

TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX DE L'ASTHME CHRONIQUE

Cet article est consacré au traitement médicamenteux de l'asthme chronique. Il se base surtout sur les recommandations GINA (« Global Initiative for Asthma ») et les recommandations britanniques. Les médicaments utilisés dans l'asthme sont discutés par classes, avec une attention particulière pour leur place thérapeutique et leurs effets indésirables. La prise en charge médicamenteuse de l'asthme par étapes est également discutée ensuite: le traitement d'entretien dépend des paramètres de la fonction pulmonaire et de la gravité des symptômes. Le traitement d'entretien, d'une part chez les adultes et les enfants de plus de 5 ans, et d'autre part chez les enfants de moins de 5 ans est résumé dans des tableaux.

L'asthme se caractérise par une obstruction réversible des voies respiratoires et par une hyperréactivité bronchique à des stimuli non spécifiques et souvent aussi à des allergènes. Les symptômes présentent un caractère récidivant, et se traduisent principalement par une respiration sifflante, une toux et une dyspnée. L'origine de cette affection est un processus inflammatoire chronique. L'asthme est surtout un diagnostic clinique qui peut être confirmé par la mise en évidence d'une pneumopathie obstructive réversible et d'une hyperréactivité bronchique.

Cet article est consacré au traitement médicamenteux de l'asthme chronique. L'information continue, l'évaluation et le suivi des patients sont bien sûr importants, et les facteurs déclenchants (p. ex. allergènes tels acariens et pollen, fumée de cigarettes ...) doivent être évités. L'objectif du traitement est d'obtenir un contrôle optimal des symptômes, de maintenir une fonction pulmonaire maximale à long terme, et de réduire la mortalité due à l'asthme, et tout ceci avec un minimum d'effets indésirables.

En fonction de la présentation des symptômes, de la valeur du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et du débit expiratoire de pointe (DEP), l'asthme est subdivisé de la façon suivante, tout en sachant que tous les critères ne doivent pas être réunis pour appartenir à une catégorie déterminée.

- *Asthme intermittent.* Symptômes survenant moins d'une fois par semaine; symptômes nocturnes survenant tout au plus deux fois par mois; absence de symptômes et fonction pulmonaire normale entre les exacerbations; DEP ou VEMS ≥ 80 % de la valeur prédictive sur base de facteurs tels l'âge et le sexe, ou de la meilleure valeur personnelle (la valeur la plus élevée obtenue lors de plusieurs mesures journalières sur un laps de temps de 2 à 3 semaines, au cours d'une période où l'asthme est contrôlé); variabilité diurne du VEMS ou du DEP de moins de 20%.
- *Asthme léger persistant.* Symptômes survenant au moins une fois par semaine, mais pas quotidiennement; symptômes nocturnes survenant plus de deux fois par mois; symptômes pouvant perturber les activités journalières et le sommeil; VEMS ou DEP ≥ 80 % de la valeur prédictive ou de

la meilleure valeur personnelle; variabilité diurne du VEMS ou du DEP de 20 à 30%.

- *Asthme modéré persistant*. Symptômes quotidiens; symptômes nocturnes plus d'une fois par semaine; nécessité d'un emploi quotidien de β_2 -mimétiques à courte durée d'action; symptômes perturbant les activités journalières et le sommeil; VEMS ou DEP entre 60 et 80% de la valeur prédictive moyenne ou de la meilleure valeur personnelle; variabilité diurne du VEMS ou du DEP de plus de 30%.
- *Asthme grave persistant*. Symptômes quotidiens; symptômes nocturnes fréquents; exacerbations fréquentes; limitation des efforts physiques; VEMS ou DEP \leq 60% de la valeur prédictive moyenne ou de la meilleure valeur personnelle; variabilité diurne du VEMS ou du DEP de plus de 30%.

Médicaments utilisés dans l'asthme

Le traitement de l'asthme fait appel à des β_2 -mimétiques (à courte ou à longue durée d'action), des anticholinergiques (à courte durée d'action, pas à longue durée d'action), des corticostéroïdes (à inhaler et par voie systémique), des antagonistes des récepteurs des leucotriènes, la théophylline et le cromoglicatate sodique. La distinction entre les substances ayant des propriétés bronchodilatatrices et celles ayant des propriétés anti-inflammatoires n'est pas absolue: les β_2 -mimétiques et les anticholinergiques ont surtout un effet bronchodilatateur, tandis que les corticostéroïdes et les antagonistes des récepteurs des leucotriènes agissent surtout par leur activité anti-inflammatoire; la théophylline a des propriétés bronchodilatatrices modestes, et peut-être aussi des propriétés anti-inflammatoires; le cromoglicatate sodique inhibe la libération des médiateurs.

β_2 -mimétiques à courte durée d'action

Les β_2 -mimétiques à courte durée d'action à inhaler (salbutamol, fénotérol, terbutaline) constituent les premiers choix en présence de symptômes. D'après les recommandations, ils ne doivent être administrés, quelle que soit la gravité de l'asthme, que lorsque les symptômes l'exigent (« rescue »); l'administration selon un schéma fixe n'est plus recommandée. Chez les patients souffrant d'asthme intermittent, c'est parfois le seul traitement. L'augmentation de l'emploi de β_2 -mimétiques à courte durée d'action (p. ex. quotidiennement) indique que la maladie n'est pas suffisamment contrôlée, et qu'il est nécessaire d'instaurer un traitement anti-inflammatoire, ou de revoir le traitement d'entretien en place.

Les β_2 -mimétiques à courte durée d'action à inhaler sont également un premier choix pour l'administration avant l'effort dans l'asthme lié à l'effort, et avant une exposition attendue à un allergène.

La place des β_2 -mimétiques administrés par voie orale, sous forme de comprimés, de solution ou de sirop (salbutamol, fénotérol, tulobutérol), est limitée vu le risque accru d'effets indésirables. L'administration orale peut être envisagée dans les rares cas où il n'est pas possible d'obtenir une inhalation correcte.

Les principaux effets indésirables des β_2 -mimétiques sont: tremblements,

céphalées, tachycardie, palpitations, agitation et, à doses élevées, hypokaliémie. Le risque d'effets indésirables est plus faible après administration par inhalation qu'après administration orale.

Les β_2 -mimétiques à longue durée d'action

Les β_2 -mimétiques à longue durée d'action à inhaler (formotérol, salmétérol; durée d'action d'au moins 12 heures) sont utilisés dans le traitement d'entretien de l'asthme. Ils constituent chez l'adulte le premier choix comme traitement adjuvant « add-on », en cas de contrôle insuffisant de l'asthme malgré un traitement par des corticostéroïdes à inhaler. Des données indiquent que l'ajout d'un β_2 -mimétique à longue durée d'action à inhaler est plus efficace en termes de contrôle des symptômes et d'amélioration de la fonction pulmonaire que l'augmentation de la dose du corticostéroïde à inhaler. Les données concernant l'efficacité des β_2 -mimétiques à longue durée d'action chez l'enfant sont plus limitées que chez l'adulte. Un traitement par des corticostéroïdes à inhaler ne peut pas être interrompu lors d'un traitement par des β_2 -mimétiques à longue durée d'action, même pas en cas d'amélioration des symptômes.

Le salmétérol a un début d'action lent (après 10 à 20 minutes) et ne convient pas au traitement des symptômes aigus. Le formotérol agit aussi rapidement que les β_2 -mimétiques à courte durée d'action (après environ trois minutes), mais son utilisation comme médicament d'appoint (« rescue ») doit, selon les recommandations GINA, encore faire l'objet d'études ultérieures. D'après la notice belge, le formotérol peut être utilisé avant l'effort dans l'asthme lié à l'effort, et avant une exposition attendue à un allergène.

Il est suggéré, mais pas généralement admis, que l'utilisation prolongée d'un β_2 -mimétique à longue durée d'action diminuerait l'effet bronchoprotecteur, et que les β_2 -mimétiques à courte durée d'action seraient alors moins efficaces au moment de l'apparition d'un bronchospasme.

Les effets indésirables sont ceux des β_2 -mimétiques à courte durée d'action (voir ci-dessus).

[Dans la notice belge (situation au 10 octobre 2005), l'emploi du formotérol est prévu à partir de l'âge de 5 ans (Foradil[®]) ou de 6 ans (Oxis[®]), l'emploi de salmétérol (Serevent[®]) à partir de l'âge de 4 ans].

Anticholinergiques

Les anticholinergiques à inhaler (ipratropium; l'anticholinergique à longue durée d'action tiotropium n'est pas conseillé dans l'asthme) sont utilisés à titre symptomatique. Leur effet bronchodilatateur chez les patients asthmatiques est moins prononcé [n.d.l.r.: et apparaît moins rapidement] que celui des β_2 -mimétiques, et ils constituent dès lors surtout une alternative lorsque les β_2 -mimétiques à courte durée d'action sont contre-indiqués ou mal supportés. En cas d'exacerbation, ils pourraient entraîner un effet bronchodilatateur supplémentaire à celui des β_2 -mimétiques à courte durée d'action.

Les effets indésirables des anticholinergiques à inhaler consistent surtout en une sécheresse de la bouche et un goût amer; une constipation et une rétention urinaire ont été rarement rapportées.

Théophylline

La place de la théophylline (sous forme de comprimés ou de capsules à libération prolongée) est limitée, certainement chez les enfants, et ce en raison du risque d'effets indésirables graves (p. ex. convulsions, arythmies), et de la nécessité d'une surveillance rapprochée. La théophylline peut éventuellement encore être utilisée pour contrôler des symptômes nocturnes persistants malgré un traitement d'entretien par des corticostéroïdes à inhaler, ou comme traitement adjuvant «add-on» dans l'asthme grave ne répondant pas suffisamment aux autres médicaments.

Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes à inhaler (béclométhasone, budésonide, fluticasone) constituent le traitement de base dans le contrôle de l'asthme à long terme. Selon les recommandations, tous les patients souffrant d'asthme persistant devraient être traités par des corticostéroïdes à inhaler. Les doses sont mentionnées plus loin dans les tableaux: attention toutefois au fait que la posologie peut différer en fonction de la forme d'administration (aérosol doseur, poudre). L'administration temporaire de corticostéroïdes par voie orale peut être nécessaire en cas d'asthme grave persistant ou lors d'une crise d'asthme. [N.d.l.r.: la question de savoir si les corticostéroïdes à inhaler doivent être poursuivis lors d'un traitement par des corticostéroïdes oraux fait l'objet de discussions. L'administration concomitante de corticostéroïdes par voie orale et en inhalation permet parfois de diminuer plus rapidement les corticostéroïdes oraux; chez les enfants, on préfère cependant souvent arrêter momentanément les corticostéroïdes à inhaler, et les instaurer à nouveau lorsque l'on souhaite diminuer progressivement les corticostéroïdes oraux. En cas de crise grave, le patient n'est le plus souvent plus en mesure d'inhaler correctement; des corticostéroïdes sont dès lors administrés par voie orale pendant 1 à 3 jours après quoi le traitement est poursuivi par des corticostéroïdes à inhaler.]

Aux doses recommandées, le risque d'effets indésirables des corticostéroïdes à inhaler est faible; ce risque ne contrebalance en tout cas pas leur efficacité prouvée. Les effets indésirables locaux consistent surtout en une candidose oropharyngée. Le risque d'effets indésirables au niveau de la cavité buccale peut être diminué en utilisant un aérosol doseur avec une chambre d'expansion, ou en se gargarisant avec de l'eau après l'inhalation (la technique d'inhalation doit aussi toujours être contrôlée). Les effets indésirables généraux consistent entre autres en une insuffisance surrénale (avec p. ex. une hypoglycémie) et une diminution de la densité osseuse; selon les recommandations GINA, le risque d'effets indésirables avec la dipropionate de béclométhasone (ou un équivalent) est faible jusqu'à des doses de 500 µg p.j. chez l'adulte, et de 400 µg p.j. chez l'enfant [voir aussi Folia de décembre 1997 et de janvier 2003 concernant l'insuffisance surrénale due à des corticostéroïdes à inhaler]. Il n'est pas prouvé qu'un traitement prophylactique de l'ostéoporose soit justifié chez les patients traités par des corticostéroïdes à inhaler. Lors d'un traitement par des corticostéroïdes à inhaler, un retard de croissance peut survenir, surtout chez les jeunes enfants et lors de l'utilisation de doses élevées. Un retard de croissance peut toutefois aussi être la conséquence d'un asthme

mal contrôlé, et toutes les données indiquent que la taille finale atteinte à l'âge adulte n'est pas influencée par l'emploi de corticostéroïdes à inhaler.

Cromogliccate sodique

Le cromogliccate sodique peut être utile avant l'exposition à un allergène ou avant un effort susceptible de provoquer une crise d'asthme. Selon les recommandations, le cromogliccate sodique est aussi une option possible pour le traitement d'entretien chez les enfants et les adultes souffrant d'asthme léger persistant, mais ce n'est pas ici un premier choix. Une méta-analyse d'études contrôlées a montré qu'un traitement à long terme par le cromogliccate sodique chez des enfants asthmatiques n'est pas plus efficace qu'un placebo [Thorax 2000; 55:913-20].

Le cromogliccate sodique peut provoquer une irritation des voies respiratoires et un exanthème.

Antagonistes des récepteurs des leucotriènes [voir aussi Folia de septembre 1999]

Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes (montélukast, zafirlukast) sont utilisés dans le traitement d'entretien de l'asthme. Leur rôle n'est cependant pas toujours clair. Dans les recommandations, ces médicaments sont considérés comme un deuxième choix, après les corticostéroïdes à inhaler. En cas d'asthme léger persistant, ils peuvent constituer le seul traitement, également chez l'enfant; cette recommandation concernant l'usage chez l'enfant atteint d'asthme léger persistant ne repose toutefois que sur peu de preuves. En cas d'asthme plus grave, les antagonistes des récepteurs des leucotriènes peuvent être utilisés comme traitement adjuvant « add-on » lorsque les symptômes ne sont pas suffisamment sous contrôle avec les corticostéroïdes à inhaler; d'après certaines études de courte durée, ils sont à cette fin moins efficaces que les β_2 -mimétiques à longue durée d'action, une étude de longue durée (sur un an) n'a pas montré de différence d'efficacité.

Les antagonistes des leucotriènes sont aussi utilisés comme traitement d'entretien dans l'asthme lié à l'effort.

Les effets indésirables sont entre autres des céphalées, des troubles gastro-intestinaux, une élévation des enzymes hépatiques avec rarement une hépatite, et parfois une hyperbilirubinémie et des réactions d'hypersensibilité. Des cas de syndrome de Churg-Strauss (maladie auto-immune caractérisée par une éosinophilie et une vasculite) ont été rapportés chez des patients traités par des antagonistes des récepteurs des leucotriènes: chez la plupart des patients, ce syndrome apparaissait lors de la réduction de la posologie des corticostéroïdes utilisés par voie générale.

[Dans la notice belge (situation au 10 octobre 2005), l'emploi du montélukast (Singular[®]) est prévu à partir de l'âge de 2 ans, et celui du zafirlukast (Accolate[®], Resma[®]) à partir de l'âge de 5ans.]

Prise en charge médicamenteuse par étapes de l'asthme chronique

Les tableaux reprennent la prise en charge médicamenteuse par étapes de

l'asthme. Le tableau 1 se rapporte aux adultes et aux enfants à partir de l'âge de 5 ans, le tableau 2 se rapporte aux enfants âgés de moins de 5 ans.

Quelques remarques à propos des tableaux

- Le traitement de l'asthme s'effectue par étapes (étape 1 à 4), en fonction des paramètres de la fonction pulmonaire et de la gravité des symptômes (voir plus haut concernant la classification de l'asthme). Le choix du traitement doit se faire de façon à soulager le plus rapidement possible les symptômes, et à normaliser la fonction pulmonaire.
- Lorsque les symptômes l'exigent, il convient d'administrer en plus du traitement d'entretien quotidien, un bronchodilatateur à courte durée d'action (de préférence un β_2 -mimétique à courte durée d'action à inhaler, éventuellement un anticholinergique à inhaler ou un β_2 -mimétique à courte durée d'action par voie orale), mais pas plus souvent que 3 à 4 fois par jour.
- Le traitement doit être régulièrement revu. En cas d'aggravation de l'asthme, il convient de passer à l'étape suivante. Si l'asthme est sous contrôle, une diminution progressive des médicaments peut être tentée.
- Lorsque l'asthme est sous contrôle depuis 3 mois, une réduction progressive du traitement d'entretien peut être envisagée. On tâchera d'abord de diminuer progressivement le corticostéroïde à inhaler, jusqu'à une dose de 500 μg de béclo méthasone ou son équivalent; on essaie ensuite de diminuer progressivement le traitement adjuvant « add-on ». Cette réduction doit se faire progressivement (pour le corticostéroïde à inhaler p. ex. diminution de la posologie de 25 % tous les 3 mois).
- Avant de modifier le traitement, il est important de s'assurer de l'observance thérapeutique du patient, et que la technique d'inhalation est correcte. En cas d'asthme résistant au traitement, il est utile de rechercher la présence éventuelle d'autres maladies (p. ex. rhinosinusite, infection chronique, BPCO).
- Les recommandations pour le traitement de l'asthme chez la femme enceinte sont les mêmes que pour les autres patients asthmatiques. Il existe évidemment toujours un risque de tératogénicité, mais il est actuellement admis qu'il est plus sûr pour la femme enceinte et pour l'enfant de prendre des médicaments contre l'asthme que de présenter des symptômes ou des crises asthmatiques. Avec les corticostéroïdes par voie orale, il existe des suspicions d'un risque de fente palatine, mais pour une indication bien établie (p. ex. une exacerbation grave), ce risque éventuel ne contrebalance pas les bénéfices.

Systèmes d'inhalation

Plusieurs formes pharmaceutiques sont disponibles pour les médicaments à inhaler: aérosol doseur (avec ou sans chambre d'expansion), poudre à inhaler et nébuliseur.

- Un *aérosol doseur avec une chambre d'expansion* (chez l'enfant de moins de 4 ans avec un masque) est recommandé chez les jeunes enfants et chez les personnes âgées, quel que soit le médicament administré. Pour l'administration de corticostéroïdes à inhaler, l'utilisation d'un aérosol doseur avec

une chambre d'expansion est également recommandée chez les enfants plus âgés et les adultes. Lors de symptômes aigus, on ne dispose pas toujours d'une chambre d'expansion: il est alors préférable d'utiliser un aérosol doseur ne nécessitant pas de coordination entre l'aspiration et l'inhalation (p. ex. Airomir autohaler®).

- La *poudre à inhaler* peut, à partir de l'âge de 5 ans, être une alternative à l'aérosol doseur avec une chambre d'expansion pour l'administration de corticostéroïdes à inhaler. L'utilisation de la poudre à inhaler suppose que le patient ait un débit respiratoire satisfaisant, ce qui peut poser un problème en cas de crise aiguë; il existe des poudres à inhaler qui agissent en cas de faible débit respiratoire (p. ex. Bricanyl turbohaler®).
- Un *nébuliseur* n'est recommandé que chez les très jeunes enfants ou en cas de crise grave.

Quelques références

Aanbeveling voor Goede Medische Praktijkvoering. Wetenschappelijke Vereniging van Vlaamse Huisartsen. Via www.wvvh.be

- Astma bij kinderen. *Huisarts Nu* 1999;28:351-73

- Astma bij volwassenen. *Huisarts Nu* 2003;32:275-300

British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Via www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/63/index.html (update april 2004). Dit is een update van de richtlijn van februari 2003 (gepubliceerd in *Thorax* [2003;58, suppl.1])

Demoly P et Daures J-P. Managing asthma during pregnancy. *Lancet* 2005;365:1212-13

Global strategy for asthma management and prevention. Workshop Report (update oktober 2004). Global Initiative for Asthma (GINA). Via www.ginasthma.com

Heaney LG, Robinson DS. Severe asthma treatment: need for characterizing patients. *Lancet* 2005;365:974-76

Martindale, The Complete Drug Reference. Pharmaceutical Press 34^{ste} editie, 2004.

Numéro à thème: "Le traitement de l'asthme" *Minerva* 2005;4:1-16.

Sin DD, Man J, Sharpe H, Gan WQ, Man SFP. Pharmacological management to reduce exacerbations in adults with asthma. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292:367-76

Glossaire

- **Volume expiratoire maximal par seconde (VEMS)** ou « Forced Expiratory Volume in 1 second » ou FEV1: le volume d'air expiré après une inspiration maximale pendant la première seconde d'une expiration forcée.
- **Débit expiratoire de pointe (DEP)**: débit maximal obtenu lors d'une expiration effectuée maximale (après gonflement maximal de la poitrine).

Tableau 1: Prise en charge médicamenteuse de l'asthme par étapes: traitement d'entretien quotidien chez les adultes et les enfants âgés de plus de 5 ans

Gravité	
Etape 1: asthme intermittent	Pas de traitement d'entretien exigé (en cas d'exacerbations graves, se référer à l'étape 2)
Etape 2: asthme léger persistant	Premier choix: faible dose d'un corticostéroïde à inhaler (adulte: 200 à 500 µg p.j. de béclo-méthasone ou de budésonide; 100 à 250 µg p.j. de fluticasone; enfant: < 100 à 400 µg p.j. de budésonide ou équivalent) Deuxième choix: un antagoniste des récepteurs des leucotriènes ou du cromoglicite sodique
Etape 3: asthme modéré persistant	Premier choix: faible dose d'un corticostéroïde à inhaler plus β ₂ -mimétique à longue durée d'action à inhaler Si efficacité insuffisante: augmenter la dose du corticostéroïde à inhaler (chez l'adulte: jusqu'à 1000 µg p.j. de béclo-méthasone ou de budésonide, jusqu'à 500 µg p.j. de fluticasone; chez l'enfant: jusqu'à 800 µg p.j. de budésonide ou équivalent) Deuxième choix: dose faible à modérément élevée d'un corticostéroïde à inhaler (voir ci-dessus) plus un antagoniste des récepteurs des leucotriènes
Etape 4: asthme grave persistant	Premier choix: dose élevée d'un corticostéroïde à inhaler (adulte > 1000 µg p.j. de béclo-méthasone ou de budésonide; > 500 µg p.j. de fluticasone; enfant: > 800 µg p.j. de budésonide ou équivalent) plus β ₂ -mimétique à longue durée d'action à inhaler Si efficacité insuffisante, on peut ajouter un antagoniste des récepteurs des leucotriènes, de la théophylline sous une forme à libération prolongée, et/ou – temporairement – un corticostéroïde oral. Deuxième choix: dose élevée d'un corticostéroïde à inhaler plus un antagoniste des récepteurs des leucotriènes ou de la théophylline sous une forme à libération prolongée, avec éventuellement, temporairement, un corticostéroïde oral.

Tableau 2: Prise en charge médicamenteuse de l'asthme par étapes: traitement d'entretien quotidien chez les enfants de moins de 5 ans

Gravité	
Etape 1: asthme intermittent	Pas de traitement d'entretien exigé (en cas d'exacerbations graves, se référer à l'étape 2)
Etape 2: asthme léger persistant	Premier choix: faible dose d'un corticostéroïde à inhaler (< 100 à 400 µg p.j. de budésonide ou équivalent) Deuxième choix: un antagoniste des récepteurs des leucotriènes ou du cromoglicatate sodique
Etape 3: asthme modéré persistant	Dose modérément élevée d'un corticostéroïde à inhaler (400 à 800 µg p.j. de budésonide ou équivalent), en 2 prises Si c'est insuffisant, un antagoniste des récepteurs des leucotriènes peut être ajouté, ou la dose du corticostéroïde à inhaler peut être augmentée. Dans les recommandations britanniques, il est recommandé à ce stade de ne pas dépasser la dose de 400 µg de budésonide ou équivalent p.j., mais d'instaurer un traitement adjuvant « add-on » avant d'augmenter d'avantage la dose du corticostéroïde.
Etape 4: asthme grave persistant	Dose élevée d'un corticostéroïde à inhaler (> 800 µg p.j. de budésonide ou équivalent) plus β ₂ -mimétique à longue durée d'action à inhaler Si c'est insuffisant, on peut ajouter un antagoniste des récepteurs des leucotriènes, de la théophylline sous une forme à libération prolongée et/ou – temporairement – un corticostéroïde oral.