REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou

Faculté Des Sciences Biologiques Et Sciences Agronomiques

Département de Biochimie et de Microbiologie

Master Microbiologie Appliquée

Mémoire de fin de cycle

En vue de l'obtention du Diplôme de Master Académique Biologique

Option : Microbiologie Appliquée

Epidémiologie de l'asthme sévère chez l'adulte : évaluation des facteurs de risque au niveau de la wilaya de Tizi-Ouzou

Présenté par :

M^elle^ **Langadi Kathia**

M^elle^ **Babou Samia**

Sous la direction du

B. Bouazza, Ph. D. , maitre de conférence classe A

Mémoire soutenu devant le jury :

Président : **M^r^ Kellouche A.** - Professeur

Examinateurs :

M^me^ **Abdoune S.** - Maitre assistant classe A

M^r^ **Amrouche T.** - Maitre de conférences classe A

Année Universitaire 2016 /2017

Que je veuille connaitre une machine, je la découperai pour en étudier séparément chaque partie. Quand j'aurai de chacune une idée exacte et que je pourrai les remettre dans le même ordre où elles étaient, alors je concevrai parfaitement cette machine, parce que je l'aurai décomposée et recomposée.

Condillac

Remerciements

On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Nous tenons à remercier tout d'abord notre encadreur d'étude, le Docteur B.BOUAZZA, pour sa patience, et surtout pour sa confiance, ses remarques et ses conseils, sa disponibilité et sa bienveillance. Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde gratitude. Nous voudrions également remercier les membres du jury pour avoir accepter d'évaluer ce travail et pour toutes leurs remarques et critiques, ainsi que les médecins spécialistes qui nous ont étaient d'un profond soutien lors de notre étude, à vous le Docteur CHAHED de nous avoir ouvert la porte de votre cabinet avec toute sympathie et soutien, à vous le Docteur BENAMMANE de vos conseils qui nous ont été d'un grand aide, aux personnels de la salle d'archives de dossiers des malades de Sanatorium ainsi les membres de l'association des patients asthmatiques de la wilaya de Tizi-Ouzou sans oublier tous les patients qui sans leur présence cette études n'aurait pu avoir lieu.

A tous nos enseignants qui nous ont initié aux valeurs authentiques, en signe d'un profond respect et d'un profond amour!!!

Merci à vous tous

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail,

A mes parents .Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour Dont ils ne cessent de me combler. Que dieu leur procure bonne santé et longue vie.

A mon mari SAMY que j'aime beaucoup et qui m'a soutenue tout au long de ce projet.

A mes chères grand-mères et à mes beaux parents que j'aime.

A ma sœur ANIA et son mari FARID avec mes petites anges MARIA ET MALAK

A mon frère ESSAID et sa femme KARIMA

A ma petite sœur LILIA

A mes chères tantes SAMIRA et KARIMA ainsi que leurs petites familles

A mes cousines que j'aime tant

A tous mes oncles

A mon binôme SAMIA ainsi que toute sa famille

A tous mes amis et aux étudiants de toute la promotion Microbiologie Appliquée.

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci.

KATHIA LANGADI

Dédicaces

Dieu, merci de m'avoir donné le courage, la patience et la volonté pour arriver à la fin de mon cycle du Master, et de réaliser ce mémoire.

A cette occasion, je dédis ce travail et cet effort à tous ceux qui me sont chers.

A mon cher père qui m'a soutenu et ma encouragé tout au long de mes études, qu'il trouve dans ce travail toute ma profonde reconnaissance et affection.

A ma chère et aimable mère pour son aide, sa tendresse et son accompagnement.

Aucune dédicace ni remerciement ne saurait exprimer le respect et l'affection que je leur éprouve.

A mes adorables sœurs Nouara, Fadhila et Ikram, mes chers frères Nourdine, Karim et Daoud.

Pour leur compréhension, leur amour et leur soutient en vers moi.

A mon petit et charmant neveu

A ma chère binôme Kathia et toute sa famille.

A tous mes oncles et mes tantes.

A tous mes proches de près ou de loin.

A toutes mes amies pour leur soutient moral.

A toutes mes collègues et tous mes collègues

Veuillez trouver ici l'expression de toute ma reconnaissance et mon respect.

SAMIA BABOU

Tables des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 15

Première partie : Synthèse bibliographique

Chapitre I : Généralités sur l'asthme

I.1 Définition 18

I.2 Physiopathologie de l'asthme 19

I.2.1 Obstruction bronchique 19

I.2.2 Hyperréactivité bronchique 20

I.2.3 L'inflammation des voies aériennes 20

I.3 L'évaluation de l'asthme 20

I.3.1 Contrôle et sévérité de l'asthme 20

I.3.1.1 Contrôle 20

I.3.1.2 Sévérité 22

I.3.2 Asthme aigue grave 22

I.3.3 Exacerbation d'asthme 23

I.3.4 Asthme et allergies 23

I.4 Les formes cliniques 23

I.4.1 L'asthme paroxystique 23

I.4.2 L'asthme instable 24

Chapitre II : Facteurs de risque de l'asthme

II.1 Facteurs génétique 26

II.2 Facteurs environnementaux 26

II.2.1 Les allergènes de l'habitat 26

II.2.2 Les allergènes externes 26

II.2.2.1 Pollen et moisissures 26

II.2.3 Médicaments 27

II.2.4 Sensibilisants professionnels 27

II.2.5 Tabagisme 27

II.2.6 Pollution atmosphérique 27

II.2.7 Infections 27

II.2.8 Obésité 28

II.2.9 Alimentation 28

II.2.10 Les facteurs déclenchant les crises 28

II.3 Autres facteurs d'exacerbation de l'asthme 29

II.3.1 Rhinosinusopathie 29

II.3.2 Reflux Gastro-Œsophagien(RGO) 29

II.3.3 Asthme et ménopause 29

II.3.4 Asthme prémenstruel 30

Chapitre III : L’asthme sévère

III.1 Définition 32

III.2 La pathogenèse de l’asthme sévère 32

III.2.1 De gènes aux cellules 32

III.2.2 De cellules aux tissus 33

III.2.3 Des tissus aux organes 33

III.2.4 La corticorésistance 33

III.3 Les phénotypes de l’asthme sévère 33

III.3.1 Asthme à début précoce 34

III.3.2 Asthme à début tardif 34

III.3.3 Les différents phénotypes selon l’inflammation des voies respiratoires 34

III.3.3.1 Phénotype éosinophile 34

III.3.3.2 Phénotype neutrophile 34

III.3.4 Phénotype pauci-granulocitaire 35

III.4 Les symptômes de l’asthme sévère 35

III.5 Diagnostic de l’asthme sévère 36

III.5.1 Un interrogatoire en dehors de la crise 36

III.5.2 La radiographie thoracique 36

III.5.3 Le débit de pointe 36

III.5.4 Exploration fonctionnelle respiratoire 36

III.5.5 L’hyperréactivité bronchique 36

III.5.6 Gaz du sang 37

III.5.7 L'épreuve d'efforts et test de 6 minutes 37

III.5.8 Tests allergiques 37

III.5.9 Un examen oto-rhino-laryngologique 37

III.6 Les traitements de l'asthme sévère 37

III.6.1 Traitements en cas de crise 37

III.6.2 Traitements de fond 38

III.6.3 Traitements des exacerbations 38

III.6.4 La thermoplasthie bronchique 38

III.6.5 Les médicaments utilisés pour le traitement de l'asthme sévère 38

Deuxième partie : Etude épidémiologique

Chapitre I : Population et méthodes

I.1 Type et population d'étude 43

I.1.1 Type d'étude 43

I.1.2 Population d'étude 43

I.2 Recueil des données 43

I.3 Critères d'inclusion 44

I.4 Critères d'exclusion 44

I.5 Traitement et analyse des données 44

I.6 Variables à l'étude 44

Chapitre II : Résultats et commentaires

II.1 Résultats 46

II.1.1 Les types d'asthme selon la sévérité 47

II.1.2 Répartition des patients d'asthme sévère selon la tranche d'âge et le sexe 47

II.1.3 Age de début d'asthme et l'asthme sévère 48

II.1.4 Antécédents familiaux d'asthme 48

II.1.5 Antécédents personnels d'allergies 49

II.1.6 Le tabagisme et l'asthme sévère 49

II.1.7 Les pathologies associées à l'asthme sévère 50

II.1.8 L'environnement et type d'habitat 51

II.1.9 Les symptômes prédominants dans l'asthme sévère 51

II.1.10 La fréquence des symptômes pour l'asthme sévère 52

II.1.11 La fréquence des symptômes nocturnes pour l'asthme sévère 53

II.1.12 L'asthme allergique 54

III. Discussion et commentaires 56

Conclusion 62

Perspectives et suggestions

Références bibliographiques

Annexes

Liste des abréviations

AAG : Asthme Aigu Grave

ABPA: Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique

ADAM: α-Disintegrin and Metalloproteinase

AIR: asthma insights and reality

DEP : Débit expiratoire de pointe

DICV: Déficit immunitaire commun variable

EFR : Exploration fonctionnelle respiratoire

EGEA : Epidémiologie de la génétique et l'environnement de l'asthme

FEV: Forced expiratory volume in 1 second

FVC: Forced vital capacity

GINA: Global initiative for asthma

GR: Glucocorticoid Receptor

HRB: Hyperréactivité bronchique

HTA: Hypertension Artérielle

IgE : Immunoglobuline E

IL-4 : Interleukine-4

IL-5 : Interleukine-5

IL-6 : Interleukine-6

IL-13 : Interleukine-13

IRDES: Institut de Recherche et Documentation en économie de la santé

LT : Leucotriènes

MLB : muscle lisse bronchique

MMP-9: Métalloprotéinase **9**

NHLBI: National Heart, Lung, and Blood Institute

ORL: Oto-rhino-laryngologique

RGO : Reflux Gastro-Œsophagien

SABA: Short-acting beta2-agonist

SARP: Severe Asthma Research Program

SNP: Single nucleotid polymorphism

TH1: Lymphocyte T helper 1

TH2: Lymphocyte T helper 2

TNF-α: Tumor-Nucrosis-α

VEMS: Volume expiratoire maximale par seconde

Liste des figures

Figure 1. Prévalence de l'asthme sévère dans le monde 18

Figure 2. Physiopathologie de l'asthme 19

Figure 3. Illustration sur les tests cutanés lorsque une allergie est suspectée 23

Figure 4. Histogramme représentant la répartition des patients selon le type d'asthme 46

Figure 5. Secteur mettant en évidence la fréquence de l'asthme sévère dans la population d'asthmatiques 47

Figure 6. Histogramme représentant la répartition d'asthme sévère selon la tranche d'age et le sexe 47

Figure 7. Secteur mettant en évidence l'age de début de l'asthme dans le cas de l'asthme sévère 48

Figure 8. Secteur mettant en évidence la répartition des patients d'asthme sévère selon le statut tabagique 50

Figure 9. Histogramme qui représente les pathologies associées à l'asthme sévère 51

Figure 10. Histogramme representant la prédominance des symptomes chez les patients asthmatiques sévères 52

Figure 11. La fréquence des symptomes chez les asthmatiques sévères 53

Figure 12. Histogramme sur la fréquence des sypmtomes nocturnes chez les asthmatiques sévères 53

Liste des tableaux

Tableau 1. Niveau de contrôle de l'asthme chez les sujets de plus de 5 ans 21

Tableau 2. Degré de sévérité de l'asthme selon les recommandations de GINA 22

Tableau 3. Les symptômes de l'asthme sévère 35

Tableau 4. Les traitements utilisés dans l'asthme sévère..... 39

Tableau 5. Quelques biomolécules pour le traitement de l'asthme 41

Tableau 6 : les critères pris en compte pour la définition de l'asthme sévère 45

Introduction

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes, sa prévalence est extrêmement importante et explique sa place parmi les premières pathologies chroniques en terme médico-social et médico-économique (Bourdin et Chanez, 2013).

L'apport de la recherche épidémiologique fondamentale et clinique a aboutit à l'identification des facteurs déclenchant et influençant l'asthme, puisque ce dernier est un syndrome multifactoriel à déterminisme génétique dans lequel interviennent des facteurs de l'environnement dont la pollution atmosphérique, les allergènes, le tabac, les infections virales et bactériennes, les facteurs psychologiques, ainsi que les facteurs diététiques.

Selon l'étude « Asthma Insights and Reality » (AIR) réalisée en 2009 ; l'une des rares études Magrébines, la prévalence de l'asthme a été estimée à 4.5% en Algérie, 3.89% au Maroc et 3.53% en Tunisie. Cette prévalence est plus fréquente chez les enfants et les personnes âgées et dans les zones urbaines (Gandia et Rouatbi, 2014).

L'asthme sévère, quant à lui, ne représente que 5% à 10% des patients souffrant d'asthme dans le monde (Moore *et al.*, 2007), il représente un handicap quotidien et professionnel pour les patients qui en souffrent.

A noter qu'en Algérie, les études épidémiologiques sur l'asthme et surtout sur l'asthme sévère sont rares et non prises en charge, et ceci pourrait être du au manque d'intérêt des professionnels de la santé à ce genre d'études et puis à l'absence d'une politique de planification efficace et visionnaire de la part de la tutelle. Cependant, nous avons réalisé cette étude épidémiologique descriptive et analytique afin d'estimer la fréquence de l'asthme sévère dans la population d'asthmatiques adultes et de mieux évaluer les facteurs de risque qui lui sont associés dans la Wilaya de Tizi-Ouzou.

Première partie. Synthèse bibliographique

Chapitre I. Généralités sur l’asthme

I.1 Définition

L'asthme représente un problème majeur de santé publique, affectant 300 million de personnes dans le monde (Pavord *et al.,* 2016) (figur 1); c'est une maladie chronique qui est caractérisée par l'inflammation et le remodelage des voies respiratoires (Chanez *et al.,* 2007), elle est considérée comme étant un syndrome multifactoriel qui résulte de l'interaction des facteurs génétiques et environnementaux (Létuvé et Taillé, 2013).

Cependant, ce désordre inflammatoire chronique multifactoriel (GINA, 2016) est responsable d'une augmentation de l'hyperréactivité bronchique (l'HRB) qui entraine des épisodes récurrents de respiration sifflante, de dyspnée, d'oppression thoracique et de toux (Vonk *et al*., 2002).

Ces symptômes sont associés le plus souvent à une obstruction bronchique réversible spontanément ou sous l'effet d'un traitement adéquat (GINA, 2011).

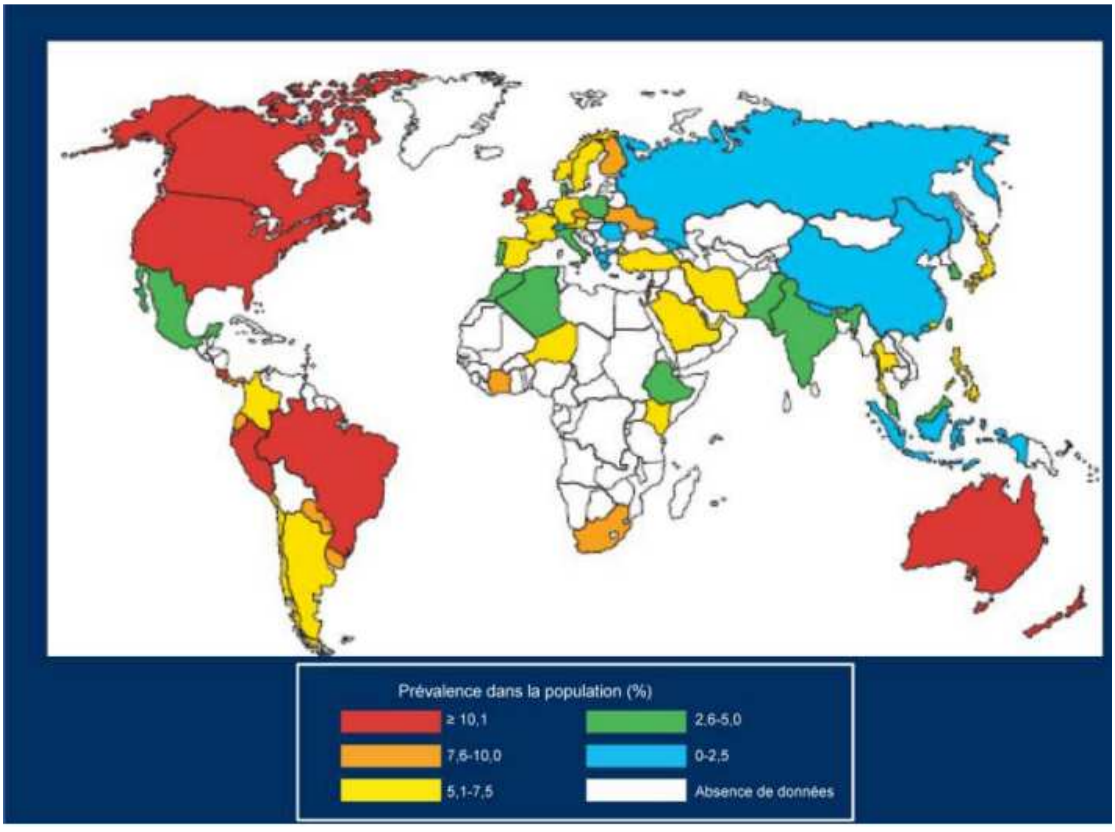

Figure 1. Prévalence de l'asthme sévère dans le monde (Devouassoux, 2014).

I.2 Physiopathologie de l'asthme

La conception physiopathologique de l'asthme explique les bases du traitement actuellement proposées pour sa prise en charge. Ainsi, trois principales anomalies caractérisent la bronche de l'asthmatique : l'obstruction bronchique ; l'hyperréactivité bronchique et l'inflammation des voies aériennes (Clairelyne, 2015). La figure ci dessous illustre les voies aériennes de l'asthmatique (figure 2).

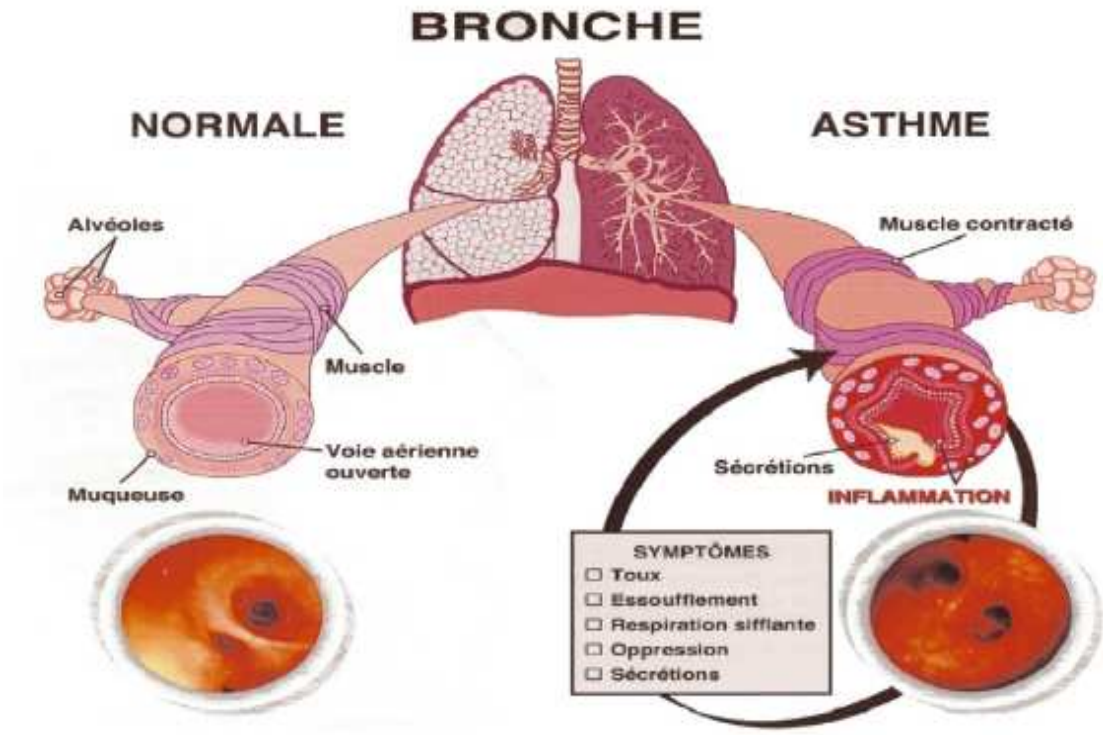

Figure 2. Physiopathologie de l'asthme (dessin extraits de la planchette « comprendre et maitriser l'asthme » clinique asthme, Hôpital Laval 1993, révisé 2000).

I.2.1 Obstruction bronchique

Elle est responsable du trouble ventilatoire obstructif variable et réversible, ce dernier est caractérisé par une limitation des débits d'air dans l'arbre bronchique, se traduisant par une augmentation des résistances aériennes conduisant ainsi à des crises dyspnéiques paroxystiques évoluant sur un mode chronique (Mboda, 2009).Cette obstruction est le fait :

-Du bronchospasme des muscles lisses entourant l'ensemble des voies aériennes d'intensités variables et réversibles, soit spontanément ou sous l'effet de médicaments ;

- Œdème de la muqueuse par dilatation des capillaires sous-muqueux et infiltration cellulaire ;

- Hypersécrétion des glandes à mucus par sécrétion des fluides plus ou moins épais (Bourdin et Chanez, 2013).

I.2.2 Hyperréactivité bronchique

L'hyperréactivité bronchique (HRB) se définie comme une réponse exagérée à des variétés de stimuli physiques et chimiques, qui induisent à un bronchospasme des muscles lisses (Papaiwannon *et al.*, 2014).

Lorsque ces stimuli sont des produits pharmacologiques intrinsèquement bronchoconstricteurs ceci représente un test diagnostic pour l'asthme, car l'inhalation de doses croissantes d'un agent bronchoconstricteur permet de déterminer la dose nécessaire pour induire une chute du volume expiré maximal durant la première seconde (VEMS) de 15 % à 20 %, qui est cependant un indicateur sur la sévérité de la maladie, il est mesuré dans le cadre d'un examen respiratoire « la spirométrie » pour évaluer l'aspect obstructif des voies aériennes du patient (Crapo *et al*., 1999).

Cette HRB est variable au cours de la vie, et certaines études ont montré son atténuation par les traitements de fond de l'asthme (Zwindesrman *et al*., 2004).

I.2.3 L'inflammation des voies aériennes

L'inflammation est caractérisée par l'infiltration des cellules inflammatoires dont les lymphocytes T, les mastocytes, les macrophages et les éosinophiles (Barnes, 2003). Ces cellules secrètent abondamment des médiateurs inflammatoires lipidiques, tels que les Leucotriènes (LT) C4, D4, E4, et les médiateurs cytokiniques (interleukine-5(IL5), l'interleukine-4(IL4) et l'interleukine-13(IL13) (Humbert et Kay, 2003).

I.3 L'évaluation de l'asthme

I.3.1 Contrôle et sévérité de l'asthme

I.3.1.1 Contrôle

Les critères à prendre en compte pour la maitrise et le contrôle de l'asthme sont la fréquence et l'intensité des symptômes, le degré et la variabilité d'obstruction bronchique avec la pression thérapeutique sur une semaine à trois mois (Magnon *et al*., 2012). Ainsi, le contrôle optimal peut être définit par l'absence de symptômes respiratoires et par la normalité et la stabilité du VEMS ou du débit expiratoire de pointe (DEP) d'une consultation à l'autre

chez un malade ayant une obstruction bronchique chronique (voire tableau 1) (Matillon, 2001).

Tableau 1 : tableau sur les niveaux de contrôle de l'asthme chez les sujets de plus de 5 ans (Magnan *et al*., 2012).

Caractéristiques	**Contrôlé**	**Partiellement contrôlé**	**Non contrôlé**
Symptômes journaliers	<2 jours /semaine mais pas plus d'une fois/jour	Plus de 2 fois/semaine ou Plus d'une fois/ jour mais moins de 2 jours/semaine	Quotidien
Limitation de l'activité physique	Aucune	Oui (au moins une)	Très limitée
Symptômes et /ou réveils nocturnes	Aucun	< 2 nuits / semaine	Plus de 2 nuits / semaine
Utilisation de β mimétiques d'action rapide à la demande	<2 jours/semaine	Plus de 2 Jours/ semaine	Plusieurs fois dans la journée
Fonction respiratoire (VEMS ou DEP)	Plus de 80%	60-79 % de la valeur prédite ou de la meilleure valeur personnelle	< 60% de la valeur prédite ou de la meilleure valeur personnelle
Exacerbation ayant nécessité un corticostéroïde par voie orale ou systémique	0-1 /an	2 /an	Plus 2 fois/ an

I.3.1.2 Sévérité

La sévérité de l'asthme est évaluée par l'interrogatoire du malade et éventuellement de son entourage (Matillon, 2001) . D'une manière générale, la sévérité de l'asthme est basée sur la fréquence des symptômes, le recours au bronchodilatateurs et la fonction pulmonaire du malade (Horak *et al*., 2015).

Cependant, ces critères permettent de diviser l'asthme en paliers (voire tableau 2) (Delacourt, 2001).

Tableau 2. Degré de sévérité de l'asthme selon les recommandations de GINA (Global Initiative for Asthma) (Delacourt, 2001).

Critères	**Asthme intermittent**	**Asthme persistant léger**	**Asthme persistant modéré**	**Asthme persistant sévère**
Symptômes	<1 /semaine	Supérieur 1/semaine	Tous les jours	continus
Activité physique	Normale	Normale	Normale	Diminué
Crises	Rares et brèves	Prolongées	Prolongées et perturbant le sommeil	Perturbant l'activité et le sommeil
Symptômes nocturnes	Moins de 2 fois/ moins	Plus de 2 fois/mois	Plus d'1 fois/semaine	Fréquente
β mimétiques	Occasionnelle	Occasionnelle	Quotidienne	Quotidienne

I.3.2 Asthme aigue grave

L'asthma aigu grave (AAG) correspond à une crise d'asthme inhabituelle, caractérisée par une dyspnée persistante (Adeniyi *et al*., 2009) qui est non traitée par les bronchodilatateurs usuels avant 30 mn à 1h (Cheuk *et al*., 2004).

D'une façon générale, les patients dits à risque sont ceux :

- Ayant un asthme instable ;

- Ayant un asthme suraigu ;

- Vivant dans des zones urbaines ;

- Ayant recours aux corticoïdes systémiques et qui n'adhèrent pas au traitement ;

- Présentant des antécédents de séjours en réanimation pour asthme (Matillon, 2001). Cependant tout AAG impose l'hospitalisation et doit faire l'objet des mesures préventives (Salmeron *et al*., 2001).

I.3.3 Exacerbation d'asthme

Une exacerbation (attaque d'asthme) est définie comme un épisode de dégradation progressive, sur quelques jours, d'un ou plusieurs signes cliniques avec un déclin accéléré de la fonction pulmonaire (Custovic, 2013), elle est dite grave quand elle nécessite le recours à une corticothérapie orale ou si le DEP a chuté de plus de 30% au-dessous des valeurs initiales pendant 2 jours successifs (Reddel *et al*., 2009). Cependant, en cas d'insuffisance thérapeutique, les exacerbations peuvent entrainer un AAG (Montani *et al*., 2010).

I.3.4 Asthme et l'allergie

L'allergie se définie par une réaction immuno-allergique de type Immunoglobuline E (IgE) en réponse aux allergènes de l'environnement. Cependant, sur le plan clinique, elle se caractérise par la positivité d'au moins un test cutané (figure 3) (Small et Kim, 2011).

Ainsi, Une réponse immunitaire exagérée à des variétés de stimuli, est parmi les plus importants déclencheurs des symptômes d'asthme (Alan et Miller, 2001).

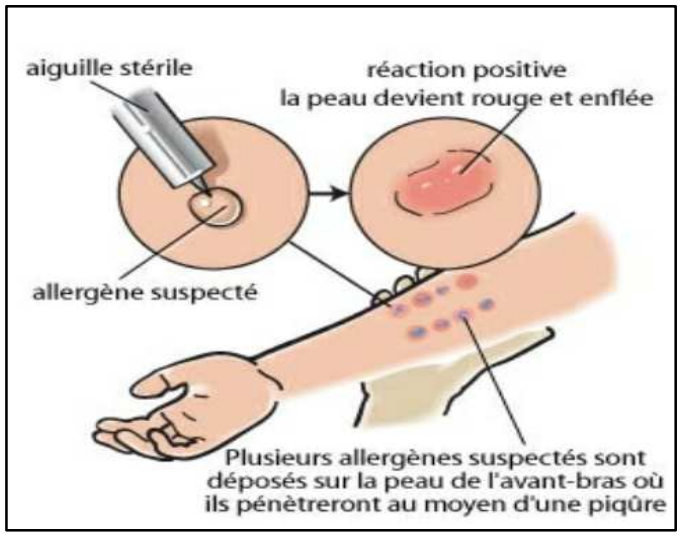

Figure3. Illustration sur les tests cutanés lorsque une allergie est suspectée (Ellaffi, 2017).

I.4 Les formes cliniques

I.4.1 L’asthme paroxystique

L’asthme paroxystique est caractérisé par la survenue d’épisodes de dyspnée sifflante, d’oppression thoracique et de toux. Parailleurs, la crise d’asthme s’installe rapidement la nuit ou plutôt le matin, elle se caractérise par l’apparition de prodromes, de sensation de malaise générale, de picotement laryngé, de crises d’éternuements et de toux sèche (Moizan *et al*., 2003).

I.4.2 L’asthme instable

L’asthme instable exige un renforcement du traitement de fond (Koehoorn *et al.*, 2013), il est caractérisé par :

- L’augmentation de la fréquence des crises ;

- Moindre sensibilité des crises aux bronchodilatateurs ;

- Grandes variations diurnes de l’obstruction bronchique ;

- Aggravation progressive de l’obstruction bronchique (Moizan *et al*., 2003).

Chapitre II. Facteurs de risque de l’asthme.

II.1 Facteurs génétiques

Les facteurs génétiques sont des déterminants importants de la susceptibilité individuelle vis-à-vis de l'asthme, et ceci probablement par l'intermédiaire de l'atopie qui est la capacité d'un sujet à se sensibiliser aux allergènes de l'environnement (Bouzigon *et al*., 2014) et qui jouent certainement un rôle primordial dans la survenue et la sévérité de l'asthme (Neukirch, 1998).

Cependant, divers gènes sont associés avec le développement et la persistance de l'asthme, parmi ces derniers, on cite ADAM33 qui est relié à l'augmentation du remodelage bronchique (Ten Brinke, 2008).

II.2 Facteurs environnementaux

Les facteurs de risque incluent l'exposition aux pneumallergènes entrainant une inflammation majoritairement éosinophilique, associée à l'activation de lymphocytes effecteurs T helper 2 (TH2) produisant ainsi des cytokines inflammatoires telles que l'IL-5 et IL-13 et des chimiokines, engendrant l'inflammation chronique et le remodelage bronchique des voies aériennes chez le patient asthmatique (Montani *et al*., 2010).

II.2.1 Les allergènes de l'habitat

Plusieurs études épidémiologiques ont montré une corrélation entre l'exposition aux acariens et les symptômes de l'asthme (Puddu, 2003). Cependant la réaction allergique due à ces derniers implique une réponse immédiate, conduisant à l'augmentation des immunoglobulines de type E (IgE) (Alan et Miller, 2001).

II.2.2 Les allergènes externes

II.2.2.1 Pollen et moisissures

Les moisissures sont connues comme des facteurs causals, ou aggravants de l'asthme. Ainsi, les plus couramment définis sont : *Cladosporium*, *Alternaria*, *Penicillium* et *Aspergillus*, ils sont des déclencheurs d'une réaction immunitaire allergique et inflammatoire de type IgE dépendante (Alan et Miller, 2001).

II.2.3 Médicaments

Certains médicaments comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens et l'aspirine peuvent constituer un facteur d'aggravation chez une minorité d'asthmatiques (Gomarin, 2016).

II.2.4 Sensibilisants professionnels

Les substances responsables d'asthme professionnel peuvent être classées en substances organiques d'origine animale ou végétale (comme par ex : allergènes de mammifères, les débris d'arthropodes, farines, bois et dérivés) et les produits chimiques comme le chrome, les amines, les persulfates et les isocyanates. (Kauffman *et al*., 2005).

II.2.5 Tabagisme

Le tabagisme qu'il soit actif ou passif, il est associé à une fréquence accrue de l'asthme, un déclin accéléré de la fonction respiratoire (Eisner *et al.*, 2000), un asthme difficile à contrôler avec un moindre effet de traitement(Elisabeth *et al*., 2007). Par conséquent, le tabac chez les asthmatiques est associé à la corticorésistance (Jindal et Gubta, 2004).

II.2.6 Pollution atmosphérique

L'exposition aux polluants atmosphériques peut contribuer au développement et à l'exacerbation de l'asthme (Hong *et al*., 2016). Le polluant atmosphérique le plus souvent associé à cette exacerbation est l'ozone, et ceci, en diminuant le VEMS et en augmentant la neutrophilie (Kauffman *et al*., 2005).

II.2.7 Infections

Le déficit immunitaire commun variable (DICV) peut jouer un grand rôle dans les exacerbations d'asthme secondaires à une infection. En effet, les infections récurrentes des voies respiratoires inferieurs sont associées à une augmentation des exacerbations d'asthme et à un risque majoré de développer un asthme par induction d'inflammation et d'une hyperréactivité bronchique (Clairelyne, 2015). Parmi les

virus les plus souvent incriminés, on cite les rhinovirus (HRV) (Louis *et al*., 2012), le virus respiratoire syncytial humain (VRS) et *Hemophilus influenzae* (Motoyasu *et al*., 2015) .

Cependant, les infections dues aux bactéries atypiques *Chlamidophila pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae* sont impliquées dans l'asthme sévère chronique (Consentini *et al*., 2008).

II.2.8 Obésité

L'obésité et le surpoids sont associés au développement et à la persistance des symptômes de l'asthme (Schaub et Von Mutius, 2005). Ainsi, chez les obèses, les tissus adipeux sont infiltrés par des macrophages qui sont la source des cytokines inflammatoires (Shannon et *al*, 2013), induisant ainsi, à une hyperréactivité avec une obstruction bronchique (Camilo *et al*., 2010).

Par conséquence, La perte de poids chez les patients asthmatiques obèses améliore le contrôle de la maladie, ainsi que les paramètres fonctionnels et le nombre d'exacerbations (Stenius *et al*., 2000).

II.2.9 Alimentation

Certains facteurs diététiques semblent être associés au développement de l'asthme (Liu *et al*., 2010). En effet, des études épidémiologiques ont montré une corrélation entre la consommation du sel et la sévérité de l'asthme (Planquette, 2014). D'autre part, la consommation de certains antioxydants (flavonoïdes) contenus dans les fruits riches en vitamine C, réduirait la survenue de l'asthme (Liu *et al*., 2010).

II.2.10 Les facteurs déclenchant les crises

Certains facteurs de risque déclenchent les crises d'asthme ou aggravent les symptômes. Ils sont variables selon les personnes et le moment (Latran et Magnan, 2015), les facteurs déclencheurs reconnus sont :

- L'exercice physique et l'hyperventilation ;
- Le changement brusque de température, l'humidité et le froid ;

- L’exposition professionnelle à des produits chimiques tels que les isocyanates ;
- L’exposition continue aux allergènes intérieurs en période pré et post natale, déjà considérée comme un facteur initiateur de l’atopie ;
- Les facteurs psychologiques comme le stress (Manise et Louis, 2008).

II.3 Autres facteurs d’exacerbation de l’asthme

II.3.1 Rhinosinusopathie

La coexistence de rhinite chronique sévère, de polypes nasaux et de sinusite contribuent aussi à aggraver la sévérité de l’asthme (Manise et Louis, 2008). En particulier, une pathologie sinusale sévère semble être un facteur important contribuant aux exacerbations récurrentes dans les asthmes difficiles (Sterk *et al*., 2005).

II.3.2 Reflux Gastro-Œsophagien

Le Reflux Gastro- Œsophagien (RGO) qui correspond au passage des sucs gastriques dans l’œsophage (Spaziano *et al.,* 2016), a été souvent associé aux exacerbations de l’asthme (Chanez *et al*., 2007) .

Les mécanismes impliqués dans cette association sont multiples, mais n’impliquant pas forcément une relation de causalité entre l’RGO et les symptômes respiratoires de l’asthme (Boumezaoued, 2012).

II.3.3 Asthme et ménopause

La période de la péri-ménopause est une période particulièrement propice à l’apparition de l’asthme (Rossall *et al.,* 2012) . Cependant, les raisons de cette incidence plus élevée de l’asthme aux alentours de la ménopause ne sont pas bien élucidées (Foschino Barbaro *et al*., 2010), mais sont probablement multifactorielles (prise du poids, perte de fonction hormonale des ovaires et la fluctuation de la teneur en hormones sexuelles. (Rossall *et al*., 2012).

II.3.4 Asthme prémenstruel

La période prémenstruelle constitue une période d'exacerbation d'asthme, cela est démontré chez des patientes hospitalisés (Montani *et al*., 2010). Ainsi, l'augmentation des symptômes peut dépendre de la détérioration de la fonction pulmonaire, mais aussi aux troubles prémenstruels (Vanden Berge *et al*., 2009).

Chapitre III. L’asthme sévère

III.1 Définition

L'asthme sévère est une affection chronique des voies aériennes qui touche entre 1 et 3% de la population mondiale de manière très hétérogène selon les pays (Berger, 2015). Il est caractérisé par une diminution importante de la capacité respiratoire qui est provoquée par une obstruction bronchique, cette dernière est due à un remodelage des voies aériennes et notamment à l'augmentation de l'épaisseur du muscle lisse bronchique (MLB) qui les tapisse (Berger, 2015). Pour les asthmatiques sévères, leur qualité de vie est qualifiée de médiocrité car l'inefficacité des traitements actuels les expose à subir encore plus les effets indésirables, ils sont considérés comme étant des handicapés du souffle du fait de la persistance du trouble ventilatoire obstructif (Charriot *et al*., 2013).

III.2 La pathogenèse de l'asthme sévère

Les vrais raisons du développement de l'asthme sévère ne sont pas encore misent en évidence, cependant les auteurs ont tous des explications un peu plus différentes. Selon Wenzel (2005), l'asthme sévère se développe en raison d'une augmentation progressive à long terme de la limitation du débit d'air qui est souvent présumé être irréversible, d'autres études cliniques et paracliniques estiment que la pathophysiologie de l'asthme résulte de l'expansion aberrante des cytokines et des chimiokines (Mahjan et Mehta, 2006).

Mais afin de bien comprendre cette maladie il faut expliquer à l'échelle moléculaire et cellulaire ce qui se passe concrètement.

III.2.1 De gènes aux cellules

Des polymorphismes mono-nucléotidiques (SNP) sont associés à une obstruction du flux d'air et à une altération de la fonction pulmonaire, il se trouve que lorsque ces polymorphismes sont au niveau des récepteurs de l'IL-4 ceci engendre une inflammation persistante des voies respiratoires et des exacerbations dans l'asthme sévère (Ruth *et al*., 2014).

III.2.2 De cellules aux tissus

Dans l'asthme allergique, l'inflammation des voies aériennes est orchestrée par les cellules dendritiques, les interactions cellulaires conduisent à l'activation des mastocytes et au recrutement des éosinophiles, provoquant ainsi une inflammation ; par conséquent il y a une augmentation de la production du mucus, ce qui risque de perpétuer une exacerbation et entrainer d'autres dommages épithéliaux (Ruth *et al*., 2014).

III.2.3 De tissus aux organes

L'obstruction du flux d'air et l'hyperréactivité bronchique des voies respiratoires sont dues à des anomalies aux niveaux des petites et grandes voies aériennes. Les grandes voies respiratoires représentent une majeure partie de résistance au flux d'air ; quant aux petites voies respiratoires elles ne représentent que 10% de la résistance totale (Ruth *et al*., 2014).

III.2.4 La corticorésistance

La corticorésistance est lorsque les malades ne répondent pas de manière satisfaisante aux corticostéroïdes. L'asthme corticorésistant se manifeste par l'absence de l'effet suppresseur des corticostéroïdes sur la libération des médiateurs par les cellules du sang périphériques (Chung et Roche, 2000). Cette résistance peut être expliquée par trois hypothèses. Premièrement, elle est due à une mutation au niveau des récepteurs des glucocorticoïdes (GR) ; deuxièmement, elle peut être associer à des polymorphismes qui engendrent une surproduction de certains cytokines comme IL-4 ; ou bien elle peut être due à l'hyper-expression des GR-β (isoforme des GR α) (William *et al*., 2000).

III.3 Les phénotypes de l'asthme sévère

L'étude d'un échantillon de 80 patients atteints d'asthme sévère par le groupe de Sally Wenzel en 2004, réalisée au niveau du National Jewish Medical and Research Center, a démontré que deux tiers des patients ont développé la maladie avant l'âge de 12 ans et un tiers l'ont développé après cet âge. Ceci a mené à définir deux phénotypes d'asthme le premier est un asthme à début précoce et le second est un asthme à début tardif (Wenzel, 2005).

III.3.1 Asthme à début précoce

C'est un asthme qui débute avant l'âge de 12 ans ; les patients atteints de cet asthme représentent souvent des tests allergiques positifs ; près de 98%. Aussi faut-il mentionner que les antécédents d'eczéma et les antécédents familiaux d'asthme sont significativement fréquents chez ce groupe (Kankaanranta *et al*., 2015). Enfin, l'asthme précoce démontre un nombre plus élevé de lymphocytes tissulaires par rapport aux nombre d'éosinophiles (Wenzel, 2005).

III.3.2 Asthme à début tardif

C'est un asthme qui débute après l'âge de 12 ans, les patients atteints de cet asthme ont les fonctions pulmonaires (VEMS) beaucoup plus inferieur que ceux atteints d'asthme précoce, près de 76% ont eu les tests cutanés positifs (De Nijs *et al*., 2013). Enfin, dans ce groupe le nombre d'éosinophiles s'avère être très élevé comparé au premier groupe (Green *et al*., 2007).

III.3.3 Les différents phénotypes selon les formes d'inflammation des voies respiratoires :

III.3.3.1 Phénotype éosinophile

La présence d'éosinophiles dans les voies aériennes est l'une des éléments les plus caractéristiques de l'asthme, mais qui n'est pas retrouvé chez tous les patients. Le nombre d'éosinophiles dans les voies aériennes corrèle cependant avec la sévérité de la maladie (Létuvé et Taillé, 2013). Dans ce type inflammatoire il y a une plus grande proportion d'hyperréactivité bronchique, une fonction respiratoire plus faible et un taux d'IgE sérique très important (Boucheny, 2016).

III.3.3.2 Phénotype neutrophile

Ce phénotype est caractérisé par l'augmentation des neutrophiles (Hastie *et al*., 2014). L'épaississement de la membrane basale et l'augmentation de la métalloprotéinase 9 (MMP-9) ; impliqués dans le remodelage, sont la raison pour laquelle ce phénotype est plus sévère que le précèdent car cette MMP-9 est mal inhibée par les corticostéroïdes (Herrak, 2016).

III.3.4 Phénotype pauci-granulocitaire

C'est un phénotype chez qui pratiquement aucune inflammation de la variété cellulaire classique n'est présente sur la biopsie endobronchiale des malades (Elliot et Reddel, 2017), on comprend très peu la pathogenèse de ce phénotype ; or, il ya une possibilité de localiser quelques pathologies telle que des inflammations pulmonaires distales, habituellement non accessible par des études bronchoscopiques (Wenzel, 2005).

III.4 Les symptômes de l'asthme sévère

Tableau 3 : tableau récapitulatif des symptômes important dans l'asthme sévère (Stéphane, 2014).

Toux avec ou sans production de mucus	**Un souffle haletant**	**Les situations d'urgences**	**D'autres symptômes de la maladie**
- Peau d'étanchéité entre les cotes lors de la respiration. - Handicap respiratoire qui s'aggrave avec l'exercice ou l'activité.	- Livré dans les épisodes entrecoupés de périodes sans symptômes. - Il peut être pire la nuit ou tôt le matin. - Reflux gastrique. - Commence habituellement soudainement. - Aggravé par l'air froid. - Aggravé par l'exercice.	- Lèvres et visage de couleur bleuâtre. - Diminution du niveau de vigilance, tels que la somnolence sévère et ce au cours d'une crise d'asthme. - Extrême difficulté à respirer. - Rythme cardiaque rapide. - L'anxiété sévère due à l'essoufflement. - La transpiration.	- Respiration anormale. - Douleur à la poitrine. - Oppression à la poitrine.

III.5 Diagnostic de l’asthme

III.5.1 Un interrogatoire « en dehors de la crise ».

Il se présente avec des épisodes de dyspnée sifflante, associée ou non à d’autres symptômes (toux, rhino-conjonctivite…). La fréquence des symptômes dépend de la sévérité de l’asthme. L’examen retrouve ou non des râles sibilants expiratoires +/- inspiratoires (Lawani, 2013).

III.5.2 La radiographie thoracique

Elle n’est pas nécessaire lors de l’examen initial, elle montre généralement une distension thoracique plus ou moins importante. Elle est indiquée lors des exacerbations graves, en cas de difficulté à contrôler durablement la maladie, ou en cas de suspicion de complications tel que le pneumothorax (Thys *et al.*, 2004).

III.5.3 Le débit de pointe (DEP)

Réalisé à l’aide d’un débitmètre de pointe, il mesure l’inspiration et l’expiration maximale en intensité et en durée. C’est un index utile pour l’évaluation de la gravitée d’une crise et suivre son évolution (Boina, 2004).

III.5.4 Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR)

C’est un examen au cours duquel on mesure le volume pulmonaire et le débit d’expiration à l’aide d’un spiromètre, il met en évidence un trouble ventilatoire obstructif sévère (VEMS<60%) et donc une hyperréactivité bronchique (Latran et Magnan, 2015).

III.5.5 L’hyperréactivité bronchique (HBR)

Le principe est de stimuler les bronches en faisant inhaler des concentrations progressivement croissantes d'un agent pharmacologique bronchoconstricteur (dérivé de l'acétylcholine ou histamine) et en mesurant, dose après dose, le VEMS. Ce test est indiqué lorsque le test d’EFR est normale mais avec suspicion d’asthme. Or c’est un examen dangereux et donc réservé pour les asthmes professionnels et certains cas particuliers, il sera réalisé dans un milieu spécialisé. La

sévérité de l'asthme est inversement proportionnelle à la dose du bronchoconstricteur inhalé (Afif *et al*., 2012).

III.5.6 Gaz du sang

Il consiste à mesurer l'acidité, les niveaux d'oxygène et de dioxyde de carbone dans le sang artériel. Il est important lors d'une crise, il permet le diagnostique d'une insuffisance respiratoire chronique (Afif *et al.*, 2012).

III.5.7 Epreuve d'effort et test de marche de 6 minutes

Indiqué en cas d'insuffisance respiratoire chronique pour évaluer le degré de l'handicap (Afif *et al.*, 2012).

III.5.8 Tests allergiques

Les tests cutanés permettent d'objectiver le statut allergique ou non allergique du sujet, ils consistent à mettre en contact les mastocytes porteurs d'IgE spécifique avec un ou plusieurs allergènes (Wallaert et Birnbaum, 2014).

III.5.9 Un examen oto-rhino-laryngologique (ORL)

Il devrait être réalisé de façon systématique. En effet une rhinite est fréquemment associée à la maladie. Dans ce contexte, sa mise en évidence est un argument indirect en faveur du diagnostic d'asthme (Wallaert et Birnbaum, 2014).

III.6 Les traitements de l'asthme sévère

Il existe deux classes de traitements ; les bronchodilatateurs et les anti-inflammatoires bronchiques (Gomarin, 2016). Dans l'ensemble, ces traitements sont utilisés soit spécifiquement lors des crises, soit utilisés comme traitement de fond (Cowan *et al*., 2010).

III.6.1 Traitements en cas de crise

Ils sont représentés par les béta-2-mimétique d'action rapide et brève (Gomarin, 2016). Se sont des bronchodilatateurs utilisés à des doses précises, ils ont pour effet de relâcher le muscle lisse bronchique et de retrouver une respiration aisée (Kraft et Frick, 2007).

III.6.2 Traitements de fond

Pour ces traitements on retrouve des médicaments anti-inflammatoires dont les corticoïdes inhalés pour diminuer la production du mucus ; les anti-Leucotriènes ; le cromoglycate et le nedocromil qui appartiennent à la famille de cromones (utilisés souvent dans l'asthme allergique comme stabilisateurs de mastocytes) (Stevens *et* al., 2007). Les béta-2-mimétique à longue durée d'action et la théophylline utilisés pour relaxer la musculature bronchique (Kraft et Frick, 2007).

III.6.3 Traitements des exacerbations

Pour traiter les exacerbations les béta-2-mimétiques d'action rapide et brève ainsi que des corticoïdes par voie générale sont associés (Rowe *et al*., 2001), en cas d'hypoxémie, l'oxygénation est primordiale (Aldington et Beasley, 2007).

III.6.4 La thermoplasthie bronchique

La thermoplasthie bronchique est une nouvelle technique pour traiter le remodelage bronchique dans le cas de l'asthme sévère, et ceci en réduisant le volume du muscle lisse (Laxmanan et Hogarth, 2015).

Le procédé consiste à introduire, sous anesthésie générale, un fibroscope muni d'un cathéter dans les bronches de gros et moyen calibres, le cathéter est raccordé à un générateur de radiofréquence déploie, au contact de la paroi bronchique, ses 4 électrodes pendant 10 secondes à une température de 65^{o}C. Les traitements sont délivrés lors de trois sessions d'environ 45 minutes séparées de plus ou moins un mois, une pour chaque lobe inférieur et une pour les lobes supérieurs (Lavaud, 2016).

III.5 Les médicaments utilisés dans l'asthme sévère

Ces deux tableaux représentent les meilleurs traitements utilisés et prescrits pour les patients ayant l'‘asthme sévère.

Tableau 4 : les traitements utilisés dans l'asthme sévère (Giovannini-Chami, 2013).

La famille du traitement	Médicament	Présentation	Indication	Administration
Corticoïdes inhalés (CSI)	Mométasone Furoate	-Asmanex® 200 et 400 µg/dose -Poudre sèche 	Traitement continu de l'asthme persistant chez l'adulte et l'adolescent ≥12 ans.	-l'asthme légé, modéré c'est 400µg 1 fois/J -l'asthme sévère 400 µg 2 fois/J.
	Ciclésonide	-Alvesco ® 80 et 160 µg/dose. -Solution pour inhalation 	Traitement continu de l'asthme persistant chez l'adulte et l'adolescent ≥12 ans.	160 µg 1 seule prise par jour, le soir.
Broncho-dilatateurs LA	Tiotropium « anti-leucotriènes L A»	-Spiriva® 180µg+ Handihaleur® AMM 2005 -Spiriva® Respimat® 2.5µg AMM 2007.	Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptomes des patients présentants une BPCO (>18 ans).	Une prise par jour

	Indacaterol « ultra LABA »	-Onbrez® Breezhaler® 150, 300µg	Traitement bronchodilatateur continu de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients adultes atteints BPCO **Pédiatrie:** pas d'utilisation justifiée dans la population pédiatrique (en dessous de 18 an	Une prise/jour

Tableau 5 : quelques biomolécules pour le traitement de l'asthme (Pelaia, 2012).

La biomolécule	Le méchanisme d'action	L'effet de la biomolécule
Omalizumab	Fixent les IgE libres	Réduit les exacerbations, améliore les symptômes
Mepolizumab	Bloque les IL-5	Diminue le nombre d'éosinophiles et la fréquence des exacerbations
Golimumab	Bloque les TNF α	Peut réduire les risques d'infections
Anrukinzumab	Bloque les IL-13	Inhibe les réactions allergiques induites par des allergènes.
Benralizumab	Inhibe la fixation des IL-5 à leur récepteurs IL-5 Rα	Réduit le nombre des éosinophiles du sang périphérique.

Deuxième partie. Etude épidémiologique

Chapitre I : population et méthodes

I.1 Type et population d'étude

I.1.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive et analytique menée à partir du mois de Mars jusqu'au mois de Mai 2017.

Nous avons mené cette étude multicentrique pour mettre en évidence l'épidémiologie de l'asthme sévère qui touche la population d'asthmatiques âgée de plus de 18ans au niveau de la wilaya de Tizi-Ouzou, ainsi pouvoir évaluer les facteurs de risque qui lui sont associés.

I.1.2 Population d'étude

Notre enquête a été faite au niveau de différents centres et services, à savoir le centre Hospitalo-universitaire Nedir Mohamed, le service de pneumo-phtisiologie de l'Hôpital Belloua, le cabinet privé de pneumo-phtisiologie du Dr Chahed, le service public de santé de proximité de Draa Ben Khedda en collaboration avec le Dr Benammane ; spécialiste en pneumo-phtisiologie. Le questionnaire est soumis aux patients en consultation dont le diagnostic de l'asthme a été confirmé par le médecin.

Nous avons également élargi notre enquête à d'autres patients asthmatiques grâce a l'association des malades asthmatiques de la wilaya de Tizi-Ouzou se situant à la rue Kerrad Rachid l'immeuble « Benyahi » Tizi-Ouzou, il nous ont permis de faire le questionnaire pour leurs patients asthmatiques adultes. Cette association a pour objectif la prise en charge des malades asthmatiques sur le plan : médical ; social ; sportif ; psychologique et scientifique.

I.2 Recueil des données

Les résultats sont recueillis à l'aide d'un questionnaire soumis aux patients asthmatiques dont l'objectif est d'évaluer les facteurs déclenchants, aggravants et le diagnostic de l'asthme sévère selon les critères mentionnés dans le guide NHLBI : Guidelines for the Diagnosis and Treatement of Asthma Expert Panel Report 3. 2007.

I.3 Critères d'inclusion

Nous avons inclus tous les patients asthmatiques âgés de plus de 18 ans et diagnostiqués depuis au moins une année, suivis à la consultation de pneumo-phtisiologie ou hospitalisés pour l'asthme.

I.4 Critères d'exclusion

Tous les patients n'ayant pas accepté de répondre au questionnaire ou ayant omis de répondre à toutes les questions, et ceux n'ayant pas répondus aux critères d'inclusion.

I.5 Traitement et analyse des données

Les données ont été saisies et analysées par Microsoft Office Excel. Ainsi, l'analyse descriptive des variables qualitatives était effectuée par les effectifs et les pourcentages.

La comparaison des fréquences a été faite avec le logiciel STATISTICA, à l'aide du test d'indépendance de khi-carré de Pearson, qui permet de contrôler l'existence d'une dépendance entre deux variables qualitatives, qui sont dans notre cas, l'asthme sévère et les facteurs de risque.

Le seuil de signification pour tous les tests est $\alpha = 5\%$. Ainsi, pour l'interprétation des résultats, on considère que :

- Si : P- value > α, il n'y pas de lien entre les deux variables, autrement dit, les variables sont indépendants ;
- Si : P-value < α, il y'a une relation entre les deux variables (relation de dépendance).

I.6 Variables à l'étude

La variable dépendante est l'asthme sévère, nous l'avons défini en correspondant nos résultats au guide NHLBI, tout en se basant sur la fréquence des symptômes diurnes, la fréquence des symptômes nocturnes, l'utilisation de bronchodilatateurs de courte durée d'action (SABA) et l'activité physique, ce tableau suivant récapitule ces critères :

Tableau 6 : les critères pris en compte pour la définition de l'asthme sévère:

Critères	Symptômes diurnes	Symptômes nocturnes	SABA	Les activités physiques
Fréquence	Tout au long de la journée	Environ toute la semaine	Plusieurs fois dans la journée	Extrêmement limitées

Les données recueillies portaient sur les variables indépendantes suivantes : le sexe, l'âge, l'âge de début d'asthme, le type d'asthme, les antécédents personnels d'atopie, les antécédents familiaux d'asthme, le statut tabagique, les comorbidités associés et le type d'habitat (zone humide, ville, compagne).

Chapitre II. Résultats et discussion

II.1 Résultats

II. 1. 1 Les types d'asthme selon la sévérité

Parmi les 140 patients enquêtés âgés de plus de 18 ans, 12.86 % souffraient d'asthme sévère (n=18), contre 36.43% (n=51) pour l'asthme intermittent, 15.71 % pour l'asthme léger (n=22), 20.71 % pour l'asthme modéré (n=29) et enfin 14.29 % (n=20) ce chiffre est celui des asthmatiques dont le type n'a pas été déterminé et dont les données n'ont pas été précises ni suffisantes pour le faire, ils sont diagnostiqués comme étant des asthmatiques non sévère par leurs médecins spécialistes en pneumo-phtisiologie.

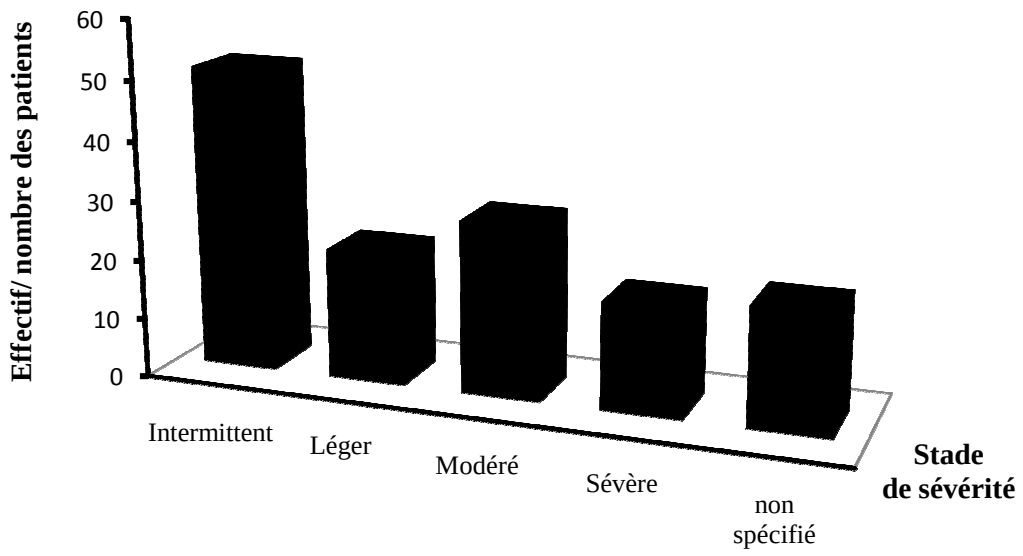

Figure 4. Histogramme representant la répartition des patients selon le type d'asthme.

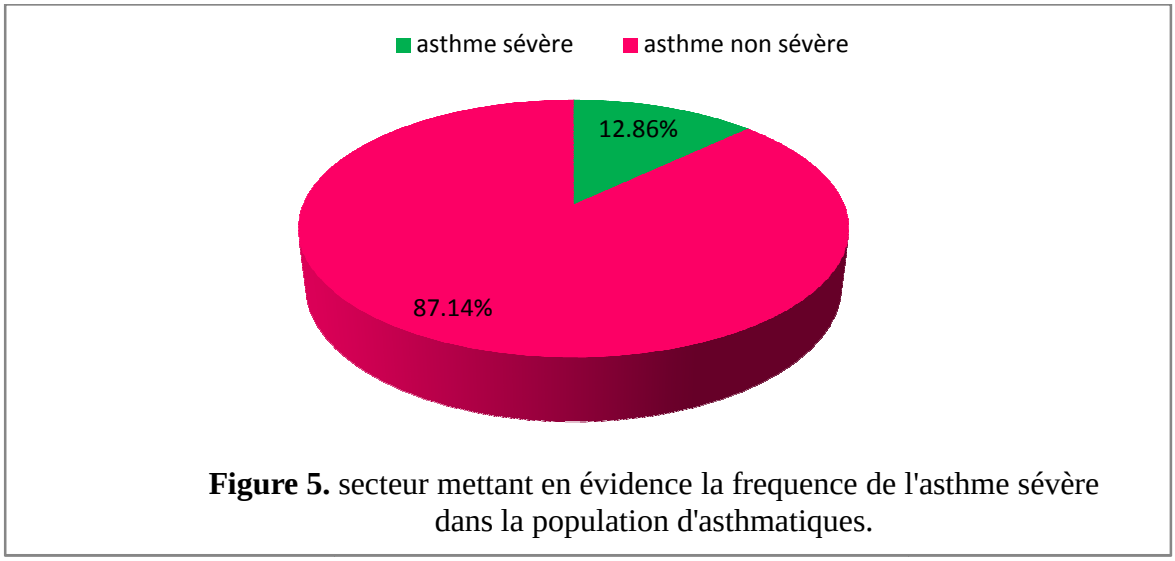

Figure 5. secteur mettant en évidence la frequence de l'asthme sévère dans la population d'asthmatiques.

II. 1. 2 Répartition des patients d'asthme sévère selon les tranches d'âges et le sexe

D'une manière intéressante, nous avons montré que l'asthme sévère touche aussi bien les hommes que les femmes avec une fréquence similaire. Ceci dit, nous avons trouvé 50% de femmes (n=9), et 50% d'hommes (n=9). Cependant, nous avons constaté que les sujets âgés de plus de 45 ans sont les plus touchés par l'asthme sévère. Cela, est valable pour les hommes et les femmes. Ainsi, le test khi-2 nous a permis de démontrer l'existence d'une relation significative entre l'âge (> 45 ans) et l'asthme sévère (P=0.00001).

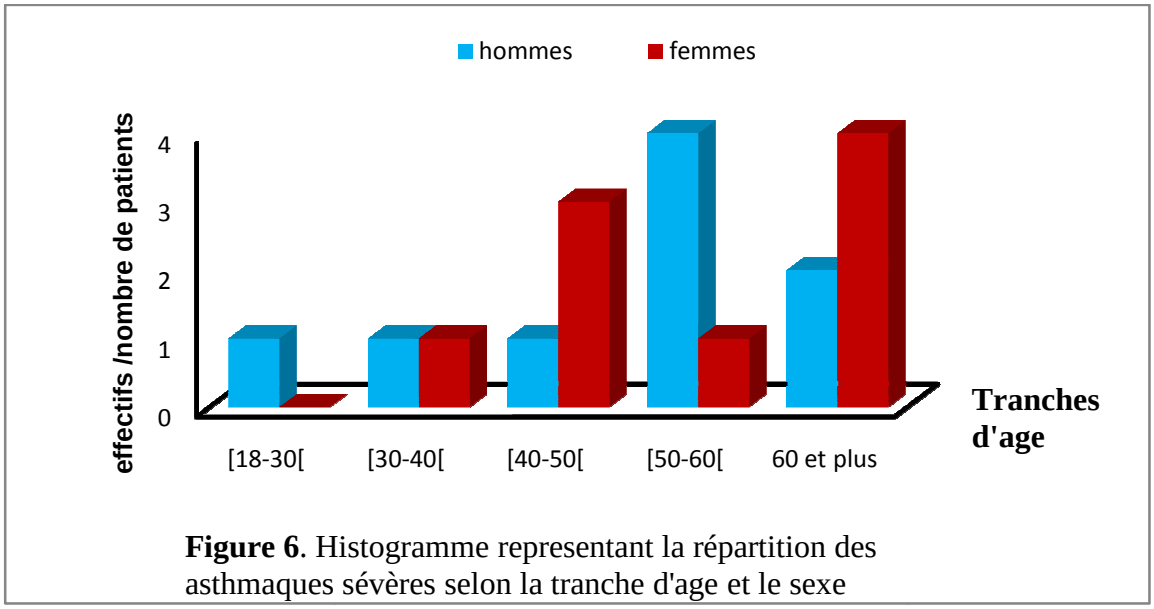

Figure 6. Histogramme representant la répartition des asthmaques sévères selon la tranche d'age et le sexe

II.1.3 Age de début d'asthme et l'asthme sévère

La majorité des patients présentant l'asthme sévère 77.78% ont déclaré avoir eu cette maladie après l'âge de 12 ans (asthme à début tardif), contre 22.22% pour ceux qui ont déclaré l'avoir eu avant l'âge de 12 ans (asthme à début précoce).

Toutefois, grâce au test de khi-2 nous avons prouvé que les patients ayant un asthme à début tardif présentaient un risque significatif de développer un asthme sévère (P-value=0.037). De même, nous avons également noté que le début de l'asthme après l'âge de 12 ans est un facteur de risque de l'asthme sévère.

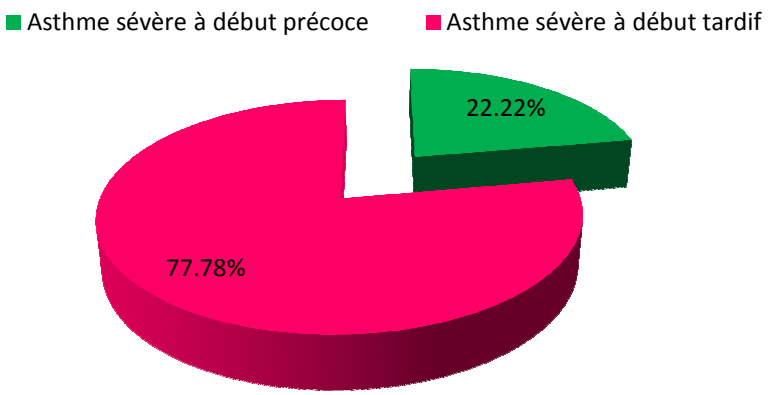

Figure 7. Secteur mettant en évidence l'age de début de l'asthme dans le cas d'asthme sévère

II.1.4 Les antécédents familiaux d'asthme

Les antécédents familiaux d'asthme seraient associés au risque de développer l'asthme sévère. Ainsi, nous avons trouvé que 50% des patients qui souffraient d'asthme sévère avaient déclaré la présence d'antécédents familiaux d'asthme. Cependant, nous avons constaté que 67% des patients ayant un asthme non sévère, n'avaient pas d'antécédents familiaux d'asthme (n=82).

Dune manière intéressante, l'analyse par le test de khi-2, a mis en évidence une relation significative entre la présence d'antécédents familiaux d'asthme et l'apparition de l'asthme sévère (P=0.00005).

II.1.5 Les antécédents personnels d'allergies pour le cas d'asthme sévère

Les allergies d'une manière générale, constituent un des facteurs de risque de développer l'asthme. Dans cette étude, nous avons cherché si ce facteur pouvait être associé à l'asthme sévère. Ainsi 61.11 % des patients atteints d'asthme sévère, n'avaient pas eu d'allergies, contre seulement 38.89% qui ont déclaré avoir développé une allergie ou bien une hypersensibilité, par le passé, en présence d'allergènes divers.

De même, nous avons noté que les acariens, le pollen, les moisissures, la poussière et les phanères constituent le groupe d'allergènes prédominants.

Cependant, Parmi les patients ayant un asthme non sévère (intermittent, léger ou modéré), 81.97 % ont déclaré avoir eu des allergies en présence de différents allergènes. Nous concluons ainsi que les antécédents personnels d'allergie n'ont pas été identifiés comme facteurs de risque de l'asthme sévère, mais qui seraient des facteurs d'exacerbations de l'asthme chez les personnes prédisposées.

II.1.6 Le tabagisme et l'asthme sévère

Nous nous sommes intéresser au tabagisme dans notre étude, qu'il soit actif ou passif ; ainsi, comme la (figure 5) le montre 61% soit (n=11) des patients atteints d'asthme sévère n'ont jamais fumé, 17% soit (n=3) qui ont été exposé à la fumée (tabagisme passif) mais non régulièrement, et seulement 22% soit (n=4) qui ont consommé déjà le tabac (tabagisme actif).

Toutefois, l'analyse statistique par le test khi 2, montre que le facteur tabagisme et l'asthme sévère sont indépendants (P=0.247). Ceci dit, le tabac n'a pas été identifié comme étant un facteur de risque de l'asthme sévère dans notre étude.

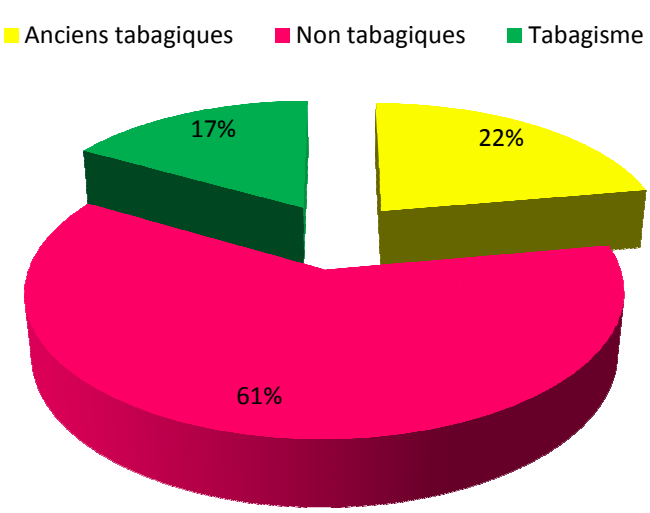

Figure 8. Secteur mettant en évidence la répartition des patients d'asthme sévère selon le statut tabagique

II.1.7 Les pathologies associées à l'asthme sévère

Au cours de cette étude, les patients atteints d'asthme sévère ont tous déclaré avoir au moins une autre pathologie. Ainsi, deux pathologies sont prédominantes notamment l'RGO (reflux gastro-œsophagien) avec une fréquence de 50% (n=9), suivis par la sinusite et l'HTA (hyper tension artérielle) à 27.78% (n=5), le diabète, la bronchite et les infections pulmonaires à 16.67% (n=3), le syndrome de Widal et les maladies cardio-vasculaires à 11.11%(n=2) et enfin avec 5.56% pour l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (n=1).

Toutefois, ces pathologies sont retrouvées majoritairement chez tous les patients asthmatiques ; par contre, pour le reflux gastro-œsophagien il s'avère qu'il est plus important chez les asthmatiques sévères que les autres patients.

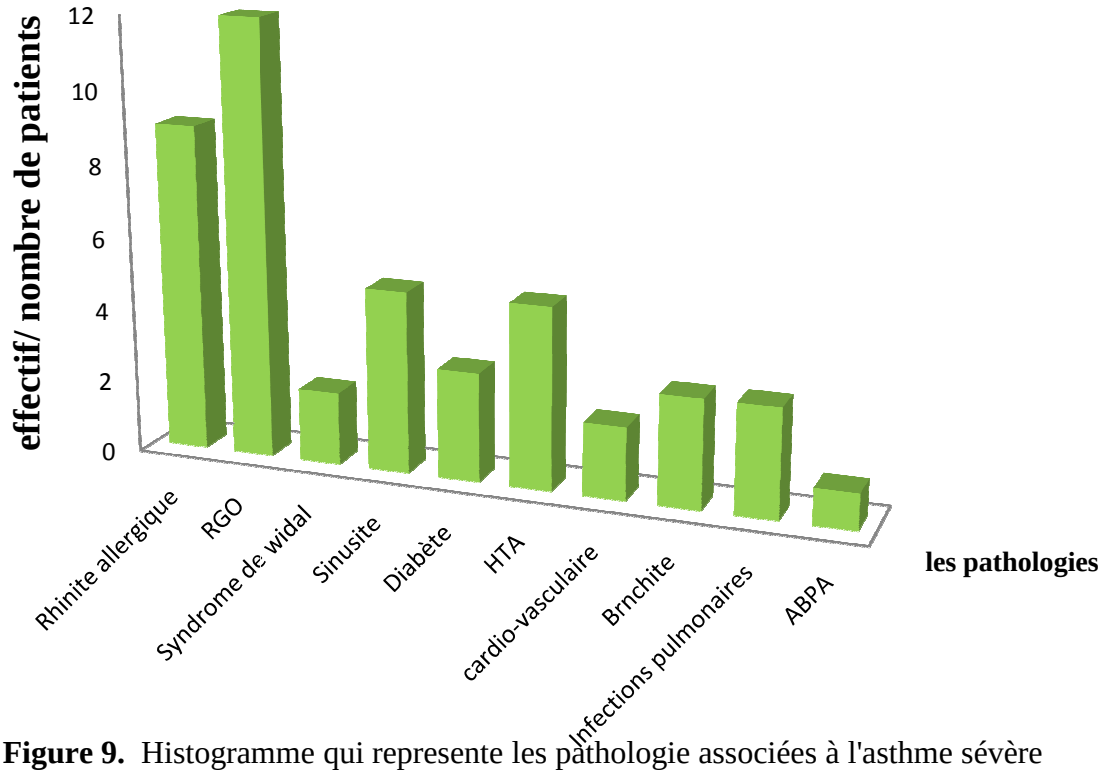

Figure 9. Histogramme qui represente les pathologie associées à l'asthme sévère

II.1.8 L'environnement et le type d'habitat

La pollution atmosphérique et l'humidité sont considérées comme des facteurs d'exacerbations chez les asthmatiques. Effectivement, dans notre étude nous avons constaté que les exacerbations de l'asthme s'aggravaient avec l'humidité et la pollution. De plus, 35.2% des patients étudiés résident dans des zones humides alors que 45.6% d'entre eux habitent dans des zones polluées.

De ce fait, nous concluons que plus l'humidité est importante, et plus le degré de la pollution est élevé, le risque de développer un asthme sévère est réel.

II.1.9 Les symptômes prédominants dans l'asthme sévère

Les symptômes prédominants dans l'asthme sévère sont la toux, l'obstruction bronchique et les sifflements. Ainsi, la toux a été retrouvée chez 16 patients, l'obstruction bronchique chez 13 patients, les sifflements chez 11 patients, et d'autres symptômes marqués comme : une dyspnée sifflante chez 5 patients, et la toux, éternuements et écoulement du nez plus prurit nasale chez 4 patients.

D’une manière très intéressante, le test khi-2 nous a permis d’identifier une relation significative entre des symptômes récurrents et l’asthme sévère, notamment l’obstruction bronchique (P = 0.0035) et la toux (P = 0.03).

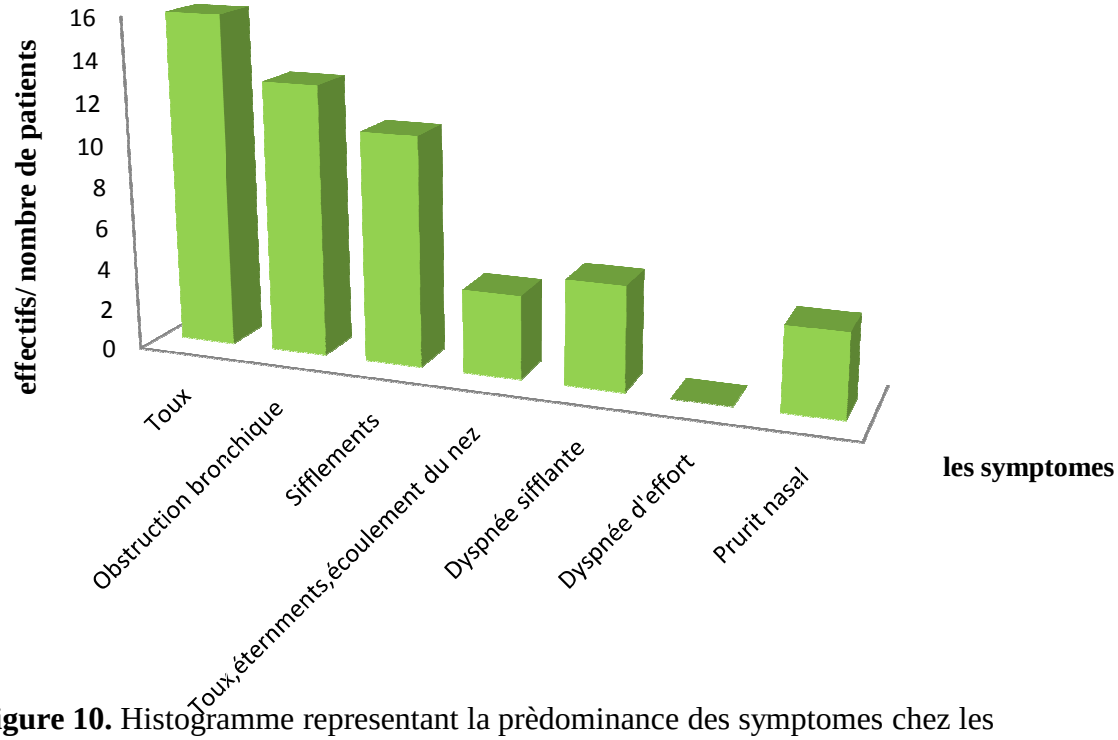

Figure 10. Histogramme representant la prèdominance des symptomes chez les patients asthmatiques sévères.

II.1.10 La fréquence des symptômes dans le cas de l’asthme sévère

Les symptômes récurrents décrits dans la partie bibliographie semblent être fréquents chez les patients présentant un asthme sévère. Ainsi, la majorité d’entre eux ont déclaré que leurs symptômes survenaient tout au long de la journée.

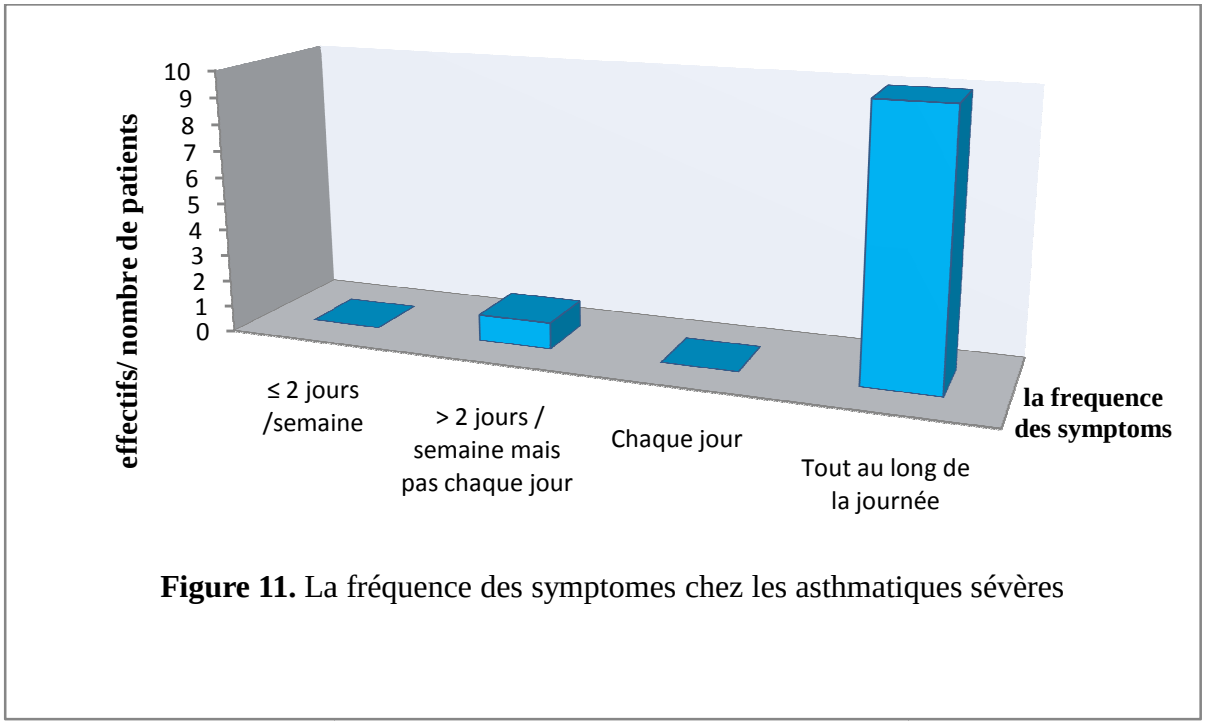

Figure 11. La fréquence des symptomes chez les asthmatiques sévères

II.1.11 La fréquence des symptômes nocturnes dans le cas d'asthme sévère

Dans la présente étude, nous avons constaté que les patients étudiés et présentant l'asthme sévère souffraient des symptômes nocturnes plus d'une fois par semaine mais pas chaque nuit, ou environ toute la semaine et cela dépend des changements climatiques et leur état psychologique.

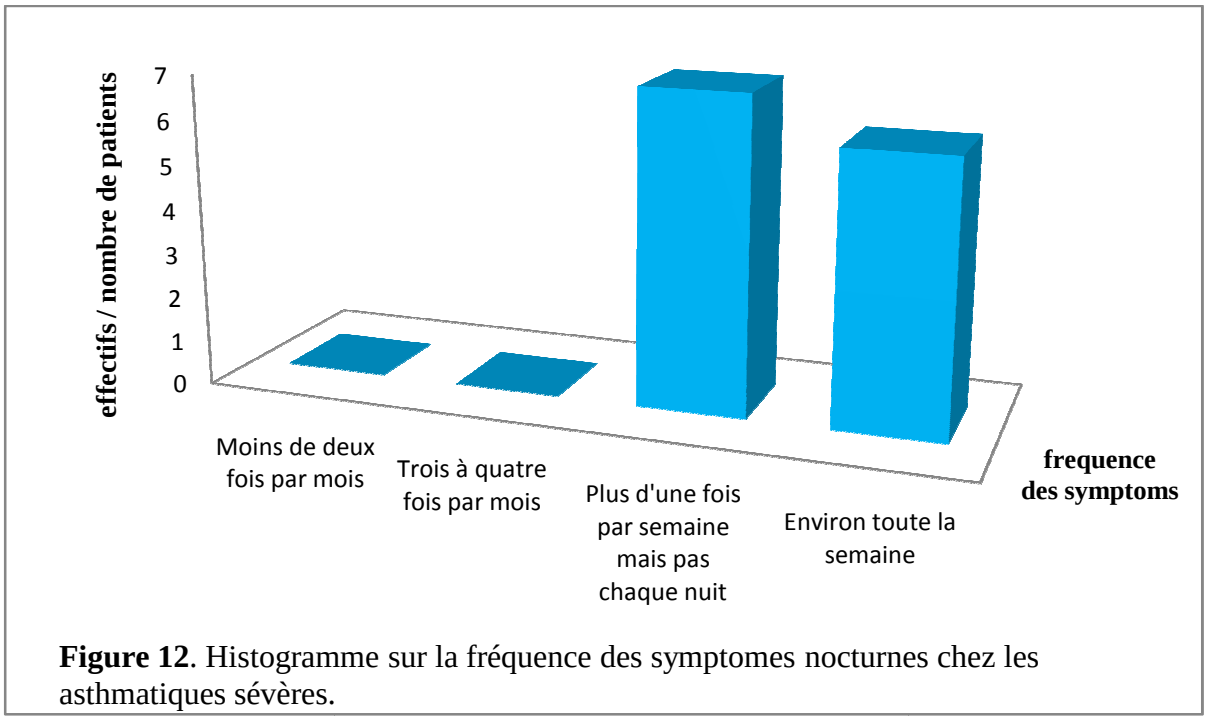

Figure 12. Histogramme sur la fréquence des symptomes nocturnes chez les asthmatiques sévères.

De même, nous avons étudié cette fréquence chez les patients présentant un asthme intermittent, léger et modéré. Ainsi, ces patients ont déclaré que les symptômes nocturnes étaient rares, moins de deux fois par mois, trois à quatre fois par mois, et ceci, selon leurs habitudes quotidiennes, c'est-à-dire l'exposition ou non aux facteurs aggravants.

II.1.12 L'asthme allergique

Dans notre étude nous avons trouvé que l'asthme se manifestait sous trois formes différentes, l'asthme bronchique chez 118 patients (84.89%), l'asthme allergique chez 13 patients (9.35%) et l'asthme allergo-bronchique retrouvait chez 8 patients (5.75%). Pour les asthmatiques présentant un asthme sévère, 17 patients parmi les 18 ont un asthme bronchique. Cependant le test khi-2 a révélé une relation indépendante entre le facteur asthme bronchique et la sévérité.

Discussion et commentaires

III. Discussion et commentaires

L'asthme sévère représente un réel problème de santé publique, il est considéré comme étant un handicap. Le poids économique associé à cette maladie est très important, ainsi au niveau mondial on estime que les coûts associés à l'asthme dépassent ceux de la tuberculose et de l'infection à VIH/SIDA, comme exemple aux Etats Unies d'Amérique les coûts annuels de l'asthme dépassent largement les 6 milliards de dollars américains(OMS, 2015) ; ces chiffres reflètent en effet l'inefficacité des traitements pour les asthmatiques sévères, en revanche ; l'utilisation des traitements combinés ainsi que le recours aux thérapies sont plus fréquents afin de pouvoir contrôler la maladie. Malgré tous ces chiffres importants les études épidémiologiques en Algérie sur cette maladie jusqu'à ce jour font rares pour ne pas dire inexistantes. De ce fait nous avons réalisé cette étude épidémiologique afin d'évaluer la fréquence de l'asthme sévère et d'identifier les facteurs de risque qui lui sont associés au niveau de la wilaya de Tizi-Ouzou.

III.1 La fréquence de l'asthme sévère

La proportion des sujets asthmatiques souffrant d'asthme sévère dans cette étude est de 12.86%. Cette fréquence est élevée par rapport à la prévalence de 5% à 10% au niveau mondial, et par rapport aux 6% obtenu par l'Institut de Recherche et Documentation en économie de la santé (IRDES) en France, et reste proche de celle retrouvée (16%) par Aissa *et al*. (2010) en Tunisie dans une étude transversale, menée dans une consultation d'allergologie. Cette divergence pourrait s'expliquer par la taille de l'échantillon, et le lieu d'étude, sachant que les facteurs influençant sur l'asthme sont divers que sa soit des sur le plan individuel ou environnemental et donc la fréquence va différer d'un pays à un autre selon ces facteurs. Cependant, l'organisation mondiale de la santé (OMS) estime et prévoit 400 millions de malades asthmatiques dans le monde pour 2025, en majorité de jeunes enfants, et d'après ces dernières estimations, publiées en Décembre 2016, il y eu 383 000 décès du à l'asthme en 2015, en majorité des adultes.

De ce fait, notre étude est portée sur le type d'asthme le plus complexe et le plus difficile à contrôler, a savoir l'asthme sévère pour mieux l'identifier et le caractériser. Ainsi, nous avons utilisé comme référence, les critères de sévérité de l'asthme rapportés dans le guide de National Institutes Heart, Lung, and Blood Institute

(NHLBI)), basé sur la fréquence des symptômes diurnes (chaque jour et tout au long de la journée), les symptômes nocturnes (environ toute la semaine), l'utilisation des beta mimétiques à courte durée d'action ou short-acting beta2-agonist(SABA) pour le contrôle des symptômes (plusieurs fois dans la journée) et la pratique des activités quotidiennes qui sont extrêmement limitées dans le cas de l'asthme sévère. Ainsi, après avoir questionner les patients, nous avons pu identifier ceux qui souffrent d'asthme sévère parmi la population d'asthmatique enquêtée, et bien évidemment après avoir confirmer nos résultats par leur médecins.

III.2 Les facteurs de risques de l'asthme sévère

L'asthme sévère est une maladie très hétérogène et difficile à contrôler, de ce fait plusieurs études portent sur ses facteurs de risque. Toutefois, certains ont été identifiés notamment les facteurs environnementaux, génétiques, psychologiques, sociaux-économique ou tout simplement individuels.

Concernant l'âge des patients, nous estimons qu'après l'âge de 45 ans l'asthme est susceptible de s'aggraver encore plus, par ce fait nous avons trouvé que cette limite d'âge est significativement associée à l'asthme sévère (P= 0.00001). Ceci étant dit, l'âge avancé est probablement un facteur de risque de l'asthme sévère. Cette association a été rapportée par plusieurs études. Ainsi, dans l'étude de « severe asthma research program (SARP) » (Moore *et al*., 2007), les sujets souffrant d'asthme sévère étaient plus âgés. D'une manière intéressante, nos résultats concordaient avec ceux de l'IRDES (Institut de Recherche et de Documentation en Economie de la Santé) chez les asthmatiques de la population française (Afrite *et al*., 2011), cette étude a montré que les sujets âgés de 40 à 64 ans ont significativement 1.47 fois plus de risque d'avoir un asthme non contrôlé que ceux âgés de moins de 40 ans ; ceci, est probablement due à la diminution de la souplesse de la paroi thoracique combinée avec une force affaiblie des muscles inspiratoires, qui est un facteur limitant de l'efficacité ventilatoire chez les sujets âgés (Casino *et al*., 2000). D'autre part, le statut hormonal fluctuant au cours de la période de la ménopause chez les femmes a été également rapporté (Boschetto *et al*., 2003).

Cependant, dans notre étude le sexe n'était pas associé à l'asthme sévère, il touche aussi bien les femmes que les hommes. De ce fait, nos résultats sont comparables à ceux trouvés par Varrasso et ses collaborateurs (2005), dans l'étude

épidémiologique sur la génétique et l'environnement de l'asthme (EGEA), où ils ont noté que la sévérité de l'asthme n'était pas liée au sexe.

L'âge du début de l'asthme pourrait être un risque pour le développement de l'asthme sévère. Dans notre étude, nous avons remarqué que les sujets ayant eu leur asthme après l'âge de 12ans (asthme à début tardif) avaient un risque plus élevé d'avoir un asthme sévère (P=0.037), ce résultat est comparable à celui trouvé dans l'étude des facteurs associés à l'asthme sévère chez les patients asthmatiques suivis au centre National Hospitalier de Pneumo-phtisiologie de Cotonou (Benin) par Hounkpe-dos Santos et ses collaborateurs (2014). Par contre, Yildiz (2013) n'avait pas signalé une relation significative entre l'âge de début de l'asthme et le niveau de contrôle lié à la sévérité, toutefois l'association de l'âge de début de l'asthme à la sévérité reste discutable en raison des données contradictoires mentionnées par différents auteurs (Pascual et Peter, 2009).

Quant aux facteurs génétiques ou les antécédents familiaux d'asthme, nous avons trouvé que près de 67% de patients qui souffrent d'asthme non sévère (n=82) n'ont pas présenté des antécédents familiaux d'asthme, contre 33% qui ont des antécédents familiaux d'asthme (n= 33). Quant aux patients présentant l'asthme sévère, 50% (n=9) ont déclaré avoir des antécédents familiaux d'asthme, alors que seulement 33.33%(n=6) ont déclaré le contraire. Ces résultats ont été confirmé par certaines études qui signalent que les antécédents familiaux d'asthme représentent un facteur de risque de l'asthme sévère. C'est l'exemple de Ten Brinke et ses collaborateurs (2005), qui estiment que l'antécédent familial d'asthme a été significativement associé aux exacerbations fréquentes parmi les sujets souffrant d'asthme sévère. Cependant, selon les résultats de l'étude Française **EGEA** « l'étude épidémiologique des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme, l'hyperactivité bronchique et l'atopie » (Bouzigon *et al*., 2015); des résultats ont été rapporté sur des études génétiques réalisées sur les données EGEA, sur les principales régions génomiques rapportées liées à l'asthme et aux phénotypes associés à l'asthme. Ces études ont permis l'identification de trois nouvelles régions génétiques : 2p23 pour le score de sévérité, 18p14 (gène EPB41L3) pour le score d'asthme et 5q13 (gène IL13) détectée par l'analyse conjointe de l'âge de début de

l'asthme et du score clinique d'asthme, suggérant l'existence dans cette région d'un ou plusieurs facteurs génétiques pouvant influencer à la fois le début et l'expression de la maladie. Ainsi nous pouvant dire que les facteurs génétiques sont des facteurs de risque de l'apparition de la maladie en elle-même, l'âge du début et sa sévérité.

Concernant l'atopie personnelle, c'est un antécédent qui peut influencer l'apparition de l'asthme, mais est-il un facteur de risque de l'asthme sévère ? Dans notre étude, les allergies personnelles n'ont pas été retrouvées comme étant un des facteurs de risque de l'asthme sévère, ceci s'explique par le fait que nous avons trouvé la plus grande majorité de nos asthmatiques surtout sévères ont un asthme bronchique (118 patients). Pour l'asthme sévère, 17 parmi les 18 cas ont déclaré avoir l'asthme bronchique, nous avons eu un cas d'asthme sévère allergique, cependant ; d'après l'étude Brutsche et Frey (2002), l'exposition continue ou périodique aux allergènes déclenche une réponse immunitaire/inflammation au niveau des voies respiratoires mais celle-ci n'est pas considérée comme facteur de risque de l'asthme sévère. Toutefois, le niveau d'exposition allergéniques influence clairement le cours de l'asthme chez les sujets sensibilisés, modulant la consommation des médicaments tout en augmentant les exacerbations (Adel *et al*., 1998). Ainsi, les allergènes sont considérés comme des facteurs d'exacerbations et d'aggravation chez tous les patients atopiques lors de l'exposition à ces derniers (Langen et Rohmel, 2009).

Un adjuvant, mais surtout considéré comme une drogue et substance toxique, le tabac ; nous avons accordé une importance dans notre étude au facteur tabagisme pour voir la relation existante avec l'asthme sévère, les résultats s'avèrent intéressants car il n'y a pas eu de relation significative entre le tabagisme et l'asthme sévère, c'est ce que le test khi-2 nous a révélé, aussi lors de l'interrogatoire nous avons constaté que les anciens tabagiques n'avaient pas fumés depuis bien longtemps avant qu'ils aient eu l'asthme sévère mais ils déclarent que c'été un facteur déclenchant pour les exacerbations. Toute fois, ce résultat concorde avec l'étude Houkpe-Das Sontos et ses collaborateurs (2014) qui n'ont pas trouvé de relation entre le tabagisme et l'asthme sévère malgré qu'il aggrave les exacerbations. En faite, le tabagisme représente un facteur déclenchant des crises, et diminuant la fonction pulmonaire. Un autre résultat par Pacheco (2014), est que le tabagisme peut induire une HRB, et

l'arrêt du tabac stabilise cette hyperréactivité bronchique qui ne disparaît cependant pas.

Ainsi nous pouvant dire que chez le patient asthmatique, le tabac rend plus difficile le contrôle de sa maladie. De même, le tabagisme passif aggrave la symptomatologie des personnes asthmatiques, mais sans pour autant qu'il soit un facteur de risque de l'asthme sévère.

En plus de l'exposition à la fumée qui aggrave la symptomatologie, nos patients qui souffrent d'asthme sévère ont au moins une pathologie associée (précisés au préalable dans nos résultats). A citer aussi que toutes ces pathologies ont été déclarées par les patients qui souffrent d'asthme non sévère, sauf pour l'Aspergillose Bronco-Pulmonaire Allergique (ABPA) qui est une infection pulmonaire . Cependant, avec le test khi-2 nous avons trouvé que l'ABPA avec une P-value (P=0.008) ainsi que la sinusite avec une P-value (P=0.000016), ont une relation significative avec la sévérité de l'asthme. Nous estimons que ces résultats sont peut être du au nombre minime de notre échantillon. En effet, nous ne pouvons pas dire que l'ABPA et la sinusite sont des facteurs de risque de l'asthme sévère, car cela peut être un hasard ou un cas rare aussi, et pour trancher les statistiques doivent être beaucoup plus larges, avec un échantillon plus important et une durée plus longue aussi. Par ailleurs, certaines études ont défini ces deux derniers et les autres pathologies comme des facteurs d'exacerbations et aggravant la symptomatologie (Passalacqua *et al*., 2004).

Pour les symptômes prédominants dans l'asthme sévère, une relation significative a été trouvée entre la sévérité d'asthme et l'apparition de certains symptômes, à savoir l'obstruction bronchique (P=0.0035) et la toux (P=0.03). Ces deux symptômes étaient prédominants chez les patients présentant l'asthme sévère, avec des sifflements et une dyspnée sifflante. Les symptômes qui ont été décrits au-dessus, étaient déclarés même par les patients qui ont l'asthme intermittent, moyen et modéré. La différence existe dans la fréquence et la durée de ces symptômes, qui sont plus fréquents et durent plus longtemps dans le cas de l'asthme sévère, ce qui oblige les patients qui en souffrent de consulter en urgence et d'être hospitaliser pour contrôler leurs symptômes et leur fonction ventilatoire, des résultats affirmés par nos patients enquêtés. Ceci, peut nous amener à dire que l'hyperréactivité et

l'inflammation des bronches dans le cas de l'asthme sévère sont irréversibles, ou réversibles après une prise en charge thérapeutique maximale (Ten Brinke, 2008).

L'action des facteurs environnementaux sur la sévérité de l'asthme a été abordée dans notre étude. Ainsi, de nombreuses études épidémiologiques ont pour objectif, l'étude de l'association de certains facteurs environnementaux à l'asthme sévère. Nous avons abordé dans notre étude, l'association entre l'humidité et la sévérité de l'asthme, en effet ; nous avons trouvé que ce facteur est un facteur aggravant la maladie surtout dans le cas de l'asthme sévère.

Par ailleurs, des études portées sur les facteurs aggravant et exacerbant la maladie asthmatique, ont démontré que la pollution de l'ozone et la présence d'humidité étaient considérés comme étant des facteurs déclenchant et aggravant cette maladie (Afrite *et al*., 2011), un résultat qui concorde avec notre enquête portée sur 140 patients de 4 unités différents.

Enfin, parmi les 140 patients de notre étude, il y'a 15 patients (10.71%) qui ont adhéré à l'association des malades asthmatiques au niveau de la wilaya de Tizi-Ouzou, qui a pour but de prendre en charge les patients asthmatiques enfants et adultes sur le plan : médical, social, psychologique, et scientifique. Grace à cette association les patients ont pris conscience de la gravité de la maladie, ils savent très bien quels sont les facteurs déclenchant leurs exacerbations et puis surtout ils sont à la hauteur de prendre en charge leur traitements de façon régulière, tout en suivant un programme thérapeutique se basant sur la natation et les randonnées, et tous ces programmes pour leur permettre d'avoir une vie quotidienne normale.

A noter que les patients qui ont été questionné au sein de cette association, pratiquent tous la natation vue que cette dernière soulage et aide les patients à mieux respirer, un résultat qui a été confirmé par eux.

Ainsi, nous avons constaté que ces patients ont tous déclaré que cette association leur a permis de mieux gérer leur asthme au quotidien ; moins de symptômes respiratoires, crises rares, et la plupart ne prennent pas le Salbutamol(Ventoline) et pratiquent leurs activités normalement. Cependant, nous avons trouvé un asthmatique sévère, c'est le témoin de notre étude ; car malgré tous les traitements et les thérapies reçues ce patient reste esclave à sa maladie et il affirme bien que pour lui c'est un vrai handicap.

Conclusion

A l'issue de cette étude épidémiologique descriptive et analytique sur l'asthme sévère et sur les facteurs de risque ; effectuée au niveau des différents centres et services de la région de Tizi-Ouzou, couvrant la période du mois de mars au mois de mai 2017 et malgré certains obstacles dans sa réalisation, elle montre que :

- La prévalence de l'asthme sévère dans la population d'asthmatique constituée de 140 patients, était de 12.86 % ; un taux élevé par rapport à la prévalence dans le monde, et ceci probablement du aux changements climatiques, à la pollution atmosphérique, construction continue des barrages qui conduit à une humidité plus élevée et qui certainement aggrave l'état des patients asthmatiques selon leurs déclarations, aux habitudes quotidiennes telles que : le déménagement aux villes, la consommation du tabac, le stresse, absence d'activités physiques, le manque d'information sur les facteurs aggravant leur asthme, et le manque d'éducation thérapeutique des patients, sans oublier le coté socio-économique qui a sans doute une influence sur la qualité des traitements et des thérapie suivis par les asthmatiques.
- Les facteurs associés à l'asthme sévère ont été également déterminés dans cette population étudiée. Il s'agit de l'âge avancé au delà de 40 ans, avoir l'asthme à début tardif peut être aussi un facteur de risque, les antécédents familiaux d'asthme (les facteurs génétiques), enfin ; les facteurs environnementaux qui sont considérés comme des facteurs aggravant la maladie.

Ces estimations parlent d'elles même, et pour contribuer à ce que ces chiffres baissent nous devons sensibiliser les populations afin qu'elles puissent prendre conscience de la gravité de la maladie et ainsi pouvoir améliorer la qualité de vie ne serait ce que par diminuer la pollution et préserver l'écosystème.

Ceci dit, l'asthme sévère est un problème de santé publique qui n'est pas souvent étudié et qui n'est pas pris en compte surtout en Algérie, espérons que notre étude soit un début ou une initiation pour une étude épidémiologique en Algérie.

Perspectives

Ce travail ne prétend pas être aussi explicite et complet sur tous les objectifs attendus. Pour cela, nous espérons que d'autres études s'y étaleront davantage sur certains détails qui manquent à notre étude.

En vue de faciliter le travail de ceux qui dans l'avenir auront à faire une étude épidémiologique, nous nous permettons d'évoquer quelques suggestions :

- Exposer l'étudiant à davantage de recherches scientifiques en particulier à faire des présentations d'articles scientifiques en anglais.

- L'intégration du module de biologie moléculaire et cellulaire afin d'élargir les connaissances de l'étudiant étant donné que cette bronche est primordiale quelque soit la spécialité du Biologiste, ce qui permettrait aussi une maitrise de ce domaine.

- Collaboration des universités avec des hôpitaux en vue de faciliter l'accès des étudiants à ces services et effectuer leurs études aisément.

- Des campagnes d'éducation et de sensibilisation des sujets asthmatiques s'avèrent nécessaires surtout pour ceux qui ont un asthme sévère, car malgré leur handicap, ils ne renoncent pas à leurs habitudes toxiques, ne se protègent pas convenablement.

- Dans ce contexte, il serait nécessaire de prendre des mesures en termes d'organisation de services spécialisés, et d'évaluer l'efficacité d'une éducation conjointe entre les médecins, les patients, et les structures d'éducation organisées de type « association d'asthmatique » pour un changement de comportement auprès des patients, surtout l'éducation thérapeutique, pour améliorer sa prise en charge et la réduction des facteurs favorisant et aggravant cette maladie.

- Pour une éventuelle étude épidémiologique sur l'asthme sévère, il serait intéressant d'inclure d'autres facteurs tels que : la pollution automobile ainsi que l'influence des pesticides sur cette maladie qui ne cesse de prendre de l'ampleur.

Les références bibliographiques

Adeniyi,B.O., Awopej, O.F., & Erhabor, G.E. (2009). Acute severe asthma.*Mera: African Journal of Respiratory Medicine*, 5-9.

Afif,M.H., Essoubi, A., El khattabi, W., Benslama, M., Nassaf, M., Ali anwar, M., Bartal,M., Rachid, M., Afifi ,F.,& El meziane, A., recommandations de bonnes pratiques médicales. L'asthme. Maroc, selon l'arrêté ministeriel ALD6, 2012, 56 pages.

Afrite, A., Allonier, C., Com-ruelle, L., & Le guen, N. (2011). L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants ; in Rapport IRDES, n°549.

Aissa, I., Ghedira, H., Khattab, A., Driss, L., & Gharsalli, H. (2010). Etat de contrôle de l'asthme en Tunisie. *Tunisie Med*, *88* (2), 97-101.

Aldington,S., & BeasleY.R. (2007). Assessment and management of severe asthma in adults in hospital, *vol 62*, 447-458.

Allan, L., & Miller, N.D. (2001). The etiology, pathophysiology, and alternative complementary treatment of asthma. *Altern Med Rev*, *6*(1): 20- 47.

Barnes, P-J., & Kay, B. A. (2003). Pathophysiology of asthma; Dept of Thoracic Medicine. National Heart and lung Institute, *vol 23*: 84-113.

Berger, P. (2015). « asthme sévère: la piste thérapeutique du gallopamil se confirme », Institut national de la santé et de la recherche médicale, Paris.

Boschetto,P., MIOTTO,D., & MAPP,C. (2003). Women and asthma. European Respiratory Monograph. Respiratory disease in women. Vol 25: 90-102.

Boumezaoued, S. Prévalence du Reflux Gastro-Œsophagien chez une population de patients asthmatiques de la région de FES. Université Mohammed Ben Abellah, 2012, 54p.

Bourdin,A., & Chanez,P. (2013). Asthme : physiopathologie, diagnostic et suivi d'une maladie chronique des voies aériennes.EMC- Pneumologie 10.N°4.2013,1-16.

Bouzigon,E., Nadif,R., Lemoual, N., Dizier,M-H., Aschard.H., Boudier,A., Bousquet,J., Chanoine,S., Donnay,C, Kauffmann., & Siroux,V. (2015). Facteurs

génétiques et environnementaux de l'asthme et de l'allergie : synthèse des résultats de l'étude EGEA. *Revue des maladies respiratoire*, *32* : 822-840.

Bouzigon, E., Nadif, R., Le Moual, N., Dizier, M-H., Aschard, H., Boudier, A., Bousquet, J., Chanoine, S., Donnay, C., Dumas,O., Gormand, F., Jacquemin, B., Just,J., Margaritte-Jeannin, P., Matran, R., Pison, C., Rage, E., Rava, M., Sarnowski, C., Smit, L.A.M., Temam,S., Varraso, R., Vignoud, L., Lathrop, M., Pin, I., Demenais, F., Kauffmann, F., & Siroux,V.(2015). « Facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme et de l'allergie : synthèse des résultats de l'étude EGEA ». *Revue des maladies respiratoire, Volume 32,* Paris, Elsevier Masson SAS : 822-840.

Camilo, D.F., Ribeiro.,J. D, Baracat, E.C., Toro, A.D., & Barros Filho, A. (2010). Obesity and asthma: association or coincidence?. *J pediatr (RIOJ); 86(1):* 6-14.

Casino, C., Berger, K., Goldring, R, Norman, R., Kemmerman, S., Ciotoli, C., & Reibman, J. (2000). Duration of asthma and physiologic outcomes Elderly Nonsmokers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, vol162*: 1423-1428.

Chanez, P., WenzeL, S, & Anderson, G. (2007). severe asthma in adults: what are the important questions. *J.Allergy Clin Immunol 2007, 119*: 1337-1348.

Charriot, J., Gamez.A-S., Humbert, M., Chanez, P., & Bourdin .A.(2013). « Thérapies ciblées dans l'asthme sévère : à la découverte de nouvelles molécules». *Revue des maladies respiratoires ,vol 30,* France, Elsevier Masson SAS : 613-626.

Cheuk, D.K.L., Chau, T.C.H., & Lee, S.L. (2004). Ameta- analysis on travenous magnesium sulphate for treating acute asthma. *Arch Dis Child 2005, 90*: 74-77.

Chofraniha,L., & Mozafari,V. (2015). Chronic asthma and Gastro-Esophageal Reflux Disease: the treatment plans.*J Cardiothorac Med, 3(3):*329-333.

Chopinaud, P.A. (2014). Consultation pour asthme en médecine générale. Une étude descriptive, thèse pour le doctorat en médecine, faculté mixte de médecine et de pharmacie, Rouen.

Chung, K. F., & Roche, N., Asthme corticorésistant et corticodépendant. la lettre de pneumologie,*vol III*, numéro 3, 2000, p. 101-104.

Clairelyne Dupin. Déficit en immunoglobulines G dans l'asthme : vers un nouveau phénotype. Université François-Rabelais, 2015, p49.

Custovic,A., Johnston,S.L, & Pavord, I. (2013). EAACI position statement on asthma exacerbations and severe asthma, *v.68* : 1520-1531.

Cowan, D.C., Cowan, J.O., Palmey, R., Williamson, A., & Taylor, D.R. (2010). Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma. *Thorax 65*: 384–390.

Cosentini, R., Tarsia, P., Canetta, C., GraziadeI, G., Brambilla, A.M., Alibert,I.S., Pappalettera,M, Tantardini,F., & Blas.I.F. (2008).Severe asthma exacerbation: role of acute *Chlamydophila pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Licensee Biomolecul Medecine Central*.Ltd:1-6.

Crapo,R.O., Caraburi,R., & Coaies,A.L. (1999). Guide lines for méthacholine and exercice challenge testing.*AM, Respiratory critics Care Medecine 2000, 116*: 309-329.

Delacourt,C. (2001). Asthme de l'enfant. Revue Practice, *51* : 2157-2164.

De nijs,S.B., Vanekamp. L.N., & BEL.E.H. (2012). Adults onset asthma: is it really different.*European Respiratory Revue 2013, vol 22*, n 127: 44-52.

Devouassoux .G. (2014). Asthme sévère, faculté de médecine Lyon Charles Mérieux, France.

Eisner, M. D, Katz, P. P., Yelin, E. H., Shibosk, S. C., Blan, P. D. (2000). Risk factors for hospitalization among adults with asthma: the influence of socio demographic factors and asthma severity. Respiratory Research 2000; 2: 4.

Elliot.I.,& ReddeL,H.K.(2017). Severe and difficult to treat Asthma in adults.*National England.Journal.Medecine*,vol 337:965-976.

Elisabeth, H., Bernard, M., Hanno, U. (2007). Association between environmental tobacco smoke exposure and wheezing disorders in Austrian preschool children.*Swiss Medicine WKLY, 137*, 608-613.

Enfield, K., & Shim,G. (2003). Asthme, obésité, et diabète de type 2-mécanismes, gestion et prévention.*Diabetes Voice, vol 54*.N°2.Juin 2003: 30-31.

Foschino Barbaro, M. P., Resta, O., Spanevello, A., Palladino, G. P., & Carpagnano, G. E.(2010). Menopausal asthma: a new biological phenotype. *Allergy, vol.65, n° 1*: 1306-1312.

Gandia, F., Rouatbi, S.(2014). Advances in the treatment of severe asthma. *African journal of respiratory Medicine.Vol 9.N°2*, March 2014.

GINA. (2016). Guide de poche destiné aux professionnels de santé.

GINA. (2011). Global strategy for asthma, management and prevention.

Giovannini-Chami, L.(2013).Nouveaux traitements dans l'asthme allergique sévère ,

9 ème Congrès Francophone Pédiatrique de Pneumologie et d'allergologie. Université Nice Sophia Antipolis.

Gomarin .S (2016). Education thérapeutique du patient asthmatique en médecine générale : Etude rétrospective sur 116 patients âgés de 4 à 45 ans dans l'agglomération havraise. U.F.R. de médecine et de pharmacie de Rouen, 145p.

Green, R. H., Brightling, C. E., Woltmann, G., Parker, D., Wardlaw, A. J., & Pavord, I. D. (2002). Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids Thorax; 57 (10): 875-879.

Hastie, A.T., Moore, W. C., Meyers, D. A., Vestal, P. L., Liu, S., Peters, S. P., & Bleecker, E. R. (2010). Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subject strafied by sputum granulocytes. Journal *Allergy Clinic Immunology, Vol 125*, 1028-1036.

Herrak, L. (2016). La thérapeutique ciblée dans l'asthme.

Hong, J., Jocelyn, M., Biagini, M., Eric, B. B., Cole, B., Patrick, H. R., Gurjit, K. & Khurana, H. (2016). Air pollution, epigenetic, and asthma. *Allergy Asthma Clinic Immunology* .DOI 10. 1186/s 13223-016-0159-4.

Horak, E., Doberer, D., Eber, E., Horak, P. W., Riedler, J., Szepfalusi, Z., Wantke, F., Zacharasiewiez, A., & Stunicka, M. (2015). Diagnosis and management of asthma statement on the 2015 GINA Guidelines. *Wiener Klinische Wochens Chrift the central European Journal of Medicine*. DOI: 010. 1007/ S00508-016- 1019-4.

Hounkpe-Dos, S. B-A., Gbary, A-R., Kpozehouen, A., & Kassa, F. (2014). Facteurs associés à l'asthme sévère chez les patients asthmatiques suivis au centre National Hospitalier de Pneumo- phtisiologie de Cotonou(Benin) en 2014. *Pan African Medical Journal*, 07-09-2015.

Humbert, H., & Kay, B. A. (2003). Chronic inflammation in asthma. *European Respiratory Mon, 23*, 126-137.

Jindal, S. K., Gupta, D. (2004). The relationship between tobacco smoke and bronchial asthma. *Indian Journal Medicine Respiratory, 120*, 433-453.

Kan-Kaanrtanta, H., Kauppi, P., Tuomisto, L. E., & Pinja, I. (2015). Emerging comorbidities in adult asthma: Risks. *Clinical Association And Mechanisms. Vol 2016, article ID 3690628:* 1-23.

Kauffman, F., Damenais, F., Pin, I. (2005). EGEA. Facteurs environnementaux et interactions gènes environnement dans l'asthme. ANR-SEST-2005: 2-6.

Kim, H., & Mazza, J. (2011). Allergy, Asthma and clinical immunology. University of wetern Ontario: 1-6.

Koehoorn, M., Tamburic, L., Mcleod, C. B., Demers, P. A., Lynd, L., & Kennedy, S. M. (2013). Surveillance populationnelle de l'asthme chez les travailleurs de Colombie- Britannique (Canada).Vol 33, n°2, mars 2013- Maladies chroniques et blessures au canada.

Kraft, W. K., & Frick, G., S. (2007). Pulmonary disease board review manual Brochodilators.*Vol 12.Part 1*.

Langen, U., & Rohmel, J. (2009). Correlation between allergic and infectious diseases- Results of the Latest German National Health Survey (NHS98) and the German Health Interview and Examination Survey for children and adolescents (HIGGS). *Open Allergy Journal, volume2*, 1-8.

Latran, P., & Magnan, A. (2015). Pathologies bronchiques et allergiques. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM).

Lavaud, S. (2016). Thermoplastie bronchique: nouveaux procédé dans l'asthme sévère. [en ligne]. http://www.francais.com/ [page consuktée le 28/juin/2017].

Lawani, M.- A. (2013). Facteurs associés à l'observance du traitement de l'asthme avec les corticostéroïdes inhalés seuls ou en combinaison. Université Laval-épidémiologie, 2013, p178.

Laxmanan, B., & Hogarth, D . K. (2015). Bronchials thermoplasty. *Asthma: current perspectives, journal of asthma and allergy, Vol 8,* 39-49.

Letuve, S., & Taille, C. (2013). Physiopathologie de la réponse inflammation dans l'asthme de l'adulte. *Volume 10,* n°2. Doi : 6-039-A-45.

Liu, H., Jarnillo, R., Scott, H., Sicherer, Robert, A.-W., Allan Bock, S., Burks, W., Massing, M., Cohm, R., & Zeldin, D. (2010). National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the national health and nutrition examination survey 2005-2006. *Allergy Clinical Immunology, 126(4),* 798-806.

Louis, R., Schleich, F., Corhay, J. L., & Louis, E. (2012). L'asthme: une maladie complexe mettant en jeu facteurs environnementaux et terrain génétique. *Revue Medicale liège, 67:5-6,* 286-291.

Magnan, A., Colchen, A., Cavailles.A, & Pipet.A. (2012). Asthme difficile à contrôler. EMS pneumologie. Volume 9> n2> avril 2012.-6-039-A-47.

Mahajan, S., & Mahta, A.-A. (2006). "role of cytokines in pathophysiology of asthma". *Iranian Journal of Pharmacology and therapeutics. Volume 5*, numéro 1, India, IJPT5, p. 1-14.

Manise, M., & Louis, R. (2008). Asthme réfractaire : mécanismes sous-jacents, diagnostics et nouvelles approches thérapeutiques. *Revue Medicales des maladies respiratoires, 63*, 494-499.

Matillon, Y. (2001). Education thérapeutique du patient asthmatique adulte et adolescent, par l'agence national d'accréditation d'évaluation en santé.

Mboda, N.-C. (2009). Asthme allergique : Dosage des immunoglobulines et des polynucléaires éosinophiles au service de pneumo-phtisiologie du CHU du point G.Faculté de médecine de pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.Mali, 109 p.

Moizon, H., Andre, L., Alain, H. (2003). Modalités de prise en charge du patient asthmatique en chirurgie buccale. *Vol 9.N°1.*

Montani, D., Cavailles, A., Bertoletti, L., Botelhon, A., Cortot, A, Taille.C, Marchand-Adam.S, Pinot.D, Chouaid.C, Crestani.B, Garcia.G, Humbert.M, L'huilier.J-P, Magnan.A, Tillie-Leblond.I, & Chanez.P. (2010). Les exacerbations de l'asthme de l'adulte en question. *Revue des maladies repiratoires, V27.N°10*, 1175-1194.

Moore, Md., Wendy, C., Eugene Et Al. (2007). Characterization of the severe asthma phenotype by the national heart, lung and blood institute severe asthma research program. *Allergy Clin Immunol, 119(2),* 405-413. doi: 10.1016/J.JACI.2006.11.639.

Motoyasu, L., Masayuki, H., & Rikiy, K. et al. (2015). The importance of Bacterial and viral infections associated with adult asthma exacerbations in clinical practice. Plos one/ 10 (4): e0123584.doi: 10.1371/ Journal. Pone. 0123584.

Muc, M., Moto-Pinto, A., Padez, C. (2016). Association between obesity and asthma- epidemiology, pathophysiology and clinical profile. *Nutrition Research Reviews: 1-8.*

Neukirch, F. (1998). Asthme et allergies respiratoires : déterminants et facteurs de risque. Actualité et dossier en santé publique. N° Juin 1998, 18-19.

Pacheco, Y. (2014). L'asthme.

Papaiwannon. A, Zarogoulidi. P, Porpodis. K, Spyratos D, Kioumi I, Pitsiou G, *et al*(2014). Asthma- chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): current literature review: J. Thorac Dis. *6(S1), S146-S151*. Doi: 10. 3978. Issu. 2072-1439. 2014. 03. 04.

Pasqual.R, Peters.S. (2009). The irreversible component of persistent asthma. *Journal Allergy Clinic Immunology, 124(5),* 883-890.

Passalacqua, G., Ciprandi, G., Pasquali, M. et al. (2004). An update on the Asthma-Rhinitis Link Current opinion. *Allergy and Clinical Immunology, 4(3),* 177-183.

Pavord I. D., Hilvering B., & Shrimauker R. (2016). "Emerging Biologics in Severe Asthma", *Immunology Allergy Clinics. Volume 36*, Netherland, Elsevier, 2016, p.609-623.

Pelaia, G. (2012). *National Revue Drug Discover.*

Planquette, B. (2014). Pneumologie, vernazobres-grego, Paris, France.

Pretolani, M. (2017). « l'asthme sévère : des bases physiopathologiques aux traitements ciblés ». *Académie national de pharmacie, physiopathologie et épidemiologie des maladies respiratoires.*Université Paris Diderot, 2017, Paris.

Puddu, M., Bayngana, K., & Tafforeau, J. (2003).L'asthme et la pollution de l'air. Etat de connaissances et données disponibles pour le développement d'une politique de santé en Belgique. *Institut Scientifique de la santé publique*, IPH/EP, Reports. Nr.2003-012.

Reddel, H.K, Taylor, D. R., Bateman, E.D., Boulet, L.P., Boushey, H. A., & Busse, W.W. (2009). An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for

clinical asthma trials and clinical practice. *American Journal Respiratory Critic Care Medicine, 180 (1),* 59-99.

Revue Des Maladies Respiratoires .(2002). Principes généraux de la prise en charge de l'asthme. [en ligne]. http://www.em-consulte.com/rmr/article/151360. [page consultée le 04/avril/2017].

Rossall, M., Cadden, P., Kolsum, U., & Singh., D. (2012). *A comparison of the clinical and induced sputum characteristics of early- and late-onset asthma, Lung, vol. 190, n°4,* 59-462.

Rowe, B.H., Spooner, C., Ducharme, F.M., Bretzlaff, J.A., & Bota, G.W. (2001). Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. Cochrane database. *Syst Rev 2001(1*), CD 002178.

Ruth, H., Berair, R., & Brightling, E. C. (2014). "severe asthma: novel advances in the pathogenesis and therapy", Institue for Lung Health Department of Infection Immunity and Inflammation, Pol Arch Med Wews, Published online, 2014, p. 247-254.

Salmeron, S., Begeron, A., & Blanc, F. X. (2001). Asthme Aigu grave Diagnostic, prise en charge, prévention. MAPAR.2001, 643-655.

Schaub, B., & Von Mutius, E. (2005). Obesity and asthma, what are the links? Current opinion, *Allergy and clinical Immunology, April 2005. V 5*. Issue2: 185-193.

Shannon, N., Supriya, K., Bruce, W., & Akram, K. (2013). Role of obesity in asthma phenotype. *Hindawi Publishing Corporation Journal of Allergy. V 2013,* article ID 538642: 1-9.

Small, P., & Kim Harold. (2011). Allergic rhinitis. *Allergy, Asthma And Clinical Immunology, 7(Suppl): 1-8.*

Spaziano, G., Tartaglione, G., Russo, T.P., Galleli, L., & Agostino, B. (2016). Gastroesophageal Reflux Disease and airway hyperresponsiveness: mechanisms and mediators involved Gastroesophageal Reflux Disease and asthma.. *Clinic Expert Pharmacology an open access journal.vol 6, issue 5:1-4.*

Stenius Aarnial, B., Poussa, T., Kvarnstorm, J., Gronlund, E.L., Ylikahri, M., & Mustajoki, P. (2000). Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomized controlled study. *B. M. Journal, 320(7238*), 827-832.

Stephane.(2014). Asthme sévère causes, symptômes et traitements.[en ligne]. http://www.bioam.fr/ [page consultée le 09/mai/2017].

Sterk, P. J., Ten Brinka, A., Masclee, A. A. M., Spinhoven, P., Schimidt, J. T., Twinderman, A. H., Rabe, K. F., & Bel, E. H. (2005). Risk factors of frequent exacerbation in difficult to treat asthma. *European Respiratory, 26,* 812-816.

Stevens, M. T., Edwards, A. M., & Howell, J. B. L. (2007). Sodium cromoglycate: an ineffective drug or meta analyses misused, pharmacent statist.*Vol 6:* 123-137.

Ten Brike, A. (2008). Risk factors associated with irreversible airflow limitation in asthma. *Current Opinion In Allergy and Clinical Immunology, 8*, 63-69.

Thys, F., Feye, F., Verschuren, F., & Roeseler, J. (2004). Prise en charge de la crise d'asthme chez l'adulte dans les services d'urgences. Con Med-SFMU04-LC, 2015:447-458.

Vanden Berge, M., Heijink, I., Van Oosterhout, M., & Postma, D. (2009). The role of female sex hormones in the development and severity of allergic and non-allergic asthma. *Clinical and Experimental Allergy, vol. 39, n°10*, 1477-1481.

Varraso, R., Riroux, V., Maccario, J., Pin, I., & Kauffman, F. (2006). Asthma severity is associated with body mass index and early menarche in women. *European Respiratory journal , 27(1),* 85- 94.

Vonk, J. M., Jongepier, H., Panhuysen, C. I. M., Schouten, J. P., Bleecker, E. R., & Postma, D. (2002). Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax 2003, 58,* 322-327.

Wenzel .S, "severe asthma in adults", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicicne. Volume 172*, Denver, 1400 Jackson Street, 2005, p. 149-160.

William, W. B., Banks-Schlegel, S., Wenzel, E. S. (2000) "pathophysiology of severe asthma". *NHLBI, Allergy clinic Immunology. Volume 106,* numéro 6, Denver, NHLBI Workshop summary, 2000, p.1033-1042.

Yeldiz. F. (2013). Factors influencing asthma control: results of a real- life prospective observational asthma inhales treatment (ASIT) study. *Journal of Asthma and Allergy*, *6,* 93- 101.

Zwindezrman Aleiko, H., Ten Brinke, A., Strek Peter, J., Rabe Klaus, F., Bel, E. (2004). Refractory eosinophilic airway inflammation in severe asthma. *AMJ Respiratory Critic Care Medicine, Vol 170,* 601-605.

Annexes

Annexe 01 : questionnaire

Age :

Sexe :

● Femme ● Homme

Poids :

Habitation actuelle :

●Zone humide : à coté

1. D’un barrage ;

2. De la mer ;

3. D’un lac ;

4. D’une rivière.

●Zone polluée

1. La ville ;

2. Décharge publique ;

3. Industrie.

La profession :

Avez-vous fait des tests cutanés ?

● Oui ● Non

En quoi êtes- vous allergique ?

●

Avez- vous des antécédents familiaux d’asthme ?

● Oui ● Non

Etes- vous fumeur ?

●**Oui** ● **Non**

Pendant combien de temps ?

Etes- vous ou avez-vous été exposé à la fumée ?

Avez- vous une infection pulmonaire ?

Depuis quand vous avez l'asthme ?

Quel type d'asthme avez- vous ?

● Bronchique ● Allergique ● Allergique- bronchique

Quel- est le degré de sévérité de votre asthme ?

● Intermittent ● Leger ● Modéré ●Sévère

Quels sont les symptômes que vous avez ?

● Toux ● Sifflements ● Obstruction bronchique ● Dyspnée sifflante

● Dyspnée d'effort ● Eternuements ● Ecoulement du nez

Quelle est la fréquence de vos symptômes ?

1- Moins de deux jours par semaine
2- Plus de deux jours par semaine mais pas chaque jour
3- Chaque jour
4- Tout au long de la journée.

Quelle est la fréquence de vos symptômes nocturnes ?

1- Moins de deux fois par mois
2- Trois à quatre fois par mois
3- Plus d'une fois par semaine mais pas chaque nuit
4- Environ toute la semaine

Combien de fois vous utilisez le SABA (β-agoniste de courte durée d'action) pour contrôler votre asthme ?

1- Moins de deux jours par semaine

2- Plus de deux jours par semaine mais pas chaque jour
3- Chaque jour
4- Plusieurs fois dans la journée

Comment vous pratiquez vos activités quotidiennes ?

1- Normalement
2- Un peu limité
3- Souvent limité
4- Extrêmement limité

Avez- vous fait des tests de la fonction pulmonaire ?

1- Le volume maximal expiratoire par seconde(FEV)
   a. > 80% entre les exacerbations
   b. > 80%
   c. Entre 60-80%
   d. 60%
2- La capacité vitale forcée (FVC)
3- FEV/ FVC
   a. Normal
   b. Réduit, 5%
   c. Réduit, > 5%

Etiez- vous déjà hospitalisé ?

● Oui ● Non

Si oui, Combien de fois ?

Quels sont les motifs de vos hospitalisations ?

1- Changement de température ;
2- Air froid ;
3- Grippe ;

4- Après une activité physique ;
5- Lorsque vous êtes stressé ;
6- Fumée du tabac ;
7- Produits chimiques irritants sur le lieu de travail ;

Avez-vous des pathologies autres que l'asthme ?

- HTA
- Obésité
- Diabète
- RGO
- Rhinite allergique
- Syndrome de Widal
- Sinusite

Prenez- vous actuellement des médicaments pour l'asthme ?

- Oui
- Non

Quel est le nom de ces médicaments ?

Annexe 02

Répartition des patients selon la sévérité d'asthme

Sévérité de l'asthme	**Fréquence**	**Pourcentage**
Intermittent	51	36.43%
Léger	22	15.71%
Modéré	29	20.71%
Sévère	18	**12.86%**
Non spécifié mais pas sévère	20	14.29%
Total	140	100%

Annexe 03

Répartition des patients asthmatique selon le sexe

Sexe	**Fréquence**	**Pourcentage**
Masculin	69	49.29%
Féminin	71	**51.71**%
Total	**140**	100%

Répartition des patients d'asthme sévère selon le sexe

Sexe	**Fréquence**	**Pourcentage**
Masculin	9	**50%**
Féminin	9	**50%**
Total	**18**	**100%**

Annexe 04

Répartition des patients d'asthme sévère selon le sexe et l'âge

Tranche d'âge	**Hommes**		**Femmes**	
	Effectif	**Pourcentage**	**Effectif**	**Pourcentage**
[18-30]	1	11.11%	0	0%
] 30-40]	1	11.11%	1	11.11%
] 40-50]	1	11.11%	3	33.33%
] 50-60]	4	**44.44%**	1	11.11%
Plus de 60	2	22.22%	4	**44.44%**

Annexe 05

Répartition des patients d'asthme non sévère selon le type d'asthme

Type d'asthme	Nombre	Pourcentage %
Asthme bronchique	**118**	**84.89%**
Asthme allergique	13	**9.35%**
Asthme allergique bronchique	8	**5.75%**

Répartition des patients d'asthme sévère selon le type d'asthme

Type d'asthme sévère	Nombre	Pourcentage %
Asthme bronchique	**17**	**94.44%**
Asthme allergique	0	**0%**
Asthme allergique bronchique	1	**5.55%**

Annexe 06

Répartition des patients d'asthme sévère selon le facteur de tabagisme

Ancien tabagique	**4**	**22.22%**
Non tabagique	**11**	**61.11%**
Tabagisme passif	**3**	**16.67%**

Annexe 07

Répartition des patients d'asthme sévère selon le début d'asthme

Age de début d'asthme	**Fréquence**	**Pourcentage**
Asthme sévère à début précoce	**4**	**22.22%**
Asthme sévère à début tardif	**14**	**77.78%**

Annexe 08

L'asthme et l'antécédence familiale d'asthme

Type d'asthme	**Le nombre**
Asthme sévère avec antécédents	**12**
Asthme sévère sans antécédents	**6**
Asthme non sévère avec antécédents	**37**
Asthme non sévère sans antécédents	**85**

Annexe .9

La frequence des symptomes dans l'asthme sévère

Type de symptômes	**Nombre**	**Pourcentage%**
Toux	16	88.88%
Sifflements	11	61.11%
Ecoulement du nez	3	16.66%
Toux, éternuements et écoulement du nez.	4	22.22%
Obstruction respiratoire	13	72.22%
Dyspnée sifflante	5	27.77%
Dyspnée d'effort	0	0%
Prurit nasale	4	22.22%

Annexe 10

La fréquence des allergènes chez la totalité des asthmatiques

Allergènes	Fréquence	Pourcentage
Pollen	**10**	**7.14%**
Humidité	**24**	**17.14%**
Poussière	**25**	**17.86%**
Acariens	**30**	**21.43%**
Fleurs d'olivier	**5**	**3.57%**
Poils d'animaux	**10**	**7.14%**
Allergies aux médicaments	**3**	**2.14%**
Moisissures	**2**	**1.43%**
Non spécifié	**33**	**23.57%**

Annexe 11

Les méthodes d'éviction selon l'allergène considéré

Allergène	**Méthodes d'éviction**
Acariens	**Réduction de la température<18°C** **Réduction de l'humidité<50%** **Lutter contre les niches écologiques** **• Moquette : éviction ou aspiration**
Moisissures	**Réduction de l'humidité< 50%** **Nettoyage avec de l'eau de javel**
Blattes	**Désinsectisation**
Animaux domestiques	**Suppression de l'animal** **Sinon, laver l'animal une fois par mois**

Résumé

L'asthme sévère est une maladie chronique se caractérisant par une inflammation chronique et un remodelage des voies respiratoires, cette maladie touche 10% de la population des asthmatiques dans le monde mais malgré ce pourcentage elle reste une maladie qui peut induire la mort du malade suite à une crise sévère, sans oublier l'inefficacité des traitements même à forte doses. La présente étude vise à déterminer la fréquence de l'asthme sévère chez les patients asthmatiques au niveau de différents centres dans la région de Tizi-Ouzou (service de pneumo, phtisiologie de l'hôpital Belloua, Cabinet privé de Dr Chahed, le service public de santé de proximité de Draa Ben Khedda, et une association des patients asthmatiques) et d'évaluer les facteurs de risque qui lui sont associés.

140 patients ont été interrogés, parmi ces derniers 12.86 % (n=18) souffrent d'asthme sévère. L'âge de ces patients s'étendait de 18 à plus de 60 ans ; 51.71 % étaient de la gente féminine, 76.43 % ont déclaré avoir des antécédents personnels d'allergie et plus de 82 % ont eu leur asthme après l'âge de 12 ans, et seuls 9.28 % sont exposés dans leur vie à la fumée de tabac. La majorité d'entre eux (64.29 %) souffrent d'au moins de l'une de ces pathologies : Rhinite allergique, reflux gastroeosophagien, la sinusite, l'hypertension artérielle, diabète, la bronchite, maladies cardio-vasculaires, et les infections pulmonaires.

Les facteurs associés à la survenue de l'asthme sévère étaient : l'âge avancé, l'asthme à début tardif et la présence d'antécédents familiaux d'asthme.

Mots clés : Asthme sévère, étude épidémiologique, facteurs de risque, facteurs génétiques et environnementaux.

Abstract

Background. Severe asthma represents a serious public health problem as mortality and economic costs are higher. However, severe asthma epidemiology is not yet studied in Algeria. The aim of this study is to determine the prevalence of severe asthma in the asthmatic population at various health centers in the Tizi-Ouzou city and to evaluate the risk factors associated with the severity of the disease.

Method. A cross sectional study was carried out on 140 asthmatic patients based on a modified NHLBI questionnaire.

Results. We found that 12.86% of them have severe asthma. Their age I ranged patients ranged from 18 to over 60 years; 51.71% were female, 76.43% reported having a personal history of allergy and more than 82% had asthma after age of 12. However, only 9.28% were exposed in their lives to smoke. Interestingly, the majority of them (64.29%) suffer from at least another disease including: allergic rhinitis, Gastroesophageal reflux disease, sinusitis, high blood pressure, diabetes, bronchitis, cardiovascular diseases, and lung infections.

Conclusion. The risk factors associated with the occurrence of severe asthma were: alder age, late onset asthma, and the presence of a family history of asthma

Keywords: Severe asthma, epidemiological study, risk factors, genetic factors, genetic and environment factors.

Agzul

Tazrewt-agi ne□ ad tt-id-nawi □ef □□iqa tawe□rant □er imu□an-agi n □□iqa deg wa□as n yilmusen deg temna□□ n Tizi wezzu (sbi□ar n balwa, amaris n Dr Cahed, ame□lu azayez adawsan n dra□ ben xedda akked tdukla n yimu□an n □tiqa) ad nernu ad ne□qel ayen yeqnen □er wa□□an-agi n □□iqa.

Tazrewt-ne□ tagelmant, tasel□ant nexdem-itt □ef 140 imu□an n □□iqa wid yes□an ugar n 18 n yiseggasen. tinefkiyin, negmer -itent-id s umuddu n isteqsiyen i yimu□an n □□iqa nerna nesferyi-tent, nesle□-itent s Exel, logiciel statistica.

Ger 140 n yimu□an, 12.86% (n=18) ttwa□en s □□iqa tawa□rant, le□mer n yimu□an-agi ibeddu si 18 n yiseggasen □ami d ugar n 60; 51.71% d nnta, 35% s□an wid ihelken □□iqa deg twaculin-nsen, 76.43% nnan-d helken lalirji, da□en 82% tebda-asen-d □□iqa mi □eddan aseggas wis 12, □ala 9.28% i ittesen dexxan .Tuget seg-sen (64.29%) yu□-iten yiwen seg wa□anen- agi(Rhinite allergique, reflux gastroeosophagien, la sinusite, l'hypertension artérielle, diabète, la bronchite, maladies cardio-vasculaires, et les infections pulmonaires).

Timsal d-yeqnen □er □□iqa-agi: la□mer ameqqran, □□iqa I d-yebdan mba□d aseggas wis 12 da□en wid yes□an imu□an n □□iqa deg twaculin-nsen.