandations ATS/ERS 2014 de l'ASNC :
 - CI à doses forte et B2LA ou anti-leucotriène ou théophylline
 - Ou CS per os plus de 50% de l'année.
- Avec des critères de non contrôle (un seul critère suffit) :
 - Mauvais contrôle des symptômes selon les questionnaires ACQ, ACT.
 - Exacerbation sévère fréquente au moins 2 cures de CS per os (>3jours) l'année précédente.
 - Exacerbation graves ; au moins une hospitalisation, un séjour en réanimation ou ventilation mécanique.
 - Trouble ventilatoire obstructif avec VEMS < 80%
- Les deux sexes.

2.1.2.- Critères de non inclusion

Ont été exclus de la population d'étude, les sujets présentant :

- Des affections respiratoires chroniques pouvant interférer avec l'asthme sévère (clinique et pronostic) : Cancer du poumon, poumon éosinophile, HTAP, BPCO, Sd fibrose-emphysème, dysfonctionnement laryngé des cordes vocales.
- Des affections cardiaques sévères
- Des troubles psychotiques, sous neuroleptique.
- Grossesse, Les femmes enceinte est une cohorte particulière, certes c'est un asthme lié à des perturbations hormonal, mais lui-même nécessite un suivi particulier pour différentes raisons :

-Pour son évolution, il était classiquement décrit comme 1/3 d'amélioration, 1/3 de stabilisation et 1/3 d'aggravation mais de nouvelles données retrouvent des proportions à 1/4, 1/2, 1/4 ou 1/6, 1/3, 1/2 respectivement
-la sévérite de l'asthme dépendra aussi du trimestre, puisque le risque d'exacerbation est plus élevé au troisième trimestre.

- le sexe de l'enfant influe sur la sévérite de l'asthme

- l'état post -partum est un état particulier

Ce qui fait que les femmes enceintes nécessitent un protocole de suivi particulier

— Aspergillose broncho-pulmonaire allergique.

— Sd de Shurg Strauss.

3.- Calcul du nombre de sujets nécessaire :

L'asthme difficile représente 5 à 10% de cette population.

Nous avons calculé la taille de l'échantillon à partir de cette formule :

$$n = \frac{\varepsilon^2 P(1-p)}{i^2}$$

- ε^2 = Une constante issue de la loi normale selon un certain seuil de confiance (traditionnellement 1,96 pour un taux de confiance de 95%)
- P = Fréquence hypothétique de l'asthme difficile dans une population (p) : 10%
- i = Précision désirée : 5%

Après application de la formule, le calcul permet d'obtenir un nombre de sujets nécessaires de 139 patients.

L'échantillon final a comporté 144 patients

4.- Recueil, saisie et enregistrement des données :

Les données sont recueillies sur des fiches uniformisées établies à partir d'un questionnaire (voir annexes), puis saisies sur des fiches uniformisées comportant des informations sur les différentes variables de l'étude, et servant de support pour le traitement et l'exploitation ultérieure des résultats.

Les valeurs obtenues à partir des données sont codées selon un mode binaire (Oui/Non, présence ou absence).

La validation des données retranscrites sur le questionnaire s'est faite sur la base de la consultation des différents documents médicaux du malade mis à notre disposition.

La saisie des données est effectuée sur le logiciel SPSS version 20, avec un codage au préalable permettant ainsi de réduire les incohérences et les incompatibilités dans la définition de la variable et de faire respecter les critères d'éligibilité.

Un tri à plat a permis de corriger les données incohérentes et de compléter les données manquantes.

5.- Analyse des données et application des tests statistiques :

L'analyse descriptive et analytique des données ont été effectuées à l'aide des logiciels SPSS₂₀ et MEDCALC₁₂.

L'analyse descriptive des données est basée sur la transformation des variables : par regroupement en utilisant soit le codage, soit des transformations conditionnelles pour la mise en tableau et l'analyse.

L'analyse descriptive des variables se fait par le calcul de la moyenne (m), la médiane (me) et l'écart type (σ) pour les variables quantitatives.

La détermination des fréquences pour les variables qualitatives.

L'intervalle de confiance autour de la moyenne est présenté par l'*Ecart Type autour de la moyenne* ($moyenne \pm ET$).

5.1.- Analyse univariée

Elle est utilisée pour la recherche de l'association entre deux variables indépendantes, ou encore entre une variable dépendante (à expliquer) et d'autres variables indépendantes (explicatives).

Les tests utilisés sont : le test χ^2 d'indépendance avec la détermination des seuils de signification.

Le test de STUDENT pour deux échantillons indépendants et l'analyse de la variance (ANOVA) ont été utilisés pour la comparaison des variables continues.

Nous avons utilisé les tests de corrélation de Pearson r pour estimer la relation entre deux variables quantitatives.

Une relation est considérée comme significative si le seuil était de $p < 0,05$.

Des tableaux croisés 2×2 à double contingence ont été établis pour le calcul des risques (OR) et l'établissement de l'intervalle de confiance autour du risque : pour un OR égal à 1 compris dans l'intervalle faisant exclure le facteur étudié comme facteur de risque puisque le risque étant considéré comme non significatif.

5.2.- Analyse multivariée :

Pour l'analyse multivariée utilisant une variable à expliquer présentée sous forme binaire (0/1) et des variables explicatives qualitatives présentées sous forme binaires ou groupées, on a procédé à une analyse de régression logistique binaire obtenue avec le logiciel SPSS₂₀ et le MEDCALC₁₂

Pour ce faire nous avons procédé au choix de variables explicatives ou indépendantes qui sont susceptibles de s'intégrer au modèle.

Ce choix est fondé sur la pertinence clinique et fonctionnelle obtenue à partir d'une recherche bibliographique approfondie en tenant compte des facteurs de confusions avérés ou supposée. C'est pourquoi une recherche bibliographique approfondie est effectuée.

D'autre part, il est nécessaire de procéder à l'étude de chacune de ces variables :

- Analyse de la distribution des variables qualitatives selon les différentes modalités
- Recherche d'une relation linéaire entre chacune de ses variables explicatives et la variable dépendante. Si pour une variable, cette condition n'est pas vérifiée,

on procèdera à la transformation de celle-ci en une variable ordinale en créant des classes dont le choix repose sur des critères cliniques et statistiques

- Les catégories de variables à intégrer dans le modèle multivarié sont celles pour lesquelles l'association avec la variable dépendante est suffisamment forte ($p \leq 0.20$)

La première phase de sélection des variables explicatives dans les modèles de régression logistiques utilisés à des fins exploratoires, c'est-à-dire en absence de modèles théoriques.

La démarche consiste dans un premier temps en la recherche systématique de toutes les variables statistiquement liées à la variable dépendante. Dans un second temps, les inter-corrélations entre variables sont analysées afin de ne conserver que celles qui présentent un faible taux d'inter-corrélation soit les variables explicatives.

Pour parvenir au meilleur modèle final nous avons appliqué les méthodes suivantes :

Globale Enter : Toutes les régressions possibles (ou toutes les variables indépendantes sont entrées au modèle (significatives ou non).

Progressive Forward : L'introduction progressive des variables, une variable indépendante à la fois est entrée au modèle (seulement les significatives)

Retrograde Backward : L'élimination progressive des variables, toutes les variables indépendantes sont entrées au modèle, puis on retire celles qui ne sont pas significatives.

Stepwise ou la régression pas à pas : c'est la combinaison de forward et backward. Si une variable indépendante n'est plus significative suite à l'ajout d'une autre, on la retire : c'est la technique que nous avons retenu pour l'interprétation des résultats.

L'emploi d'un modèle de régression logistique nous permet de confirmer ou d'infirmer l'observation initiale (Analyse univariée) et de le quantifier en tenant compte des facteurs de confusion et en ajustant sur les chacune des variables présentes.

Sur le plan pratique, la procédure « enter » va être la plus utilisée et retenue quand cela est possible. En cas de doute et si les conditions le permettent, toutes les régressions sont examinées.

6.- Analyse graphique :

6.1.- Diagrammes en boîtes selon la méthode de Tukey et interprétation :

L'intervalle de confiance autour de la médiane (me) a été calculée selon la formule suivante : $IC = q_2 \pm 1,58 \times (q_3 - q_1) / \sqrt{n}$ au risque $\alpha = 0,05$ et les représentations graphiques selon la méthode de TUKEY, l'application des diagrammes en boîte, dans de telle situation, donne des interprétations plus correctes en cas de distribution de la variable quantitative ne suivant pas une loi normale (application des tests paramétriques)

Lecture et Interprétation des diagrammes :

Les boîtes en diagramme obtenus à partir des valeurs de la variable quantitative :

- Valeur minimale
- Valeur maximale
- Valeur du q_1 (25% de la distribution)
- Valeur de q_2 (Ou médiane correspond à 50% de la distribution)

- Valeur du q_3 (75% de la distribution)
- $IC_{95\%}$ autour de la médiane [$IC_{95\%} = q_2 \pm 1,58 \times (q_3 - q_1) / \sqrt{n}$]

6.2- Analyse graphique par le Diagramme de Forest :

Le diagramme de Forest schématise de façon synthétique les variables avec leur intervalle de confiance autour d'un risque significatif (1 étant exclu de l'intervalle), introduit et retenu dans le modèle. Les facteurs de risque pour les variables tenues expliquent la survenue de la variable à expliquer.

6.3- Application de la courbe ROC et Interprétation :

Elle est représentée pour montrer la relation existante entre un facteur pronostique et une complication à l'aide de l'évaluation des aires sous la courbe, et va ainsi permettre d'estimer la valeur seuil optimale ou seuil critique pour chaque facteur correspond à une valeur quantitative.

Le calcul de la surface sous la courbe ROC peut se faire au moyen de la formule suivante pour un calcul sans passer par un programme logiciel :

$$AUC = \frac{W_1 - \frac{n_1 \cdot (n_1 + 1)}{2}}{n_1 \cdot n_0}$$

Après avoir classé tous les sujets par ordre croissant (au moyen de leur valeur mesurée), W_1 correspond à la somme des rangs des personnes malades (valeur de Wilcoxon). De plus, le calcul de la surface sous la courbe ROC tient compte du nombre de personnes malades (n_1) et du nombre de personnes non-malades (n_0). L'aire sous la courbe permet d'évaluer l'impact du facteur pronostique.

VALEUR DE AUC	INTERPRETATION
0,5	Apport nul,
$0,5 \leq ASC < 0,7$	Peu informatif,
$0,7 \leq ASC < 0,9$	Moyennement informatif
$0,9 \leq ASC < 1$	Très informatif
1	Parfait

7.- Indicateurs de synthèse de la valeur informative d'un facteur donné :

7.1.-Rapport de Vraisemblance Positif :

Rapport de vraisemblance du résultat positif au facteur pronostique donné (RVP) le rapport :

$$RVP = \text{Sensibilité} / (1 - \text{Spécificité})$$

RVP : Rapport de la proportion des facteurs pronostiques présents chez les malades $FP / (FP + VN)$ × $RVP = VP / (VP + FN)$

Interprétation : un sujet a « RVP fois » plus de risque d'être soumis au facteur pronostique s'il est atteint de la complication étudiée que s'il n'est pas atteint de la maladie.

7.2.- Rapport de Vraisemblance Négatif :

Rapport de vraisemblance du résultat positif au facteur pronostique donné (RVP) le rapport :

$$RVN = (1 - \text{Sensibilité}) / \text{Spécificité}$$

RVN : rapport de la proportion des facteurs pronostiques absents chez les non-malades sur la proportion de facteurs pronostiques absents chez les sujets malades.

Interprétation : un sujet a RVN **fois** plus de risque d'être soumis au facteurs pronostiques s'il n'est pas atteint de la maladie étudiée que s'il est atteint de la maladie.

8.- Protocole de l'étude :

Les patients seront recrutés, évalués et pris en charge pendant 12 mois, en 4 visites ambulatoires.

8.1.- Recrutement des patients :

L'ensemble des patients avec un asthme sévère non contrôlé malgré un traitement adéquat pendant au moins 12 mois suivi au niveau de notre service, ainsi que ceux suivi au niveau des 04 SCTMR de la Wilaya (Ouled Yaich, Mouzaia, Bouinan Larbaa) et au niveau des pneumologues privés.

Avant l'inclusion de chaque malade, une explication sur les objectifs de l'étude avec signature par le patient du formulaire de consentement éclairé (annexe 11).

8.2.- Mise en place d'un réseau :

L'ensemble des pneumologues des SCTMR et du secteur privé, avait bénéficié d'une visite personnalisée afin de leur expliquer les modalités de recrutements des patients avec les critères d'inclusion, et les critères d'exclusion et leur avait donné une fiche explicative, et distribuer des formulaires à remplir ou les critères de recrutement sont bien identifiés, à envoyer avec le malade.

Des visites programmées aux médecins et aux personnels collaborateurs pour leur expliquer les modalités de l'étude et de suivi du patient.

- Orl
- Gastro
- Radiologue
- Psychologue et psychiatre
- Kinésithérapeute et médecin rééducateur
- Hématologue
- Coordinateur du laboratoire d'hématologie
- Médecin spécialiste de l'apnée du sommeil

8.3.- Visite de pré- sélection :

Afin de bien sélectionner les malades et éliminer les critères de non inclusion.

L'ensemble des malades ont bénéficié de :

- Examen clinique : interrogatoire + examen physique à la recherche de signes respiratoires et extra respiratoire).
- TDM thoracique (permet de détecter les lésions en faveur de vascularites, les bulles d'emphysèmes, les DDB, fibrose, lésions suspectes de néoplasie))
- ECG ± échocardiographie.
- Etudes des anciens EFR, faites auparavant.

- Bilan biologique : FNS avec taux des éosinophiles, dosage des IgE totales, et les IgE spécifiques vis-à-vis d'aspergillus et dosage des ANCA.

8.3.1- Visite de recrutement :

- Anamnèse :

- Données cliniques : (annexe 1).
 - Données de l'état civil.
 - Statut socioprofessionnel.
 - Antécédents.
 - Evaluer l'environnement (moisissures, poussière, tabac passif, contact avec les animaux).
- Evaluer le contrôle de l'asthme selon l'ACT (annexe 3).

Préciser le traitement pris par le malade (annexe 4) et évaluer l'utilisation des dispositifs d'inhalation (le contrôle de la technique est réalisé par le médecin lors de la consultation)

- Apprécier l'observance du traitement (Morisky) (annexe 5)
- Evaluer la qualité de vie (SF36) (annexe 6).
- Evaluer les comorbidités (**Tableau 2**).

- Examen physique :

- Poids en kg taille en cm IMC en kg/m².
- Examen pleuro-pulmonaire, avec mesure du DEP.
- Examen ORL systématique avec naso-laryngoscopie.

- Examens complémentaires :

- Spirométrie de base, et avec test aux bronchodilatateurs, afin de comparer les valeurs spirométriques pré et post, et surtout apprécier la réversibilité du VEMS si supérieur ou pas à 12% (annexe 2)
- Radiographie du thorax

Tableau 2 : évaluation des comorbidités.

Comorbidités	Type d'évaluation
➤ Rhinite allergique Diagnostic clinique (classification AREA).	Diagnostic clinique (classification AREA). (Annexe 7)
➤ Rhinosinusite chronique	- Présence de symptômes cliniques compatibles (2 ou plus des symptômes suivants pendant au moins 3 mois : congestion nasale, décharge nasale, pression du visage ou sens de l'odorat diminué) -Et/ou Opacification du sinus visible sur la tomodensitométrie ou manifestation clinique de sinusite sur l'examen médical de l'oreille, du nez et de la gorge (ORL). (Annexe 7)
Obésité	- IMC>30kg/m2. - Rapport taille /hauteur (adiposité abdominale).
Apnée du sommeil	- <i>Questionnaire de Berlin</i> (annexe 8) - (+ /-) polygraphie.
La maladie de reflux gastro-œsophagien (GERD)	Symptômes de reflux et questionnaire sur la maladie de reflux gastro-œsophagien (GERDQ) score> 2 (Annexe 9) OU -Histoire connue du GERD et actuellement patient sous médicament anti-acide.
Anxiété et dépression	-Echelle HAD (anxiété et dépression>11) (annexe 10) -Antécédents d'anxiété / dépression et actuellement sur les anxiolytiques / antidépresseurs
Qualité de vie : SF 36	Les résultats du SF-36 sont exprimés en huit domaines, dont quatre reflètent la dimension physique de la qualité de vie et quatre reflètent sa dimension psychique. Chacun des domaines du SF-36 est exprimé par un score qui varie de 0 (qualité de vie la plus altérée) à 100 (qualité de vie meilleure). (Annexe 9)

A la fin de cette visite de recrutement, un réajustement thérapeutique, et une prise en charge des comorbidités en relation avec le spécialiste de la maladie.

8.4.- Visites 2 ; 3 et 4 : en J90, J180, J270, J360.

- Evaluer le contrôle de l'asthme.
- Vérifier l'adhérence au traitement : Calculé les doses totales recommandées et celles utilisées par le patient.
- Apprécier l'observance du traitement (MORISKY).
- Evaluer l'utilisation des dispositifs d'inhalation à chaque visite.
- Evaluer la gestion de/ ou des comorbidités.

8.5.- Moyens :

8.5.1.- Moyens Humains :

— Equipe médicale

- Le pneumologue responsable de l'étude.
- Chef de service et son équipe d'ORL CHU Blida, feront un examen ORL systématique.
- Chef de service de médecine interne et son équipe (cardiologues et internistes) de l'EPH Blida, si suspicion de pathologie cardiaque ferons un examen cardiovasculaire spécialisé (ECG+ /- échocardiographie)
- Chef de service de gastroentérologie et son équipe de l'EPH Blida, si suspicion de pathologie digestive ferons un examen spécialisé.
- Psychiatre de l'EPSP Ouled Yaich
- Psychologue du service
- Médecin rééducateur de l'Eph Blida, avec une équipe de Kinésithérapeutes.
- Infirmier.
- Médecin spécialiste de l'apnée du sommeil (médecin interniste à l'hôpital Zemirli, et deux privés.

8.5.2.- Moyens Matériels :

- Radiographie thoracique standards.
- Débitmètre.
- Pèse-personnes.
- Toise.
- Spiromètre.

8.6.- Contrainte de l'étude :

Dans le cadre de la prise en charge pour affiner le diagnostic différentiel entre un vrai asthme difficile et un asthme sévère non contrôlé, un élément de prise en charge de l'apnée du sommeil (ventilation par pression positive continue, CIPAP) n'a pas pu être réalisé pour des raisons financières, la majorité des tests ont été faite en médecine libérale.

CHAPITRE XI
RÉSULTATS

La population de notre étude porte sur une totalité de 150 patients présentant un asthme sévère non contrôlé, selon la définition de l'ATS (American Thoracic Society) au cours de la période étudiée (2019–2021).

Caractéristiques des patients avant prise en charge

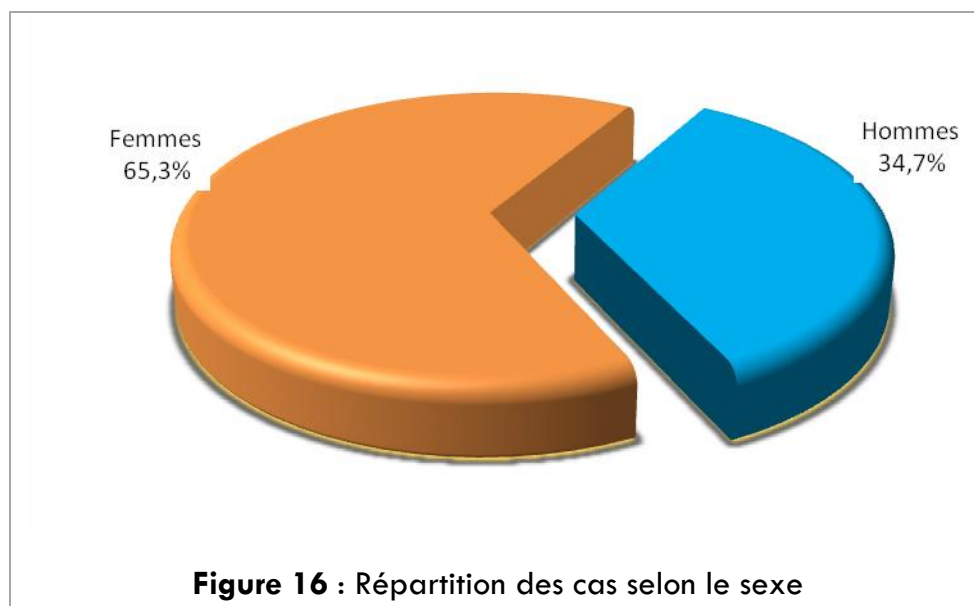
I.- Caractéristiques générales de la population d'étude :

1- Répartition des cas selon le sexe :

Tableau 3 : Répartition des cas selon le sexe

Sexe	Nombre	%
Masculin	52	34,7
Féminin	98	65,3
Total	150	100,0

Les deux tiers des malades sont de sexe féminin (65,3%) avec un *sex-ratio* = 0,53

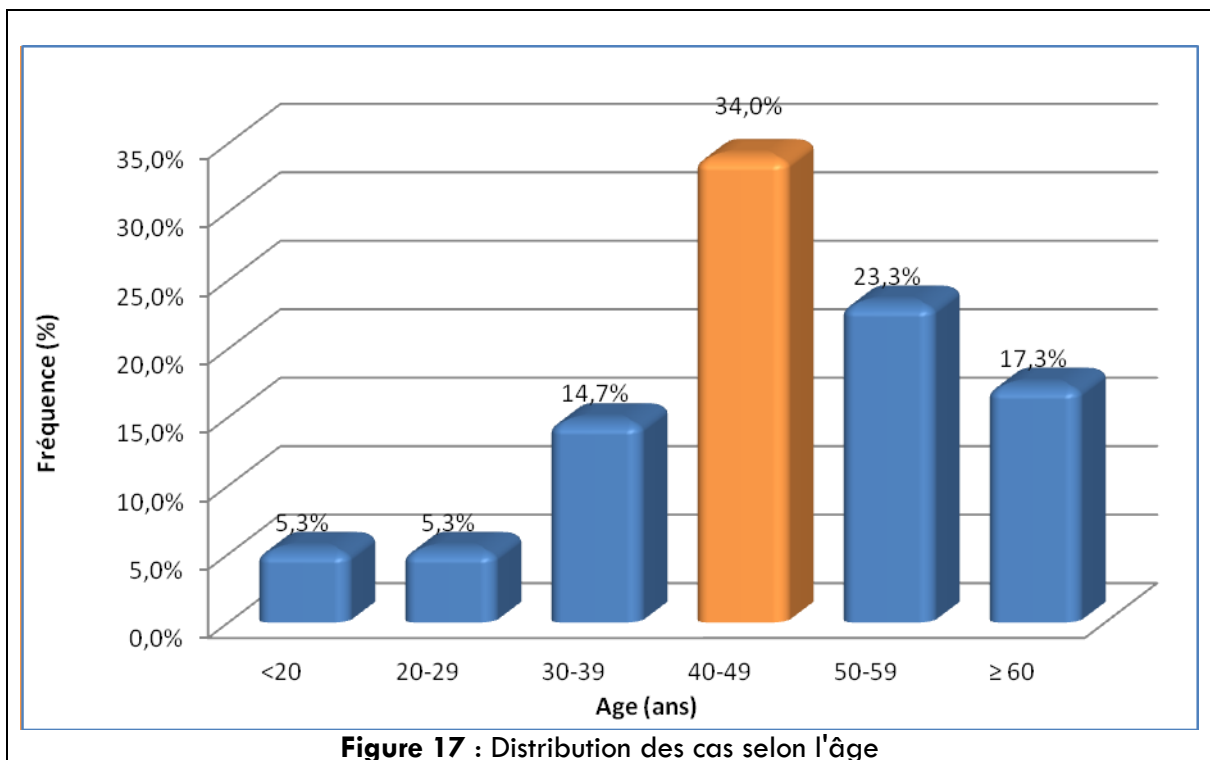


2- Répartition des cas selon l'âge :

Tableau 4 : Répartition des cas selon l'âge

Age (ans)	Nbre	%
<20	8	5,3
20-29	8	5,3
30-39	22	14,7
40-49	51	34,0
50-59	35	23,3
≥ 60	26	17,3
Total	150	100,0
Moy ± ET	45,9±12,4	
Médiane	46,5	
Min - Max	15 – 67	

La moitié de la population colligée est adulte âgée de 46,5ans et plus. L'âge moyen est de **45,9±12,4 ans**. La tranche d'âge ayant la fréquence la plus élevée est celle comprise entre 40 et 49ans avec 34,0%.



3.- Répartition des cas selon l'âge et le sexe :

Tableau 5 : Répartition des cas selon l'âge et le sexe

Age (ans)	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
<20	4	50,0	4	50,0	8	5,3
20-29	2	25,0	6	75,0	8	5,3
30-39	10	45,5	12	54,5	22	14,7
40-49	18	35,3	33	64,7	51	34,0
50-59	11	31,4	24	68,6	35	23,3
≥ 60	7	26,9	19	73,1	26	17,3
Total	52	34,7	98	65,3	150	100,0
Moy ± ET	44,3±12,5		46,8±12,3		45,9±12,4	
Médiane	45,0		48,0		46,5	
Min - Max	15 - 64		16 - 67		15 - 67	

La majorité de la population colligée est adulte (74,6%) âgée de 40ans et plus. L'âge moyen de **45,9±12,4 ans** sans différence statistiquement significative entre les deux sexes (p=0,24) et avec une médiane de 46,5ans.

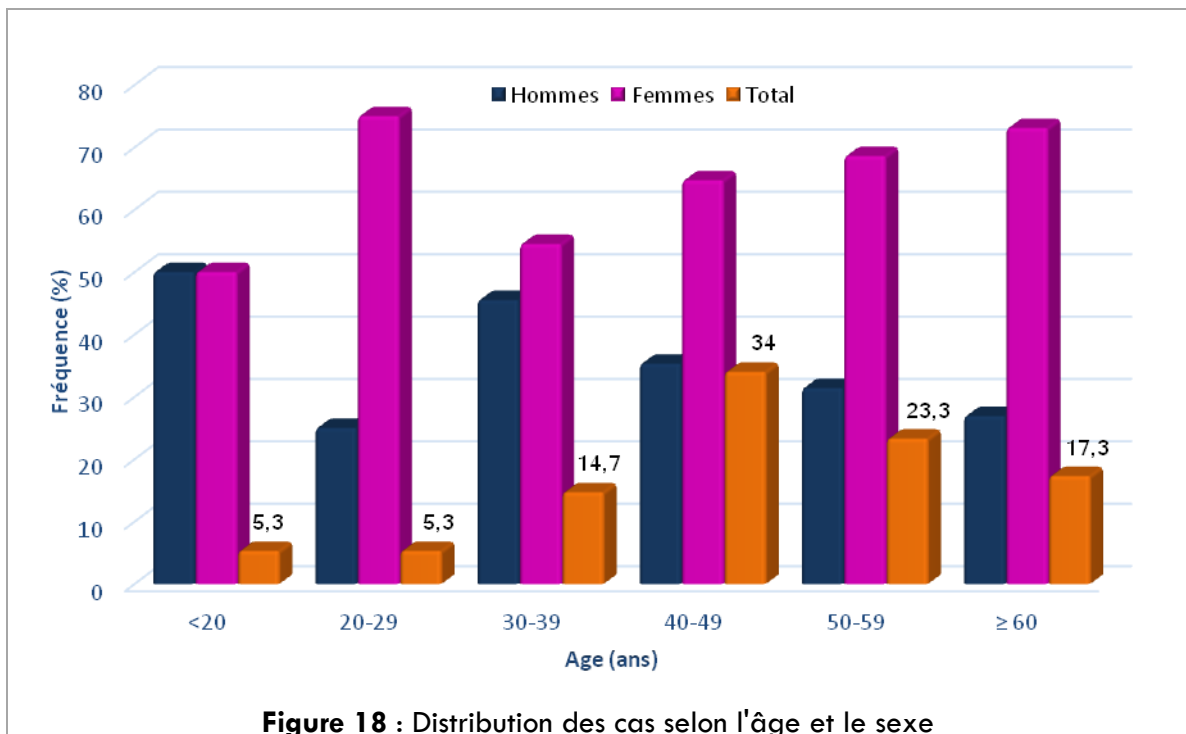
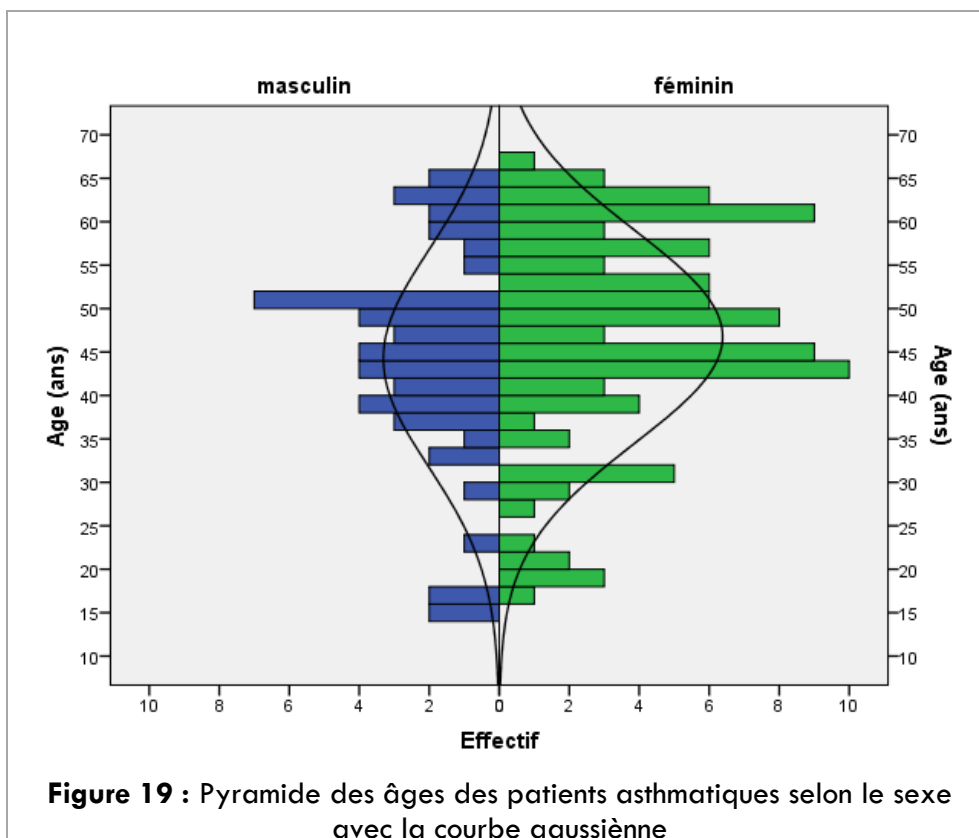


Figure 18 : Distribution des cas selon l'âge et le sexe

La distribution de l'âge des patients montre une classe modale comprise entre 40 et 49ans. Plus de la moitié des cas appartient à la tranche 40-59ans (57,3%).



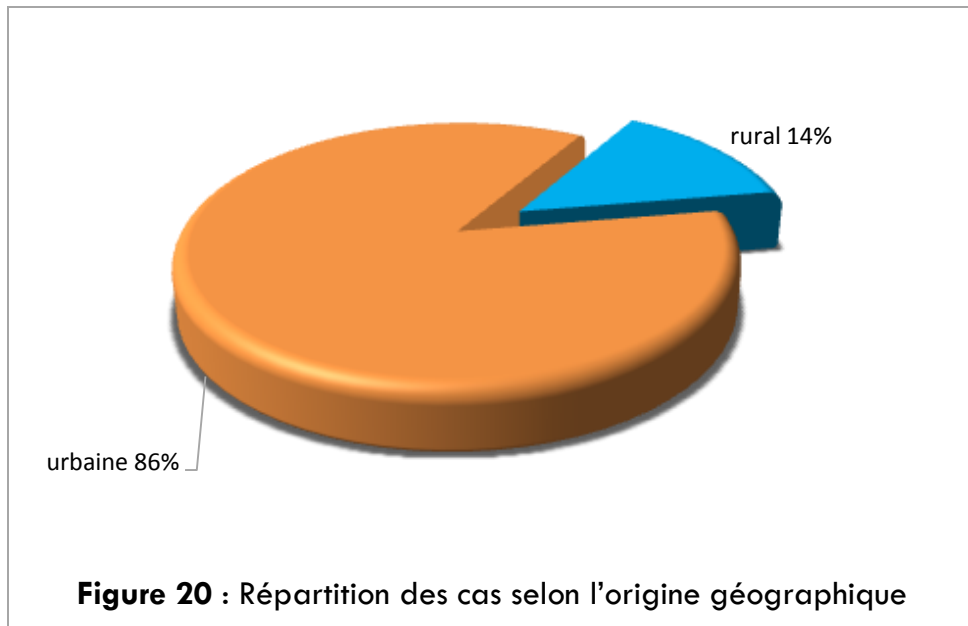
Sur cette pyramide des âges de la population, à savoir la répartition quinquennale de l'âge selon le sexe ne montre pas une distribution gaussienne de l'âge que ça soit chez les hommes ou chez les femmes.

4.- Répartition des cas selon l'origine géographique :

Tableau 6 : Répartition des cas selon l'origine géographique

Origine géographique	Nbre	%
Rural	21	14,0
Urbain	129	86,0
Total	150	100,0

La majorité de la population ainsi colligée habite dans un milieu urbain avec une fréquence de 86,0%.

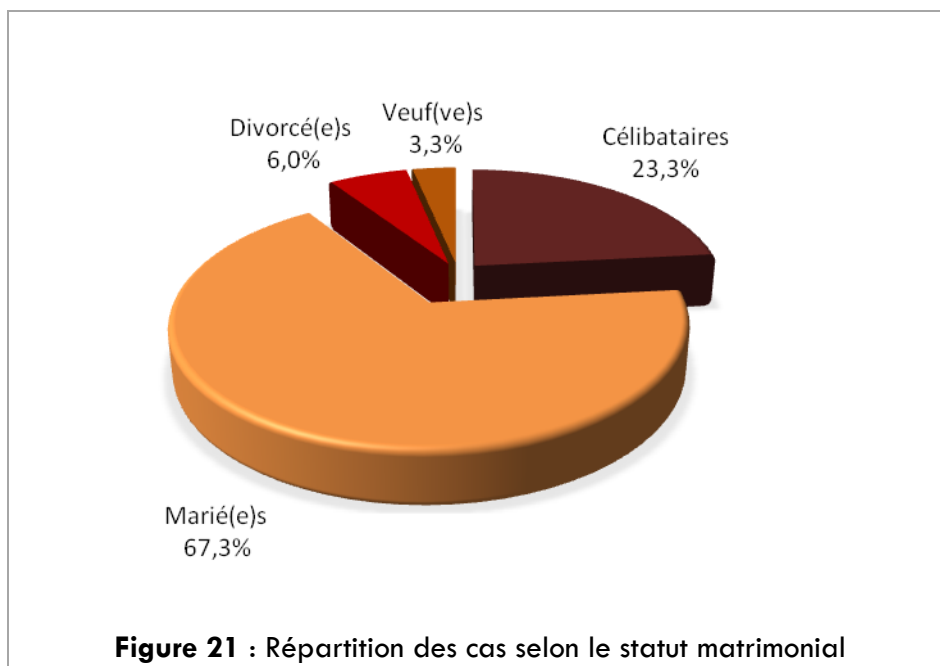


5.- Répartition des cas selon la situation matrimoniale :

Tableau 7 : Répartition des cas selon le statut matrimonial

<i>Situation matrimoniale</i>	<i>Nbre</i>	<i>%</i>
Célibataire	35	23,3
Marié(e)	101	67,3
Divorcé(e)	9	6,0
Veuf(ve)	5	3,3
Total	150	100,0

La population ainsi colligée est dominée par les sujets mariés avec 67,3% des cas suivis des célibataires avec 23,3%.



6.- Répartition des cas selon le niveau d'instruction :

Tableau 8 : Répartition des cas selon le niveau d'instruction et par sexe

Niveau d'instruction	Hommes		Femmes		Population Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Analphabète	1	7,1	13	92,9	14	9,3
Primaire	7	26,9	19	73,1	26	17,3
Moyen	13	38,2	21	61,8	34	22,7
Secondaire	14	35,9	25	64,1	39	26,0
Universitaire	17	45,9	20	54,1	37	24,7
Total	52	34,7	98	65,3	150	100,0

La majorité des patients ont été scolarisés. Seulement 9,3% des cas n'ont aucun niveau scolaire dominés par les sujets de sexe féminin.

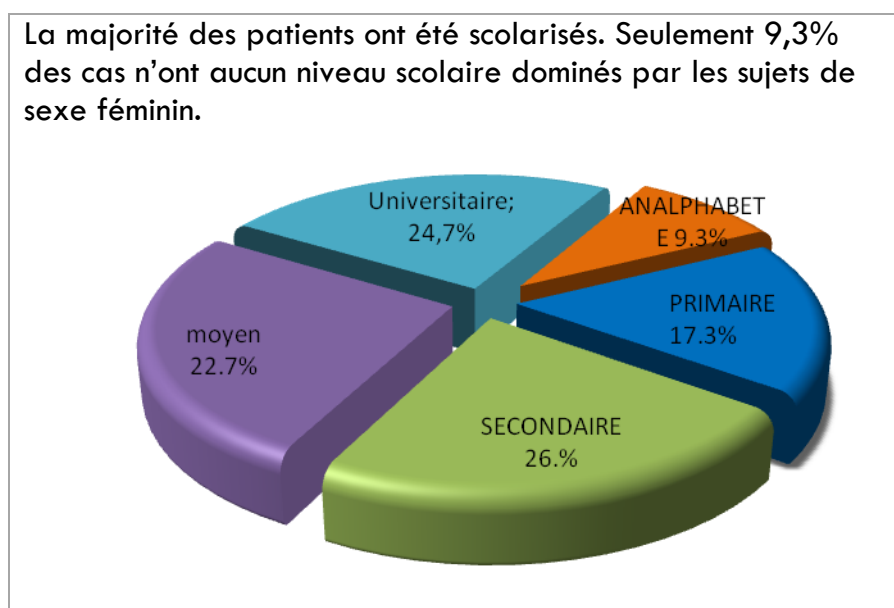


Figure 22 : Répartition des cas selon le niveau d'instruction

7.- Répartition des cas selon l'activité professionnelle :

Tableau 9 : Répartition des cas selon la profession

Profession	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
En chômage	10	15,9	53	84,1	63	42,0
En activité	35	52,2	32	47,8	67	44,7
En retraite	5	33,3	10	66,7	15	10,0
Etudiant	2	40,0	3	60,0	5	3,3
Total	52	34,7	98	65,3	150	100,0

Sur le plan professionnel, Les sujets sont actifs dans 44,7% des cas avec une légère prédominance masculine (sex-ratio=1,09 ce qui signifie 109 hommes actifs pour 100 femmes actives)

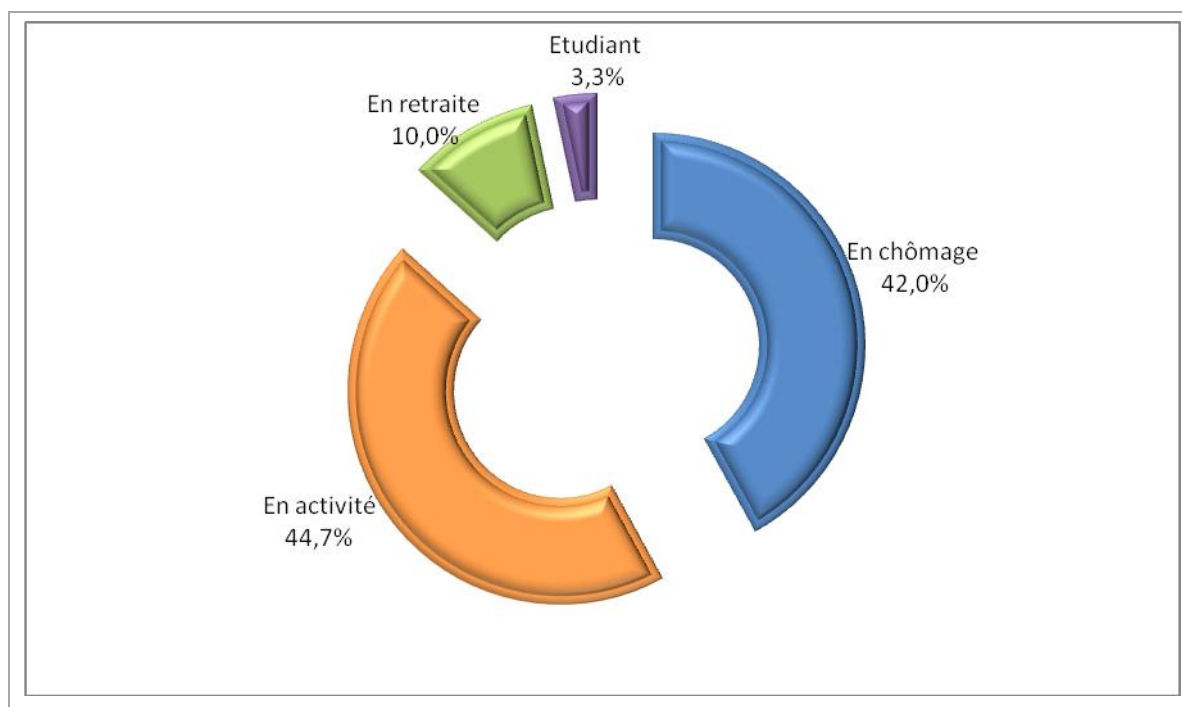


Figure 23 : Répartition des cas selon l'activité professionnelle

7.1 Répartition des cas selon le secteur de profession :

Tableau 10 : Répartition des cas selon le secteur de profession

Secteur de profession	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Administration	9	25,7	4	12,5	13	19,4
Agriculture/ Forêt	2	5,7	0	0,0	2	2,9
Services/Eco.pub	6	17,4	4	12,5	10	14,9
Education nationale	0	0,0	6	18,7	6	8,9
Industrie	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Justice	2	5,7	0	0,0	2	2,9
Santé	4	11,4	8	25,0	12	17,9
BTP/Hydrolique	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Commerce	5	14,2	0	0,0	5	7,4
Artisanat, privé	7	20,0	10	31,2	17	25,3
Total	35	100,0	32	100,0	67	100,0

8.- Répartition des cas selon le type de profession :

Tableau 11 : Répartition des cas selon le type de profession

Type de profession	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Boulangier	3	8,1	2	5,7	5	6,9
Coiffeur (se)	1	2,7	3	8,6	4	5,6
Peintre	1	2,7	0	0,0	1	1,4
Personnel de nettoyage	1	2,7	5	14,3	6	8,3
Travailleur de bois	1	2,7	0	0,0	1	1,4
Personnel de santé	4	10,8	8	22,9	12	16,7
Etudiants Exposés	2	5,4	3	8,6	5	6,9
Autres	24	64,9	14	40,0	38	52,8
Total	37	100,0	35	100,0	72	100,0

47,2% des sujets actifs, ont des métiers à risque pour l'asthme

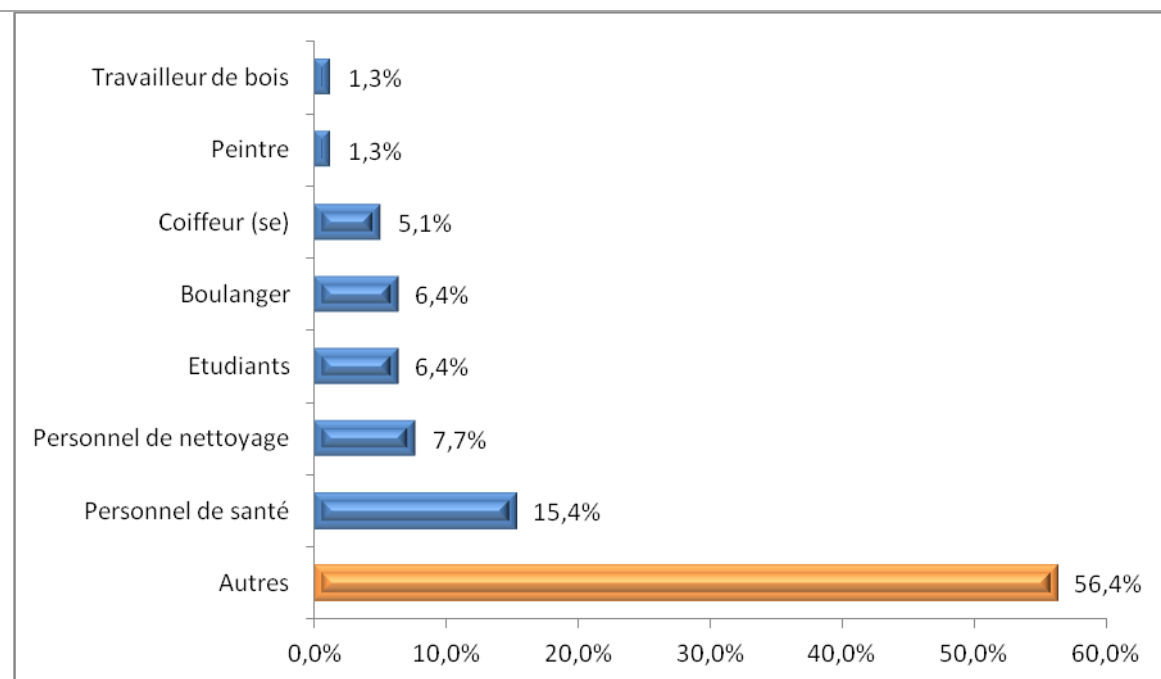


Figure 24 : Répartition des cas selon le type de profession

9.- Répartition des cas selon la notion d'activité sportive :

Tableau 12 : Répartition des cas selon la notion d'activité sportive et par sexe

Activité sportive	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Régulière	6	46,2	7	53,8	13	8,7
Occasionnelle	15	75,0	5	25,0	20	13,3
Absence	31	26,5	86	73,5	117	78,0
Total	52	34,7	98	65,3	150	100,0

Parmi l'ensemble des patients, On note 33 sujets exerçant une activité sportive soit 22,0%. Cette activité est régulière chez 13 sujets soit 8,7% et occasionnelle chez 20 sujets soit 13,3%. Le reste des patients (78,0%) sont sédentaires et n'exerçant aucune activité sportive ($p < 0,0001$).

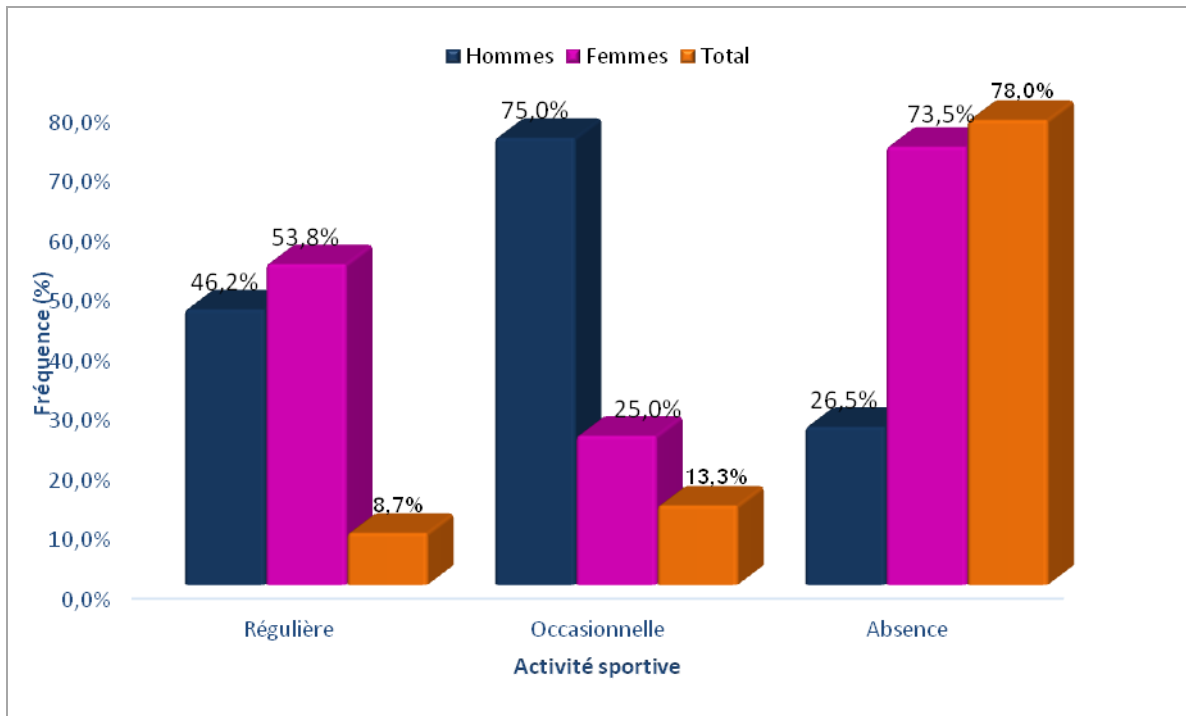


Figure 25 : Distribution des cas selon la notion d'activité sportive et par sexe

10.- Tabagisme :

10.1.- Répartition des cas selon la notion de tabagisme :

Tableau 13 : Répartition des cas selon la notion de tabagisme et par sexe

Tabagisme	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
<i>Fumeur actuel</i>	5	9,6	0	0,0	5	3,3
<i>Ancien fumeur</i>	14	26,9	0	0,0	14	9,3
<i>Non-fumeur</i>	33	63,5	98	100,0	131	87,4
<i>Total</i>	52	100,0	98	100,0	150	100,0

Plus de trois quart des patients ne sont pas fumeur soit 87.4% des cas.

Le tabagisme actif est en moyenne de $11,7 \pm 7,5$ cigarettes/an avec un minimum de 5cigarettes /an et un maximum de 30 cigarettes/an.

La durée du sevrage moyenne est de $19,0 \pm 8,8$ ans avec un minimum de 7ans et un maximum de 40ans.

Il n'y a pas de consommation de chicha.

Le cannabis est noté chez 2,7% des cas (4 hommes).

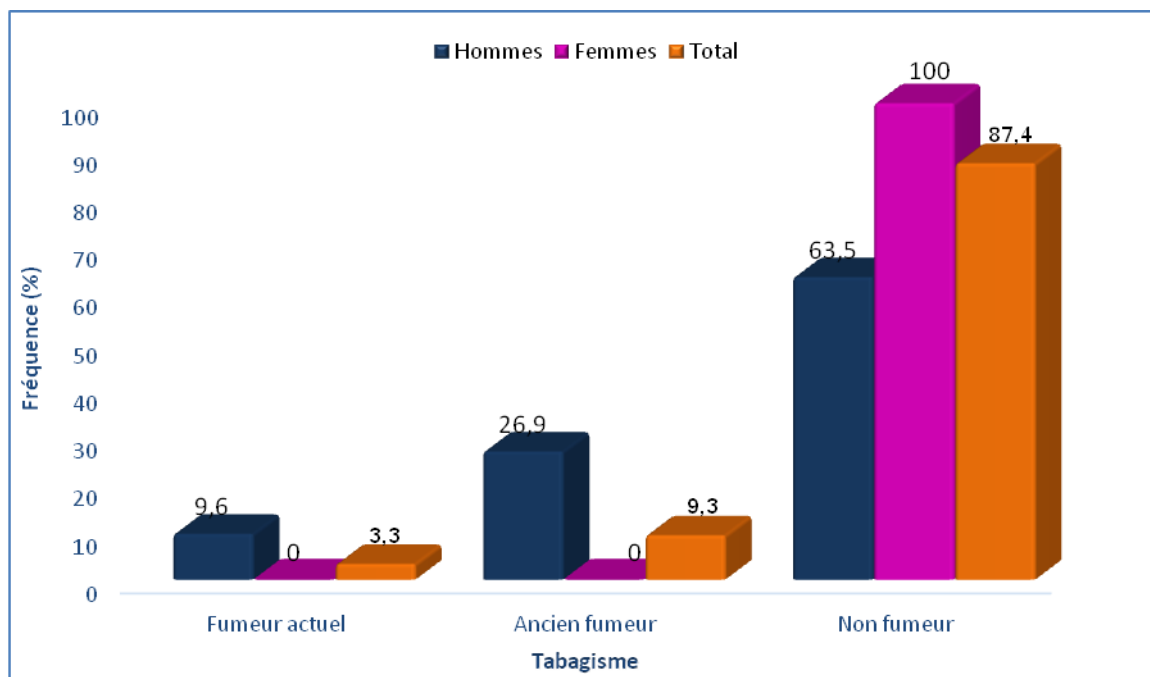


Figure 26 : Répartition des cas selon la notion de tabagisme et par sexe

10.2.- Répartition des cas selon la notion de tabagisme passif :

Tableau 14 : Répartition des cas selon la notion de tabagisme passif et par sexe

Tabagisme passif	Homme		femme		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Oui	6	11,5	37	38,8	43	28,7
Non	46	88,5	61	62,2	107	71,3
Total	52	100,0	98	100,0	150	100,0

La notion de tabagisme passif est retrouvée dans 28,7%. On note une prédominance féminine (37 femmes sur 43 patients) soit 24,7%

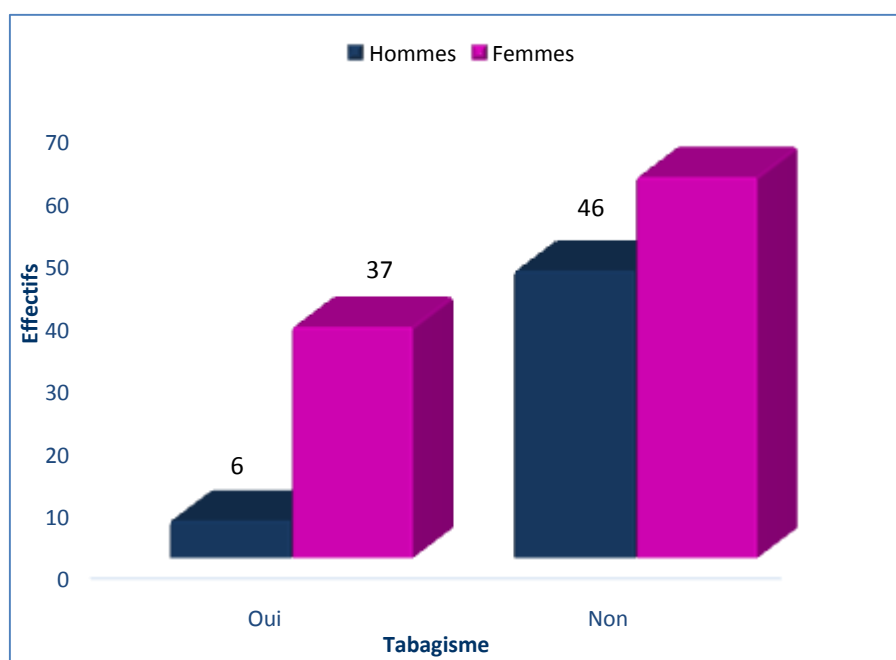


Figure 27 : Répartition des patients exposés au tabagisme passif et par sexe

10.3.- Répartition des cas selon le lieu d'exposition au tabagisme passif :

Tableau 15 : Répartition des cas selon le lieu d'exposition au tabagisme passif

Tabagisme passif	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
A domicile	0	00	26	76,5	29	67,5
Au travail	6	100,0	8	21,6	14	32,5
Total	6	100,0	37	100,0	43	100,0

Deux tiers des cas de tabagisme passif (67,5%) ont été déclarés à domicile, le reste (32,5%) au milieu du travail.

11.- Répartition des cas selon la notion de contact animal :

Tableau 16 : Répartition des cas selon la notion de contact animal et par sexe

Animal contact		Hommes		Femmes		Total	
		Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Exposé	Oiseaux	20	40,8	29	59,2	49	32,7
	Chat	8	27,6	21	72,4	29	19,3
	Chien	8	44,4	10	55,6	18	12,0
	Ovins	3	37,5	5	62,5	8	5,3
	Bovins	4	50,0	4	50,0	8	5,3
	Equins	2	66,7	1	33,3	3	2,0
Non exposé		7	20,0	28	80,0	35	23,3

P=0,06

L'oiseau (chardonneret) est l'animal contact dominant chez les sujets asthmatiques avec une fréquence de 32,7% suivi du chat dans 19,3% et le chien dans 12,0% des cas.

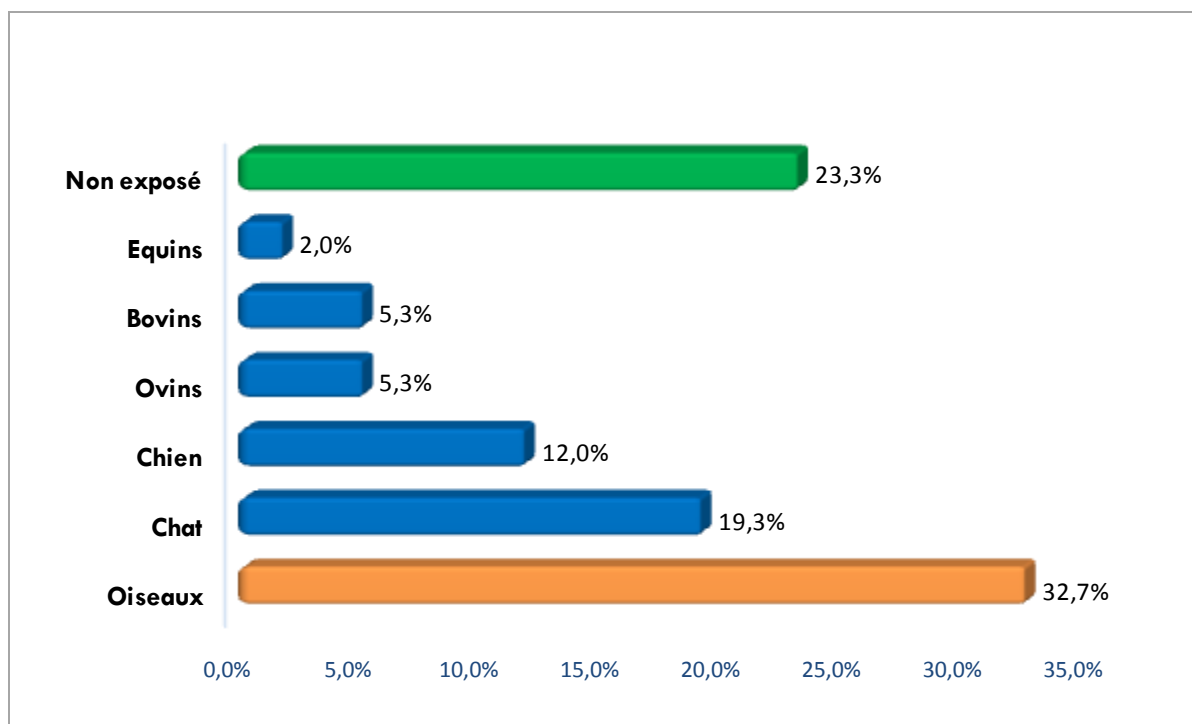


Figure 28 : Répartition des cas selon l'animal contact

12.- Répartition des cas selon la notion de poussières et de moisissures à la maison :

Tableau 17 : Répartition des cas selon la notion de poussières et de moisissures

	<i>Hommes</i>		<i>Femmes</i>		<i>Total</i>	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
<i>Poussières</i>	34	32,1	72	67,9	106	100,0
<i>Moisissures</i>	17	25,8	49	74,2	66	100,0

La notion de poussières et de moisissures à la maison a été déclarée par 70,7% et 44,0% de la population d'étude respectivement.

13.- Caractéristiques endocriniennes et gynécologiques de la population féminine :

L'âge moyen à la puberté des femmes est de $12,6 \pm 1,6$ ans avec un minimum de 8ans et un maximum de 16ans

Tableau 18 : Répartition des femmes selon la ménopause

Ménopause	Nbre	%
Oui	38	38,8
Non	60	62,2
Total	98	100,0

38.8% des femmes sont ménopausées et 62,2% sont en âge de procréer.

Tableau 19 : Répartition des femmes selon les comorbidités gynécologiques

Comorbidités gynécologiques	Nbre	%
Cycles menstruels Irréguliers	23	23,5
Syndrome prémenstruel	33	33,7

Tableau 20 : Répartition des femmes en âge de procréer selon la notion de prise de contraceptif oraux

Prise de contraceptif oraux	Nbre	%
Non	26	43,3
Oui	34	56,7
Total	60	100,0

Un peu plus de la moitié des femmes sont sous contraception orale

II.- Caractéristiques de la maladie asthmatique avant prise en charge :

1. Répartition des patients selon les critères cliniques :

1.1. L'histoire de la maladie asthmatique :

1.1.1. Répartition des cas selon l'ancienneté de l'asthme :

Tableau 21 : Répartition des cas selon l'ancienneté de l'asthme et par sexe

Age (ans)	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
<10	15	28,8	28	28,6	43	28,7
10-20	18	34,6	25	25,5	43	28,7
>20	19	36,5	45	45,9	64	42,7
Total	52	100,0	98	100,0	150	100,0
Moy \pm ET	15,1 \pm 9,4		20,4 \pm 13,6		18,5 \pm 12,5	
Médiane	14,5		19,0		16,0	
Min - Max	0 - 39		1 - 55		0 - 55	

Chez la majorité des cas soit 42,7%, le début de l'asthme est très ancien depuis plus de 20ans. L'ancienneté moyenne est de **18,5 \pm 12,5 ans** avec une différence statistiquement significative entre les deux sexes ($p < 0,01$) et avec une médiane de 16,0ans.

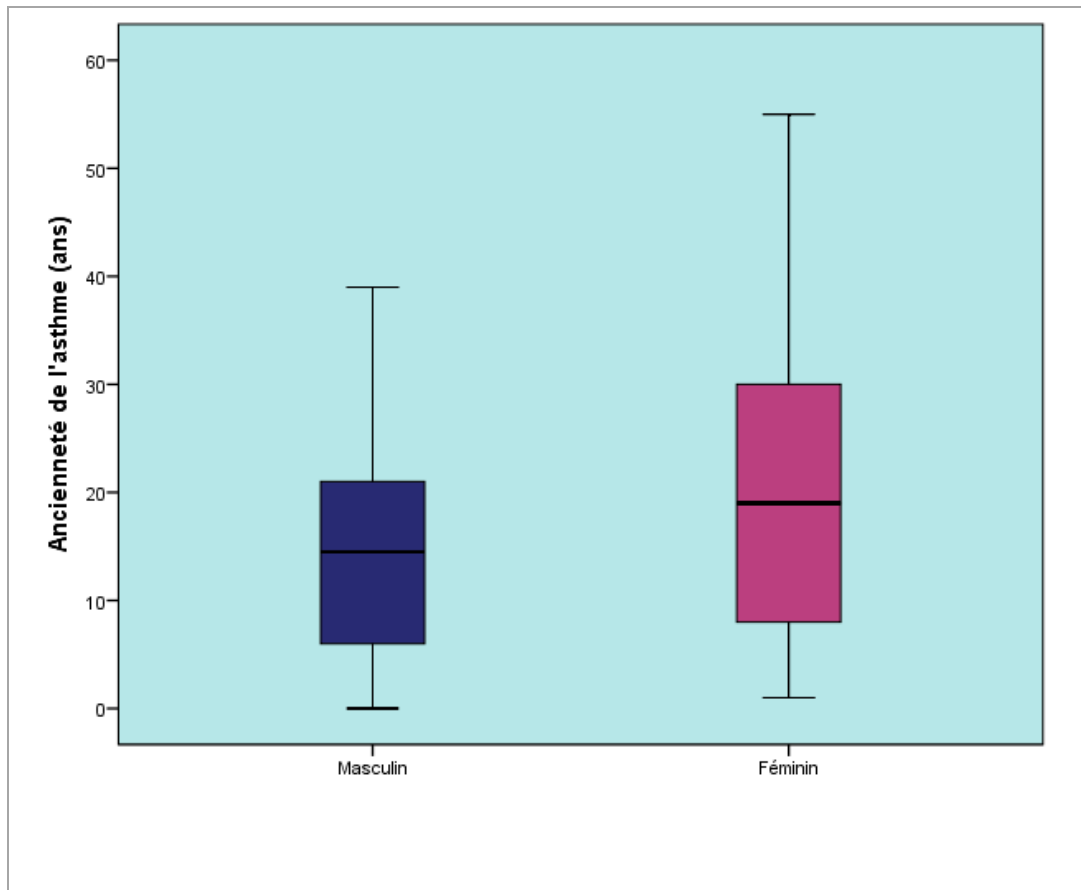


Figure 29 : Diagramme en boîtes de l'ancienneté de l'asthme selon le sexe

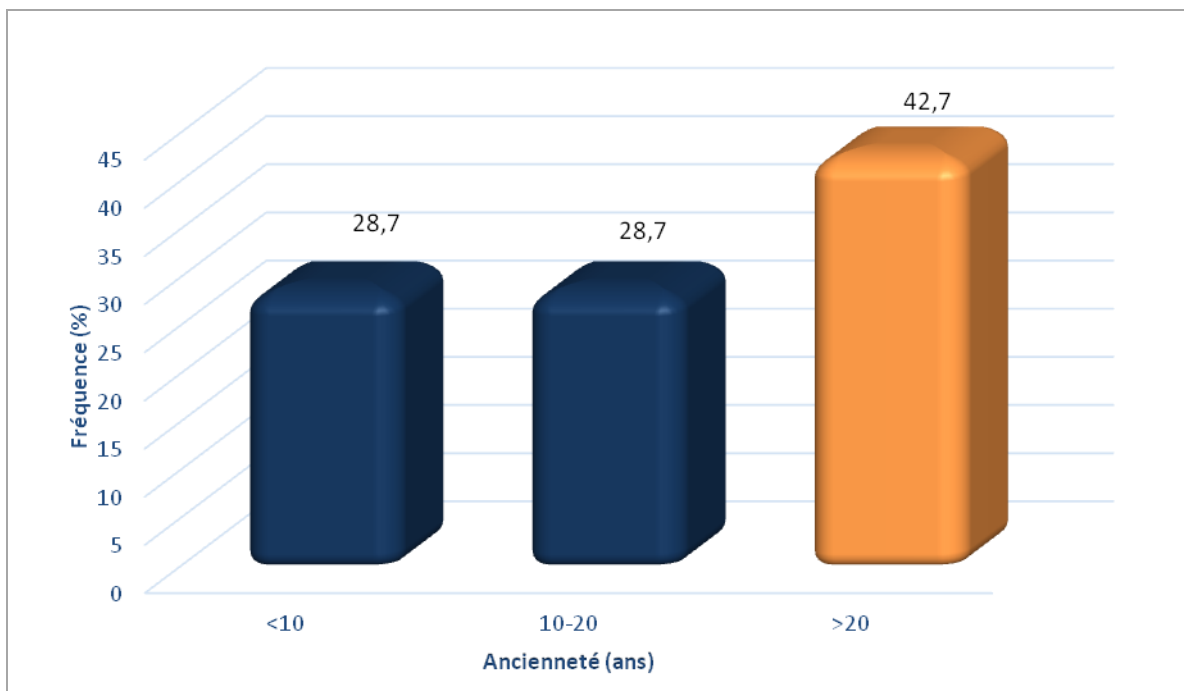


Figure 30 : Distribution des cas selon l'ancienneté de l'asthme

Tableau 22 : Répartition des cas selon l'âge de début de l'asthme et par sexe

Age (ans)	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
≤4	2	4,2	6	6,4	8	5,6
5-14	5	10,4	13	13,8	18	12,7
15-24	13	27,1	22	23,4	35	24,6
25-34	9	18,8	25	26,6	34	23,9
35-44	13	27,1	18	19,1	31	21,8
45-54	4	8,3	8	8,5	12	8,5
≥55	2	4,2	2	2,1	4	2,8
Total	48	100,0	94	100,0	142	100,0
Moy ± ET	28,7±13,8		26,8±14,1		27,5±13,9	
Médiane	29,0		26,5		28,0	
Min - Max	1 - 63		0 - 60,0		0 - 63	

L'étude de l'âge du diagnostic de l'asthme objectif une prédominance à l'adolescence (15-24 ans)

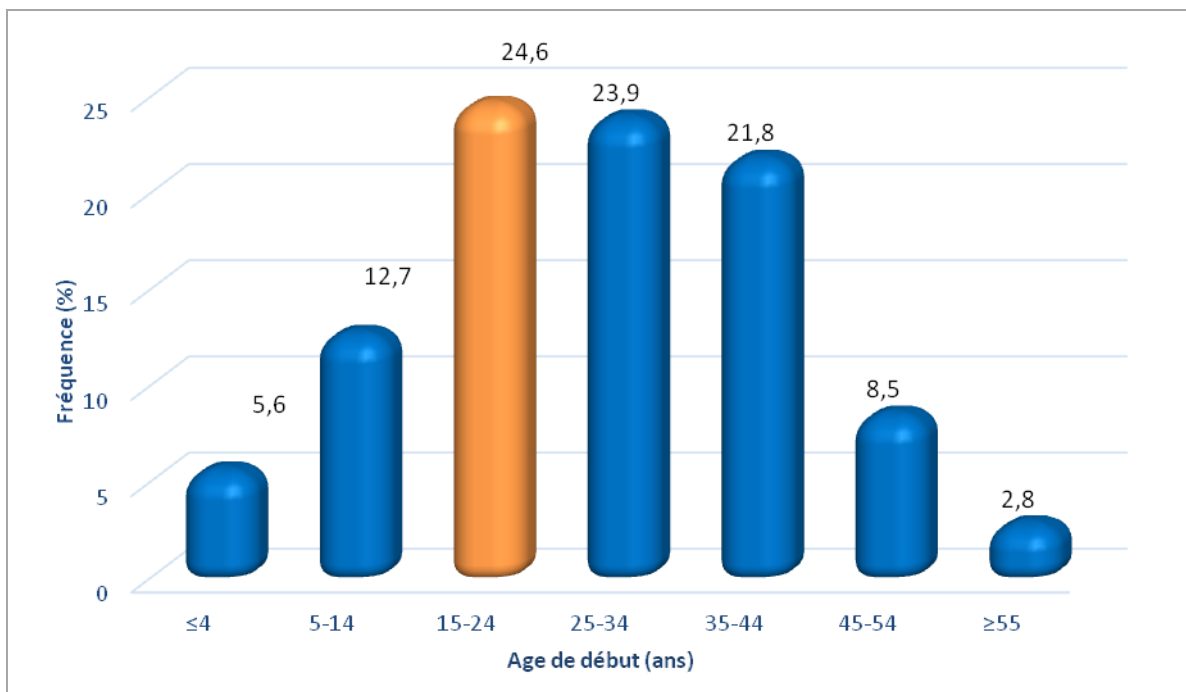


Figure 31 : Distribution des cas selon l'âge de début de l'asthme

1.1.2. Répartition des cas selon la notion d'atopie familiale :

Tableau 23 : Répartition des cas selon les antécédents d'atopie familiale et le sexe

<i>Antécédents d'atopie familiale</i>	<i>Hommes</i>		<i>Femmes</i>		<i>Total</i>	
	<i>Nbre</i>	<i>%</i>	<i>Nbre</i>	<i>%</i>	<i>Nbre</i>	<i>%</i>
<i>Oui</i>	43	82,7	76	77,6	119	79,3
<i>Non</i>	9	17,3	22	22,4	31	20,7
<i>Total</i>	52	100,0	98	100,0	150	100,0

On ne retrouve pas de différence significative des pourcentages d'atopie familiale entre les deux sexes. Sans différence statistiquement significative entre les deux groupe ($p=0,64$)

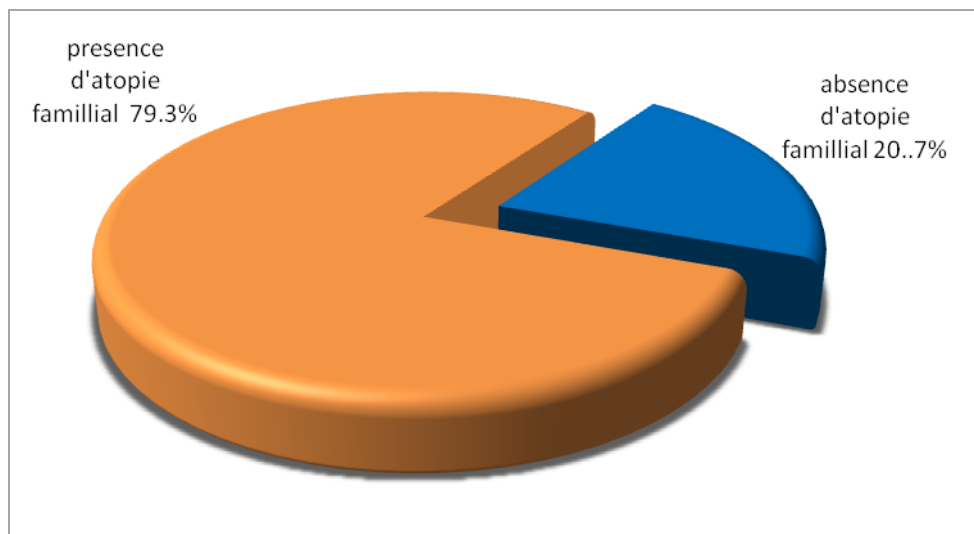


Figure 32 : Répartition des cas selon les antécédents d'atopie familiale

1.1.3. Répartition des cas selon la notion d'atopie personnelle :

Tableau 24 : Répartition des cas selon la notion d'atopie personnelle et par sexe

<i>Atopie personnelle</i>	<i>Hommes</i>		<i>Femmes</i>		<i>Total</i>	
	<i>Nbre</i>	<i>%</i>	<i>Nbre</i>	<i>%</i>	<i>Nbre</i>	<i>%</i>
<i>Oui</i>	47	90,4	86	87,8	133	88,7
<i>Non</i>	5	9,6	12	12,2	17	11,3
<i>Total</i>	52	100,0	98	100,0	150	100,0

Plus de trois quart des patients soit 88,7% ont une atopie personnelle

Figure 33 : Répartition des cas selon la notion d'atopie personnelle

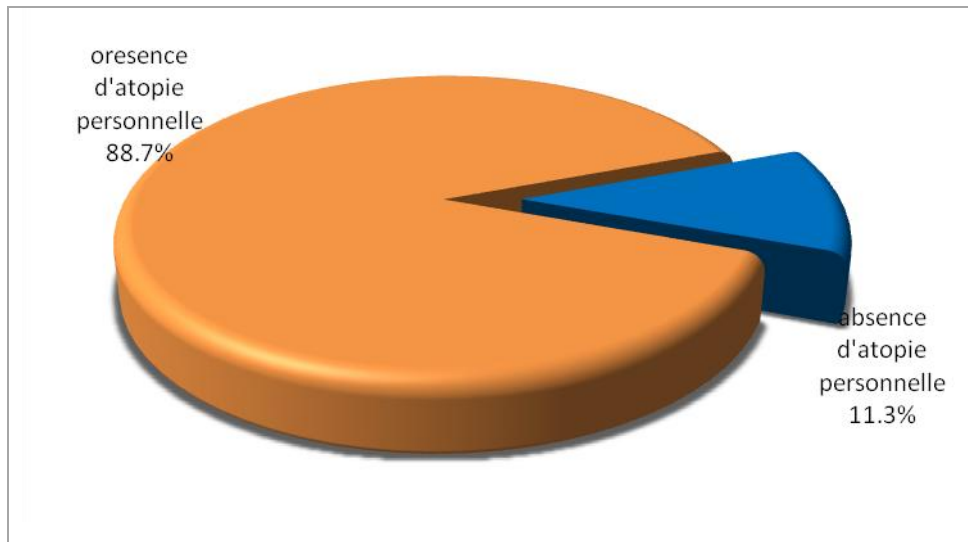


Figure 33 : Répartition des cas selon la notion d'atopie personnelle

1.2. Les comorbidités associées à l'asthme :

1.2.1. Répartition des cas selon les comorbidités allergiques

Tableau 25 : Répartition des cas selon les comorbidités allergiques et par sexe

Comorbidité allergique	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
<i>Rhinite allergique</i>	41	32,8	84	67,2	125	83,3
<i>Conjonctivite allergique</i>	25	36,8	43	63,2	68	45,3
<i>Rhino-sinusite chronique</i>	15	35,7	27	64,3	42	28,0
<i>Allergie alimentaire</i>	12	37,5	20	62,5	32	21,3
<i>Urticaire allergique</i>	6	37,5	10	62,5	16	10,7
<i>Eczéma</i>	7	58,3	5	41,7	12	8,0
<i>autres</i>	4	44,5%	5	55,5%	9	6,0

La rhinite allergique est à la tête du podium des comorbidités allergiques
Avec une fréquence de 83,3%

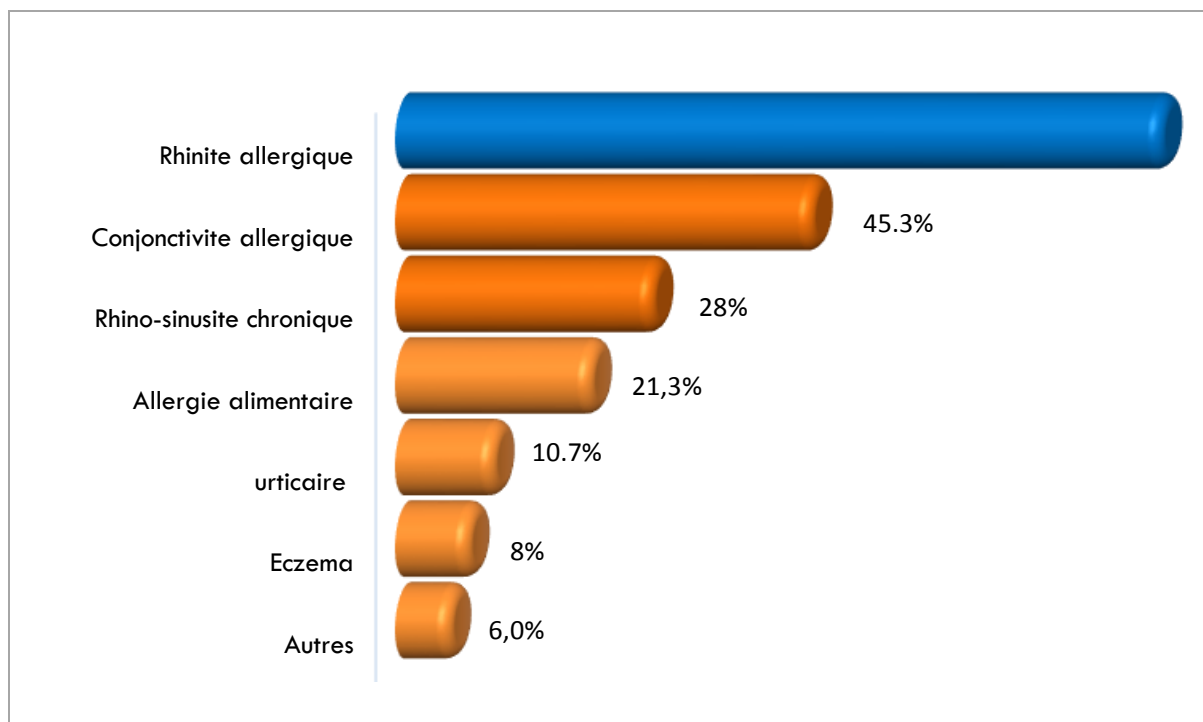


Figure 34 : Répartition des cas selon les comorbidités allergiques

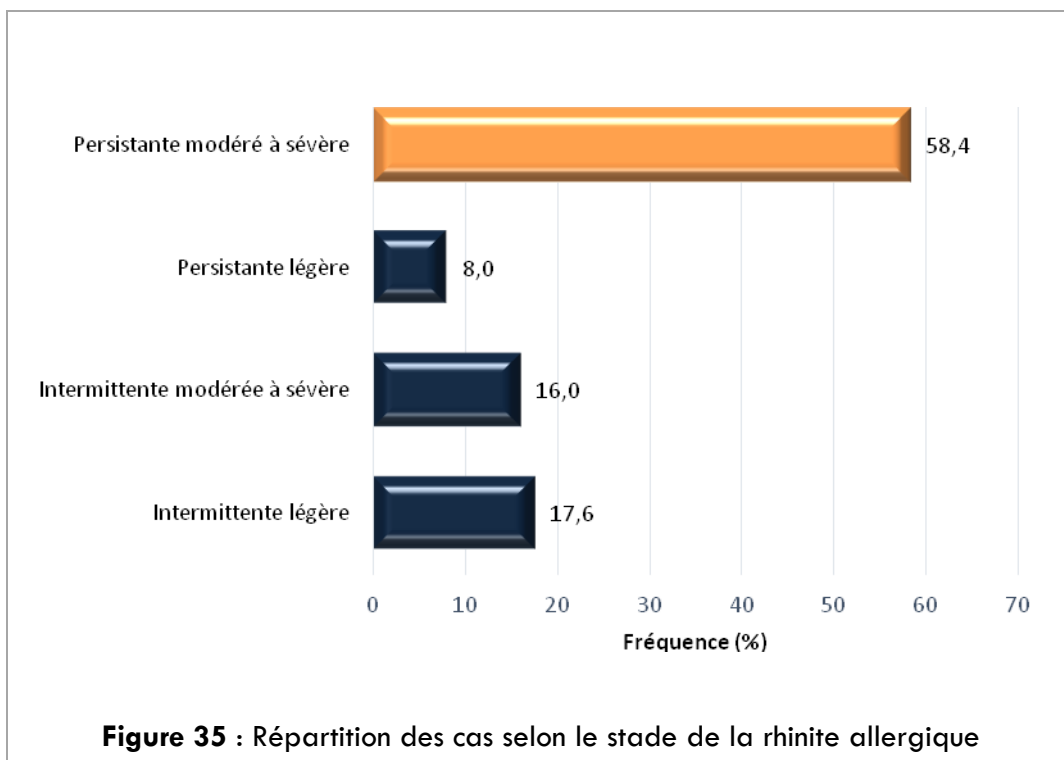
1.2.2. Répartition des cas selon la stadification de la rhinite allergique :

Tableau 26 : Répartition des cas selon le stade de la rhinite et par sexe

Rhinite	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
<i>Intermittente légère</i>	7	17,1	15	17,9	22	17,6
<i>Intermittente modérée à sévère</i>	11	26,8	9	10,7	20	16,0
<i>Persistante légère</i>	5	12,2	5	6,0	10	8,0
<i>Persistante modéré à sévère</i>	18	43,9	55	65,5	73	58,4
<i>Total</i>	41	100,0	84	100,0	125	100,0

La rhinite est retrouvée chez 83,3% des patients dont plus de la moitié soit 58,4 sont au stade de rhinite persistante modéré à sévère.

Ces cas étaient sous corticoïdes locaux dans 69,1% et sous antihistaminiques dans 69,9%



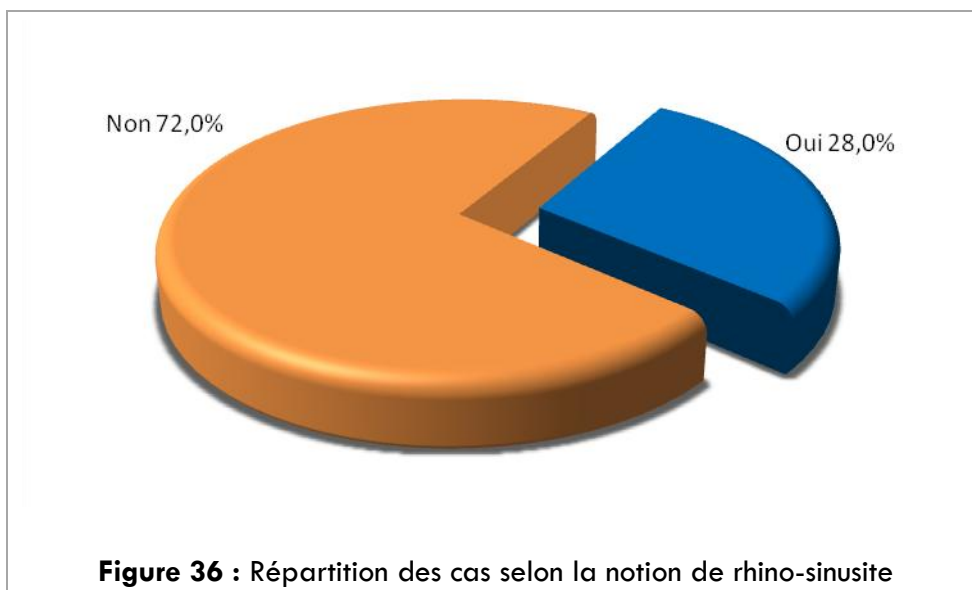
1.2.3. Répartition des cas selon la notion de rhinosinusite :

Tableau 27 : Répartition des cas selon la notion de rhino-sinusite incluant le sd de widal et par sexe

Notion de rhino-sinusite	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Oui	15	28,8	27	27,6	42	28,0
Non	37	71,2	71	72,4	108	72,0
Total	52	100,0	98	100,0	150	100,0

La notion de rhinosinusite est retrouvée chez 28,0% des patients, sans différence statistiquement significative entre les deux sexes

Parmi ces 28,0%, il existe un sous-groupe de patients présentant un rhinosinusite chronique rentrant dans le cadre de la maladie de Widal 10.7%

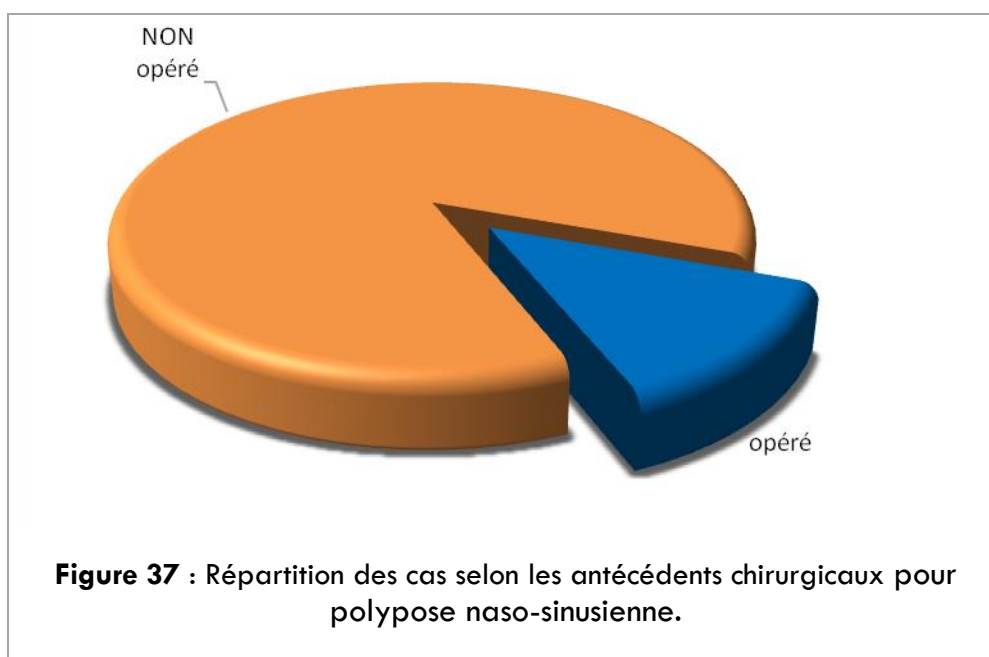


1.2.4. Répartition des cas selon les antécédents chirurgicaux pour polypose naso-sinusienne :

Tableau 28 : Répartition des cas selon les antécédents chirurgicaux pour polypose naso-sinusienne et par sexe

Antécédents chirurgicaux	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Oui (opéré pour polypose)	8	15,4	12	12,2	20	13,3
Non	44	84,6	86	87,8	130	86,7
Total	52	100,0	98	100,0	150	100,0

Seul 13,3 % des patients ont été opéré pour polypose naso-sinusienne



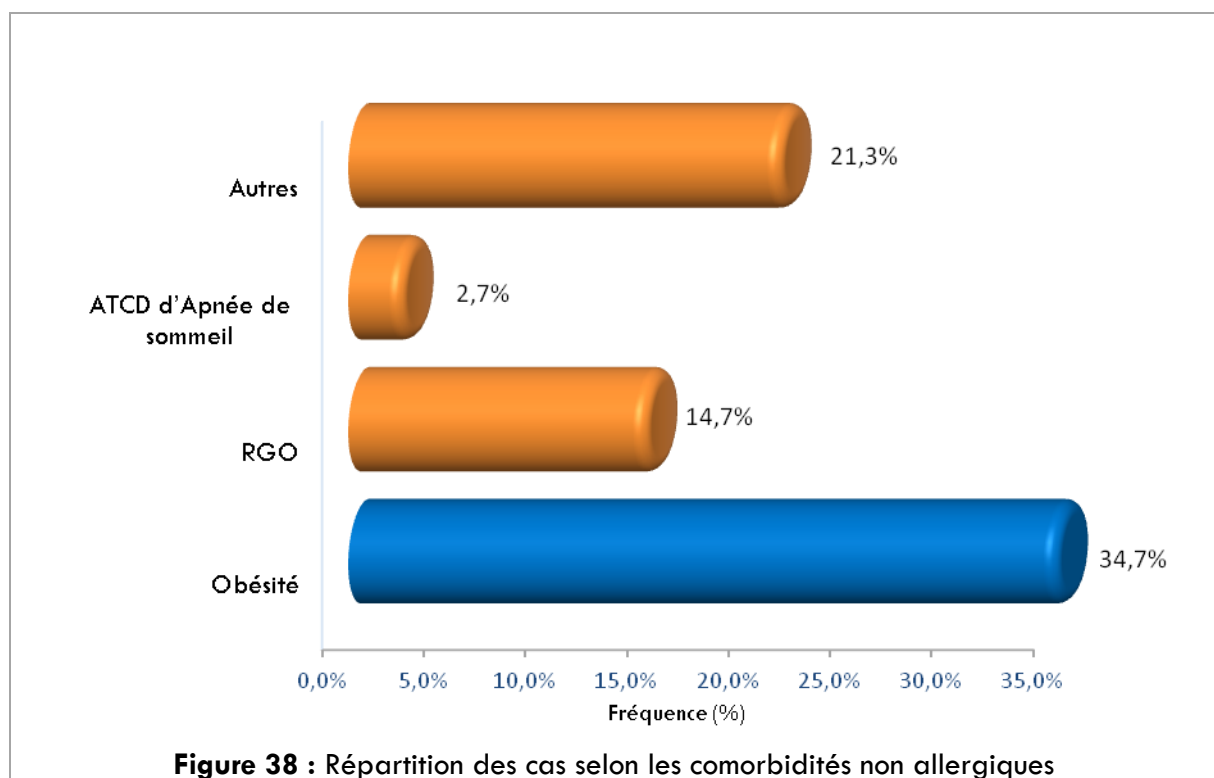
1.2.5. Répartition des cas selon les comorbidités non allergiques :

1.2.6. Répartition des cas selon les comorbidités non allergiques obésité –RGO-
Apnée du sommeil

Tableau 29 : Répartition des cas selon les comorbidités non allergiques et par sexe

Comorbidité non allergique	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Obésité	11	21,2	41	78,8	52	34,7
RGO	5	22,7	17	77,3	22	14,7
ATCD d'Apnée de sommeil	3	75,0	1	25,0	4	2,7
Autres	6	37,5	10	62,5	16	10,7

Environ un tiers des patients soit 34,7% des patients sont obèses

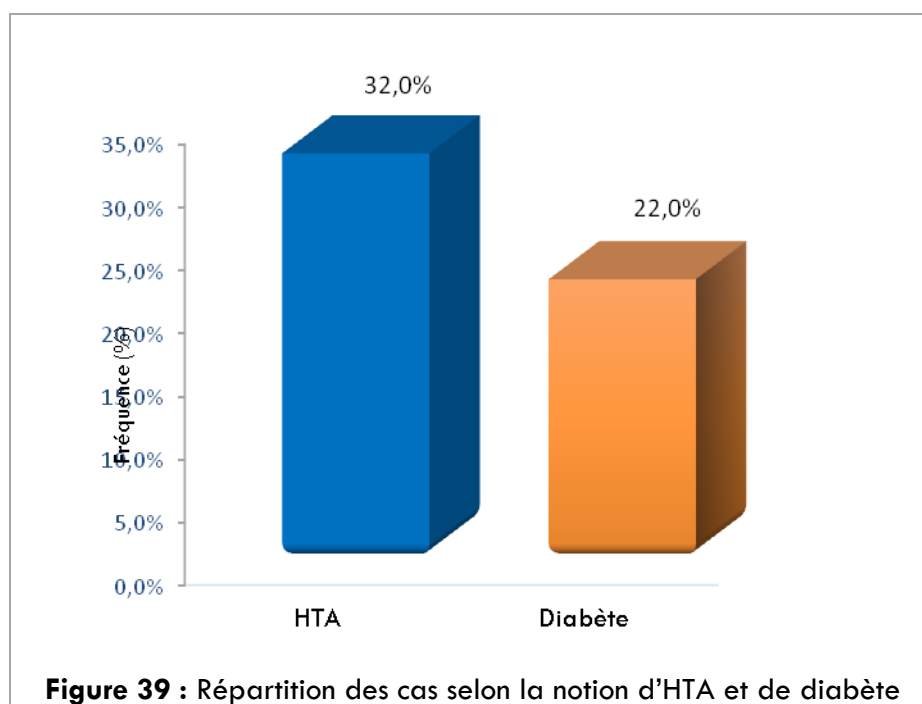


1.2.7. Répartition des cas selon la notion d'HTA et de diabète :

Tableau 30 : Répartition des cas selon la notion d'HTA et de diabète

Comorbidité	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
HTA	15	31,3	33	68,8	48	32,0
Diabète	9	27,3	24	72,7	33	22,0

Environ un tiers des patients sont hypertendus 32%, et le cinquième 22% ont un diabète



1.2.8. Répartition des cas selon l'indice de masse corporelle et le sexe :

Tableau 31 : Répartition des cas selon l'indice de masse corporelle et par sexe

IMC (Kg/m ²)	Hommes		Femmes		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
<18,5 : Maigreur	2	3,8	1	1,0	3	2,0
18,5 – 24,9 : Poids normal	30	57,7	23	35,5	53	35,3
25,0 – 29,9 : Surpoids	9	17,3	33	33,7	42	28,0
30,0 – 34,9 : Obésité modérée	9	17,3	23	23,5	32	21,3
35,0 – 39,9 : Obésité sévère	0	0,0	13	13,3	13	8,7
≥ 40,0 : Obésité morbide	2	3,8	5	5,1	7	4,7
Total	52	100,0	98	100,0	150	100,0
Moy ± ET	25,4 ± 5,2		31,2 ± 19,3		29,2 ± 16,1	
Médiane	24,2		29,0		27,3	

62,7% des patients sont en surpoids et obèses, dont 28% en surpoids et l'obésité est retrouvée chez 34,7% des patients : obésité modérée 21,3%, obésité sévère 8,7%, obésité morbide 4,7%

La comparaison des moyennes de l'IMC des hommes et des femmes montre une différence statistiquement significative ($p=0,03$) avec les moyennes respectives de $25,4 \pm 5,2 \text{ kg/m}^2$ et $31,2 \pm 19,3 \text{ kg/m}^2$.

Il est à noter que 50% des femmes ont un $\text{IMC} > 29 \text{ kg/m}^2$.

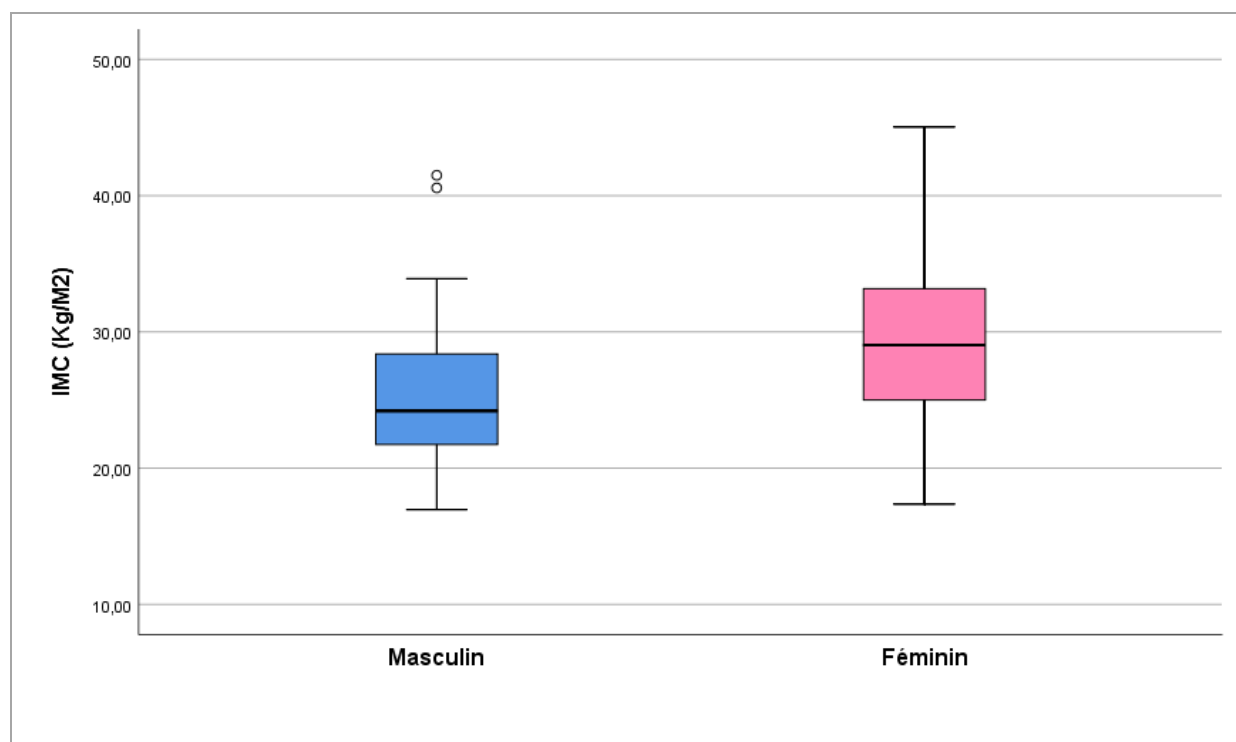


Figure 40 : Diagramme en boîtes de l'indice de masse corporelle selon le sexe

1.2.9. Répartition des cas selon l'obésité abdominale aux normes européennes :

Tableau 32 : Répartition des cas selon le tour de taille et le sexe

Obésité abdominale (Norme européenne)	Hommes		Femmes		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Oui	31	59,6	73	74,5	104	69,3
Non	21	40,4	25	25,5	46	30,7
Total	52	100,0	98	100,0	150	100,0
Tour de taille moyen \pm ET (cm)	93,2 \pm 18,3		93,6 \pm 17,5		93,5 \pm 17,7	
Tour de taille médian (cm)	93,5		94,0		94,0	
Min – Max (cm)	40 - 144		59 - 130		40 - 144	

* Tour de taille : (Homme $> 94 \text{ cm}$, Femme $> 80 \text{ cm}$)

L'obésité abdominale est retrouvée chez les femmes dans 74,5% et chez les hommes dans 59,6 sans différence statistique significative entre les deux sexes ($p=0,06$).

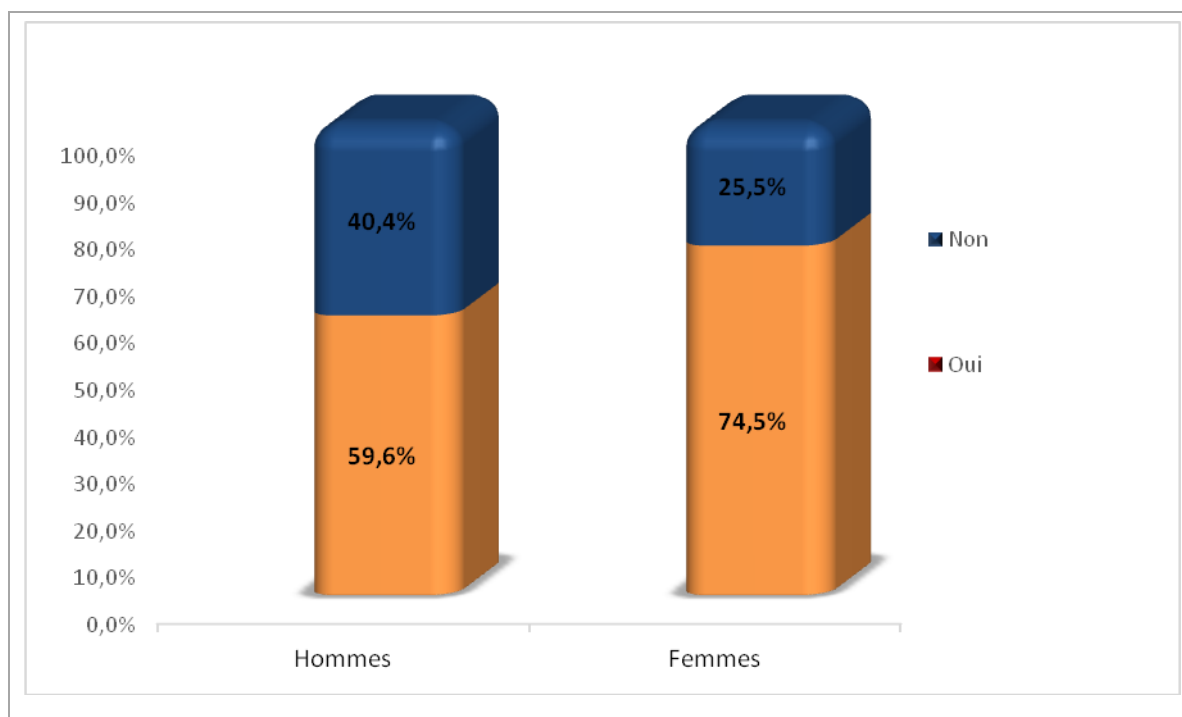


Figure 41 : Distribution des cas selon l'obésité abdominale (norme européenne) et par sexe

2. Répartition des patients selon les caractéristiques fonctionnelles :

2.1. Calcul des valeurs pré-bronchodilatation

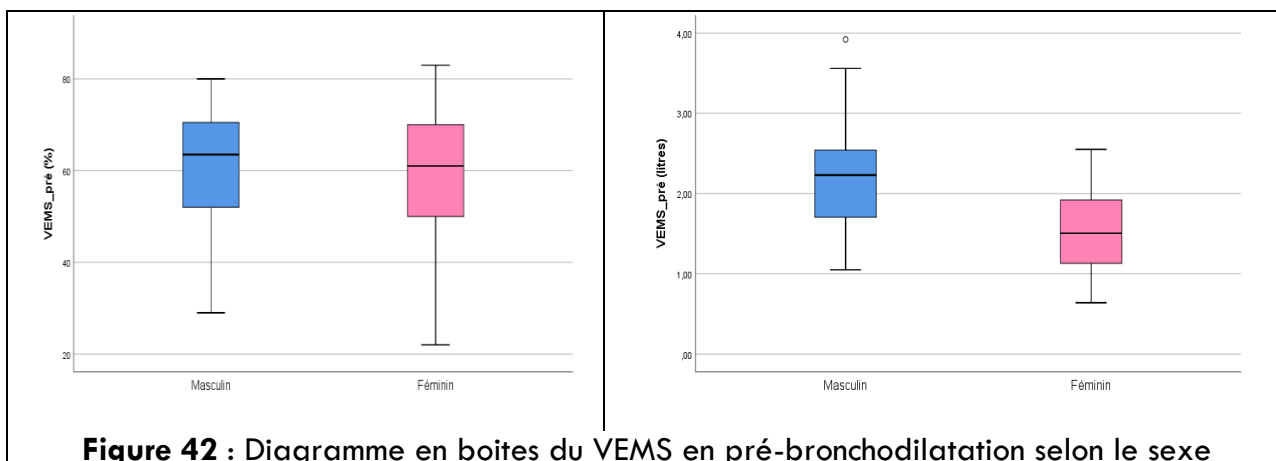
2.1.1. VEMS : valeur moyenne

Tableau 33 : Répartition des cas selon la valeur du VEMS pré-bronchodilatation et par sexe

VEMS Avant bronchodilatation	Homme	Femme	Total	P
Moyenne \pm ET (litres)	2,2 \pm 0,7	1,5 \pm 0,5	1,8 \pm 0,6	<0,0001
Moyenne \pm ET (%)	60,6 \pm 13,2	59,2 \pm 13,5	59,7 \pm 13,4	0,557

La moyenne du VEMS en pourcentage avant la prise de bronchodilatateurs diffère très significativement entre les deux sexes avec un $p < 0,0001$.

La moyenne du VEMS en litres avant la prise de bronchodilatateurs ne diffère pas significativement entre les deux sexes avec un $p > 0,05$.



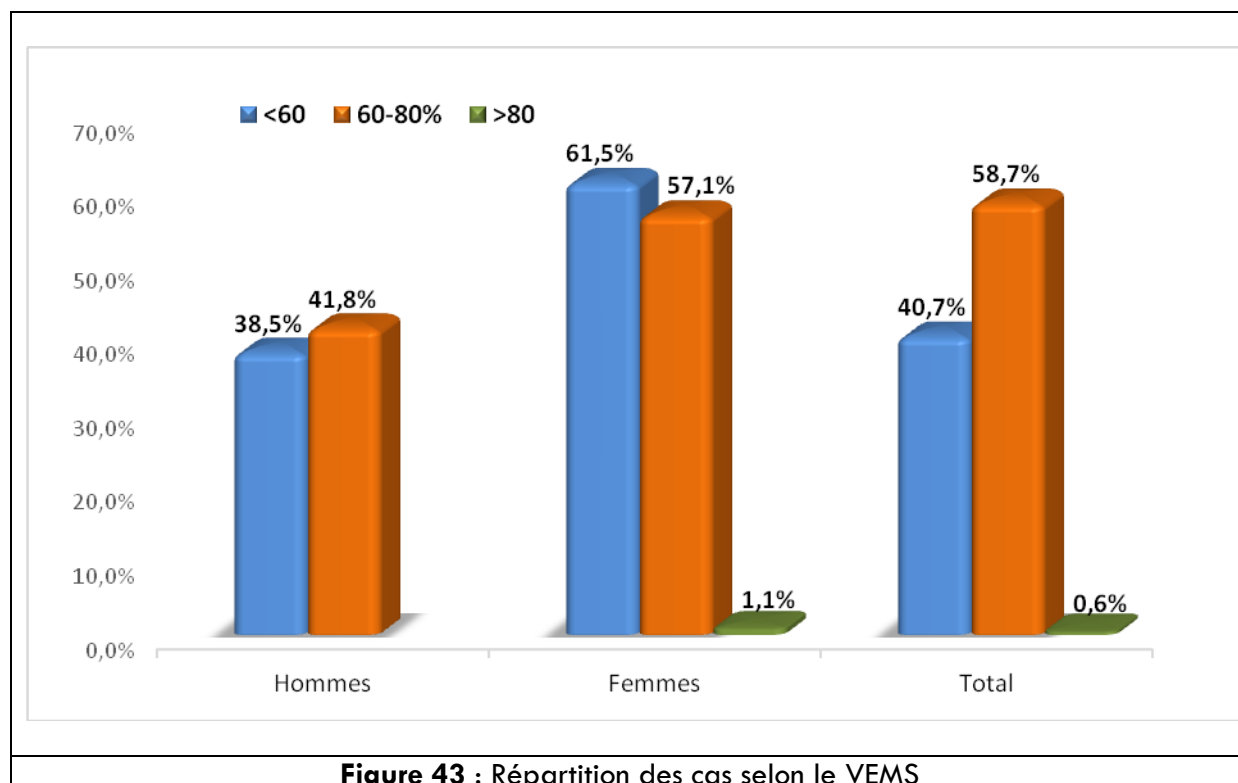
2.1.2. VEMS : valeurs par intervalles de fréquence :

Tableau 34 : Répartition des cas selon le VEMS pré-bronchodilatation par intervalles de fréquence et par sexe

VEMS	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
<60	20	38,5	41	41,8	61	40,7
60-80	32	61,5	56	57,1	88	58,7
≥80	0	0,0	1	1,1	1	0,6
Total	52	100,0	98	100,0	150	100,0

Tableau : Répartition des cas selon le VEMS

99,4% des patients ont un VEMS inférieur à 80%



2.1.3. CVF : valeur moyenne :

Tableau35 : Répartition des cas selon la valeur du CVF pré-bronchodilatation et par sexe

CVF	Homme	Femme	total	P
Avant bronchodilatation				
Moyenne \pm ET (litres)	3,2 \pm 0,8	2,3 \pm 0,6	2,6 \pm 0,8	<0,0001
Moyenne \pm ET (%)	75,4 \pm 12,9	74,5 \pm 14,9	74,8 \pm 14,2	0,707

La moyenne du CVF en pourcentage avant la prise de bronchodilatateurs diffère très significativement entre les deux sexes avec un $p < 0,0001$.

La moyenne du CVF en litres avant la prise de bronchodilatateurs ne diffère pas significativement entre les deux sexes avec un $p > 0,05$.

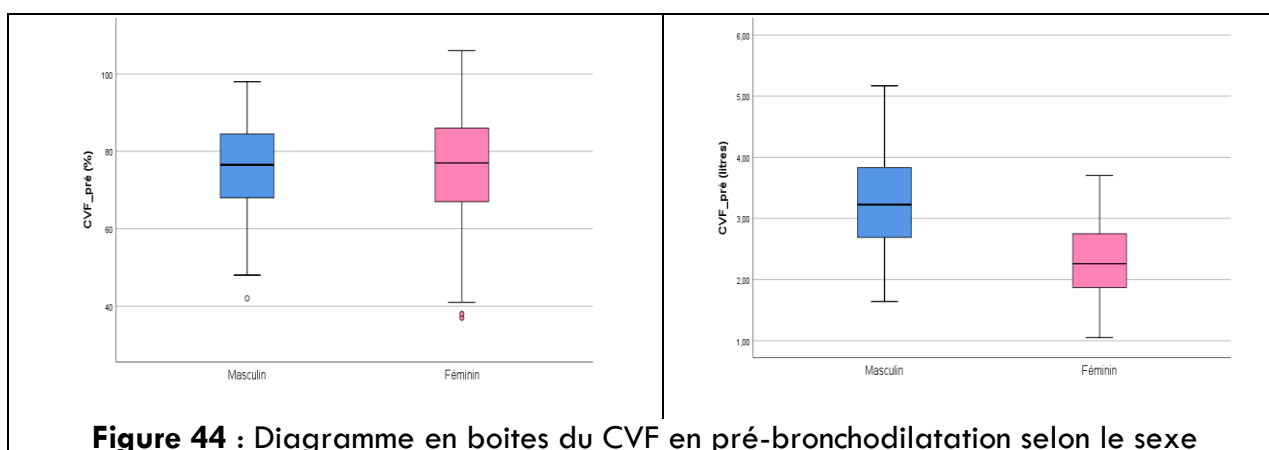
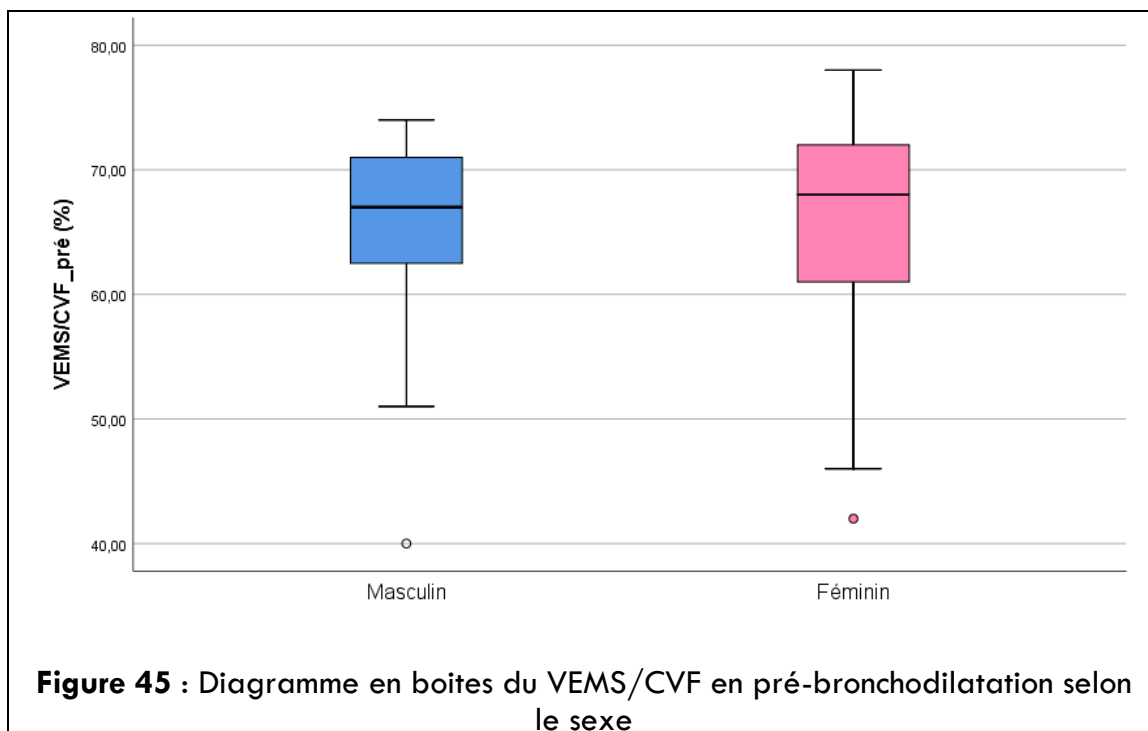


Figure 44 : Diagramme en boîtes du CVF en pré-bronchodilatation selon le sexe

2.1.4. VEMS /CVF : valeur moyenne :

Tableau36 : Répartition des cas selon la valeur moyenne du VEMS/CVF pré-bronchodilatation et par sexe

VEMS/CVF	Homme	Femme	Total	P
Avant bronchodilatation				
Moyenne \pm ET (%)	65,6 \pm 7,3	65,8 \pm 7,3	65,7 \pm 7,3	0,873



2.2. Calcul des valeurs post-bronchodilatation :

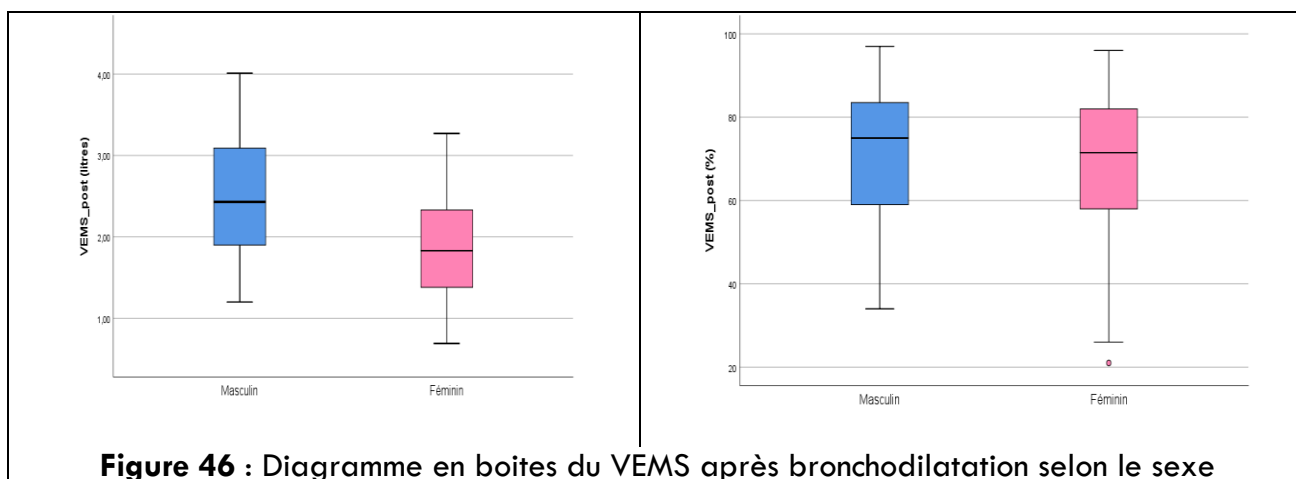
2.2.1. VEMS : valeur moyenne :

Tableau37 : Répartition des cas selon la valeur du VEMS post-bronchodilatation et par sexe

VEMS après bronchodilatation	Homme	Femme	Total	p
Moyenne \pm ET (litres)	2,5 \pm 0,7	1,8 \pm 0,6	2,1 \pm 0,7	<0,0001
Moyenne \pm ET (%)	71,5 \pm 15,1	69,4 \pm 16,0	70,2 \pm 15,7	0,437

La moyenne du VEMS en pourcentage après la prise de bronchodilatateurs diffère très significativement entre les deux sexes avec un $p < 0,0001$.

La moyenne du VEMS en litres après la prise de bronchodilatateurs ne diffère pas significativement entre les deux sexes avec un $p > 0,05$.



2.2.2. VEMS : valeurs par intervalles de fréquence :

Tableau 38 : Répartition des cas selon le VEMS post-bronchodilatation par intervalles de fréquence et par sexe

VEMS	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
<60	13	25,0	27	27,6	40	26,7
60-80	19	36,5	40	40,8	59	39,3
>80	20	38,5	31	31,6	51	34,0
Total	52	100,0	98	100,0	150	100,0

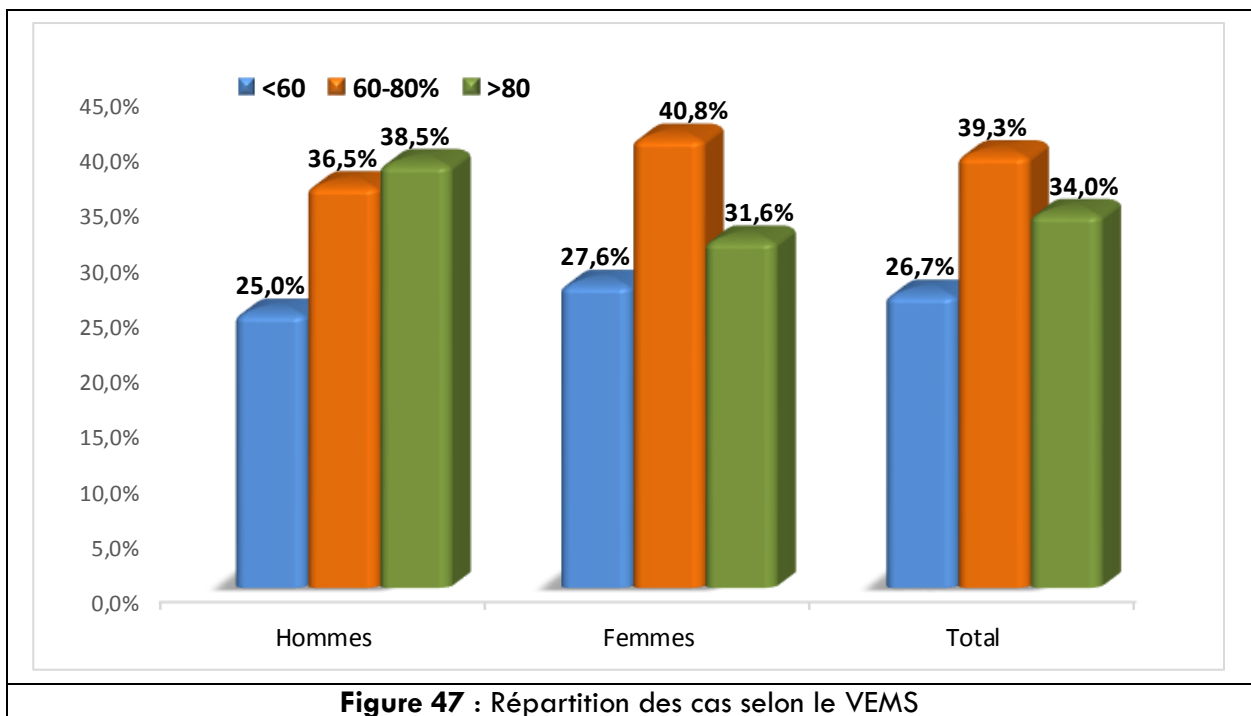


Figure 47 : Répartition des cas selon le VEMS

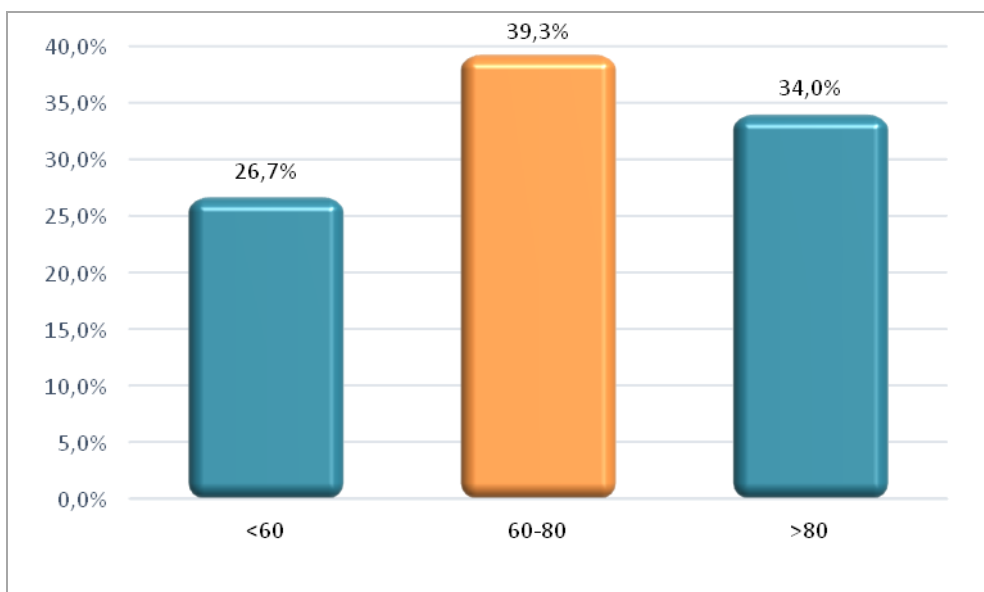


Figure 48 : Répartition des cas selon le VEMS

2.2.3. CVF : valeur moyenne :

Tableau 39 : Répartition des cas selon la valeur du CVF post-bronchodilatation et par sexe

CVF	Homme	Femme	Total	p
Après bronchodilatation				
Moyenne \pm ET (litres)	3,6 \pm 0,8	2,6 \pm 0,7	2,9 \pm 0,9	<0,0001
Moyenne \pm ET (%)	84,5 \pm 14,0	81,9 \pm 15,7	82,8 \pm 15,1	0,319

La valeur du CVF en pourcentage est inférieure à 60% chez tous les patients.
 La moyenne du VEMS en pourcentage après la prise de bronchodilatateurs diffère très significativement entre les deux sexes avec un $p < 0,0001$.
 La moyenne du CVF en litres après la prise de bronchodilatateurs ne diffère pas significativement entre les deux sexes avec un $p > 0,05$.

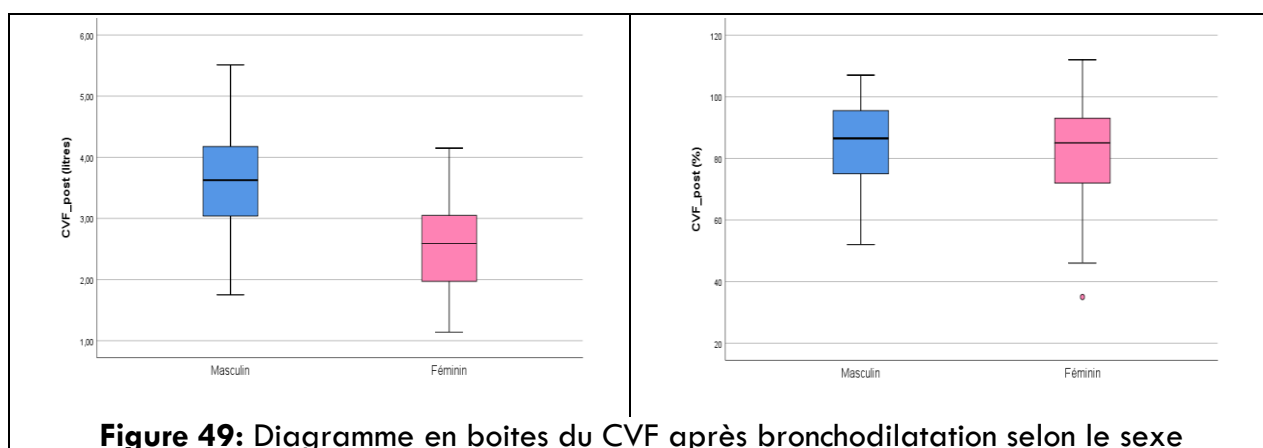
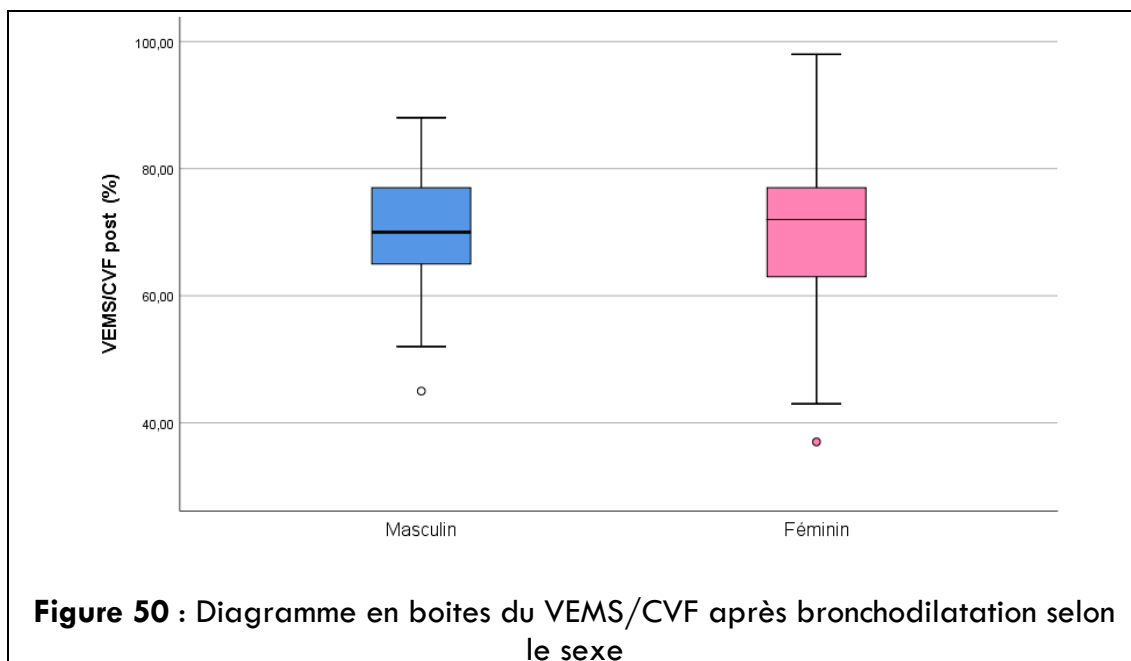


Figure 49: Diagramme en boîtes du CVF après bronchodilatation selon le sexe

2.2.4. VEMS /CVF : valeur moyenne :

Tableau 40 : Répartition des cas selon la valeur du CVF post-bronchodilatation et par sexe

VEMS/CVF	Homme	Femme	Total	p
Après bronchodilatation				
Moyenne \pm ET (%)	70,3 \pm 9,5	70,2 \pm 10,6	70,2 \pm 10,2	0,946



2.3. Comparaison entre les paramètres spirométrique avant et après bronchodilatation :

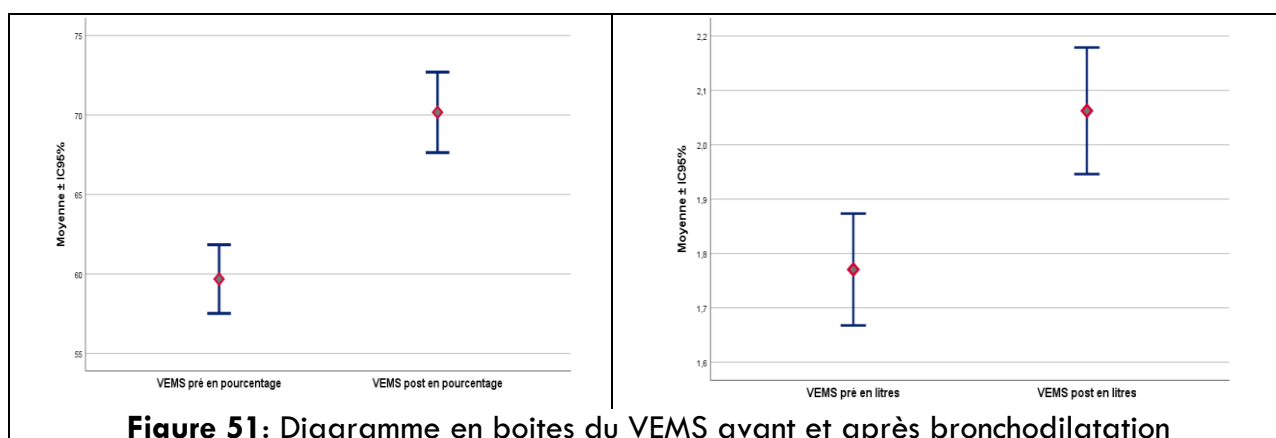
2.3.1. VEMS :

Tableau 41 : Répartition des cas selon la valeur du VEMS pré et post bronchodilatation

VEMS	Avant bronchodilatation	Après bronchodilatation	p
%	59,7±13,4	70,2±15,7	<0,0001
Litres	1,8±0,6	2,1±0,7	<0,0001

La moyenne du VEMS en pourcentage après la prise de bronchodilatateurs diffère très significativement de celle avant la prise avec un $p < 0,0001$.

La moyenne du VEMS en litres après la prise de bronchodilatateurs diffère très significativement de celle avant la prise avec un $p < 0,0001$.



2.3.2. VEMS valeurs par intervalles de fréquence avant et après bronchodilatation :

Tableau 42 : Répartition des cas selon la valeur du VEMS pré et post bronchodilatation par intervalles de fréquence

VEMS	Avant bronchodilatation		Après bronchodilatation	
	Nbre	%	Nbre	%
<60	61	40,7	40	26,7
60-80	88	58,7	59	39,3
>80	1	0,6	51	34,0
Total	150	100,0	150	100,0

Environ 33% des patients leurs VEMS est devenu supérieur à 80% après prise de bronchodilatateurs

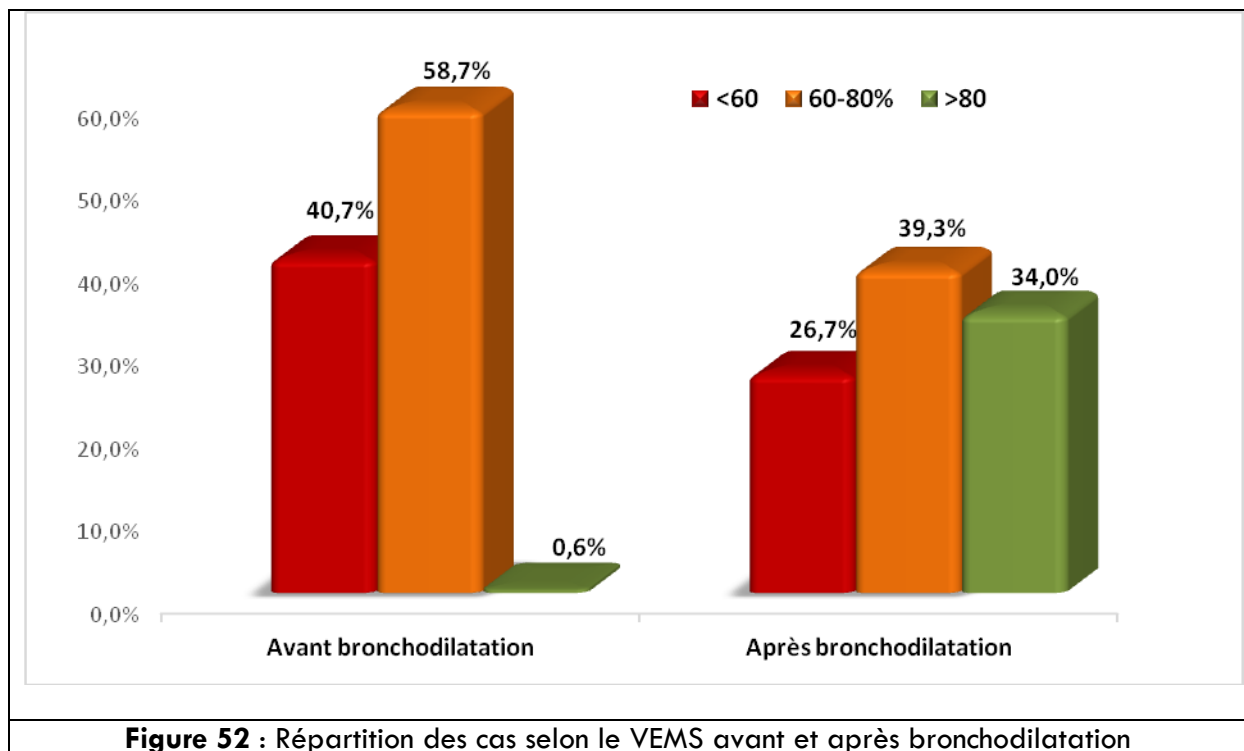


Figure 52 : Répartition des cas selon le VEMS avant et après bronchodilatation

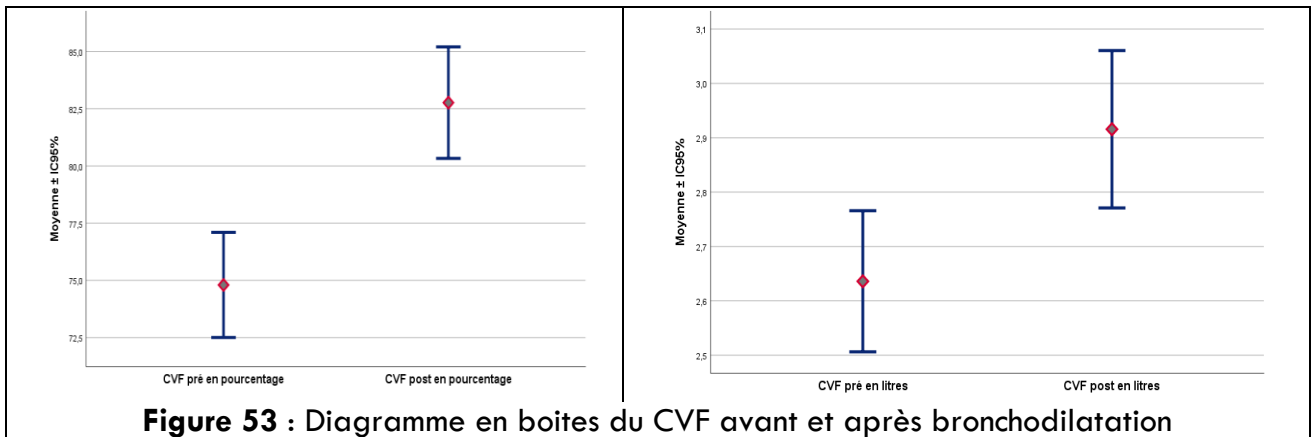
2.3.3. CVF :

Tableau43 : Répartition des cas selon la valeur du CVF pré et post bronchodilatation

CVF	Avant bronchodilatation	Après bronchodilatation	p
%	74,8±14,2	82,8±15,1	<0,0001
Litres	2,6±0,8	2,9±0,9	<0,0001

La moyenne du CVF en pourcentage après la prise de bronchodilatateurs diffère très significativement de celle avant la prise avec un $p < 0,0001$.

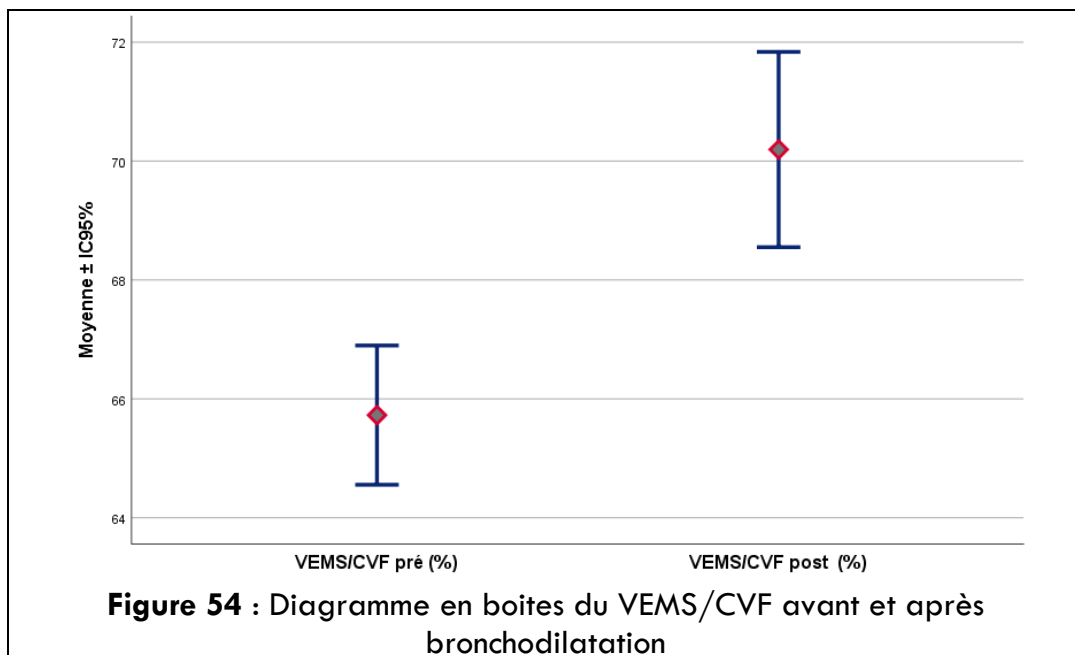
La moyenne du CVF en litres après la prise de bronchodilatateurs diffère très significativement de celle avant la prise avec un $p < 0,0001$.



2.3.4. VEMS/CVF :

Tableau 44 : Répartition des cas selon la valeur VEMS/CVF pré et post bronchodilatation

	Avant bronchodilatation	Après bronchodilatation	p
VEMS/CVF (%)	65,7±7,3	70,2±10,2	<0,0001



La moyenne du VEMS/CVF en pourcentage après la prise de bronchodilatateurs diffère très significativement de celle avant la prise avec un $p < 0,0001$.
 La moyenne du VEMS/CVF en litres après la prise de bronchodilatateurs diffère très significativement de celle avant la prise avec un $p < 0,0001$.

2.4. Etude de la réversibilité selon le sexe :

Tableau 45 : Répartition des cas selon la réversibilité du VEMS et par sexe

Réversibilité (%)	Homme		Femme		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
<12	24	46,2	45	45,9	69	46,0
≥12	28	53,8	53	54,1	81	54,0
Total	52	100,0	98	100,0	150	100,0

P=0,978

54% des patients présentent une réversibilité ≥ 12 du VEMS après prise des bronchodilatateurs

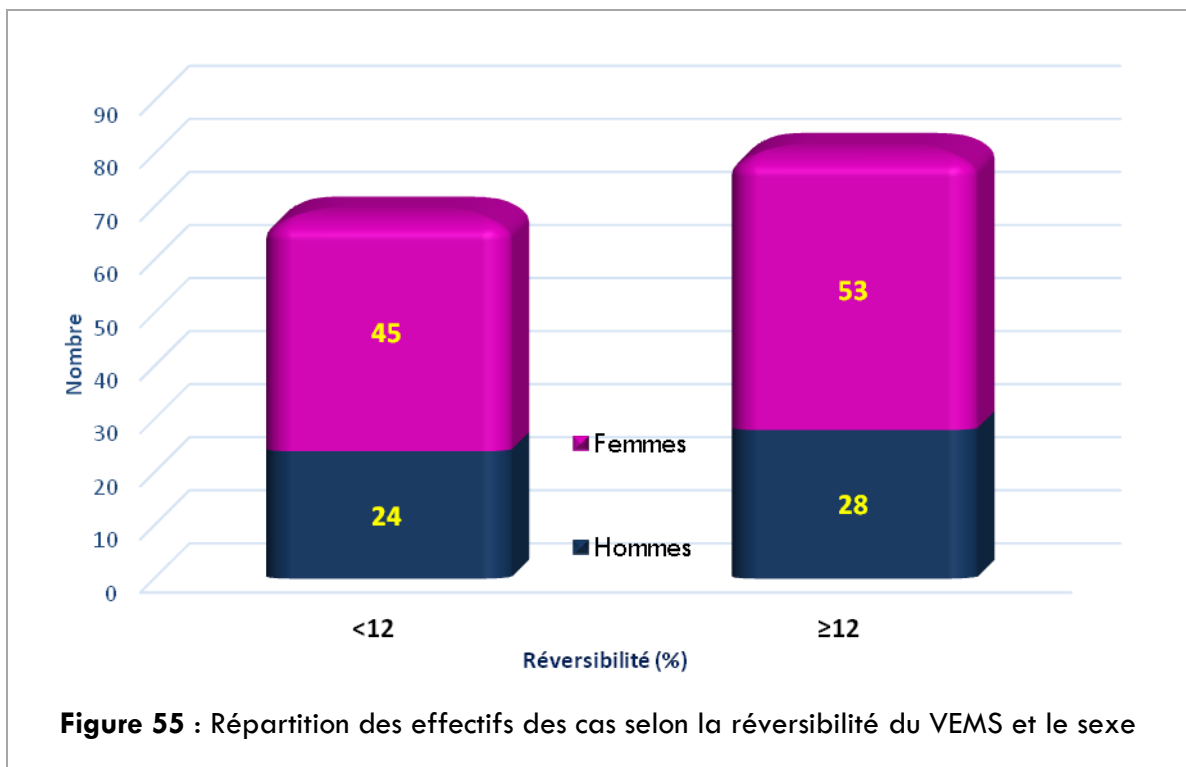


Figure 55 : Répartition des effectifs des cas selon la réversibilité du VEMS et le sexe

2.5. Etude de la réversibilité chez les patients fumeurs et ex-fumeurs :

Tableau 46 : Répartition des cas selon la réversibilité du VEMS et par sexe

Réversibilité	Nbre	%
<12	11	57,9
>=12	8	42,1
Total	19	100,0

57,9% des patients fumeurs et ex-fumeurs présentent une réversibilité ≥ 12 du VEMS après prise des bronchodilatateurs

3. Répartition des patients selon les caractéristiques paracliniques :

3.1. Caractéristiques radiologiques :

Tableau 47 : Répartition des cas selon l'imagerie et par sexe

		<i>Hommes</i>		<i>Femmes</i>		<i>Total</i>	
		Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
<i>Imagerie</i>							
<i>Téléthorax</i>	Normal	47	90,4	82	83,7	129	86,0
	Anormal (distension thoracique, DDB)	5	9,6	16	16,3	21	14,0
<i>TDM Thoracique</i>	Epaississement des parois bronchiques	6	11,5	20	20,4	26	17,3
	Dilatation des bronches	4	7,7	22	22,4	26	17,3
	Impactions mucoïdes	2	3,8	9	9,2	11	7,3
	Piégeage expiratoire	2	3,8	10	10,2	12	8,0

Les dilatations de bronches sont retrouvées chez 17,3% des patients à la TDM thoracique

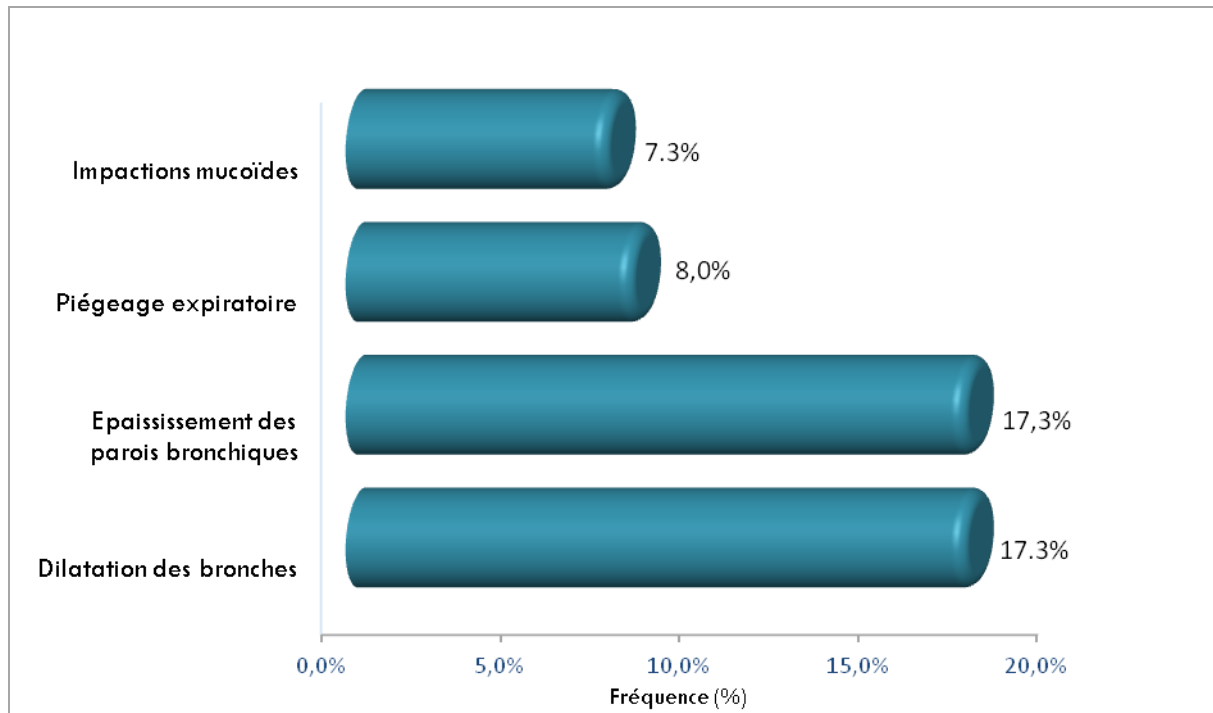


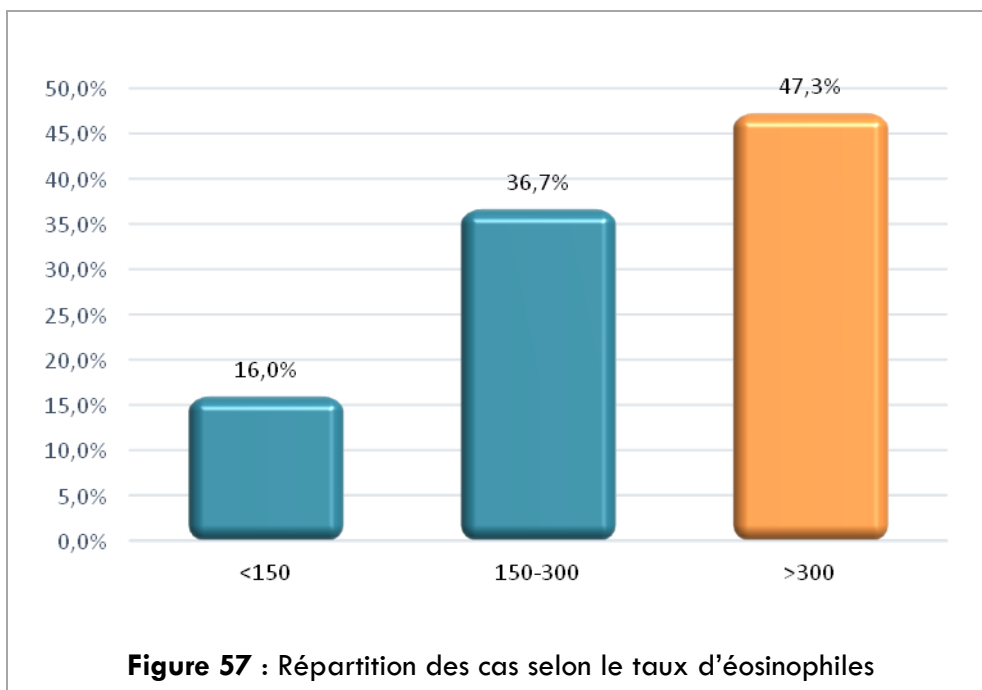
Figure 56 : Répartition des cas selon les résultats de la TDM Thoracique

3.2. Caractéristiques biologiques

Tableau 48 : Répartition des cas selon le taux d'éosinophiles et par sexe

Taux d'éosinophiles	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
<150	5	9,6	19	19,4	24	16,0
150 - 300	21	40,4	34	34,7	55	36,7
>300	26	50,0	45	45,9	71	47,3
Total	52	100,0	98	100,0	150	100,0

Un taux d'éosinophilie sanguine supérieur à 300 est retrouvé chez 47,3% des patients.



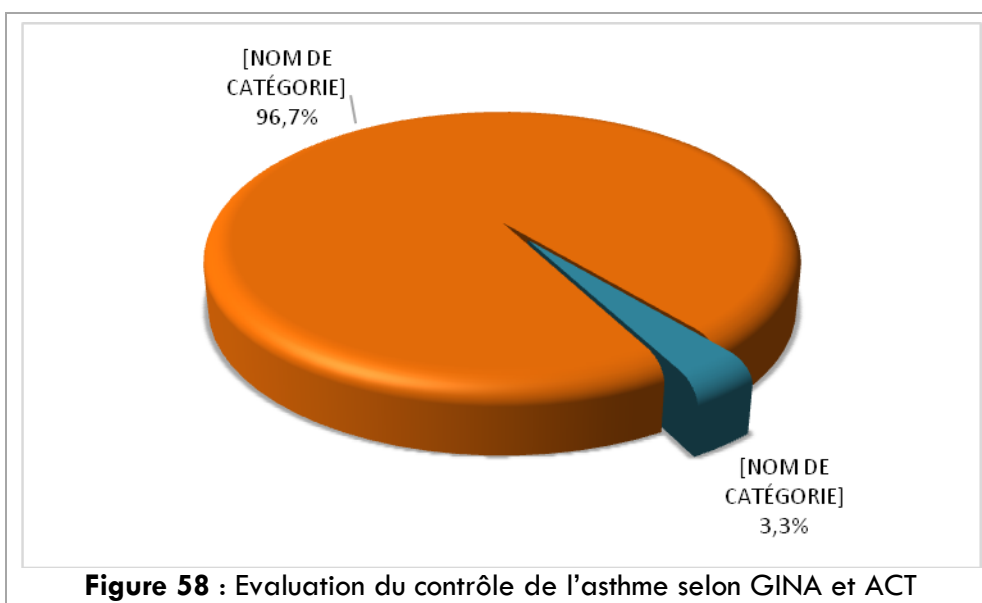
4. Classification de la sévérité de la maladie asthmatique :

4.1.- Evaluation du contrôle de l'asthme selon GINA et ACT :

Tableau 49 : Evaluation du contrôle de l'asthme selon GINA et ACT

Evaluation du Contrôle	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Contrôlé	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Partiellement contrôlé	1	1,9	4	4,1	5	3,3
Non contrôlé	51	98,1	94	95,9	145	96,7
Total	52	100,0	98	100,0	150	96,6

96,7% des patients ont un ACT non contrôlé

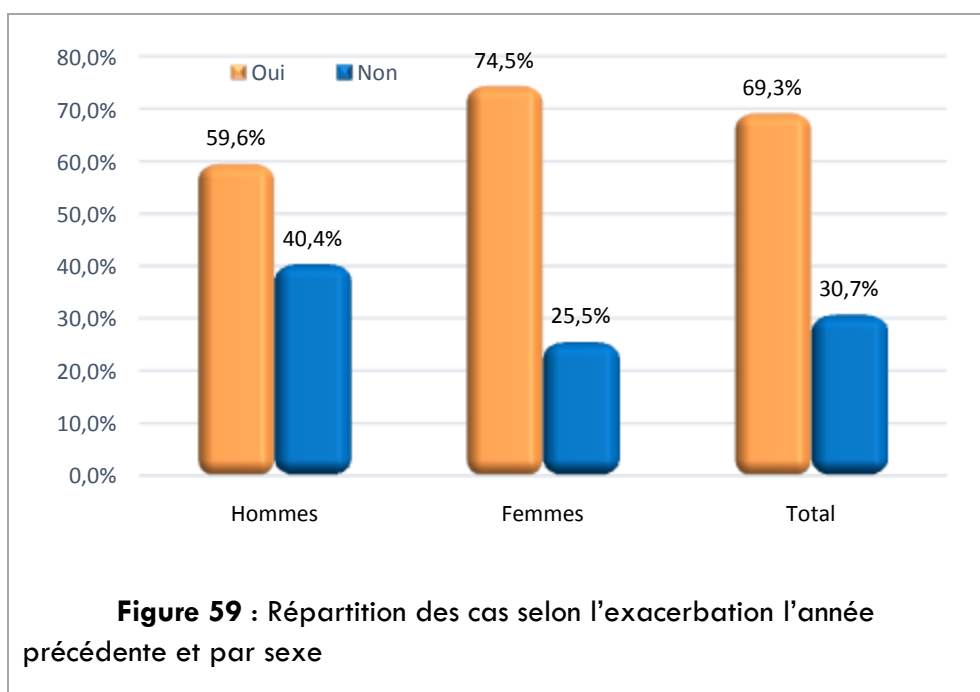


4.2. Répartition des cas selon l'exacerbation de l'asthme :

Tableau 50 : Répartition des cas selon l'exacerbation/an et le sexe

Exacerbation/an	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Oui	31	59,6	73	74,5	104	69,3
Non	21	40,4	25	25,5	46	30,7
Total	52	100,0	98	100,0	150	100,0

Plus des deux tiers des cas ont présenté une exacerbation de l'asthme l'année précédente soit 69,3% particulièrement chez les femmes.



4.3.- Répartition des cas selon la fréquence d'exacerbation de l'asthme :

Tableau 51 : Répartition des cas selon la fréquence d'exacerbation et par sexe

Fréquence d'exacerbation	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
<2	31	59,6	42	42,8	73	48,7
2	9	17,3	18	18,4	27	18,0
3	4	7,7	17	17,3	21	14,0
4	4	7,7	9	9,2	13	8,7
>4	4	7,7	12	12,2	16	10,7
Total	52	100,0	98	100,0	150	100,0

Sur les 104 patients ayant une notion d'exacerbation, 51,3% ont deux exacerbations ou plus l'année précédente

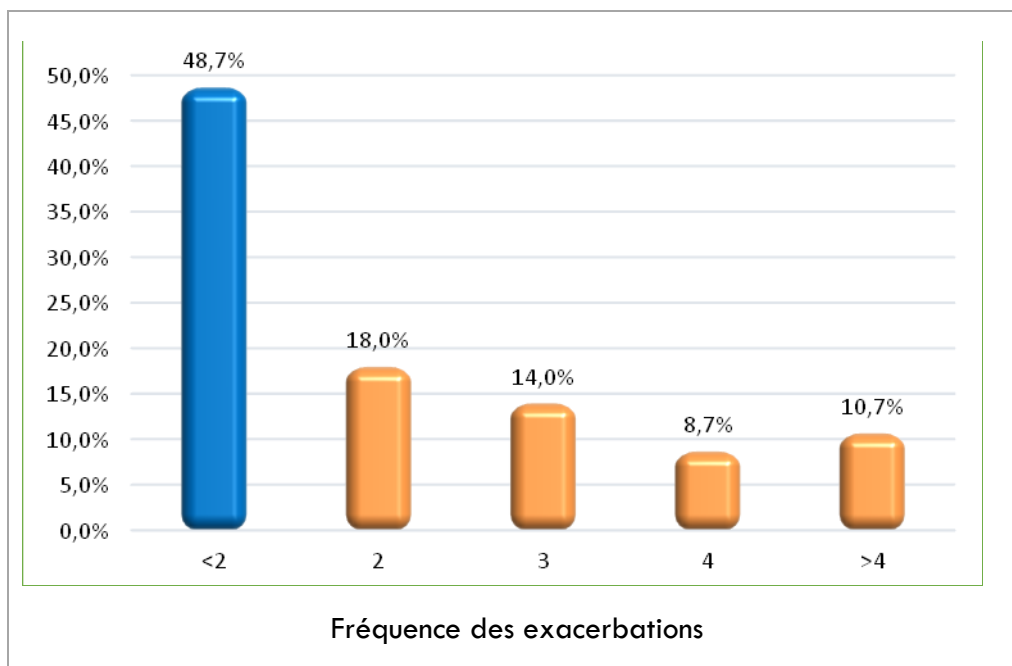


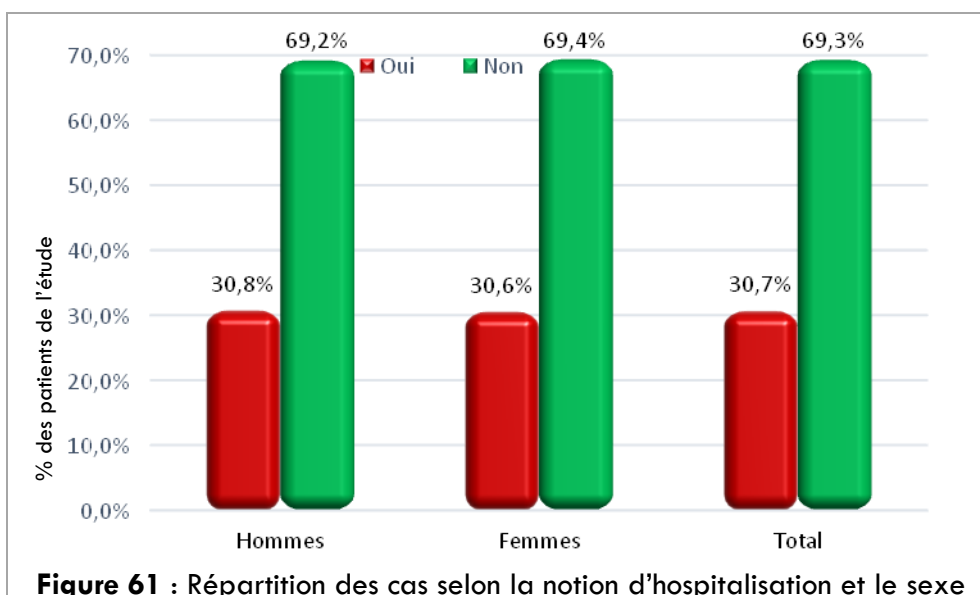
Figure 60 : Répartition des cas selon la fréquence d'exacerbation

4.4.- Répartition des cas selon la notion d'hospitalisation antérieure pour exacerbation :

Tableau 52 : Répartition des cas selon la notion d'hospitalisation et par sexe

Hospitalisation	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Oui	16	30,8	30	30,6	46	30,7
Non	36	69,2	68	69,4	104	69,3
Total	52	100,0	98	100,0	150	100,0

P=0,984 (NS)
30,7% ont été hospitalisés avec des fréquences similaires pour les deux sexes.



4.5.- Répartition des cas selon le nombre d'hospitalisation antérieure :

Tableau 53 : Répartition des cas selon le nombre d'hospitalisation antérieure et le sexe

Nombre d'hospitalisation antérieure	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
0	36	69,2	68	67,4	104	69,3
1	7	13,5	18	18,4	25	16,7
2	3	5,8	4	4,1	7	4,7
3	4	7,7	3	3,1	7	4,7
4	0	0,0	5	5,1	5	3,3
5	1	1,9	0	0,0	1	0,7
7	1	1,9	0	0,0	1	0,7
<i>Total</i>	52	100,0	98	100,0	150	100,0

16,7% des patients ont eu une hospitalisation antérieure, et 14,1% ont eu deux ou plus d'hospitalisation pouvant atteindre 7 hospitalisations

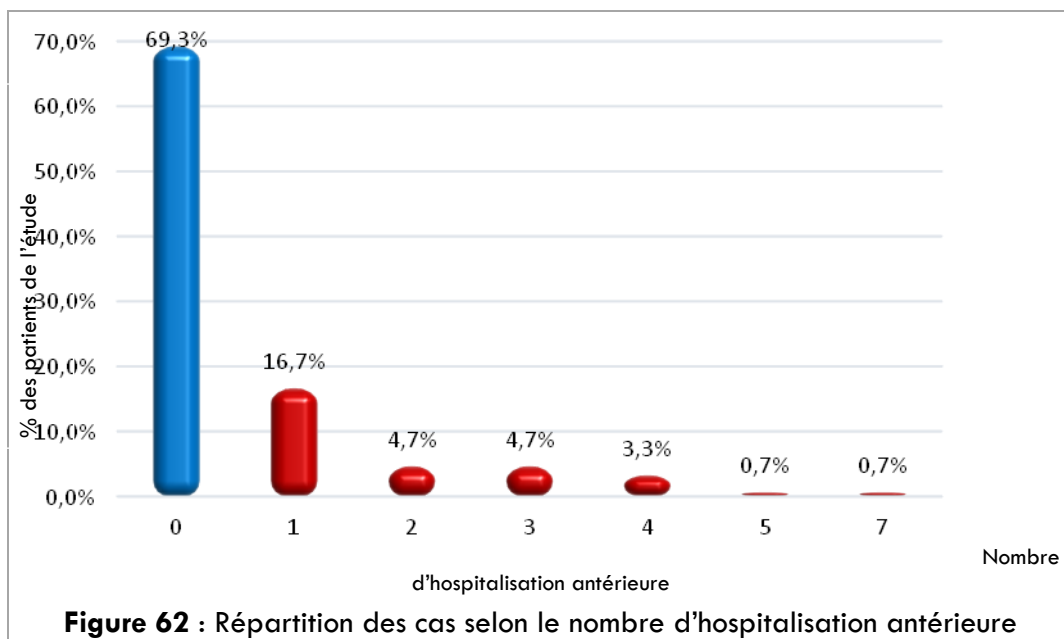


Tableau 54 : Répartition des cas selon la notion d'hospitalisation antérieure en réanimation et le sexe

Hospitalisation antérieure en réanimation	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Oui	1	1,9	3	3,1	4	2,7
Non	51	98,1	95	96,9	146	97,3
Total	52	100,0	98	100,0	150	100,0

La notion d'hospitalisation au service de réanimation est retrouvée dans 2,7% des patients

4..6. Le traitement :

4.7.- Répartition des cas selon la corticothérapie :

Tableau 55 : Répartition des cas selon le traitement pris et par sexe

Traitement pris	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Corticoïdes inhalés	52	100,0	98	100,0	150	100,0
Corticoïdes oraux	3	5,8	7	7,1	10	6,7
Dose des corticoïdes oraux moy±ET (mg)	1,5±0,7		2,2±0,8		2,0±0,8	
Min-Max (mg)	5-10		5-15		5-15	

La prise de corticoïdes inhalés est retrouvée chez 100% des malades, pour les corticoïdes oraux leur prise est retrouvée dans 6.7%, avec une dose moyenne de 2.0±0.8 mg. Avec une durée qui varie de 1 an à 8 ans.

4.8 Répartition des cas selon la corticothérapie et l'IMC :

Tableau 56 : Répartition de l'indice de masse corporelle selon la notion de prise de CTC oraux

IMC (Kg/m ²)	Avec prise de CTC oraux		Sans prise de CTC oraux		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
<18,5 : Maigreur	0	0,0	4	2,2	4	2,0
18,5 – 24,9 : Poids normal	4	40,0	49	35,3	53	35,6
25,0 – 29,9 : Surpoids	2	20,0	39	28,1	41	27,5
≥30,0 : Obésité	4	40,0	48	34,5	52	34,9
Total	10	100,0	140	100,0	150	100,0
Moy ± ET	29,4 ± 7,9		27,9 ± 5,6		28,0 ± 5,7	
Médiane	27,1		27,3		27,3	

Sur les dix patients sous corticoïdes oraux ,60% sont en surpoids ou obèses.

4.9.- Répartition des cas selon le traitement :

Tableau 57 : Répartition des cas selon le traitement et le sexe

Traitement	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Corticoïdes Inhalés forte dose	52	34,6	98	65,4	150	100,0
B2LA	52	34,6	98	65,4	150	100,0
LAMA	12	44,4	15	55,6	27	18,0
LTRA	37	37,4	62	62,6	99	66,4
Théophylline	4	66,7	2	33,3	6	4,0
CSO	3	30,0	7	70,0	10	6,7

La totalité des patients étaient sous corticothérapie inhalés à forte dose dont 100,0% associés à des B2mimétiques de longue durée d'action.

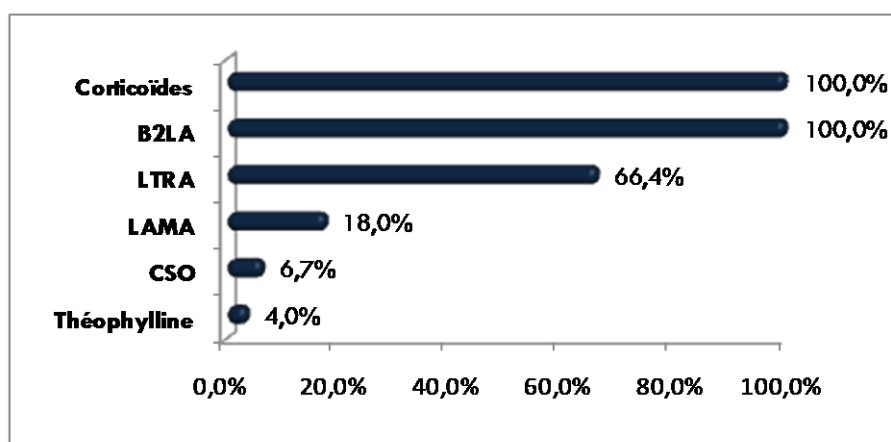


Figure 63 : Répartition des cas selon le traitement et le sexe

4.10- Répartition des cas selon l'association thérapeutique :

Tableau 58 : Répartition des cas selon les différentes associations thérapeutiques prises et par sexe

Associations thérapeutiques	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
CSI+LABA seule	15	28,8	32	32,7	47	31,3
CSI+LABA+LTRA	22	42,3	47	48,0	69	46,0
CSI+LABA+LAMA	0	0,0	3	3,1	3	2,0
CSI+LABA+Théophylline	0	0,0	0	0,0	0	0,0
CSI+LABA+LAMA+LTRA	9	17,3	9	9,2	18	12,0
CSI+LABA+LTRA+Théophylline	2	3,8	0	0,0	2	1,3
CSI+LABA+LTRA+CSO	0	0,0	3	3,1	3	2,0
CSI+LABA+LAMA+CSO	0	0,0	0	0,0	0	0,0
CSI+LABA+LAMA+LTRA+CSO	3	5,8	2	2,0	5	3,3
CSI+LABA+LTRA+Théophylline+CSO	1	1,9	1	1,0	2	1,3
CSI+LABA+LAMA+LTRA+Théophylline+CSO	0	0,0	1	1,0	1	0,7
Total	52	100,0	98	100,0	150	100,0

L'association thérapeutique CSI+LABA+LTRA est retrouvée dans 46,0%, suivi de l'association CSI+LABA seul 31%

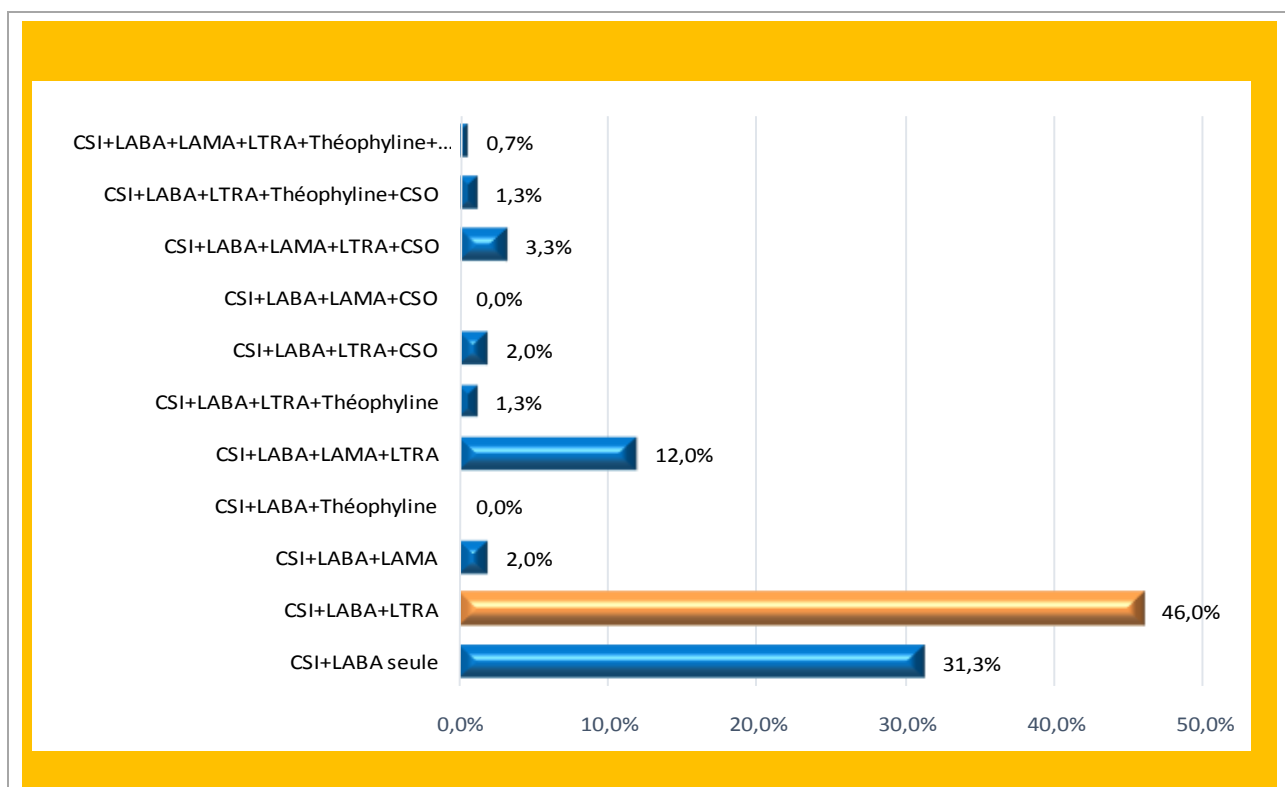


Figure 64 : Répartition des cas selon les différentes associations thérapeutiques

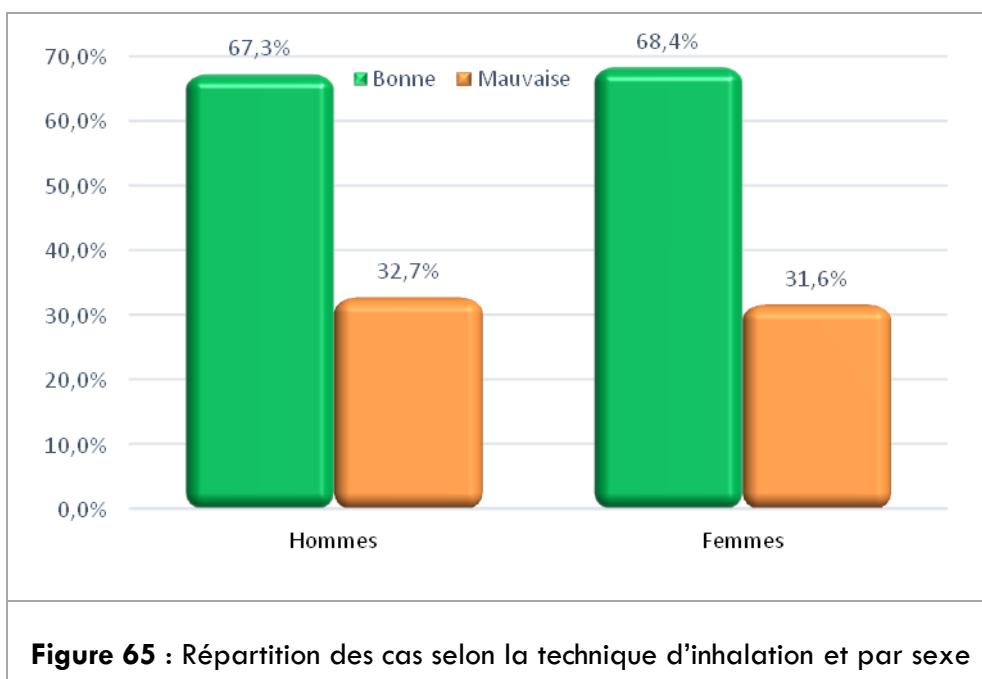
Dans notre population, il est à noter qu'aucun patient n'a reçu de biothérapie

5.- Répartition des cas selon la technique d'inhalation :

Tableau 59 : Répartition des cas selon la technique d'inhalation et par sexe

Technique d'inhalation	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Bonne	35	67,3	67	68,4	102	68,0
Mauvaise	17	32,7	31	31,6	48	32,0
Total	52	100,0	98	100,0	150	100,0

(Le contrôle de la technique est réalisé par le médecin lors de la consultation)
La technique d'inhalation est mauvaise chez plus du tiers des cas pour les deux sexes.

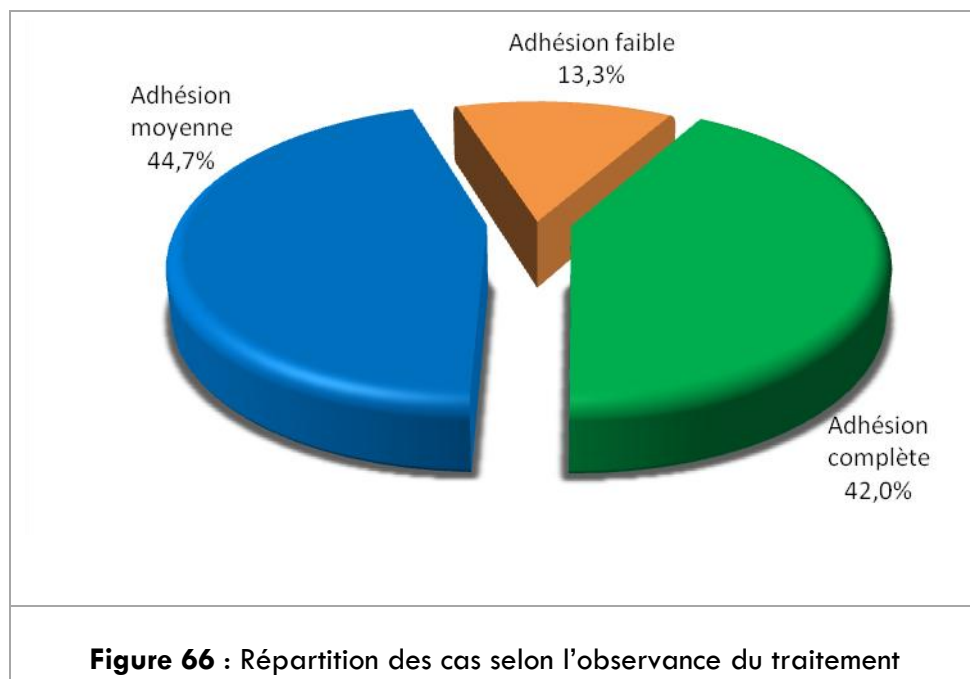


6.- Répartition des cas selon l'observance du traitement (questionnaire de Morisky):

Tableau 60 : Répartition des cas selon l'observance du traitement et par sexe

Observance du traitement	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Adhésion complète	24	46,2	39	39,8	63	42,0
Adhésion moyenne	22	52,3	45	45,9	67	44,7
Adhésion faible	6	11,5	14	14,3	20	13,3
Total	52	100,0	98	100,0	150	100,0

L'adhésion au traitement est incomplète (moyenne + faible) dans 58,0% des cas, alors qu'elle est complète dans 42,0% des asthmatiques



7- Répartition de la fréquence des cas reconfirmés ou nouvellement diagnostiqués en consultation spécialisée dans l'étude par sexe :

Tableau 61 : Répartition de la fréquence des cas adressés en consultation spécialisée et par sexe

Patient adresser en consultation de	Hommes		Femmes		Total		P	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%		
Psychologie	7	13,5	34	34,7	41	27,3	0,005	
Hépto-gastro-entérologie	19	36,5	54	55,1	73	48,7	0,03	
Kinésithérapie	3	5,8	23	23,5	26	17,3	0,006	
Sommeil	12	23,1	14	14,3	26	17,3	0,176	
Affection ORL	Rhino-sinusite chronique	16	30,8	35	35,7	51	34,0	0,543
	Rhinite allergique	42	80,8	86	87,8	128	85,3	0,25

La majorité des cas avait été adressé en consultation pour une affection ORL soit pour une rhino-sinusite chronique (34,0%) soit pour une rhinite allergique (85,3%), et la moitié (48,7%) ont régulièrement suivi leur consultation chez l'hépto-gastro-entérologie pour RGO.

Pour les cas nouvellement diagnostiqués par rapport aux ATCD rapportés :

- 03 cas de rhinite allergique qui sont classés comme rhinite intermittente légère.
- 09 cas de rhinosinusite chronique (sans mettre en évidence un nouveau cas de Sd de Widal qui représente toujours 10,7% des patients ASNC).
- 51 cas de RGO, et 22 cas d'apnée du sommeil.

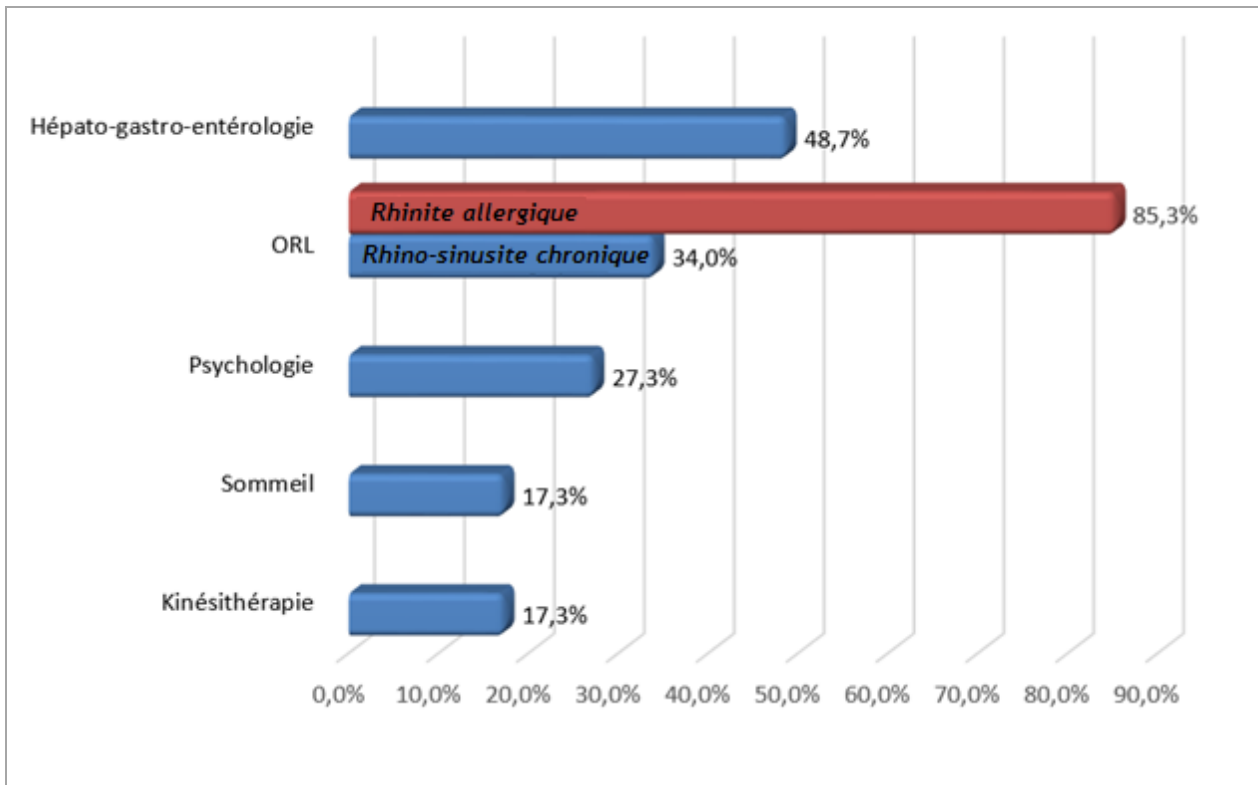


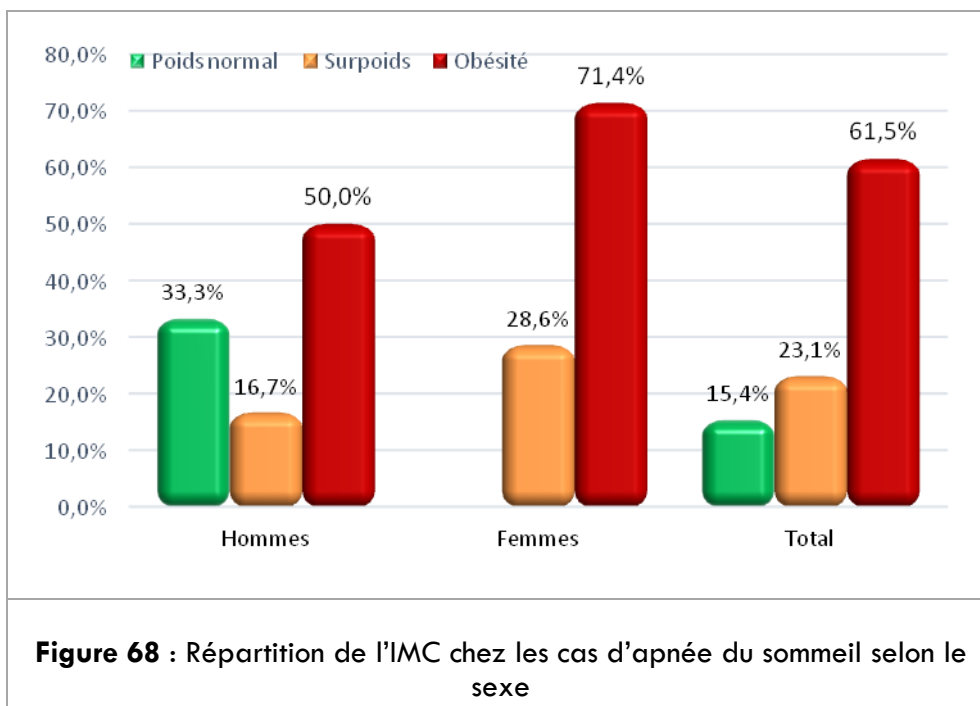
Figure 67 : Répartition de la fréquence des cas adressés en consultation spécialisée

8- Répartition de l'IMC chez les cas d'apnée du sommeil confirmée par polysomnographie :

Tableau 62 : Répartition de l'IMC chez les cas d'apnée du sommeil selon le sexe

IMC (Kg/m ²)	Hommes		Femmes		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
18,5 – 24,9 : Poids normal	4	33,3	0	0,0	4	15,4
25,0 – 29,9 : Surpoids	2	16,7	4	28,6	6	23,1
≥30,0 : Obésité	6	50,0	10	71,4	16	61,5
Total	12	100,0	14	100,0	26	100,0

84,6% des patients présentant une apnée du sommeil sont en surpoids ou obèses



9.- Répartition des Résultats du questionnaire de qualité de vie SF36 avant prise en charge :

Tableau 63 : Répartition des SF36 avant prise en charge et le sexe

SF36 (moyenne)	Hommes	Femmes	Total	P
Fonctionnement physique	64,1	48,0	53,7	<0,0001
Santé physique	47,1	33,2	38,1	0,016
Problèmes émotionnels	73,1	58,1	63,3	0,017
Energie/Fatigue	40,2	34,3	36,3	0,035
Douleur corporelle	76,0	70,9	72,7	0,299
Bien être émotionnel	61,2	59,3	59,9	0,485
Fonctionnement social	53,7	44,0	47,4	0,003
Perceptions générales de la santé	34,9	25,4	28,7	0,003

Diminution inégale des huit domaines du questionnaire SF 36

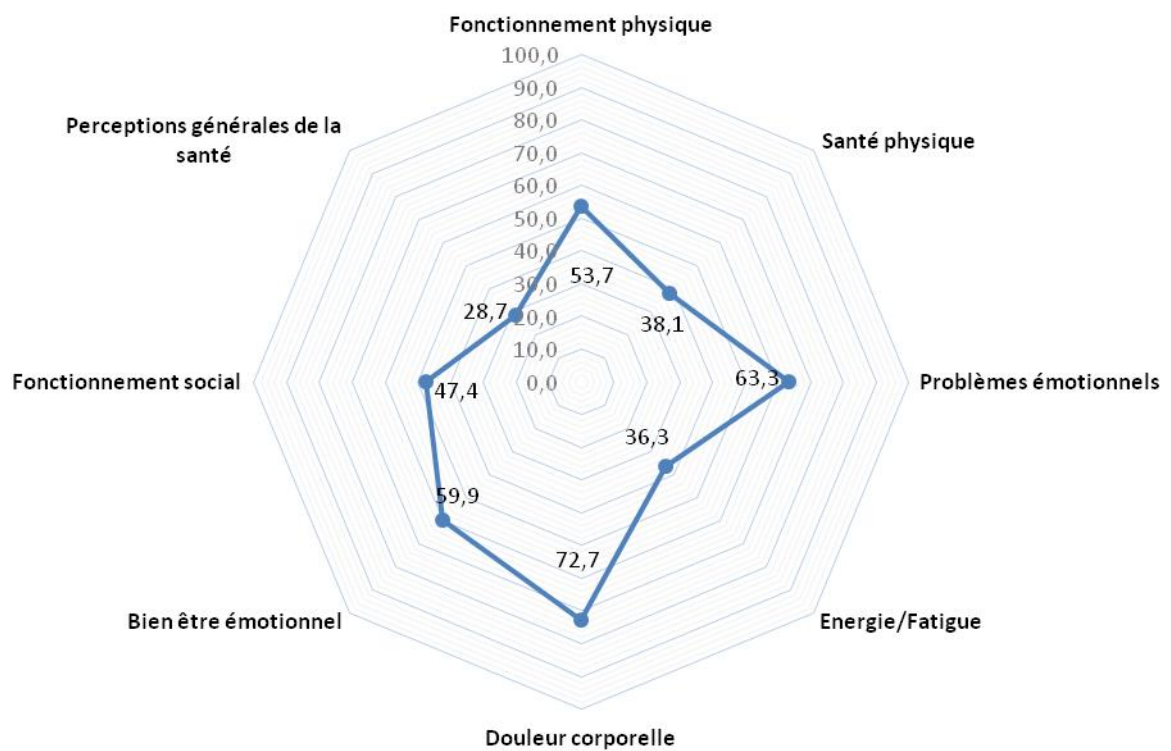


Figure 69 : Répartition du score SF36 avant prise en charge

10.- Tableau récapitulatif des caractéristiques des patients avant prise en charge :

Tableau 64 : Caractéristiques des cas avant prise en charge

Paramètre	Nbre	%
Sexe		
Masculin	52	34,7
Féminin	98	65,3
Age (ans)		
Moyenne±ET	45,9±12,4	
Min -Max	15 - 67	
IMC (KG/m ²)		
Moyenne±ET	29,2±16,1	
Obésité abdominale	104	69,3
Tabagisme		
Actif	5	3,3
Non-fumeur	131	87,4
Passif	43	28,7
Atopie personnelle	133	88,7
Atopie familiale	119	79,3
Comorbidité allergique		
Rhinite allergique	125	83,3
Conjonctivite allergique	68	45,3
Rhino-sinusite chronique	42	28,0
Allergie alimentaire	32	21,3
Urticaire allergique	16	10,7
Eczéma	12	8,0
Autres	9	6,0
Comorbidité non allergique		
Obésité	52	34,7
RGO	22	14,7
ATCD d'Apnée de sommeil	4	2,7
Autres	16	10,7
HTA	48	32,0
Diabète	33	22,0
Asthme partiellement contrôlé	5	3,3
Asthme non contrôlé	145	96,7
Exacerbation	104	69,3
Hospitalisation antérieure	46	30,7
Prise de corticoïdes inhalés	150	100,0
Prise de corticoïdes oraux	10	6,7
Bonne technique d'inhalation	102	68,0
Adhésion complète au traitement	63	42,0
Patient adressé à la consultation de		
Psychologie	41	27,3
Hépatogastro-entérologie	73	48,7
Kinésithérapie	26	17,3
Sommeil	26	17,3
ORL pour Rhino-sinusite chronique	51	34,0
ORL pour Rhinite allergique	128	85,3
Spirométrie avant bronchodilatation		
VEMS moyen (%)	59,7±13,4	
CVF moyen (%)	74,8±14,2	
VEMS/CVF (%)	65,7±7,3	
Spirométrie après bronchodilatation		
VEMS moyen (%)	70,2±15,7	
CVF moyen (%)	82,8±15,1	
VEMS/CVF (%)	70,2±10,2	
Réversibilité (%)		
<12	69	46,0
≥12	81	54,0

Caractéristiques des patients durant la prise en charge multidisciplinaire

L'ensemble des patients, ont bénéficié d'un renforcement de la prise en charge de leur asthme par une équipe multidisciplinaire durant une année.

Ce chapitre décrit leurs caractéristiques lors des 4 contrôles, repartis sur an.

III.- Evaluation du 1^{er} contrôle de l'asthme après prise en charge :

1.- Selon GINA et ACT :

Tableau 65 : Evaluation du 1^{er} contrôle de l'asthme selon GINA et ACT

Evaluation au 1 ^{er} Contrôle	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Contrôlé	0	0,0	3	3,1	3	2,0
Partiellement contrôlé	9	17,3	26	26,5	35	23,3
Non contrôlé	43	82,7	69	70,4	112	74,7
Total	52	100,0	98	100,0	150	100,0

Presque trois quart des patients 74,7% ne sont pas contrôlés

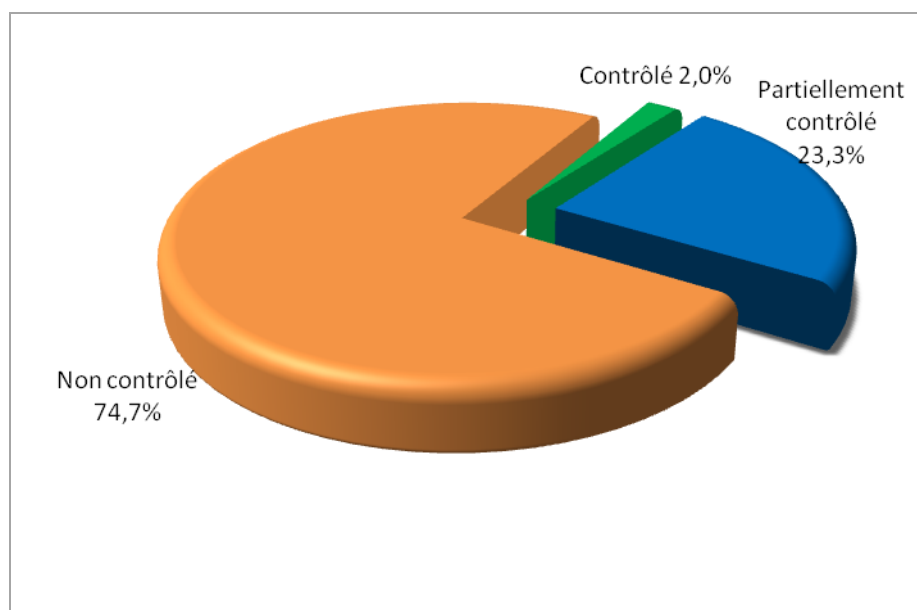


Figure 70 : Evaluation du 1^{er} contrôle de l'asthme selon GINA et ACT

2.- Contrôle des dispositifs d'inhalation : doses prescrites/ doses utilisés :

Tableau 66 : Consommation des dispositifs d'inhalation par rapport aux doses prescrites

Doses consommées en totalité	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Oui	29	55,8	47	48,0	76	50,7
Non	23	44,2	51	52,0	74	49,3
Total	52	100,0	98	100,0	150	100,0

Chez presque la moitié des patients 49,3% des patients, les doses prescrites ne sont pas utilisées

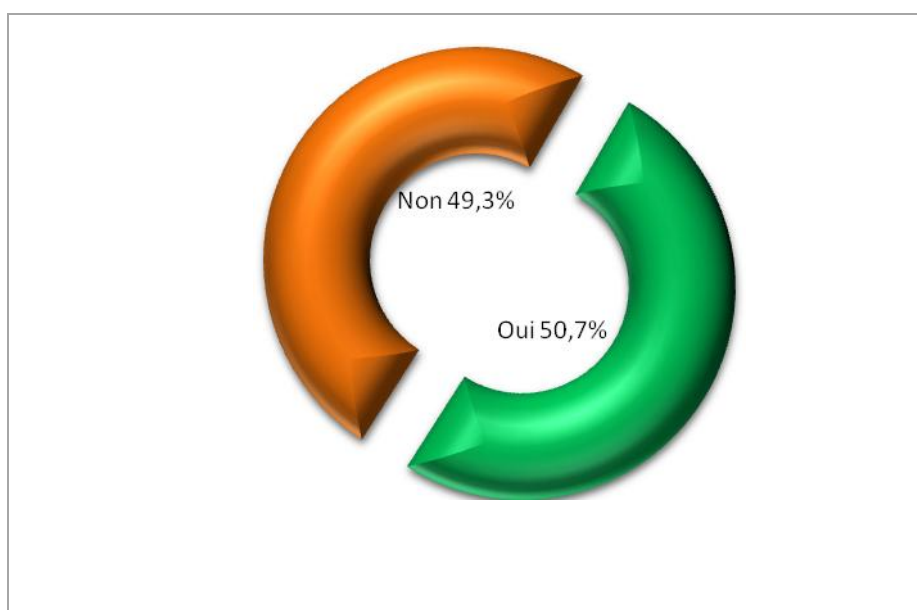


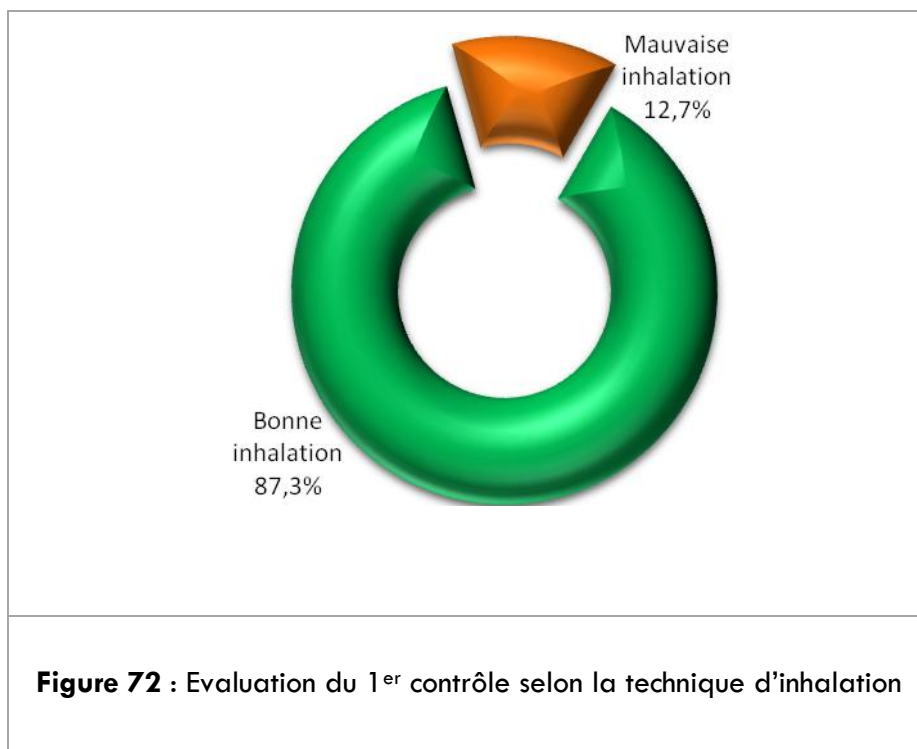
Figure 71 : Consommation des dispositifs d'inhalation par rapport aux doses prescrites

3.- contrôle de la technique d'inhalation après éducation thérapeutique :

Tableau 67 : Evaluation du 1^{er} contrôle selon la technique d'inhalation

Technique d'inhalation	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Bonne	42	80,8	89	90,8	131	87,3
Mauvaise	10	19,2	9	9,2	19	12,7
Total	52	100,0	98	100,0	150	100,0

12,7% des patients ont une mauvaise technique d'inhalation



4.- Répartition des cas selon l'observance du traitement au 1^{er} contrôle (selon le questionnaire de Morisky) :

Tableau 68 : Répartition des cas selon l'observance du traitement au 1^{er} contrôle (Morisky)

Observance du traitement	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Adhésion complète	29	55,8	48	49,0	77	51,3
Adhésion moyenne	18	34,6	42	42,9	60	40,0
Adhésion faible	5	9,6	8	8,2	13	8,7
Total	52	100,0	98	100,0	150	100,0

On note une amélioration par rapport à la consultation initiale

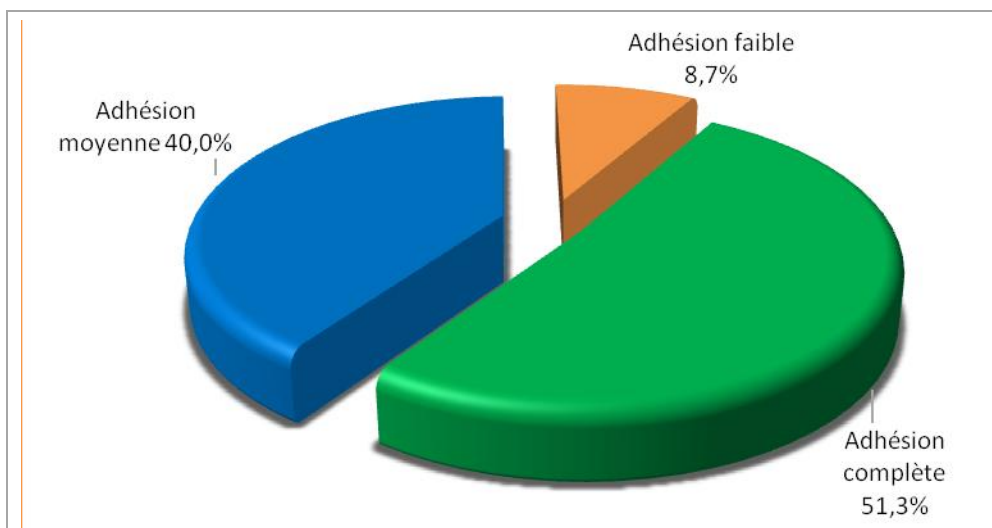


Figure 73 : Répartition des cas selon l'observance du traitement au 1^{er} contrôle

5.- Le suivi régulier en consultation :

Tableau 69 : Répartition des cas selon le suivi régulier en consultation et le sexe au 1^{er} contrôle

Suivi régulier en consultation de		Hommes		Femmes		Total		P
		Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
Psychologie		7	13,5	32	33,3	39	26,4	0,009
Hépto-gastro-entérologie		18	34,6	53	54,6	71	47,7	0,02
Kinésithérapie		3	5,8	22	22,7	25	16,8	0,008
Sommeil		10	19,2	9	9,3	19	12,8	0,083
affection ORL	Rhino-sinusite chronique	15	28,8	36	37,1	51	34,2	0,574
	Rhinite allergique	42	80,7	85	87,6	127	85,2	0.303

La majorité des cas avait un suivi régulier dans la consultation de rhinite allergique soit 84,6% des cas et la moitié (47,7%) ont régulièrement suivi leur consultation chez l'hépto-gastro-entérologue.

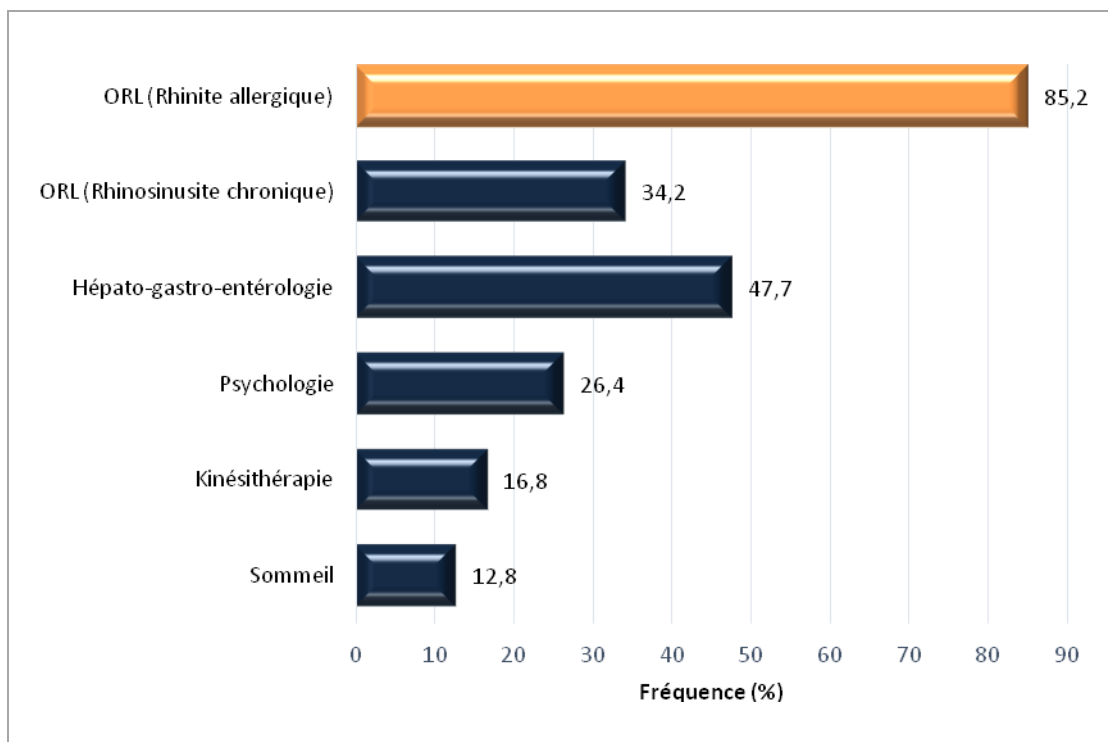


Figure 74 : Répartition des cas selon le suivi régulier en consultation au 1^{er} contrôle

IV.- Evaluation du 2^{ème} contrôle de l'asthme :

1- Selon GINA et ACT :

Tableau 70 : Evaluation du 2^{ème} contrôle de l'asthme selon GINA et ACT

Evaluation au 2 ^{ème} Contrôle	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Contrôlé	4	7,7	9	9,2	13	8,7
Partiellement contrôlé	20	38,5	34	34,7	54	36,0
Non contrôlé	28	53,8	55	56,1	83	55,3
Total	52	100,0	98	100,0	150	100,0

L'amélioration du contrôle est devenue au total de plus de 6,7% par rapport au 1^{er} contrôle

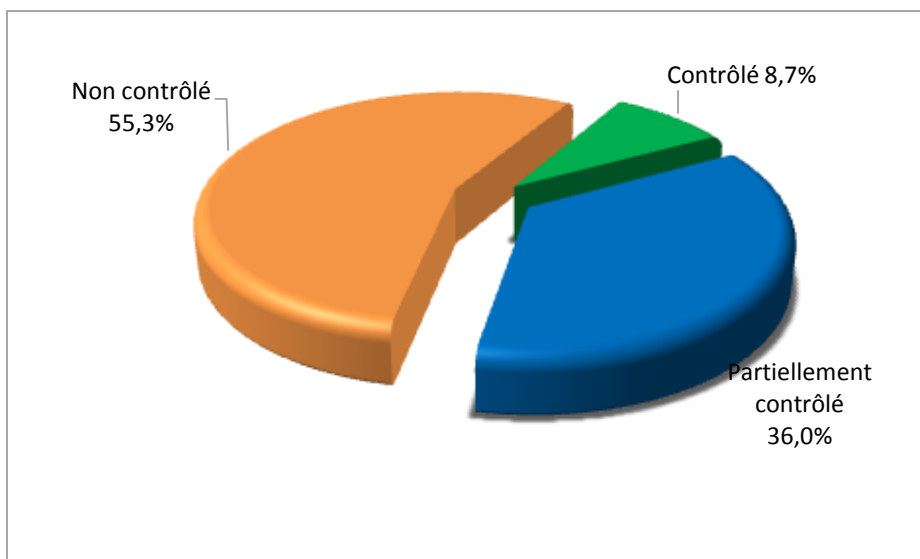


Figure 75 : Evaluation du 2^{ème} contrôle de l'asthme selon GINA et ACT

2.- Contrôle des dispositifs d'inhalation : doses prescrites /doses utilisés :

Tableau 71 : Consommation des dispositifs d'inhalation par rapport aux doses prescrites

Doses consommées en totalité	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Oui	31	59,6	59	60,2	90	60,0
Non	21	40,4	39	39,8	60	40,0
Total	52	100,0	98	100,0	145	100,0

La consommation totale des doses est de 60,0 %, avec une amélioration de 9,3% par rapport au 1^{er} contrôle.

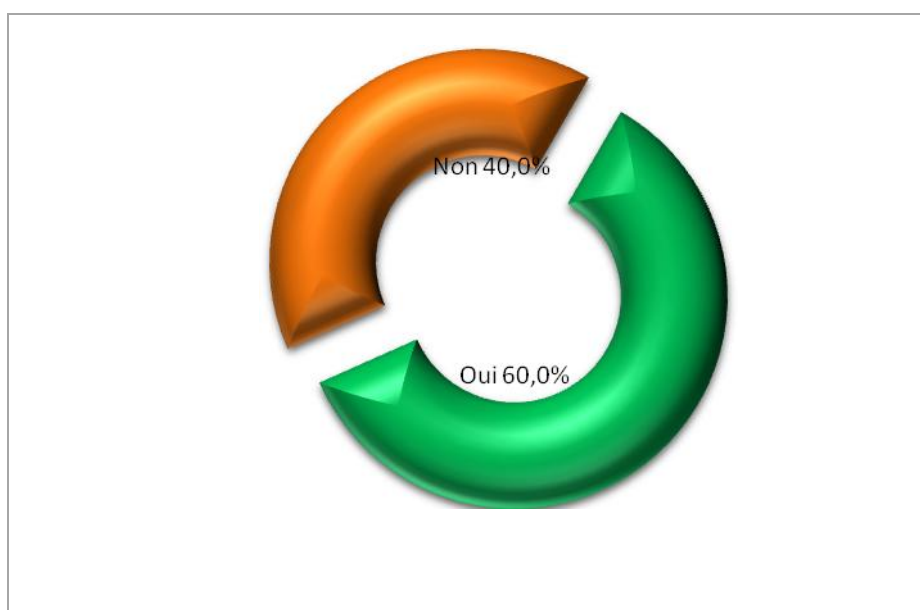


Figure 76 : Consommation des dispositifs d'inhalation par rapport aux doses prescrites

3- contrôle de la technique d'inhalation après éducation thérapeutique :

Tableau 72 : Evaluation du 2^{ème} contrôle selon la technique d'inhalation

Technique d'inhalation	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Bonne	48	92,3	95	96,9	143	95,3
Mauvaise	4	7,7	3	3,1	7	4,7
Total	50	100,0	98	100,0	150	100,0

On a noté une amélioration de la technique d'inhalation de 8,0% par rapport au 1^{er} contrôle

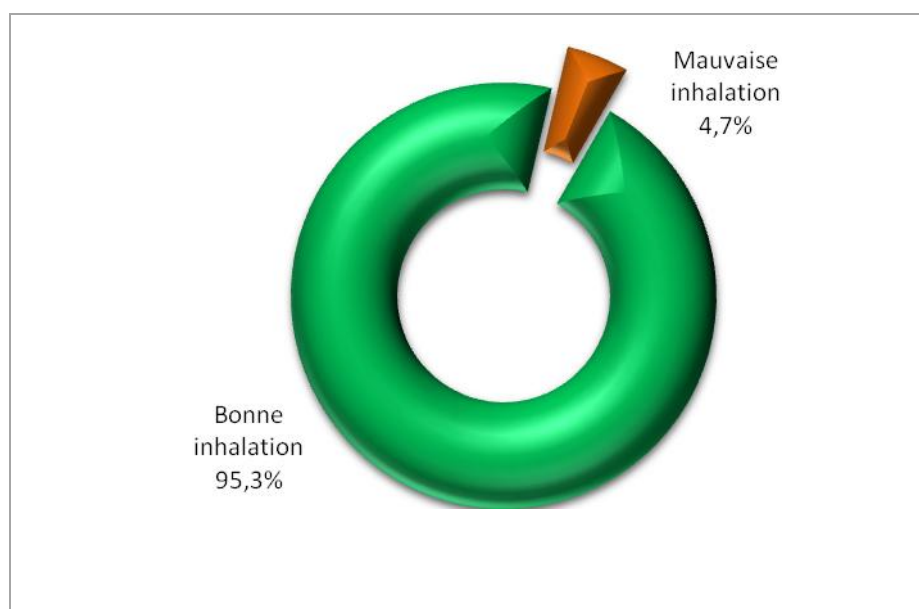


Figure 77 : Evaluation du 2^{ème} contrôle selon la technique d'inhalation

4- Observance du traitement (Morisky) :

Tableau 73 : Evaluation du 2^{ème} contrôle selon l'observance du traitement (Morisky)

Observance du traitement	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Adhésion complète	35	67,3	62	63,3	97	64,7
Adhésion moyenne	14	26,9	34	34,7	48	32,0
Adhésion faible	3	5,8	2	2,0	5	3,3
Total	52	100,0	98	100,0	150	100,0

On a observé une amélioration de l'adhésion complète de de plus de 13,4% par rapport au 1^{er} contrôle.

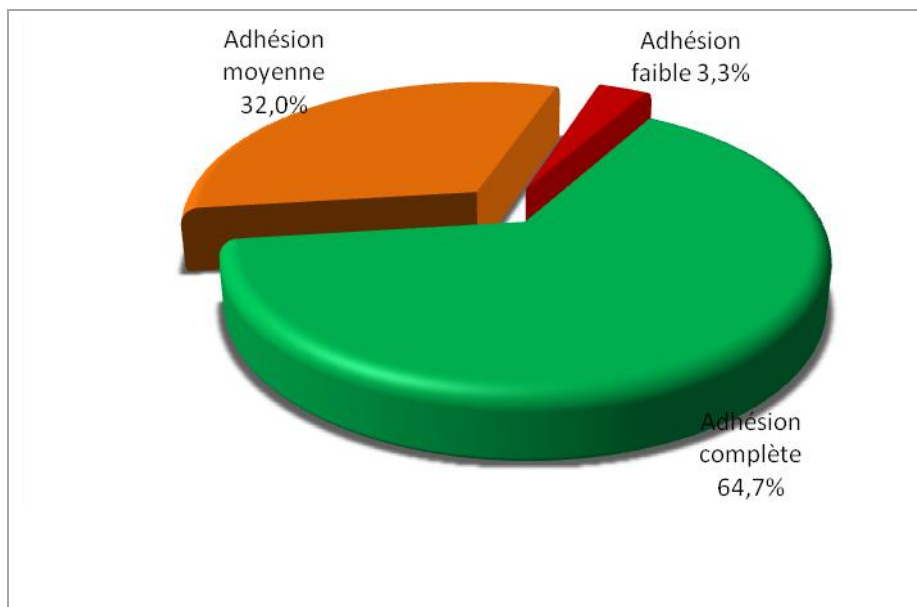


Figure 78 : Evaluation du 2^{ème} contrôle selon l'observance du traitement

5.- Le suivi régulier en consultation :

Tableau 74 : Répartition des cas selon le suivi régulier en consultation et le sexe au 2^{ème} contrôle

		<i>Hommes</i>		<i>Femmes</i>		<i>Total</i>		P
		Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
<i>Suivi régulier en consultation de</i>								
<i>Psychologie</i>		7	14,0	31	32,6	38	26,2	0,015
<i>Hépatogastro-entérologie</i>		18	36,0	52	54,2	70	47,9	0,037
<i>Kinésithérapie</i>		3	6,0	22	22,9	25	17,1	0,01
<i>Sommeil</i>		9	18,0	9	9,4	18	12,3	0,133
ORL	<i>Rhino-sinusite chronique</i>	15	30,0	36	37,5	51	34,9	0,367
	<i>Rhinite allergique</i>	38	76,0	83	86,5	121	82,9	0,111

La majorité des cas avait un suivi régulier dans la consultation de rhinite allergique soit 82,9% des cas et 47,9% ont régulièrement suivi leur consultation chez le hépatogastro-entérologue.

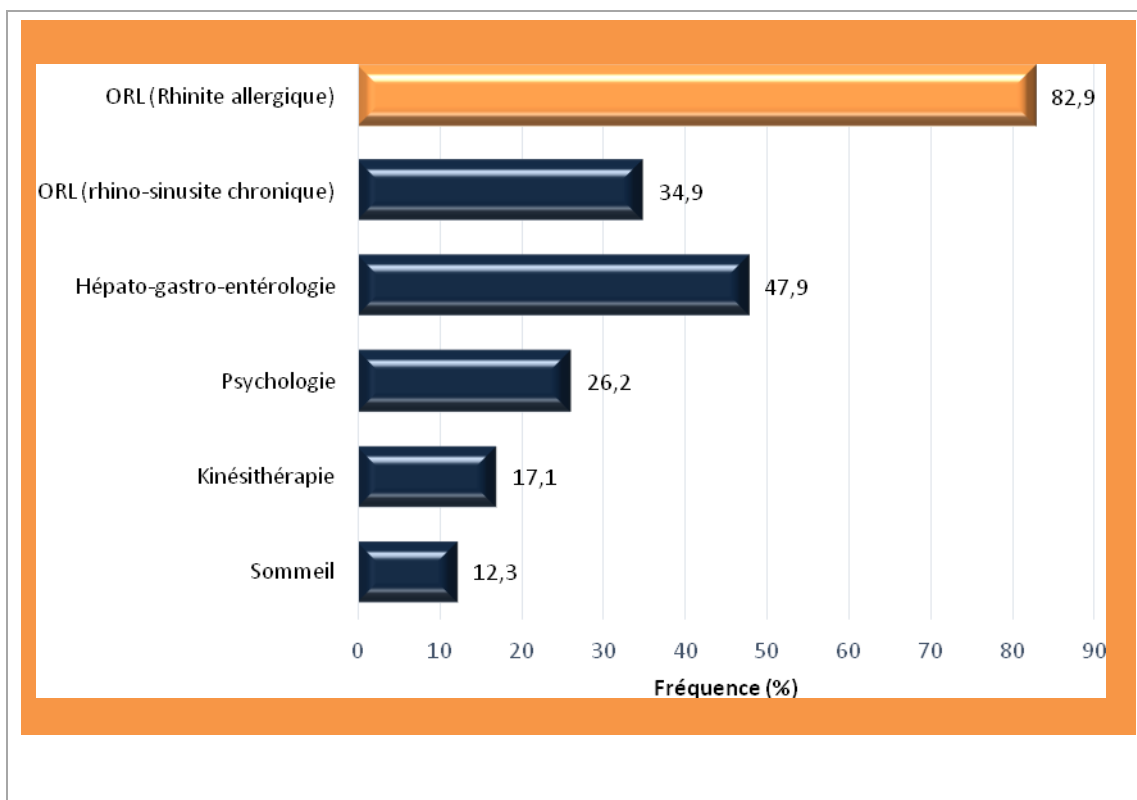


Figure 79 : Répartition des cas selon le suivi régulier en consultation au 2^{ème} contrôle

V.- Evaluation du 3^{ème} contrôle de l'asthme :

1.- Selon GINA et ACT :

Tableau 75 : Evaluation du 3^{ème} contrôle de l'asthme selon GINA et ACT

Evaluation au 3 ^{ème} Contrôle	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Contrôlé	9	17,3	18	18,4	27	18,0
Partiellement contrôlé	23	44,2	35	35,7	58	38,7
Non contrôlé	20	38,5	45	45,9	65	43,3
Total	52	100,0	98	100,0	150	100,0

L'amélioration du contrôle est devenue totale de plus de 16,0% par rapport au 1^{er} contrôle

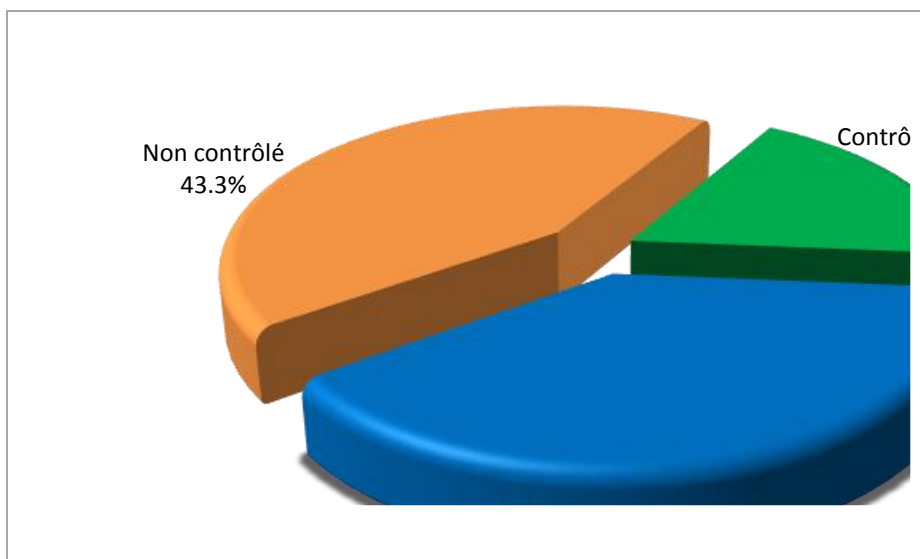


Figure 80 : Evaluation du 3^{ème} contrôle de l'asthme selon GINA et ACT

2- Contrôle des dispositifs d'inhalation : doses prescrites/doses utilisés :

Tableau 76 : Consommation des dispositifs d'inhalation par rapport aux doses prescrites

<i>Doses consommées en totalité</i>	<i>Hommes</i>		<i>Femmes</i>		<i>Total</i>	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
<i>Oui</i>	37	71,2	68	69,4	105	70,0
<i>Non</i>	15	28,8	30	30,6	45	30,0
<i>Total</i>	52	100,0	98	100,0	144	100,0

La consommation totale des doses est de 70,0 %, avec une amélioration de 19,7% Par rapport au 1^{er} contrôle.

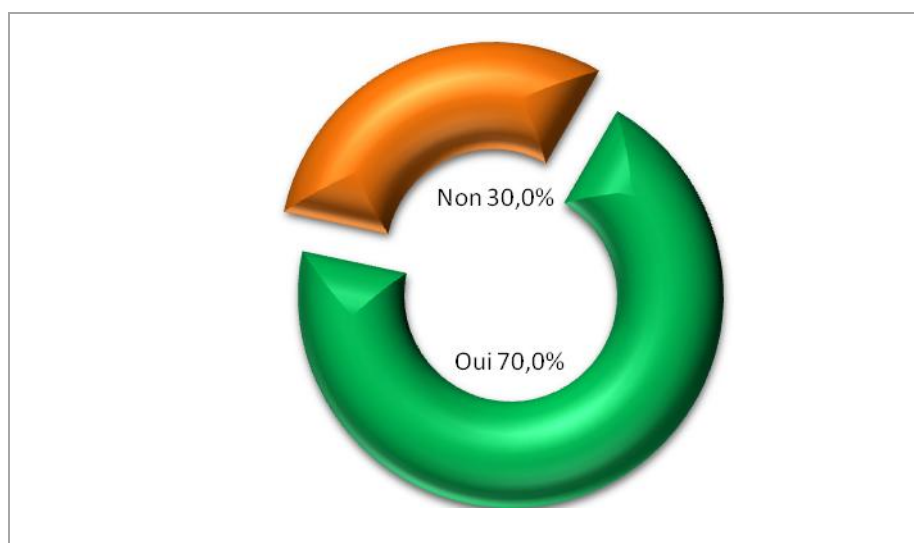


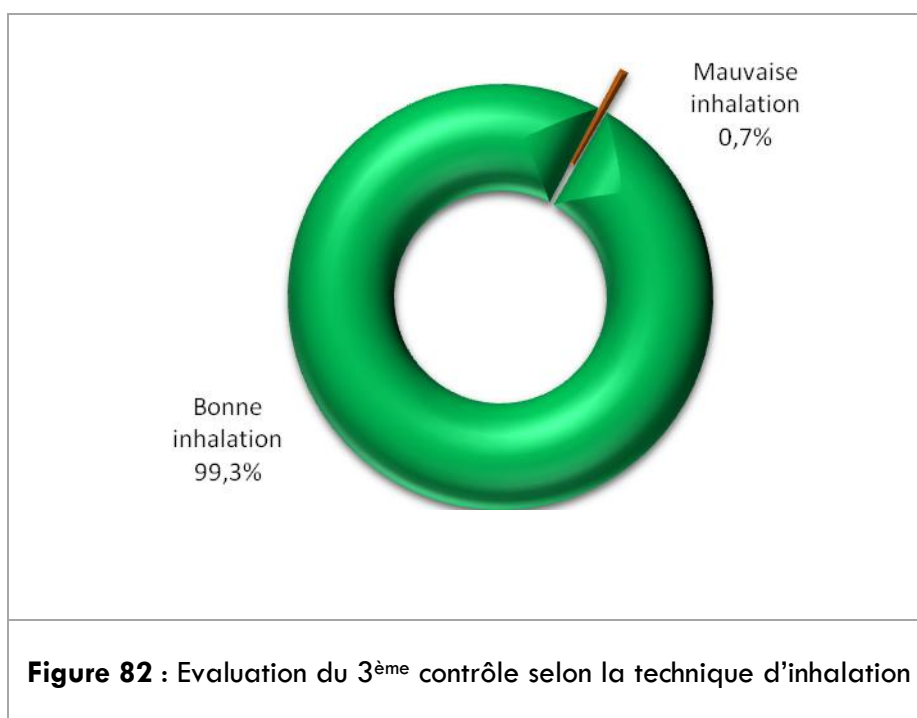
Figure 81 : Consommation des doses en rapport avec les ordonnances au 3^{ème} contrôle

3.- contrôle de la technique d'inhalation après éducation thérapeutique :

Tableau 77 : Evaluation du 3^{ème} contrôle selon la technique d'inhalation

Technique d'inhalation	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Bonne	51	98,1	98	100,0	149	99,3
Mauvaise	1	1,9	0	0,0	1	0,7
Total	52	100,0	98	100,0	150	100,0

Amélioration de la technique d'inhalation de 12,1 % par rapport au 1^{er} contrôle

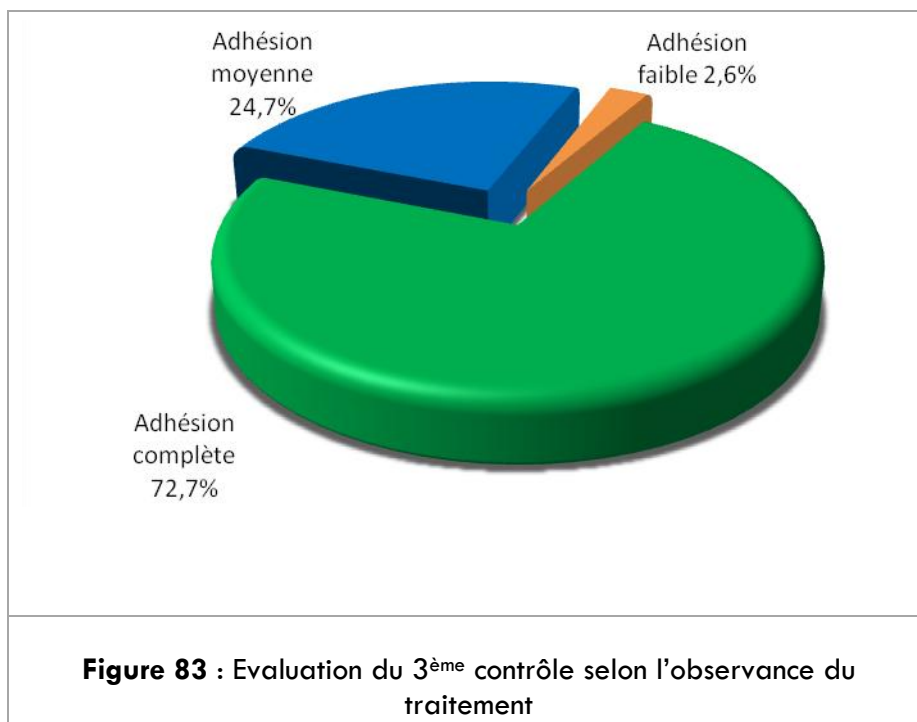


4.- Observance du traitement (Morisky) :

Tableau 78 : Evaluation du 3^{ème} contrôle selon l'observance du traitement (Morisky)

Observance du traitement	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Adhésion complète	38	73,1	71	72,4	109	72,7
Adhésion moyenne	13	25,0	24	24,5	37	24,7
Adhésion faible	1	1,9	3	3,1	4	2,6
Total	52	100,0	98	100,0	150	100,0

On observe une amélioration de l'adhésion complète de 21,4 % par rapport au 1^{er} contrôle

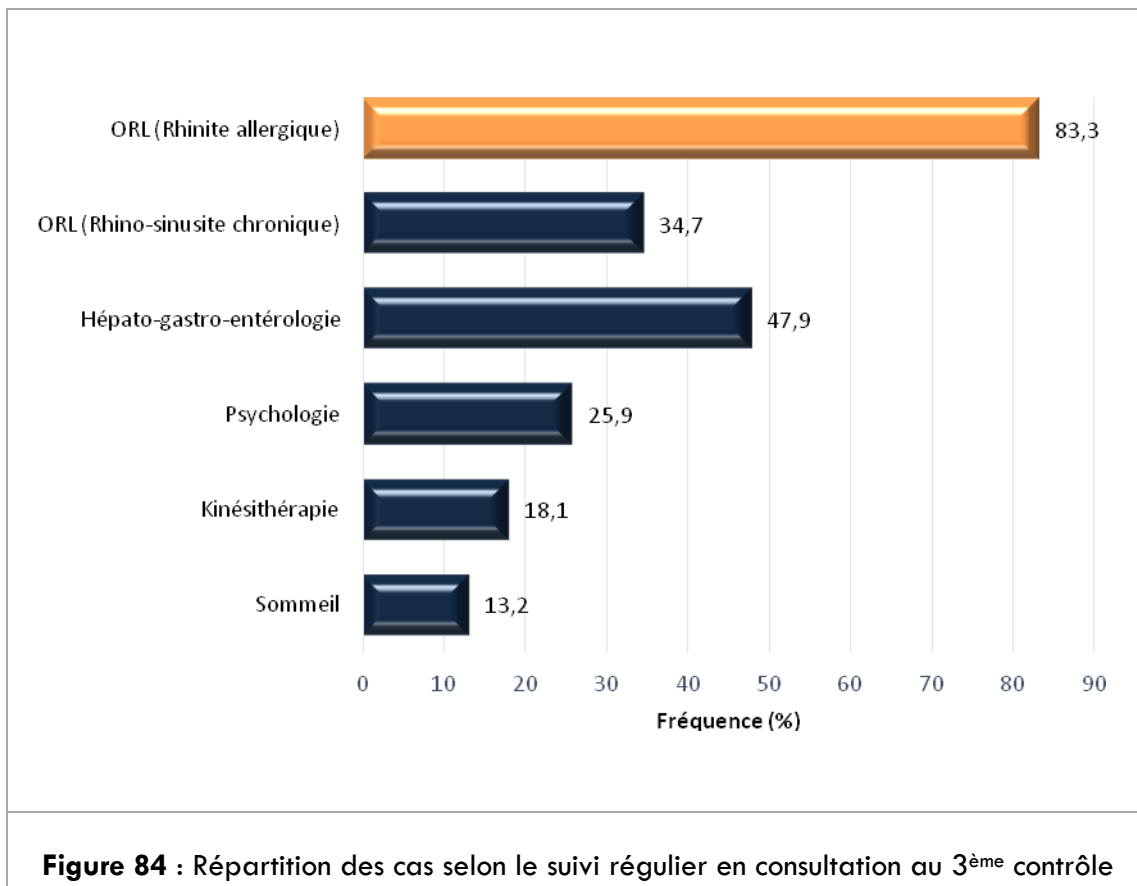


5.- Le suivi régulier en consultation :

Tableau 79 : Répartition des cas selon le suivi régulier en consultation et le sexe au 3^{ème} contrôle

Suivi régulier en consultation de	Hommes		Femmes		Total		P	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%		
Psychologie	5	10,2	32	34,0	37	25,9	0,002	
Hépatogastro-entérologie	18	36,7	51	53,7	69	47,9	0,054	
Kinésithérapie	3	6,1	23	24,2	26	18,1	0,008	
Sommeil	9	18,4	10	10,5	19	13,2	0,188	
ORL	Rhinosinusite chronique	16	32,7	34	35,8	50	34,7	0,708
	Rhinite allergique	38	77,6	82	86,3	120	83,3	0,181

Au 3^{ème} contrôle, La majorité des cas avait un suivi régulier dans la consultation de rhinite allergique soit 83,3% des cas et 47,9% ont régulièrement suivi leur consultation chez l'hépatogastro-entérologue.



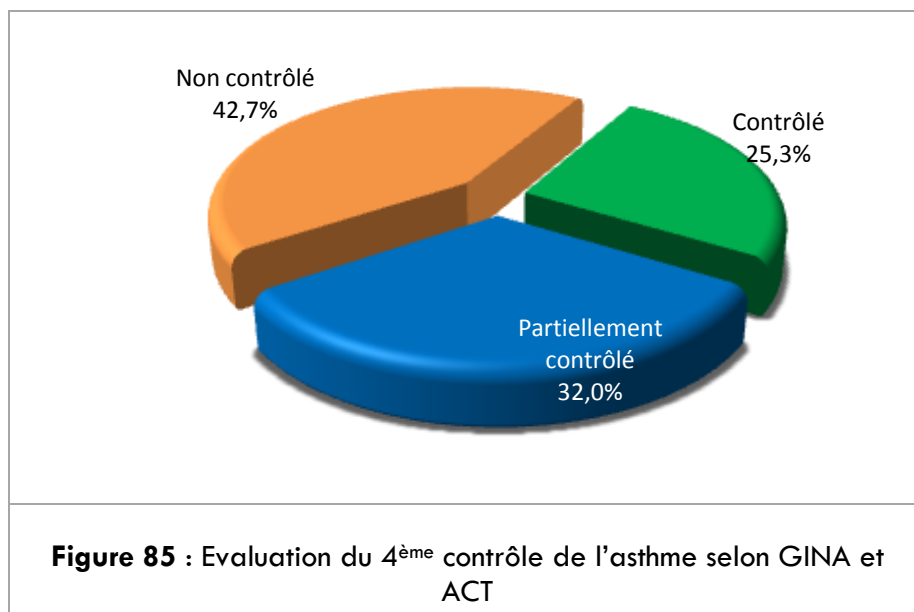
VI.- Evaluation du 4^{ème} contrôle de l'asthme :

I- Selon GINA et ACT :

Tableau 80 : Evaluation du 4^{ème} contrôle de l'asthme selon GINA et ACT

Evaluation au 4 ^{ème} Contrôle	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Contrôlé	14	26,9	24	24,5	38	25,3
Partiellement contrôlé	19	36,5	29	29,6	48	32,0
Non contrôlé	19	36,5	45	45,9	64	42,7
Total	52	100,0	98	100,0	150	100,0

On note une amélioration du contrôle devenu total de plus 24,0 % par rapport au premier contrôle

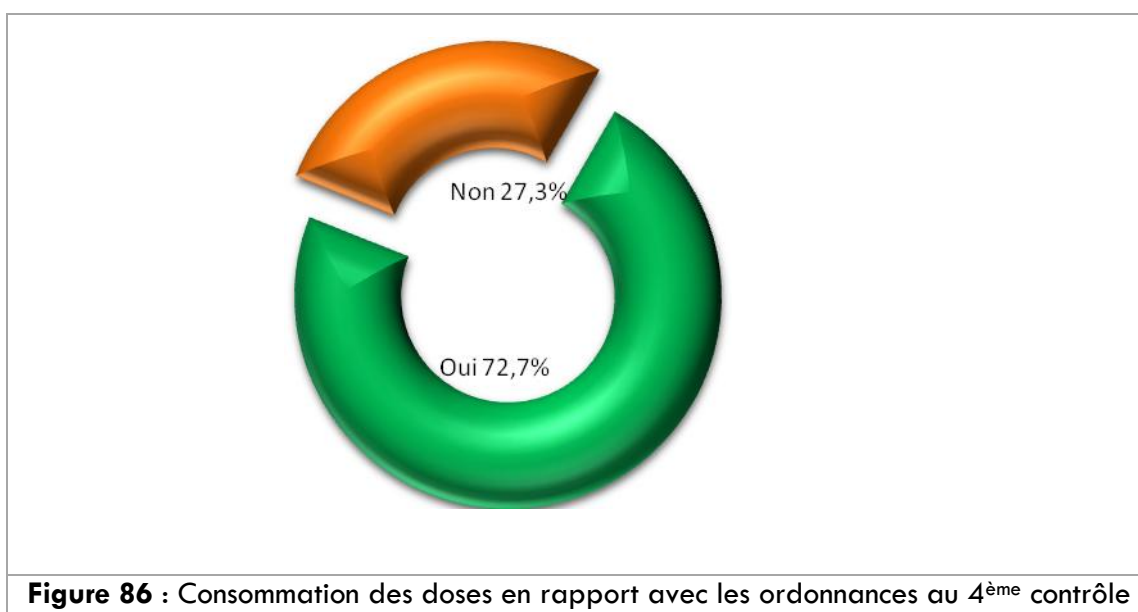


2- Contrôle des dispositifs d'inhalation : doses prescrites/doses utilisés :

Tableau 81 : Consommation des dispositifs d'inhalation par rapport aux doses prescrites

Doses consommées en totalité	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Oui	37	71,2	72	73,5	109	72,7
Non	15	28,8	26	26,5	41	27,3
Total	52	100,0	98	100,0	150	100,0

La consommation totale des doses est de 72,7 %, avec une amélioration de 22,4 % par rapport au 1^{er} contrôle



3.- Contrôle de la Technique d'inhalation après éducation thérapeutique :

Tableau 82 : Evaluation du 4^{ème} contrôle selon la technique d'inhalation

Technique d'inhalation	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Bonne	52	100,0	96	98,0	148	98,7
Mauvaise	0	0,0	2	2,0	2	1,3
Total	52	100,0	98	100,0	150	100,0

Amélioration de la technique d'inhalation de 11,5 % par rapport au 1^{er} contrôle

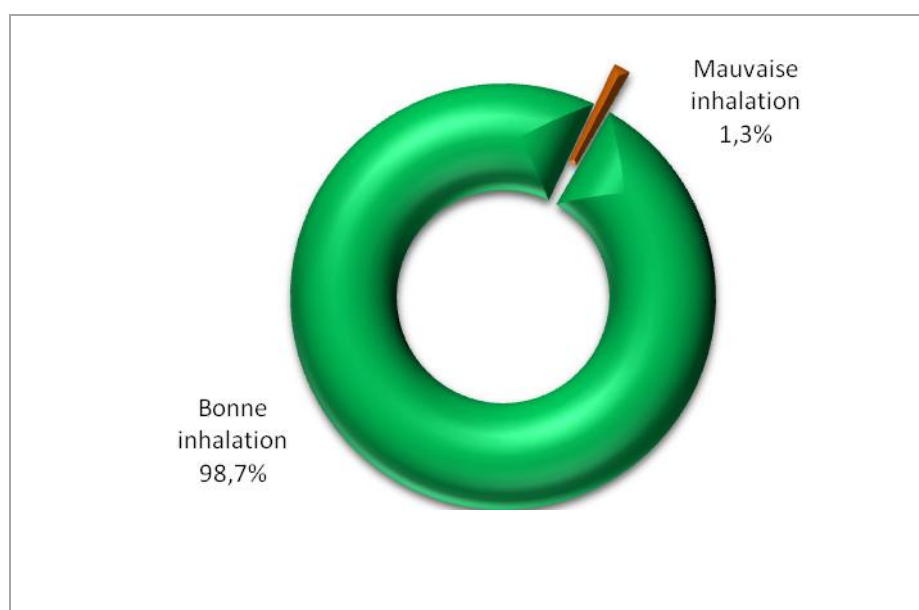


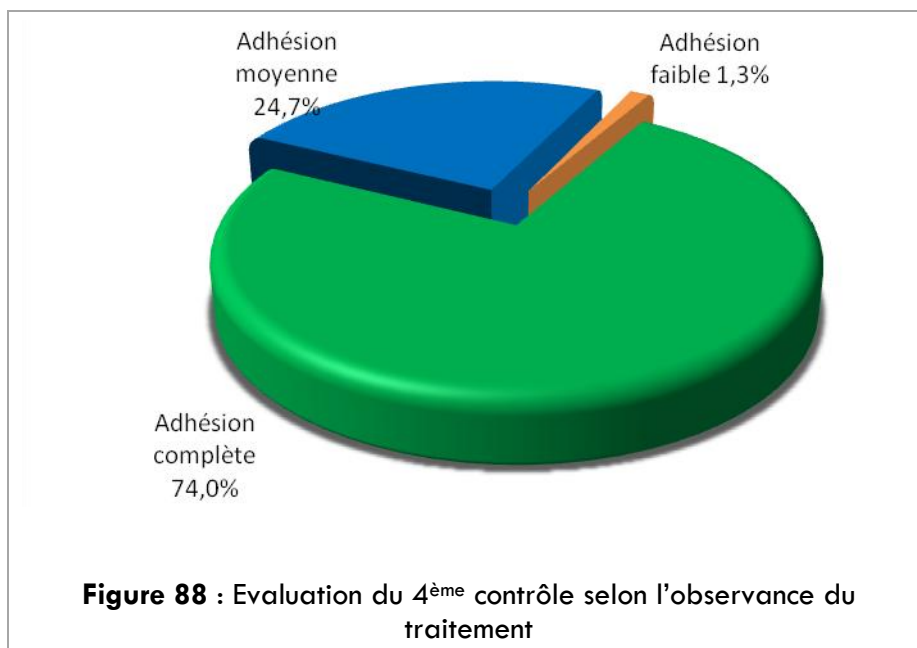
Figure 87 : Evaluation du 4^{ème} contrôle selon la technique d'inhalation

4- Observance du traitement (Morisky) :

Tableau 83 : Evaluation du 4^{ème} contrôle selon l'observance du traitement (Morisky)

Observance du traitement	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Adhésion complète	37	71,2	74	75,5	111	74,0
Adhésion moyenne	14	26,9	23	23,5	37	24,7
Adhésion faible	1	1,9	1	1,0	2	1,3
Total	52	100,0	98	100,0	150	100,0

Amélioration de l'adhésion complète de 23,0% par rapport au 1^{er} contrôle



5.- Le suivi régulier en consultation :

Tableau 84 : Répartition des cas selon le suivi régulier en consultation et le sexe au 4^{ème} contrôle

		Hommes		Femmes		Total		P
		Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
Suivi régulier en consultation de								
Psychologie		6	12,5	31	32,6	37	25,9	0,009
Hépatogastro-entérologie		17	35,4	50	52,6	67	46,9	0,051
Kinésithérapie		3	6,3	22	23,2	25	17,5	0,012
Sommeil		9	18,8	9	9,5	18	12,6	0,114
ORL	Rhino-sinusite chronique	16	33,3	34	35,8	50	35,0	0,771
	Rhinite allergique	37	77,1	81	85,3	118	82,5	0,224

Au 4^{ème} contrôle, La majorité des cas avait un suivi régulier dans la consultation de rhinite allergique soit 82,5% des cas et 46,9% ont régulièrement suivi leur consultation chez le gastrologue.

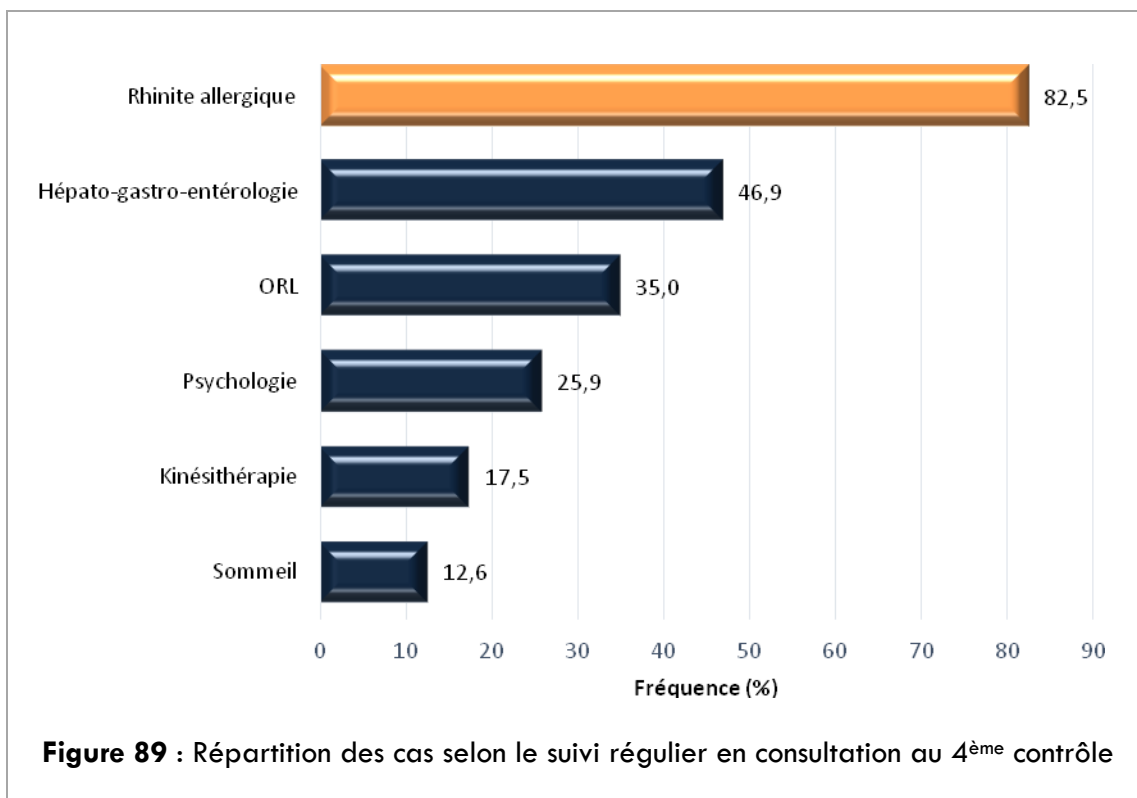


Tableau 85 : Récapitulatif des évaluations de l'asthme aux 4 contrôles

Evaluation	1 ^{er} contrôle (N=150)		2 ^{ème} contrôle (N=150)		3 ^{ème} contrôle (N=150)		4 ^{ème} contrôle (N=150)		P
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
GINA et ACT									
Contrôlé	3	2,0	13	8,7	27	18,0	38	25,3	<0,0001
Partiellement contrôlé	35	23,3	54	36,0	58	38,7	48	32,0	0,07
Non contrôlé	112	74,7	83	55,3	65	43,3	64	42,7	<0,0001
Consommation totale des doses	76	50,7	90	60,0	105	70,0	109	72,7	0,0004
Technique d'inhalation									
Bonne	131	87,3	143	95,3	149	99,3	148	98,7	0,0004
Mauvaise	19	12,7	7	4,7	1	0,7	2	1,3	0,0004
Observance du traitement									
Adhésion complète	77	51,3	97	64,7	109	72,7	111	74,0	0,0002
Adhésion moyenne	60	40,0	48	32,0	37	24,7	37	24,7	0,01
Adhésion faible	13	8,7	5	3,3	4	2,6	2	1,3	0,01
Suivi régulier en consultation de									
Psychologie	39	26,4	38	26,2	37	25,9	37	25,9	
Hépatogastro-entérologie	71	47,7	70	47,9	69	47,9	67	46,9	
Kinésithérapie	25	16,8	25	17,1	26	18,1	25	17,5	
Sommeil	19	12,8	18	12,3	19	13,2	18	12,6	
RSC	51	34,2	51	34,9	50	34,7	50	35,0	
Rhinite allergique	127	85,2	121	82,9	120	83,3	118	82,5	

*Etude de la différence statistique entre 1^{er} et 4^{ème} contrôle par comparaison de proportions

VII.- Prise en charge des comorbidités :

1. Rhinite allergique

1.1. Répartition des cas de rhinite allergique après avis spécialisé :

Tableau 86.: Répartition des cas avec rhinite allergique, après avis spécialisé

Rhinite allergique	Initial	
	Nbre	%
Oui	127	84,7
Non	23	15,3
Total	150	100,0

84,7% des patients ont une rhinite allergique

1.2. Réponse au suivi pour la rhinite allergique

Tableau 87 : Répartition des cas selon la réponse au suivi spécialisé pour la rhinite allergique

Réponse du spécialiste	1 ^{er} contrôle		2 ^{ème} contrôle		3 ^{ème} contrôle		4 ^{ème} contrôle		p*
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
Contrôlé	26	20,5	47	37,0	61	48,0	55	43,3	0,0002
Non contrôlé	88	69,3	61	48,0	48	37,8	54	42,5	<0,0001
Indéterminé	13	10,2	19	15,0	18	14,2	18	14,2	0,434
Total	127	100,0	127	100,0	127	100,0	127	100,0	

*Etude de la différence statistique entre 1^{er} et 4^{ème} contrôle par comparaison de proportions

- Après un an de suivi, obtention du contrôle de la Rhinite allergique dans 43,3%

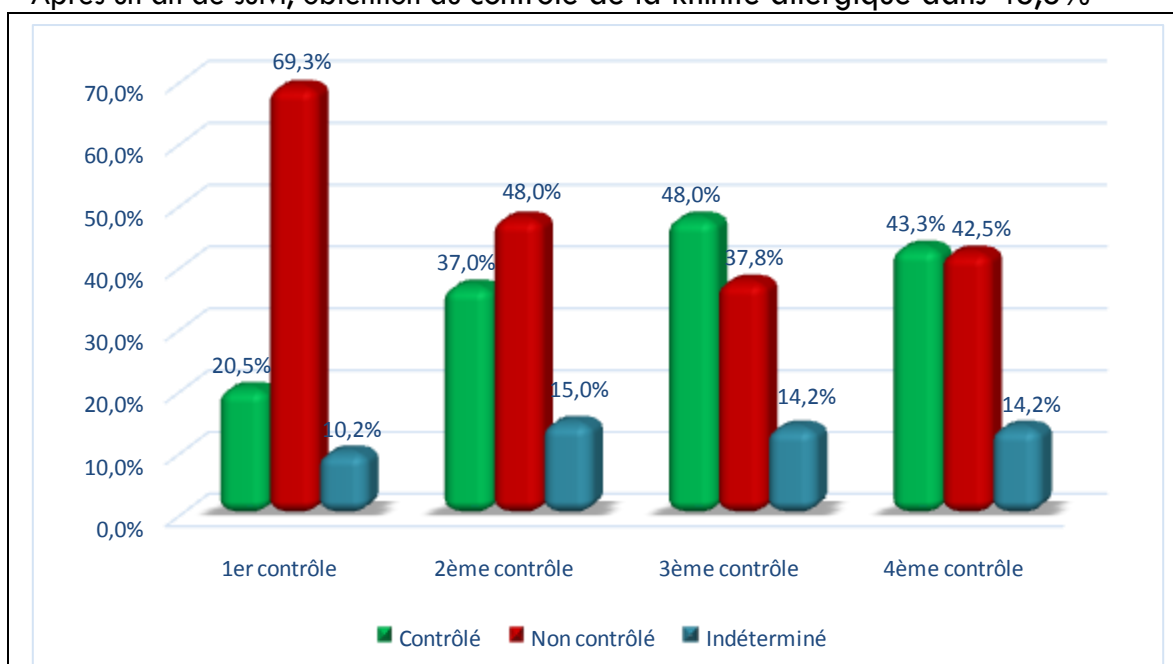


Figure 90 : Répartition des cas selon la réponse au suivi spécialisé pour la rhinite allergique

2.- Rhino-sinusite chronique :

2.1- Répartition des cas avec rhino-sinusite chronique après avis spécialisé :

Tableau 88 : Répartition des cas avec rhinosinusite chronique, après avis spécialisé

Suivi régulier en consultation d'ORL	Initial	
	Nbre	%
Oui	51	34,0
Non	99	66,0
Total	150	100,0

Environ un tiers des patients présentent une RSC

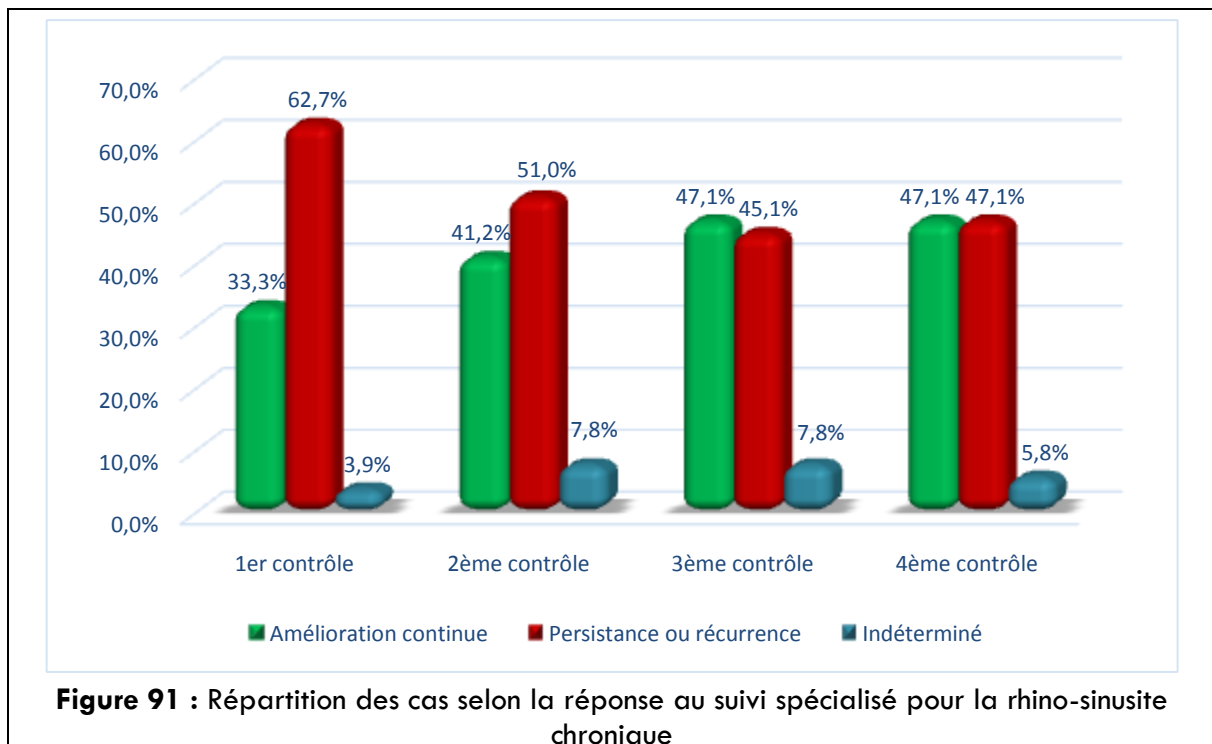
2.2- Réponse au suivi spécialisé pour la rhino-sinusite chronique

Tableau 89 : Répartition des cas selon la réponse au suivi spécialisé pour la rhino-sinusite chronique

Réponse du spécialiste	1 ^{er} contrôle		2 ^{ème} contrôle		3 ^{ème} contrôle		4 ^{ème} contrôle		P*
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
Persistance ou récurrence	32	62,7	26	51,0	23	45,1	24	47,1	0,166
Amélioration continue	17	33,3	21	41,2	24	47,1	24	47,1	0,222
Indéterminé	2	3,9	4	7,8	4	7,8	3	5,8	0,988
Total	51	100,0	51	100,0	51	100,0	51	100,0	

*Etude de la différence statistique entre 1^{er} et 4^{ème} contrôle par comparaison de proportions

- Après un an de suivi, le bon contrôle de la RSC est de 47,1%



3.- Reflux gastro-œsophagien :

3.1-Répartition des cas avec Reflux gastro-œsophagien après avis spécialisé :

Tableau 90 : Répartition des cas avec reflux gastro-œsophagien, après avis spécialisé

Suivi régulier en consultation de	Initial	
	Nbre	%
Oui	73	48,7
Non	77	51,3
Total	150	100,0

Environ la moitié 48,7% des patients présentent un RGO

3.2 Réponse au suivi spécialisé pour reflux gastro-oesophagien :

Tableau 91 : Répartition des cas selon la réponse au suivi spécialisé pour reflux gastro-oesophagien

Réponse du spécialiste	1 ^{er} contrôle		2 ^{ème} contrôle		3 ^{ème} contrôle		4 ^{ème} contrôle		P*
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
Succès au traitement	39	53,4	45	61,6	49	67,1	45	61,6	0,404
Echec ou rechute	25	34,3	17	23,3	11	15,1	10	13,7	0,006
Indéterminé	9	12,3	11	15,1	13	17,8	18	24,7	0,086
Total	73	100,0	73	100,0	73	100,0	73	100,0	

*Etude de la différence statistique entre 1^{er} et 4^{ème} contrôle par comparaison de proportions

- Après un an de suivi, le succès du traitement du RGO est de 61,1%

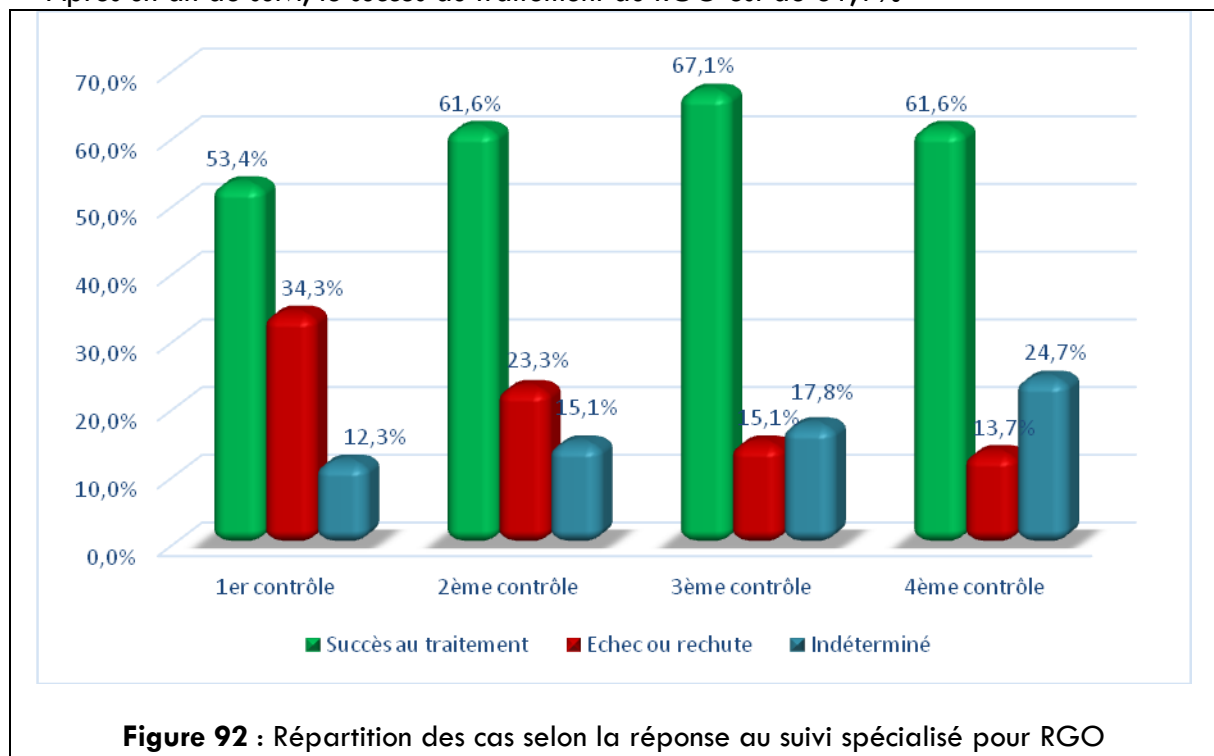


Figure 92 : Répartition des cas selon la réponse au suivi spécialisé pour RGO

4.- Apnée du sommeil :

4.1- Réponse au suivi pour l'apnée du sommeil :

Tableau 92 : Répartition des cas avec apnée du sommeil, après avis spécialisé

Réponse au suivi pour l'apnée du sommeil	Nbre	%
Oui	26	17,3
Non	124	82,7
Total	150	100,0

17,3% des patients présentent une apnée du sommeil

4.2-Réponse au suivi spécialisé pour apnée du sommeil :

Tableau 93 : Répartition des cas selon la réponse au suivi spécialisé pour apnée du sommeil

Réponse du spécialiste	1 ^{er} contrôle		2 ^{ème} contrôle		3 ^{ème} contrôle		4 ^{ème} contrôle		P*
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
Traitement bien conduit	3	11,6	4	15,3	5	19,2	6	23,1	0,46
Traitement mal conduit	5	19,2	3	11,6	2	7,7	1	3,8	0,19
Indéterminé	18	69,2	19	73,1	19	73,1	19	73,1	0,99
Total	26	100,0	26	100,0	26	100,0	26	100,0	

*Etude de la différence statistique entre 1^{er} et 4^{ème} contrôle par comparaison de proportions

- Après un an de suivi, 23,1% ont reçu un traitement bien conduit pour l'apnée du sommeil

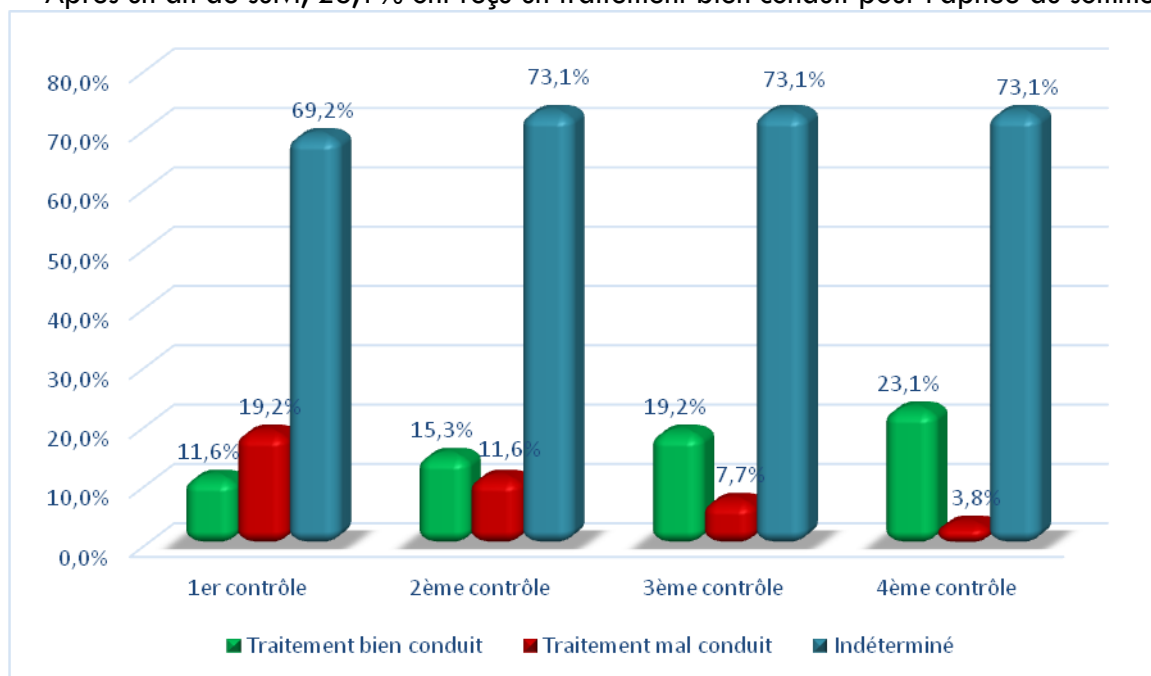


Figure 93 : Répartition des cas selon la réponse au suivi spécialisé pour apnée du sommeil

5.-Anxiété et/ou dépression

5.1.- Répartition des cas avec anxiété et/ou dépression, après avis spécialisé :

Tableau 94 : Répartition des cas avec anxiété et/ou dépression, après avis spécialisé

Anxiété et/ou dépression	Nbre	%
Oui	41	27,3
Non	109	72,7
Total	150	100,0

Un peu plus du quart des patients ont une anxiété et/ou une dépression

5.2.- Réponse au suivi spécialisé pour anxiété et/ou dépression :

Tableau 95 : Répartition des cas selon la réponse au suivi psychologique

Réponse du spécialiste	1 ^{er} contrôle		2 ^{ème} contrôle		3 ^{ème} contrôle		4 ^{ème} contrôle		P*
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
Totale	2	4,9	6	14,6	9	22,0	11	26,8	0,01
Partielle	18	43,9	20	48,8	18	43,9	16	39,0	0,82
Echec ou nulle	14	34,1	8	19,5	6	14,6	5	12,2	0,03
Indéterminé	7	17,1	7	17,1	8	19,5	9	22,0	0,77
Total	41	100,0	41	100,0	41	100,0	41	100,0	

*Etude de la différence statistique entre 1^{er} et 4^{ème} contrôle par comparaison de proportions

- Après un an de suivi, 65,8% des patients avec anxiété et /ou dépression ont eu une réponse total ou partielle au suivi bien conduit

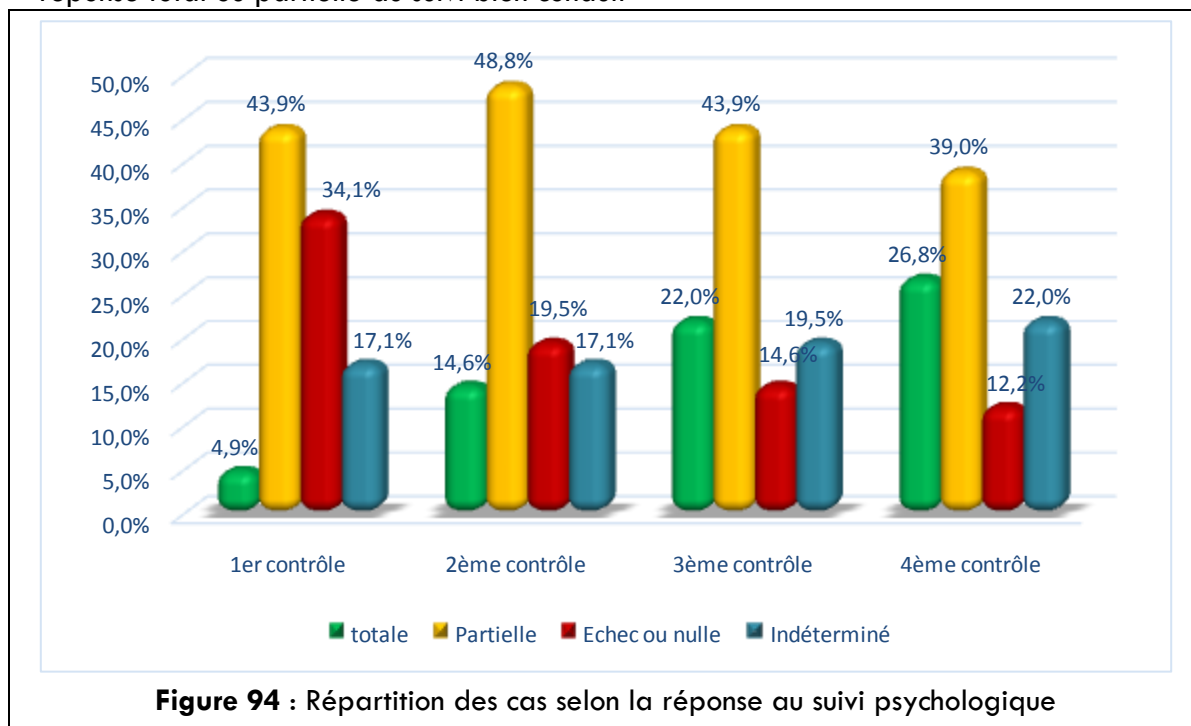


Figure 94 : Répartition des cas selon la réponse au suivi psychologique

6.- Dilatation des bronches :

6.1.- Réponse des cas avec dilatation des bronches détectée ou reconfirmée par TDM thoracique :

Tableau 96 : Réponse des cas avec dilatation des bronches détectée ou reconfirmée par TDM thoracique

Réponse des cas avec DDB	Nbre	%
Oui	26	17,3
Non	124	82,7
Total	150	100,0

17,3% des patients présentent des dilatations de bronches

6.2.- Réponse au suivi chez le médecin rééducateur et le kinésithérapeute :

Tableau 97 : Répartition des cas selon la réponse au suivi chez le médecin rééducateur et le kinésithérapeute

Réponse du spécialiste	1 ^{er} contrôle		2 ^{ème} contrôle		3 ^{ème} contrôle		4 ^{ème} contrôle		P*
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
1 – 12	6	23,1	6	23,1	6	23,1	6	23,1	0,742
13 – 24	7	26,9	4	15,4	6	23,1	7	26,9	0,754
25 – 36	13	50,0	13	50,0	11	42,3	11	42,3	0,780
Indéterminé	-	-	3	11,5	3	11,5	2	7,7	0,470
Total	26	100,0	26	100,0	26	100,0	26	100,0	

- Pour les DDB, les séances de kinésithérapie ont été bien conduites dans 42,3% des cas.

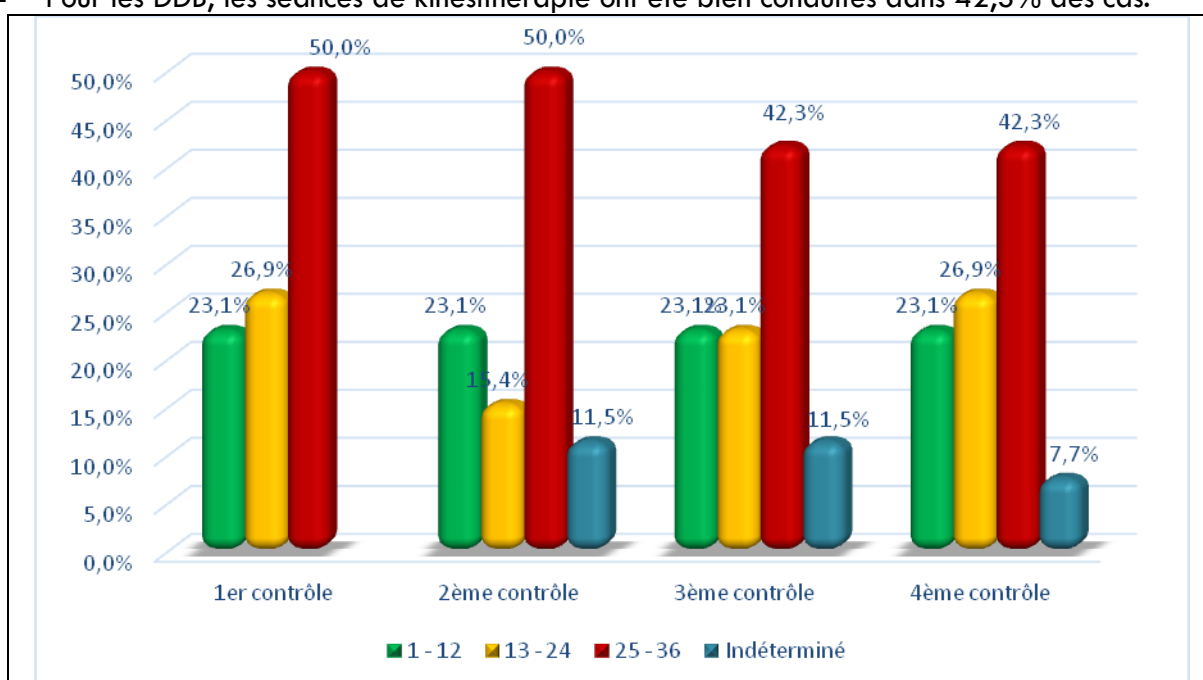


Figure 95 : Répartition des cas selon la réponse au suivi chez le kinésithérapeute

VIII. Répartition des cas selon l'association des comorbidités :

Tableau 98 : Répartition des cas selon le nombre de comorbidités associées

Nombre de comorbidités	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Aucune	7	13,5	3	3,1	10	6,7
1 seule	12	23,1	24	24,5	36	24,0
2 associées	16	30,8	18	18,4	34	22,7
3 associées	14	26,9	32	32,7	46	30,7
4 associées	2	3,8	17	17,3	19	12,7
5 associées	1	1,9	3	3,1	4	2,7
6 associées	-	-	1	1,0	1	0,7
Total	52	100,0	98	100,0	150	100,0

- Environ un tiers des patients 30,7% des patients ont 3comorbidités associées

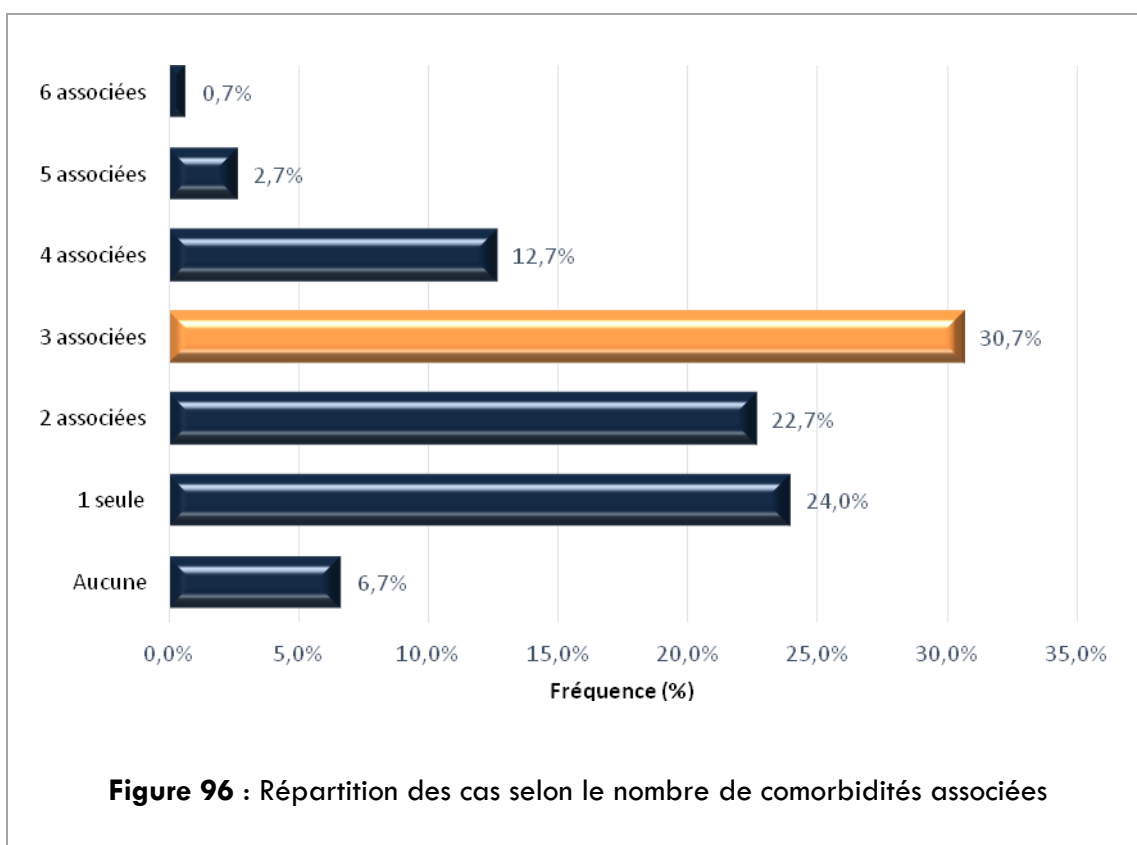


Tableau 99 : Répartition des cas selon les comorbidités associées

Comorbidités	Hommes		Femmes		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Aucune	7	13,5	3	3,1	10	6,7
Psy seule	1	1,9	2	2,0	3	2,0
RGO seule	1	1,9	3	3,1	4	2,7
Kiné seule	-	-	2	2,0	2	1,3
RA seule	10	19,2	17	17,3	27	18,0
Psy+RGO	1	1,9	-	-	1	0,7
Psy+RA	1	1,9	5	5,1	6	4,0
RGO+RA	4	7,7	8	8,2	12	8,0
Kiné+RA	1	1,9	1	1,0	2	1,3
Sommeil+RA	3	5,8	2	2,0	5	3,3
RSC+RA	6	11,5	2	2,0	8	5,3
Psy+RGO+Kiné	-	-	1	1,0	1	0,7
Psy+RGO+RA	2	3,8	8	8,2	10	6,7
Psy+Kiné+RA	-	-	2	2,0	2	1,3
Psy+RSC+RA	1	1,9	1	1,0	2	1,3
RGO+Kiné+Sommeil	-	-	1	1,0	1	0,7
RGO+Kiné+RSC	-	-	1	1,0	1	0,7
RGO+Kiné+RA	-	-	1	1,0	1	0,7
RGO+Sommeil+RA	4	7,7	2	2,0	6	4,0
RGO+RSC+RA	4	7,7	9	9,2	13	8,7
Kiné+RSC+RA	1	1,9	5	5,1	6	4,0
Sommeil+RSC+RA	2	3,8	1	1,0	3	2,0
Psy+RGO+Kiné+RA	-	-	3	3,1	3	2,0
Psy+RGO+Sommeil+RA	1	1,9	3	3,1	4	2,7
Psy+RGO+RSC+RA	-	-	5	5,1	5	3,3
Psy+Kiné+RSC+RA	-	-	1	1,0	1	0,7
RGO+Kiné+RSC+RA	-	-	3	3,1	3	2,0
RGO+Sommeil+RSC+RA	1	1,9	2	2,0	3	2,0
Psy+RGO+Kiné+RSC+RA	-	-	1	1,0	1	0,7
Psy+RGO+Sommeil+RSC+RA	-	-	1	1,0	1	0,7
RGO+Kiné+Sommeil+RSC+RA	1	1,9	1	1,0	2	1,3
Psy+RGO+Kiné+Sommeil+RSC+RA	-	-	1	1,0	1	0,7
Total	52	100,0	98	100,0	150	100,0

RA : Rhinite allergique

RSC : Rhino-sinusite chronique

- La comorbidité seul la plus fréquente est la rhinite allergique dans 18%, suivi de l'association de trois comorbidités RA+RSC+RGO dans 8,7%

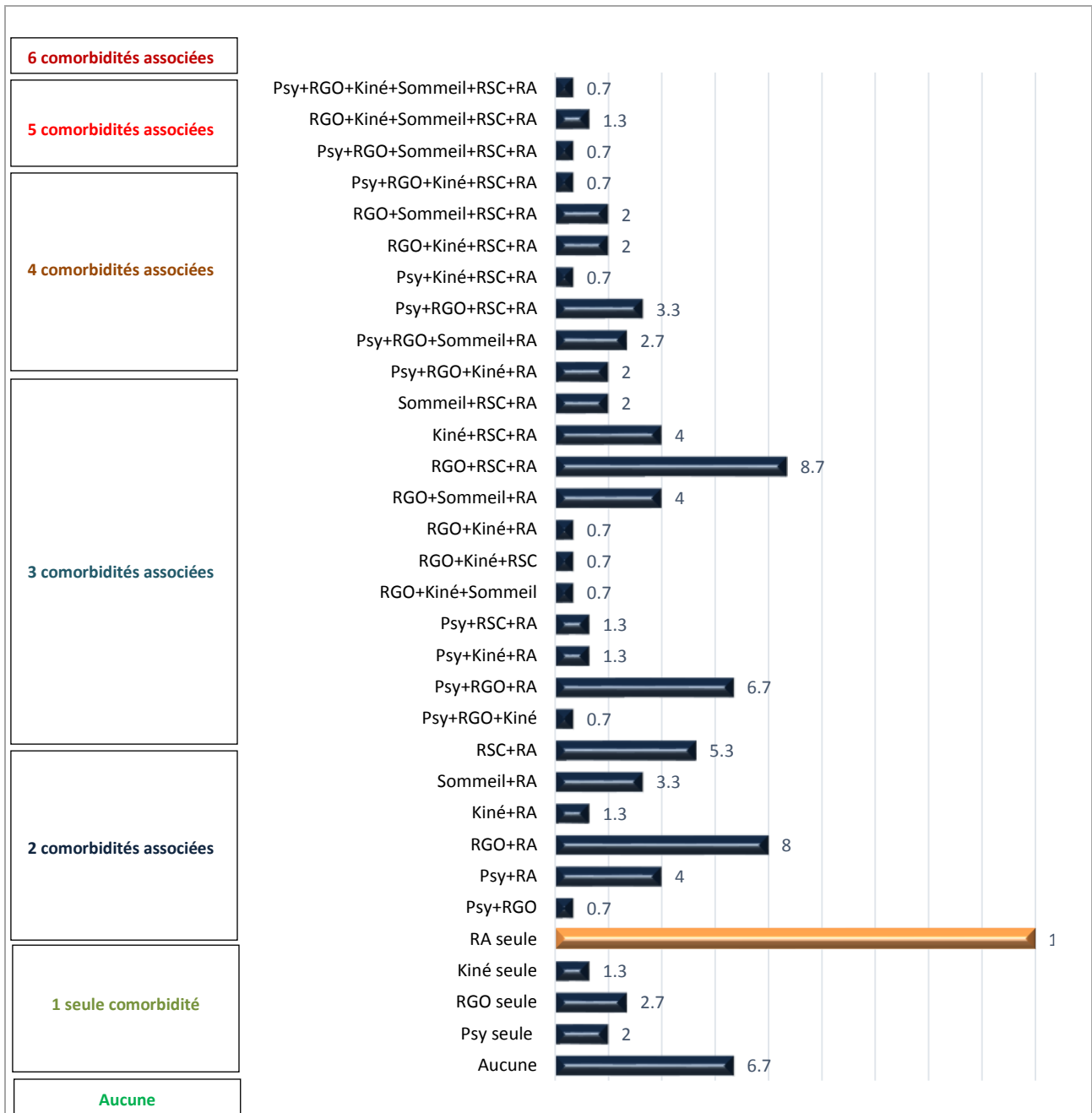


Figure 97 : Répartition des cas selon les comorbidités associées

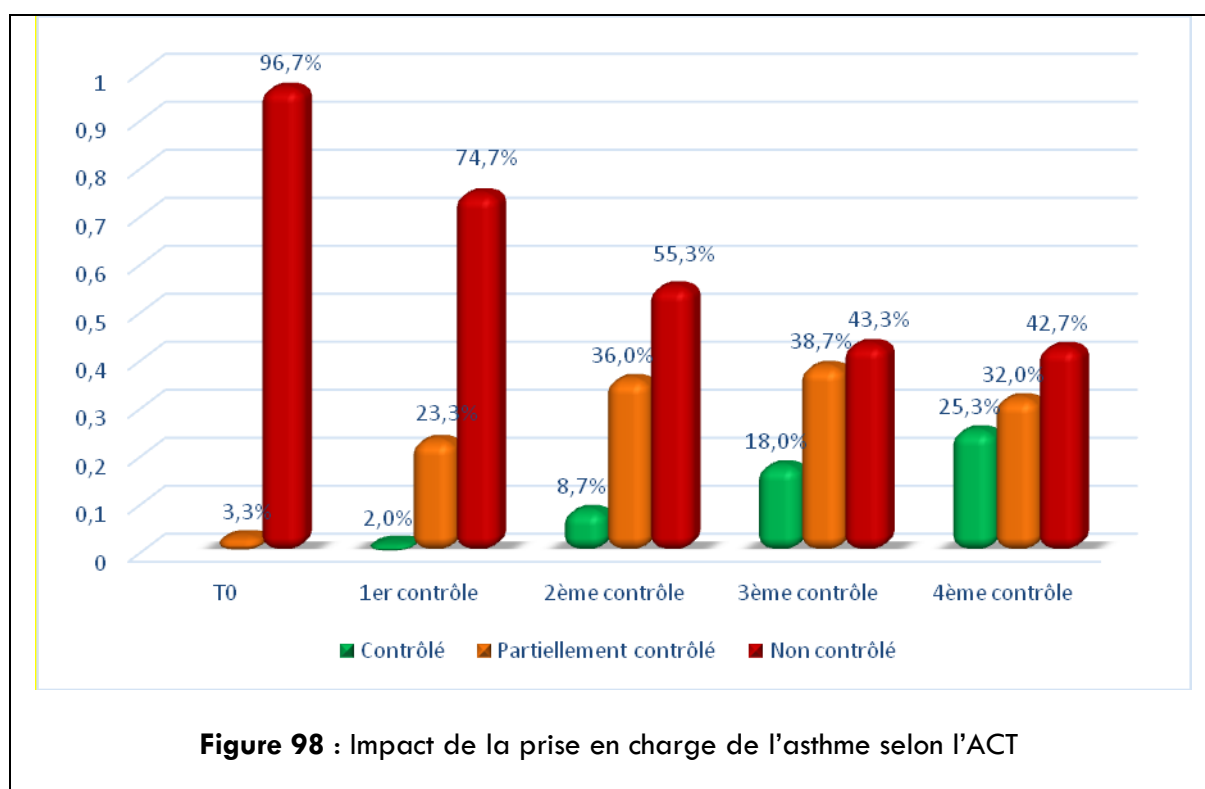
IX.- Impact de la prise en charge :

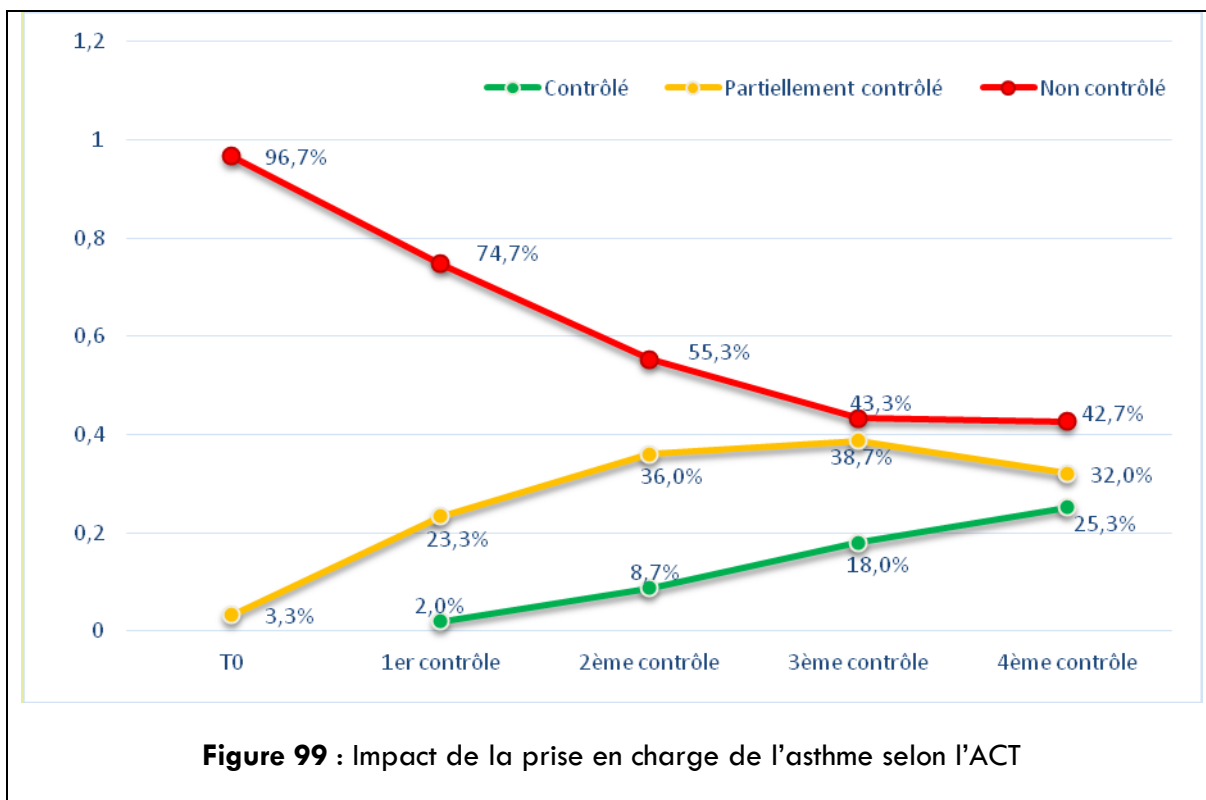
1.- Impact de la prise en charge de l'asthme selon l'ACT :

Tableau 100 : Impact de la prise en charge de l'asthme selon l'ACT

ACT	T ₀		1 ^{er} contrôle		2 ^{ème} contrôle		3 ^{ème} contrôle		4 ^{ème} contrôle		p
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
Contrôlé	-	-	3	2,0	13	8,7	27	18,0	38	25,3	
Partiellement contrôlé	5	3,3	35	23,3	54	36,0	58	38,7	48	32,0	<0,0001
Non contrôlé	145	96,7	112	74,7	83	55,3	65	43,3	64	42,7	<0,0001
Total	150	100,0	150	100,0	150	100,0	150	100,0	150	100,0	

- Après un an de prise en charge, amélioration complète ou partielle de l'ACT chez 55,3% des patients





2.- Impact de la prise en charge de l'asthme selon le nombre d'exacerbations :

Tableau 101 : Impact de la prise en charge de l'asthme selon le nombre d'exacerbations

Nombre d'exacerbations	Avant prise en charge		Après prise en charge		p
	Nbre	%	Nbre	%	
< 2	73	48,7	125	83,3	<0,0001
≥ 2	77	51,3	25	16,7	
Total	150	100,0	150	100,0	

- Après une année de la prise en charge 83,3% des patients ont fait moins de deux exacerbations

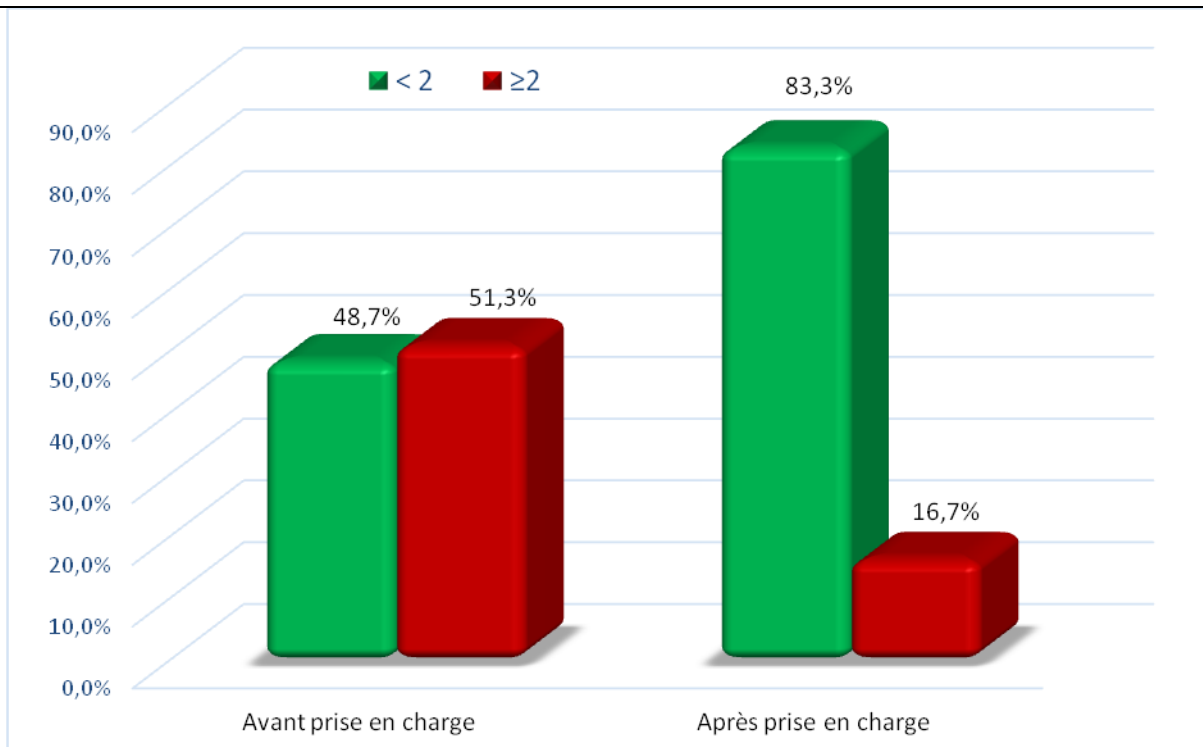


Figure 100 : Impact de la prise en charge de l'asthme selon le nombre d'exacerbations

3.- Impact de la prise en charge de l'asthme selon le nombre d'hospitalisation :

Tableau 102 : Impact de la prise en charge de l'asthme selon le nombre d'hospitalisation

Nombre d'hospitalisation	Avant prise en charge		Après prise en charge		p
	Nbre	%	Nbre	%	
0	104	69,3	128	85,3	0,002
1	25	16,7	15	10,0	
≥ 2	21	14,0	7	4,7	
Total	150	100,0	150	100,0	

- Après une année de la prise en charge, le nombre des hospitalisations à diminuer

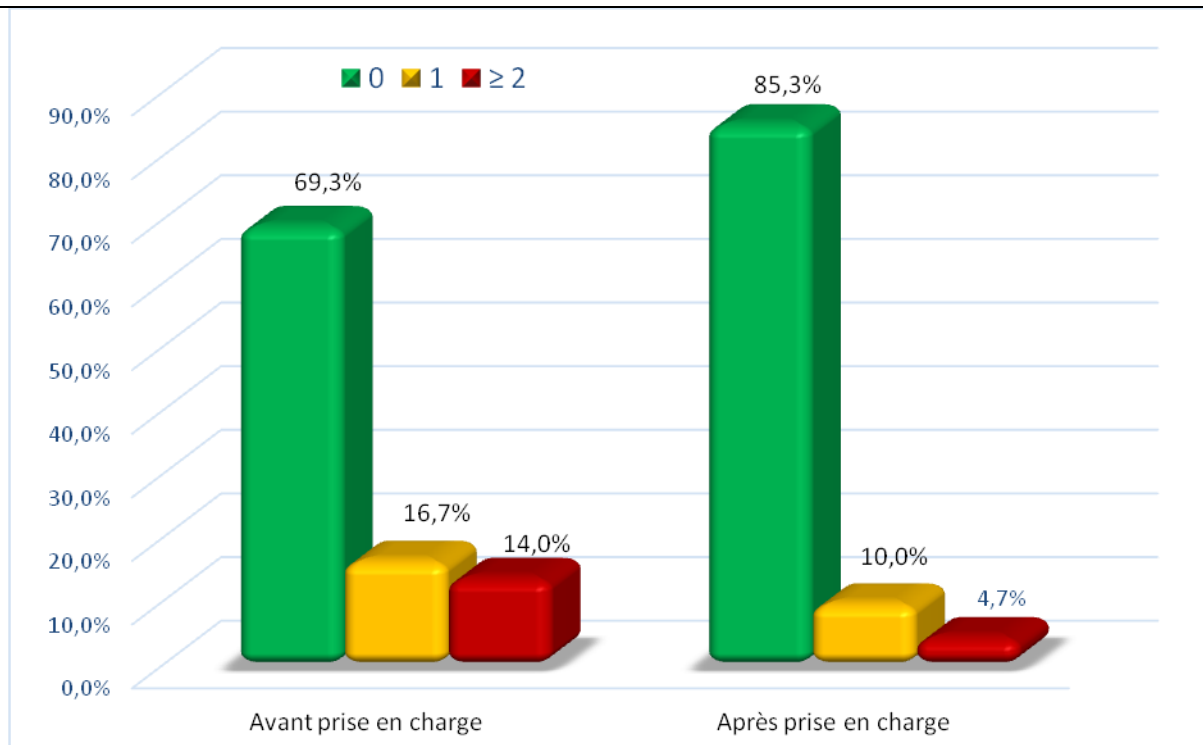


Figure 101 : Impact de la prise en charge de l'asthme selon le nombre d'hospitalisation

4.- Impact de la prise en charge de l'asthme sur l'observance :

Tableau 103 : Impact de la prise en charge de l'asthme sur l'observance du traitement

Observance du traitement					
	Avant		Après		p
Observance du traitement	Nbre	%	Nbre	%	
Adhésion complète	63	42,0	111	74,0	<0,0001
Adhésion moyenne	67	44,7	37	24,7	0,0003
Adhésion faible	20	13,3	2	1,3	0,0001
Total	150	100,0	150	100,0	

- Après une année de la prise en charge seul 1,3% des patients ont une adhésion faible.

5.- Impact de la prise en charge de l'asthme sur la technique d'inhalation :

Tableau 104 : Impact de la prise en charge de l'asthme sur la technique d'inhalation

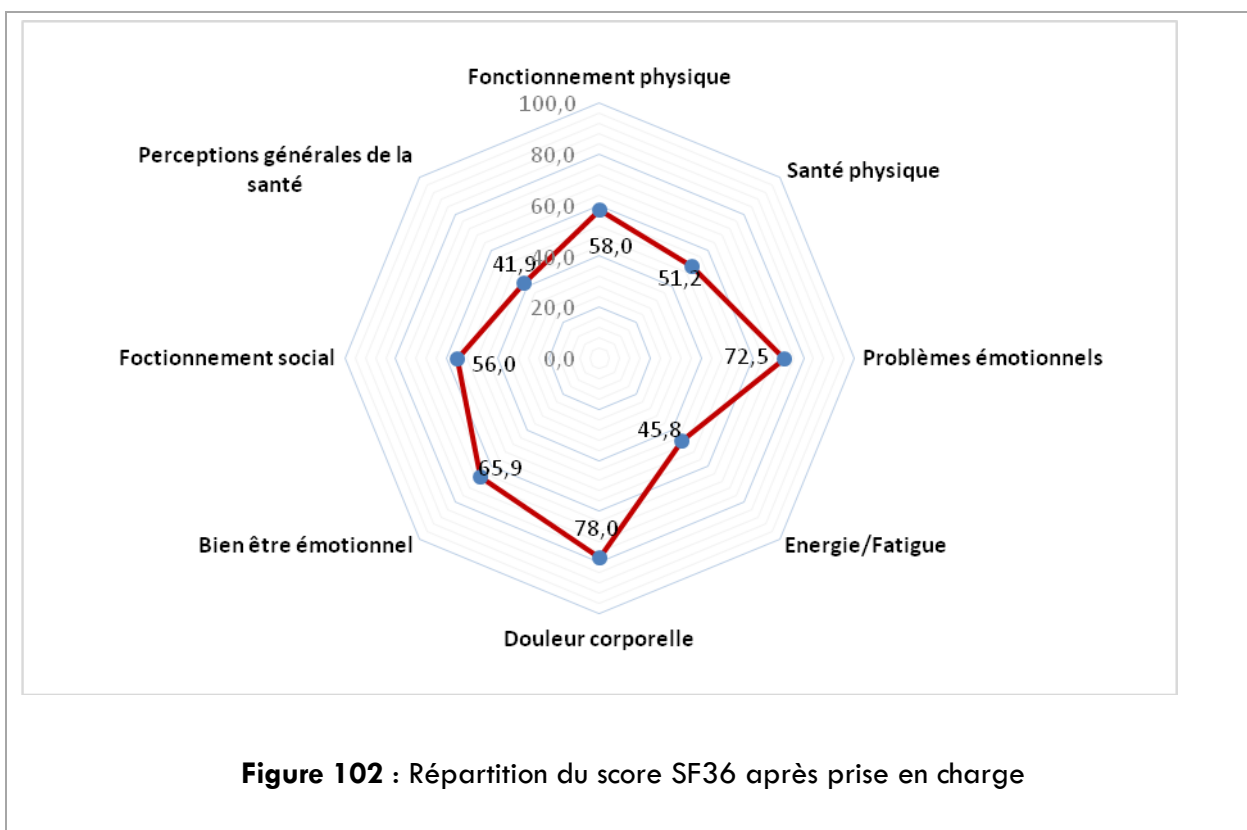
Technique d'inhalation					
Technique d'inhalation	Avant		Après		P
	Nbre	%	Nbre	%	
Bonne	102	68,0	148	98,7	<0,0001
Mauvaise	48	32,0	2	1,3	

- Après une année de la prise en charge seul 1,3% des patients ont une mauvaise technique d'inhalation.

6.- Répartition des SF36 après prise en charge et le sexe :

Tableau 105 : Répartition des SF36 après prise en charge et le sexe

SF36 (moyenne)	Hommes	Femmes	Total	p
Fonctionnement physique	62,1	55,9	58,0	0,245
Santé physique	56,3	48,7	51,2	0,261
Problèmes émotionnels	83,3	67,0	72,5	0,005
Energie/Fatigue	48,2	44,6	45,8	0,351
Douleur corporelle	81,2	76,4	78,0	0,307
Bien être émotionnel	63,4	67,1	65,9	0,162
Fonctionnement social	57,6	55,2	56,0	0,539
Perceptions générales de la santé	44,3	40,7	41,9	0,459



7.- SF36 avant et après prise en charge :

Tableau 106 : SF36 avant et après prise en charge

SF36 (moyenne)	Avant prise en charge	Après prise en charge	P
Fonctionnement physique	53,0	58,0	0,012
Santé physique	37,8	51,2	<0,0001
Problèmes émotionnels	62,5	72,5	<0,0001
Energie/Fatigue	35,7	45,8	<0,0001
Douleur corporelle	73,0	78,0	0,002
Bien être émotionnel	60,0	65,9	<0,0001
Fonctionnement social	46,9	56,0	<0,0001
Perceptions générales de la santé	28,3	41,9	<0,0001

- Amélioration de la qualité de vie après prise en charge dans les huit domaines, et cette amélioration est statistiquement significative, avec un $P < 0.05$

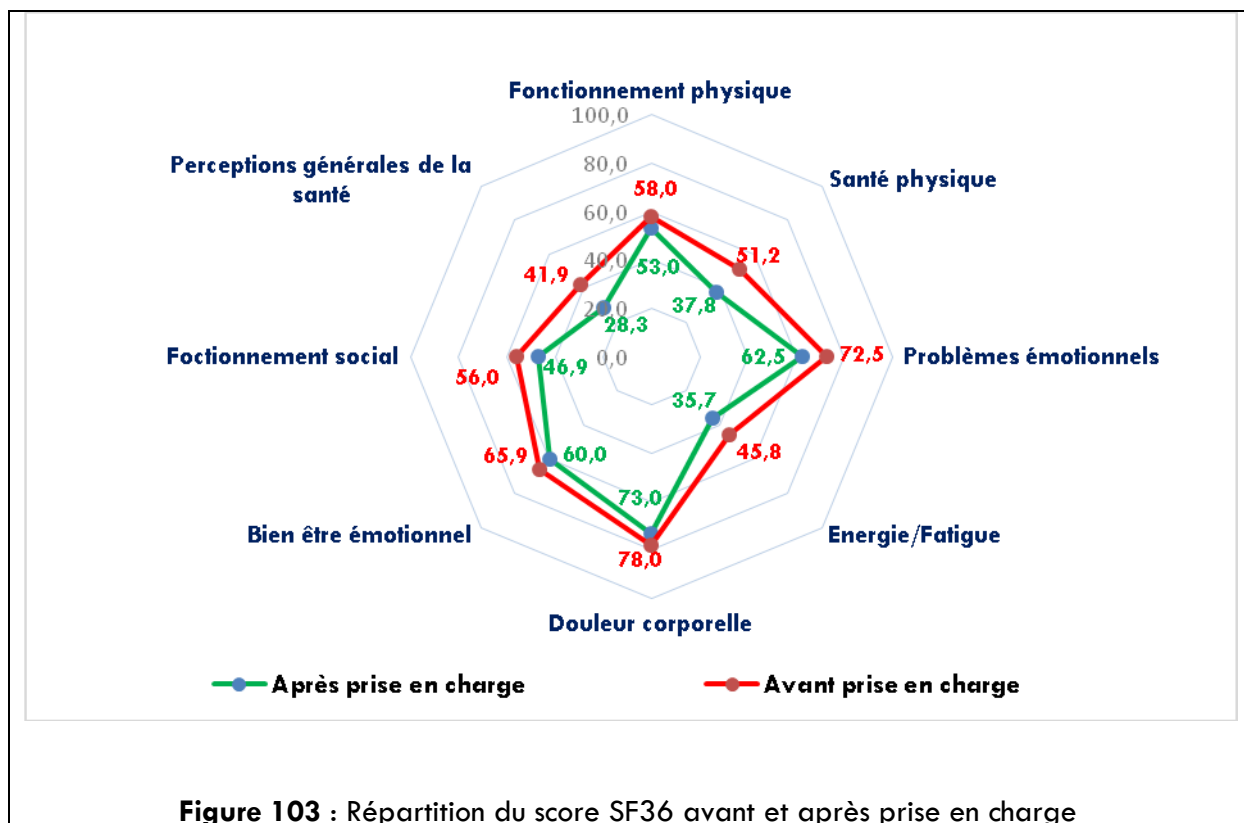


Tableau 107 : récapitulatif de nos résultats avant prise en charge et après

Observance du traitement					
	Avant		Après		p
<i>Observance du traitement</i>	Nbre	%	Nbre	%	
<i>Adhésion complète</i>	63	42,0	111	74,0	<0,0001
<i>Adhésion moyenne</i>	67	44,7	37	24,7	0,0003
<i>Adhésion faible</i>	20	13,3	2	1,3	0,0001
<i>Total</i>	150	100,0	150	100,0	
Technique d'inhalation					
	Avant		Après		P
<i>Technique d'inhalation</i>	Nbre	%	Nbre	%	
<i>Bonne</i>	102	68,0	148	98,7	<0,0001
<i>Mauvaise</i>	48	32,0	2	1,3	
<i>Total</i>	150	100,0	150	100,0	
SF36 (moyenne)					
SF36 (moyenne)	Avant		Après		P
<i>Fonctionnement physique</i>	53,0		58,0		0,012
<i>Santé physique</i>	37,8		51,2		<0,0001
<i>Problèmes émotionnels</i>	62,5		72,5		<0,0001
<i>Energie/Fatigue</i>	35,7		45,8		<0,0001
<i>Douleur corporelle</i>	73,0		78,0		0,002
<i>Bien être émotionnel</i>	60,0		65,9		<0,0001
<i>Fonctionnement social</i>	46,9		56,0		<0,0001
ACT					
	Avant prise en		Après		p
<i>ACT</i>	Nbre	%	Nbre	%	

<i>Contrôlé</i>	-	-	38	25,3	
<i>Partiellement contrôlé</i>	5	3,3	48	32,0	<0,0001
<i>Non contrôlé</i>	145	96,7	64	42,7	<0,0001
<i>Total</i>	150	100,0	150	100,0	
Nombre d'exacerbations					
	Avant		Après		p
<i>Nombre d'exacerbations</i>	Nbre	%	Nbre	%	
< 2	73	48,7	125	83,3	<0,0001
≥ 2	77	51,3	25	16,7	
<i>Total</i>	150	100,0	150	100,0	
Nombre d'hospitalisation					
	Avant		Après		p
<i>Nombre d'hospitalisation</i>	Nbre	%	Nbre	%	
0	104	69,3	128	85,3	0,002
1	25	16,7	15	10,0	
≥ 2	21	14,0	7	4,7	
<i>Total</i>	150	100,0	150	100,0	
Comorbidités					
	Avant		Après		p
<i>Comorbidités</i>	Nbre	%	Nbre	%	
RA	26	20,5	55	43,3	0,0002
RSC	17	33,3	24	47,1	0,222
RGO	39	53,4	45	61,6	0,404
<i>Apnée du sommeil</i>	3	11,6	6	23,1	0,46
<i>Trouble psychologique (anxiété et dépression)</i>	2	4,9	11	26,8	0,01
DDB	13	50,0	11	42,3	0,780

X. Caractéristiques de la population de l'asthme sévère :
1. caractéristiques cliniques et fonctionnelles

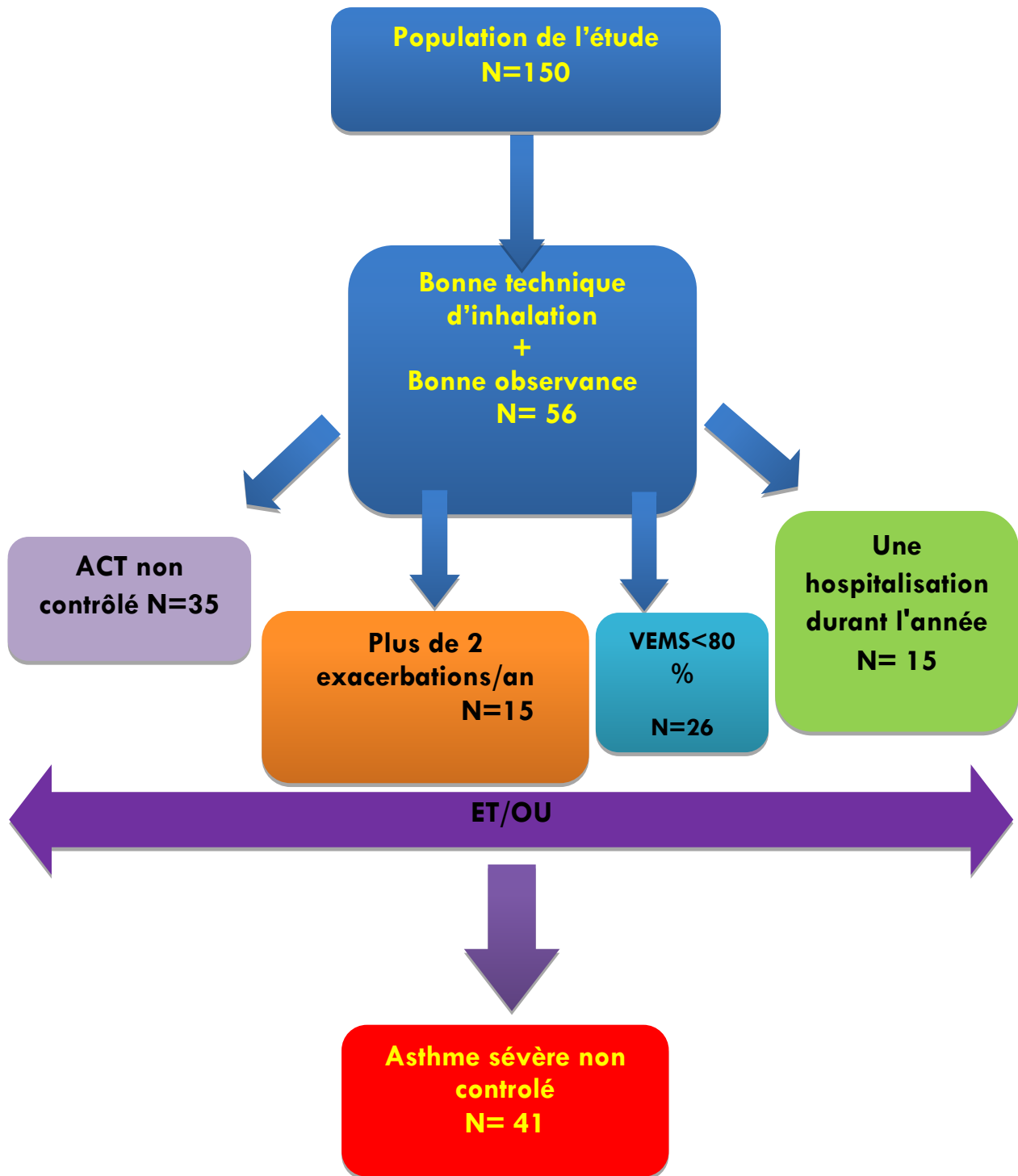


Figure104 : Caractéristiques cliniques et fonctionnelles des ASNC

Tableau 108 : récapitulatif des caractéristiques des vrais patients ASNC selon la définition du GINA

Paramètre	Nbre	%
Sexe		
Masculin	16	39,0
Féminin	25	61,0
Age (ans)		
Moyenne±ET	48,9±10,1	
Min -Max	16 – 64	
Type d'habitat		
Rural	7	17,1
Urbain	34	82,9
Situation familiale		
Célibataire	6	14,6
Marié(e)	31	75,6
Divorcé(e)	3	7,3
Veuf(ve)	1	2,4
Niveau d'instruction		
Analphabète	4	9,8
Instruits	37	90,2
Profession		
Sans profession	19	46,3
Actif	17	41,5
Retraité	4	9,8
Etudiant	1	2,4
Activité sportive	7	17,1
Tabagisme		
Non-fumeur	34	83
Fumeur actif	2	4,9
Ex fumeur (sevré)	5	12,1
Tabagisme passif	12	29,3
Pollution domestique Animaux	5	12,1
Oiseaux	3	7
Chat	2	4,9
Chien	1	2,5
Poussière	27	65,9
Moisissure	18	43,9
	27 (65,9%)	
	18 (43,9%)	
Population féminine		
Age moyen de la puberté	12,8±1,7ans	
Cycle irrégulier	9	22,0
Prise de contraceptive	12	29,3

Ménopause	15	36,6
Ancienneté de l'asthme		
<10 ans	15	36,6
10-20 ans	9	22,0
>20 ans	17	41,5
Obésité	25	61 ;0
IMC (KG/m ²) Moyenne±ET	27,3±5,0	
Atopie familiale	26	63,4
Atopie personnelle	34	82,9
Rhinite	32	78,0
Conjonctivite	23	56,1
Eczéma	4	9,8
Allergie alimentaire	6	14,6
Urticaire	3	7,3
Allergie médicamenteuse	1	2,4
RSC	14	34,1
Sd de Widal	8	19,5
ATCD de RSC opérée	5	12,2
IMC Moyenne	IMC (KG/m ²) Moyenne±ET 27,3±5,0 H: 26,7±6,0kg/m ² F: 29,1±5,9kg/m ² P=0,247 (NS)	
Obésité abdominale	21	48,8
Apnée du sommeil	7	17,1
RGO	13	31,7
Anxiété depression	12	29,3
Dilatation des bronches	10	24,4
HTA	16	39,0
diabetes	12	29,3
VEMS	100%	
VEMS < 80%	100%	
Avant bronchodilatation		
VEMS < 80%	95,1%	
Après bronchodilatation		
Réversibilité ≥ 12%	26,8%	
Eosinophilie		
<150/mm ³ : 22,0%	9	22,0
150-300/mm ³ : 22,0%	9	22,0
>300/mm ³ : 56,1%	23	56,1
ACT avant prise en charge		

Non contrôlé	39	95,1%
Partiellement contrôlé	2	4,9%
Plus de deux exacerbations l'année précédente avant prise en charge	27	65,9%
hospitalisation Et réanimation 2,4%	16 1	39,0 2,4%
SF 36		
SF36 (moyenne)	Avant prise en charge	Après prise En charge
Fonctionnement physique	38,3	32,9
Santé physique	27,4	16,5
Problèmes émotionnels	54,5	57,7
Energie/Fatigue	31,2	25,4
Douleur corporelle	54,4	55,9
Bien être émotionnel		58,1
Fonctionnement social		38,5
générales de la santé	Perceptions	17,8

2. Relation entre la situation matrimoniale et la notion de contrôle de l'asthme chez les ASNC :

Tableau 109 : Répartition des cas selon la situation matrimoniale et la notion de contrôle de l'asthme chez les ASNC

Statut matrimonial	Asthme contrôlé ou asthme difficile		Asthme non contrôlé (ASNC vrai)		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Célibataire	27	24,8	8	19,5	35	23,3
Marié (e)	75	68,8	26	63,4	101	67,3
Divorcé (e)	5	4,6	4	9,8	9	6,0
Veuf (ve)	2	1,8	3	7,3	5	3,3
Total	109	100,0	41	100,0	150	100,0

P= 0,213 (NS)

On note que la fréquence de divorcés était le double chez les ASNC, par rapport aux asthmatiques sévères contrôlés et les asthmatiques difficile (patients non assidus)

3. Relation entre la profession et la notion de contrôle de l'asthme chez les ASNC :

Tableau 110 : Répartition des cas selon la profession et la notion de contrôle de l'asthme chez les ASNC

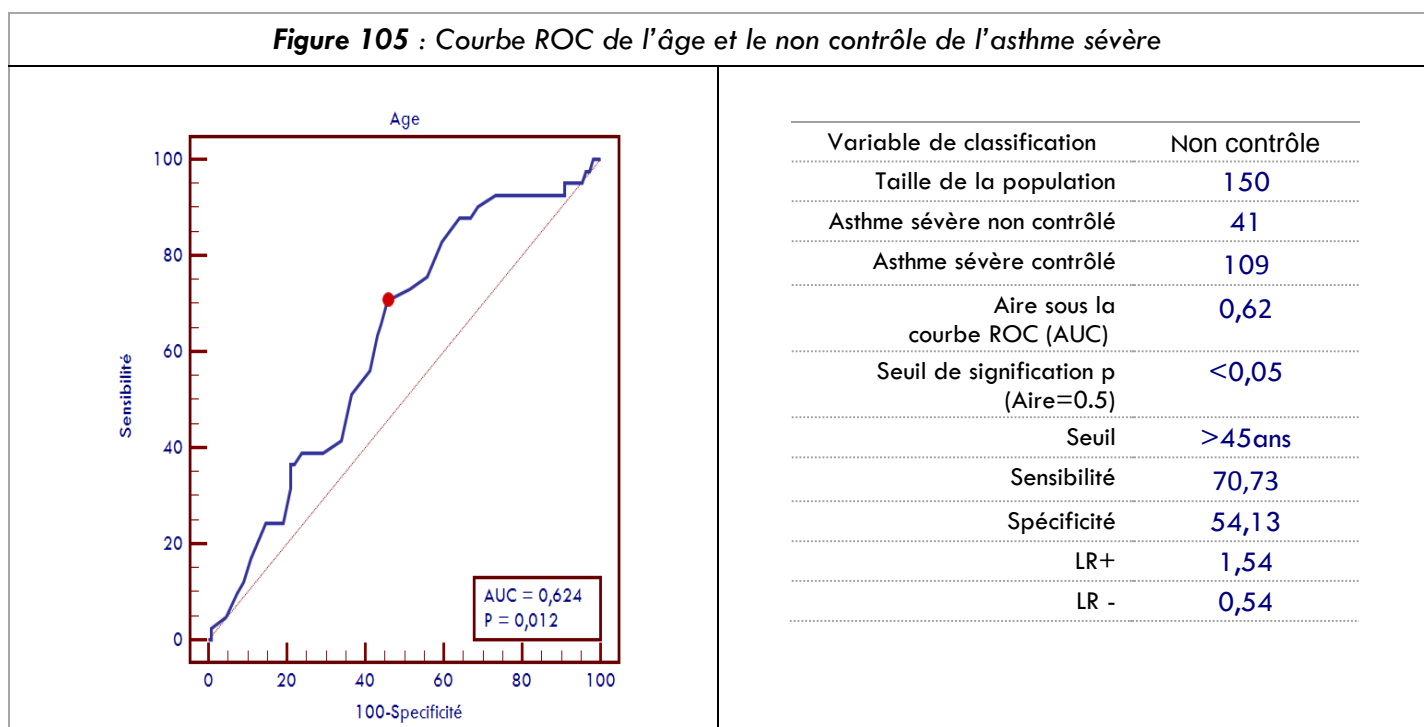
Type de profession	Asthme contrôlé Ou asthme difficile		Asthme non contrôlé (ASNC vrai)		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Boulangier	5	4,6	0	0,0	5	3,3
Coiffeur (se)	2	1,8	2	4,9	4	2,7
Peintre	1	0,9	0	0,0	1	0,7
Personnel de nettoyage	5	4,6	1	2,4	6	4,0
Travailleur de bois	1	0,9	0	0,0	1	0,7
Personnel de santé	10	9,2	2	4,9	12	8,0
Etudiants Exposés	1	0,9	0	0,0	1	0,7
Autres	84	77,1	36	87,8	120	80,0
Total	109	100,0	41	100,0	150	100,0

P=0,652 (NS)

12% des ASNC vrai ont une profession à risque vis-à-vis de l'asthme

4. Courbe ROC de l'âge et le non contrôle de l'asthme sévère :

Figure 105 : Courbe ROC de l'âge et le non contrôle de l'asthme sévère



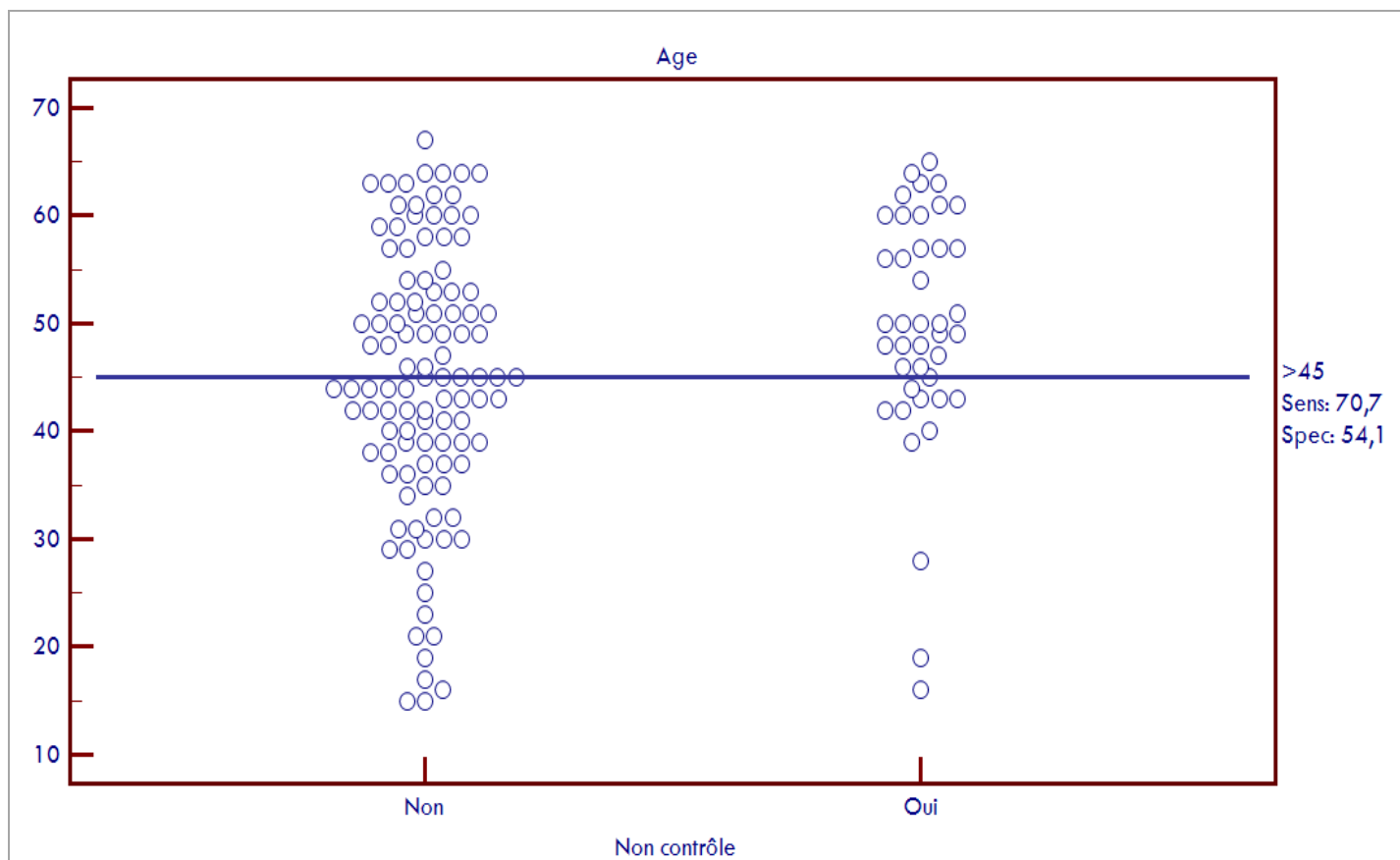


Figure 106 : Diagramme en points interactifs de l'âge et le non contrôle de l'asthme sévère

Le seuil (point d'inflexion) des valeurs de la variable âge, déterminé dans la courbe de ROC, est estimé à 45 ans et à partir duquel le risque de ne pas contrôler l'asthme sévère est au maximum. Cette conclusion est illustrée dans le diagramme de points qui montre qu'à partir de cet âge (45 ans), le risque de non contrôle est accru. Le test montre une courbe de ROC statistiquement significative avec un $p=0,012$.

5. Courbe ROC du VEMS pré-bronchodilatation et le non contrôle de l'asthme sévère :

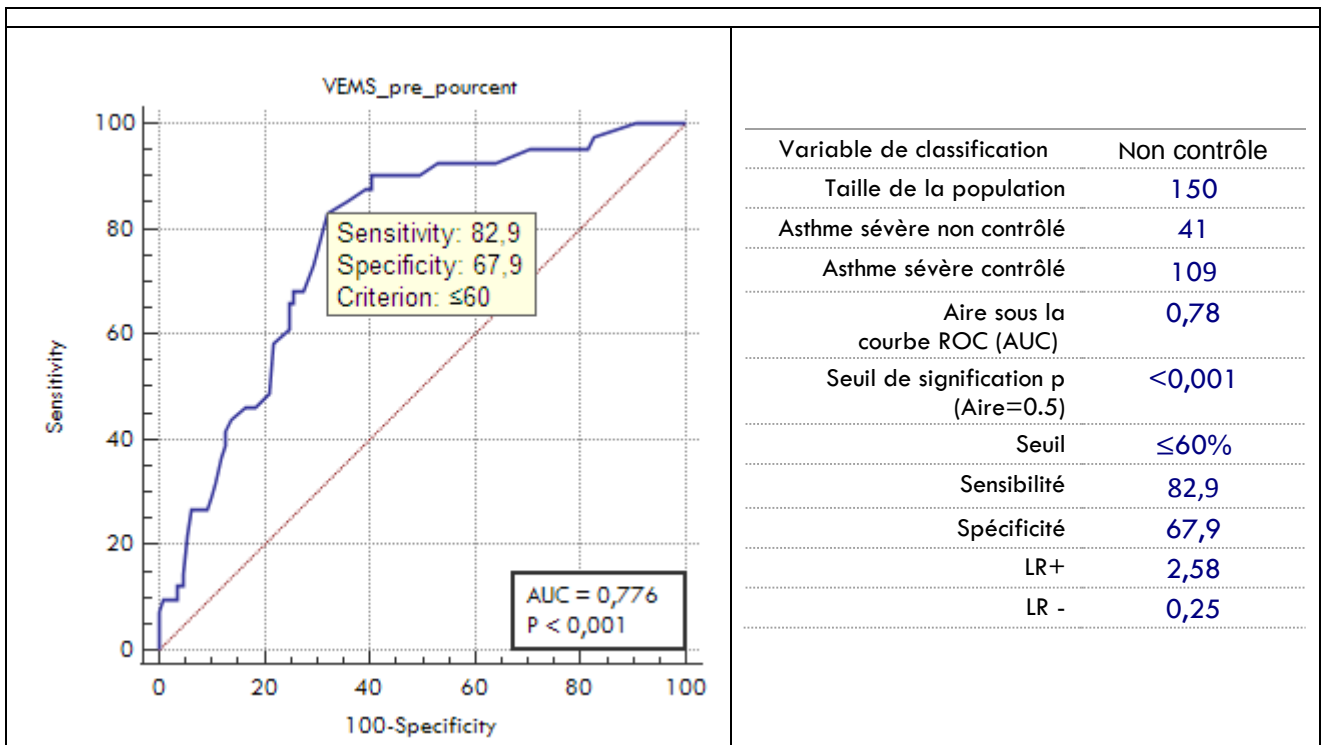


Figure 107 : Courbe ROC du VEMS pré-bronchodilatation et le non contrôle de l'asthme sévère

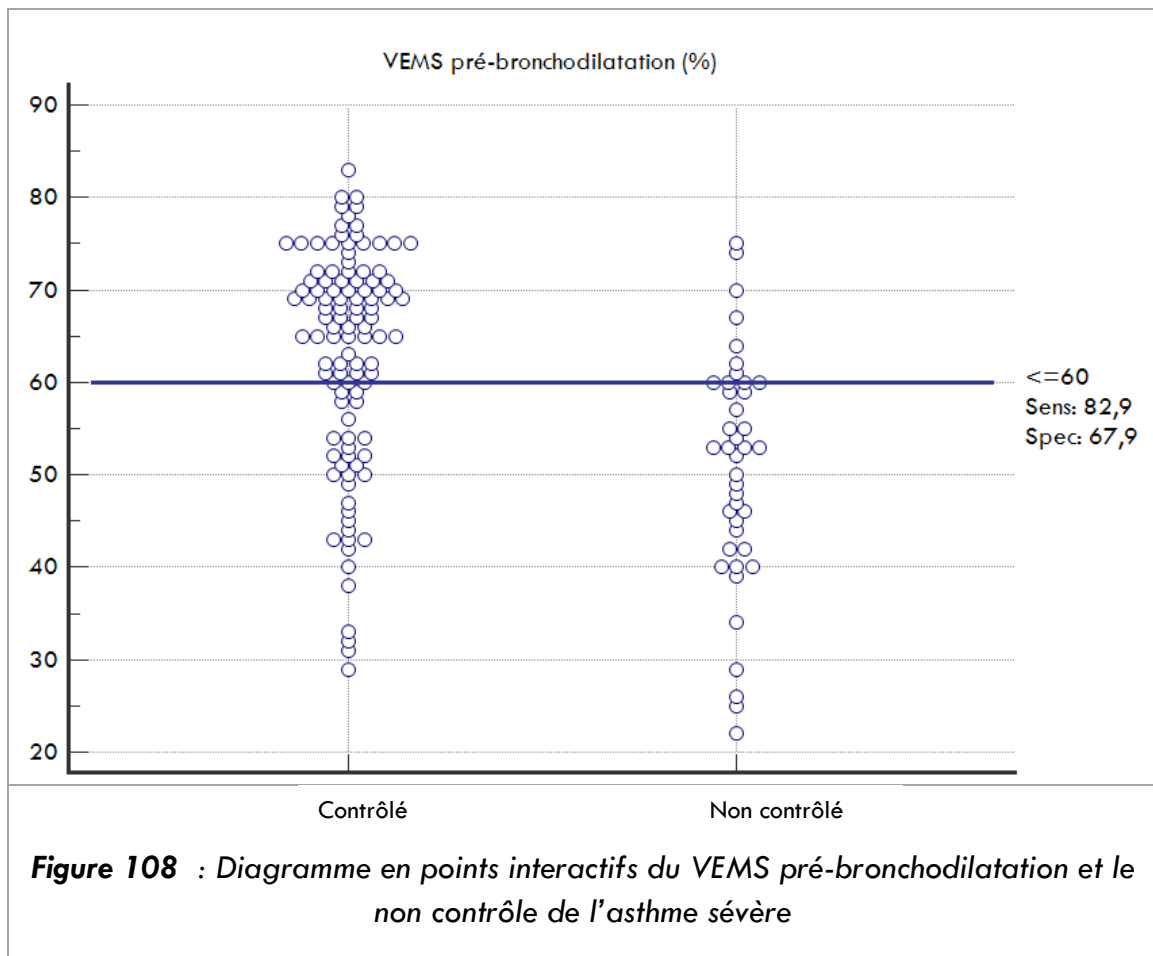


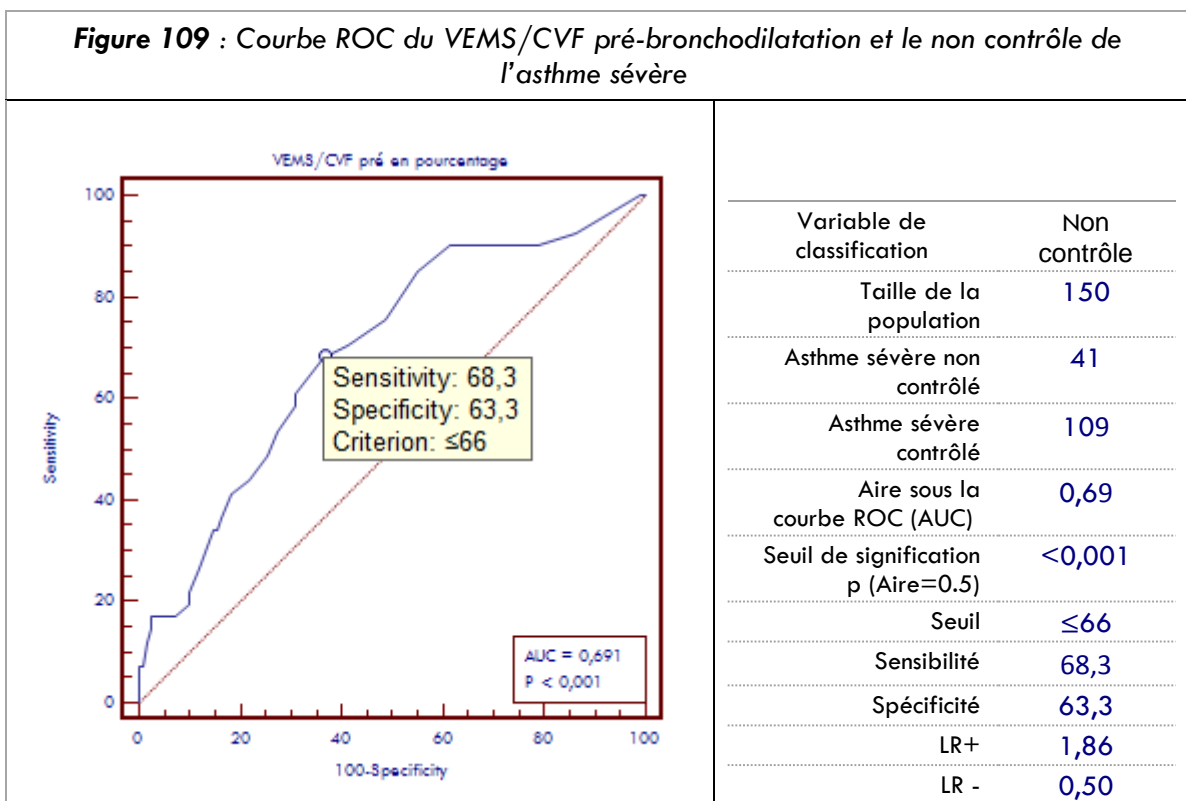
Figure 108 : Diagramme en points interactifs du VEMS pré-bronchodilatation et le non contrôle de l'asthme sévère

Le point d'inflexion de la courbe de ROC du VEMS en pré-bronchodilatation est estimé à $\leq 60\%$, avant lequel le risque de non contrôle est au maximum. Ce résultat est illustré dans le diagramme de points qui montre que la quasi-totalité des cas d'asthme sévère non contrôlés ont un VEMS en pré-bronchodilatation moins de 60%.

Le test montre une courbe de ROC statistiquement significative avec un $p < 0,001$.

Le rapport de vraisemblance négatif est faible (0,25) puisque le risque de non contrôle chez notre population de patients asthmatiques sévères ont un rapport VEMS en pré-bronchodilatation moins de 60%.

6. Courbe ROC du VEMS/CVF pré-bronchodilatation et le non contrôle de l'asthme sévère :



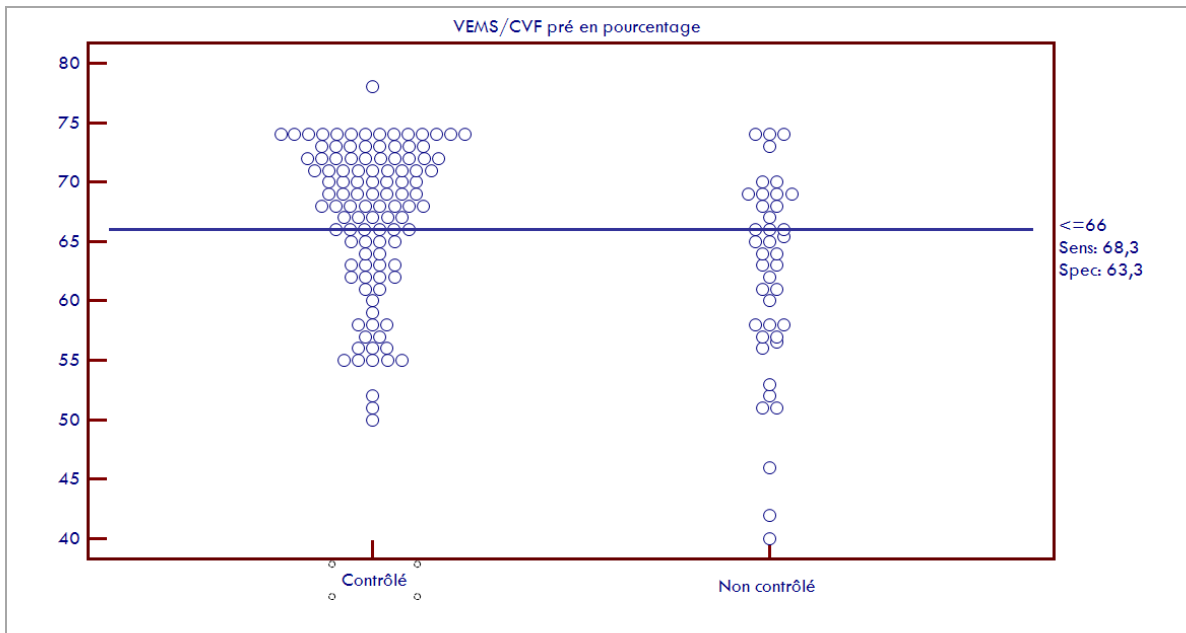


Figure 110 : Diagramme en points interactifs du VEMS/CVF pré-bronchodilatation et le non contrôle de l'asthme sévère

Le point d'inflexion de la courbe de ROC du rapport VEMS/CVF en pré-bronchodilatation est estimé à 66%, avant lequel le risque de non contrôle est au maximum. Ce résultat est illustré dans le diagramme de points qui montre que la quasi-totalité des cas d'asthme sévère non contrôlés ont un rapport VEMS/CVF en pré-bronchodilatation moins de 67%.

Le test montre une courbe de ROC statistiquement significative avec un $p < 0,001$.

Le rapport de vraisemblance négatif est faible (0,50) puisque le risque de non contrôle chez notre population de patients asthmatiques sévères ont un rapport VEMS/CVF en pré-bronchodilatation moins de 67%.

7. Analyse multifactorielle des facteurs de risque de non contrôle de l'asthme sévère :

On doit estimer la force d'association entre la variable à expliquer (non contrôle) et les variables indépendantes explicatives à intégrer dans le modèle, car son intérêt réside dans son utilisation multi variée.

La force d'association entre le non contrôle de l'asthme sévère et chacune des variables explicatives tout en tenant compte de l'effet simultané de l'ensemble des autres variables intégrés dans le modèle et l'association ajustée estimée par l'ensemble des autres variables.

Pour réaliser ce modèle de régression logistique, le choix des variables explicatives a été fondé sur la pertinence clinique et sur la connaissance des facteurs de confusion avérés ou supposés par la recherche bibliographique exhaustive, ainsi que l'étude de ces variables par analyse de la distribution selon leurs différentes modalités et par regroupement et transformation de ces dernières.

Sexe féminin	Rhinite	Anxiété
Niveau d'instruction secondaire	SD de Widal	Obésité (IMC>25kg/m ²)
Habitat urbain	Rhino-sinusite	Obésité abdominale
Absence d'activité sportive	Apnée de sommeil	DDB au TDM
Atopie personnelle	RGO	VEMS<60
VEMS : 60-80	Eosinophilie>300	Age

Pour parvenir à un modèle final, on utilise les procédures les plus employées comme celle de « Enter ».

L'emploi d'un modèle de régression logistique nous permet de confirmer ou d'infirmer l'observation initiale (Analyse univariée) et de le quantifier en tenant compte des facteurs de confusion et en ajustant sur les chacune des variables présentes.

Tableau 111 : Analyse multivariée par régression

Paramètre	A	E.S.	Wald	P	OR	IC95% de l'OR	
						Inférieur	Supérieur
Age	-0,001	0,021	0,001	0,980	0,999	0,960	1,041
Sexe féminin	0,397	0,489	0,657	0,418	1,487	0,570	3,879
Niveau d'instruction ≤ secondaire	1,034	0,538	3,694	0,055	2,813	0,980	8,076
Habitat urbain	-1,034	0,594	3,030	0,082	0,355	0,111	1,139
Absence d'activité sportive	0,037	0,566	0,004	0,948	1,037	0,342	3,149
Rhinite	1,808	0,897	4,062	0,044	6,101	1,051	35,419
SD de Widal	1,777	0,768	5,349	0,021	5,911	1,311	26,639
Rhino-sinusite	-0,131	0,569	0,053	0,818	0,877	0,287	2,679
Apnée de sommeil	0,415	0,585	0,503	0,478	1,514	0,481	4,767
RGO	1,177	0,547	4,629	0,031	3,244	1,110	9,477
Anxiété	0,299	0,471	0,403	0,525	1,349	0,535	3,398
Obésité (IMC>25kg/m ²)	-0,068	0,623	0,012	0,913	0,934	0,276	3,164
Obésité abdominale	-0,551	0,584	0,890	0,345	0,576	0,183	1,811
DDB au TDM	0,293	0,572	0,263	0,608	1,341	0,437	4,118
VEMS<60	1,487	0,646	5,299	0,021	4,424	1,247	15,689
VEMS : 60-80	1,078	0,555	3,767	0,052	2,938	0,989	8,726
Eosinophilie>300	0,174	0,463	0,141	0,707	1,190	0,480	2,949
Constante	-1,585	1,360	1,358	0,244	0,205		

Il ressort de cette analyse, un modèle de régression pour les covariables explicatives : Rhinite, Syndrome de Widal, RGO et VEMS<60 ; ces 4 variables identifiées comme facteurs de risque agissent indépendamment et expliquent et prédisent le mieux le non contrôle de l'asthme sévère agissant ainsi comme facteurs de risque.

On estime par l'analyse de ce tableau que la rhinite multiplie par 6,1 le risque de non contrôle de l'asthme sévère. De même ce risque est multiplié par :

- 5,91 en cas de Sd de Widal
- 6,24 en cas de RGO
- 4,42 si VEMS<60

Deux autres facteurs avec une valeur de P très proche de la significativité ($p=0,05$) peuvent être considérés comme des facteurs pronostiques, sont le niveau d'instruction au maximum secondaire et un VEMS entre 60 et 80.

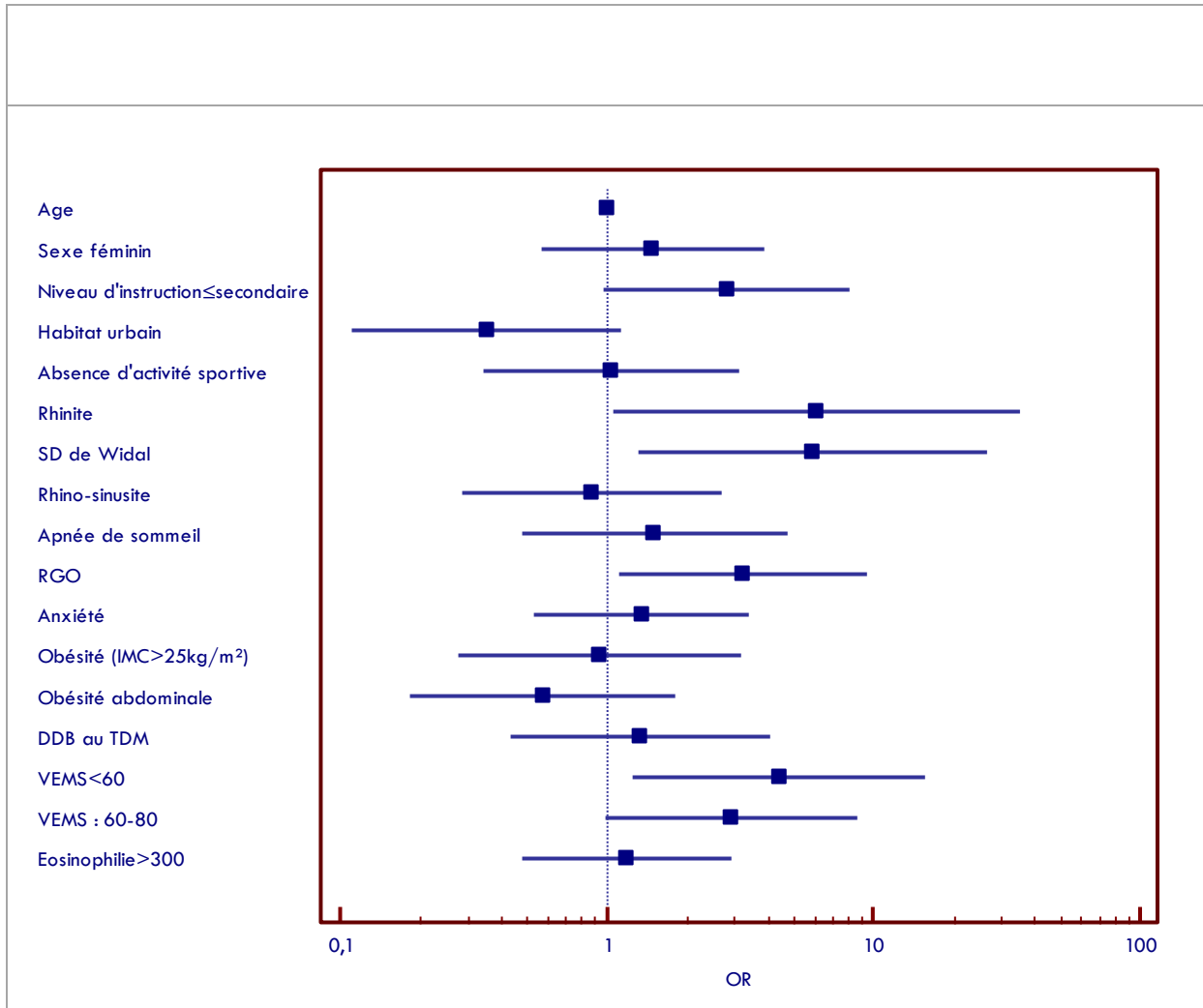


Figure 111 : Diagramme de Forest plot des facteurs de risque liés au non contrôle de l'asthme sévère en analyse multifactorielle

CHAPITRE VI
DISCUSSION

La prise en charge de l'asthme sévère non contrôlé (ASNC) Ces dernières années a considérablement évoluée avec l'élaboration de nouvelles recommandations internationales. Cependant, peu de travaux épidémiologiques ont été consacrés à l'étude de cette maladie dans notre pays, et au Maghreb arabe et l'Afrique. Les résultats obtenus dans cette étude vont nous donner la possibilité de discuter les données épidémiologiques et cliniques et fonctionnelles des ASNC et les ASNC Selon définition GINA

1. Caractéristiques générales de la population d'étude :

1.1. Sexe

Dans notre étude, pour les ASNC on retrouve une prédominance féminine (65,3%) avec un sex-ratio de 0,53. De même pour les ASNC SDG 61% avec un sexe ratio de 0,64. L'étude mondiale IDEAL monde⁽¹²⁷⁾ note une prédominance féminine à 62% ainsi que plusieurs séries européennes et anglo-saxonnes qui objectives des résultats similaires (**Tableau 111**):

Au Maghreb les études publiées ceux sont intéressées à la prévalence de l'asthme en générale, et non à celle de l'ASNC ⁽²⁰⁾.

Les seul données disponible sont ceux publie par jniene et al (141) sur l'AS dans 03 pays du Maghreb, El Hachemi et al(142) au Maroc et Terfani et al en Algérie(143).

Plusieurs données pourraient expliquer cette prédominance féminine mal élucidée. Les hormones femelles sont incriminés avec l'ensemble des variations qui surviennent au cours de la vie d'une femme : ménarche, menstruation, grossesse, ménopause(144). On cite aussi les réponses immunitaires qui varient entre les deux sexes. Les femmes ont une réponse immunitaire plus forte que les hommes, ce qui les protègent des infections mais les rendent plus susceptibles au maladies inflammatoires et en particulier à l'asthme(145) .

Les études épidémiologiques sur les facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme (EGEA)(146) a montré que ces facteurs n'était pas liée à la sévérité de l'asthme chez la femme .

1.2. Age

Les patients ASNC avaient un âge moyene $45,9 \pm 12,4$ ans. Et les ASNC SDG $48,9 \pm 10,1$ ans.

Cette moyenne est proche de celle retrouvée dans la plupart des études européennes, anglo-saxonnes, asiatiques et africaines et varie entre 36 et 53 ans (17), (18), (147), (148), (19) , (149), (16), (150), (151), (127) (**Tableau 112**).

Tableau 112 : Comparaison des caractéristiques de l'Age et sexe des cas d'ASNC

Etudes	Type d'étude	Age moyen (Années)	Sexe
IDEAL monde (127) ,2014-2015 N= 791	Observationnelle transversale	51,0	Féminin 62%
ENFUMOSA(147)(européen) ,2003N=321	Observationnelle transversale	42,4±12,1	F/H 4,4/1
Espagne (148), année 2011 N=36649	Observationnelle transversale	48 ,9	Féminin
Royaume–uni(19), 2006 N=382	Registre Multicentrique	44,9±13,7	Féminin 63,1%
Italie RITA (18), 2011-2014 N=493	Registre Multicentrique	53,8	Féminin 57%
France, étude IDEAL (149), 2015 N=129	Observationnelle Transversale	53,0	Féminin 64%
Belgique BSAR (17), 2009-2014 N=350	Registre Multicentrique	55,0±14,0	Féminin 57%
USA (ETUDE TENOR) (16), ANNEE 2001 N=4756	Prospective observationnelle multicentrique	48,9 ± 14,8	Féminin 71,2%
Eude américano –anglaise, SARP (150), 2000 N=856	Descriptive Transversale	41,0±13,0	Féminin 64%
Japon (151), 2014-2015 N=16107	Descriptive Rétrospective	45,4	Féminin
Maghreb ETUDE AIRMAG (20), 2008 N=109797 Asthme quel que soit la classe	Descriptive Transversale	36,0	Féminin 54,9%
Maghreb (141) 2015-2016 N=793	Descriptive Prospective	36,6 ± 20,5 an	Féminin 54,9%
Maroc EL HACHIMI(142) , 2014-2015 N=119	Descriptive Rétrospective		Féminin
Algérie, Oran (143), Terfani année 2014 N=48	Descriptive Rétrospective	35	Féminin
Algérie, Centre algérien Notre étude N=150	Descriptive Prospective	ASNC 45,9±12,4	ASNC Féminin 65,3% Sexe ratio 0,53
		AS SDG 48,9±10,1	ASNC SDG Féminin 61% Sexe ratio 0,64

Une autre dans la wilaya de Tizi Ouzou (152) a constaté que les sujets âgés de plus de 45 ans sont les plus touchés par l'asthme sévère .

En Algérie, une étude rétrospective réalisée l'année 2014 à Oran (143) a retrouvé un âge moyen de 35 ans avec des extrêmes d'âge 19-60 ans. Ces résultats peuvent être expliqués par un biais de recrutement notamment celui de l'enregistrement des patients en cours d'une exacerbation avec possibilité d'un biais diagnostique.

1.3. Origine géographique

L'origine urbaine prédomine dans notre population d'étude bien que les malades ont été recrutés au niveau de la consultation de notre service, dans les 04 SCTMR et des cabinets libéraux qui drainent une population rurale et semi rurale en dehors de la ville de Blida. Une étude marocaine met aussi en évidence cette prédominance urbaine(153), et une étude maghrébine (141).

Cette prédominance d'ASNC et d'ASNC SDG en zone urbaine peut être liée à la pollution atmosphérique, au stress de la vie urbaine et au mode de vie (aliments, habitations...)

Des études expérimentales sur l'épithélium primaire des patients atteints d'asthme sévère montrent qu'ils libèrent plus de cytokines lorsqu'ils sont exposés aux particules ou aux gaz d'échappement diesel (DE) que ceux des sujets sains (154) ou des patients présentant des phénotypes asthmatiques moins sévères(155).

L'étude de la littérature nationale et mondiale ne s'est pas intéressée aux facteurs de l'origine géographique des patients quant au développement d'AS

1.4. État civil et situation social

1.4.1. Situation matrimoniale

La quasi-totalité de la population colligée est dominée par les sujets mariés avec 67,3% des cas, suivis des célibataires 23,3% et des divorcés 6% .de même pour les AS Vrai, sujets mariés 75,6% des cas, célibataires 14,6%, divorcés 7,3%.

Contrairement à ce qui est suspecté l'AS ne semble pas être un facteur de célibat, dans notre étude.

1.4.2. Impact social de la maladie

La comparaison du taux de divorce de notre série qui est de 6% pour les ASNC et 7,3% pour les ASNC SDG, par rapport au taux de la population générale selon l'office national des statistiques ONS 1,54%, peut refléter qu'il y a plus de divorce dans la population d'ASNC mais ne pouvons le confirmer et cet impact social n'a pas été pris en considération dans les études.

A la fin de notre étude, nous avons retrouvé que le taux de divorce chez les ASNC était le double par rapport aux asthmatiques contrôlés et asthmatiques difficiles (non assidue),

ce qui peut traduire que cette population peut avoir cette conséquence sociale secondaire à leurs états de santé par rapport au taux de divorce la population générale.

1.5. Niveau d'instruction :

La majorité des patients ont été scolarisés. Seulement 9,3% des cas n'ont aucun niveau scolaire pour les ASNC et 9,8% pour les ASNC SDG, dominés par les sujets de sexe féminin. La scolarité dans notre groupe est supérieure que celle retrouvée dans une étude prospective marocaine(156) sur 97 asthmatique, qui retrouve que plus de la moitié des patients recrutés n'ont aucun niveau d'instruction (59%) et que parmi les patients instruits (41%), plus des deux tiers ont un niveau de scolarisation primaire. Ces résultats peuvent être en relation avec le taux national d'alphabétisation du Maroc par rapport à celui de l'Algérie (**Tableau 113**).

Le niveau d'instruction influence de manière significative sur le contrôle de l'asthme et c'est dû probablement à un accès plus facile à l'information donc une meilleure observance thérapeutique. l'équipe d' Eisner et al(157) ont observé dans une étude de cohorte réalisée en Californie du Nord que plus le nombre d'années d'instruction augmente plus le risque d'hospitalisation pour asthme diminue .

Tableau 113 : comparaison du niveau d'instruction des patients selon les études

Étude	Type de l'étude	Niveau d'instruction
Maroc (156) 2008 N=97	Descriptive Prospective	Analphabètes 59% Instruits 41%
Algérie, Centre algérien Notre étude N=150	Descriptive Prospective	ASNC Analphabètes 9.3% Instruits 90,7%
		Analphabètes 4(9,8%) Instruits 37(90,2%)

1.6. Activité Professionnelle :

Dans notre étude 44,7% des patients des ASNC sont actifs dont 21% de femmes et 41,5% des ASNC SDG dont 18,5% des femmes, Si on compare ces résultats avec ceux du pourcentage des femmes (population majoritaire dans notre étude) en activités en Algérie qui est de 19% (ONS 2017), ils se rapprochent.

le registre anglais des ASNC(19) retrouve 45,2% de sujets en activité (**Tableau 114**)

Tableau 114 : comparaison du Statut professionnel des patients selon les études

Étude	Type de l'étude	Statut professionnel
Royaume–uni (19), 2006 N=382	Registre multicentrique	Actif 45,2% Chômeur 54,8%
Algérie, Centre algérien Notre étude N=150	Descriptive Prospective	ASNC Actif 44,7% Chômeur 55,3%
		ASNC SDG Actif 41,5% Chômeur 48,5%

47,3% de nos patients ASNC actifs sont exposée à un risque professionnel, avec prédominance chez les personnels de santé. cette prédominance est retrouvée dans l'étude européenne ECRH II (158) et une étude taiwanaise(159).

Les résultats de l'étude ECRH II (158) suggèrent que la profession contribue à environ un cas sur sept d'exacerbation sévère de l'asthme dans une population active. Ceux qui peuvent être un facteur aggravant de la sévérité de l'asthme

A la fin de notre étude parmi les 41 patients asthmatiques sévère non contrôlé vrai ,5 patients présentent un risque professionnel et leurs asthmes peut être un asthme professionnel et nécessite une enquête professionnelle.

2 coiffeurs qui manipulent persulfates alcalins qui se trouvent dans les teintures et ouvre droit à réparation selon le tableau N° 65 des maladies professionnelles

1 personnel de nettoyage qui manipule le chromate et bichromate (eau de javel) ouvre droit à réparation selon le tableau 10 bis

2 personnels de santé ouvrent droit à réparation selon les tableaux 41 (manipulation de céphalosporine et pénicilline) et tableau 43 (manipulation 43 formole aldéhyde pour désinfection, stérilisation et dans les laboratoires d'anapath) et tableau 65 (manipulation d'antibiotique : spiromyicine oléandomycine). Pour l'utilisation du latex, il n'y a pas de tableau de réparation mais c'est une maladie à caractère professionnelle, et le patient doit passer par un comité d'expert.

1.7. L'activité sportive :

78,0% des patients ASNC n'exercent aucune activité sportive. et 82,9% des ASNC SDG. Ces chiffres se rapprochent de l'étude européenne multicentrique FASE-CPHG(160)

(70 % des patients n'avaient qu'une activité physique limitée ou très limitée et 30% avec une activité physique régulière et fréquente). Cette étude a démontré que l'activité physique a un effet sur le contrôle de l'asthme. (**Tableau 115**)

Car le sport entraîne un bien-être physique et moral, amélioration de la fonction respiratoire, et donc un meilleur contrôle de l'asthme.

Le contrôle de l'asthme est proportionnellement associé à l'activité physique. Plus l'effort est moindre plus le contrôle de l'asthme est mauvais et ça ressort aussi dans l'étude FASE-CPHG(160) et l'étude Sirpa A.M.Heikkinen et al(161)

Tableau 115 : comparaison des activités physique des patients selon les études

Étude	Type de l'étude	Activité physique
France, étude Fase-CPHG (160)2016-2017 N=1502	Observationnelle Prospective Transversale Multicentrique	70 % activité physique limitée ou très limitée 30% avec une activité physique régulière et fréquente
Algérie, Centre algérien Notre étude N=150	Descriptive Prospective	ASNC 78% aucune activités physique 22% activités physique occasionnelle ou régulière
		ASNC SDG 82,9%% aucune activités physique 17,1% activités physique occasionnelle ou régulière

1.8. Statut tabagique :

1.8.1. Tabagisme actif

La proportion de non-fumeurs actuels des ASNC dans notre étude est de 87,4%, et de 83% pour les ASNC SDG elle est supérieure à celle trouvée dans des cohortes internationales (belge (17), française (149), américaine (16) et anglaise (19)). Ces résultats sont probablement dû au fait que les patients ne supportent pas la fumée de tabac.

La fréquence des fumeurs est de 3,3% pour les ASNC et de 4,9% des ASNC SDG ,elle est plus basse que les cohortes belge(17) et française(149) et se rapproche des données américaines (16), anglaises (19), de l'étude SANI(162) ,Maghrébine (141),et de la série oranaise de Terfani (143). Si on compare ces résultats à la prévalence du tabagisme en Algérie ils sont inférieurs ,selon l'enquête GATS/OMS, 2010 (163) 15 ,3% et l'enquête STEPwise/OMS (2017)16,5% (164).

La fréquence des ex-fumeurs de notre étude est de 9,3% parmi les ASNC et de 12,1% parmi les ASNS SDG est plus basse que celle des cohortes belge⁽¹⁷⁾, française(149), américaine⁽¹⁶⁾, anglaise(19) et italienne(162). le tabagisme actuel comme passé a été retrouvé très souvent lié à l'asthme sévère et au non contrôle de l'asthme dans plusieurs études(165) (146). Cette notion de tabagisme peut être un facteur de non contrôle dû à la réponse thérapeutique réduite aux corticostéroïdes inhalés et oraux chez les asthmatiques qui fument, secondaire à une inflammation à PNN prédominante des voies aériens sous l'effet de la fumée de tabac(166).

Dans notre série, les non-fumeurs dépassent de loin les fumeurs, ce qui laisse penser qu'il n'y a pas d'association entre le contrôle de l'asthme et le tabagisme, c'est ce qui ressort de l'étude SARP(150).

1.8.2. Tabagisme passif

Dans notre série, la notion de tabagisme passif est retrouvée dans 28,7% et 29,3% pour les ASNC SDG, alors que peu d'études décrivent le tabagisme passif et asthme sévère. Nous avons retrouvé la notion de tabagisme passif et maladie asthmatique dans une série tunisienne(167) qui a retrouvée 10,7% de fumeurs passifs(**Tableau 116**).

Ces résultats sont en étroite relation avec le taux de tabagisme dans le pays par ailleurs la définition du tabagisme passif est différente dans les études (domestique, professionnel...).

Dans notre étude, le tabagisme passif prédomine chez les femmes 24,7% et à domicile 78,4%. L'étude EGEA (146) a rapporté que le tabagisme du conjoint pour les adultes était associé à la sévérité de la maladie.

Tableau 116 : comparaison du tabagisme selon les études

Etudes	Type d'étude	Statut tabagique
Tabagisme actif		
Royaume–uni(19), 2006 N=382	Registre Multicentrique	Non-fumeur 61% Fumeur 5,8% Ex fumeur 29,8%
France, étude, IDEAL (149), 2015 N=129	Observationnelle Transversale	Non-fumeur 59% Fumeur Ex fumeur 24,9%
Belgique BSAR (17) 2009-2014 N=350	Registre Multicentrique (BSAR)	Non-fumeur57% Fumeur 12% Ex fumeur31%
USA (ÉTUDE TENOR) (16), ANNEE 2001 N=4756	Observationnelle Prospective Multicentrique	Non-fumeur63,7% Fumeur 4,3% Ex fumeur32%

Maghreb (141)2015-2016 N=793	Prospective descriptive	Fumeur 6,3%
Tunisie (167), 1997-2016 N=1500	Descriptive Rétrospective	Fumeur 9,4%
Algérie, Oran(143),Terfani 2014 N=48	Descriptive Rétrospective	Tabagisme 6%
Algérie, Centre algérien Notre étude N=150	Descriptive Prospective	ASNC Non-fumeur 87,4% Fumeur 3,3% Ex fumeur 9,3%
		ASNC SDG Non-fumeur 83% Fumeur 4,9% Ex fumeur 12,1%
Tabagisme passif		
Tunisie (167) 1997-2016 N=1500	Descriptive Rétrospective	Tabagisme passif 10,7%
Algérie, Centre algérien Notre étude, N=150	Descriptive Prospective	ASNC Tabagisme passif 28,7%
		ASNC SDG Tabagisme passif 29,3%

1.9. La pollution domestique

La pollution domestique est une mosaïque d'allergènes et comprennent entre autres des acariens, des phanères animales et humaines, des moisissures et des pollens. Exposition aux détergents (ce qui n'a pas été recherché dans notre étude).

Dns le groupe des ASNC, Une notion d'exposition aux animaux 76,7% : avec l'oiseau (chardonneret) en première position 32,7% suivi du chat 19,3%, puis le chien 12%. Alors que dans le groupe des ASNC SDG ne la notion d'exposition aux animaux est de 12,1% : avec l'oiseau 7% suivi du chat 4,9% %, puis le chien 2,5%.

Comparativement au registre anglais d'ASNC (19), le contact avec les animaux est retrouvé dans 30 ,4% sans précision du genre .

L'exposition domestique à un chat ou un chien était liée à la présence de symptômes d'asthme chez les sujets sensibilisés à ces allergènes (168) donc leurs présences dans le foyer d'asthmatique sévère sensibilisés peut être un facteur de mauvais contrôle

La notion d'exposition à la poussière et la moisissure est déclarée par 70,7% et 44,0% des cas respectivement pour les ASNC, et 65,9%,43,9% pour les ASNC SDG.

Dans le registre anglais des ASNC, elle est de 47,4% pour la poussière et 4,7% pour les moisissures (**Tableau 117**).

Ces chiffres élevés de pollution domestique de notre série peuvent être en rapport avec les conditions de vie moderne dans notre échantillon (isolation des maisons, chauffage, ventilation moindre, présence de moquette au sol, de tapisseries...) qui selon les études ont certainement favorisé son développement(169). Aussi La prolifération des moisissures est facilitée par l'humidité, le manque d'aération mais aussi la climatisation, démontrée lors d'une étude de la poussière déposée aspirée des maisons (170) .

La pollution domestique est considérée comme un facteur pronostique à l'origine du non contrôle de l'asthme et démontrée par plusieurs études. L'exposition aux moisissures chez l'adulte semble être responsable des exacerbations d'asthme mais également de sa sévérité(170),(168).

Des études ont prouvé que la responsabilité de l'allergie est moins clairement définie dans la sévérité de l'asthme car les données entre sensibilisation, exposition et sévérité de l'asthme étant limitées(171).

Une étude épidémiologiques de l'équipe de Moore WC et al (150) montre que l'asthme sévère, à l'inverse de l'asthme modéré, est plus souvent associé à un terrain non atopique.

Tableau 117 : comparaison de l'exposition des patients à la pollution domestique selon les études

Etude	Type de l'étude	Pollution domestique
Royaume–uni(19), 2006 N=382	Registre Multicentrique	Exposition aux animaux 30,4% Exposition à la poussière 70,7% Exposition à la moisissure 44,0%
Algérie, Centre algérien Notre étude N=150	Descriptive Prospective	ASNC Exposition aux animaux 76,7% Oiseau 32,7% Chat 19,3% Chien 12%. Exposition à la poussière 70,7% Exposition à la moisissure 44,0%
		ASNC SDG Exposition aux animaux 12,1% Oiseau7% Chat 4,9% Chien 2,5% Poussière 65,9%, moisissure 43,9%

1.10. Caractéristique endocriniennes et gynécologiques de la population féminine :

1.10. Puberté

L'âge moyen à la puberté des femmes de notre étude est de $12,6 \pm 1,6$ ans pour les ASNC avec un minimum de 8ans et un maximum de 16ans. Et de $12,8 \pm 1,7$ ans pour les ASNC SDG .

1.10.2. Trouble du cycle menstruel

Nous avons retrouvé des femmes en âge de procréer avec des cycles menstruels irréguliers dans 23 ,5% parmi les ASNC et de 22% parmi les ASNC SDG. Ce trouble n'est pas associé à la sévérité de l'asthme. Une étude a montré que le score clinique de la gravité de l'asthme n'était pas lié à des cycles irréguliers(172).

La prise de contraceptif chez les femmes en âge de procréer est de 56 ,7% chez les ASNC et de 29,3% contre 43,3% sans contraception hormonale dans notre série.

Les femmes sans contraception hormonale présentent pendant le cycle menstruel, des fluctuations de l'estradiol et de la progestérone qui semblent aggraver les symptômes de l'asthme chez certaines(173).

La suppression de ces rythmes hormonaux par l'utilisation des contraceptifs peut jouer un rôle dans la genèse de l'asthme de l'adulte chez la femme(174).

Mais Jusqu'à présent, aucune étude épidémiologique n'a inclus les taux d'hormones (leptine et hormones sexuelles) pour établir leur rôle dans les schémas d'asthme liés au sexe et les phénotypes associés. La fréquence cumulée des cycles menstruels ovulatoires est un déterminant essentiel d'une maladie hormono-dépendante, telle que le cancer du sein, et les résultats sur le cancer du sein fournissent un cadre de recherche concernant le rôle des événements liés aux hormones dans l'asthme(144).

1.10.3. Ménopause

Il y a peu d'étude sur la relation directe entre l'âge moyen de la ménarchie et la sévérité de l'asthme. Ce facteur ne semble pas interféré dans la sévérité de l'asthme.

Notre étude retrouve que plus d'un tiers des femmes avec ASNC (38,8%) et ASNC SDG(36,6%) sont ménopausées. Plusieurs études ont incriminé la ménopause dans la survenue et la sévérité de l'asthme. Une étude tunisienne associe la ménopause au mauvais contrôle de l'asthme(175). De même, l'étude de Wenzel et al⁽⁸⁾ a démontré que la ménopause est une entité clinique et fait partie d'un des phénotypes d'asthme sévère non-allergique et peu corticosensible.

Une autre étude comparative sur l'asthme chez les femmes en surpoids/obèses ménopausées et les femmes en surpoids/obèses mais non-ménopausées suggère qu'il y

aurait des interactions complexes entre les hormones sexuelles, l'obésité et l'âge dans la survenue de l'asthme(176).

Tableau 118 : récapitulatif des caractéristiques générales de la population d'étude :

Age/Sexe			
Etudes	Type d'étude	Age moyen (Années)	Sexe
IDEAL monde (127),2014-2015 N= 791	Observationnelle transversale	51,0	Féminin 62%
ENFUMOSA(147) (européen) ,2003 N=32	Observationnelle transversale	42,4±12,1	F/H 4,4/1
Espagne(148), année 2011 N=36649	Observationnelle transversale	48 ,9	Féminin
Royaume–uni (19), 2006 N=382	Registre Multicentrique	44,9±13,7	Féminin 63,1%
Italie RITA (18), 2011-2014 N=493	Registre Multicentrique	53,8	Féminin 57%
France, étude IDEAL (149), 2015 N=129	Observationnelle transversale	53,0	Féminin 64%
Belgique BSAR (17), 2009-2014 n=350	Registre Multicentrique	55,0±14,0	Féminin 57%
USA (Etude TENOR)(16), ANNEE 2001 N=4756	Observationnelle prospective Multicentrique	48,9 ± 14,8	Féminin 71,2%

Eude amérícaino – anglaise, SAR(150)P, 2000 N=856	Descriptive Transversale	41,0±13,0	Féminin 64%
Japon(151), 2014-2015 N=16107	Descriptive Rétrospective	45,4	Féminin
Maghreb ETUDE AIRMAG (20), 2008 N=109797 L'asthme quel que soit sa classe	Descriptive Transversale	36,040.3±17.1 (Algérie)	Féminin 57,1% (Algérie)
Maghreb (141) 2015-2016 N=793	Descriptive Prospective	36,6 ± 20,5 an	Féminin 54,9%
Maroc El hachimi(142), 2014-2015 n=119	Descriptive Rétrospective		Féminin
Algérie, Oran(143), Terfani année 2014 N=48	Descriptive Rétrospective	35	Féminin
Algérie, Centre algérien Notre étude N=150	Descriptive Prospective	ASNC 45,9±12,4	ASNC Féminin 65,3% Sexe ratio 0,53
		ASNC SDG 48,9±10,1	ASNC SDG Féminin 61% Sexe ratio 0,64
Niveau d'instruction			
Etude	Type de l'étude	Niveau d'instruction	
Maroc(156) 2008 N=97	Descriptive Prospective	Analphabètes 59% Instruits 41%	
Algérie, Centre algérien Notre étude N=150	Descriptive Prospective	ASNC Analphabètes 9.3% Instruits 90,7%	
		ASNC SDG Analphabètes 4(9,8%) Instruits 37(90,2%)	
Profession			

Royaume uni(19),2006 N=382	Registre Multicentrique	Actif 45,2% Chômeur 54,8%
Algérie, Centre algérien Notre étude N=150	Descriptive Prospective	ASNC Actif 44,7% Chômeur 55,3%
		ASNC SDG Actif 41,5% Chômeur 48,5%
Activité physique		
Etude	Type de l'étude	Activité physique
France, étude Fase- CPHG(160)2016- 2017 N=1502	Observationnelle Prospective Transversale Multicentrique	70 % activité physique limitée ou très limitée 30% avec une activité physique régulière et fréquente
Algérie, Centre algérien Notre étude N=150	Descriptive Prospective	ASNC 78% aucune activités physique 22% activités physique occasionnelle ou régulière
		ASNC SDG 82,9%% aucune activités physique 17,1% activités physique occasionnelle ou régulière
Statut tabagique		
Etudes	Type d'étude	Statut tabagique
Tabagisme actif		
Royaume–uni(19), 2006 N=382	Registre Multicentrique	Non-fumeur 61% Fumeur 5,8% Ex fumeur 29,8%
France, étude, IDEAL(149), 2015 N=129	Observationnelle transversale	Non-fumeur 59% Fumeur Ex fumeur 24,9%
Belgique BSAR(17) 2009-2014 n=350	Registre Multicentrique (BSAR)	Non-fumeur57% Fumeur 12% Ex fumeur31%
USA (Etude	Observationnelle	Non-fumeur63,7%

TENOR)(16), ANNEE 2001 N=4756	Prospective Multicentrique	Fumeur 4,3% Ex fumeur 32%
Maghreb(141) 2015-2016, N=793	Descriptive Prospective	Fumeur 6,3%
Tunisie(167), 1997-2016, N=1500	Descriptive Rétrospective	Fumeur 9,4%
Algérie, Oran(143), Terfani 2014, N=48	Descriptive Rétrospective	Tabagisme 6%
Algérie, Centre algérien Notre étude N=150	Descriptive Prospective	ASNC Non-fumeur 87,4% Fumeur 3,3% Ex fumeur 9,3%
		ASNC SDG Non-fumeur 83% Fumeur 4,9% Ex fumeur 12,1%
Tabagisme passif		
Tunisie(167) 1997-2016, N=1500	Descriptive Rétrospective	Tabagisme passif 10,7%
Algérie, Centre algérien Notre étude N=150	Descriptive Prospective	ASNC Tabagisme passif 28,7%
		ASNC SDG Tabagisme passif 29,3%
Pollution domestique		
Etude	Type de l'étude	Pollution domestique
Royaume-uni(19), 2006 N=382	Registre Multicentrique	Exposition aux animaux 30,4% Exposition à la poussière 70,7% Exposition à la moisissure 44,0%
Algérie, Centre algérien Notre étude N=150	Descriptive Prospective	ASNC Exposition aux animaux 76,7% Oiseau 32,7% Chat 19,3% Chien 12%. Exposition à la poussière 70,7% Exposition à la moisissure 44,0%
		ASNC SDG

2. Caractéristiques de la maladie asthmatique avant prise en charge :

2.1. Ancienneté de l'asthme

Pour l'ensemble des malades ASNC, Le début de la maladie est très ancien, elle évolue depuis plus de 20ans chez 42,7% de notre série avec une moyenne de $18,5 \pm 12,5$ ans .il y a une différence statistiquement significative entre les deux sexes ($p < 0,01$). On note une évolution plus longue chez la femme avec une médiane de 16,0ans de différence.

Concernant les AS vrai, Le début de la maladie est très ancien aussi, elle évolue depuis plus de 20ans chez 41,5% avec une moyenne de $22 \pm 10,9$ ans

une étude algérienne rétrospective de 48 patients d'asthme difficile(143) a mis en évidence une durée moyenne d'évolution de l'asthme de 14 ans .

Cette notion de durée de l'ancienneté et l'âge de début de l'asthme aux alentours de l'adolescence est retrouvé dans plusieurs études (**Tableau 119**).

Tableau 119 : Comparaison de l'ancienneté de l'asthme selon les études

Etude	Type de l'étude	Ancienneté moyenne (ans)
ENFUMOSA(147), 2003 N=321	Observationnelle transversale	$20,8 \pm 2,5$
Royaume–uni(19), 2006 N=382	Registre Multicentrique	Age au diagnostic 17ans
Espagne(148), 2011 N=36649	Observationnelle transversale	27,9
France, COHORTE FRANÇAISE D'ETUDE IDEAL(149), 2015 N=129	Descriptive Transversale	55% (>25ans)
Belgique, BSAR(17) 2009-2014 N=350	Registre Multicentrique	31% (40ans)
Italie SANI(162), 2016 N=437	Registre Multicentrique	$32,4 \pm 17,1$ 38,2% (Début tardif)
Italie RITA(18), 2011-2014 N=493	Registre Multicentrique	34,4ans 30% (>40ans)
Eude américano -anglaise SARP(150),2000 N=856	Descriptive Transversale	$25,0 \pm 14,0$ (Age au début : 16 ± 16)
Maghreb(141)2015-2016 N=793	Descriptive Prospective	16 ans (6-32ans)
Maroc EL HACHIMI(143), 2014- 2015 N=119	Rétrospective Descriptive	Age au début : 20ans

Bénin(177), 2013 N=213	Descriptive Transversale	61,7% (>12ans)
Maghreb(141)2015-2016 N=793	Descriptive Prospective	Médiane d'ancienneté 15,1 ans
Algérie(143), Oran N=48	Descriptive Rétrospective	Moyenne de l'ancienneté 14 ans
Algérie Centre algérien Notre étude	Descriptive Prospective	18,5±12,5 42,7%(>20ans)
		22±10,9 ans 41,5%(>20ans)

Il existe deux tableaux cliniques dans l'asthme sévère celui à début précoce dans l'enfance et celui à début tardif entre l'adolescence et l'âge adulte. Ce qui suggère que probablement différents mécanismes immunologiques peuvent être incriminés et être l'origine des phénotypes différents.

l'étude SARP (150) a démontré que Les sujets souffrant d'asthme sévère d'apparition tardive étaient plus âgés, mais avaient une durée de la maladie significativement plus courte que ceux souffrant d'asthme d'apparition précoce.

Dans la série de Santos Bahd d'AS réalisée au Bénin(177), les sujets ayant déclaré leur asthme après l'âge de douze ans ont eu un risque 2,97 plus significatif de développer un asthme sévère.

Dans une étude transversale réalisée chez des sujets souffrant d'asthme sévère, ceux souffrant d'asthme à début précoce, avant l'âge de 12 ans, avaient significativement plus de sensibilisation allergénique et de symptômes allergiques par rapport à ceux souffrant d'asthme tardif : 98 contre 76 % (178).

2.2. Comorbidités : atopiques et non atopiques :

Selon le protocole de l'étude qui suit les recommandations du GINA, nous avons procédé à une évaluation clinique et para clinique pluridisciplinaire de tout l'échantillon à la recherche de comorbidités retrouvées dans la littérature.

Cette évaluation a montré une sous-estimation de la prévalence des comorbidités de l'asthme sévère dans notre échantillon

Plusieurs comorbidités retrouvées à l'interrogatoire ont vu leurs chiffres augmenter après un avis spécialisé

Ces résultats confirment la nécessité d'appliquer pour l'asthme sévère les recommandations GINA, qui préconisent un bilan spécialisé pour tous les facteurs de risques de comorbidités en rapport avec l'AS.

Par ailleurs, la maladie asthmatique n'est pas figée dans le temps et doit être réévaluée plusieurs fois au cours de son évolution.

1.2.1 . Atopie :(rhinite allergique, conjonctivite allergique allergie alimentaire, eczéma)

- Atopie familiale

Dans notre série d'ASNC plus de trois quart de nos patients 79,3 % avait des antécédents d'atopie familiale, et 63,4% chez les AS vrai. plus fréquentes que ceux du registre anglais d'ASNC 50,5% (19).

Ces résultats sont probablement en rapport avec des caractéristiques de population, de climat, et de qualité de prise en charge différente.

Pour l'équipe de Ten Brinke et al (179), l'antécédent familial d'asthme a été significativement associé aux exacerbations étendues parmi les sujets souffrant d'asthme sévère.

-Atopie personnelle

L'atopie personnelle est retrouvée chez 88,7% de nos cas d'ASNC et 82,9% des AS vrai.

ASNC : La **rhinite allergique** est notée dans 85,3% (prédominance de la rhinite allergique persistante modérée à sévère 58,4%) suivie de la conjonctivite allergique 45,3% et l'allergie alimentaire 21,3% puis l'eczéma 8%.

AS vrai :la rhinite allergique est aussi en tête de file avec 78%, suivi de la conjonctivite allergique 56,1%, puis allergie alimentaire 14,6%, et l'eczéma 9,8%.

Dans l'ensemble des études suscitées, l'atopie personnelle est retrouvée dans plus de 50% avec quelques différences qui peuvent être en rapport avec la qualité l'environnement, le micro-climat .et un point commun entre les différentes études est celui de la rhinite allergique qui est sur la première marche du podium des maladies allergiques. (**Tableau 120**)

Tableau 120 : Comparaison de l'atopie personnelle selon les études

Etude	Type de l'étude	Atopie personnelle
Royaume-Uni (19), 2006 N=382	Registre Multicentrique	57,3% Rhinite allergique 65,6% Eczéma 27%
France, COHORTE FRANÇAISE DE L'ETUDE IDEAL(149),2015 N=129	Descriptive Transversale	53,3% Rhinite allergique 41%
Belgique, BSAR (17), 2009-2014	Registre Multicentrique	70%

N=350		
Italie, SANI (162), 2016 N=437	Registre Multicentrique	70,7% Rhinite allergique 44,6% Allergie alimentaire 8,7% Eczéma atopique 9,6 %.
Italie, RITA (18), 2011- 2014 N=493	Registre Multicentrique	Rhinite allergique 62,4 % Conjonctivite allergique 30,2 %.
Japon (151), 2014- 2015 N=16107	Descriptive Rétrospective	70,2% rhinite allergique Dermatite atopique 11,3%
Notre étude N=150	Descriptive Prospective	ASNC : 88,7% Rhinite 85,3% Conjonctivite allergique 45,3% Allergie alimentaire 21,3% Eczéma 8%. ASNC SDG : 82,9% Rhinite allergique 78%, Conjonctivite allergique 56,1%, Allergie alimentaire 14,6% Eczéma 9,8%.

Cette notion d'atopie personnelle est importante à rechercher et plusieurs études ont mis la relation entre l'atopie et la sévérité de l'asthme :

Une polysensibilisation avec association de plusieurs comorbidités allergiques est probablement un phénotype à part entière dans lequel l'asthme est le plus souvent sévère(94).

De plus, les patients avec un asthme difficile atopiques, en particulier ceux avec des IgE spécifiques aux acariens ou aux cafards, avaient un risque >10 fois plus élevé d'exacerbations fréquentes par rapport aux patients non atopiques (179).

L'étude de Rouatbi Tunisie et al(180) a démontré que la présence d'une atopie était associée à un score symptôme clinique et une atteinte fonctionnelle respiratoire plus sévère chez les asthmatiques. Il est possible que l'éviction allergénique dans cette population permette de réduire la fréquence des asthmes sévères.

Par contre un certain nombre de résultats de l'étude ENFUMOSA en Europe(147) suggèrent que l'atopie est moins importante en tant que prédicteur du développement d'un asthme sévère. Il a été suggéré que les infections à répétition plutôt que l'allergie peuvent avoir un rôle pathogénique dans le développement de l'asthme sévère et les analyses des différents marqueurs de l'atopie ont montré que cela était inversement lié à la sévérité de l'asthme.

Les résultats de l'étude SARP(150) montrent des réponses allergiques réduites dans l'asthme sévère par rapport à ceux atteints d'une maladie moins sévère.

1.2.2 Rhinosinusite chronique :

Tableau 121 : Comparaison de la rhino-sinusite chronique et les antécédents chirurgicaux de polyposes naso-sinusiennes selon les études

Etude	Type de l'étude	Rhino-sinusite Chronique	ATCDS chirurgicaux de polypose naso-sinusiène
Royaume-Uni(19),2006 N=382	Registre Multicentrique	51%	55%
SARP (150) Eude américano –anglaise, , 2000 N=856	Descriptive Transversale	-	27%
France,COHORTE FRANÇAISE DE L'ETUDE IDEAL (149),2015 N=129	Observationnelle transversale	31,8%	
Belgique, BSAR (17),2009-2014 N=350	Registre Multicentrique	49%	19%
Italie ,RITA(18),2011-2014 N=493	Registre Multicentrique	37,9%	30,2%
Italie, SANI(162)2016 N=437	Registre Multicentrique	42,6%	
Japon(151) , 2014-2015 N=16107	Descriptive Rétrospective	15,4%	1,3%
Notre étude N=150	Descriptive Prospective	ASNC 28,0%	13,3%
		ASNC SDG34,1%	12,2%

La majorité des études cité plus haut (**Tableau121**) objective nt une relation étroite entre les polyposes nasales et l'asthme sévère)

De plus, il a été suggéré que la sinusite chronique joue un rôle causal dans l'asthme difficile à contrôler. Des études cliniques et expérimentales indiquent que l'inflammation nasosinusienne peut entraîner une aggravation de la maladie des voies respiratoires inférieures , potentiellement induite par un écoulement post-nasal, un réflexe naso-bronchique ou des médiateurs inflammatoires(181),(95).

2.2.3. Sd de Widal :

Dans l'étude TENOR⁽¹⁶⁾, Il a été noté que les patients atteints d'une maladie respiratoire exacerbée par l'aspirine (AERD), qui se caractérise par une sensibilité à l'aspirine, un asthme persistant sévère, une sinusite éosinophile hyperplasique chronique étendue et la formation de polypes nasaux, présentent un risque particulièrement élevé d'exacerbation de l'asthme facteur de risque de l'asthme sévère. Ces résultats suggèrent que la sensibilité à l'aspirine est associée à une sévérité accrue de l'asthme et à un éventuel remodelage des voies respiratoires supérieures et inférieures

Selon ENFUMOSA(147), la survenue d'un tel asthme intolérant à l'aspirine (AIA) semble plus fréquente chez les sujets souffrant de formes sévères d'asthme.

Tableau 122 : Comparaison du SD de Widal selon les études

Etude	Type de l'étude	SD de Widal
Royaume-Uni (19), 2006, N=382	Registre Multicentrique	9,5%
France COHORTE FRANÇAISE DE L'ETUDE IDEAL (149), 2015 N=129	Observationnelle transversale	13,1%
Belgique, BSAR(17), 2009- 2014 N=350	Registre Multicentrique	8,0%
Notre étude N=150	Descriptive Prospective	ASNC 10,7%
		ASNC SDG 19,5%

2.2.4. Troubles et Apnée du sommeil :

Dans notre série, la fréquence de l'apnée du sommeil est de 17,3% chez les ASNC et de 17,1% chez les AS vrai. Les patients asthmatiques seraient plus susceptibles de développer des symptômes du SAOS que les membres de la population générale et en particulier chez les AS. Certaines études ont mis en évidence des fréquences plus élevées (**Tableau 123**).

Tableau 123 : Comparaison du syndrome d'apnée du sommeil selon les études

Etude	Type de l'étude	Apnée du sommeil
France, COHORTE FRANÇAISE DE L'ETUDE IDEAL (149), 2015 N=129	Observationnelle Transversale	21,0%
FASE –CPHG (160) 2016- 2017 N=1502	Observationnelle, prospective, transversale, multicentrique,	11,0%
Japon(151) 2014-2015 N=16107	Descriptive Rétrospective	14,0%
Canada (101), 2009 N=78	Descriptive Transversale	88 % patients souffrant d'asthme sévère, 58 % patients souffrant d'asthme modéré, 31 % témoins sans asthme
Notre étude N=150	Descriptive Prospective	ASNC 17,3%
		ASNC SDG 17,1%

Les troubles du sommeil étaient fréquents dans la série de Omarjee et al(182) sur un groupe d'AS : ronchopathie 88 % ,somnolence diurne 62 % , insomnie (72 % , micro-éveils 82 % et Rapid Eye Movement (REM) 42 % .

Le syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) est considéré comme un facteur de risque indépendant d'exacerbation de l'asthme ,ce que suggèrent des données récentes de la littérature Alkhalil (102). Sans relation direct prouvée avec l'asthme sévère

Les mécanismes proposés pour conduire à l'aggravation du contrôle de l'asthme chez les patients atteints de SAOS concomitant comprennent la bronchoconstriction réflexe neuromécanique, le reflux gastro-oesophagien, l'inflammation (locale et systémique) et l'effet indirect sur la dyspnée de la dysfonction cardiaque induite par le SAOS

D'après les données de la littérature , le SAOS surtout chez le sujet obese semble associé à un moins bon contrôle de l'asthme(183). Dans notre étude cette relation n'a pas pu être démontrée probablement en raison du faible échantillon de patients avec SAOS

2.2.5. Reflux gastro-oesophagien :

Nous avons retrouvé le RGO dans 48,7% des ASNC et 31,7%, Cette fréquence est proche à celle retrouvée dans la littérature (**Tableau 124**)

Tableau 124 : Comparaison du RGO selon les études

Etude	Type de l'étude	RGO
Royaume-Uni(19),2006 N=382	Registre Multicentrique	41,4%
SARP(150),2000 N=856	Descriptive Transversale	41,0%
France COHORTE FRANÇAISE DE L'ETUDE IDEAL (149),2015 N=129	Observationnelle Transversale	35,6%
Belgique, BSAR (17), 2009-2014 N=350	Registre Multicentrique	36,0%
Italie, RITA(18),2011-2014 N=493	Registre Multicentrique	42,1%
Japon(151)2014-2015 N=16107	Descriptive Rétrospective	30,1%
Notre étude N=15	Descriptive Prospective	ASNC 48,7%
		ASNC SDG 31,7%

Le tiers ou plus des populations AS des différentes études ont un RGO.

Le RGO pourrait être un facteur aggravant de l'asthme ce qui a été démontré dans notre analyse multivariée (OR=6,24) et sa prise en charge améliore le contrôle de ce dernier.

Ce qui a été démontré dans une revue critique de la littérature(184) : une meta-analyse qui reprenait les essais ayant évalué l'efficacité du traitement médical du RGO sur l'asthme. Douze études correspondant à un total de 326 patients ont été colligées dans ce travail. Les auteurs de l'article concluaient que le traitement médical du RGO améliorait les symptômes d'asthme, diminuait le recours aux médicaments de l'asthme, mais n'avait pas d'effet sur les paramètres fonctionnels respiratoires.

D'autre part la maladie asthmatique peut aggraver le RGO(98) d'une part, les médicaments de l'asthme comme la théophylline, les bêta2-mimétiques et surtout les corticoïdes semblent associés à une majoration des épisodes de RGO, peut-être en raison de leur action sur la relaxation du sphincter du bas de l'œsophage .

2.2.6. Obésité

L'obésité est retrouvée dans 34,7% de nos patients ASNC répartis en : obésité modérée 21,3%, obésité sévère 8,7%, obésité morbide 4,7% et 28% des patients en surpoids.

Avec un IMC moyen de $29,2 \pm 16,1 \text{ kg/m}^2$, avec une prédominance féminine statistiquement significative.

Pour les AS vrai ,le pourcentage d'obèses est plus élevée 61,0 % ,l'IMC moyen est de $27,3 \pm 5,0 \text{ kg/m}^2$,pour la gente masculine il est de $26,7 \pm 6,0 \text{ kg/m}^2$,et la gente féminine il est de $29,1 \pm 5,9 \text{ kg/m}^2$,sans différence statistiquement significative , $P=0,247$ (NS).

Cette tendance à l'obésité et au surpoids est retrouvée dans plusieurs études (**Tableau 125**) :

Tableau 125 : Comparaison de l'obésité selon les études

Etude	Type de l'étude	Obésité
Royaume-Uni(19) , 2006 N=382	Registre multicentrique	IMC : 28 kg/m ² (24,3-32,4)
USA, TENOR (16), 2001 N=4756	Prospective observationnelle multicentrique	IMC : $30,4 \pm 7,73 \text{ kg/m}^2$
Espagne(148), 2011 N=36649	Observationnelle transversale	IMC : 30,4 kg/m ²
France COHORTE FRANÇAISE DE L'ETUDE IDEAL (149),2015 N=129	Observationnelle Transversale	26,3%
Italie SANI(162) , 2016 N=437	Registre Multicentrique	IMC : $26,2 \pm 5,0 \text{ kg/m}^2$ <18,6 kg/m ² :1,6 % 18,6-24,9 kg/m ² :43,5 % 25-29,9 kg/m ² :35,0 % ≥30 kg/m ² :19,9 %
ENFUMOSA (147),2003 N=321	Observationnelle transversale	Homme $26,5 \pm 4,2 \text{ kg/m}^2$ Femme $27,2 \pm 6,0 \text{ kg/m}^2$

Japon(151),2014-2015 N=16107	Descriptive Rétrospective	5%
Maghreb (141)2015-2016 N=793	Descriptive Prospective	26,6 ± 10,2 kg/m
Notre étude N=150	Descriptive Prospective	ASNC 34,7% 29,2 ± 16,1kg/m ²
		ASNC SDG 61,0 % IMC moyen 27,3 5,0kg/m ² , H: 26,7±6,0kg/m ² F: 29,1±5,9kg/m ² P=0,247 (NS)

Dans la série japonaise(151), l'obésité n'est retrouvée que dans 5% des asthmatiques sévères qui pourrait être dû probablement à la différence du régime alimentaire et le mode de vie et la prévalence de l'obésité dans la population japonaise

Bien que les études soient moins nombreuses dans ce domaine, il semble exister des données qui suggèrent que l'obésité contribue à l'augmentation de la sévérité de l'asthme(185).

Plusieurs études ont démontré que l'asthme et un IMC élevé est un facteur qui favorise le mauvais contrôle :

En analysant les données de la cohorte espagnole(148), l'obésité s'est avérée être un facteur de risque de maladie non contrôlée. Les rapports de Mosen et al(186) ont trouvé que plus l'IMC était élevée, plus il est associé à un mauvais contrôle de l'asthme.

En Algérie, Pr Bougrida(187), a comparé les données cliniques et fonctionnelles de deux groupes d'asthmatiques, le premier groupe avec un IMC supérieur à 30 et un tour de taille supérieure aux normes et le deuxième avait un IMC inférieur à 30. Il retrouvait Soixante-huit pour cent des patients du groupe 1 étaient mal contrôlés

L'enquête d'Afrite et al(188) a noté que les sujets en surpoids et ceux obèses avaient significativement plus de risque d'avoir leur asthme non contrôlé que ceux ayant un poids normal ou étant maigres.

Pour la cohorte TENOR⁽¹⁶⁾, les patients adultes âgés de plus de 18 ans, il a été constaté que les modifications du poids corporel affectaient le contrôle et l'exacerbation de l'asthme.

D'autres études sont à l'association de l'asthme sévère avec une augmentation de l'indice de masse corporelle, en particulier chez les femmes :

En Algérie, Chabati (étude non publiée) a montré sur une série de nombre de 160 malades, 90% des asthmatiques avec obésité massive, et 75 % des asthmatiques

ayant une obésité sévère étaient non contrôlés. 53.4 % des asthmatiques avec une obésité modérée étaient partiellement contrôlés.

L'étude de Haldar et al(22), qui analysait le profil de patients asthmatiques légers à sévères vus en soins primaires ou secondaires, un sous-groupe de patients obèses, de sexe féminin, sans inflammation à éosinophiles a été mis en évidence .

L'étude de Moore et al (21) menée chez des patients atteints d'asthme sévère comparativement à des patients ayant un asthme léger à modéré, retrouve également un sous-groupe de patients obèses, qui sont le plus souvent des femmes souffrant d'asthme d'apparition tardive, non atopique .

Il est possible que cela représente un effet des hormones sexuelles interagissant avec les glucocorticostéroïdes sur le métabolisme des graisses et des glucides et sur le statut électrolytique. Cependant, ceci est spéculatif à l'heure actuelle et des recherches supplémentaires sont nécessaires pour étayer l'explication de cette observation

L'obésité peut être la conséquence du traitement; La corticothérapie au long cours chez les sujets asthmatiques sévères et les cures répétées de corticothérapie orale (≥ 4 par an), quelle que soient leur durée et la posologie utilisée, sont ainsi des facteurs de risque d'obésité chez les sujets asthmatiques et cette obésité va devenir un facteur aggravant de l'asthme(189).

Dans notre série, 6,7% de nos patients sont sous CSO et 60% sont en surpoids ou obèses.

-Impact fonctionnel de L'obésité chez l'asthmatique

- Par son Impact sur la fonction respiratoire dans l'asthme.
- L'obésité est associée à des anomalies de la fonction respiratoire incluant une diminution du volume de réserve expiratoire (VRE) et de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF), sans modification de la capacité pulmonaire total , une diminution de la compliance avec une augmentation des résistances pulmonaires(190)(191)

-Obésités et autres comorbidités

L'asthme et l'obésité partagent des comorbidités communes comme le reflux gastro-œsophagien (RGO) et le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS). En effet, l'obésité augmente d'un facteur 1,5 à 2 le risque de développer un RGO et est considérée comme un facteur de risque majeur du développement et de la progression du SAOS(69).La recherche de ces 2 comorbidités à l'interrogatoire est primordiale chez les sujets obèses asthmatiques selon les directives du GINA⁽¹⁴⁾.

Par contre, Certains auteurs n'ont pas retrouvé une sévérité plus importante de l'asthme en cas de surpoids ou d'obésité mais ont par contre constaté une réduction de

la réponse aux traitements de fond comportant une corticothérapie inhalée, ce qui, de fait se traduit par une plus grande difficulté à contrôler la maladie(192).

2.2.7. Obésité abdominale :

Nous avons retrouvé cette obésité abdominale chez 69,3% de nos patients ASNC ,et chez 48,8% de nos ASNC SDG. Ce paramètre est peu étudié, mais il a probablement un rapport avec le non contrôle.

En Algérie, Pr Bougrida(193), a démontré que L'obésité abdominale est un bon indicateur de l'inflammation dans le phénotype d'asthmatique obèse.

L'étude de l'équipe de Iv et al(194) a montré que dans un groupe d'adultes souffrant d'asthme non contrôlé, l'augmentation de l'adiposité abdominale, comme indiqué par le tour de taille (WC) et le rapport taille/hanche (WHtR) était associée à un moins bon contrôle de l'asthme par ACT. De plus, l'association WHtR est restée significative même après ajustement pour l'IMC.

Ce qui ouvre une piste de recherche sur ce type d'obésité et évaluer son impact sur la prise en charge l'asthme.

2.2.8 .HTA et diabète et Sd métabolique :

Tableau 126 : Comparaison de l'HTA et le diabète selon les études

Etude	Type de l'étude	HTA	Diabète
France COHORTE FRANÇAISE DE L'ETUDE IDEAL (149),2015 N=129	Observationnelle Transversale	26,3%	10,8%
Fase-CPHG(160) 2016-2017 N=150	Observationnelle Prospective transversale Multicentrique	25%	10%
Japon(151),2014-2015 N=16107	Descriptive Rétrospective	22,5%	19,1%
Omarjee (182),2015-2016 N=314	Descriptive Transversale	73%	55%
Notre étude N=150	Descriptive Prospective	ASNC 32%	ASNC 22%
		AS vrai 39 %	ASNC SDG29,3 %

Les désordres métaboliques doivent également être dépistés compte tenu d'une association significative entre les pathologies métaboliques et l'asthme, en particulier chez le sujet obèse (183).

L'étude de Ahmed et al(195) a démontré que les Gluco-corticoides ont des effets sur tous les tissus impliqués dans le métabolisme du glucose et des lipides (foie, muscles,

tissu adipeux et pancréas). Il a été montré que le recours à plus de 4 cures de CSO/an augmente le risque de survenue d'obésité et de diabète chez les asthmatiques.

- Les glucocorticoïdes stéroïdiennes sont susceptibles de stimuler de manière plus ou moins puissante le récepteur aux minéral corticoïdes, et de ce fait induire une rétention hydrosodée accompagnée d'hypokaliémie et favoriser la survenue d'une HTA selon l'étude de l'équipe Atul PATHAK et al(196).

Une méta-analyse de 21 études basées sur le cortisol urinaire de 24 heures et treize études basées sur le cortisol basal ont révélé que la fluticasone à des doses > 800 µg/jour altérerait la fonction surrénalienne de manière plus importante que les autres CSI (béclométasone, budésonide ou triamcinolone). Par ailleurs, elles révèlent que la fluticasone à la dose de 1000 µg avait le même effet sur l'axe corticotrope que 10 mg/jour de prednisolone PO(197).

- À l'inverse, l'asthme peut apparaître plusieurs années après le diabète. La recherche actuelle a montré que le poumon diabétique est le site de changements microangiopathiques tout comme le cœur et le rein. Des modifications pulmonaires induites par le diabète augmentent l'inflammation bronchique et le risque de maladies obstructives comme l'asthme.(198)

. L'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie contribuent à l'hyperréactivité bronchique et au remodelage des voies respiratoires. Le syndrome métabolique est un facteur de risque d'asthme et est associé à une fonction pulmonaire altérée(183).aucune n'a été publiée entre le diabète et maladie métabolique et l'asthme sévère

2.2.9. Les dilatations de bronches :

D'après les dernières recommandations GINA, la TDM thoracique fait partie des explorations des asthmes sévères non contrôlés.

Nous avons retrouvé des dilatations de bronches dans 17,3% de nos patients ASNC après des TDM thoracique systématique, et dans 24,4% des AS vrai.

ce qui se rapproche avec le registre Belge des ASNC BSAR⁽¹⁷⁾ et l'étude italienne SANI (162)qui ont retrouvé tous les deux une fréquence de 16%.

D'autres images ont été objectivés comme l'épaississement de la paroi bronchique 17,3%, piégeage expiratoire 8 % t une Impaction mucoide 7,3 %. (**Tableau 127**)

Tableau 127 : Comparaison des dilatations de bronches selon les études

Etude	Type de l'étude	Dilatations de bronches
Belgique, BSAR (17), 2009-2014 N=350	Registre Multicentrique	Dilatations de bronches 16%
Italie ,SANI(162), 2016 N=437 Registre	Registre Multicentrique	Dilatations de bronches16%

Multicentrique		
Algérie, Centre algérien Notre étude N=150	Descriptive Prospective	ASNC Dilatations de bronches 17,3%
		ASNC SDG Dilatations de bronches 24,4%

Dans l'étude de GUPTA (110):. Une étude rétrospective récente de sujets asthmatiques « difficiles » a montré que l'épaississement de la paroi bronchique, la bronchectasie et l'emphysème étaient des observations courantes chez les patients asthmatiques sévères, et qu'un VEMS/CVF post-bronchodilatateur réduit prédisait la présence d'un épaississement de la paroi bronchique ou d'une bronchectasie

Dans l'étude d'Hoshino(199), Il a été rapporté que les patients souffrant d'asthme plus sévère avaient une plus grande épaisseur de paroi des voies respiratoires que ceux avec un asthme léger et modéré

2.2.10. Anxiété et dépression :

Les troubles psychologiques de type anxiété et dépression diagnostiquée par le test HAD, complété éventuellement par un avis spécialisé en psychologie et /ou psychiatrie retrouvés dans notre série sont de l'ordre de 27,3% pour les ASNC et de 29,3% des AS vrai ,dépassant légèrement les fréquences retrouvées dans l'étude BSAR (17) et au Japon ⁽¹⁴⁷⁾ avec respectivement 19% et 22%. Ces deux études ont cherché l'anxiété et la dépression que dans les antécédents, sans utiliser une échelle ou un questionnaire.

Dans la cohorte française de l'étude IDEAL(149), l'anxiété et la dépression ont été signalées chez 29,4% des cas .

Dans une étude Algérienne de Iahjaden (non publiée), sur une cohorte d'asthmatique tout stade confondu, retrouve la dépression chez 75% des asthmatiques, et l'anxiété chez 99% des patients. Cette différence significative avec notre série et peut être due à la différence d'échantillon de la méthodologie et les échelles utilisées.

Tableau 128 : Comparaison de l'anxiété et la dépression selon les études

Etude	Type de l'étude	Anxiété /dépression
Belgique, BSAR (17), 2009-2014 N=350	Registre Multicentrique	Anxiété et dépression 19%

France Cohorte française de l'étude Ideal (149),2015 N=129	Observationnelle Transversale	Anxiété et dépression 24,9%
Japon (151),2014-2015 N=16107	Descriptive Rétrospective	Anxiété et dépression 22%
Algérie Ihajdaden2016-2017,N=300 Quelque soit le stade	Descriptive Transversale	Anxiété 99% Dépression 75%
Algérie, Centre algérien Notre étude N=150	Descriptive Prospective	ASNC Anxiété et dépression 27,3%
		ASNC SDG Anxiété et dépression 29,3%

Les patients asthmatiques sont à risque de morbidité psychiatrique, l'anxiété et la dépression étant les plus communes. L'asthme affecte de manière significative le bien être psychologique et social vu son impact sur la vie quotidienne des patients, réciproquement les facteurs psychologiques peuvent être à l'origine d'exacerbations et de mauvais contrôle.

Il a été démontré dans l'étude de BRINKE et al (179) que plusieurs facteurs psychosociaux sont liés à un mauvais contrôle de l'asthme et à des crises d'asthme sévères.

Les ASNC prennent de fortes doses de glucocorticoïdes qui agissent sur la CRH (corticotropin releasing hormon) et par conséquent sur le développement de la dépression et de l'anxiété et la modification de leur intensité.

2.3. Valeurs spirométriques :

Tableau 129 : Comparaison des valeurs spirométriques selon les études

Etude	Type de l'étude	Pré-bronchodilatation	Post-bronchodilatation	Reversibilité >12%
Royaume-Uni (19), 2006 N=382	Registre multicentrique	VEMS : 1,90±0,8L 64,0±23,1% CVF : 3,05±1,0L 80,6±19,8%	VEMS 2,18±0,88L 73,6±24,2% CVF : 3,29±1,06L 87,4±19,1% Tiffeneau : 65,0±14,6%	
Eude américano - anglaise,SARP (150),2000	Descriptive Transversale	VEMS : 62 ± 22% CVF : 77 ± 20% VEMS / CVF (%) : 65 ± 13	VEMS 77 ± 21% CVF : 91 ± 18% Variation maximale du VEMS : 20±24%	61% des patients

N=856				
USA, TENOR (16), 2001 N=4756	Observationnelle Prospective Multicentrique	VEMS : 74,2 ± 23,45% ≤60 % : 27,8% >60 % à <80 % : 31,6% ≥80 % : 40,6%	VEMS 79,0±23,08%	
Espagne (148), ,2011 N=36649	Observationnelle Transversale	VEMS< 80% : 82,5%		
France COHORTE FRANÇAISE DE L'ETUDE IDEAL (149) ,2015 N=129	Observationnelle Transversale	VEMS moyen 69% VEMS/CVF moyen 0,68% Réversibilité>12% : 40%		40% des patients
Belgique BSAR (17), 2009-2014 N=350	Registre multicentrique	VEMS : 68±1,2% CVF : 89 ± 1,1% VEMS/CVF : 63 ± 0,7% Réversibilité : 11 ± 0,8%		
Italie ,SANI(162) , 2016 N=437	Registre Multicentrique	VEMS : 71,4 ±20,2% CVF : 85,7± 21,1% VEMS/CVF : 65,3 ±14,2%		
ENFUMOSA (147),2003 N=321	Observationnelle Transversale	VEMS : 71,8±23,1% CV : 94,1±21,1% Tiffeneau : 79,9±16,6%	VEMS : 80,9±24,1%	
Italie RITA(18), 2011-2014 N=493	Registre Multicentrique	VEMS : 75,1%		
Notre étude N=150	Descriptive Prospective	ASNC VEMS : 59,7±13,4% 1,8±0,6 L CVF : 74,8±14,2% 2,6±0,8 L Tiffeneau : 65,7±7,3% VEMS<80% : 99,4%	ASNC VEMS : 70,2±15,7% 2,1±0,7L CVF :82,8±15,1% 2,9±0,9L Tiffeneau : 70,2±10,2% VEMS<80% : 66%	54%
		AS vrai VEMS : 50,5±12,7%	ASNC SDG VEMS : 58,0±13,8%	

		1,43±0,6l CVF : 67,9±14,4% 2,3±0,8l Tiffeneau : 62,0±8,4% VEMS<80% 100,0%	1,6±0,6l CVF : 73,9±15,5% 2,5±0,9l Tiffeneau : 64,3±10,7% VEMS<80% 95,1%	26,8%
--	--	--	--	-------

2.3.1. VEMS :

L'analyse de la littérature comparative du VEMS pré et post bronchodilatation, se rapproche du registre anglais D'ASNC(19) et de l'étude SARP(150).

On note cependant que toutes les valeurs sont rapportées en pourcentage et non en valeur absolue.

L'analyse multivariée montre que le VEMS <60% et un facteur de risque indépendant pour l'asthme sévère vrai avec un odds ratio =4,42 ; et il est aussi un facteur de mauvais pronostic selon la courbe de ROC.

Les différences entre les valeurs moyennes spirométrique des différentes études suggèrent qu'en dépit du fait que tous ces patients répondaient à la même définition de l'asthme sévère non contrôlé (VEMS <80%), les patients n'avaient pas tous le même profil, en rapport avec la sévérité de la maladie. Ce qui suggère une éventuelle classification en sous-groupes avec des phénotypes fonctionnels particuliers.

Cette hypothèse doit être confirmée par des futures études.

2.3.2. Réversibilité du VEMS :

Nous avons retrouvé chez notre population d'étude une réversibilité > 12% dans 26,8 % des bien inférieur à celle des ASNC qui est retrouvée dans plus de la moitié des cas (54%), ce qui se rapproche de la fréquence de la réversibilité dans l'étude SARP(150) américano-anglaise (61%). Dans la cohorte française de l'étude IDEAL(149), la réversibilité > 12% n'est retrouvée que dans 40% des cas.

Nous pouvons conclure que L'ampleur de cette réversibilité ,n'est pas un critère de la sévérité de la maladie, ceci a été mis en évidence dans l'étude SARP(150) qui a démontré que la réversibilité était corrélée au niveau d'obstruction des voies respiratoires de base et non la gravité de la maladie en soi.

La VEMS est un facteur de gravité de la maladie alors que la réversibilité ne l'est pas.

-dans la série des ASNC SDG, nous retrouvons % des patient fumeur et ex-fumeur avaient un VEMS réversibilité ≤ 12%, ce qui nous pose la problématique si c'est des asthmes vieillissants, ou un ACOS.

2.3.3. Autres valeurs spirométrique :

La majorité des études ceux sont intéressées essentiellement à un paramètre spirométrique : le VEMS et sa réversibilité. Pour les autres paramètres, aucune étude n'a retrouvé une relation significative avec la maladie (**Tableau 129**).

Dans notre échantillon, nous avons trouvé que l'indice de Tiffeneau pré-bronchodilatation < 66 % est un facteur de mauvais pronostic selon la courbe de ROC. Ce qui peut être une piste de recherche.

2.4. Biologie :

Dans notre population d'étude, nos patients avait un taux d'éosinophile sanguin supérieur à 150 cellules/mm³ dans 84% pour les ASNC et dans 78,1% des ASNC SDG

Tableau 130 : Comparaison des taux d'éosinophilie selon les études

Étude	Type de l'étude	Eosinophilie
Royaume-Uni(19)i, année 2006 N=382 Registre multicentrique	Registre Multicentrique	Moyenne : 300 cellules /mm ³ (250/mm ³ - 1100/mm ³)
Cohorte de l'étude IDEAL(127) ,2014-2015 N= 791	Observationnelle transversale	>150 cellules /mm ³ : 63% >400 cellules /mm ³ : 21%
France COHORTE FRANÇAISE DE L'ETUDE IDEAL (149)2015 N=129	Descriptive Transversale	≥150 cellules/ mm ³ : 66% ≥300 cellules/ mm ³ : 34% ≥500 cellules/ mm ³ : 12%
Italie, RITA (18), 2011-2014 N=493	Registre Multicentrique	Médiane : 300 cellules/mm ³
Italie, SANI(200) , 2016 N=437	Registre Multicentrique	Moyenne : 536,7cellules /mm ³ <150/mm ³ : 20,2% >150/mm ³ : 79,8% >300/mm ³ : 58,8%
ENFUMOSA (147), 2003 N=321	Observationnelle transversale	4,4±5,0 % (Leucocytes : 8,6±3,4 ×10 ⁹ ·L ⁻¹)
Notre étude N=150	Descriptive Prospective	ASNC <150/mm ³ : 16,0% 150-300/mm ³ : 36,7% >300/mm ³ : 47,3%
		ASNC SDG <150/mm ³ : 22,0% 150-300/mm ³ : 22,0% >300/mm ³ : 56,1%

L'asthme est généralement associé à une inflammation des voies respiratoires éosinophiles à médiation Th2, et le taux des éosinophiles sanguins est un marqueur qui permet le typage de cette endotype et ces éosinophiles semble incriminé et joue un rôle dans la sévérité de l'asthme.

Une étude (201) a fourni la preuve que nombre élevé $>400/mm^3$ d'éosinophiles dans le sang est associé à la fois au risque accru d'exacerbations futures de l'asthme, et à des distributions excessives de traitement d'urgence SABA.

Et Selon la série algérienne du Pr Ketfi (non publiée), Une corrélation a été retrouvée entre le taux d'éosinophilie sanguines et la sévérité de la maladie asthmatique. Un seuil de 150 cells/ mm^3 ou plus serait suffisamment sensible pour constituer un biomarqueur associé à une altération de la fonction respiratoire.

L'étude ENFUMOSA(147) a démontré et fourni la preuve que dans l'asthme sévère, la réponse inflammatoire est insuffisamment contrôlée par le traitement. La persistance des éosinophiles dans les expectorations induites et la présence de Leucotriène E4(LTE4) et d'Eosinophile protéine X (EPX) urinaires accrus, malgré un traitement aux corticostéroïdes inhalés et oraux, en est la preuve.

Une autre hypothèse émergeant de l'étude ENFUMOSA est que l'asthme sévère pourrait être caractérisé par une sensibilité diminuée ou sous-optimale aux glucocorticoïdes.

Actuellement selon la revue de la littérature(202) des preuves précliniques et cliniques suggérant l'existence de sous-ensembles d'éosinophiles ayant des rôles fonctionnels potentiellement distincts dans l'asthme ; et présente une hétérogénéité complexe et leur identification permettra l'amélioration du traitement personnalisé de l'asthme éosinophile sévère.

Pour des raisons techniques, l'étude des taux des éosinophiles dans les sécrétions nasales, n'a pas pu être réalisées

2.5. Classification de la sévérité de la maladie :

Trois éléments cliniques, définissent la sévérité de la maladie asthmatique :

- mauvais contrôle des symptômes (ACQ, ACT)
- exacerbation sévère fréquente au moins 2 cures de CS per os (>3 jours) l'année précédente GINA 2018(14)
- exacerbation graves ; au moins une hospitalisation, un séjour en réanimation ou ventilation mécanique

2.5.1. Mauvais contrôle des symptômes :

Dans notre étude 96,7% des patients ASNC ont un ACT non contrôlé .et pour les ASNC SDG 95,1% des patients ont un ACT non contrôlé et 4,9% ont un ACT Partiellement contrôlé.

Selon Chabat (études non publiée), en Algérie, le contrôle est mauvais chez 92,1% des patients dont l'asthme est sévère. SANI(162) a signalé un ACT moyen de $17,2 \pm 5,4$, donc partiellement ou non contrôlé (**Tableau 131**).

2.5.2. Exacerbation sévère :

Dans notre étude 69,3% de nos patients ASNC ont présenté au moins une exacerbation l'année précédente.

Pour les AS Vrai 65,9% ont présenté plus de deux exacerbations l'année précédente.

La comparaison de nos résultats avec la littérature a été difficile car La définition de l'exacerbation a été différente selon les études (19),(203),(148),(17),(18),(151) , on note cependant que ceci se rapproche des résultats de l'étude SARP(150)(tableau...)

- Oran selon l'étude du Pr TERFANI(143) : le nombre moyen d'exacerbations est de 4 par patient et par an (2-7). (**Tableau 131**)

L'étude TENOR (16) démontré que les patients présentant une exacerbation récente étaient de 6 à 8 fois plus susceptibles de connaître une exacerbation future que ceux qui n'ont pas subi une exacerbation récente. Cette notion peut aider dans la détection des patients asthmatiques sévères.

2.5.3. Hospitalisation :

Dans notre étude, 30,7% des patients ASNC avaient été hospitalisé. ; Dont 4,7% ont eu de 5 à 7 hospitalisations et 2,7% des patients admis en réanimation.

La fréquence d'hospitalisation chez les ASNC SDG est de 39,0 %,et 2,4% admis en réanimation.

Les données concernant l'hospitalisation varient d'une étude à l'autre :(19),(149),(148),(17),(18),(151),(142).

Nos admissions au service de réanimation sont inférieures aux autres études, cette différence est probablement au manque d'enquêtes épidémiologiques et de services de réanimations en Algérie.

Pour les hospitalisations, seule les résultats de l'étude marocaine (142)dépassent les notre, les autres études ont des chiffres inferieur, ceci est probablement dû à un parcours de soin mieux organisé du patient asthmatique dans ces pays , ou à des échantillons de malades présentant un asthme plus sévère (**Tableau 130**)

Tableau 131 : Comparaison de la sévérité de la maladie selon les études

Mauvais contrôle des symptômes		
Étude	Type de l'étude	ACT des patients
Italie, SANI (162), 2016 N=437	Registre Multicentrique	ACT moyen de 17,2 ± 5,4.
Algérie, chabati, 2014-2016 N=160	Descriptive Prospective	92,1% des patients AS ACT non contrôlé
Notre étude N=150	Descriptive Prospective	ASNC 96,7% ACT non contrôlé
		ASNC SDG95,1% ACT non contrôlé 4,9% ACT Partiellement contrôlé
Exacerbation sévère		
Étude	Type de l'étude	Exacerbation des patients
Royaume–uni (19), 2006 N=382	Registre multicentrique	86% :plus≥ 1 visite de soins imprévue par an 63 % ont utilisé ≥3 cure de corticoïdes au cours de l'année précédente
Eude américano –Anglaise, SARP(150), 2000 N=856	Descriptive Transversale	54 % ont déclaré ≥ 1 visite de soins imprévue par an. 54% ≥3 rafales de stéroïdes par an
France, Cohorte COBRA (203),2005-2015 N=1081	Observationnelle transversale	31% d exacerbations sévères
Espagne (148), ,2011 N=36649	Observationnelle transversale	Moyenne des exacerbations les 12 derniers mois : 4,3 exacerbations avec moyenne des cures de CSO de 2,4.
Belgique, BSAR (17), 2009-2014 N=350	Registre Multicentrique	Le nombre de cures de cso au cours de l'année précédente était de 2,03.
Italie RITA(18), 2011-2014 N=493	Registre Multicentrique	55,7% exacerbations au cours des 12 derniers mois,
Japon (151) : 2014-2015 N=16107	Descriptive Rétrospective	18,6% 2 exacerbations l'année précédente
Italie, SANI (162)), 2016 N=437	Registre Multicentrique	Exacerbations au cours des 12 derniers mois (0 exacerbation dans 17,4

		%), (1 dans 11,2 %), (2 dans 22,7 %) et (>2 dans 48,7 %).
-Algérie(143), Oran, Terfani année 2014 N=48	Descriptive Rétrospective	le nombre moyen d'exacerbations est de 4/patient/an (2-7).
Notre étude N=150	Descriptive Prospective	ASNSC 69,3% au moins une exacerbation l'année précédente
		ASNC SDG 65,9% ont présenté plus de deux exacerbations l'année précédente
Hospitalisation		
Étude	Type de l'étude	Hospitalisation
Royaume–uni (19), 2006 N=382	Registre multicentrique	18,9% cas avaient déjà été admis en USI
Cohorte française de la courbe IDEAL (149) : France, 2015 N=129	Observationnelle Transversale	12% hospitalisation. Environ 10% intubés pour une exacerbation dans les 12 derniers mois.
Espagne (148), ,2011 N=36649	Observationnelle transversale	Moyenne hospitalisation 1,9.
Belgique, BSAR (17), 2009-2014 N=350	Registre Multicentrique	Nombre d'hospitalisations au cours de la l'année précédente et les trois dernières années était de 0,95
Italie RITA(18), 2011-2014 N=493	Registre Multicentrique	3% des hospitalisations
Japon (151) : 2014-2015 N=16107	Descriptive Rétrospective	1 hospitalisation l'année précédente 3,7%
Maroc, l'étude d'El Hachemi (142), 2014 -2015. N=119	Descriptive Rétrospective	Ces patients avaient comme antécédent, l'hospitalisation antérieure dans un service de pneumologie dans 42 % des cas, le recours aux urgences dans 57 % des Cas
Notre étude Algérie, Centre algérien Notre étude N=150	Descriptive Prospective	ASNC 30,7% hospitalisés 2,7% admis en réanimation
		ASNC SDG 39,0 %, hospitalisés 2,7% admis en réanimation

2.6. Prise en charge thérapeutique :

2.6.1. Médicaments

Tableau 132 : Comparaison du traitement selon les études

Etude	Type de l'étude	Traitement
Royaume–uni(19), 2006 N=382	Registre multicentrique	41,7%CSO d'entretien avec dose de moyenne de 15mg (10- 15mg). La dose moyenne de CSI 2000 µg (dose équivalente au beclométhasone) 37,6% anti-leucotriène 37,9%théophylline
ENFUMOSA (147),2003 N=321	Observationnelle transversale	95,5% dose médiane CSI 1 773 µg 45,5 % la théophylline orale. < 20 % bromure d'ipatropium, cromoglycate de sodium ou nébulisation SABA 32,5% CSO (dose médiane de prednisone 19 mg ; intervalle 4–50 mg.
Eude américano –anglaise, SARP(150), 2000 N=856	Descriptive Transversale	32% CSO utilisés pendant ≥50 % de l'année 98% CSI, 89% LABA 51% anti- leucotriène, 12%omalizumab 18%Théophyllines 20% anticholinergiques
Espagne (148), ,2011 N=36649	Observationnelle transversale	97,5 % CSI 90,0 % LABA 49,5 % anti leucotriène. 28,5 % CSO anticholinergiques 20,8 % et xanthines 9,6 % et parmi les associations les plus courantes CSI-LABA, CSI -LABA –LTRA
Belgique, BSAR (17), 2009-2014 N=350	Registre Multicentrique	CSI dose moyenne équivalente à la beclométhasone 2000, LABA 91% LTRA % 65 Anticholinergique 28% Anti-IgE % 27, Théophylline 22%, CSO 24%
Italie RITA(18), 2011-2014 N=493	Registre multicentrique	97,1 % ont utilisé des CSI (dose 2000 BDP), 93,6 % LABA en association avec des CSI, 53,3

		% des LTRA, 64,1 % des anti-IgE, 10,7 % de la théophylline et 16,0 % des corticoïdes oraux.
Italie, SANI (162), 2016 N=437	Registre Multicentrique	Patients prenant chroniquement des OCS, (64,1%) avec une Dose moyenne d'OCS (équivalents prednisone) (mg) $10,7 \pm 8,3$
Maroc, l'étude d'El Hachemi(142) :. 2014 - 2015.,N=119	Descriptive Rétrospective	100% CSI+LABA
Notre étude N=150	Descriptive Prospective	ASNC 100%CSI à forte dose associée à un LABA \pm L'association la plus fréquente est CSI+LABA+LTRA. 64,4% LTRA est dans 18% LAMA 18%, 6.7% CSO avec une dose moyenne de $2,0 \pm 0,8$ et la 3,3%théophylline.
		ASNC SDG 100% CSI à forte dose en association les plus fréquentes : CSI+LABA+LAMA+LTRA 29,3% CSI+LABA+LTRA+CSO 14,6% CSI+LABA_+LTRA+_Theoph_ 7,3% CSO :14,6% Théophylline :9,8%

- Nos résultats se rapprochent, des résultats internationaux sur l'arsenal thérapeutique et sur les associations de traitement mais diffèrent sur des points :

— La corticothérapie orale est beaucoup moins utilisée dans notre série 6,7% chez les ASNC et un peu plus élevée chez les AS vrai 14,6% avec une dose moyenne est inférieure à 5mg pour les deux. Cette faible dose est peut-être dû à la peur de nos médecins des effets secondaires, c'est un point positif dans notre pratique. En fait, l'étude de Voorham et al(204), évaluant les différentes doses d'OCS et le potentiel d'induire des effets secondaires, suggère de maintenir la dose en dessous de 5 mg/jour afin de réduire autant que possible le risque d'effets secondaires. Par analogie, Volmer et al(205) a rapporté les conséquences de l'utilisation à long

terme des effets secondaires induits par les CSO liés aux doses du stéroïde lui-même.

- Dans notre série l'utilisation de la théophylline est de 3,3% pour les ASNC et de 9,8% pour les ASNC SDG elle est inférieure par rapport aux autres séries, cette faible utilisation est-elle bénéfique pour le patient (vu ses effets secondaires) ou bien c'est une erreur et c'est une arme thérapeutique qu'on délaisse.
- Dans les dernières recommandations de la société de pneumologie de la langue française (206), la théophylline est une arme thérapeutique utilisée s'il n'y a pas d'accès aux autres thérapeutiques.
- On note aussi l'absence d'utilisation de la biothérapie dans notre série, car le produit n'est pas disponible durant la période de l'étude. (**Tableau 132**)

-Selon l'étude de Canonica et al (95): Les patients asthmatiques sévères sont traités, selon la définition de GINA, par ICS à forte dose, mais beaucoup sont également sous CSO, et en raison de la présence de polyposes nasales, ils sont également sous les stéroïdes nasaux : ce groupe est certainement en surutilisation de stéroïdes. Les stratégies thérapeutiques alternatives, comme les agents biologiques agissant sur les deux maladies, peuvent être considérées comme une thérapie de premier choix chez les patients sévères, compte tenu de leur capacité à réduire ou à arrêter l'utilisation de stéroïdes.

2.6. 3. Technique d'inhalation :

Au début de notre étude, dans notre série 32% des patients ASNC avaient une mauvaise technique d'inhalation et les ASNC SDG aussi avaient une mauvaise technique un peu plus du quart 26,8%.

Nous avons retrouvé dans différentes études réalisées sur les asthmatiques en générale qu'environ 50% des patients utilisent mal leurs dispositifs d'inhalation avec des pourcentages variant de 24 % à 91 % (207)(208).

L'étude de l'équipe tunisienne de Loukil et al (209) confirme les difficultés de l'utilisation des dispositifs d'inhalations, en effet, tous les patients font au moins une erreur dans leur technique d'inhalation.

Ces erreurs peuvent être liées aux patients mais aussi à l'éducation thérapeutique(207), des efforts doivent se faire dans les deux sens.

2.6.3 Observance :

L'observance était mauvaise chez 58% de nos patients ASNC (13,3% faible + 44,7% moyenne) et chez 41,4% de nos patients ASNC SDG (7,3% faible + 34,1% moyenne).

L'équipe marocaine d'El Hachemi(142) a eu une mauvaise observance de traitement dans 42,8 % des cas.

Cette notion de compliance est un point important dans la prise en charge de patients ASNC et c'est au médecin d'essayer de rechercher les causes et de les surmonter.

L'équipe de Cochrane et al(210) par une étude observationnelle conduite en France auprès de patients adultes traités depuis au moins trois mois pour asthme persistant. L'observance était évaluée d'après les données du relevé de consommation (RC) de l'assurance maladie, par quantification de la concordance entre prescription et délivrance des traitements en pharmacie, et par l'auto-questionnaire validé de Morisky.

A identifier deux grandes catégories de non-observance à savoir non intentionnelles (ou « accidentelles ») et intentionnelles (ou « délibérées »).

La non-conformité involontaire peut résulter d'une mauvaise communication médecin-patient ou d'un manque de capacité à suivre les conseils.

La non-conformité intentionnelle se produit lorsque le patient sait ce qui est requis mais décide de ne pas le suivre pour un certain degré. Les professionnels de la santé doivent être conscients des divers problèmes qui affectent l'observance chez tous les patients.

Les raisons de la non-observance sont nombreuses et variées et comprennent des facteurs tels que la complexité du traitement, le régime, la voie d'administration, les croyances du patient sur le traitement et d'autres facteurs psychologiques.

Nous n'avons retrouvé aucune étude sur l'observance chez ASNC, en dehors de celle de El Hachemi

2.10 Qualité de vie :

Pendant longtemps les études se sont intéressées uniquement à la mesure de la fonction respiratoire, aux signes cliniques et aux traitements pour étudier l'asthme. Ce n'est que depuis environ 18 ans que la notion de la qualité de vie a été prise en compte et étudiée dans l'asthme(211) . Ainsi certaines études se sont intéressées à la corrélation entre le contrôle de l'asthme et la qualité de vie.

Dans notre étude, on a obtenu une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie dans les huit domaines du questionnaire « SF-36 »(212)

Nous avons eu une altération inégale des différents domaines de la qualité de vie. La qualité de vie liée aux « douleurs physiques » est la moins altérée. Ce même résultat est obtenu dans l'étude tunisienne sur les asthmatique en général et la qualité de vie de l'équipe de Boussoufara(213).

L'étude réalisée par Siroux et al(214) ,584 sujets non asthmatiques et 498 sujets asthmatiques avaient été colligés. Tous ces patients avaient répondu au questionnaire SF-36 et au questionnaire AQLQ. Les patients ayant un asthme non contrôlé avaient une mauvaise qualité de vie avec le SF-36. Cette étude a déduit que L'asthme aurait

donc un impact important sur la qualité de vie et cette dimension devrait être prise en considération par le praticien

Tableau 133 : récapitulatif des caractéristiques de la technique d'inhalation, observance, qualité de vie de la population d'étude :

Technique d'inhalation		
Étude	Type de l'étude	Technique d'inhalation
France 2014(207) (208) N=381 Asthme quelque soit la classe	Transversale Observationnelle	Les erreurs varient de 11% à 76% selon le type du dispositif
Notre étude N=150	Descriptive Prospective	ASNC Mauvaise 32,0 %.
		ASNC SDG Mauvaise 26,8 %.
Observance		
Étude	Type de l'étude	Observance
Maroc, l'étude d'El Hachemi (142). 2014 -2015.N=119	Descriptive Rétrospective	Mauvaise 42,8%
Notre étude N=150	Descriptive Prospective	ASNC Mauvaise 58% (13,3% faible + 44,7% moyenne).
		ASNC SDG 41,4% (7,3% faible + 34,1% moyenne).
Qualité de de vie SF 36		
Étude	Type de l'étude	Qualité de vie (SF 36)
Tunisie (213) N=167	Descriptive Prospective	Altération inégale des 08 domaines de la qualité de vie. Domaine (douleurs physiques est la moins altérée
France, étude EGEA 25(214), 2003-2007 N=2120	Descriptive Prospective	Les patients ayant un ASNC avaient une mauvaise qualité de vie avec le SF-36
Notre étude N=150	Descriptive Prospective	ASNC + ASNC SDG Altération inégale des 08 domaines de la qualité de vie. Domaine (douleurs physiques est la moins altérée.

3. Impact de la prise en charge personnalisée :

L'ensemble des patients de notre étude ont bénéficié d'un renforcement de la prise en charge de leur asthme avec une éducation thérapeutique personnalisée. On a travaillé sur le renforcement des points positifs, la vérification de la technique d'inhalation, le détournement si possible des obstacles à l'observance, l'apprentissage de la lutte contre la pollution domestique, la lutte contre le tabagisme surtout passif et la prise en charge des comorbidités par une équipe multidisciplinaire durant une année (les recommandations GINA 2018)(14)

3.1. Renforcement de l'éducation thérapeutique

Une bonne éducation thérapeutique et une vérification régulière de la technique d'inhalation par les prescripteurs sont cruciales car une inhalation correcte est l'une des clés de voûte d'une prise en charge réussie de l'asthme (207). Ainsi, notre méthode éducative qui était personnalisée et adaptée aux capacités d'acquisition des connaissances par le patient a permis une diminution des erreurs dans la technique d'inhalation et une meilleure observance (avec $p < 0,05$), ce qui a été retrouvé aussi dans l'étude d'Oukil et al en Tunisie (209).

Selon l'étude de Cochrane(210), L'obtention d'une meilleure observance nécessite une meilleure communication médecin-patient.

3.2. Prise en charge des comorbidités :

La prise en charge des comorbidités à savoir la rhinite allergique, la rhinosinusite chronique, le reflux gastro-œsophagien, la dilatation des bronches et l'apnée du sommeil a été bénéfique sur plusieurs plans :

- Obtention du contrôle de ses comorbidités à des fréquences différentes :
 - RA : 43,3%
 - RSC : 47,1%
 - RGO : 61,1%
 - Apnée du sommeil : 23,1%
 - Trouble psychologique (anxiété et dépression) : 26,8 %
 - Pour les DDB, les séances de kinésithérapie ont été bien conduites dans 42,3% des cas.

Le résultat de la prise en charge par comorbidités n'a pas pu être isolé car la majorité avait plusieurs comorbidités à la fois

L'asthme et la rhinite sont étroitement liés ce qui a été démontré par de multiples études(215). La rhinite est un facteur de risque d'exacerbation de l'asthme.

Le traitement de la rhinite d'un asthmatique va améliorer la prise en charge et prévenir les exacerbations de l'asthme (216).

Il a été démontré qu'une prise en charge médicale et chirurgicale appropriée de la sinusite chez le patient asthmatique entraîne à la fois une amélioration des symptômes naso-sinusiens et asthmatiques(217)

Peu d'étude sur l'impact de la prise en charge de la RA et RSC sur la sévérité de l'asthme

Malgré que le reflux gastro-œsophagien est significativement plus fréquent chez les asthmatiques sévères et pourrait constituer un facteur de risque fréquent d'exacerbation sévère dans cette population, l'impact de la prise en charge thérapeutique spécifique du reflux sur le contrôle de l'asthme sévère n'est pas encore complètement prouvé par les données scientifique(218). D'une manière générale, il semble qu'un sous-groupe de patients asthmatiques puisse tirer un bénéfice clinique et peut-être fonctionnel du traitement du RGO(98).

Il a été suggéré que le traitement de l'apnée obstructive par pression positive continue nasale entraîne une amélioration du contrôle de l'asthme chez certains patients asthmatiques instables (219).

De nombreux travaux suggèrent que la prévalence des troubles anxieux et dépressifs est plus élevée chez les patients asthmatiques que dans la population générale(220).

La relation entre anxiété- dépression et mauvais contrôle de l'asthme à été démontré dans plusieurs études(221)

Mais n'avons pas retrouvé une étude sur l'impact de la prise en charge de la pathologie psychiatrique associée à l'asthme sont peu nombreuses dans les cohortes d'asthmatiques sévères

La prise en compte de la pathologie psychiatrique dont l'anxiété et dépression dans le traitement de l'asthme nécessite une attention particulière de l'ensemble des intervenants médicaux et paramédicaux qui devront rester attentif à l'état thymique du patient, et à l'écoute des craintes exprimées. Des études complémentaires de recherche clinique sont requises pour mieux évaluer les bénéfices de cette prise en charge psychiatrique sur le contrôle de l'asthme.

Selon BEJAR(105), Les DDB peuvent coexister avec l'asthme. La reconnaissance de leurs complications avec un traitement optimal permet un meilleur contrôle de l'asthme.

Nous n'avons pas retrouvé d'études sur l'impact de la prise en charge des DDB chez les

Nous n'avons pas retrouvé d'étude qui donne le taux de contrôle des comorbidités après prise en charge dans l'asthme sévère.

3.3. Résultats obtenus sur la sévérité de la maladie asthmatique après prise en charge :

Le renforcement de l'éducation thérapeutique et La prise en charge des comorbidités, sur une période d'une année, a permis l'obtention du contrôle du comorbidité et ce résultat peut être amélioré avec le temps. En parallèle, il a permis une amélioration du contrôle de l'asthme.

Les résultats obtenus montrent Une amélioration des critères de l'ACT, avec moins d'un tiers des malades ont ACT non contrôlé, Une diminution des exacerbations, 83,3% des patients avaient moins de 2 exacerbations par an. Une diminution des hospitalisations 85,3% des patients n'ont pas étaient hospitalisé. A la fin de notre étude, seul 41 patients présentent un ASNC SDG au Royaume-Uni (222)d'après le registre de l'asthme difficile de la British Thoracic Societys, les résultats des patient pris en charge avec un suivi médian de 3,1 ans retrouvent une réduction en particulier, les exacerbations, les admissions à l'hôpital, les visites imprévues aux urgences.

Au Brésil(223), une étude sur les Caractéristiques des patients enfants et adolescent (6-18 ans) ayant un asthme sévère. Retrouvent après prise en charge des meilleurs scores ACT et des réductions après le protocole du nombre d'exacerbations.

Au Benin(224), une étude sur la prise en charge de l'asthme sévère, constate une amélioration du contrôle chez 17% des patients

Au cours d'une études sur l'AS dans les trois pays du Maghreb(141), sur 793 patients, seul 260 patients avaient réellement un asthme sévères, soit 32,8% (**Tableau 134**)

Tableau 134 : Comparaison des résultats obtenus selon les études

Étude	Type de l'étude	Résultats obtenus	
		Avant prise en charge	Après prise en charge
Royaume–uni(19), 2006-2009 N=382	Registre multicentrique	Exacerbation avec prise CSO 4 (2-6) Admission à l'hôpital 0(0-2) Visites imprévues aux urgences 4(2-6)	Exacerbation avec prise CSO 2 (0-4) p<0,001 Admission à l'hôpital 0 (0-1) p<0,01 Visites imprévues aux urgences 2(0-6) p<0,05
Brésil(223) ,2010- 2014 N=61	Descriptive Prospective	ACT 16.5 (6–25) Exacerbations 4 (0– 20)	ACT 22.5 (8–25) p= 0.002 Exacerbations2 (0- 11) p=0.006
Benin(177), 2013- 2015 N=194	Descriptive Rétrospective		Une amélioration du contrôle chez 17% des patients

Maghreb(141) 2015-2016 N=793	Descriptive Prospective		32,8% des patients avaient un vrai ASNC
Notre étude N=150	Descriptive Prospective	ACT Contrôlé 0- Partiellement contrôlé 3,3% Noncontrôlé 96,7% Exacerbations < 2 48,7% ≥ 2 51,3% Hospitalisations 0 69,3% 1 16,7% ≥ 2 14,0%	ACT Contrôlé 25,3% Partiellement contrôlé 32% Noncontrôlé 42,7% Exacerbations < 2 83,3% ≥ 2 16,7 % Hospitalisations 0 85,3% 1 10,0% ≥ 2 4,7%

CHAPITRE VIII
CONCLUSION

L'asthme sévère non contrôlé constitue un problème de prise en charge dans le monde et dans notre pays, celle-ci doit être pluridisciplinaire et personnalisée selon certains facteurs cliniques et paracliniques.

L'étude que nous avons menée, et à travers les objectifs préétablis, avait comme principale but de décrire le phénotype clinique et fonctionnel des asthmatiques sévères non contrôlé dans notre région du centre Algérien (wilaya de Blida).

Il s'agit d'une des premières études qui s'intéresse à cette population. Elle a retrouvé le profil clinique, recherché selon les dernières recommandations : une prédominance féminine, un âge moyen de 45 ans. La majorité des patients était obèses ou en surpoids avec un IMC moyen de $29,2 \pm 16,1 \text{ kg/m}^2$.

La notion d'atopie a été fréquemment retrouvée, respectivement dans 79,3% pour l'atopie familiale et de 88,7% pour la personnelle Comme signalée dans la littérature

La majorité des patients étaient non-fumeurs, ceci étant expliqué par la prédominance féminine de notre échantillon (le tabagisme féminin étant faible en Algérie).

93,3% des patients présentaient une ou plusieurs comorbidités dont les plus fréquentes étaient le RGO 48,7%, suivi de la RSC 34%, et anxiété/dépression dans 27,3%.

Avec une altération des 08 domaines de la qualité de vie avec à des degrés différents.

Le profil biologique et fonctionnel objectivait hyperéosinophilie sanguine supérieur à 150 cellules/ mm³ dans 84%.

Et un VEMS <80% dans 99,4%, avec une réversibilité $\geq 12\%$ dans 54%.

Cette étude a mis en évidence que les 150 patients répondant à la définition d'ASNC étaient en réalité des asthmes difficiles. Seuls 41 patients étaient des asthmes sévères réels, qui ont pu être contrôlé avec une prise en charge médicale adéquate.

Dont une prise en charge personnalisée basée sur l'éducation thérapeutique et aussi multidisciplinaire qui a permis de diagnostiquer et de traiter les comorbidités associées avec en tête de file la rhinite allergique.

On note aussi une amélioration clinique et de la qualité de vie de 72,6%.

Par ailleurs, il est important de signaler que le pronostic de sévérité de la maladie était étroitement lié à l'âge à partir de 45 ans et surtout au profil fonctionnel obstructif avec un VEMS $\leq 60\%$.

Tous ces résultats nous incitent à l'organisation de filières de prise en charge des ASNC à Blida et en Algérie pour amélioration de la qualité de vie du malade et le pronostic de la maladie.

CHAPITRE IX
PERSPECTIVES ET RECOMMANDATIONS

Au terme de notre travail mené sur un échantillon représentatif de 150 patients originaire de la wilaya de Blida présentant un asthme diagnostiqué comme sévère avec un suivi d'un an.

Des recommandations s'imposent :

Du point de vue individuel

Une prise en charge personnalisée en tenant compte de la situation sociale, de la sévérité de la maladie, et des comorbidités dans une consultation spécialisée dédiée, par un pneumologue.

Celle-ci doit impérativement comprendre :

- Une réévaluation de la maladie au moment de la prise en charge, pour éliminer un asthme difficile
- Une évaluation du retentissement sur la vie sociale et la qualité de vie.
- Une éducation thérapeutique pour améliorer l'observance.
- Une prévention de l'exposition professionnelle et domestique associée une prise en charge pluridisciplinaire des comorbidités associées.
- -Déclaration des patients ASNC exposés à risque professionnel. Qui ouvrent droit à réparation.

Du point de vue collectif

- Évaluer la situation épidémiologique nationale de l'asthme sévère dans notre pays en mettant un registre épidémiologique.
- Amélioration du parcours de soins du patient ASNC, par la coordination entre pneumologues et les différentes spécialités impliquées dans la prise en charge en mettant un place un circuit de prise en charge.
- Création d'une réunion de concertation pluridisciplinaire sur l'asthme sévère, dans des centres de références régionaux ou locaux, pour améliorer leur prise en charge et identifier les patients éligibles à la biothérapie.
- Mise en place d'un guide ou référentiel national sur la prise en charge des patients ASNC, rédigé par un comité d'expert nationaux et éventuellement internationaux.
- Organiser des formations médicales continues itératives au profit de médecins généralistes et spécialistes rappelant l'intérêt de l'éducation thérapeutique chez le patient asthmatique
- Faire des campagnes d'éducation sanitaire pour la population des asthmatiques
- Mettre en place des protocoles de recherche fondamentale, clinique et opérationnel sur l'asthme sévère. En collaboration avec d'autres spécialités s'il y a lieu

CHAPITRE X
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. 2021 GINA Main Report [Internet]. Global Initiative for Asthma - GINA. [cité 19 nov 2021]. Disponible sur: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
2. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Lond Engl*. 15 déc 2012;380(9859):2163-96.
3. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *The Lancet*. 24 févr 2018;391(10122):783-800.
4. Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juill 2005;172(2):149-60.
5. Ojeda P, Sanz de Burgoa V, Coste Asma Study. Costs associated with workdays lost and utilization of health care resources because of asthma in daily clinical practice in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(4):234-41.
6. Zeiger RS, Schatz M, Dalal AA, Qian L, Chen W, Ngor EW, et al. Utilization and Costs of Severe Uncontrolled Asthma in a Managed-Care Setting. *J Allergy Clin Immunol Pract*. févr 2016;4(1):120-129.e3.
7. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. mai 2012;42(5):650-8.
8. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 4 mai 2012;18(5):716-25.
9. Chanez P, Wenzel S. Asthme sévère. *Presse Médicale*. 1 janv 2008;37(1, Part 2):99-105.
10. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop Report, February 2002. NIH publication no. 02-3659. - Recherche Google [Internet]. [cité 19 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=+Global+initiative+for+asthma.+Global+strategy+for+asthma+management+and+prevention.+NHLBI%2FWHO+workshop+Report%2C+February+2002.+NIHpublication+no.+02-3659>.
11. Dutau G, Lavaud F. La révision 2019 du GINA (Global Initiative for Asthma) chez les enfants âgés de plus de 5 ans et les adolescents. *Rev Fr Allergol* [Internet]. 12 mars 2020 [cité 30 mai 2020]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877032020300944>
12. Actualisation des recommandations ATS/ERS dans l'asthme sévère [Internet]. [cité 20 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/ers/2019/ej/actualisation-recommandations-ats-ers-asthme-severe>
13. Siroux V, Pin I, Pison C, Kauffmann F. Asthme sévère en population générale : définitions et prévalence. *Rev Mal Respir*. 1 nov 2004;21(5, Part 1):961-9.
14. SA-Pocket-guide-v2-French-wms.pdf [Internet]. [cité 30 mai 2020]. Disponible sur: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/09/SA-Pocket-guide-v2-French-wms.pdf>

15. Hekking PPW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1 avr 2015;135(4):896-902.
16. Chipps BE, Zeiger RS, Borish L, Wenzel SE, Yegin A, Hayden ML, et al. Key findings and clinical implications from The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *J Allergy Clin Immunol.* août 2012;130(2):332-42.e10.
17. Schleich F, Brusselle G, Louis R, Vandenplas O, Michils A, Pilette C, et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med.* déc 2014;108(12):1723-32.
18. Maio S, Baldacci S, Bresciani M, Simoni M, Latorre M, Murgia N, et al. RiTA: The Italian severe/uncontrolled asthma registry. *Allergy.* 2018;73(3):683-95.
19. Heaney LG, Brightling CE, Menzies-Gow A, Stevenson M, Niven RM, Network on behalf of the BTSDA. Refractory asthma in the UK: cross-sectional findings from a UK multicentre registry. *Thorax.* 1 sept 2010;65(9):787-94.
20. Masson E. Prevalence of asthma in North Africa: the Asthma Insights and Reality in the Maghreb (AIRMAG) study [Internet]. *EM-Consulte.* [cité 20 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/334619>
21. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 févr 2010;181(4):315-23.
22. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster Analysis and Clinical Asthma Phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 août 2008;178(3):218-24.
23. Bourdin A, Molinari N, Vachier I, Varrin M, Marin G, Gamez AS, et al. Prognostic value of cluster analysis of severe asthma phenotypes. *J Allergy Clin Immunol.* nov 2014;134(5):1043-50.
24. Hassoun D, Moui A, Colas L, Blanc FX, Magnan A. Actualités physiopathologiques et thérapeutiques dans l'asthme sévère. *Rev Médecine Interne* [Internet]. mai 2019 [cité 13 mai 2020]; Disponible sur: <https://www.hal.inserm.fr/inserm-02158527>
25. Agache I, Akdis CA. Endotypes of allergic diseases and asthma: An important step in building blocks for the future of precision medicine. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol.* juill 2016;65(3):243-52.
26. El-Husseini ZW, Gosens R, Dekker F, Koppelman GH. The genetics of asthma and the promise of genomics-guided drug target discovery. *Lancet Respir Med.* 1 oct 2020;8(10):1045-56.
27. Chenivesse C, de Nadaï P. Épidémiologie et physiopathologie de l'inflammation de type 2 dans l'asthme sévère: Epidemiology and pathophysiology of type 2 inflammation in severe asthma. *Rev Mal Respir Actual.* 1 déc 2020;12(2, Supplement 3):2S385-91.
28. Edris A, den Dekker HT, Melén E, Lahousse L. Epigenome-wide association studies in asthma: A systematic review. *Clin Exp Allergy.* juill 2019;49(7):953-68.

29. Agache I. Severe asthma phenotypes and endotypes. *Semin Immunol.* 1 déc 2019;46:101301.
30. L'épigénétique, l'hérédité au-delà de l'ADN [Internet]. [cité 5 nov 2021]. Disponible sur: https://www.lemonde.fr/sciences/article/2012/04/13/l-epigenetique-une-heredite-sans-adn_1684720_1650684.html
31. Alashkar Alhamwe B, Alhamdan F, Ruhl A, Potaczek DP, Renz H. The role of epigenetics in allergy and asthma development. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* févr 2020;20(1):48-55.
32. Young LJ, Wilson NS, Schnorrer P, Proietto A, ten Broeke T, Matsuki Y, et al. Differential MHC class II synthesis and ubiquitination confers distinct antigen-presenting properties on conventional and plasmacytoid dendritic cells. *Nat Immunol.* nov 2008;9(11):1244-52.
33. S .Létuvé,C.Taillé. 4.2-physiopathologie-de-l-asthme.pdf [Internet]. [cité 16 mai 2020]. Disponible sur: <http://allergo.lyon.inserm.fr/PNEUMOLOGIE/4.2-physiopathologie-de-l-asthme.pdf#page=1&zoom=auto,15,1146>
34. Tillie-Leblond I, Iliescu C, Deschildre A. Physiopathologie de la réaction inflammatoire dans l'asthme. /data/revues/0929693X/V0011IS2/04900012/ [Internet]. [cité 16 mai 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/31315>
35. Morita H, Moro K, Koyasu S. Innate lymphoid cells in allergic and nonallergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 1 nov 2016;138(5):1253-64.
36. Platts-Mills TA. The role of immunoglobulin E in allergy and asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 oct 2001;164(8 Pt 2):S1-5.
37. Kubo M. Mast cells and basophils in allergic inflammation. *Curr Opin Immunol.* oct 2018;54:74-9.
38. Bousquet J, Chané P, Lacoste JY, Barnéon G, Ghavanian N, Enander I, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med.* 11 oct 1990;323(15):1033-9.
39. Pang L, Nie M, Corbett L, Sutcliffe A, Knox AJ. Mast Cell β -Tryptase Selectively Cleaves Eotaxin and RANTES and Abrogates Their Eosinophil Chemotactic Activities. *J Immunol.* 15 mars 2006;176(6):3788-95.
40. Blanchard C, Rothenberg ME. Biology of the Eosinophil. *Adv Immunol.* 2009;101:81-121.
41. Tomaki M, Zhao LL, Lundahl J, Sjöstrand M, Jordana M, Lindén A, et al. Eosinophilopoiesis in a murine model of allergic airway eosinophilia: involvement of bone marrow IL-5 and IL-5 receptor alpha. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1 oct 2000;165(7):4040-50.
42. Pappas K, Papaioannou AI, Kostikas K, Tzanakis N. The role of macrophages in obstructive airways disease: chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Cytokine.* déc 2013;64(3):613-25.
43. Rubins JB. Alveolar Macrophages. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 janv 2003;167(2):103-4.
44. Summary and Recommendations. *Am Rev Respir Dis.* 1 mai 1990;141(5_pt_2):S192-3.

45. Middleton's Allergy 2-Volume Set - 8th Edition [Internet]. [cité 8 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/books/T/A/9780323085939>
46. Rogers DF. Airway goblet cells: responsive and adaptable front-line defenders. *Eur Respir J*. sept 1994;7(9):1690-706.
47. Barnes PJ. Asthma. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, éditeurs. *Harrison's Principles of Internal Medicine* [Internet]. 20^e éd. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018 [cité 8 nov 2021]. Disponible sur: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1157018916
48. Lambrecht BN, Hammad H. The airway epithelium in asthma. *Nat Med*. 4 mai 2012;18(5):684-92.
49. Evans CM, Kim K, Tuvim MJ, Dickey BF. Mucus hypersecretion in asthma: causes and effects. *Curr Opin Pulm Med*. janv 2009;15(1):4-11.
50. Huang YJ, Nariya S, Harris JM, Lynch SV, Choy DF, Arron JR, et al. The airway microbiome in patients with severe asthma: Associations with disease features and severity. *J Allergy Clin Immunol*. oct 2015;136(4):874-84.
51. Durack J, Lynch SV, Nariya S, Bhakta NR, Beigelman A, Castro M, et al. Features of the bronchial bacterial microbiome associated with atopy, asthma, and responsiveness to inhaled corticosteroid treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 1 juill 2017;140(1):63-75.
52. Sokolowska M, Chen LY, Liu Y, Martinez-Anton A, Logun C, Alsaaty S, et al. Dysregulation of lipidomic profile and antiviral immunity in response to hyaluronan in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. avr 2017;139(4):1379-83.
53. Mazzone SB, Canning BJ. Central nervous system control of the airways: pharmacological implications. *Curr Opin Pharmacol*. juin 2002;2(3):220-8.
54. Undem BJ, Taylor-Clark T. Mechanisms underlying the neuronal-based symptoms of allergy. *J Allergy Clin Immunol*. juin 2014;133(6):1521-34.
55. Asthme non éosinophile [Internet]. [cité 13 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/lettre-pneumologue/asthme-non-eosinophile>
56. Buyse M, Aparicio T, Guilmeau S, Goïot H, Sobhani I, Badot A. Effets paracrines de la leptine produite par l'estomac. *médecine/sciences*. févr 2004;20(2):183-8.
57. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med*. 20 avr 1999;130(8):671-80.
58. Zheng H, Zhang X, Castillo EF, Luo Y, Liu M, Yang XO. Leptin Enhances TH2 and ILC2 Responses in Allergic Airway Disease. *J Biol Chem*. 14 oct 2016;291(42):22043-52.

59. Zhang L, Yin Y, Zhang H, Zhong W, Zhang J. Association of asthma diagnosis with leptin and adiponectin: a systematic review and meta-analysis. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res.* janv 2017;65(1):57-64.
60. Zhang X, Zheng J, Zhang L, Liu Y, Chen GP, Zhang HP, et al. Systemic inflammation mediates the detrimental effects of obesity on asthma control. *Allergy Asthma Proc.* 2 janv 2018;39(1):43-50.
61. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab TEM.* mars 2002;13(2):84-9.
62. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation.* 21 déc 1999;100(25):2473-6.
63. Williams AS, Kasahara DI, Verbout NG, Fedulov AV, Zhu M, Si H, et al. Role of the Adiponectin Binding Protein, T-Cadherin (Cdh13), in Allergic Airways Responses in Mice. *PLOS ONE.* 17 juill 2012;7(7):e41088.
64. Medoff BD, Okamoto Y, Leyton P, Weng M, Sandall BP, Raheer MJ, et al. Adiponectin deficiency increases allergic airway inflammation and pulmonary vascular remodeling. *Am J Respir Cell Mol Biol.* oct 2009;41(4):397-406.
65. de Lima Azambuja R, da Costa Santos Azambuja LSE, Costa C, Rufino R. Adiponectin in Asthma and Obesity: Protective Agent or Risk Factor for More Severe Disease? *Lung.* oct 2015;193(5):749-55.
66. Ge Q, Brichard S, Yi X, Li Q. microRNAs as a new mechanism regulating adipose tissue inflammation in obesity and as a novel therapeutic strategy in the metabolic syndrome. *J Immunol Res.* 2014;2014:987285.
67. Loxham M, Davies DE, Blume C. Epithelial function and dysfunction in asthma. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* nov 2014;44(11):1299-313.
68. Peters MC, McGrath KW, Hawkins GA, Hastie AT, Levy BD, Israel E, et al. Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts. *Lancet Respir Med.* juill 2016;4(7):574-84.
69. Guguen C, Launois C, Dormoy V, Dewolf M, Dumazet A, Dury S, et al. Asthme et obésité : mécanismes et pistes thérapeutiques. *Rev Mal Respir.* 1 févr 2020 ; 37(2):134-43.
70. Gauthier M, Ray A, Wenzel SE. Evolving Concepts of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 sept 2015;192(6):660-8.
71. Bergeron C, Al-Ramli W, Hamid Q. Remodeling in asthma. *Proc Am Thorac Soc.* 1 mai 2009;6(3):301-5.
72. Jeffery PK, Wardlaw AJ, Nelson FC, Collins JV, Kay AB. Bronchial biopsies in asthma. An ultrastructural, quantitative study and correlation with hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis.* déc 1989;140(6):1745-53.

73. Benayoun L, Druilhe A, Dombret MC, Aubier M, Pretolani M. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 mai 2003; 167(10):1360-8.
74. Chanez P. Severe asthma is an epithelial disease. *Eur Respir J*. 1 juin 2005;25(6):945-6.
75. Vermeer PD, Harson R, Einwalter LA, Moninger T, Zabner J. Interleukin-9 induces goblet cell hyperplasia during repair of human airway epithelia. *Am J Respir Cell Mol Biol*. mars 2003; 28(3):286-95.
76. Rogers DF. Airway mucus hypersecretion in asthma: an undervalued pathology? *Curr Opin Pharmacol*. juin 2004;4(3):241-50.
77. Barbato A, Turato G, Baraldo S, Bazzan E, Calabrese F, Panizzolo C, et al. Epithelial damage and angiogenesis in the airways of children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 nov 2006;174(9):975-81.
78. Vrugt B, Wilson S, Bron A, Holgate ST, Djukanovic R, Aalbers R. Bronchial angiogenesis in severe glucocorticoid-dependent asthma. *Eur Respir J*. juin 2000; 15(6):1014-21.
79. Hashimoto M, Tanaka H, Abe S. Quantitative analysis of bronchial wall vascularity in the medium and small airways of patients with asthma and COPD. *Chest*. Mars 2005;127(3):965-72.
80. Lee YC, Kwak YG, Song CH. Contribution of vascular endothelial growth factor to airway hyperresponsiveness and inflammation in a murine model of toluene diisocyanate-induced asthma. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 avr 2002;168(7):3595-600.
81. Kaminska M, Foley S, Maghni K, Storness-Bliss C, Coxson H, Ghezzi H, et al. Airway remodeling in subjects with severe asthma with or without chronic persistent airflow obstruction. *J Allergy Clin Immunol*. juill 2009;124(1):45-51.e1-4.
82. Bara I, Ozier A, Tunon de Lara JM, Marthan R, Berger P. Pathophysiology of bronchial smooth muscle remodelling in asthma. *Eur Respir J*. nov 2010;36(5):1174-84.
83. Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, Ainslie M, Gupta S, Lemièrre C, et al. Reevaluation of Diagnosis in Adults With Physician-Diagnosed Asthma. *JAMA*. 17 janv 2017 ; 317(3):269-79.
84. Arnaud Bourdin, Pascal Chanez. Le diagnostic de l'asthme sévère en 2016 Diagnosing severe asthma in 2016 Arnaud Bourdin*, Pascal Chanez**. *edimark; La Lettre du Pneumologue •Vol. XIX - n° 2 mars-avril2016*.
85. Masson E. Diagnostics différentiels de l'asthme [Internet]. *EM-Consulte*. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/28901/diagnostics-differentiels-de-l-asthme>
86. Préfaut C, Ninot G. La réhabilitation du malade respiratoire chronique. Vol. 26, *Revue Des Maladies Respiratoires - REV MAL RESPIR*. 2009.
87. Villeneuve T, Guilleminault L. Asthme et obésité de l'adulte. *Rev Mal Respir*. 1 janv 2020;37(1):60-74.

88. Reflux gastro-œsophagien (RGO) | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 27 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/reflux-gastro-oesophagien-rgo>
89. Schnebert B. Une toux sous antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2. :1.
90. Trachéobronchomalacie de l'adulte : avancées et controverses - Science Direct [Internet]. [cité 22 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0761842512002240>
91. Do DC, Zhao Y, Gao P. Cockroach allergen exposure and risk of asthma. *Allergy*. avr 2016;71(4):463-74.
92. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J*. nov 2004;24(5):822-33.
93. Boinet T, Leroy-David C. L'asthme chez l'adulte. *Actual Pharm*. 1 févr 2021;60(603):13-7.
94. L. Guilleminault. Du phénotype clinique aux mécanismes traitables dans les maladies allergiques/atopiques : asthme et rhinite - ScienceDirect [Internet]. [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1877032020304796?via%3Dihub>
95. Canonica GW, Malvezzi L, Blasi F, Paggiaro P, Mantero M, Senna G, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps impact in severe asthma patients: Evidences from the Severe Asthma Network Italy (SANI) registry. *Respir Med*. mai 2020;166:105947.
96. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. Executive summary of EPOS 2020 including integrated care pathways. *Rhinology*. 1 avr 2020;58(2):82-111.
97. Debray MP, Ghanem M, Khalil A, Taillé C. Imagerie de l'asthme sévère. *Rev Mal Respir*. 1 janv 2021;38(1):41-57.
98. Didier A, Têtu L, Miguérès M. Asthme et reflux gastro-œsophagien. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 1 janv 2004;44(1):79-82.
99. Gibson PG, Reddel H, McDonald VM, Marks G, Jenkins C, Gillman A, et al. Effectiveness and response predictors of omalizumab in a severe allergic asthma population with a high prevalence of comorbidities: the Australian Xolair Registry. *Intern Med J*. sept 2016;46(9):1054-62.
100. Davies SE, Bishopp A, Wharton S, Turner AM, Mansur AH. The association between asthma and obstructive sleep apnea (OSA): A systematic review. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma*. févr 2019;56(2):118-29.
101. Julien JY, Martin JG, Ernst P, Olivenstein R, Hamid Q, Lemièrè C, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea-hypopnea in severe versus moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol*. août 2009;124(2):371-6.
102. Alkhalil M, Schulman E, Getsy J. Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Asthma: What Are the Links? *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 15 févr 2009;5(1):71-8.

103. Taillé C, Rouvel-Talleg A, Stoica M, Danel C, Dehoux M, Marin-Esteban V, et al. Obstructive Sleep Apnoea Modulates Airway Inflammation and Remodelling in Severe Asthma. PLOS ONE. 2 mars 2016;11(3):e0150042.
104. Serrano-Pariente J, Plaza V, Soriano JB, Mayos M, López-Viña A, Picado C, et al. Asthma outcomes improve with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. Allergy. mai 2017;72(5):802-12.
105. Bejar D, Bachouch I, Chermiti F, Taktak S, Chtourou A, Fenniche S. Association dilatation des bronches et asthme sévère. Rev Mal Respir. 1 janv 2015;32:A69.
106. Little SA, Sproule MW, Cowan MD, Macleod KJ, Robertson M, Love JG, et al. High resolution computed tomographic assessment of airway wall thickness in chronic asthma: reproducibility and relationship with lung function and severity. Thorax. mars 2002;57(3):247-53.
107. Aysola RS, Hoffman EA, Gierada D, Wenzel S, Cook-Granroth J, Tarsi J, et al. Airway Remodeling Measured by Multidetector CT Is Increased in Severe Asthma and Correlates With Pathology. Chest. déc 2008;134(6):1183-91.
108. Montaudon M, Lederlin M, Reich S, Begueret H, Tunon-de-Lara JM, Marthan R, et al. Bronchial Measurements in Patients with Asthma: Comparison of Quantitative Thin-Section CT Findings with Those in Healthy Subjects and Correlation with Pathologic Findings. Radiology. 1 déc 2009;253(3):844-53.
109. Niimi A, Matsumoto H, Amitani R, Nakano Y, Mishima M, Minakuchi M, et al. Airway wall thickness in asthma assessed by computed tomography. Relation to clinical indices. Am J Respir Crit Care Med. oct 2000;162(4 Pt 1):1518-23.
110. Gupta S, Siddiqui S, Haldar P, Entwisle JJ, Mawby D, Wardlaw AJ, et al. Quantitative analysis of high-resolution computed tomography scans in severe asthma subphenotypes. Thorax. sept 2010;65(9):775-81.
111. Kasahara K, Shiba K, Ozawa T, Okuda K, Adachi M. Correlation between the bronchial subepithelial layer and whole airway wall thickness in patients with asthma. Thorax. mars 2002;57(3):242-6.
112. Mclean A, Sproule M, Cowan M, Thomson N. High resolution computed tomography in asthma. Thorax. avr 1998;53(4):308-14.
113. Lee YM, Park JS, Hwang JH, Park SW, Uh S taek, Kim YH, et al. High-resolution CT findings in patients with near-fatal asthma: comparison of patients with mild-to-severe asthma and normal control subjects and changes in airway abnormalities following steroid treatment. Chest. déc 2004;126(6):1840-8.
114. Paganin F, Trussard V, Seneterre E, Chanez P, Giron J, Godard P, et al. Chest radiography and high resolution computed tomography of the lungs in asthma. Am Rev Respir Dis. oct 1992;146(4):1084-7.

115. Austin JH, Müller NL, Friedman PJ, Hansell DM, Naidich DP, Remy-Jardin M, et al. Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Radiology*. août 1996;200(2):327-31.
116. Agache I, Akdis CA. Endotypes of allergic diseases and asthma: An important step in building blocks for the future of precision medicine. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol*. juill 2016;65(3):243-52.
117. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 7 sept 2017;377(10):936-46.
118. Trivedi A, Pavord ID, Castro M. Bronchial thermoplasty and biological therapy as targeted treatments for severe uncontrolled asthma. *Lancet Respir Med*. juill 2016;4(7):585-92.
119. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med*. 29 mars 2007;356(13):1327-37.
120. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 janv 2010;181(2):116-24.
121. Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, Olivenstein R, et al. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial. *BMC Pulm Med*. 11 févr 2011;11:8.
122. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ, Hammer R. Tiotropium (Spiriva): mechanical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci*. 1999;64(6-7):457-64.
123. Bos IST, Gosens R, Zuidhof AB, Schaafsma D, Halayko AJ, Meurs H, et al. Inhibition of allergen-induced airway remodelling by tiotropium and budesonide: a comparison. *Eur Respir J*. oct 2007;30(4):653-61.
124. Gosens R, Bos IST, Zaagsma J, Meurs H. Protective effects of tiotropium bromide in the progression of airway smooth muscle remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 mai 2005;171(10):1096-102.
125. Price D, Fromer L, Kaplan A, van der Molen T, Román-Rodríguez M. Is there a rationale and role for long-acting anticholinergic bronchodilators in asthma? *NPJ Prim Care Respir Med*. 17 juill 2014;24:14023.
126. Brusselle GG. Are the antimicrobial properties of macrolides required for their therapeutic efficacy in chronic neutrophilic airway diseases? *Thorax*. mai 2015;70(5):401-3.
127. Albers FC, Müllerová H, Gunsoy NB, Shin JY, Nelsen LM, Bradford ES, et al. Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: The IDEAL study. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma*. févr 2018;55(2):152-60.
128. Papathanassiou E, Loukides S, Bakakos P. Severe asthma: anti-IgE or anti-IL-5? *Eur Clin Respir J*. 2016;3:31813.

129. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1403291>. Massachusetts Medical Society; 2014 [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1403291>
130. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 22 juin 2017;376(25):2448-58.
131. Zervas E, Samitas K, Papaioannou AI, Bakakos P, Loukides S, Gaga M. An algorithmic approach for the treatment of severe uncontrolled asthma. *ERJ Open Res*. janv 2018;4(1):00125-2017.
132. Zazzali JL, Broder MS, Omachi TA, Chang E, Sun GH, Raimundo K. Risk of corticosteroid-related adverse events in asthma patients with high oral corticosteroid use. *Allergy Asthma Proc*. août 2015;36(4):268-74.
133. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 avr 2007;175(8):783-90.
134. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax*. avr 2013;68(4):322-9.
135. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 390: 659–668.
136. Gibeon D, Batuwita K, Osmond M, Heaney LG, Brightling CE, Niven R, et al. Obesity-associated severe asthma represents a distinct clinical phenotype: analysis of the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry Patient cohort according to BMI. *Chest*. 1 févr 2013;143(2):406-14.
137. Dias-Júnior SA, Reis M, de Carvalho-Pinto RM, Stelmach R, Halpern A, Cukier A. Effects of weight loss on asthma control in obese patients with severe asthma. *Eur Respir J*. mai 2014;43(5):1368-77.
138. van Huisstede A, Rudolphus A, Castro Cabezas M, Biter LU, van de Geijn GJ, Taube C, et al. Effect of bariatric surgery on asthma control, lung function and bronchial and systemic inflammation in morbidly obese subjects with asthma. *Thorax*. juill 2015;70(7):659-67.
139. Evans S, Kurukulaaratchy RJ. The effect of bariatric surgery in the difficult asthma-obesity phenotype: a case report. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma*. févr 2013;50(1):52-5.
140. Samitas K, Zervas E, Gaga M. T2-low asthma: current approach to diagnosis and therapy. *Curr Opin Pulm Med*. janv 2017;23(1):48-55.
141. Jniene A, El Fassy Fihry MT, Mahraoui C, Benyounes A, Douagui H, Tritar F, et al. Diagnostic et prise en charge de l'asthme sévère dans 3 pays du Maghreb. *Rev Fr Allergol*. 1 juin 2017;57(4):298-301.

142. El Hachimi K, Zaghba N, Benjelloun H, Yassine N. Asthme sévère. *Rev Mal Respir.* 1 janv 2017;34:A268.
143. DJ Terfani et al. L'asthme difficile : profil clinique et facteurs favorisants - EM consulte [Internet]. [cité 12 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/947557/article/l-asthme-difficile%C2%A0-profil-clinique-et-facteurs-fa>
144. Nwaru BI, Pillinger R, Tibble H, Shah SA, Ryan D, Critchley H, et al. Hormonal contraceptives and onset of asthma in reproductive-age women: Population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 15 avr 2020 [cité 14 mai 2020]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674920303365>
145. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol.* oct 2016;16(10):626-38.
146. Masson E. Facteurs environnementaux de l'asthme sévère et de l'allergie : résultats de l'étude EGEA [Internet]. EM-Consulte. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/146472/facteurs-environnementaux-de-l-asthme-severe-et-de>
147. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma | European Respiratory Society [Internet]. [cité 27 sept 2022]. Disponible sur: <https://erj.ersjournals.com/content/22/3/470.long>
148. Quirce S, Plaza V, Picado C, Vennera M, Casafont J. Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(6):466-71.
149. Taillé C, Pison C, Nocent C, Devouassoux G, Prud'homme A, Gruber A, et al. Les patients de la cohorte IDEAL : une photographie de l'asthme sévère en France. *Rev Mal Respir.* 1 févr 2019;36(2):179-90.
150. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2007;119(2):405-13.
151. Keiko Sato. The Prevalence, Characteristics, and Patient Burden of Severe Asthma Determined by Using a Japan Health Care Claims Database - Clinical Therapeutics [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(19\)30418-7/fulltext](https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(19)30418-7/fulltext)
152. Epidémiologie de l'asthme sévère chez l'adulte : évaluation des facteurs de risque au niveau de la wilaya de Tizi-Ouzou. [Internet]. [cité 27 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.ummtto.dz/dspace/handle/ummtto/5038>
153. Jabri H, L'yousfi H, El Khattabi W, Afif H. Étude comparative de l'asthme au milieu rural et l'asthme au milieu urbain. *Rev Fr Allergol.* 1 avr 2016;56(3):299.

154. Hackett TL, Singhera GK, Shaheen F, Hayden P, Jackson GR, Hegele RG, et al. Intrinsic phenotypic differences of asthmatic epithelium and its inflammatory responses to respiratory syncytial virus and air pollution. *Am J Respir Cell Mol Biol.* nov 2011;45(5):1090-100.
155. Weng CM, Wang CH, Lee MJ, He JR, Huang HY, Chao MW, et al. Aryl hydrocarbon receptor activation by diesel exhaust particles mediates epithelium-derived cytokines expression in severe allergic asthma. *Allergy.* nov 2018;73(11):2192-204.
156. Elmajhad A. L'éducation et son impact sur le contrôle de l'asthme Etude prospective à propos de 97 cas. [Internet] [Thesis]. 2008 [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/1476>
157. Eisner MD, Katz PP, Yelin EH, Shiboski SC, Blanc PD. Risk factors for hospitalization among adults with asthma: the influence of sociodemographic factors and asthma severity. *Respir Res.* 29 déc 2000;2(1):4.
158. Henneberger PK, Mirabelli MC, Kogevinas M, Antó JM, Plana E, Dahlman-Höglund A, et al. The occupational contribution to severe exacerbation of asthma. *Eur Respir J.* 1 oct 2010;36(4):743-50.
159. Wang TN, Lin MC, Wu CC, Leung SY, Huang MS, Chuang HY, et al. sa. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 déc 2010;182(11):1369-76.
160. Coëtmeur D, Parrat É, Nocent-Ejnaini C, Mangiapan G, Prud'homme A, Oster JPh, et al. Activité physique et asthme sévère : résultats de l'étude FASE-CPHG. *Rev Mal Respir.* 1 avr 2020;37(4):320-7.
161. Heikkinen SAM, Mäkikyrö EMS, Hugg TT, Jaakkola MS, Jaakkola JJK. Effects of regular exercise on asthma control in young adults. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma.* juill 2018;55(7):726-33.
162. Heffler E, Blasi F, Latorre M, Menzella F, Paggiaro P, Pelaia G, et al. The Severe Asthma Network in Italy: Findings and Perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract.* juin 2019;7(5):1462-8.
163. GATS /oms tabac algérie - Recherche Google [Internet]. [cité 17 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=GATS+%2Foms+tabac+alg%C3%A9rie>
164. ENQUETE STEPwise ALGERIE 2016-2017 : MEILLEURE CONNAISSANCE DU PROFIL DE SANTE DES ALGERIENS POUR LES FACTEURS DE RISQUE DES MALADIES NON TRANSMISSIBLES [Internet]. OMS | Bureau régional pour l'Afrique. [cité 17 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.afro.who.int/fr/countries/algeria/event/enquete-stepwise-algerie-2016-2017-meilleure-connaissance-du-profil-de-sante-des-algeriens-pour-les>
165. Wenzel SE, Busse WW. Severe asthma: Lessons from the Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol.* 1 janv 2007;119(1):14-21.
166. Polosa R, Russo C, Caponnetto P, Bertino G, Sarvà M, Antic T, et al. Greater severity of new onset asthma in allergic subjects who smoke: a 10-year longitudinal study. *Respir Res.* 1 déc 2011;12(1):16.

167. Kadoussi R, Cheikh Mhamed S, Jobeur S, Saad A, Bouhoula M, Fahem N, et al. Asthme allergique et tabac. *Rev Mal Respir.* 1 janv 2018;35:A66.
168. Zock JP, Jarvis D, Luczynska C, Sunyer J, Burney P, European Community Respiratory Health Survey. Housing characteristics, reported mold exposure, and asthma in the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol.* août 2002;110(2):285-92.
169. Demoly P, Godard P, Bousquet J. Une synthèse sur l'épidémiologie de l'asthme. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* 1 oct 2005;45(6):464-75.
170. Schaller A, Delmas C, De Blay F. [Allergic respiratory diseases related to mould in the home]. *Rev Mal Respir.* sept 2019;36(7):889-901.
171. Gehring U, Heinrich J, Jacob B, Richter K, Fahlbusch B, Schlenvoigt G, et al. Respiratory symptoms in relation to indoor exposure to mite and cat allergens and endotoxins. Indoor Factors and Genetics in Asthma (INGA) Study Group. *Eur Respir J.* sept 2001;18(3):555-63.
172. Varraso R, Siroux V, Maccario J, Pin I, Kauffmann F. Asthma Severity Is Associated with Body Mass Index and Early Menarche in Women. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 févr 2005;171(4):334-9.
173. Bonds RS, Midoro-Horiuti T. Estrogen effects in allergy and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* févr 2013;13(1):92-9.
174. Jenkins MA, Dharmage SC, Flander LB, Douglass JA, Ugoni AM, Carlin JB, et al. Parity and decreased use of oral contraceptives as predictors of asthma in young women. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* mai 2006;36(5):609-13.
175. Kchouk H, Zaibi H, Ben Amar J, Maazaoui S, Fessi R, Laouini I, et al. Facteurs prédictifs du mauvais contrôle et de la sévérité de l'asthme chez la femme tunisienne. *Rev Mal Respir.* 1 janv 2019;36:A179.
176. Matulonga diakiese B. Particularité de l'asthme de la femme: incidence, évolution avec le vieillissement (ménopause) et facteurs de risque [Thèse de doctorat]. [2015-2019, France]: Université Paris-Saclay; 2017.
177. Santos BAHD, Gbary AR, Kpozehouen A, Kassa F. Facteurs associés à l'asthme sévère chez les patients asthmatiques suivis au Centre National Hospitalier de Pneumo-physiologie de Cotonou (Benin) en 2014. *Pan Afr Med J [Internet].* 7 sept 2015 [cité 29 sept 2022];22(11). Disponible sur: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/22/11/full>
178. Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* janv 2004;113(1):101-8.
179. ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee A a. M, Spinhoven P, Schmidt JT, Zwinderman AH, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J.* nov 2005;26(5):812-8.
180. N. Rouatbi et al E. Asthme sévère et atopie [Internet]. *EM-Consulte.* [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/196625/article/asthme-severe-et-atopie>

181. de Bonnecaze G. Prise en charge des symptômes rhinosinusiens des asthmatiques sévères avec inflammation de type 2: Management of patients with severe asthma and sino-nasal type 2 inflammation. *Rev Mal Respir Actual*. 1 déc 2020;12(2, Supplement 3):2S434-40.
182. Omarjee B, Budhan S, Omarjee A. Rechercher un syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) chez les patients ayant un asthme sévère : étude comparative. *Rev Fr Allergol*. 1 avr 2017;57(3):273.
183. Guilleminault L. Asthme et obésité de l'adulte. *Médecine Mal Métaboliques*. 1 févr 2022;16(1):89-97.
184. Field SK, Sutherland LR. Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux?: a critical review of the literature. *Chest*. juill 1998;114(1):275-83.
185. Barros R, Moreira P, Padrão P, Teixeira VH, Carvalho P, Delgado L, et al. Obesity increases the prevalence and the incidence of asthma and worsens asthma severity. *Clin Nutr*. 1 août 2017;36(4):1068-74.
186. Mosen DM, Schatz M, Magid DJ, Camargo CA. The relationship between obesity and asthma severity and control in adults. *J Allergy Clin Immunol*. sept 2008;122(3):507-511.e6.
187. Bougrida M, Gharnaout M, Bourahli MK, Malki S, Dridi D, Charouana S, et al. Influence de l'obésité sur le contrôle de l'asthme. *Rev Mal Respir*. 1 janv 2015;32:A65.
188. Afrite A, Allonier C, Com-Ruelle L, Le Guen N. L'asthme en France en 2006: prévalence, contrôle et déterminants: Rapport n° 549 (biblio n° 1820). Paris France: Institut de Recherche et Documentation en économie de la Santé, 2011 ISBN : 978-287812-368-5. - Recherche Google [Internet]. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=Afrite+A%2C+Allonier+C%2C+Com-Ruelle+L%2C+Le+Guen+N.+L%27asthme+en+France+en+2006%3A+pr%C3%A9valence%2C+contr%C3%B4le+et+d%C3%A9terminants%3A+Rapport+n%C2%B0+549+%28biblio+n%C2%B0+1820%29.+Paris+France%3A+Institut+de+Recherche+et+Documentation+en+%C3%A9conomie+de+la+Sant%C3%A9+%2C+2011+ISBN+%3A+978-287812-368-5>.
189. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Globe G, Schatz M. Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. janv 2018;141(1):110-116.e7.
190. Jones RL, Nzekwu MMU. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest*. sept 2006;130(3):827-33.
191. Mehari A, Afreen S, Ngwa J, Setse R, Thomas AN, Poddar V, et al. Obesity and Pulmonary Function in African Americans. *PLOS ONE*. 21 oct 2015;10(10):e0140610.
192. Boulet LP, Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. *Respir Med*. nov 2007;101(11):2240-7.
193. Bougrida M, Martani M, Chibout N. Relation entre l'obésité centrale et le profil inflammatoire chez l'asthmatique obèse en Algérie. *Rev Mal Respir Actual*. 1 janv 2022;14(1):173.

194. Lv N, Xiao L, Camargo CA, Wilson SR, Buist AS, Strub P, et al. Abdominal and general adiposity and level of asthma control in adults with uncontrolled asthma. *Ann Am Thorac Soc.* oct 2014;11(8):1218-24.
195. E. Ahmed et al E. Effet de la corticothérapie orale au long cours chez les patients asthmatiques sévères de type T2 : Effect of long-term oral corticosteroid therapy in severe T2-weighted asthma patients [Internet]. EM-Consulte. [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1416344/effet-de-la-corticotherapie-orale-au-long-cours-ch>
196. Atul PATHAK et al. hypertension arterielle d'origine médicamenteuse - Recherche Google [Internet]. [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=hypertension+arterielle+d%27origine+m%C3%A9dicamenteuse>
197. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 10 mai 1999;159(9):941-55.
198. Aissani S, Zitouni A. Association asthme et diabète n'est pas fortuite. *Batna J Med Sci.* 9 nov 2020;7(2):159-61.
199. Hoshino M, Matsuoka S, Handa H, Miyazawa T, Yagihashi K. Correlation between airflow limitation and airway dimensions assessed by multidetector CT in asthma. *Respir Med.* juin 2010;104(6):794-800.
200. Heffler E, Blasi F, Latorre M, Menzella F, Paggiaro P, Pelaia G, et al. The Severe Asthma Network in Italy: Findings and Perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 1 mai 2019;7(5):1462-8.
201. Zeiger RS, Schatz M, Li Q, Chen W, Khattry DB, Gossage D, et al. High Blood Eosinophil Count Is a Risk Factor for Future Asthma Exacerbations in Adult Persistent Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 1 nov 2014;2(6):741-750.e4.
202. Van Hulst G, Batugedara HM, Jorssen J, Louis R, Bureau F, Desmet CJ. Eosinophil diversity in asthma. *Biochem Pharmacol.* 8 avr 2020;113963.
203. Aubier M, Thabut G, Fabry-Vendrand C. Caractéristiques des patients avec un asthme sévère, non contrôlé, à éosinophiles inclus dans une cohorte observationnelle française (COBRA). *Rev Mal Respir.* 1 janv 2018;35:A3-4.
204. Voorham J, Xu X, Price DB, Golam S, Davis J, Zhi Jie Ling J, et al. Healthcare resource utilization and costs associated with incremental systemic corticosteroid exposure in asthma. *Allergy.* févr 2019;74(2):273-83.
205. Volmer T, Effenberger T, Trautner C, Buhl R. Consequences of long-term oral corticosteroid therapy and its side-effects in severe asthma in adults: a focused review of the impact data in the literature. *Eur Respir J.* oct 2018;52(4):1800703.
206. C. Raherison-Semjen et al, , A. Izadifar g, , C. Nocent h, , J.P. Oster i, , et al. Mise à jour des recommandations (2021) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adultes sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et de la Société pédiatrique de

pneumologie et allergologie [Internet]. [cité 19 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=recommandation+splf+2021+asthme>

207. Crompton GK, Barnes PJ, Broeders M, Corrigan C, Corbetta L, Dekhuijzen R, et al. The need to improve inhalation technique in Europe: a report from the Aerosol Drug Management Improvement Team. *Respir Med.* sept 2006;100(9):1479-94.

208. Molimard et al, M. Molimard1, M. Molimard1 et al, Masson E. Contrôle de l'asthme persistant sévère traité par corticoïde inhalé (CI) à forte dose et β 2-agoniste de longue durée d'action (β 2-LDA): étude AURORA [Internet]. EM-Consulte. [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/196588/article/controle-de-lasthme-persistant-severe-traite-par-c>

209. Loukil M, Mejri I, Khalfallah I, Ghrairi H. Évaluation des techniques d'inhalation dans l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive. *Rev Pneumol Clin.* 1 sept 2018;74(4):226-34.

210. Cochrane GM, Horne R, Chanez P. Compliance in asthma. *Respir Med.* nov 1999;93(11):763-9.

211.] Leroyer C, Lebrun T, Lenne X, Clavier J. L'évaluation de la qualité de vie chez l'asthmatique. Intérêt et mise en oeuvre. *RevMal Resp* 1998;15:129—39. - Recherche Google [Internet]. [cité 22 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=%5D+Leroyer+C%2C+Lebrun+T%2C+Lenne+X%2C+Clavier+J.+L%E2%80%99%C3%A9valuation+de+la+qualit%C3%A9+de+vie+chez+l%E2%80%99asthmatique.+Int%C3%A9r%C3%AAt+et+mise+en+oeuvre.+RevMal+Resp+1998%3B15%3A129%E2%80%9439>.

212. Monica 1776 Main Street Santa, California 90401-3208. 36-Item Short Form Survey from the RAND Medical Outcomes Study [Internet]. [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form.html

213. L. Boussoffara et al E. Contrôle de l'asthme et qualité de vie [Internet]. EM-Consulte. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1181679/controle-de-l-asthme-et-qualite-de-vie>

214. Siroux V, Boudier A, Bousquet J, Vignoud L, Gormand F, Just J, et al. Asthma control assessed in the EGEA epidemiological survey and health-related quality of life. *Respir Med.* juin 2012;106(6):820-8.

215. Rj S, Gw H, Ga S. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc Off J Reg State Allergy Soc* [Internet]. févr 1994 [cité 20 janv 2023];15(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8005452/>

216. Wallaert B. Le rôle de la rhinite dans les exacerbations de l'asthme. *Rev Fr Allergol.* 1 sept 2009;49:S53-6.

217. Lin DC, Chandra RK, Tan BK, Zirkle W, Conley DB, Grammer LC, et al. Association between Severity of Asthma and Degree of Chronic Rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 1 juill 2011;25(4):205-8.

218. Barnig C, Veaudor M, Gautier C, Margelidon-Cozzolino V, Pigearias B, Devouassoux G, et al. Comment considérer et prendre en charge les facteurs favorisants et les comorbidités dans l'asthme sévère de l'adulte ? *Presse Médicale*. 1 nov 2016;45(11):1030-42.
219. Trzepizur W, Mansour Y, Gagnadoux F. Association entre l'asthme et le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil : quelles conséquences en pratique clinique ? *Rev Mal Respir*. 1 mai 2021;38(5):506-13.
220. Van Lieshout RJ, Bienenstock J, MacQueen GM. A review of candidate pathways underlying the association between asthma and major depressive disorder. *Psychosom Med*. févr 2009;71(2):187-95.
221. Schneider A, Löwe B, Meyer FJ, Biessecker K, Joos S, Szecsenyi J. Depression and panic disorder as predictors of health outcomes for patients with asthma in primary care. *Respir Med*. 1 mars 2008;102(3):359-66.
222. Sweeney J, Brightling CE, Menzies-Gow A, Niven R, Patterson CC, Heaney LG, et al. Clinical management and outcome of refractory asthma in the UK from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. *Thorax*. août 2012;67(8):754-6.
223. Phénotypes de l'asthme sévère chez les enfants et les adolescents au Brésil : une étude prospective Wenderson Clay - Recherche Google [Internet]. [cité 20 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=Ph%C3%A9notypes+de+l%27asthme+s%C3%A9v%C3%A8re+chez+les+enfants+et+les+adolescents+au+Br%C3%A9sil+%3A+une+%C3%A9tude+prospective++++Wenderson+Clay>
224. Ade S, Awanou B, Wachinou AP, Kouchadé V, Adjobimey M, Adjibode O, et al. Prise en charge de l'asthme « sévère » au Bénin, un pays aux ressources limitées. *Rev Fr Allergol*. 1 oct 2017;57(6):413-7.

CHAPITRE XVI
ANNEXES

Annexe 1

N° :

date d'inclusion : /_/_/_/_/_/_/_/_/

Nom :

Prénom :

Date de naissance : /_/_/_/_/_/_/_/_/

Sexe : Féminin Masculin

Statut social :

Niveau d'instruction :

Illettré

Niveau primaire

Niveau moyen

Niveau secondaire

Niveau universitaire

Situation Professionnel :

Chômeur Actif Retraite

Préciser la Profession

Boulangier coiffeur (se) peintre

Personnels de nettoyage travailleur de bois métiers de santé
 autre

Assuré : oui non

Situation familiale :

Célibataire Marie(é) divorcé(e) veuf (ve)

Activité sportive : oui non

Si oui : régulière occasionnelle

Habitation

Type d'habitat : rural urbain

Adresse : commune

Antécédents Personnels (exposition)

-Tabagisme : oui non

Actif : ...cigarette / jour pendant Ans

Passif : domicile travail

-Ethylisme : nombre de verre par jour

- cannabis : oui non

-Notion de contact avec des animaux oui non

Si oui : oiseaux chat chien ovin bovin équin

autres

-Présence de poussières à la maison oui non

-Présence de moisissures à la maison oui non

Donnés gynéco-obstétricaux pour la femme :

- Puberté : âge de survenue ... ans
- Description des cycles :

Régulier oui non

Syndrome prémenstruel oui non

- Contraception : oui non

Si oui nature pilule stérilet préservatif autres

Durée : ... années

- Ménopause : oui non

Date : année... Ou depuis...années

Traitements : oui non

- G P

Dates des accouchements :...../..... /...../...../...../...../..... /

Annexe 2

Résultats de la spirométrie

RESULTATS :

- CVF :
- VEMS :
- VEMS/CVF :
- DEP :
- DEF 50 % :
- DEF 20-75% :
- **RESULTATS après test aux bronchodilatateurs :**
- CVF :
- VEMS :
- VEMS/CVF :
- DEP :
- DEF 50 °/. :
- DEF 20-75°/. :

Annexe 3

Evaluer le contrôle de l'asthme

1. durant les 4 dernières semaines

- Présences de symptômes diurnes >2 fois /semaines

Oui non

- Été réveillé la nuit par son asthme

Oui non

- Besoin d'un traitement aigu > 2 fois / semaine

Oui non

- , présenté une limitation de son activité au quotidien.

Oui non

Au total 0 items 1-2 items 3-4 items

2. exacerbation sévère fréquente au moins 2 cures de CS per os (>3jours) l'année précédente

oui non

3. exacerbation graves ; au moins une hospitalisation, un séjour en réanimation ou ventilation mécanique

oui non

4. trouble ventilatoire obstructif fixe avec VEMS < 80%

oui non

Annexe 3 b

1. Au cours des 4 dernières semaines , votre asthme vous a-t-il empêché de pratiquer vos activités au travail, à l'école/université ou chez vous ?					
Tout le temps	La plupart du temps	Quelques fois	Rarement	Jamais	Score
1	2	3	4	5	
2. Au cours des 4 dernières semaines , avez-vous été essoufflé(e) ?					
Plus d'1 fois par jour	1 fois par jour	3 à 6 fois par semaine	1 ou 2 fois par semaine	Jamais	Score
1	2	3	4	5	
3. Au cours des 4 dernières semaines , les symptômes de l'asthme (sifflements dans la poitrine, toux, essoufflement, oppression ou douleur dans la poitrine) vous ont-ils réveillé(e) la nuit ou plus tôt que d'habitude le matin ?					
4 nuits ou plus par semaine	2 à 3 nuits par semaine	1 nuit par semaine	Juste 1 ou 2 fois	Jamais	Score
1	2	3	4	5	
4. Au cours des 4 dernières semaines , combien de fois avez-vous utilisé votre inhalateur/aérosol-doseur de secours ?					
3 fois par jour ou plus	1 ou 2 fois par jour	2 ou 3 fois par semaine	1 fois par semaine ou moins	Jamais	Score
1	2	3	4	5	
5. Comment évalueriez-vous votre maîtrise de l'asthme au cours des 4 dernières semaines ?					
Pas maîtrisé du tout	Très peu maîtrisé	Un peu maîtrisé	Bien maîtrisé	Totalement maîtrisé	Score
1	2	3	4	5	
					Total

A. <15 Asthme non Contrôlé B. 15-19 Asthme partiellement contrôlé

C. 20-25 Asthme bien contrôlé

Contrôlé partiellement contrôlé non contrôlé

Annexe 4

Traitement pris par le patient

I. Renseignement sur le traitement :

- CSI oui non

Dose

Beclometazone 250-500 >500-1000 >1000

Budesonide 200-400 >400-800 >800

Fluticasone 100-250 >250-500 >500

- B2LA oui non dose

- LTRA oui non dose

- Theophylline oui non dose

- CSO oui non dose

Annexe 5

Observance du traitement (Morisky)

1-Vous est il déjà arrivé oublier de prendre votre traitement de l'asthme Oui
non

2-Avez-vous parfois du mal à vous rappeler de prendre votre traitement de l'asthme
Oui non

3-Quand vous vous sentez mieux, vous arrive t'il d'arrêter de prendre votre traitement de l'asthme
Oui non

4 -Si vous vous sentez moins bien lorsque vous prenez votre traitement de l'asthme, arrêtez-vous parfois de le prendre
Oui non

Non =1 point

4 points =adhésion complète

2à3 points=adhésion moyenne

0 à 1 point=adhésion faible

Annexe 6

Rhinosinusite chronique

- Présence de symptômes cliniques compatibles (2 ou plus des symptômes suivants pendant au moins 3 mois : congestion nasale, décharge nasale, pression du visage ou sens de l'odorat diminué)

oui non

-Et/ou Opacification du sinus visible sur la tomodensitométrie ou manifestation clinique de sinusite sur l'examen médical de l'oreille, du nez et de la gorge (ORL).

Oui non

Annexe 7

Classification de la rhinite allergique (AREA)

Eternuement prurit rhinorrhée obstruction nasale

<p>Intermittente symptôme</p> <ul style="list-style-type: none">• < 4 jours par semaine• Ou <4 semaine par mois	<p>Persistante symptômes</p> <ul style="list-style-type: none">• 4 jours par semaine• Ou >4 semaine par mois
<p>Légère</p> <ul style="list-style-type: none">• Sommeil normale• Activités sociales et loisirs normaux• Activités scolaires et professionnelles normales• Symptômes peu gênants	<p>Modéré-sévère</p> <p>Un ou plusieurs items</p> <ul style="list-style-type: none">• Sommeil perturbé• Activités sociales et loisirs perturbés• Activités scolaires et professionnelles perturbées• Symptômes gênants

rhinite intermittente légère

rhinite intermittent modéré-sévère

rhinite persistante légère

rhinite persistante modéré-severe

Traitement pris pour la rhinite allergique

Ctc locale : oui non

Antihistaminique : oui non

Annexe 8

Diagnostic de GERD (maladie gastroesophagienne de reflux)

1-Quelle est la fréquence des brûlures d'estomac ?

Jamais = 0

1 jour/semaine = 1

2 à 3 jours/semaine = 2

4 à 7 jours/semaine = 3

2- Quelle est la fréquence des régurgitations ?

Jamais = 0

1 jour/semaine = 1

2 à 3 jours/semaine = 2

4 à 7 jours/semaine = 3

3- Quelle est la fréquence des troubles du sommeil par les symptômes

Jamais = 0

1 jour/semaine = 1

2 à 3 jours/semaine = 2

4 à 7 jours/semaine = 3

4- Quelle est la fréquence de prise pour les médicaments délivrables sans ordonnance (OTC)?

Jamais = 0

1 jour/semaine = 1

2 à 3 jours/semaine = 2

4 à 7 jours/semaine = 3

5-Quelle est la fréquence des douleurs épigastriques ?

Jamais = 3

1 jour/semaine = 2

2 à 3 jours/semaine = 1

4 à 7 jours/semaine = 0

6- Quelle est la fréquence des nausées ?

Jamais = 3

1 jour/semaine = 2

2 à 3 jours/semaine = 1

4 à 7 jours/semaine = 0

Score : 0-7

>8-18 probabilité

Elevée

Décision :

Annexe 9

Questionnaire de Berlin

Catégorie 1: RONFLEMENT

Ronflez-vous ?

.Oui 1 .Non 0. Je ne sais pas 0

Intensité du ronflement :

Fort comme la respiration. 0

Fort comme la parole 0

Plus fort que la parole 1

. Peuvent être entendus dans les pièces d'à côté 1

réquence du ronflement

. Presque tous les jours 1

. 3-4 fois/semaine 1

. 1-2 fois/semaine 0

. Jamais ou presque jamais 0

Votre ronflement gêne-t-il les autres ?

.Oui 1 .Non 0

Avec quelle fréquence vos pauses respiratoires ont-elles été remarquées ?

Presque tous les jours

. 3-4 fois/semaine. 1

1-2 fois/semaine 1

. 1-2 fois/mois. 0

Jamais ou presque jamais 0

SCORE :

Catégorie 2 : SOMNOLENCE

Êtes-vous fatigué après avoir dormi ?

Presque tous les jours 1

. 3-4 fois/semaine 1

. 1-2 fois/semaine. 0

1-2 fois/mois 0

Jamais ou presque jamais

Êtes-vous fatigué durant la journée ?

. Presque tous les jours 1

- .3-4 fois/semaine . 1
- 1-2 fois/semaine 0
- . 1-2 fois/mois . 0
- Jamais ou presque jamais 0

Vous êtes-vous déjà endormi en conduisant ?

- . Oui 1. Non 0. Je ne sais pas 0

Si oui, avec quelle fréquence cela se produit-il ?

- . Presque tous les jours 1
- . 3-4 fois/semaine 1
- .1-2 fois/semaine 0
- .1-2 fois/mois. 0
- Jamais ou presque jamais 0

SCORE :

Catégorie 3: FACTEURS DE RISQUE

Êtes-vous hypertendu ?

- Oui . 1 Non 0 . Je ne sais pas 0

Et/ ou IMC >30

SCORE :

CALCUL DU SCORE

- 1 point
- 2 points

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Une catégorie est considérée positive si son score est supérieur ou égal à 2

Sujet à haut risque : 2 ou 3 catégories positives

Sujet à faible risque : 0 ou 1 catégorie positive

Annexe 10

Échelle HAD: Hospital Anxiety and Depression scale

L'échelle HAD est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21).

1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e) - La plupart du temps 3 - Souvent 2 - De temps en temps 1 - Jamais 0

2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois - Oui, tout autant 0 - Pas autant 1 - Un peu seulement 2 - Presque plus 3

3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver - Oui, très nettement 3 - Oui, mais ce n'est pas trop grave 2 - Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 1 - Pas du tout 0

4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses - Autant que par le passé 0 - Plus autant qu'avant 1 - Vraiment moins qu'avant 2 - Plus du tout 3

5. Je me fais du souci - Très souvent 3 - Assez souvent 2 - Occasionnellement 1 - Très occasionnellement 0

6. Je suis de bonne humeur - Jamais 3 - Rarement 2 - Assez souvent 1 - La plupart du temps 0

7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e) - Oui, quoi qu'il arrive 0 - Oui, en général 1 - Rarement 2 - Jamais 3

8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti - Presque toujours 3 - Très souvent 2 - Parfois 1 - Jamais 0

9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué - Jamais 0 - Parfois 1 - Assez souvent 2 - Très souvent 3

10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence - Plus du tout 3 - Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais 2 - Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 1 - J'y prête autant d'attention que par le passé 0

11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place - Oui, c'est tout à fait le cas 3 - Un peu 2 - Pas tellement 1 - Pas du tout 0

12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses - Autant qu'avant 0 - Un peu moins qu'avant 1 - Bien moins qu'avant 2 - Presque jamais 3

13. J'éprouve des sensations soudaines de panique – Vraiment très souvent 3 - Assez souvent 2 - Pas très souvent 1 - Jamais 0

14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision - Souvent 0 - Parfois 1 - Rarement 2 - Très rarement 3

Scores

Additionnez les points des réponses : 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 : Total A = _____

Additionnez les points des réponses : 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 : Total D = _____

Interprétation

Pour dépister des symptomatologies anxieuses et dépressives, l'interprétation suivante peut être proposée pour

Chacun des scores (A et D) :

- 7 ou moins : absence de symptomatologie

- 8 à 10 : symptomatologie douteuse – 11 et plus : symptomatologie certaine.

Résultats et décision :

Adresser psychologue oui non

Annexe 11

Questionnaire de santé SF-36

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est : (Entourez la bonne réponse)

Excellente	1
Très bonne	2
Bonne	3
Médiocre	4
Mauvaise	5

2. Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment ? (Entourez la réponse de votre choix)

Bien meilleur que l'an dernier	1
Plutôt meilleur	2
A peu près pareil	3
Plutôt moins bon	4
Beaucoup moins bon	5

3. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique (Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles	1	2
b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	1	2
c. Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses ?	1	2
d. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	1	2

4. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e)) (Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles	1	2

b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	1	2
c. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	1	2

5. Au cours de ces 4 dernières semaines dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a-t-il gênée dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos connaissances

(Entourez la réponse de votre choix)

Pas du tout	1
Un petit peu	2
Moyennement	3
Beaucoup	4
Enormément	5

6. Au cours de ces 4 dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs (physiques) ? (Entourez la réponse de votre choix)

Nulle	1
Très faible	2
Faible	3
Moyenne	4
Grande	5
Très grande	6

7. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques ? (Entourez la réponse de votre choix)

Pas du tout	1
Un petit peu	2
Moyennement	3
Beaucoup	4
Enormément	5

8. Au cours de ces 4 dernières semaines ; y a-t-il eu des moments où votre état de santé ou émotionnel, vous a gêné dans votre vie et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ? (Entourez la réponse de votre choix)

En permanence	1
Une bonne partie du temps	2
De temps en temps	3
Rarement	4
Jamais	5

9. Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles indiquez si vous êtes limit(é) en raison de votre état de santé actuel. (Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

Liste d'activités	Oui, beaucoup limit(é)	Oui, un peu limit(é)	Non, pas du tout limit(é)
a. Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport	1	2	3
b. Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	1	2	3
c. Soulever et porter des courses	1	2	3
d. Monter plusieurs étages par l'escalier	1	2	3
e. Monter un étage par escalier	1	2	3
f. se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	1	2	3
g. Marcher plus d'un km à pied	1	2	3
h. Marcher plusieurs centaines de mètres	1	2	3
i. Marcher une centaine de mètres	1	2	3
j. Prendre un bain, une douche ou s'habiller	1	2	3

10. Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces 4 dernières semaines. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où : (Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

Liste d'activités	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelques fois	Rarement	Jamais
a. vous vous êtes senti(e) dynamique ?	1	2	3	4	5	6
b. vous vous êtes senti(e) très nerveux(se) ?	1	2	3	4	5	6
c. Vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral	1	2	3	4	5	6
d. vous vous êtes senti(e)	1	2	3	4	5	6

calme et détendu(e) ?						
e. vous vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie?	1	2	3	4	5	6
f. vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e) ?	1	2	3	4	5	6
g. vous vous êtes senti(e) épuisé(e) ?	1	2	3	4	5	
h. vous vous êtes senti(e) heureux(e)	1	2	3	4	5	6
i. vous vous êtes senti(e) fatigué(e) ?	1	2	3	4	5	6

11. Indiquez pour chacune des phrases suivantes dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas :

(Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

Liste d'activités	Totalement vrai	Plutôt vrai	Je ne sais pas	Plutôt fausse	Totalement fausse
a. je tombe malade plus facilement que les autres	1	2	3	4	5
b. je me porte aussi bien que n'importe qui	1	2	3	4	5
c. je m'attends à ce que ma santé se dégrade	1	2	3	4	5
d. je suis en excellente santé	1	2	3	4	5

Score (0 à 100) : |__| |__| |__|

Questionnaire de santé SF-36 en arabe

N ° =

التاريخ : - - / - - / - - - - -

الاسم الأول : الاسم :

1. (الجواب الصحيحة و دائرة) : هي الصحة لديك أن هل تعتقد عام ،

ممتاز	1
جدا جيد	2
جيد	3
مسكين	4
ناد	5

2. الخاص تجد كيف الوقت، نفس و في الماضي العام إلى مقارنة كما
(الاختيار الخاص بك من الجواب على دائرة) ؟ الوقت في الصحة من دولة بك

الماضي العام من بكثير أفضل	1
أفضل بل	2
هذا عن قليلا A	3
جودة أقل بل	4
الخير بكثير من أقل	5

بسبب حالتك مقيداً لكل منهم حدد ما إذا كنت فيما يلي قائمة بالأنشطة التي قد يتعين عليك القيام بها في حياتك اليومية
(في كل سطر تختارها ، واحدة حول الإجابة التي دائرة ضع) .الحالية الصحية

الأنشطة قائمة	كثيرا نعم (هـ) محدودة	قليلا نعم محدود	لا لا محدودة كلها
3. تشغيل، كما مثل جهود المادية الهامة	1	2	3
الرياضة من جعل جسم ثقيل، ل رفع			
4. تتحرك أن مثل معتدل بدني مجهود .	1	2	3
كرات مع لعب المكنسة الكهربائية، تحرك الطاولة، على			
5. السباقات من رفع وحمل .	1	2	3
6. الدرج من طوابق عدة ترتفع .	1	2	3
7. الدرج من طابق واحد اصعد .	1	2	3
8. على ركبتيه ، واجلس الأمام ، إلى لتطلع .	1	2	3
القرفصاء			
9. الأقدام على سيرا كيلومتر أكثر من المشي .	1	2	3
10. الأمتار من مئات عدة المشي .	1	2	3
11. متر من مائة المشي على .	1	2	3
12. يرتدون ملابس أو الحصول على دش حمام، على خذ .	1	2	3

الحالة المادية بك بسبب ، و أسابيع آخر 4 هذه من دورة في
(خط لكل واحدة اختيار ، الخاص بك من الجواب ضع دائرة حول)

	نعم	لا
13 . في عملك الوقت الذي تقضيه من قلت هل . المعتادة الأنشطة ديك ل أو	1	2
14 . التي الأشياء أنجزت أقل هل . ؟ أحببت قد كنت	1	2
15 . مؤكد القيام وقف ل هل لديك . أشياء ؟	1	2
16 . غيرها أي أو العمل الخاص بك جعل ل ورطة في كان هل . سبيل المثال ، على) ؟ النشاط من (اضافية قوة من طلبت قد كنت ان	1	2

(إلى) (عصبية بالحزن، تشعر كنت كما) العاطفي الوضع الخاص بك من سبب التي و الأسبوع، الماضي 4 هذه من دورة في
(أو الاكتئاب ه)
(في كل سطر اختيار ، واحدة الخاص بك من ضع دائرة حول الجواب)

	نعم	لا
17 . في عملك الوقت الذي تقضيه من قلت هل . المعتادة الأنشطة ديك ل أو	1	2
18 . التي الأشياء أنجزت أقل هل . ؟ أحببت قد كنت	1	2
19 . الخاص بك جعل ل ورطة في كان هل . على سبيل (العمل أو أي نشاط آخر؟ (اضافية قوة من طلبت قد كنت فإنه المثال،	1	2

أو العاطفية، أعاقك في حياتك الاجتماعية الأسابيع ال 4 الماضية إلى أي مدى قد حالتك الصحية والجسدية خلال . 20
عائلة، معارفك لديك وعلاقاتك مع الآخرين،
(الاختيار الخاص بك من ضع دائرة حول الجواب)

إطلاقا لا	1
قليل قليلا A	2
باعتدال	3
كثير	4
كثيرا	5

الخاص من الجواب دائرة) ؟ (المادية) الألم الخاص بك من شدة تكن لم ما أسابيع، مشاركة 4 هذه من دورة في . 21
(الاختيار بك)

لا شيء	1
جدا ضعيف	2
قليل	3
وسط	4
كبير	5
جدا كبير	6

ضع دائرة حول (عملك أو أنشطتك المنزلية؟ الأسابيع الأربعة الماضية ، إلى أي مدى حدك الألم الجسدي من خلال . 22 (الاختبار الخاص بك من الجواب

إطلاقا لا	1
قليلا قليلا A	2
باعتدال	3
كثير	4
كثيرا	5

لكل سؤال ، يرجى .أسابيع الماضية هذه 4 من دورة في (الشعور (ه إعادة' أنت لك كيف حول هي تتبع الأسئلة التي و ضع دائرة) :في الأسابيع ال 4 الماضية، التي حدثت مرات في الحالات التالية .مناسبة لك الإشارة إلى الإجابة التي تبدو (في كل سطر اختبار، واحدة الخاص بك من حول الجواب

الأنشطة قائمة	في P ermanence	جدا غالبا ما	غالبا ما	قليلة مرة	نادرا	أبدا
23 . الشعور اعادة" كنت أنت . (ه) ديناميكية ؟	1	2	3	4	5	6
24 . الشعور اعادة" كنت أنت . (ه) ؟ (حد ذاتها) جدا عصبي	1	2	3	4	5	6
25 . بالإحباط (لقد شعرت (ه . يمكن الشديد (ه) بحيث لا شيء إليه تصعد أن أخلاقي	1	2	3	4	5	6
26 . الشعور اعادة" كنت أنت . (ه) ؟ (ق) خفتت و الهدوء	1	2	3	4	5	6
27 . الشعور اعادة" كنت أنت . (ه) ؟ الطاقة (ه) تفيض	1	2	3	4	5	6
28 . الشعور اعادة" كنت أنت . (ه) ؟ (ه) مكتئب و حزين	1	2	3	4	5	6
29 . الشعور اعادة" كنت أنت . (ه) ؟ (ه) استنفدت	1	2	3	4	5	6
30 . الشعور اعادة" كنت أنت . (ه) (ه) سعيد	1	2	3	4	5	6
31 . الشعور اعادة" كنت أنت . (ه) ؟ (ه) متعب	1	2	3	4	5	6

32. خلال الأسابيع الأربعة الماضية ؛ هناك كان لديه مرات عندما صحتك أو العاطفية، و كنت قد أخرجت في الخاص بك الحياة و بك العلاقات مع و الآخر، لديك عائلة، لديك أصدقاء، علمك ؟ (ضع دائرة حول الإجابة التي تختارها)

دائما	1
الوقت من جزء جيد A	2
وقت إلى وقت من	3
نادرا	4
أبدا	5

: حالة في حياتك كاذب أو صحيح هي أنها حد ما إلى الجمل التالية من كل ل تشير
(في كل سطر اختيار، واحدة الخاص بك من ضع دائرة حول الجواب)

الأنشطة قائمة	تماما راي ي	على الاصح حقيقية	اعرف لا ليس	على الاصح مزورة	تماما مزورة
33. I . الحصول على مزيد من المرضى الآخر على من بسهولة	1	2	3	4	5
34. أفعل كذلك أنا . الذين أي شخص	1	2	3	4	5
35. بلدي أن أتوقع أنا . تتدهور الصحة	1	2	3	4	5
36. الصحة ممتازة في لست أنا .	1	2	3	4	5