

# Asthme à début tardif



Rev Med Suisse 2011 ; 7 : 2278-83

**A. Ognà**  
**L. P. Nicod**

Dr Adam Ognà  
 Pr Laurent P. Nicod  
 Service de pneumologie  
 Département de médecine  
 CHUV, 1011 Lausanne  
 adam.ogna@chuv.ch  
 laurent.nicod@chuv.ch

## Late-onset asthma

Late-onset asthma is a common disease, with characteristics that differentiate it from childhood asthma persisting in adults, including a heterogeneity of underlying mechanism, a correlation with occupational exposure and the tendency to chronicize.

Inadequate perception of the disease importance and difficulties in diagnosis, due to the association to COPD, the broad differential diagnosis spectrum and an atypical clinical manifestation, make this disease entity underdiagnosed and under-treated, with consequences for morbidity and mortality.

The treatment of adults with asthma follows the usual guidelines, but must take into account an occasional poor therapeutic response and the risk of side effects in polymorbid patients.

L'asthme à début tardif est une maladie fréquente, avec des caractéristiques qui la différencient de l'asthme de l'adulte persistant depuis la jeunesse, notamment une hétérogénéité des causes, une corrélation fréquente avec une exposition occupationnelle et la tendance à une évolution chronique.

La perception insuffisante de l'importance de la maladie et les difficultés diagnostiques, liées à l'association avec la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et à une manifestation clinique souvent atypique, font de cette maladie une entité sous-diagnostiquée et sous-traitée, avec des conséquences sur la morbidité et la mortalité.

Le traitement de l'adulte avec un asthme repose sur les guidelines habituelles, mais doit prendre en compte une réponse thérapeutique parfois difficile et un risque accru d'effets secondaires chez des patients plus ou moins âgés et polymorbides.

## INTRODUCTION

L'asthme est un diagnostic qu'on associe habituellement aux jeunes. Néanmoins, malgré un pic de prévalence à 10% pendant l'enfance et une propension à la régression spontanée pendant l'adolescence, l'asthme est une maladie commune chez l'adulte, avec une prévalence de 6-8% dans la population > 18 ans.<sup>1,2</sup>

Les adultes asthmatiques peuvent être classés en deux typologies: les patients avec une persistance de l'asthme développé en jeune âge, et les patients avec un asthme à début tardif, maladie avec des caractéristiques spécifiques qui la distinguent de l'asthme du jeune, et qui fait le sujet principal de cet article.

## AMPLEUR DU PROBLÈME

L'incidence de l'asthme de l'adulte est estimée à 160 nouveaux cas par 100 000 par an, ce qui représente environ un tiers de l'incidence de la maladie auprès des jeunes < 18 ans.<sup>3</sup>

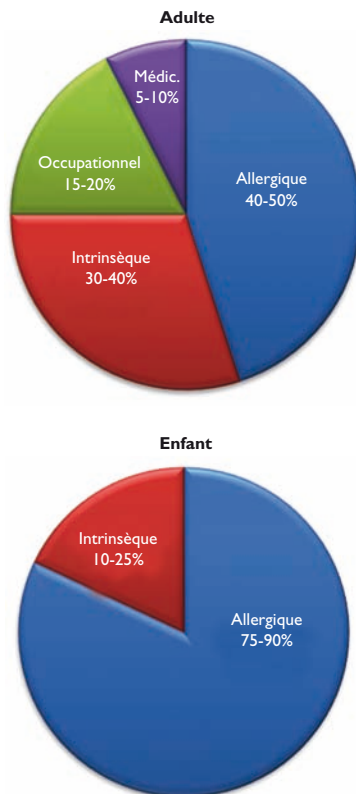
L'asthme aboutit toutefois dans la population des patients âgés à une morbidité et une mortalité augmentées, dans un contexte de comorbidités associées et de fragilité accrue. Les patients asthmatiques âgés > 65 ans montrent en effet un risque d'hospitalisation doublé par rapport aux jeunes et accumulent deux tiers de la mortalité liée à l'asthme. Il faut encore considérer que l'asthme de l'adulte est souvent sous-diagnostiqué et les patients sont donc fréquemment traités de façon insuffisante.<sup>4</sup>

## PARTICULARITÉS DE L'ASTHME À DÉBUT TARDIF

Bien que l'asthme à début tardif partage les mêmes caractéristiques diagnostiques de l'asthme du jeune, définies selon les critères de GINA (the Global initiative for asthma),<sup>5</sup> notamment un trouble ventilatoire obstructif variable et réver-

sible associé à une hyperréactivité bronchique et une inflammation chronique des voies aériennes, cette forme de la maladie présente des particularités cliniques distinctives.

L'asthme du jeune est une maladie homogène, dans la majorité des cas d'origine allergique. L'asthme de l'adulte, par contre, est un groupe hétérogène de pathologies (figure 1).<sup>3,6</sup>



**Figure 1. Proportion des différentes formes d'asthme chez l'adulte et l'enfant**

Une origine allergique est retrouvée seulement dans 40 à 50% des asthmatiques adultes, la majorité des patients âgés avec un asthme allergique ayant une maladie persistant depuis l'enfance.<sup>7</sup> Chez 15 à 30% des cas d'asthme à début tardif, on identifie une exposition à des substances irritantes pendant le travail ou les activités de loisir comme facteur favorisant, avec une incidence plus haute parmi les femmes.<sup>3,7,8</sup>

Récemment, une forme d'asthme caractérisée par une inflammation bronchique à neutrophiles (asthme à neutrophiles) a été mise en évidence chez l'adulte. En contraste avec la forme classique d'asthme allergique, avec une inflammation à éosinophiles, l'asthme à neutrophiles a souvent une évolution chronique, une manifestation clinique plus sévère et une mauvaise réponse aux traitements.<sup>9,10</sup>

Plusieurs facteurs ont été associés au développement de l'asthme non allergique de l'adulte (tableau 1) : les infections des voies aériennes, le tabagisme et plusieurs facteurs environnementaux (notamment la pollution de l'air, l'ozone

**Tableau 1. Facteurs favorisant l'asthme à début tardif**

- Infection (virale) des voies respiratoires
- Tabagisme (actif, ancien, passif)
- Exposition professionnelle :
  - nettoyeur/femme de ménage
  - coiffeur
  - boulanger
  - vernisseur
  - tanneur
  - soudeur
- Activités de loisir :
  - peinture
  - bricolage
  - photographie
- Médicaments :
  - aspirine
  - anti-inflammatoires non stéroïdiens
  - bêtabloquants systémiques ou topiques (gouttes ophtalmiques)
- Facteurs environnementaux :
  - pollution
  - sprays
  - moisissures
  - animaux domestiques

et l'utilisation de sprays ou de produits de nettoyage).<sup>10-12</sup> Ces facteurs induiraient une lésion de l'épithélium bronchique qui aboutirait à une réaction inflammatoire locale à neutrophiles et à une réparation incomplète du dommage épithélial.<sup>9,13</sup>

Certains médicaments, spécialement les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les bêtabloquants topiques (gouttes ophtalmiques) et systémiques, peuvent rendre cliniquement manifeste une hyperréactivité bronchique sub-clinique et contribuer ainsi au développement d'un asthme à début tardif. Le tableau clinique de l'asthme associé à une intolérance à l'aspirine et à une polyposse nasale (syndrome de Widal) est une maladie typique de l'âge adulte et représente 20 à 40% des cas sévères. C'est un diagnostic rare chez les asthmatiques de jeune âge.<sup>14</sup>

La manifestation clinique la plus fréquente de l'asthme à début tardif est une dyspnée continue, les épisodes paroxystiques typiques de l'asthme des jeunes étant moins habituels. On retrouve aussi fréquemment une toux chronique ou une toux d'effort. Les symptômes révélateurs de l'asthme sont souvent des symptômes indirects, tels que la limitation de l'activité quotidienne, les troubles du sommeil ou la toux.

Une autre particularité de l'asthme à début tardif est sa tendance à persister dans le temps.<sup>3</sup>

## DIFFICULTÉS DIAGNOSTIQUES

Les difficultés diagnostiques de l'asthme de l'adulte sont liées à plusieurs facteurs : une manifestation clinique moins spécifique ; un diagnostic différentiel vaste ; les comorbidités ; les difficultés d'exécution et d'interprétation des examens de fonction pulmonaire chez les sujets âgés et le fait



que le diagnostic d'asthme n'est souvent pas pris en considération et donc pas recherché activement.<sup>4</sup>

## DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

Les diagnostics différentiels de la dyspnée et de la toux de l'adulte (tableau 2) sont beaucoup plus vastes que chez le jeune, surtout à cause d'une plus grande prévalence de pathologies respiratoires et cardiovasculaires. Les mêmes facteurs de risque (par exemple le tabagisme) favorisent en effet le développement de maladies différentes, qui s'expriment par un tableau clinique similaire de dyspnée et/ou de toux chronique.

**Tableau 2. Diagnostics différentiels de l'asthme à début tardif**

- Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)
- Insuffisance cardiaque gauche
- Cardiopathie ischémique
- Reflux gastro-œsophagien
- Embolies pulmonaires
- Broncho-aspirations sur trouble de la déglutition
- Sténose des voies aériennes proximales (tumeur)
- Pneumopathie interstitielle
- Déconditionnement physique

Le diagnostic différentiel entre asthme et bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est le défi majeur chez le sujet adulte. Plusieurs facteurs engendrent cette difficulté : d'abord la moitié des adultes qui développent un asthme sont des fumeurs actifs ou anciens fumeurs ; d'autre part un asthme de longue durée peut aboutir à une obstruction fixée des voies aériennes, ce qui représente un diagnostic de BPCO. Une partie des adultes avec une maladie obstructive des voies aériennes ont enfin un asthme et une BPCO imbriqués.<sup>4</sup> L'outil diagnostique qui permet généralement de différencier asthme et BPCO est la spirométrie. Cet examen devrait être appliqué à tous les patients avec une suspicion clinique de syndrome obstructif (figure 2), la distinction entre ces deux entités étant finalement importante au vu des conséquences thérapeutiques.

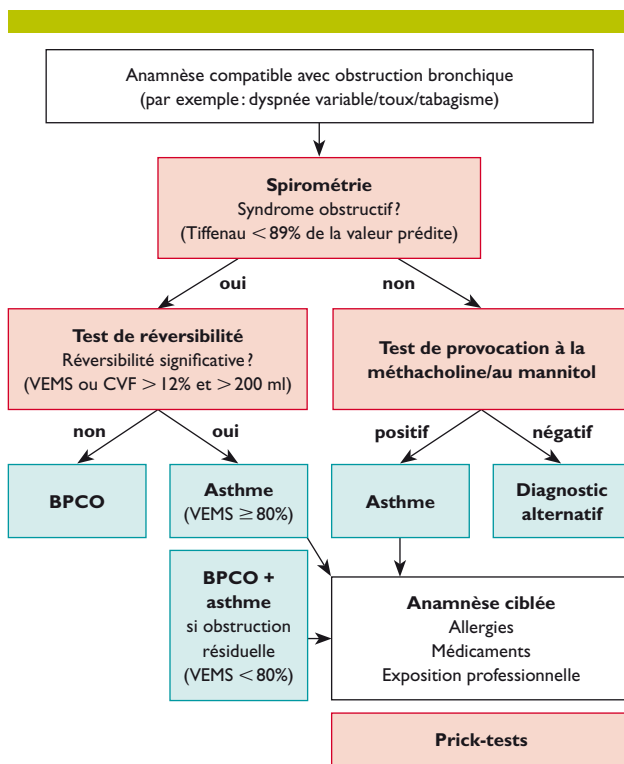
Les maladies cardiovasculaires, en particulier la coronaropathie et l'insuffisance cardiaque gauche, peuvent se manifester par une dyspnée chronique, paroxystique (asthme cardiaque) ou par une toux.

Le diagnostic différentiel de la toux chronique doit aussi intégrer le reflux gastro-œsophagien, les atteintes des voies aériennes supérieures (par exemple : une rhinite chronique) et une pneumopathie interstitielle.

## EXPLORATIONS FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES

L'examen fonctionnel de premier choix pour investiguer une obstruction bronchique est la spirométrie (figure 2).

Le diagnostic d'asthme requiert la présence d'une obstruction bronchique variable avec réversibilité complète après bronchodilatateurs ou spontanée. L'exécution séquen-



**Figure 2. Proposition de démarche diagnostique**

VEMS: volume expiratoire maximal par seconde; CVF: capacité vitale forcée; Tiffenau: VEMS/capacité vitale; BPCO: bronchopneumopathie chronique obstructive.

tielle d'une spirométrie, avec test de réversibilité aux bronchodilatateurs et test de broncho-provocation à la méthacholine ou au mannitol en cas de spirométrie normale, est l'approche la plus efficace pour poser le diagnostic.

L'interprétation des résultats doit considérer les altérations physiologiques liées au vieillissement des voies respiratoires: 1) une réduction des fibres élastiques entraînant une collapsibilité accrue des voies aériennes distales et une diminution des débits respiratoires et 2) une diminution de l'expression des récepteurs bêta-adrénergiques avec une sensibilité moindre aux bronchodilatateurs.<sup>15</sup>

Il est donc recommandé de poser un diagnostic d'obstruction sur la base d'un rapport de Tiffenau (volume expiratoire maximal par seconde (VEMS)/capacité vitale) < 89% de la valeur prédite pour l'âge du patient. L'utilisation d'une valeur de Tiffenau de référence fixe à 70%, comme proposé par l'initiative GOLD (The Global initiative for chronic obstructive lung disease),<sup>16</sup> conduirait à un excès de résultats faussement positifs.<sup>17</sup>

Une variabilité significative de l'obstruction bronchique (augmentation du VEMS > 12% et 200 ml), associée à une réversibilité incomplète de l'obstruction (VEMS après bronchodilatateurs < 80% de la valeur prédite), est un signe de coexistence d'asthme et de BPCO.

## TRAITEMENT: PARTICULARITÉS CHEZ L'ADULTE

Le traitement de l'asthme de l'adulte et surtout du sujet âgé n'est pas soutenu par une évidence scientifique



**Tableau 3. Schéma de traitement de l'asthme**

Adapté de GINA<sup>5</sup>

SABA: bêtamimétiques à courte durée d'action; LABA: bêtamimétiques à longue durée d'action; ICS: corticoïdes inhalés; CS: corticostéroïdes.

		Traitements de premier choix	Traitements alternatifs
<b>Asthme contrôlé:</b> ↑ step-down	Étape 1	SABA au besoin	
	Étape 2	ICS faible dose	Antileucotriènes
	Étape 3	ICS faible dose + LABA	ICS dose moyenne ou élevée ICS faible dose + antileucotriènes (ou théophylline)
<b>Non contrôlé:</b> ↓ step-up	Étape 4	ICS dose moyenne ou élevée + LABA	ICS faible dose + LABA + antileucotriènes (et/ou théophylline)
	Étape 5	Ajouter CS oraux	Ajouter anti-IgE

solide, étant donné que les patients > 65 ans et avec un tabagisme actif ou ancien sont souvent exclus des essais cliniques.<sup>4</sup>

Parmi les traitements non médicamenteux, les mesures d'éviction des allergènes et des substances inhalées dans le cadre d'occupations ménagères ou professionnelles sont un pilier fondamental du traitement de l'asthme et requièrent une anamnèse bien dirigée.

L'application des recommandations thérapeutiques internationales (tableau 3) aux sujets adultes implique le respect des particularités de ce groupe de patients, notamment la présence de comorbidités et les traitements associés.

Les traitements inhalés ont l'avantage d'exercer leurs effets localement sur les voies aériennes, avec peu d'effets secondaires systémiques. L'utilisation des bêta2-agonistes inhalés nécessite quand même une certaine prudence chez les patients avec une comorbidité cardiovasculaire au vu de l'augmentation des troubles du rythme cardiaque, favorisés par la stimulation adrénergique directe et par l'induction d'une éventuelle hypokaliémie.<sup>15</sup> Il existe aussi une évidence que les corticostéroïdes inhalés à dosage moyennement élevé (> 600-1000 µg/j) peuvent favoriser l'ostéoporose et doivent donc être associés à une prophylaxie de l'ostéoporose chez les patients avec un risque de base accru ou qui nécessitent un traitement prolongé.<sup>15</sup>

Les anticholinergiques, qui n'appartiennent pas au schéma classique du traitement de l'asthme, ont récemment démontré un effet positif chez les asthmatiques adultes et ont en plus un profil favorable d'effets secondaires.<sup>18</sup>

Les traitements inhalés nécessitent cependant une meilleure capacité de coordination motrice par rapport aux médicaments oraux, facteur potentiellement limitant l'efficacité du traitement.

Les antileucotriènes sont intéressants dans le traitement de l'asthme du sujet âgé, compte tenu d'un profil de tolérance favorable et de l'administration par voie orale. De plus, les comprimés peuvent être préparés à l'avance dans un semainier pour améliorer l'observance thérapeutique.

L'asthme à début tardif se manifeste fréquemment par des formes sévères difficiles à traiter. Ceci est probablement lié à l'hétérogénéité de l'asthme de l'adulte, avec des formes non éosinophiliques résistant aux traitements habituels.<sup>10</sup> Plusieurs nouvelles options thérapeutiques sont

actuellement en cours d'évaluation, notamment les macrolides et les statines pour leur effet anti-inflammatoire et les immunomodulateurs, en particulier les anti-IL13.<sup>9,19</sup>

## CONCLUSIONS

L'asthme à début tardif est une maladie rarement considérée dans la pratique médicale quotidienne et donc sous-diagnostiquée et sous-traitée, avec des conséquences pour la morbidité et la mortalité des patients.

L'asthme doit être compris parmi le diagnostic différentiel de la dyspnée et de la toux du patient adulte et recherché par un examen de fonction pulmonaire.

La prise en charge thérapeutique de l'adulte asthmatique est souvent compliquée par une mauvaise réponse aux traitements habituels et par un risque accru d'effets secondaires.

L'asthme à début tardif et en général l'asthme de l'adulte nécessitent un engagement important du médecin généraliste à côté du pneumologue, pour une prise en charge diagnostique et thérapeutique appropriée. Au niveau scientifique, cette maladie fait encore objet de recherche active et un progrès des connaissances est nécessaire pour en comprendre les mécanismes pathophysiologiques et améliorer les options thérapeutiques disponibles. ■

### Implications pratiques

- L'asthme à début tardif est fréquent et doit être considéré parmi les diagnostics différentiels de la dyspnée de l'adulte
- La manifestation clinique est souvent aspécifique, avec prédominance des symptômes indirects, tels qu'une limitation de l'activité quotidienne
- Une spirométrie doit être effectuée dans le bilan d'une nouvelle dyspnée chez l'adulte
- Le traitement de l'asthme qui survient chez l'adulte est effectué selon les guidelines habituelles, mais la réponse au traitement est souvent moins bonne



## Bibliographie

- 1 Akinbami LJ, Moorman JE, Liu X. Asthma prevalence, health care use, and mortality: United States, 2005-2009. *Natl Health Stat Report* 2011;1-14.
- 2 Stupka E, deShazo R. Asthma in seniors: Part I. Evidence for underdiagnosis, undertreatment, and increasing morbidity and mortality. *Am J Med* 2009;122:6-11.
- 3 Casas X, Monso E, Orpella X, et al. Incidence and characteristics of adult-onset asthma. *Arch Bronconeumol* 2008;44:471-7.
- 4 \* Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. *Lancet* 2010;376:803-13.
- 5 \*\* Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143-78.
- 6 Borish L, Culp JA. Asthma: A syndrome composed of heterogeneous diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:1-8.
- 7 \* Wenzel SE. Asthma: Defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006;368:804-13.
- 8 Karjalainen A, Kurppa K, Martikainen R, Klaukka T, Karjalainen J. Work is related to a substantial portion of adult-onset asthma incidence in the Finnish population. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:565-8.
- 9 \* Simpson JL, Phipps S, Gibson PG. Inflammatory mechanisms and treatment of obstructive airway diseases with neutrophilic bronchitis. *Pharmacol Ther* 2009;124:86-95.
- 10 Berry M, Morgan A, Shaw DE, et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax* 2007;62:1043-9.
- 11 Kunzli N, Bridevaux PO, Liu LJ, et al. Traffic-related air pollution correlates with adult-onset asthma among never-smokers. *Thorax* 2009;64:664-70.
- 12 Anto JM, Sunyer J, Basagana X, et al. Risk factors of new-onset asthma in adults: A population-based international cohort study. *Allergy* 2010;65:1021-30.
- 13 Erjefalt JS. The airway epithelium as regulator of inflammation patterns in asthma. *Clin Respir J* 2010;4 (Suppl. 1):9-14.
- 14 Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European network on Aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000;16:432-6.
- 15 \* Radenne F, Verkindre C, Tonnel AB. L'asthme du sujet âgé. *Rev Mal Respir* 2003;20:95-103.
- 16 The global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD); [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)
- 17 Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, et al. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002;20:1117-22.
- 18 Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010;363:1715-26.
- 19 Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011; epub ahead of print.

\* à lire

\*\* à lire absolument