

Atteinte des petites voies aériennes dans l'asthme

Meryem Berkchi¹, Leila Achachi¹, Nezha Reguig¹, Laila Herrak¹,
Mustapha EL Ftouh¹.

[1] Service de Pneumologie, Hôpital IBN SINA, CHU Rabat, Maroc

Auteur correspondant : Meryem Berkchi - Service de Pneumologie, Hôpital IBN SINA, CHU Rabat, Maroc

Résumé :

Introduction :

L'asthme est une affection fréquente caractérisée par un processus inflammatoire impliquant les voies aériennes proximales et distales. Le rôle des petites voies aériennes, PVA, dans le contrôle de l'asthme est bien démontré actuellement.

Matériels et méthodes :

Afin d'évaluer le rôle des PVA ainsi que leur relation dans le contrôle de l'asthme, nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive et analytique concernant 26 patients, ayant une atteinte des PVA, ces patients ont été suivis au service de pneumologie à l'hôpital Ibn Sina de Rabat pendant une durée de 3 ans.

Résultats :

Parmi 102 dossiers explorés, 26 patients ont été inclus dans notre étude. L'âge moyen de nos patients était de 30,7 ans +/- 12 ans avec une nette prédominance féminine 20F/6H. 19 Patients soit 73% avaient des comorbidités allergiques, le RGO a été retrouvé dans 42,3% et l'obésité a été retrouvée dans 30,7% des cas. Toutes ces comorbidités ont été recherchées et traitées. La spirométrie a été réalisée chez tous nos patients, elle a montré des valeurs normales du VEMS et de la CV avec une diminution des valeurs moyennes du DEM50 -25-75. La pléthysmographie réalisée chez 7 patients, a objectivé une élévation de CPT, VR et des résistances de plus de 120%. Tous nos patients ont été mis sous traitement de fond à base de Proprionate de bécloéthasone chez 11 patients soit 42.3%, de Fluticasone chez 4 patients soit 15.3%. 10 patients soit 38.4% ont été mis sous association fixe de corticothérapie inhalée et bronchodilatateurs longue durée d'action : à base de Salmétérol/Fluticasone et Formotérol/Budésonide. Un seul patient soit 3.8% a été mis sous antileucotriènes. Dans notre étude, aucun patient n'a été mis sous association Bécloéthasone/fumarate de formotérol. L'asthme était bien contrôlé chez 4 patients, partiellement ou non contrôlé chez 22 patients

Conclusion :

Notre étude pourrait suggérer l'impact des particules ultrafines dans le contrôle de l'asthme.

Date of Submission: 15-08-2020

Date of Acceptance: 01-09-2020

I. Introduction

L'asthme est une affection chronique qui se caractérise par une inflammation et des modifications histologiques chroniques touchant l'ensemble de l'arbre bronchique y compris les petites voies aériennes qui se définissent par un diamètre inférieur à 2 mm. Elles sont considérées comme des zones silencieuses, leur rôle dans l'asthme a longtemps été négligé en raison de la difficulté de leur exploration.

Les études concernant les méthodes d'évaluation des PVA ont prouvé leur implication dans l'asthme et elles ont conduit au développement des médicaments antiasthmatiques inhalés avec des particules ultrafines permettant d'atteindre à la fois les voies aériennes proximales et distales, contrairement aux aérosols classiques.

Ces nouvelles classes thérapeutiques ont permis d'améliorer le contrôle de l'asthme en ciblant les PVA.

II. Matériels et Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique, concernant les patients suivis au service de pneumologie à l'hôpital Ibn Sina de Rabat pour asthme, durant la période étalée entre juin 2011 et juin 2014. Les critères d'inclusions adoptés par notre travail : les patients asthmatiques confirmés ayant bénéficiés d'une exploration fonctionnelle respiratoire en dehors de tout épisode d'exacerbation. Les patients sous traitement de fond à base de CI (bécloéthasone ou Fluticasone) ou association fixe CI et BLDA (Salmétérol/Fluticasone ou Formotérol/Budésonide) ou un anti-leucotriènes.

Les comorbidités tel que la rhinite, la conjonctivite, le RGO; ont été recherchées et traitées.

Nous avons exclu les patients tabagiques (actif ou passif), les patients suivis pour une pathologie pulmonaire pouvant s'associer à une atteinte des PVA, ceux ayant comme antécédent une infection respiratoire récente des voies aériennes supérieures ou inférieures, les patients ayant la notion d'exposition à des particules inhalées (organiques, chimiques, etc.) et les patients non observants à leur traitement.

III. Resultats :

Durant 3 ans, 102 dossiers ont été exploités portant sur des patients ayant consultés ou ont été hospitalisés pour un tableau clinique évocateur d'asthme. 26 Patients (soit 25.5% des cas) ont été inclus dans notre étude, ayant une atteinte isolée des petites voies aériennes, sans trouble ventilatoire obstructif.

L'âge de nos patients variait de 15 à 39 ans, une moyenne d'âge de 30.7 ans +/- 12 ans, on note une nette prédominance féminine dont 20 femmes soit (76.9%) vs 6 hommes soit (23.1%) et un sexe-ratio F/H de 3.33.

Plusieurs comorbidités ont été observées chez nos patients. L'atopie familiale était observée dans 46.2% des cas, la rhinite allergique dans 46.2% des cas, la rhino-conjonctivite dans 15.3% des cas, la conjonctivite allergique dans 11.1% des cas, l'allergie alimentaire retrouvée chez 1 patient et l'allergie médicamenteuse chez 4 patients dont 3 patients avaient une allergie à l'aspirine et 1 patient avait une allergie à la pénicilline. Le reflux gastro œsophagien a été retrouvé chez 11 patients soit 42.2% et l'obésité chez 8 patients soit 30.8% des cas.

La spirométrie a été réalisée chez tous nos patients. La CVF était de 81.8 % ± 10.1 soit 2.76 l ± 0.63 l/min, le VEMS était de 80.09 ± 9.5% soit 2.23 ± 0.52 l/min. Il y avait une baisse des débits distaux : DEM50 était de 41.6 ± 5.91% soit 1.78 ± 0.4 l/min et DEM25-75 était de 39.46 ± 5.68 soit 1.57 ± 0.4 l/min.

La pléthysmographie a été réalisée chez 7 patients. La CPT était de 121 ± 5%, le VR de 123 ± 7% et les valeurs de sRAW de 146 ± 6.4%.

Le scanner thoracique haute résolution a été réalisé chez 2 patients, il était normal dans les 2 cas. Sur le plan thérapeutique : 15 patients soit 57.7% ont été mis sous corticothérapie inhalée (11 patients sous propionate de bécloéthasone, 4 patients sous Fluticasone) ; 10 patients soit 38.4% ont bénéficié d'une association fixe corticothérapie inhalée et bronchodilatateurs longue durée d'action soit (7 patients sous Salmétérol/Fluticasone solution pour inhalation, 2 patients sous Salmétérol/Fluticasone poudre pour inhalation, 1 patient sous Formotérol/Budésonide) et 1 seul patient soit 3.8% a bénéficié d'un traitement par anti-leucotriènes (Montelukast). Aucun de nos patients n'a été mis sous association Bécloéthasone/Fumarate de formotérol. Le suivi des patients était réalisé par des paramètres cliniques, l'utilisation de BCDA ainsi qu'une spirométrie.

On constate selon nos résultats que : 4 patients soit 15,3% étaient bien contrôlés alors que 22 patients soit 84,61% étaient partiellement ou non contrôlés.

IV. Discussion

Les voies aériennes de l'adulte comprennent 24 générations de bronches en incluant la trachée, les voies aériennes distales s'individualisent à partir de la 8^{ème} division [1], la structure histologique des VAD diffère des bronches proximales par : l'absence du cartilage et des glandes, une structure musculuse plus développée et un épithélium moins épais [2].

L'atteinte des petites voies aériennes en matière d'asthme entraîne une contraction musculaire ce qui favorise la rigidité des VAD et augmente par ce fait les résistances des voies aériennes [1].

Selon les données de la littérature, l'âge n'est pas un facteur de risque de l'atteinte des PVA [3], on note également qu'il n'y a pas de différence de répartition de sexe, mais l'atteinte des PVA semble s'aggraver plus chez le sexe masculin [3].

Dans notre étude, comme dans d'autres études [4], nous avons noté une prédominance féminine.

Le rôle de l'atopie dans l'atteinte des PVA a été démontré dans plusieurs études [3]. Dans notre série, 19 patients soit (73%) ayant un terrain atopique personnel ou familial. D'autres facteurs ont été décrits favorisant l'atteinte des PVA tel que le tabagisme passif in utero et les infections respiratoires basses dans la petite enfance [3].

L'asthme ainsi que l'atteinte des PVA a longtemps été évalué par des index spirométriques et pléthysmographiques classiques (l'étude des débits distaux et l'évaluation de la distension pulmonaire).

La spirométrie est la méthode la plus simple et la plus pratique, les valeurs sont interprétées en fonction de la limite inférieure et la limite supérieure de la gamme normale [5]. L'atteinte des PVA est définie, selon les différentes études réalisées par une valeur de DEM 50 et DEM25-75 inférieure à 50% de la valeur théorique [6]. Dans notre étude, tous nos patients répondent à ces critères.

La pléthysmographie permet une mesure des volumes pulmonaires et des résistances bronchiques. La distension pulmonaire se traduit sur le plan fonctionnel par une augmentation de la CRF et qui peut être la

conséquence d'une limitation des débits expiratoires et la fermeture précoce des PVA, mais le lien entre la distension et l'atteinte des PVA n'est pas formellement confirmé [7].

Les résistances des voies aériennes (Raw) est un paramètre qui évalue les conditions de l'écoulement de l'air dans les voies aériennes. Elles sont surtout analysées chez l'enfant et chez l'adulte, les études ont montré que le paramètre sRaw est fortement corrélé à la réduction du DEM50, et que la mesure de sRaw est souvent plus sensible aux modifications après bronchodilatateurs. Une diminution de 42 % de sRaw prédit raisonnablement une augmentation significative du VEMS sous bronchodilatateur chez l'enfant. [8] Dans notre série, on note que les sRAW étaient élevées chez tous nos patients ayant bénéficiés de ce test.

D'autres indices fonctionnels sont nouvellement évalués afin de bien étudier l'atteinte des PVA :

La mesure du monoxyde d'azote dans l'air expiré (eNO) se fait par une technique de chimiluminescence mais il manque de spécificité en matière d'atteinte des PVA [5].

La mesure du volume de fermeture des PVA par la méthode du rinçage de l'azote donne un reflet de dysfonctionnement des PVA lors de l'expiration, sans préjuger du mécanisme. [5]

La mesure des résistances des voies aériennes par oscillations qui mesure en plus des résistances des voies aériennes, des résistances du parenchyme et de la paroi thoracique.

Ainsi les résistances à basse fréquence sont le reflet des résistances des PVA, alors que les hautes fréquences reflètent plus les voies aériennes proximales [5-6].

La mesure des résistances par interruption de débit est utilisée surtout chez les enfants. Les études réalisées ne fournissent pas d'informations validées sur une éventuelle atteinte des PVA [5].

La mesure de la compression dynamique des voies aériennes se définit par la différence entre la CVL et la CVF, ce rapport CVL/CVF peut être bas chez les asthmatiques sévères et il peut refléter de façon indirecte le dysfonctionnement des PVA. Aucune étude n'a confirmé l'intérêt de ce critère [5].

L'imagerie est également utilisée en matière d'asthme mais elle n'a pas prouvé son efficacité.

La tomographie thoracique permet avec l'acquisition en haute résolution l'exploration de la quasi-totalité de l'arbre bronchique et du parenchyme pulmonaire. Les PVA, à l'état normal ne sont pas directement accessibles au scanner. Les lésions des petites voies aériennes sont identifiables directement ou indirectement.

Les signes directs sont représentés par des petites opacités centro-lobulaires traduisant l'obstruction de bronchioles dilatées. Les signes indirects se traduisent par un aspect de perfusion en mosaïque sur les coupes en inspiration et l'aspect de piégeage sur les coupes en expiration reflétant l'obstruction des PVA et la vasoconstriction hypoxique qui l'accompagne. Certains signes sont moins fréquents tels que les bronchectasies, les opacités linéaires en rapport avec des atelectasies segmentaires [9]. Cependant ces aspects radiologiques ne sont pas spécifiques de l'asthme et ont été décrits dans d'autres pathologies touchant les PVA.

Dans notre contexte, l'emploi du scanner thoracique n'est pas d'utilisation en routine dans l'asthme, ses indications reposent surtout sur l'élimination d'autres affections respiratoires cliniquement voisines, il était normal chez les 2 patients qui ont en bénéficié dans notre étude.

Altes et al ont objectivé l'atteinte des PVA dans l'imagerie par résonance magnétique par des zones d'hypoventilations périphériques chez les asthmatiques symptomatiques, ces zones se majorent après les tests de provocation à la méthacholine [10].

La scintigraphie pulmonaire et la tomographie par émission de positons (TEP) évaluent surtout le dépôt et la dispersion des particules inhalées du traitement de fond de l'asthme dans les PVA [9-11].

Plusieurs facteurs influençant le dépôt des particules de médicaments inhalés au niveau des voies aériennes ont été étudiés, la taille des particules présente le principal facteur [12], d'où le développement des particules ultrafines [13].

Plusieurs études réalisées ont intéressé l'association fixe BDP HFA/ Fumarate de formoterol HFA en vue d'évaluer l'impact des particules extra-fines [14-15]. De ces travaux, il ressort que cette association est aussi efficace sur les symptômes cliniques et le contrôle de l'asthme que les deux associations Fluticasone/Salmétérol et Budésonide/Formotérol, elle est également plus efficace que l'association libre de BDP CFC et Formotérol poudre sur la qualité de vie en réduisant le nombre de jours et de nuits avec les symptômes et le nombre des exacerbations. [14-15] L'efficacité des corticoïdes inhalés à base de HFA sur les PVA a été également rapportée par plusieurs études, ils ont montré une diminution importante de l'utilisation des B2MCDA et une amélioration de la qualité de vie et le contrôle de l'asthme chez les patients sous BDP HFA en les comparant avec ceux sous corticostéroïdes inhalés CFC à doses équivalentes. [13-16]

Le Formotérol HFA en microparticules (Formoair Modulite) générant des particules ultrafines est capable d'accéder aux PVA, mais aucune étude n'a évalué le bénéfice du Formoterol HFA sur les PVA en matière de contrôle de l'asthme ou de qualité de vie. [13-16]

Certains médicaments administrés par voie générale essentiellement les anti-leucotriènes "le Montelukast" semble avoir un effet bénéfique sur les VAD en diminuant la distension pulmonaire. Zeidler et al ont évalué l'effet du Montelukast sur les VAD par la mesure scannographique du piégeage d'air dans le poumon

et ils ont montré que le Montelukast permet la diminution du piégeage d'air et l'amélioration de la qualité de vie [17]. L'étude de Kraft et al a montré que le Montelukast améliore les symptômes cliniques et réduit le volume résiduel, témoin indirect de l'amélioration de l'obstruction des VAD [18]. Une étude faite sur les animaux (les porcs) a montré que le Montelukast améliore l'inflammation au niveau des VAD [17].

Concernant les corticostéroïdes per os, les études réalisées ont montré un effet bénéfique sur l'atteinte des voies aériennes, mais son utilisation est limitée du fait de leurs effets systémiques graves [11-13].

Notre étude porte sur un effectif restreint de patients et l'association Bécloéthasone/fumarate de formotérol n'est prescrite chez aucun patient dans notre série, donc on peut déduire que l'absence d'utilisation de cette association pourrait expliquer le niveau de contrôle de nos malades.

Afin d'évaluer le contrôle de l'asthme et le degré d'atteinte des PVA plusieurs études se sont intéressées pour évaluer les facteurs influençant le non contrôle de l'asthme.

Notre étude confirme le rôle des PVA dans l'asthme en montrant une corrélation entre l'importance de l'atteinte des PVA et le niveau du contrôle de l'asthme, d'où l'intérêt de nouvelles modalités thérapeutiques dans le contrôle de l'asthme.

Certains auteurs ont mis en évidence le rôle de l'atteinte des PVA dans la survenue des exacerbations, en montrant dans leurs études qu'à sévérité clinique identique et sous corticothérapie inhalée à la même dose, les patients faisant plus d'exacerbations avaient un volume de fermeture (mesuré au cours d'un test à l'azote) plus élevé que les patients ne faisant pas d'exacerbations [19].

D'autres ont montré que le mauvais contrôle de l'asthme s'accompagne d'une augmentation significative du volume de fermeture des PVA et que le volume de fermeture est corrélé à la fréquence des exacerbations [20].

Volbeda et al ont évalué la relation entre le contrôle clinique de l'asthme et les marqueurs de l'inflammation bronchique et ils ont mis en évidence qu'il y a une corrélation statistiquement significative avec un taux de marqueurs de l'inflammation important lorsque le contrôle est moins bon [21].

Dans notre étude, la nature du traitement administré pourrait expliquer la symptomatologie clinique corrélée au niveau du contrôle de l'asthme car aucun de nos patients n'a bénéficié d'un traitement à base de Bécloéthasone/Fumarate de formotérol. Ce qui implique le rôle des particules ultrafines dans la prise en charge de l'atteinte des petites voies aériennes dans l'asthme.

V. Conclusion

L'inflammation bronchique dans l'asthme concerne la totalité de l'arbre bronchique y compris les PVA.

Malgré la difficulté de l'exploration de cette partie du parenchyme, elle a reconnu un développement considérable favorisant ainsi le développement de nouvelles alternatives thérapeutiques.

Références

- [1]. Leblond T, Louis R, Magnan A, Humbert M, Blic J, Chanez P. L'asthme : une maladie de tout l'arbre aérien. *Revue des Maladies Respiratoires* 2009; 26: 851-858
- [2]. Kambouchner M. Voies aériennes distales: histologie normale et lésions anatomopathologiques. *Revue des Maladies Respiratoires* 2013; 30: 286-301
- [3]. Delacourt C, Dubus JC, Blic J. Atteinte des voies aériennes distales dans l'asthme : que nous apprennent les cohortes pédiatriques ? *Rev Mal Respir* 2009 ; 26 : 147-52
- [4]. Martinat Y, Rogeaux Y, Giraud V, Mezzi K. Maîtrise de l'asthme et atteinte des petites voies aériennes : enquête transversale Jacinte (Juniper Asthma Control In a National Transversal Evaluation) en pneumologie libérale. *Rev Fr AllergoImmunol Clin* 2002; 42: 358-66
- [5]. Garcia G, Perez T, Mahut B. Epreuve fonctionnelle respiratoire et évaluation des voies aériennes distales dans l'asthme. *Rev Mal Respir* 2009; 26: 395-406
- [6]. Verbanck S. Physiological Measurement of the Small Airways. *Respiration* 2012; 84: 177-188
- [7]. Perez T. La pléthysmographie est-elle nécessaire dans l'asthme? *Revue française d'allergologie* 2013; 53: 113-116
- [8]. Mahut B, Peiffer C, Bokov P, Delclaux C, Beydon N. Use of specific airway resistance to assess bronchodilator response in children. *Respirology* 2011; 16(4): 666-71.
- [9]. Laurent F, Tunon de Lara M. Apport de l'imagerie dans l'évaluation de l'atteinte des petites voies aériennes dans l'asthme. *Rev Mal Respir* 2009 ; 26 : 407-11
- [10]. Altes TA, Powers PL, Knight-Scott J, Rakes G, Platts-Mills TA, deLange EE, Alford BA, Mugler JP 3rd, Brookeman JR : Hyperpolarized 3He MR lung ventilation imaging in asthmatics : preliminary findings. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13 : 378-84.
- [11]. Bjermer L. History and future perspectives of treating asthma as a systemic and small airways disease. *Respiratory medicine*. 2001; 95: 703-719
- [12]. Richard J, Martin. Therapeutic significance of distal airway inflammation in asthma. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL* 2002
- [13]. Burgel PR, Frachon I, Didier A, Dusser D: Les traitements ciblant les voies aériennes distales dans l'asthme: analyse des études cliniques. *Rev Mal Respir* 2009; 26: 859-66
- [14]. Tulic M, Qutayba H. New insights into the pathophysiology of the small airways in asthma. *Clin Chest Med* 2006; 27: 41-52
- [15]. Dusser D, Roche N. Implications des voies aériennes distales dans les symptômes, le contrôle et histoire naturelle de l'asthme. *Rev Mal Respir* 2009, 26:121-3
- [16]. Hauber HP, Gotfried M, Newman K, Danda R, Servi RJ, Christodoulou P, et al. Effect of HFA-flunisolide on peripheral lung inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 58-63.

- [17]. De Backer Va, De Volder P, Holsbeke G, De Backer LB. Images fonctionnelles de changement des petites voies aériennes chez des patients traités par particules extra-fines d'association BECLOMETHASONE-FORMOTEROL. *Respiration* 2013; 86: 393-401
- [18]. Zeidler MR, Klerup EC, Goldin JG, Kim HJ, Truong DA, Simmons MD, Sayr JW, Elashoff R, Tashkin DP. Montelukast improves air trapping due to small airways obstruction in asthma. *Eur Respir J* 2006; 27: 307-15
- [19]. Kraft M, Caims CB, Ellison MC, Pak J, Irvin C, Wenzel S. Improvement in distal lung function correlate with asthma symptoms after treatment with oral montelukast. *Chest* 2006; 130: 1726-32
- [20]. Int'Veen JCCM, Beekman AJ, Bel EH, Sterk PJ. Recurrent exacerbations in severe asthma are associated with enhanced airway closure during stable episodes. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 1902-6.
- [21]. Thillay A. Contrôle de l'asthme : le diable se trouve dans les petites voies !. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2012; 129: 381-387.

Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts

Meryem Berkchi, et. al. “ Atteinte des petites voies aériennes dans l'asthme.” *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, 19(8), 2020, pp. 01-05.