



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**INTERET DE L'ETUDE DES PETITES VOIES AERIENNES
DANS L'ASTHME PAR DIFFERENTES TECHNIQUES
D'EPREUVES FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES**

Présentée et soutenue publiquement le 17 octobre 2017 à 18h
au Pôle Formation

Par Chloé Dumortier-Depoortère

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Benoît WALLAERT

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Régis MATRAN

Madame le Docteur Cécile CHENIVESSE

Monsieur le Docteur Thierry PEREZ

Directrice de Thèse :

Madame le Docteur Stéphanie FRY

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

ABREVIATIONS

| | |
|-----------------------|---|
| ACT | Test de Contrôle de l'Asthme |
| AX | Aire sous la courbe de la réactance entre 5Hz et Fres |
| BDI | Baseline Dyspnea Index |
| BPCO | Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive |
| CHRU | Centre Hospitalier Régional et Universitaire |
| CI | Capacité Inspiratoire |
| CPT | Capacité Pulmonaire Totale |
| CRF | Capacité Résiduelle Fonctionnelle |
| CVF | Capacité Vitale Forcée |
| DEM _{25-75%} | Débit Expiratoire maximal Médian entre 25% et 75% de la CVF |
| EFR | Epreuves Fonctionnelles Respiratoires |
| EFX | Epreuve Fonctionnelle à l'Exercice |
| FC | Fréquence Cardiaque |
| FR | Fréquence Respiratoire |
| Fres | Fréquence de résonance |
| GINA | Global Initiative for Asthma |
| IMC | Indice de Masse Corporelle |
| IOS | Oscillométrie d'impulsion |
| LIN | Limite Inférieure de la Normale |
| LSN | Limite Supérieure de la Normale |
| mMRC | modified Medical Research Council |
| P(A-a)O ₂ | Gradient alvéolo-artériel en O ₂ |
| R5 | Résistance à 5Hz |

| | |
|---------------------|---|
| R20 | Résistance à 20Hz |
| RV | Réserves Ventilatoires |
| SV | Seuil Ventilatoire |
| TVO | Trouble Ventilatoire Obstructif |
| VD/VT | Espace mort |
| VEMS | Volume Expiratoire Maximal en 1 Seconde |
| VE/VO ₂ | Equivalent en O ₂ |
| VO _{2 max} | VO ₂ au pic de l'effort |
| VO ₂ /FC | Pouls d'O ₂ |
| VR | Volume Résiduel |
| VT | Volume courant |
| X5 | Réactance à 5Hz |

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|-----------|
| RESUME | 8 |
| INTRODUCTION | 9 |
| 1. Asthme et dyspnée | 9 |
| 1.1. Généralités sur l'asthme | 9 |
| 1.2. Asthme et dyspnée | 10 |
| 2. Atteinte des petites voies aériennes dans l'asthme | 11 |
| 2.1. Intérêt pour les petites voies aériennes | 11 |
| 2.2. Etude des petites voies aériennes | 13 |
| 2.2.1. Spirométrie | 13 |
| 2.2.2. Distension thoracique en pléthysmographie | 13 |
| 2.2.3. Oscillométrie d'impulsion | 14 |
| 3. Objectifs de l'étude | 15 |
| MATERIEL ET METHODES | 16 |
| 1. Patients et protocole | 16 |
| 1.1. Critères d'inclusion et d'exclusion | 16 |
| 1.2. Protocole | 16 |
| 2. Données cliniques et échelles de dyspnée | 17 |
| 2.1. Données cliniques | 17 |
| 2.1.1. Palier de traitement | 17 |
| 2.1.2. Sévérité de l'asthme | 18 |
| 2.1.3. Questionnaire ACT | 18 |
| 2.2. Echelles de dyspnée | 18 |
| 2.2.1. Echelle mMRC | 18 |
| 2.2.2. Score BDI | 19 |
| 3. Epreuves fonctionnelles de repos | 19 |
| 3.1. Spirométrie et pléthysmographie | 19 |
| 3.2. Mesure du NO exhalé | 20 |
| 3.3. Oscillométrie d'impulsion | 21 |
| 4. Epreuves fonctionnelles d'effort (EFX) | 22 |
| 5. Ethique | 24 |
| 6. Statistiques | 25 |
| RESULTATS | 27 |
| 1. Caractéristiques cliniques de la population | 27 |
| 2. Etude des petites voies aériennes | 29 |
| 2.1. Spirométrie et pléthysmographie | 29 |
| 2.2. Oscillométrie d'impulsion | 30 |
| 2.3. Réversibilité | 31 |
| 2.4. Comparaison des différentes techniques | 32 |
| 3. Dyspnée | 33 |
| 3.1. Scores cliniques | 33 |
| 3.2. Implication des petites voies aériennes | 34 |
| 3.3. EFX | 35 |

| | |
|---|-----------|
| 4. Facteurs associés à une atteinte des petites voies aériennes | 37 |
| 4.1. Facteurs associés à la distension thoracique..... | 37 |
| 4.2. Facteurs associés à une atteinte des petites voies aériennes en IOS..... | 39 |
| DISCUSSION | 41 |
| 1. Prévalence de l'atteinte des petites voies aériennes..... | 41 |
| 1.1. DEM _{25-75%} | 41 |
| 1.2. Pléthysmographie..... | 42 |
| 1.3. IOS | 42 |
| 1.4. Réversibilité..... | 44 |
| 2. Dyspnée | 45 |
| 2.1. Evaluation de la dyspnée | 45 |
| 2.2. Dyspnée et atteinte des petites voies aériennes..... | 46 |
| 2.3. Dyspnée et EFX | 47 |
| 3. Pourquoi et comment étudier les petites voies aériennes ?..... | 48 |
| 3.1. Pourquoi étudier les petites voies aériennes ?..... | 48 |
| 3.1.1. Contrôle de l'asthme..... | 48 |
| 3.1.2. Intérêt thérapeutique | 50 |
| 3.2. Comment étudier les petites voies aériennes ?..... | 51 |
| CONCLUSION | 54 |
| BIBLIOGRAPHIE | 55 |
| ANNEXES..... | 60 |

RESUME

CONTEXTE. L'asthme est une maladie chronique respiratoire qui affecte l'ensemble du tractus respiratoire. Son traitement a pour objectif le contrôle des symptômes, notamment de la dyspnée. Longtemps qualifiées de « zone silencieuse », les voies aériennes distales ont suscité un intérêt grandissant ces dernières années, en raison d'arguments pour leur implication dans le phénotype clinique de l'asthme.

METHODE. Nous avons recherché chez des patients asthmatiques de niveaux de sévérité différents à l'état stable une atteinte des petites voies aériennes par différentes techniques : mesure du $DEM_{25-75\%}$ en spirométrie, mesure des volumes pulmonaires en pléthysmographie et oscillométrie d'impulsion (IOS). Nous avons comparé ces différentes techniques, et cherché à établir un lien entre l'atteinte des petites voies aériennes et des caractéristiques cliniques, telles que le contrôle de l'asthme, évalué par l'ACT (Test de Contrôle de l'Asthme), ou la dyspnée, évaluée par les échelles mMRC (modified Medical Research Council) et BDI (Baseline Dyspnea Index).

RESULTATS. Sur les 62 patients inclus, 68% présentaient un $DEM_{25-75\%}$ diminué, 45% au moins un critère de distension thoracique sur les volumes pulmonaires et 68% un paramètre anormal en IOS. De nombreuses corrélations étaient objectivées entre ces différentes techniques, ainsi qu'avec les débits proximaux. 47% des patients avaient un asthme non contrôlé, 61% avaient un score mMRC ≥ 1 et le BDI médian était de 8. Seul le paramètre R5-R20, différence entre les résistances à 5Hz et 20Hz et reflet en IOS d'une atteinte des voies aériennes distales, était associé de façon significative avec à la fois le contrôle de l'asthme ($p=0,01$) et la dyspnée évaluée par le mMRC ($p=0,03$) et le BDI ($p=0,02$). Aucune association n'était objectivée entre distension thoracique en pléthysmographie et contrôle de l'asthme ou dyspnée.

CONCLUSION. L'atteinte des petites voies aériennes est fréquente dans l'asthme, tous niveaux de sévérité confondus. Il paraît intéressant de la rechercher en raison de leur implication clinique, et de l'apparition récente de nouveaux traitements inhalés permettant de les cibler spécifiquement.

MOTS CLES. Asthme, distension, oscillométrie, dyspnée

INTRODUCTION

1. Asthme et dyspnée

1.1. Généralités sur l'asthme

L'asthme est une maladie chronique respiratoire en constante augmentation en France, avec une prévalence de 6 à 7% (1). L'augmentation de sa prévalence et la persistance d'une proportion non négligeable d'asthmatiques non contrôlés malgré le développement de nouvelles thérapeutiques en font une maladie ayant un fort impact individuel, social et économique.

L'asthme se caractérise par une obstruction des voies aériennes et un processus inflammatoire qui affectent l'ensemble du tractus respiratoire, des voies aériennes proximales aux voies aériennes distales. Le diagnostic d'asthme se fait sur l'association de symptômes évocateurs et d'une obstruction des voies aériennes. Les symptômes respiratoires sont paroxystiques, récidivants, d'intensité variable, et comprennent selon les patients une dyspnée, des sifflements expiratoires, une toux et/ou une sensation d'oppression thoracique. Ces symptômes peuvent s'accompagner d'un trouble ventilatoire obstructif d'intensité variable, réversible spontanément ou sous traitement sur les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR).

La prise en charge d'un patient asthmatique est basée sur le contrôle de l'asthme, défini par le contrôle des symptômes, des exacerbations et de l'obstruction bronchique (2). La sévérité de l'asthme est déterminée à posteriori, en fonction du palier de traitement nécessaire pour obtenir le bon contrôle de l'asthme.

1.2. Asthme et dyspnée

La dyspnée se définit comme une sensation subjective d'inconfort respiratoire constituée de sensations qualitativement distinctes et d'intensité variable (3). Elle survient en réponse à un stimulus respiratoire perçu comme désagréable. Le contrôle de la dyspnée fait partie intégrante du contrôle de l'asthme, et son caractère subjectif explique la difficulté de son évaluation. Les patients asthmatiques la décrivent généralement comme une sensation d'«oppression thoracique», d'«effort respiratoire» ou de «manque d'air» (4). Dans l'asthme, elle est liée principalement à l'obstruction des voies aériennes. Cependant, il n'existe pas de corrélation entre l'intensité de la dyspnée et la sévérité de l'obstruction bronchique. Pour un même niveau d'obstruction des voies aériennes, la perception de la dyspnée diffère d'un patient à l'autre, et fluctue dans le temps chez un même patient (5)(6). De plus, de nombreuses comorbidités telles que la présence d'un syndrome d'hyperventilation ou d'une obésité peuvent expliquer à elles seules la persistance d'une dyspnée. La dyspnée est un symptôme multifactoriel, résultat de l'interaction de facteurs physiologiques, psychologiques, sociaux et environnementaux (3), ce qui rend son évaluation complexe.

Pour l'étudier, nous disposons de multiples échelles de dyspnée. L'échelle mMRC (modified Medical Research Council), largement utilisée en pratique courante, est une échelle unidimensionnelle qui permet d'évaluer l'intensité de la dyspnée en se basant sur des activités de la vie quotidienne. Elle a comme principal inconvénient son faible nombre de stades, ce qui ne permet qu'une évaluation souvent insuffisamment précise de la dyspnée chez les asthmatiques. L'échelle BDI (Baseline Dyspnea Index) quant à elle, permet une évaluation plus précise de la dyspnée en 12 stades, sur son intensité

et son impact sur la vie quotidienne. L'échelle BDI a montré chez des patients atteints de maladies respiratoires une excellente corrélation avec le test de marche, ainsi qu'avec le Volume Expiratoire Maximal en 1 Seconde (VEMS) (7). Chez des patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), elle s'est montrée plus sensible pour objectiver un changement de stade sous traitement que l'échelle mMRC, et il était noté plusieurs variations du BDI pour un même stade mMRC (8).

En cas de dyspnée d'effort inexplicée, les patients peuvent bénéficier d'une épreuve fonctionnelle à l'exercice incrémentale (EFX). Celle-ci permet de rechercher notamment un bronchospasme induit par l'effort, une hyperventilation inappropriée, une hyperinflation dynamique, une dysfonction des cordes vocales, ou un déconditionnement.

2. Atteinte des petites voies aériennes dans l'asthme

2.1. Intérêt pour les petites voies aériennes dans l'asthme

Parce que leur atteinte est difficile à mesurer, et qu'elles ne constituent que 20% des résistances totales des voies aériennes chez le sujet sain (9), elles ont longtemps été négligées dans l'asthme. Alors qu'elles étaient qualifiées de « zone silencieuse », les petites voies aériennes ont récemment suscité un intérêt grandissant.

Les petites voies aériennes sont définies par un diamètre interne inférieur à 2mm (soit à partir de la 7^{ème} à la 8^{ème} génération bronchique), et représentent environ 98,8% du volume pulmonaire total (10). Ce caractère silencieux a été remis en cause pour la première fois par Wagner *et al.*, qui ont démontré par mesure endobronchique une différence nettement significative de résistance des voies aériennes distales entre des sujets asthmatiques légers et des sujets sains, à VEMS équivalent entre les deux

groupes (11). De plus, dans cette étude, des résistances périphériques plus élevées étaient associées à une plus grande hyperréactivité lors d'un test à la métacholine. Par la suite, d'autres études ont confirmé cette implication des petites voies aériennes dans l'asthme, notamment dans l'asthme nocturne (12), l'asthme induit par l'exercice (13), l'hyperréactivité bronchique (14) ainsi que la notion de risque augmenté d'exacerbations (15).

Cet intérêt pour les petites voies aériennes prend d'autant plus son sens à une époque où nous cherchons à affiner les différents phénotypes d'asthme (16), et où sont apparus des traitements permettant de cibler plus spécifiquement ces petites voies aériennes (17). En effet, l'utilisation de corticoïdes inhalés avec particules ultrafines permet un dépôt moindre au niveau oropharyngé et majoré au niveau pulmonaire, les rendant plus à même de traiter les voies aériennes distales que des corticoïdes inhalés standards (18). Différentes études ont montré qu'à doses moindres, ces particules ultrafines permettaient la même amélioration du VEMS (reflet de l'atteinte des voies aériennes proximales) que les corticoïdes inhalés standards, mais montraient également une diminution significative des résistances périphériques, et suggéraient une amélioration plus importante du contrôle de l'asthme, des symptômes et de la qualité de vie (19)(20)(21).

Cependant, l'implication des petites voies aériennes dans la dyspnée des asthmatiques reste imprécise. Bien que Takeda *et al.* aient objectivé une corrélation entre atteinte des petites voies aériennes et dyspnée via le score BDI (22), peu d'études se sont intéressées à ce sujet et ont réussi à démontrer un tel lien.

2.2. Etude des petites voies aériennes

2.2.1. Spirométrie

Largement utilisée en pratique clinique, la spirométrie est un premier moyen simple et non invasif d'appréhender une atteinte des voies aériennes distales. Lors de l'expiration forcée, il est admis que les voies aériennes proximales contribuent essentiellement au début de l'expiration (dont le VEMS fait partie), et que la fin de l'expiration est le reflet des voies aériennes distales (23). Ainsi, un aspect concave de la courbe débit-volume et une diminution du débit expiratoire maximal médian entre 25% et 75% de la capacité vitale forcée ($DEM_{25-75\%}$) sont des signes d'atteinte des voies aériennes distales (9). Cependant, il existe une grande variabilité intra- et interindividuelle du $DEM_{25-75\%}$ et celui-ci ne peut s'interpréter que si la capacité vitale forcée (CVF) est normale (9).

2.2.2. Distension thoracique en pléthysmographie

Bien que largement étudiée chez les patients présentant une BPCO, la distension a longtemps été sous-évaluée dans l'asthme. Les mécanismes de la distension thoracique dans l'asthme sont : la limitation des débits expiratoires et la fermeture précoce des petites voies aériennes (24), l'activité des muscles inspiratoires en fin d'expiration et la diminution de l'élasticité pulmonaire (25). Bien que cela n'ait pas été prouvé, il est généralement admis que la distension thoracique est liée à la présence d'anomalies des voies aériennes distales (26). Classiquement, la distension thoracique est définie par une élévation de la Capacité Résiduelle Fonctionnelle (CRF) (27). Celle-ci est généralement précédée d'une élévation du Volume Résiduel (VR). Comme la Capacité Pulmonaire Totale (CPT) s'élève de façon plus rare dans l'asthme

que dans la BPCO (28), un rapport VR/VPT augmenté est également un signe de distension thoracique fréquemment utilisé dans l'asthme (29).

L'existence d'une corrélation entre dyspnée et distension thoracique chez les asthmatiques n'a pas été prouvée, mais certaines études nous suggèrent un tel lien. Lougheed *et al.* ont montré que la modification de la capacité inspiratoire (différence entre la CPT et la CRF) était un contributeur majeur de la sensation de dyspnée lors d'un bronchospasme induit chez des asthmatiques légers (30). De même, dans une étude de Martinez-Moragon *et al.*, la dyspnée était davantage corrélée à la distension thoracique qu'aux débits expiratoires forcés, et ce d'autant plus chez les asthmatiques sévères (31).

2.2.3. Oscillométrie d'impulsion

Plus récente et moins répandue, l'oscillométrie d'impulsion (IOS) est une technique non invasive permettant également l'étude de l'ensemble des voies aériennes, à la fois proximales et distales. Il s'agit d'une technique simple, basée sur le principe des oscillations forcées, sans manœuvres forcées, nécessitant peu de coopération de la part du patient, et donc utilisée plus fréquemment en pédiatrie (32). Lors d'une respiration calme sont appliquées des oscillations de différentes fréquences. Le système mesure alors l'impédance du système respiratoire, c'est-à-dire l'ensemble des forces (résistance et réactance) qui s'opposent aux oscillations. Les hautes fréquences sont le reflet des voies aériennes proximales, tandis que les basses fréquences peuvent se propager plus loin dans l'arbre bronchique et sont donc le reflet de l'ensemble des voies aériennes. La différence entre ces deux résultats est donc le reflet des voies aériennes distales (32).

Dans l'étude de Takeda *et al.*, l'IOS s'est révélée être mieux corrélée aux symptômes cliniques et au contrôle de l'asthme que la spirométrie, et pourrait donc être un outil utile pour le suivi des patients asthmatiques (22).

3. Objectifs de l'étude

L'objectif de notre travail était de caractériser l'atteinte des petites voies aériennes chez des patients asthmatiques de niveaux de sévérité différents à l'état stable par le biais de différentes techniques d'EFR : la spirométrie, la pléthysmographie et l'oscillométrie d'impulsion.

Pour cela, nous avons étudié :

- La prévalence de cette atteinte des petites voies aériennes selon les techniques utilisées
- Les corrélations entre les différentes techniques EFR
- L'implication des petites voies aériennes dans le tableau clinique de l'asthme, et plus spécifiquement sur la dyspnée grâce à l'aide des échelles mMRC et BDI.

MATERIEL ET METHODES

1. Patients et protocole

1.1. Critères d'inclusion et d'exclusion

Etaient inclus :

- Des patients majeurs asthmatiques suivis au Centre Hospitalier Régional et Universitaire (CHRU) de Lille
- Au sein des services de Consultations externes et d'Hospitalisation programmée de Pneumologie et Immuno-allergologie
- Après information suivie d'un consentement oral.

Etaient exclus les patients :

- Mineurs
- Refusant de participer à l'étude
- Ayant présenté une exacerbation dans les quinze jours précédant l'inclusion
- Dont la consommation tabagique cumulée était estimée supérieure ou égale à 20 paquets-années.

Les inclusions ont été réalisées de Septembre 2016 à Avril 2017.

1.2. Protocole

Les patients inclus bénéficiaient :

- D'un interrogatoire médical permettant de recueillir : les antécédents, le statut allergique, le statut tabagique, le poids, la taille, les traitements en cours, le nombre d'exacerbations d'asthme sur l'année précédente et le nombre de consultations aux urgences et/ou d'hospitalisations pour l'asthme sur la dernière année.

- D'une évaluation du contrôle de l'asthme par l'auto-questionnaire ACT (Test de Contrôle de l'Asthme)
- De questionnaires de dyspnée : échelle MRC modifiée et score BDI
- D'EFR de repos incluant l'IOS.

Lorsque les patients avaient bénéficié sur les 3 derniers mois d'une EFX, dans le cadre d'un bilan d'asthme sévère et/ou d'une dyspnée d'effort, les données de celles-ci étaient également recueillies.

2. Données cliniques et échelles de dyspnée

2.1. Données cliniques

2.1.1. Palier de traitement

Les paliers de traitement des patients étaient définis selon les critères du GINA 2017 (Global INitiative for Asthma) (2), c'est-à-dire :

- Palier 1 : Bronchodilatateur de courte durée seul
- Palier 2 : Corticoïde inhalé à faible dose
- Palier 3 : Corticoïde inhalé à faible dose + bronchodilatateur de longue durée d'action ou corticoïde inhalé à dose moyenne seul
- Palier 4 : Corticoïde inhalé à dose moyenne ou forte + bronchodilatateur de longue durée d'action
- Palier 5 : Corticothérapie orale et/ou Tiotropium et/ou anti-IgE et/ou anti-IL5.

2.1.2. Sévérité de l'asthme

Nous avons réparti les patients en 3 niveaux de sévérité selon les critères suivants :

- Asthme léger : VEMS > 80% de la valeur prédite et bronchodilatateur de courte durée seul ou corticoïde inhalé à faible dose
- Asthme modéré : traitement par corticoïde inhalé à dose moyenne ou association corticoïde inhalé + bronchodilatateur de longue durée d'action
- Asthme sévère : VEMS < 60% de la valeur prédite ou traitement de palier 5 ou traitement de palier 4 avec 3 exacerbations d'asthme ou plus sur la dernière année.

Les exacerbations étaient définies par la nécessité d'une corticothérapie orale de courte durée (ou majoration temporaire d'une corticothérapie au long cours) et/ou d'une antibiothérapie avec majoration du traitement par corticoïde inhalé.

2.1.3. Questionnaire ACT

Il s'agit d'un auto-questionnaire permettant d'évaluer le contrôle de l'asthme sur les 4 dernières semaines par 5 questions avec à chaque fois 5 propositions de réponse (Annexe 1). Plus le score ACT est bas, moins l'asthme est contrôlé. On considère habituellement qu'un asthme est non contrôlé quand le score ACT est < 20/25 (33).

2.2. Echelles de dyspnée

2.2.1. Echelle mMRC

Largement utilisée en pratique courante, il s'agit d'une échelle unidimensionnelle qui permet d'évaluer l'intensité de la dyspnée en 5 stades en se basant sur des activités de la vie quotidienne (Annexe 2). On peut considérer un patient comme dyspnéique lorsque le mMRC est ≥ 1 .

2.2.2. Score BDI

Le BDI permet l'évaluation de la dyspnée grâce à 3 catégories : le handicap fonctionnel, l'amplitude de l'activité et l'amplitude de l'effort (Annexe 3).

Chaque catégorie est évaluée d'un degré 0 (très grave handicap) à un degré 4 (aucun handicap). L'ensemble des catégories s'additionnent pour obtenir un score allant de 0 à 12. Aucun seuil de BDI n'a été clairement défini à ce jour pour considérer un patient comme dyspnéique.

3. Epreuves fonctionnelles de repos

3.1. Spirométrie et pléthysmographie

Mesures

Les patients bénéficiaient d'une exploration fonctionnelle de repos complète comprenant une pléthysmographie. Les mesures étaient effectuées selon les recommandations de l'ATS/ERS (34)(35).

Étaient mesurés : le VEMS, la CVF, le rapport VEMS/CVF, le $DEM_{25-75\%}$, la CRF, le VR, la CPT, le rapport VR/CPT, et la capacité inspiratoire (CI).

A partir des données de la littérature, nous avons défini les critères suivants (36)(37):

- Trouble ventilatoire obstructif (TVO) : $VEMS/CVF < \text{limite inférieure de la normale (LIN)}$ soit $VEMS/CVF < \text{valeur prédite} - 1,64 \text{ RSD}$ (Residual Standard Deviation ou écart type relatif)
- $DEM_{25-75\%}$ abaissé si $< \text{LIN}$ ($DEM_{25-75\%} < \text{valeur prédite} - 1,64 \text{ RSD}$).

Critères de distension thoracique

Les patients présentaient une distension thoracique s'ils avaient au moins un critère parmi :

- CRF > 120% de la valeur prédite
- VR > limite supérieure de la normale (LSN), soit VR > valeur prédite + 1,64 RSD
- VR/CPT > LSN (VR/CPT > valeur prédite + 1,64 RSD)
- CPT > LSN (CPT > valeur prédite + 1,64 RSD).

Réversibilité

L'étude de la réversibilité était réalisée selon les recommandations de l'ATS/ERS, par un test avec un β_2 mimétique de courte durée d'action (Salbutamol 400 μ g), avec mesure à 15 minutes de l'ensemble des paramètres cités précédemment.

Nous avons défini les critères suivants :

- TVO réversible : augmentation du VEMS et/ou de la CVF de 12% par rapport à la valeur pré-bronchodilatateur et de 200mL
- Distension thoracique réversible : ≥ 1 critère parmi
 - diminution du VR de plus de 20%
 - diminution de la CRF de plus de 10%
 - augmentation de la CI de plus de 10%.

3.2. Mesure du NO exhalé

Les patients ont également bénéficié d'une mesure du NO exhalé au débit expiratoire de 50 mL/s. Le NO exhalé, d'utilisation fréquente en pratique clinique, est un reflet de l'inflammation des voies aériennes d'origine éosinophilique. On considère qu'un NO exhalé > 50 ppb est un marqueur d'inflammation éosinophilique (38).

3.3. Oscillométrie d'impulsion

L'oscillométrie d'impulsion (IOS) était réalisée selon les recommandations (39). Trois mesures minimum étaient réalisées lors de chaque intervention, et la moyenne des trois mesures était réalisée pour chaque valeur.

Étaient relevés : la résistance à 5Hz (R5), la résistance à 20 Hz (R20), la réactance à 5Hz (X5), la fréquence de résonance (Fres) et l'aire sous la courbe de la réactance entre 5Hz et Fres (AX).

R5 est un indice de résistance de l'ensemble des voies aériennes, et R20 de résistance des voies aériennes proximales. La différence entre R5 et R20, appelée R5-R20 était utilisée comme indice de résistance des voies aériennes distales. R5-R20, X5, Fres et AX peuvent être utilisés comme marqueurs d'atteinte des voies aériennes distales (32). La réversibilité de ces valeurs était mesurée après administration de 400µg de Salbutamol.

A ce jour, il n'existe pas de normes consensuelles établies pour les valeurs d'oscillométrie d'impulsion. Quelques auteurs ont tâché d'en déterminer pour différentes populations (40)(41)(42)(43). Pour R5-R20, les seuils habituellement proposés sont : 0,03 (44), 0,075 (45) ou encore 0,10 (46). Pour notre étude, nous avons établi les normes des différents paramètres selon les équations proposées par Schulz *et al.* (40), chez des patients asthmatiques âgés de 45 ans ou plus.

On considérerait qu'il existait une atteinte des voies aériennes distales en IOS si au moins un des critères suivants était présent :

- R5-R20 > LSN
- X5 < LIN
- Fres > LSN
- AX > LSN

Pour ce qui est de la réversibilité en IOS, le R5 était considéré comme réversible en cas de diminution de 30% par rapport à la valeur pré-bronchodilatateur (32).

4. Epreuves fonctionnelles d'effort (EFX)

Ces données étaient recueillies pour les patients ayant bénéficié d'une EFX sur les 3 derniers mois. Ces EFX incrémentales avaient été réalisées dans le service d'Explorations Fonctionnelles Respiratoires du CHRU de Lille, sur bicyclette, avec mesure des gaz du sang. L'objectif était de déterminer la prévalence de distension dynamique chez ces patients, et le cas échéant de déterminer les causes possibles de dyspnée. Les données étaient analysées de la manière suivante (47) :

1. Signification clinique de $VO_{2\max}$

La VO_2 au pic de l'effort ($VO_{2\max}$) était considérée comme abaissée si elle était < 84% de la valeur prédite.

2. Analyse du comportement ventilatoire

- **Hyperventilation**

Il était considéré qu'il existait une hyperventilation :

- Excessive :
 - au seuil ventilatoire (SV) si $VE/VO_{2\text{SV}} > 30$
 - au pic si $VE/VO_{2\max} > 40$
- Disproportionnée :
 - au seuil si $VE/VO_{2\text{SV}} > 40$
 - au pic si $VE/VO_{2\max} > 50$
- Inappropriée : si absence d'anomalie des échanges gazeux

- **Limitation ventilatoire**

On considérait qu'il existait une limitation ventilatoire en cas d'épuisement des réserves ventilatoires, c'est-à-dire quand $RV < 15\%$.

- **Mode ventilatoire anormal**

Le mode ventilatoire était considéré comme anormal lorsqu'au pic de l'effort, un des critères suivants était présent :

- Volume courant au pic (VT_{max}) $> 60\%$ CVF : mode ventilatoire privilégiant le volume
- Fréquence respiratoire au pic (FR_{max}) > 45 : mode ventilatoire privilégiant la fréquence, ou tachypnéique.

- **Hyperinflation dynamique**

L'hyperinflation dynamique était recherchée par la réalisation de courbes débit-volume à l'effort. Celle-ci se manifeste par un décalage de la courbe vers les hauts volumes pulmonaires au cours de l'effort.

Le mécanisme de l'hyperinflation dynamique est le suivant : les patients diminuent leur capacité inspiratoire par augmentation de la capacité résiduelle fonctionnelle, ce qui entraîne une ventilation dans les hauts volumes pulmonaires, à petit volume et à haute fréquence pulmonaire.

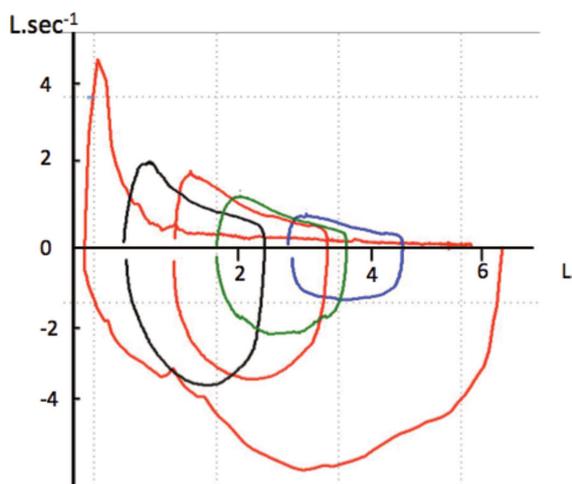


Figure 1 : Courbes débit volume d'un patient présentant une hyperinflation dynamique à l'exercice. La courbe se décale vers la gauche, vers les hauts volumes pulmonaires (47)

3. Analyse des échanges gazeux

- Anomalie du gradient alvéolo-artériel ($P(A-a)O_2$)

On considérait le gradient comme anormalement élevé au pic si > 35 .

- Anomalie de l'espace mort (VD/VT)

On concluait à une anomalie du VD/VT s'il ne diminuait pas ou même augmentait lors de l'exercice, en l'absence de tachypnée excessive.

4. Analyse de l'adaptation cardiocirculatoire

Le pouls d' O_2 (VO_2/FC) était considéré comme anormal si $< 70\%$ de la valeur prédite lorsque la FC_{max} théorique était atteinte.

5. Recherche d'un déconditionnement musculaire

Un déconditionnement musculaire était évoqué en cas de :

- arrêt de l'EFX sur douleur des membres inférieurs avec score de Borg pour les membres inférieurs > 7 et/ou Borg membres inférieurs $> Borg$ dyspnée
- augmentation disproportionnée de la lactatémie par rapport à l'effort
- réponse hyperkinétique : $\Delta FC/\Delta VO_2 > 50$
- seuil ventilatoire précoce : $VO_{2\text{ SV}} < 40\% VO_{2\text{ max théorique}}$

5. Ethique

Le Comité d'Evaluation des Protocoles de Recherche Observationnelle (C.E.P.R.O) de la Société de Pneumologie de Langue Française (CEPRO 2016-017) a examiné ce projet de soins courants et nous a permis d'analyser les données des patients.

6. Statistiques

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en fréquences et pourcentages. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en moyennes et déviations standards et les paramètres numériques non gaussiens en médianes et intervalles interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les comparaisons de deux groupes de patients ont été réalisées à l'aide d'un test du Chi-deux ou de Fisher exact (lorsque les conditions de validité du test du Chi-deux n'étaient pas vérifiées) pour les paramètres qualitatifs, à l'aide d'un test du U de Mann-Whitney pour les paramètres continus non gaussiens, à l'aide d'un test de Student pour les paramètres continus gaussiens, et à l'aide d'un test de Cochran Armitage pour les paramètres ordinaux.

Les corrélations entre deux paramètres continus ont été mesurées à l'aide du coefficient de corrélation de Spearman.

Les comparaisons de trois groupes de patients selon la sévérité ont été réalisées à l'aide d'un test du Chi-deux ou de Fisher exact (lorsque les conditions de validité du test du Chi-deux n'étaient pas vérifiées) pour les paramètres qualitatifs, à l'aide d'un test de Kruskal Wallis pour les paramètres continus non gaussiens et à l'aide d'une analyse de la variance pour les paramètres continus gaussiens. Les comparaisons post hoc deux à deux ont été effectuées en appliquant la correction de Bonferroni.

Lorsque la valeur de BDI différait significativement selon R5-R20, les valeurs seuils optimales ont été déterminées en utilisant la méthode de maximisation de l'index de

Youden. La sensibilité et la spécificité pour les valeurs seuils optimales ont été calculées.

Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHRU de Lille. Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

RESULTATS

1. Caractéristiques cliniques de la population

Nous avons inclus 62 patients, dont 41 femmes (66%) et 21 hommes (34%) avec un âge moyen de 47 ans (Tableau I). L'indice de masse corporelle (IMC) médian était de 25 kg/m².

Seul 1 patient poursuivait un tabagisme actif, dont le cumul était estimé à 1 paquet-année (PA). 16 patients (26%) avaient un antécédent de tabagisme sevré dont le cumul moyen était de 7 PA.

Parmi les autres antécédents notables :

- 17 patients (27%) avaient au moins un antécédent cardiologique : 12 hypertensions artérielles, 5 pathologies rythmiques et 2 cardiopathies à fraction d'éjection préservée,
- 11 patients (18%) avaient un antécédent respiratoire autre que l'asthme : 10 syndromes d'apnées du sommeil, 1 pneumothorax sur fracture costale,
- Aucun syndrome d'hyperventilation diagnostiqué.

L'ancienneté médiane du diagnostic d'asthme était de 18 ans. 49 patients (79%) présentaient un asthme allergique. Le nombre médian d'exacerbations présentées par les patients sur la dernière année était de 2.

Selon les critères établis précédemment, 12 patients (19%) présentaient un asthme léger, 20 patients (32%) un asthme modéré et 30 patients (48%) un asthme sévère. 29 patients (47%) présentaient un asthme non contrôlé (ACT < 20), et le NO médian était de 24.

| Tableau I. Caractéristiques des patients inclus (n=62) | |
|---|-------------------|
| Age | 47 ± 17 |
| Sexe | |
| Homme | 21 (34%) |
| Femme | 41 (66%) |
| Tabagisme | |
| Actif | 1 (2%) |
| Sevré | 16 (26%) |
| Poids | |
| Normal | 26 (42%) |
| Surpoids (IMC > 25 kg/m ²) | 19 (31%) |
| Obésité (IMC > 30 kg/m ²) | 11 (18%) |
| Obésité sévère (IMC > 40 kg/m ²) | 6 (10%) |
| IMC (kg/m ²) | 25 [22-30] |
| Caractéristiques de l'asthme | |
| Ancienneté de l'asthme (années) | 18 [6-34] |
| Asthme allergique | 49 (79%) |
| Nombre d'exacerbation(s) par an | 2 [0-4] |
| Palier de traitement selon GINA | |
| 1 | 6 (10%) |
| 2 | 6 (10%) |
| 3 | 8 (13%) |
| 4 | 22 (35%) |
| 5 | 20 (32%) |
| Sévérité de l'asthme | |
| Léger | 12 (19%) |
| Modéré | 20 (32%) |
| Sévère | 30 (48%) |
| Contrôle de l'asthme | |
| Asthme contrôlé | 33 (53%) |
| Asthme non contrôlé | 29 (47%) |
| ACT | 20 [12-23] |
| NO | 24 [12-47] |
| Résultats présentés sous la forme de moyenne ± déviation standard, de médiane [intervalle interquartile] ou de n (%). | |

2. Etude des petites voies aériennes

2.1. Spirométrie et pléthysmographie

Le VEMS médian était à 81% de la valeur prédite, le rapport VEMS/CVF médian à 69%. 24 patients (39%) présentaient un trouble ventilatoire obstructif.

Le DEM_{25-75%} médian était à 48% de la valeur prédite, et considéré comme anormalement diminué dans 68% des cas (Tableau II). Ce pourcentage de DEM_{25-75%} bas diminuait à 29% lorsqu'on s'intéressait uniquement aux patients sans TVO.

| Tableau II. Spirométrie et pléthysmographie (n=62) | |
|---|-----------------|
| Débits et volumes | |
| VEMS, % de la valeur prédite | 81 [67-96] |
| CVF, % de la valeur prédite | 96 [86-108] |
| VEMS/CVF, % | 69 [64-78] |
| DEM _{25-75%} , % de la valeur prédite | 48 [28-67] |
| VR, % de la valeur prédite | 120 [98-145] |
| CRF, % de la valeur prédite | 112 [93-126] |
| VR/CPT, % | 39 [30-48] |
| CPT, % de la valeur prédite | 104 [97-113] |
| Trouble ventilatoire obstructif | 24 (39%) |
| DEM_{25-75%} < LIN | 38 (68%) |
| <i>Données manquantes</i> | 6 |
| Distension thoracique | 28 (45%) |
| VR > LSN | 22 (36%) |
| CRF > 120% valeur prédite | 20 (32%) |
| VR/CPT > LSN | 17 (28%) |
| CPT > LSN | 9 (15%) |
| Nombre de critères de distension présents (n=28) | |
| 1 | 8 (29%) |
| 2 | 5 (18%) |
| 3 | 10 (36%) |
| 4 | 5 (18%) |
| Résultats présentés sous la forme de médiane [intervalle interquartile] ou n (%). LIN et LSN signifient respectivement limite inférieure et supérieure de la normale. | |

Le VR médian était à 120% de la valeur prédite, la CRF médiane à 112% de la valeur prédite, le rapport VR/CPT médian à 39% et la CPT médiane à 104% de la valeur prédite. 28 patients (45%) présentaient au moins un critère de distension thoracique, dont 22 un VR élevé, 20 une CRF élevée, 17 un VR/CPT élevé et 9 une CPT élevée. Parmi les patients sans TVO, 32% présentaient au moins un critère de distension.

2.2. Oscillométrie d'impulsion

Les valeurs de résistance, réactance, Fres et AX sont présentées en pourcentage des valeurs normales prédites selon les équations proposées par Schulz *et al.*(40) (cf. Tableau III). Sont ensuite présentés les pourcentages de patients présentant des valeurs considérées comme anormales selon ces mêmes équations.

| Tableau III. Oscillométrie d'impulsion (n=50) | |
|---|---------------|
| Valeurs obtenues, % de la valeur prédite selon Schulz | |
| R5 | 166 [137-211] |
| R20 | 158 [132-189] |
| R5-R20 | 201 [104-402] |
| X5 | 170 [141-246] |
| Fres | 166 [137-212] |
| AX | 302 [117-255] |
| Présence d'une atteinte des petites voies aériennes | |
| R5-R20 > LSN selon Schulz | 17 (34%) |
| X5 < LIN selon Schulz | 30 (59%) |
| Fres > LSN selon Schulz | 26 (52%) |
| AX > LSN selon Schulz | 31 (62%) |
| Valeurs de R5-R20 anormales selon d'autres seuils | |
| R5-R20 > 0,03 | 34 (68%) |
| R5-R20 > 0,075 | 26 (52%) |
| Résultats présentés sous la forme de médiane [intervalle interquartile] ou n (%). | |

34 patients (68%) présentaient au moins un critère d'atteinte des petites voies aériennes selon les critères que nous avons établis, soit :

- 17 patients (34%) une élévation de R5-R20,
- 30 patients (59%) une diminution de X5,
- 26 patients (52%) une élévation de Fres,
- 31 patients (62%) une élévation d'AX.

Selon les seuils établis, le nombre de patients ayant un R5-R20 considéré comme augmenté variait considérablement, et augmentait à 34 (soit 68%) pour un $R5-R20 > 0,03$ et à 26 (soit 52%) pour un $R5-R20 > 0,075$.

2.3. Réversibilité

Au sein de la population globale de l'étude, 38% des patients présentaient un TVO réversible, avec une variation médiane de VEMS de 9% en post-bronchodilatateur. 30% présentaient des critères de réversibilité sur les volumes pulmonaires et 19% un R5 réversible, avec une médiane de diminution de 16% (Tableau IV).

Parmi la population distendue, 48% présentaient un TVO réversible, 37% présentaient au moins un critère de réversibilité sur les volumes pulmonaires et 17% présentaient un R5 réversible. La modification médiane post bronchodilatateur était de 5% pour le VR, de 4% pour la CRF et de 3% pour la CI. La modification médiane de R5 était la même qu'en population globale. Parmi les patients distendus, 3 présentaient une réversibilité sur les volumes sans réversibilité sur le TVO.

| Tableau IV. Réversibilité | |
|---|----------|
| Présence d'une réversibilité sur le TVO | |
| Population globale (n=61) | 23 (38%) |
| Population distendue (n=27) | 13 (48%) |
| Présence d'une réversibilité sur les volumes | |
| Population globale (n=57) | 17 (30%) |
| Population distendue (n=27) | 10 (37%) |
| VR réversible | 2 (7%) |
| CRF réversible | 5 (19%) |
| CI réversible | 8 (30%) |
| Présence d'une réversibilité sur l'oscillométrie d'impulsion | |
| Population globale (n=48) | 9 (19%) |
| Population distendue (n=23) | 4 (17%) |
| Résultats présentés sous la forme de médiane [intervalle interquartile] ou n (%). | |

2.4. Comparaison des différentes techniques

De nombreuses corrélations étaient objectivées entre les différentes techniques étudiées dans notre travail (Tableau V).

| Tableau V. Corrélations entre les différentes techniques EFR | | | | | | | | |
|---|------------|---|--|---|----------|--|--|--|
| | Distension | VR | CRF | VR/CPT | CPT | DEM _{25-75%} | VEMS | CVF |
| R5-R20 | $p=0,14$ | $r=0,34$ $p=0,02$ | $r=0,30$ $p=0,03$ | $p=0,06$ | $p=0,46$ | $r=-0,31$ $p=0,04$ | $p=0,13$ | $r=-0,31$ $p=0,03$ |
| X5 | $p=0,052$ | $r=0,40$ $p=0,004$ | $r=0,37$ $p=0,01$ | $r=0,38$ $p=0,007$ | $p=0,49$ | $r=-0,43$ $p=0,003$ | $r=-0,35$ $p=0,01$ | $r=-0,37$ $p=0,01$ |
| AX | $p=0,07$ | $r=0,35$ $p=0,01$ | $p=0,17$ | $r=0,46$ $p=0,001$ | $p=0,71$ | $r=-0,46$ $p=0,002$ | $r=-0,42$ $p=0,003$ | $r=-0,46$ $p=0,001$ |
| Fres | $p=0,16$ | $r=0,31$ $p=0,03$ | $r=0,33$ $p=0,02$ | $p=0,35$ | $p=0,73$ | $p=0,07$ | $p=0,13$ | $r=-0,29$ $p=0,04$ |
| <i>r</i> représente le coefficient de corrélation de Spearman | | | | | | | | |

De la même manière, une élévation du DEM_{25-75%} était associée de façon significative à la présence d'une distension thoracique (tous critères confondus), avec $p=0,0003$.

3. Dyspnée

3.1. Scores cliniques

Concernant la dyspnée :

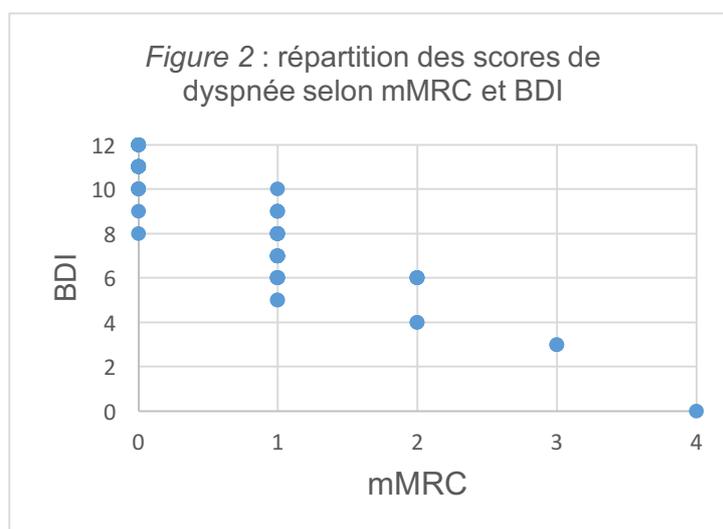
- Le score mMRC médian était de 1, avec 24 patients (39%) présentant un mMRC=0 et 38 patients (61%) un mMRC≥1. Les résultats par score sont présentés dans le Tableau VI,
- Le score BDI médian était de 8, avec des valeurs extrêmes de 0 et 12.

Une forte corrélation était trouvée entre ces deux scores dans notre étude, avec un coefficient de corrélation à -0,89 ($p < 0,0001$).

| Tableau VI. Echelles de dyspnée (n=62) | |
|--|-----------|
| mMRC | |
| 0 | 24 (39%) |
| 1 | 28 (45%) |
| 2 | 7 (11%) |
| 3 | 2 (3%) |
| 4 | 1 (2%) |
| BDI | |
| | 8 [6-11] |
| Handicap fonctionnel | 3 [2-4] |
| Amplitude de l'activité | 3 [2-3] |
| Amplitude de l'effort | 2 [2,5-4] |

Résultats présentés sous la forme de médiane [intervalle interquartile] ou de n (%).

La figure 2 représente la répartition des scores de dyspnée, selon les 2 échelles étudiées.



Les scores mMRC et BDI augmentaient de façon significative avec la sévérité de l'asthme (p respectifs de 0,008 et 0,001).

3.2. Implication des petites voies aériennes

Nous avons cherché à établir s'il existait un lien entre atteinte des petites voies aériennes selon différentes techniques et dyspnée selon les scores mMRC et BDI.

L'ensemble des résultats sont présentés dans le Tableau VII.

| Tableau VII. Lien entre dyspnée et atteinte des petites voies aériennes | | |
|---|----------------------------|----------------------------|
| | mMRC | BDI |
| DEM _{25-75%} | $p=0,37$ | $p=0,06$ |
| Distension | $p=0,26$ | $p=0,61$ |
| R5-R20 > LSN selon Schulz | $p=0,03$ | $p=0,02$ |
| R5-R20 > 0,03 | $p=0,07$ | $p=0,04$ |
| R5-R20 > 0,075 | $p=0,02$ | $p=0,01$ |
| X5 < LIN selon Schulz | $p=0,20$ | $p=0,22$ |
| AX > LSN selon Schulz | $p=0,71$ | $p=0,98$ |
| Fres > LSN selon Schulz | $p=0,22$ | $p=0,12$ |

Le paramètre R5-R20 était le seul paramètre associé de façon significative à la dyspnée, et ce avec différents seuils étudiés. La distension thoracique n'était pas associée à la dyspnée dans nos analyses. Aucune association statistiquement significative n'était objectivée entre les différents paramètres de distension et le BDI.

Concernant les débits proximaux :

- VEMS : aucune corrélation n'était objectivée avec l'échelle mMRC ($p=0,13$), mais on trouvait une faible corrélation avec l'échelle BDI ($r=0,27$; $p=0,04$)
- CVF : une faible corrélation était objectivée avec les échelles mMRC et BDI (respectivement $r=-0,36$; $p=0,004$ et $r=0,40$; $p=0,01$).

3.3. EFX

Parmi les 38 patients présentant une dyspnée évaluée mMRC ≥ 1 , 17 avaient bénéficié d'une EFX sur les 3 derniers mois. Une EFX était ininterprétable avec une pente à 21 mL/Watt, nous avons donc recueilli les données de 16 EFX.

Le sexe ratio était de 1/1, l'âge moyen de 52 ans et l'IMC médian de 28 kg/m². Il s'agissait en grande majorité d'asthmatiques sévères et non contrôlés, avec un palier de traitement médian de 5 et un ACT médian de 11. Un patient était asthmatique léger et 3 étaient modérés.

10 patients présentaient un mMRC à 1, 4 patients un mMRC à 2, 1 patient un mMRC à 3 et 1 patient un mMRC à 4. Le BDI médian était de 6, avec des valeurs extrêmes allant de 0 à 9. 38% des patients présentaient au moins un critère de distension thoracique. L'ensemble des résultats sont présentés dans le Tableau VIII.

Parmi les causes de dyspnée, on retrouvait :

- 6 limitations ventilatoires,
- 6 déconditionnements, dont 5 réponses hyperkinétiques, 2 scores de Borg dyspnée anormalement élevés, 2 lactates anormalement élevés, et 1 seuil ventilatoire précoce,
- 5 hyperventilations inappropriées (avec 5 hyperventilations excessives et 2 hyperventilations disproportionnées, seuil ventilatoire et pic confondus),
- 5 anomalies du VD/VT pouvant évoquer des pathologies vasculaires,
- 2 ventilations tachypnéiques,
- 1 anomalie du pouls d'O₂ pouvant évoquer une pathologie cardiaque,
- 1 hyperinflation dynamique.

Aucune EFX ne faisait état d'un bronchospasme induit par l'effort. Il n'y avait pas d'argument sur les données ventilatoires pour une dysfonction des cordes vocales.

| Tableau VIII. Données EFX (n=16) | |
|---|------------|
| Caractéristiques cliniques et fonctionnelles | |
| Age | 52 ± 12 |
| Sexe | |
| Homme | 8 (50%) |
| Femme | 8 (50%) |
| Palier de traitement selon GINA | 5 [4-5] |
| IMC (kg/m ²) | 28 [25-31] |
| ACT | 11 [10-16] |
| mMRC | 1 [1-2] |
| BDI | 6 [5-7] |
| Distension thoracique | 6 (38%) |
| R5-R20 > LSN selon Schulz | 8 (50%) |
| Résultats EFX | |
| Altération de l'aptitude aérobie | 8 (50%) |
| Hyperventilation | |
| Au seuil ventilatoire | 6 (38%) |
| Au pic | 4 (25%) |
| Inappropriée | 5 (31%) |
| Limitation ventilatoire | 6 (38%) |
| Mode ventilatoire anormal | |
| Ventilation en volume | 7 (44%) |
| Tachypnée | 5 (31%) |
| Tachypnée | 2 (13%) |
| Hyperinflation dynamique | |
| Données manquantes | 1 (6%) |
| Données manquantes | 6 |
| Anomalie des échanges gazeux | |
| Anomalie de gradient | 2 (13%) |
| Anomalie du VD/VT | 5 (31%) |
| Anomalie du pouls d'O ₂ | 1 (6%) |
| Déconditionnement | 6 (38%) |
| Résultats présentés sous la forme de moyenne ± déviation standard, de médiane [intervalle interquartile] ou de n (%). | |

4. Facteurs associés à une atteinte des petites voies aériennes

4.1. Facteurs associés à la distension thoracique

Dans notre étude, la présence d'une distension thoracique était associée à un âge élevé, un VEMS diminué, une atteinte des débits médians et un R5 augmenté.

Aucun lien n'était mis en évidence entre distension thoracique et dyspnée, que ce soit par le biais du score mMRC ou du score BDI (Tableau IX).

Aucune association n'était objectivée avec l'ACT, le nombre d'exacerbations et d'hospitalisations, le palier de traitement ni la sévérité de l'asthme. Lorsqu'on s'intéressait plus spécifiquement à chacun des paramètres de distension, il a été noté que plus l'asthme était sévère, plus VR et VR/CPT étaient augmentés, de façon significative ($p=0,02$ et $p=0,003$ respectivement). Ce résultat n'était pas retrouvé pour CRF ni CPT.

Tableau IX. Facteurs associés à la présence d'une distension thoracique

| | Absence de distension (n=34) | Présence d'une distension (n=28) | <i>p</i> |
|--|------------------------------|----------------------------------|------------------|
| Sexe (H/F) | 9/25 (27%/74%) | 12/16 (43%/57) | 0,17 |
| Age | 41 ± 16 | 55 ± 14 | <0,001 |
| Tabagisme sévère | 7 (21%) | 10 (36%) | 0,18 |
| IMC | 27 [22-30] | 25 [22-30] | 0,54 |
| Ancienneté de l'asthme | 18 [7-39] | 13 [5-34] | 0,45 |
| Asthme allergique | 28 [82] | 21 [75] | 0,48 |
| Nombre d'exacerbations par an | 2 [1-4] | 1 [0-3] | 0,4 |
| Nombre d'hospitalisations ou consultations aux urgences par an | 0 [0-0] | 0 [0-0] | 0,66 |
| ACT | 19,5 [14-21] | 21 [11-23,5] | 0,65 |
| NO | 20 [11-45] | 29 [15-55] | 0,28 |
| Palier de traitement | | | 0,67 |
| 1 | 3 (9%) | 3 (11%) | |
| 2 | 3 (9%) | 3 (11%) | |
| 3 | 7 (21%) | 1 (4%) | |
| 4 | 11 (32%) | 11 (39%) | |
| 5 | 10 (29%) | 10 (36%) | |
| Sévérité de l'asthme | | | 0,54 |
| Léger | 6 (17%) | 6 (21%) | |
| Modéré | 14 (41%) | 6 (21%) | |
| Sévère | 14 (41%) | 16 (57%) | |
| mMRC | | | 0,26 |
| 0 | 11 (32%) | 13 (46%) | |
| ≥1 | 23 (68%) | 15 (54%) | |
| BDI | 8 [6-10] | 8 [6-11] | 0,61 |
| Handicap | 3 [2-4] | 3 [2-4] | 0,58 |
| Activité | 3 [2-3] | 2,5 [2-3] | 0,96 |
| Effort | 2 [2-3,75] | 3 [2-4] | 0,72 |
| VEMS | 88 [70-101] | 76 [51-92] | 0,02 |
| CVF | 97 [88-106] | 93 [78-112] | 0,71 |
| VEMS/CVF | 96 [86-101] | 84 [74-89] | <0,001 |
| DEM _{25-75%} | 60 [31-84] | 29 [19-51] | <0,001 |
| R5 | 150 [136-205] | 172 [161-216] | 0,042 |
| R5-R20 | 196 [56-346] | 238 [170-417] | 0,14 |
| X5 | 163 [120-216] | 196 [163-320] | 0,052 |
| Fres | 157 [129-202] | 175 [147-214] | 0,16 |
| AX | 186 [51-465] | 350 [240-876] | 0,072 |

Résultats présentés en moyenne ± déviation standard, médiane [intervalle interquartile] ou n (%). Valeurs de pléthysmographie et oscillométrie exprimées en pourcentage de la valeur prédite.

4.2. Facteurs associés à une atteinte des petites voies aériennes en IOS

R5-R20 étant le paramètre d'IOS étant le plus souvent utilisé dans la littérature pour rechercher une atteinte des petites voies aériennes, nous nous sommes intéressés spécifiquement à ce paramètre.

Un R5-R20 augmenté selon les critères établis par Schulz *et al.* était associé à un âge élevé, un IMC augmenté, un nombre augmenté d'exacerbations, un moins bon contrôle de l'asthme avec ACT diminué, et un asthme plus sévère avec palier thérapeutique élevé (Tableau X).

Sur le plan fonctionnel, on trouvait une association statistiquement significative entre un R5-R20 augmenté et une atteinte plus importante des débits proximaux (VEMS, CVF, VEMS/CVF), des débits médians ($DEM_{25-75\%}$), et de certains paramètres de distension thoracique (VR et VR/CPT).

Cette atteinte des petites voies aériennes diagnostiquée en IOS était également associée à une dyspnée plus importante, à la fois sur les scores mMRC et BDI.

Sur une analyse complémentaire, un seuil de $BDI \leq 6$ permettait de préjuger d'un R5-R20 augmenté avec une sensibilité de 58% et une spécificité de 82%.

Tableau X. Facteurs associés à l'atteinte des petites voies aériennes en IOS

| | R5-R20 normal (n=33) | R5-R20 augmenté (n=17) | <i>p</i> |
|--|-------------------------|---------------------------|------------------|
| Sexe (H/F) | 11/22 (33%/67%) | 7/10 (41%/59%) | 0,58 |
| Age | 43 ± 16 | 57 ± 13 | 0,003 |
| Tabagisme sévère | 10 (30%) | 3 (18%) | 0,50 |
| IMC | 24 [21-27] | 30 [26-35] | <0,001 |
| Ancienneté de l'asthme | 18 [5-26] | 20 [11-45] | 0,16 |
| Asthme allergique | 27 (82%) | 11 (65%) | 0,29 |
| Nombre d'exacerbations par an | 1 [0-3] | 3,5 [1-0] | 0,03 |
| Nombre d'hospitalisations ou consultations aux urgences par an | 0 [0-0] | 0 [0-1] | 0,27 |
| ACT | 21 [15-23] | 12 [9-20] | 0,01 |
| NO | 25 [15-75] | 18 [11-31] | 0,13 |
| Palier de traitement | | | 0,002 |
| 1 | 5 (15%) | 0 (0%) | |
| 2 | 5 (15%) | 0 (0%) | |
| 3 | 6 (18%) | 0 (0%) | |
| 4 | 9 (27%) | 8 (47%) | |
| 5 | 8 (24%) | 9 (53%) | |
| Sévérité de l'asthme | | | <0,001 |
| Léger | 10 (30%) | 0 (0%) | |
| Modéré | 12 (36%) | 3 (18%) | |
| Sévère | 11 (33%) | 14 (82%) | |
| mMRC | | | 0,03 |
| 0 | 16 (49%) | 3 (18%) | |
| ≥1 | 17 (52%) | 14 (82%) | |
| BDI | 9 [7-11] | 6 [6-8] | 0,02 |
| Handicap | 3 [2-4] | 2 [2-3] | 0,053 |
| Activité | 3 [2-3] | 2 [2-2,75] | 0,02 |
| Effort | 3 [2-4] | 2 [2-2] | 0,02 |
| VEMS | 92 [72-99] | 66 [49-76] | 0,003 |
| CVF | 103 [92-110] | 86 [77-90] | 0,001 |
| VEMS/CVF | 90 [86-99] | 82 [68-89] | 0,005 |
| DEM _{25-75%} | 58 [34-83] | 24 [15-46] | <0,001 |
| VR | 114 [95-125] | 149 [128-158] | <0,001 |
| CRF | 104 [95-126] | 116 [112-130] | 0,29 |
| VR/CPT | 33 [28-41] | 50 [45-56] | <0,001 |
| CPT | 102 [95-111] | 106 [101-119] | 0,24 |
| Distension | 12 (36%) | 12 (71%) | 0,02 |

Résultats présentés en moyenne ± déviation standard, médiane [intervalle interquartile] ou n (%). Valeurs de pléthysmographie et oscillométrie exprimées en pourcentage de la valeur prédite.

Parmi les autres paramètres d'IOS, seul AX augmentait de façon significative parallèlement à la sévérité de l'asthme ($p=0,009$).

DISCUSSION

1. Prévalence de l'atteinte des petites voies aériennes

La difficulté principale à comparer nos résultats à ceux de la littérature provient de la multiplicité des techniques d'étude des petites voies aériennes, de la multiplicité des seuils choisis par les auteurs pour les différents paramètres, et de la diversité de niveaux de sévérité des patients inclus selon les études.

1.1. $DEM_{25-75\%}$

Dans notre étude, 68% des patients présentaient un $DEM_{25-75\%}$ inférieur à la limite inférieure de la normale.

Dans l'étude de Manoharan *et al.* (46), sur 442 patients asthmatiques de niveaux de sévérité différents, 54% présentaient un $DEM_{25-75\%} < 60\%$ de la valeur prédite. Jain *et al.* (48) trouvaient 38% de patients asthmatiques avec $DEM_{25-75\%} < 65\%$ de la valeur prédite, et Telenga *et al.* (49) 36% de patients avec asthme léger à modéré présentant un $DEM_{50\%} < LIN$.

Cependant, le $DEM_{25-75\%}$ ne peut normalement être interprété qu'en cas de CVF normale. Perez *et al.* (37) se sont intéressés aux patients asthmatiques ne présentant pas d'obstruction des voies aériennes proximales : seuls 15% de ces patients asthmatiques modérés à sévères présentaient un $DEM_{25-75\%}$ et/ou un $DEM_{50\%} < LIN$. Si nous prenons pour notre étude uniquement les patients sans obstruction des voies aériennes proximales selon les mêmes critères, seuls 29% d'entre eux présentaient une diminution du $DEM_{25-75\%}$.

Notre prévalence plus fréquente d'atteinte des débits médians peut être expliquée en partie par notre forte proportion d'asthmatiques sévères (48% des patients inclus).

1.2. Pléthysmographie

45% des patients inclus dans notre étude présentaient au moins un signe de distension thoracique. Le VR, premier volume modifié dans l'asthme comme décrit dans l'introduction, était le paramètre le plus fréquemment augmenté. La CPT quant à elle était augmentée dans seulement 15% des cas. Cette répartition est cohérente avec les connaissances actuelles sur l'évolution de l'asthme.

Dans une étude de Perez *et al.* (36), 48% des asthmatiques non contrôlés ou dyspnéiques inclus présentaient au moins un signe de distension thoracique, défini comme une CRF > 120% de la valeur prédite et/ou un VR/CPT > LSN. Dans cette même étude, en l'absence de trouble ventilatoire obstructif, 31 à 36% des patients avaient une CRF augmentée et 22 à 37% un VR augmenté (pourcentages variables selon la définition utilisée pour le TVO). Parmi nos patients sans TVO aux EFR, 32% avaient au moins un critère de distension thoracique.

Quant à Jain *et al.* (48), 52% des patients avaient un VR > 100% de la valeur prédite, et 57% un VR/CPT > 35.

1.3. IOS

La principale limite à l'utilisation de l'IOS dans une étude provient de l'absence de normes établies selon l'âge, le sexe et l'origine ethnique. Les paramètres et seuils utilisés dans la littérature sont multiples : R5-R20 > 0,03 (44), R5-R20 > 0,075 (45), R5-R20 > 0,10 (46)... Pour les autres paramètres (X5, AX et Fres), aucun seuil n'est conventionnellement admis.

Nos résultats d'IOS ne comprenaient pas de normes pour R5-R20, AX et Fres. Les normes proposées pour X5 paraissaient parfois aberrantes, avec des valeurs à plus de 10000% de la valeur prédite. Pour inclure l'ensemble de ces paramètres dans nos

analyses, et établir des seuils uniformes pour chacun d'entre eux, nous avons choisi de recalculer les normes selon des équations proposées Schulz *et al.* En effet, après revue de la littérature, il s'agissait de l'étude remplissant le mieux nos critères, à la fois en terme d'origine géographique, puisqu'il s'agissait d'une étude allemande, et à la fois en terme d'exhaustivité des équations proposées. Nous avons donc pu recalculer pour chacun des paramètres la valeur normale prédite (ou médiane dans l'étude), et la valeur inférieure ou supérieure de la normale (respectivement 5^{ème} et 95^{ème} percentiles). La principale limite provenait du fait que cette étude s'était intéressée à des sujets âgés de 45 ans ou plus, soit une population plus âgée que celle de notre étude : les patients ayant bénéficié d'IOS dans notre étude avaient une moyenne d'âge de 48 ± 16 ans.

Pour comparer nos résultats aux données de la littérature, le paramètre le plus pertinent puisqu'utilisé le plus fréquemment était R5-R20. Selon les valeurs prédites par Schulz *et al.*, 34% de nos patients avaient un R5-R20 anormalement augmenté. En prenant les seuils habituellement utilisés :

- 68% avaient un $R5-R20 > 0,03$, contre 48% pour Alfieri *et al.* (44), et 65% à 70% selon le niveau de sévérité pour Anderson *et al.* (50),
- 52% avaient un $R5-R20 > 0,07$ contre 33% pour Pisi *et al.* (45).

Lorsqu'on prenait en compte les autres variables, c'est-à-dire un X5 diminué, un AX augmenté et/ou un Fres augmenté, la prévalence des patients présentant un signe d'atteinte des petites voies aériennes atteignait 68%.

De nouvelles études paraissent nécessaires afin de déterminer des seuils consensuels pour les différentes variables d'IOS, et permettre ainsi une uniformisation des définitions d'atteinte des petites voies aériennes en IOS.

1.4. Réversibilité

Dans l'asthme, la réversibilité sous bronchodilatateurs est habituellement étudiée sur l'amélioration du VEMS. Cependant, on constate chez certains patients une amélioration subjective clinique en terme de dyspnée ou d'oppression thoracique sans objectiver d'amélioration des débits proximaux (51). L'amélioration de l'atteinte des voies aériennes distales, y compris des volumes pulmonaires, pourrait participer à cette amélioration clinique. Bien qu'étudiée largement dans la BPCO, l'effet des bronchodilatateurs sur les volumes pulmonaires a été très peu étudié dans l'asthme.

38% de nos patients présentaient une réversibilité significative sur le VEMS. Cette proportion minoritaire s'explique par le fait qu'il s'agissait de patients suivis, traités, et pour la majorité bien contrôlés (NO médian bas à 24, et ACT médian à 20).

En ce qui concerne la réversibilité sur les volumes pulmonaires, 30% des patients et 37% des patients distendus en présentaient au moins un critère. Cependant, les variations sur les volumes étaient globalement moins fréquentes et plus modérées que dans l'étude de Perez et al., où respectivement 29% et 39% des patients présentaient une réversibilité significative sur le VR et la CRF (36), sans hypothèse explicative autre que celle avancée pour le VEMS.

Pour l'IOS, 19% des patients étudiés présentaient une réversibilité significative de 30% sur R5. Encore une fois, la limite principale de ce résultat réside dans l'absence de seuil de significativité consensuel défini pour l'IOS. Néanmoins, l'étude de la réversibilité sur l'IOS semble pertinente : dans une étude s'intéressant à l'effet du Ciclesonide chez des patients asthmatiques légers (20), Hoshino avait montré, en

l'absence d'amélioration du VEMS, un effet significatif de ce traitement sur R5-R20, X5 et AX par rapport à des patients sous Fluticasone. Chez ces patients du groupe Ciclesonide, l'ACT était significativement augmenté, et le recours aux bronchodilatateurs de secours était moindre.

2. Dyspnée

2.1. Evaluation de la dyspnée

Dans notre étude, 61% des patients présentaient un score mMRC ≥ 1 . Le score mMRC = 1 était le plus fréquent (45% des patients), mais peu de patients présentaient une mMRC ≥ 2 , ce qui peut paraître étonnant dans une étude incluant une moitié d'asthmatiques sévères.

Dans l'étude de Perez *et al.*, où l'échelle mMRC avait également été utilisée, il n'avait pas été mis en évidence de lien entre dyspnée et distension thoracique. Une des hypothèses avancées était que l'échelle mMRC n'était pas assez sensible pour mettre en évidence une relation entre volumes pulmonaires et intensité de dyspnée dans les activités de la vie quotidienne (36). Afin d'essayer d'objectiver une telle relation, nous avons décidé d'utiliser également l'échelle BDI, qui comporte plus de stades, et permet de mieux objectiver le retentissement de la dyspnée sur la vie quotidienne.

L'échelle BDI a déjà été utilisée par plusieurs auteurs pour étudier la présence d'un éventuel lien entre dyspnée et atteinte des petites voies aériennes. Dans l'étude de Takeda *et al.* (22), le score BDI moyen chez des patients asthmatiques à l'état stable était de 9,8. Dans celle de Martínez-Moragón *et al.* (31), ce score variait de 11,5 chez les asthmatiques légers à 7 chez les asthmatiques sévères. Dans notre étude, qui comprenait 50% d'asthmatiques sévères, le score BDI médian était de 8, ce qui paraît

cohérent avec ces données de la littérature. Comme dans l'étude de Martínez-Moragón *et al.*, nous avons pu objectiver une forte corrélation entre mMRC et BDI ($r=-0,83$ et $r=-0,89$ respectivement). Malgré cette forte corrélation, sur les stades mMRC 0 et 1 largement représentés dans notre population, nous avons pu observer une grande variation de BDI pour un même stade mMRC.

2.2. Dyspnée et atteinte des petites voies aériennes

R5-R20 était le meilleur paramètre pour objectiver une relation entre dyspnée et atteinte des petites voies aériennes dans notre étude, que ce soit avec l'échelle mMRC ou avec l'échelle BDI. Des associations statistiquement significatives étaient mises en évidence entre ces échelles de dyspnée et R5-R20 quelles que soient les seuils définis utilisés, excepté pour R5-R20 > 0,03 et mMRC où il existait une tendance nette sans significativité ($p=0,07$). De même, une tendance nette existait entre BDI et DEM_{25-75%} ($p=0,06$). En revanche, aucun des paramètres de distension thoracique, ni aucun des autres paramètres d'IOS n'étaient associés à la dyspnée de façon significative.

Ces résultats restent à interpréter avec prudence, puisque faute d'effectif suffisant nous n'avons pas pu réaliser d'analyse multivariée. Néanmoins, ils correspondent à ceux de Takeda *et al.*, où R5-R20 était également corrélé au BDI, et ce même en analyse multivariée (22). Dans cette même étude, R5-R20 et R20 étaient corrélés à la même hauteur au BDI, alors qu'aucune corrélation n'était objectivée entre VEMS et BDI. Il en était alors conclu les deux choses suivantes : voies aériennes proximales et distales contribuent de manière comparable à la dyspnée, et l'IOS est un meilleur examen que la spirométrie pour étudier cette participation des voies aériennes

proximales à la dyspnée. Ils avaient également objectivé une corrélation entre X5 et BDI, mais celle-ci ne se confirmait pas lors des analyses multivariées.

Dans notre étude, aucune association significative n'était objectivée entre distension thoracique et dyspnée. L'utilisation du BDI en plus du mMRC n'a donc pas permis d'objectiver un tel lien. Une étude utilisant le BDI avec un plus grand effectif pourrait être intéressante pour confirmer ce résultat.

Dans l'étude de Perez *et al.*, un VR > LSN était associé à une dyspnée significativement plus importante, selon le score mMRC (36). Cette association n'était pas retrouvée pour une CRF > 120%. Cette différence avec notre étude s'explique peut-être par notre différence de population, puisque la quasi totalité des patients inclus dans l'autre étude présentaient un asthme non contrôlé.

2.3. Dyspnée et EFX

Nous souhaitions initialement évaluer la prévalence de la distension dynamique chez les patients asthmatiques dyspnéiques inclus. Malheureusement, nous disposions d'EFX récentes pour seulement 16 patients, et seules 10 comportaient des courbes débit-volume analysables. Nous avons donc pu identifier seulement un patient souffrant de distension dynamique.

La distension dynamique, plus fréquente chez les asthmatiques sévères, n'est pas le seul mécanisme de la dyspnée à l'effort, même si elle semble y participer (52)(4). L'EFX permet de rechercher cette distension dynamique, mais permet également de rechercher d'autres causes de dyspnée. Environ 1/3 de nos patients présentaient une hyperventilation inappropriée à l'effort, et/ou un déconditionnement. Ces deux diagnostics impliquent une prise en charge spécifique, pouvant améliorer la dyspnée

des patients. De même, en cas d'anomalie du VD/VT ou du pouls d'O₂, des explorations complémentaires pourraient objectiver d'éventuelles anomalies cardiovasculaires, relevant de prises en charge spécifiques, et permettant d'améliorer la prise en charge des patients.

Disposant de peu de données, il paraît difficile d'établir des conclusions sur l'évaluation de la dyspnée de nos patients par un test à l'effort. Néanmoins, l'EFX permet de mieux comprendre les mécanismes de la dyspnée chez nos patients, et donc d'optimiser leur prise en charge. Une étude incluant plus de patients serait nécessaire pour étudier la prévalence de cette distension dynamique chez nos patients asthmatiques à l'état stable.

A notre connaissance, aucune étude à ce jour n'a étudié la corrélation entre atteinte des petites voies aériennes au repos et distension dynamique chez les asthmatiques, ni l'impact de l'atteinte des petites voies aériennes sur leur capacité à l'effort.

3. Pourquoi et comment étudier les petites voies aériennes ?

3.1. Pourquoi étudier les petites voies aériennes ?

3.1.1. Contrôle de l'asthme

En plus d'une éventuelle participation à la dyspnée, les petites voies aériennes semblent contribuer au contrôle de l'asthme.

Dans notre étude, aucune association significative n'était objectivée entre distension thoracique en pléthysmographie et contrôle de l'asthme évalué par l'ACT. De même, aucune association significative n'était objectivée entre distension thoracique et fréquence des exacerbations, fréquence des hospitalisations ou taux de NO exhalé.

En revanche, un R5-R20 augmenté était associé à un moins bon contrôle de l'asthme (ACT diminué), ainsi qu'à un nombre majoré d'exacerbations. Aucune association n'était objectivée avec le nombre d'hospitalisations, ni avec le taux de NO.

Encore une fois, ce résultat reste à interpréter avec prudence, puisqu'en raison d'un effectif trop faible, nous n'avons pas pu réaliser d'analyse multivariée.

Les résultats concernant le nombre d'hospitalisations ou consultations aux urgences sont également à interpréter avec prudence en raison d'un faible nombre d'événements (seuls 13 patients en avaient présenté).

Takeda *et al.* avaient déjà mis en évidence une corrélation entre atteinte des voies aériennes distales en IOS, à savoir R5-R20 et X5, et contrôle de l'asthme, évalué par l'Asthma Control Questionnaire. De même, Manoharan *et al.* avaient trouvé que la présence d'un $DEM_{25-75\%} < 70\%$ et d'un $R5-R20 > 0,07$ multipliait par 2 à 3 la consommation de bronchodilatateurs de courte durée d'action ou de corticoïdes oraux (53). Chez une population d'enfants asthmatiques, Shi *et al.* avaient trouvé que R5-R20 et X5 étaient des paramètres plus que pertinents pour déterminer si l'asthme était contrôlé, avec des sensibilités et spécificités avoisinant les 85% (54) ; aucune corrélation n'était objectivée entre contrôle de l'asthme et atteinte des voies aériennes proximales en IOS.

Mahut *et al.* avaient mis en évidence chez des enfants asthmatiques une association entre distension thoracique, définie par une élévation du VR et/ou du VR/CPT, et exacerbations sévères (55). Ceci n'a pas été retrouvé dans notre étude.

3.1.2. Intérêt thérapeutique

Après avoir identifié cette atteinte des petites voies aériennes, l'objectif est de l'améliorer grâce à des thérapeutiques spécifiques. Le développement de traitements avec particules extrafines sur les dernières années permet de cibler de façon plus spécifique ces voies aériennes distales. Ces particules extrafines permettent un meilleur traitement des petites voies aériennes, avec un dépôt oropharyngé moindre et un meilleur dépôt au niveau pulmonaire que les particules inhalées de taille standard (respectivement 10-20% vs 80% en oropharyngé et 50-60% vs 10-20% en pulmonaire). Au niveau pulmonaire, elles se répartissent de façon égale au niveau des voies aériennes proximales et des voies aériennes distales.

Plusieurs auteurs ont comparé ces particules extrafines aux traitements inhalés standards. Ainsi, Yamaguchi *et al.* ont comparé l'effet d'une dose quotidienne de Béclométhasone sous forme de particules ultrafines égale à la moitié d'une dose de Béclométhasone standard chez des patients asthmatiques : alors que le VEMS et R20 ne différaient pas entre les 2 groupes, R5-R20 et AX étaient significativement améliorés dans le premier groupe (56). Sur une vaste étude menée par Barnes *et al.*, les patients sous Béclométhasone en particules ultrafines avaient un asthme mieux contrôlé, toujours sous une dose diminuée de moitié de Béclométhasone standard (57). De même, Hoshino *et al.* et Boulet *et al.* ont comparé Ciclesonide et Fluticasone. Le premier montrait dans le groupe Ciclesonide, comme décrit précédemment, une amélioration de R5-R20, de AX et de X5, une diminution du pourcentage d'éosinophiles dans les expectorations, et une augmentation du score ACT de 2 points, sans amélioration de R20 ni du VEMS (20). Le deuxième montrait que malgré l'absence d'amélioration du VEMS, le groupe Ciclesonide présentait une amélioration

de qualité de vie, suggérant l'implication des voies aériennes distales dans ce résultat (19).

Sur le même principe, et partant du fait que les récepteurs à leucotriènes sont plus exprimés au niveau des voies aériennes distales que des voies aériennes proximales (58), Kraft *et al.* ont étudié l'effet du Montelukast chez des patients asthmatiques légers présentant un VR > 140% de la valeur prédite (59). Celui-ci permettait à la fois une amélioration du VEMS et du VR, mais seule l'amélioration du VR était corrélée à une diminution des symptômes étudiés, les sifflements thoraciques et l'oppression thoracique.

Ainsi, il pourrait être intéressant de privilégier ces différents traitements chez les patients présentant une atteinte des voies aériennes distales. Néanmoins, des études complémentaires sont nécessaires afin de déterminer si ces effets positifs persistent sur le long terme, et permettent un meilleur contrôle de l'asthme pour des doses de corticoïdes moindres, ou du moins sans majoration d'effets secondaires systémiques (17).

3.2. Comment étudier les petites voies aériennes ?

Aucun consensus n'existe à ce jour quant à la technique idéale pour rechercher une atteinte des petites voies aériennes.

La spirométrie et la pléthysmographie sont les examens les plus fréquemment disponibles permettant d'appréhender ces petites voies aériennes. Néanmoins, le $DEM_{25-75\%}$ est un paramètre présentant de nombreuses limites : il présente une grande variabilité inter et intra-individuelle, il ne peut s'interpréter qu'en cas de CVF normale,

aucun seuil de réversibilité n'a été validé pour ce paramètre, et cette réversibilité ne peut pas être interprétée si la CVF s'est modifiée après bronchodilatation (9)(60).

La mesure des volumes pulmonaires par pléthysmographie est également un examen simple, non invasif, facilement disponible, et qui a permis d'identifier parmi nos patients 45% de distendus. Néanmoins, nous n'avons pas pu identifier de corrélation entre la présence d'une distension thoracique et l'intensité de la dyspnée ou un moins bon contrôle de l'asthme. La surveillance régulière des volumes pulmonaires chez les patients asthmatiques pourrait se justifier en cas de retentissement clinique et/ou de complications à long terme.

L'IOS, quant à elle, était l'examen ayant montré le plus de corrélations avec les symptômes et le retentissement clinique de la maladie. Cependant, bien qu'il s'agisse d'un examen simple et non invasif, sa disponibilité reste limitée, les normes des différents paramètres ne sont pas établies, et des études de plus grande ampleur doivent être menées pour confirmer cette corrélation entre symptômes cliniques et atteinte des petites voies aériennes en IOS.

D'autres techniques sont décrites dans la littérature pour étudier ces petites voies aériennes, directes ou indirectes, et plus ou moins invasives : mesure du volume de fermeture par rinçage de l'azote, mesure du NO expiré, évaluation par un scanner thoracique haute résolution, ou encore biopsies transbronchiques (9)(60).

Un des enjeux majeurs concernant toutes ces techniques est de savoir déterminer pour chacun des paramètres mesurés quelle est la part véritablement imputable aux petites voies aériennes. Nous avons pu voir en effet que de nombreuses corrélations,

même si faibles ou modérées, étaient objectivées entre débits proximaux et paramètres d'étude des petites voies aériennes. Il reste donc à déterminer si les paramètres que nous utilisons sont vraiment le reflet fidèle de l'atteinte des petites voies aériennes.

Afin de préciser les techniques optimales d'étude des voies aériennes distales, et leur rôle dans les manifestations cliniques de l'asthme, une étude multicentrique internationale incluant 800 patients asthmatiques est en cours (61). Cette étude ATLANTIS (AssessmenT of smallL Airways involvemeNT In aSthma) a notamment comme objectifs de comparer différentes techniques, dont l'IOS, et de développer un questionnaire dédié spécifiquement à la recherche d'atteinte des petites voies aériennes, le SADT (Small Airways Dysfunction Tool). Cette étude devrait permettre de mieux établir la conduite à tenir pour le diagnostic et la prise en charge de l'atteinte de ces petites voies aériennes dans l'asthme.

CONCLUSION

L'atteinte des petites voies aériennes est fréquente chez les patients asthmatiques, quelle que soit la technique utilisée pour la définir. L'IOS, bien que moins disponible que la spirométrie ou la pléthysmographie, paraît l'examen le plus complet pour chercher cette atteinte des voies aériennes distales, et le mieux corrélé aux symptômes cliniques. Néanmoins, des études supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer des seuils consensuels pour les différents paramètres d'IOS.

L'implication des petites voies aériennes dans le phénotype clinique semble être réelle, à la fois sur la dyspnée et le contrôle de l'asthme, tous niveaux de sévérité confondus. L'utilisation de l'échelle BDI n'a pas permis d'objectiver un lien entre dyspnée et distension thoracique, mais confirmait un lien déjà établi entre dyspnée et R5-R20. La recherche d'un lien entre atteinte des petites voies aériennes et dyspnée pourrait être étudié par le biais d'autres échelles, incluant les dimensions sensorielles et affectives de la dyspnée.

Des études supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer l'intérêt de cibler spécifiquement les petites voies aériennes dans le traitement de l'asthme.

BIBLIOGRAPHIE

1. Delmas M-C, Fuhrman C, pour le groupe épidémiologie et recherche clinique de la SPLF. [Asthma in France: a review of descriptive epidemiological data]. *Rev Mal Respir.* févr 2010;27(2):151-9.
2. 2017 GINA Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. Global Initiative for Asthma - GINA. Disponible sur: <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
3. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 févr 2012;185(4):435-52.
4. Laveneziana P, Lotti P, Coli C, Binazzi B, Chiti L, Stendardi L, et al. Mechanisms of dyspnoea and its language in patients with asthma. *Eur Respir J.* 1 avr 2006;27(4):742-7.
5. Peiffer C, Marsac J, Lockhart A. Chronobiological study of the relationship between dyspnoea and airway obstruction in symptomatic asthmatic subjects. *Clin Sci Lond Engl* 1979. sept 1989;77(3):237-44.
6. Peiffer C, Toumi M, Razzouk H, Marsac J, Lockhart A. Relationship between spontaneous dyspnoea and lability of airway obstruction in asthma. *Clin Sci Lond Engl* 1979. juin 1992;82(6):717-24.
7. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest.* juin 1984;85(6):751-8.
8. Perez T, Burgel PR, Paillasseur J-L, Caillaud D, Deslée G, Chanez P, et al. Modified Medical Research Council scale vs Baseline Dyspnea Index to evaluate dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1663-72.
9. Garcia G, Perez T, Mahut B. [Lung function testing and assessment of distal airways in asthma]. *Rev Mal Respir.* avr 2009;26(4):395-406; quiz 479, 482.
10. Van den Berge M, ten Hacken NHT, van der Wiel E, Postma DS. Treatment of the bronchial tree from beginning to end: targeting small airway inflammation in asthma. *Allergy.* janv 2013;68(1):16-26.
11. Wagner EM, Liu MC, Weinmann GG, Permutt S, Bleecker ER. Peripheral lung resistance in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis.* mars 1990;141(3):584-8.

12. Kraft M, Djukanovic R, Torvik J, Cunningham L, Henson J, Wilson S, et al. Evaluation of Airway Inflammation by Endobronchial and Transbronchial Biopsy in Nocturnal and Nonnocturnal Asthma. *CHEST*. 1 mars 1995;107(3):162S.
13. Kaminsky DA, Irvin CG, Gurka DA, Feldsien DC, Wagner EM, Liu MC, et al. Peripheral airways responsiveness to cool, dry air in normal and asthmatic individuals. *Am J Respir Crit Care Med*. déc 1995;152(6 Pt 1):1784-90.
14. Zeidler MR, Goldin JG, Kleerup EC, Kim HJ, Truong DA, Gjertson DW, et al. Small airways response to naturalistic cat allergen exposure in subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. nov 2006;118(5):1075-81.
15. In 't Veen JC, 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*. juin 2000;161(6):1902-6.
16. Lipworth B, Manoharan A, Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. *Lancet Respir Med*. juin 2014;2(6):497-506.
17. Bjermer L. Targeting small airways, a step further in asthma management. *Clin Respir J*. juill 2011;5(3):131-5.
18. Leach CL. Improved delivery of inhaled steroids to the large and small airways. *Respir Med*. juin 1998;92 Suppl A:3-8.
19. Boulet L-P, Bateman ED, Voves R, Müller T, Wolf S, Engelstätter R. A randomized study comparing ciclesonide and fluticasone propionate in patients with moderate persistent asthma. *Respir Med*. août 2007;101(8):1677-86.
20. Hoshino M. Comparison of effectiveness in ciclesonide and fluticasone propionate on small airway function in mild asthma. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol*. mars 2010;59(1):59-66.
21. Cohen J, Douma WR, ten Hacken NHT, Vonk JM, Oudkerk M, Postma DS. Ciclesonide improves measures of small airway involvement in asthma. *Eur Respir J*. juin 2008;31(6):1213-20.
22. Takeda T, Oga T, Niimi A, Matsumoto H, Ito I, Yamaguchi M, et al. Relationship between small airway function and health status, dyspnea and disease control in asthma. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2010;80(2):120-6.
23. Lapp NL, Hyatt RE. Some factors affecting the relationship of maximal expiratory flow to lung volume in health and disease. *Dis Chest*. mai 1967;51(5):475-81.
24. Pellegrino R, Brusasco V. On the causes of lung hyperinflation during bronchoconstriction. *Eur Respir J*. févr 1997;10(2):468-75.
25. Gelb AF, Zamel N, Hogg JC, Müller NL, Schein MJ. Pseudophysiologic emphysema resulting from severe small-airways disease. *Am J Respir Crit Care Med*. sept 1998;158(3):815-9.

26. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* nov 2005;26(5):948-68.
27. Gibson GJ. Pulmonary hyperinflation a clinical overview. *Eur Respir J.* déc 1996;9(12):2640-9.
28. Dykstra BJ, Scanlon PD, Kester MM, Beck KC, Enright PL. Lung volumes in 4,774 patients with obstructive lung disease. *Chest.* janv 1999;115(1):68-74.
29. Sorkness RL, Bleecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Chung KF, et al. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. févr 2008;104(2):394-403.
30. Loughheed MD, Lam M, Forkert L, Webb KA, O'Donnell DE. Breathlessness during acute bronchoconstriction in asthma. Pathophysiologic mechanisms. *Am Rev Respir Dis.* déc 1993;148(6 Pt 1):1452-9.
31. Martínez-Moragón E, Perpiñá M, Belloch A, de Diego A, Martínez-Francés M. Determinants of dyspnea in patients with different grades of stable asthma. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma.* juin 2003;40(4):375-82.
32. Bickel S, Popler J, Lesnick B, Eid N. Impulse Oscillometry. *CHEST.* 1 sept 2014;146(3):841-7.
33. Thomas M, Kay S, Pike J, Williams A, Rosenzweig JRC, Hillyer EV, et al. The Asthma Control Test™ (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim Care Respir J.* 24 févr 2009;18(1):pcrj200910.
34. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 1 août 2005;26(2):319-38.
35. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J.* 1 sept 2005;26(3):511-22.
36. Perez T, Chanez P, Dusser D, Devillier P. Prevalence and reversibility of lung hyperinflation in adult asthmatics with poorly controlled disease or significant dyspnea. *Allergy.* janv 2016;71(1):108-14.
37. Perez T, Chanez P, Dusser D, Devillier P. Small airway impairment in moderate to severe asthmatics without significant proximal airway obstruction. *Respir Med.* nov 2013;107(11):1667-74.
38. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FeNO) for Clinical Applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 sept 2011;184(5):602-15.

39. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farré R, Hantos Z, Desager K, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J.* 1 déc 2003;22(6):1026-41.
40. Schulz H, Flexeder C, Behr J, Heier M, Holle R, Huber RM, et al. Reference values of impulse oscillometric lung function indices in adults of advanced age. *PloS One.* 2013;8(5):e63366.
41. Newbury W, Crockett A, Newbury J. A pilot study to evaluate Australian predictive equations for the impulse oscillometry system. *Respirology.* 1 nov 2008;13(7):1070-5.
42. Vogel J, Smidt U. *Impulse oscillometry: analysis of lung mechanics in general practice and the clinic, epidemiology and experimental research.* pmi-Verlag-Gruppe; 1994. 176 p.
43. Shiota S, Katoh M, Fujii M, Aoki S, Matsuoka R, Fukuchi Y. Predictive equations and the reliability of the impulse oscillatory system in Japanese adult subjects. *Respirology.* 1 juin 2005;10(3):310-5.
44. Alfieri V, Aiello M, Pisi R, Tzani P, Mariani E, Marangio E, et al. Small airway dysfunction is associated to excessive bronchoconstriction in asthmatic patients. *Respir Res.* 27 août 2014;15:86.
45. Pisi R, Tzani P, Aiello M, Martinelli E, Marangio E, Nicolini G, et al. Small airway dysfunction by impulse oscillometry in asthmatic patients with normal forced expiratory volume in the 1st second values. *Allergy Asthma Proc.* févr 2013;34(1):e14-20.
46. Manoharan A, Anderson WJ, Lipworth J, Lipworth BJ. Assessment of spirometry and impulse oscillometry in relation to asthma control. *Lung.* févr 2015;193(1):47-51.
47. Aguilaniu B, Wallaert B. [From interpretation of cardiopulmonary exercise testing to medical decision]. *Rev Mal Respir.* juin 2013;30(6):498-515.
48. Jain VV, Abejie B, Bashir MH, Tyner T, Vempilly J. Lung volume abnormalities and its correlation to spirometric and demographic variables in adult asthma. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma.* août 2013;50(6):600-5.
49. Telenga ED, van den Berge M, Ten Hacken NHT, Riemersma RA, van der Molen T, Postma DS. Small airways in asthma: their independent contribution to the severity of hyperresponsiveness. *Eur Respir J.* mars 2013;41(3):752-4.
50. Anderson WJ, Zajda E, Lipworth BJ. Are we overlooking persistent small airways dysfunction in community-managed asthma? *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* sept 2012;109(3):185-189.e2.
51. Azevedo KS, Luiz RR, Rocco PR, Conde MB. Vital capacity and inspiratory capacity as additional parameters to evaluate bronchodilator response in asthmatic patients: a cross sectional study. *BMC Pulm Med.* 5 sept 2012;12:49.

52. Vermeulen F, Garcia G, Ninane V, Laveneziana P. Activity limitation and exertional dyspnea in adult asthmatic patients: What do we know? *Respir Med.* août 2016;117:122-30.
53. Manoharan A, Anderson WJ, Lipworth J, Ibrahim I, Lipworth BJ. Small airway dysfunction is associated with poorer asthma control. *Eur Respir J.* nov 2014;44(5):1353-5.
54. Shi Y, Aledia AS, Tatavoosian AV, Vijayalakshmi S, Galant SP, George SC. Relating small airways to asthma control by using impulse oscillometry in children. *J Allergy Clin Immunol.* mars 2012;129(3):671-8.
55. Mahut B, Peiffer C, Bokov P, Beydon N, Delclaux C. Gas trapping is associated with severe exacerbation in asthmatic children. *Respir Med.* août 2010;104(8):1230-3.
56. Yamaguchi M, Niimi A, Ueda T, Takemura M, Matsuoka H, Jinnai M, et al. Effect of inhaled corticosteroids on small airways in asthma: investigation using impulse oscillometry. *Pulm Pharmacol Ther.* août 2009;22(4):326-32.
57. Barnes N, Price D, Colice G, Chisholm A, Dorinsky P, Hillyer EV, et al. Asthma control with extrafine-particle hydrofluoroalkane-beclometasone vs. large-particle chlorofluorocarbon-beclometasone: a real-world observational study. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* nov 2011;41(11):1521-32.
58. Van der Wiel E, ten Hacken NHT, Postma DS, van den Berge M. Small-airways dysfunction associates with respiratory symptoms and clinical features of asthma: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* mars 2013;131(3):646-57.
59. Kraft M, Cairns CB, Ellison MC, Pak J, Irvin C, Wenzel S. Improvements in distal lung function correlate with asthma symptoms after treatment with oral montelukast. *Chest.* déc 2006;130(6):1726-32.
60. Burgel P-R, de Blic J, Chanez P, Delacourt C, Devillier P, Didier A, et al. Update on the roles of distal airways in asthma. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* juin 2009;18(112):80-95.
61. Postma DS, Brightling C, Fabbri L, van der Molen T, Nicolini G, Papi A, et al. Unmet needs for the assessment of small airways dysfunction in asthma: introduction to the ATLANTIS study. *Eur Respir J.* juin 2015;45(6):1534-8.

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire ACT

| | | | | | |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------|
| Au cours des <u>4 dernières semaines</u> , votre <u>asthme</u> vous a-t-il gêné(e) dans vos activités au travail, à l'école/université ou chez vous ? | | | | | |
| Tout le temps 1 | La plupart du temps 2 | Quelquefois 3 | Rarement 4 | Jamais 5 | Points |
| Au cours des <u>4 dernières semaines</u> , avez-vous été essoufflé(e) ? | | | | | |
| Plus d'une fois par jour 1 | Une fois par jour 2 | 3 à 6 fois par semaine 3 | 1 ou 2 fois par semaine 4 | Jamais 5 | Points |
| Au cours des <u>4 dernières semaines</u> , les symptômes de l' <u>asthme</u> (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 + par semaine 1 | 2 à 3 nuits par semaine 2 | Une nuit par semaine 3 | 1 ou 2 fois en tout 4 | Jamais 5 | Points |
| Au cours des <u>4 dernières semaines</u> , avez-vous utilisé votre inhalateur de secours ou pris un traitement par nébulisation (par exemple salbutamol, terbutaline) ? | | | | | |
| 3 fois par jour ou plus 1 | 1 ou 2 fois par jour 2 | 2 ou 3 fois par semaine 3 | 1 fois par sem. ou moins 4 | Jamais 5 | Points |
| Comment évalueriez-vous votre <u>asthme</u> au cours des <u>4 dernières semaines</u> ? | | | | | |
| Pas contrôlé du tout 1 | Très peu contrôlé 2 | Un peu contrôlé 3 | Bien contrôlé 4 | Totalement contrôlé 5 | Points |

Annexe 2 : Echelle mMRC

Score de dyspnée MRC modifié

- 0 = Essoufflé seulement pour des efforts intenses :
- 1 = Essoufflé en hâtant le pas ou en montant une légère côte :
- 2 = Marche sur terrain plat plus lentement que les sujets de son âge du fait de l'essoufflement ou doit s'arrêter pour le souffle en marchant à son rythme sur terrain plat
- 3 = Doit s'arrêter après 100 m ou quelques minutes de marche
- 4 = Trop essoufflé pour sortir de la maison

Annexe 3 : Score BDI

BASELINE DYSPNEA INDEX (BDI)

Entourez une réponse décrivant le mieux la manière dont l'affection respiratoire influe sur la vie quotidienne du patient / de la patiente.

Les activités habituelles correspondent aux tâches de la vie quotidienne, à l'entretien et au nettoyage du logement, aux travaux d'entretien de la cour et de jardinage, aux courses, etc.

1. Handicap fonctionnel :

| | | |
|-------------|--|---|
| ___ Degré 4 | <i>Aucun handicap</i> | Capable d'effectuer les activités habituelles et professionnelles sans essoufflement. |
| ___ Degré 3 | <i>Léger handicap</i> | Handicap marqué lors d'au moins une activité, mais aucune des activités n'est complètement abandonnée. Réduction des activités professionnelles ou habituelles, que le manque de souffle provoque légèrement ou de façon non évidente. |
| ___ Degré 2 | <i>Handicap modéré</i> | Le patient a dû changer d'emploi <i>et/ou</i> abandonner au moins une de ses activités habituelles en raison de l'essoufflement. |
| ___ Degré 1 | <i>Grave handicap</i> | Le patient est incapable de travailler <i>ou</i> a dû abandonner la plupart ou la totalité de ses activités habituelles en raison de l'essoufflement. |
| ___ Degré 0 | <i>Très grave handicap</i> | Le patient est incapable de travailler <i>et</i> a dû abandonner la plupart ou l'intégralité de ses activités habituelles suite à ses problèmes de manque de souffle. |
| ___W | <i>Niveau indéterminé</i> | L'essoufflement handicape le patient, mais son niveau ne peut être spécifié. Les informations sont insuffisantes et ne permettent pas de catégoriser le handicap. |
| ___X | <i>Inconnu</i> | Pas d'information disponible sur le handicap. |
| ___Y | <i>Handicap provoqué par des causes autres que l'essoufflement</i> | Par exemple, problème musculo-squelettique ou douleur dans la poitrine. |

BASELINE DYSPNEA INDEX (BDI) (suite)

Entourez une réponse décrivant le mieux la manière dont l'affection respiratoire influe sur la vie quotidienne du patient / de la patiente.

2. Amplitude de l'activité :

| | | |
|-------------|--|--|
| ___ Degré 4 | <i>Extraordinaire</i> | S'essouffle seulement lors d'activités extraordinaires telles que le fait de porter des charges très lourdes sur une surface plane, de monter une côte avec des charges plus légères ou de courir. Pas d'essoufflement lors de tâches ordinaires |
| ___ Degré 3 | <i>Importante</i> | Deviens essoufflé lors d'activités importantes telles que le fait de monter une forte côte, plus de trois étages par l'escalier ou de porter une charge modérée sur une surface plane. |
| ___ Degré 2 | <i>Moyenne</i> | Deviens essoufflé lors d'activités modérées ou d'intensité moyenne telles que le fait de monter une côte de déclivité moyenne, moins de trois étages par l'escalier ou de porter une charge légère sur une surface plane. |
| ___ Degré 1 | <i>Légère</i> | Deviens essoufflé lors d'activités légères telles que le fait de marcher sur une surface plane, de se laver ou de rester en position debout. |
| ___ Degré 0 | <i>Aucune activité</i> | S'essouffle en étant au repos, en position assise ou couchée. |
| ___W | <i>Niveau indéterminé</i> | L'essoufflement handicape le patient lors de ses activités, mais son niveau ne peut être spécifié. Les informations sont insuffisantes et ne permettent pas de catégoriser le handicap. |
| ___X | <i>Inconnue</i> | Pas d'information disponible sur la limitation de l'amplitude de l'activité. |
| ___Y | <i>Handicap provoqué par des causes autres que l'essoufflement</i> | Par exemple, problème musculo-squelettique ou douleur dans la poitrine. |

BASELINE DYSPNEA INDEX (BDI) (suite)

Entourez une réponse décrivant le mieux la manière dont l'affection respiratoire influe sur la vie quotidienne du patient / de la patiente.

3. Amplitude de l'effort :

| | | |
|-------------|--|--|
| ___ Degré 4 | <i>Extraordinaire</i> | S'essouffle uniquement au cours du plus grand effort possible. Pas d'essoufflement au cours d'un effort ordinaire. |
| ___ Degré 3 | <i>Importante</i> | S'essouffle au cours d'efforts importants mais clairement non maximaux. Les tâches sont réalisées sans pause sauf celles demandant un effort extraordinaire, réalisées alors avec des pauses. |
| ___ Degré 2 | <i>Handicap modéré</i> | S'essouffle au cours d'efforts moyens. Les tâches sont réalisées avec des pauses occasionnelles et demandent plus de temps que pour une personne en bonne santé. |
| ___ Degré 1 | <i>Grave handicap</i> | S'essouffle au cours d'un effort léger. Les tâches sont exécutées avec peu d'effort ou les tâches plus difficiles sont exécutées avec des pauses fréquentes et demandent plus de temps (50 à 100%) que pour une personne en bonne santé. |
| ___ Degré 0 | <i>Très grave handicap</i> | S'essouffle au repos, en position assise ou couchée. |
| ___W | <i>Niveau indéterminé</i> | L'essoufflement restreint la capacité du patient à fournir des efforts, mais son niveau ne peut être spécifié. Les informations sont insuffisantes ne permettent pas de catégoriser le handicap. |
| ___X | <i>Inconnu</i> | Pas d'information disponible sur la limitation des efforts. |
| ___Y | <i>Handicap provoqué par des causes autres que l'essoufflement</i> | Par exemple, problème musculo-squelettique ou douleur dans la poitrine. |

AUTEUR : Nom : Dumortier-Depoortère

Prénom : Chloé

Date de Soutenance : 17 octobre 2017

Titre de la Thèse : Intérêt de l'étude des petites voies aériennes dans l'asthme par différentes techniques d'Epreuves Fonctionnelles Respiratoires

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Pneumologie

Mots-clés : Asthme, distension, oscillométrie, dyspnée

Résumé :

CONTEXTE. L'asthme est une maladie chronique respiratoire qui affecte l'ensemble du tractus respiratoire. Son traitement a pour objectif le contrôle des symptômes, notamment de la dyspnée. Longtemps qualifiées de « zone silencieuse », les voies aériennes distales ont suscité un intérêt grandissant ces dernières années, en raison d'arguments pour leur implication dans le phénotype clinique de l'asthme.

METHODE. Nous avons recherché chez des patients asthmatiques de niveaux de sévérité différents à l'état stable une atteinte des petites voies aériennes par différentes techniques : mesure du DEM_{25-75%} en spirométrie, mesure des volumes pulmonaires en pléthysmographie et oscillométrie d'impulsion (IOS). Nous avons comparé ces différentes techniques, et cherché à établir un lien entre l'atteinte des petites voies aériennes et des caractéristiques cliniques, telles que le contrôle de l'asthme, évalué par l'ACT (Test de Contrôle de l'Asthme), ou la dyspnée, évaluée par les échelles mMRC (modified Medical Research Council) et BDI (Baseline Dyspnea Index).

RESULTATS. Sur les 62 patients inclus, 68% présentaient un DEM_{25-75%} diminué, 45% au moins un critère de distension thoracique sur les volumes pulmonaires et 68% un paramètre anormal en IOS. De nombreuses corrélations étaient objectivées entre ces différentes techniques, ainsi qu'avec les débits proximaux. 47% des patients avaient un asthme non contrôlé, 61% avaient un score mMRC ≥ 1 et le BDI médian était de 8. Seul le paramètre R5-R20, différence entre les résistances à 5Hz et 20Hz et reflet en IOS d'une atteinte des voies aériennes distales, était associé de façon significative avec à la fois le contrôle de l'asthme ($p=0,01$) et la dyspnée évaluée par le mMRC ($p=0,03$) et le BDI ($p=0,02$). Aucune association n'était objectivée entre distension thoracique en pléthysmographie et contrôle de l'asthme ou dyspnée.

CONCLUSION. L'atteinte des petites voies aériennes est fréquente dans l'asthme, tous niveaux de sévérité confondus. Il paraît intéressant de la rechercher en raison de leur implication clinique, et de l'apparition récente de nouveaux traitements inhalés permettant de les cibler spécifiquement.

Composition du Jury :

Président :

Monsieur le Professeur Benoît WALLAERT

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Régis MATRAN

Madame le Docteur Cécile CHENIVESSE

Monsieur le Docteur Thierry PEREZ

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Stéphanie FRY