



Recommandations pour la pratique clinique

**Recommandations pour le suivi médical  
des patients asthmatiques adultes  
et adolescents**

Argumentaire

**Septembre 2004**

**Service des recommandations professionnelles  
de l'Anaes**

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'Anaes est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été finalisé en septembre 2004. Il peut être commandé (frais de port compris) auprès de :

**Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes)**

Service communication

2, avenue du Stade de France 93218 Saint Denis La Plaine Cedex – Tél. : 01 55 93 70 00 – Fax : 01 55 93 74 00

© 2004. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes)

---

## SOMMAIRE

---

<b>PARTICIPANTS.....</b>	<b>6</b>
<b>MÉTHODE DE TRAVAIL .....</b>	<b>10</b>
<b>I. MÉTHODE GÉNÉRALE.....</b>	<b>10</b>
<b>II. RECHERCHE DOCUMENTAIRE .....</b>	<b>11</b>
<b>II.1. Sources d'informations.....</b>	<b>11</b>
<b>II.2. Stratégie de recherche .....</b>	<b>12</b>
<b>ARGUMENTAIRE.....</b>	<b>14</b>
<b>I. INTRODUCTION.....</b>	<b>14</b>
<b>II. COMMENT DÉFINIR LE CONTRÔLE DE L'ASTHME ET SUR QUELS ÉLÉMENTS L'ÉVALUER ?.....</b>	<b>15</b>
<b>II.1. Le concept de contrôle de l'asthme .....</b>	<b>15</b>
<i>II.1.1. Lexique.....</i>	<i>15</i>
<i>II.1.2. Le contrôle dans les recommandations internationales.....</i>	<i>16</i>
<b>II.2. Place de l'examen clinique .....</b>	<b>18</b>
<i>II.2.1. Signes physiques et fonctionnels à rechercher au cours du suivi .....</i>	<i>18</i>
<i>II.2.2. Place de l'examen physique.....</i>	<i>19</i>
<b>II.3. Place du débit expiratoire de pointe (DEP) dans le suivi.....</b>	<b>19</b>
<i>II.3.1. Utilisation et observance du DEP.....</i>	<i>19</i>
<i>II.3.2. Intérêt du DEP à domicile .....</i>	<i>20</i>
<b>II.4. Place des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) dans le suivi .....</b>	<b>23</b>
<i>II.4.0. P 24</i>	
<i>II.4.1. 24</i>	
<i>II.4.2. Intérêt des autres mesures (maladie des petites voies aériennes, VR, DLCO) .....</i>	<i>31</i>
<i>II.4.3. Intérêt de la mesure de l'hyperréactivité bronchique non spécifique.....</i>	<i>33</i>
<i>II.4.4. La gazométrie artérielle.....</i>	<i>38</i>
<b>II.5. Place des examens radiologiques .....</b>	<b>38</b>
<i>II.5.1. Intérêt de la radiographie thoracique.....</i>	<i>38</i>
<i>II.5.2. Place de la tomodensitométrie thoracique.....</i>	<i>39</i>
<b>II.6. Place des examens biologiques.....</b>	<b>39</b>
<i>II.6.1. Les éosinophiles sanguins.....</i>	<i>39</i>
<i>II.6.2. Expectoration induite avec comptage des éosinophiles.....</i>	<i>40</i>
<b>II.7. Les scores de contrôle de l'asthme .....</b>	<b>46</b>
<i>II.7.1. Questionnaire de contrôle de l'asthme (équipe d'Elisabeth Juniper – Canada) ou ACQ (Asthma Control Questionnaire).....</i>	<i>46</i>
<i>II.7.2. Quantification du contrôle de l'asthme (score de l'équipe de Louis Philippe Boulet –Canada).....</i>	<i>47</i>
<i>II.7.3. Score de perception du contrôle de l'asthme (score de l'équipe de Patricia Katz – États-Unis) ou PCAQ (Perceived Control of Asthma Questionnaire).....</i>	<i>48</i>
<i>II.7.4. Index de contrôle de l'asthme (équipe de Sonia Buist – États-Unis ) ou ATAQ (Asthma Therapy Assessment Questionnaire).....</i>	<i>49</i>
<i>II.7.5. Mesure quantitative du contrôle de l'asthme dérivée des recommandations du GINA .....</i>	<i>49</i>
<i>II.7.6. Contrôle optimal, suboptimal et inacceptable .....</i>	<i>50</i>

<b>III. CRITÈRES D'AGGRAVATION DE LA MALADIE ASTHMATIQUE .....</b>	<b>53</b>
<b>III.1. Facteurs prédictifs d'une exacerbation.....</b>	<b>53</b>
<b>III.2. Facteurs prédictifs d'une altération de la fonction respiratoire et d'un remodelage.....</b>	<b>55</b>
<b>III.3. Facteurs de risque de décès.....</b>	<b>60</b>
<b>IV. SUIVI DE LA TOLÉRANCE DES TRAITEMENTS.....</b>	<b>63</b>
<b>IV.1. Diminution d'efficacité des bêta-2 agonistes (tachyphylaxie) .....</b>	<b>63</b>
<b>IV.2. Effets secondaires au long cours des corticostéroïdes inhalés (CSI).....</b>	<b>68</b>
<b>IV.3. Facteurs de risque d'effets secondaires des anti-asthmatiques.....</b>	<b>71</b>
<i>IV.3.1. Bêta-2 agonistes.....</i>	<i>71</i>
<i>IV.3.2. Corticostéroïdes.....</i>	<i>71</i>
<i>IV.3.3. Méthylxanthines (théophylline et bamiphylline) .....</i>	<i>71</i>
<i>IV.3.4. Antagonistes des récepteurs aux cystéinyl-leucotriènes .....</i>	<i>71</i>
<b>V. OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE ET ASTHME.....</b>	<b>72</b>
<b>V.1. Introduction .....</b>	<b>72</b>
<i>V.1.1. Définition de l'observance, méthodes de mesure.....</i>	<i>72</i>
<i>V.1.2. Impact de l'observance sur le contrôle de l'asthme .....</i>	<i>73</i>
<i>V.1.3. Fréquence de l'inobservance dans l'asthme.....</i>	<i>75</i>
<i>V.1.4. Moyens d'améliorer l'observance chez l'asthmatique .....</i>	<i>77</i>
<i>V.1.5. Impact des mesures visant à améliorer l'observance sur le contrôle de l'asthme.....</i>	<i>78</i>
<b>V.2. Place de l'évaluation de l'observance au cours du suivi de l'asthmatique : analyse de la littérature .....</b>	<b>79</b>
<i>V.2.1. Sous-groupes de malades pouvant relever d'un suivi particulier de l'observance.....</i>	<i>79</i>
<i>V.2.2. Évolution individuelle de l'observance au cours du temps (tableau 17) .....</i>	<i>88</i>
<b>V.3. Conclusion .....</b>	<b>90</b>
<b>VI. ADAPTATION DE LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE AU COURS DU SUIVI .....</b>	<b>90</b>
<b>VI.1. Analyse des recommandations récentes sur le traitement de l'asthme .....</b>	<b>90</b>
<i>VI.1.1. Choix et analyse méthodologique des recommandations prises en compte.....</i>	<i>90</i>
<i>VI.1.2. Recommandations canadiennes (1999) .....</i>	<i>92</i>
<i>VI.1.3. Recommandations « GINA » (novembre 2003) .....</i>	<i>97</i>
<i>VI.1.4. Recommandations de l'AHRO.....</i>	<i>100</i>
<i>VI.1.5. Recommandations de la BTS/SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) .....</i>	<i>101</i>
<b>VI.2. Répertoire des traitements.....</b>	<b>105</b>
<b>VII. CALENDRIER DE SUIVI PRATIQUE .....</b>	<b>105</b>
<b>VIII. LE CAS PARTICULIER DE L'ASTHME PROFESSIONNEL.....</b>	<b>106</b>
<b>VIII.1. Introduction, rappels et position du problème.....</b>	<b>106</b>
<b>VIII.2. Suivi médical .....</b>	<b>109</b>
<b>VIII.3. Suivi socioprofessionnel.....</b>	<b>112</b>
<b>IX. PROPOSITIONS D' ACTIONS FUTURES.....</b>	<b>113</b>
<b>ANNEXE 1 .....</b>	<b>114</b>
<b>ANNEXE 2 .....</b>	<b>116</b>
<b>ANNEXE 3 .....</b>	<b>122</b>

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>125</b>
<b>I. BÊTA-2 AGONISTES .....</b>	<b>125</b>
<b>I.1. Voie inhalée .....</b>	<b>125</b>
<i>I.1.1. Bêta-2 mimétiques par voie inhalée d'action rapide et de courte durée .....</i>	<i>125</i>
<i>I.1.2. Bêta-2 mimétiques de longue durée d'action par voie inhalée .....</i>	<i>127</i>
<b>I.2. Voie systémique.....</b>	<b>129</b>
<i>I.2.1. Indications thérapeutiques et posologie .....</i>	<i>129</i>
<i>I.2.2. Mises en garde et précautions d'emploi.....</i>	<i>130</i>
<b>II. ANTICHOLINERGIQUES PAR VOIE INHALÉE.....</b>	<b>130</b>
<b>II.1. Indications thérapeutiques et posologie .....</b>	<b>130</b>
<b>II.2. Effets indésirables.....</b>	<b>131</b>
<b>III. CORTICOÏDES .....</b>	<b>131</b>
<b>III.1. Par voie inhalée .....</b>	<b>131</b>
<i>III.1.1. Indications thérapeutiques.....</i>	<i>131</i>
<i>III.1.2. Posologies.....</i>	<i>132</i>
<i>III.1.3. Effets indésirables, mises en garde et précautions d'emploi .....</i>	<i>133</i>
<b>III.2. Corticoïdes par voie orale .....</b>	<b>134</b>
<b>IV. ASSOCIATIONS FIXES BÊTA-2 MIMÉTIQUES LONGUE DURÉE D'ACTION ET CORTICOÏDES PAR VOIE INHALÉE .....</b>	<b>134</b>
<b>IV.1. Indications thérapeutiques.....</b>	<b>135</b>
<b>IV.2. Posologies.....</b>	<b>135</b>
<b>IV.3. Effets indésirables, précautions d'emploi et mises en garde .....</b>	<b>136</b>
<b>V. ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS AUX CYSTÉINE-LEUCOTRIÈNES .....</b>	<b>136</b>
<b>V.1. Posologies.....</b>	<b>136</b>
<b>V.2. Mises en garde et précautions d'emploi.....</b>	<b>136</b>
<b>V.3. Effets indésirables.....</b>	<b>136</b>
<b>VI. THÉOPHYLLINE ET DÉRIVÉS (BAMIFYLLINE ET AMINOPHYLLINE).....</b>	<b>137</b>
<b>VI.1. Indications thérapeutiques.....</b>	<b>137</b>
<i>VI.1.1. Voie orale .....</i>	<i>137</i>
<i>VI.1.2. Voie injectable .....</i>	<i>137</i>
<b>VI.2. Posologies.....</b>	<b>138</b>
<b>VI.3. Contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi.....</b>	<b>139</b>
<b>VI.4. Effets indésirables et surdosage .....</b>	<b>140</b>
<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>141</b>

## **PARTICIPANTS**

---

Les recommandations professionnelles ci-dessous ont été élaborées, à la demande de la Direction générale de la santé, par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes), avec la collaboration de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).

La méthode de travail a été celle décrite dans le guide des « Recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France » publié par l'Anaes en 1999.

Les institutions, associations et sociétés savantes dont les noms suivent ont été sollicitées pour participer à ce travail :

- l'Association Asthme et Allergies
- l'Association pour les études en pneumologie libérale
- l'Association française de recherche et d'évaluation en kinésithérapie
- l'Association nationale des kinésithérapeutes salariés
- l'Association pédagogique nationale pour l'enseignement de la thérapeutique
- l'Association pour la promotion de l'expertise et de la recherche en soins infirmiers
- l'Association de recherche en soins infirmiers
- le Collège national des généralistes enseignants
- la Fédération française de santé au travail
- la Fédération nationale des infirmiers
- le ministère de l'Éducation nationale – Inspection académique des Pyrénées-Atlantiques
- la Société française d'allergologie et d'immunologie clinique
- la Société française de kinésithérapie
- la Société française de médecine générale
- la Société française de médecine du travail – Observatoire national des asthmes professionnels
- la Société française de pharmacie clinique
- la Société francophone de médecine d'urgence
- la Société de pneumologie de langue française

L'ensemble du travail a été coordonné par le D<sup>r</sup> Philippe MARTEL, chef de projet, sous la direction du D<sup>r</sup> Patrice DOSQUET, responsable du service des recommandations professionnelles.

La recherche documentaire a été effectuée par M<sup>me</sup> Emmanuelle BLONDET, documentaliste, avec l'aide de M<sup>lle</sup> Maud LEFÈVRE, sous la direction de M<sup>me</sup> Rabia BAZI, responsable du service documentation.

Le secrétariat a été assuré par M<sup>lle</sup> Élodie SALLEZ.

L'Anaes tient à remercier les membres du comité d'organisation, du groupe de travail, du groupe de lecture et de son Conseil scientifique qui ont participé à ce travail.

---

## COMITÉ D'ORGANISATION

---

P<sup>f</sup> Jacques Ameille, pneumologue, Garches  
M. Ayed Benfradj, cadre de santé, masseur-kinésithérapeute, Paris  
M<sup>me</sup> Élisabeth Besnier, cadre supérieur infirmière, Soissons  
P<sup>f</sup> Jean Bousquet, allergologue, pneumologue, Montpellier  
P<sup>f</sup> Nathalie Brion, thérapeute, Le Chesnay  
D<sup>f</sup> Gilles Capochichi, pneumo-allergologue, Paris  
P<sup>f</sup> Philippe Godard, pneumologue, allergologue, Montpellier

M. Guy Isambart, infirmier, Clermont-de-l'Oise  
D<sup>f</sup> Philippe Martel, chef de projet, Anaes Saint-Denis La Plaine  
D<sup>f</sup> Hugues Morel, chargé de projet, pneumologue, Dinan  
D<sup>f</sup> Jean-Marc Philippe, urgentiste, Aurillac  
M. Gérard Pierron, masseur-kinésithérapeute, Lamorlaye  
D<sup>f</sup> Yves Rogeaux, pneumologue, Villeneuve-d'Ascq  
M<sup>me</sup> Christine Rolland, directrice de l'association Asthme et Allergies, Paris

---

## GROUPE DE TRAVAIL

---

P<sup>f</sup> Philippe Godard, pneumologue, allergologue, Montpellier – président du groupe de travail  
D<sup>f</sup> Hugues Morel, pneumologue, Dinan – chargé de projet  
D<sup>f</sup> Nicolas Roche, pneumologue, Paris – chargé de projet  
D<sup>f</sup> Philippe Martel, chef de projet, Anaes, Saint-Denis La Plaine

P<sup>f</sup> Jacques Ameille, pneumologue, Garches  
D<sup>f</sup> Guy Amelineau, médecin généraliste, Le Fenouiller  
D<sup>f</sup> Agnès Bellocq, physiologie respiratoire, Paris  
D<sup>f</sup> Jean-Christophe Branchet-Allinieu, médecin urgentiste, Nantes  
P<sup>f</sup> Frédéric De Blay, allergologue, pneumologue, Strasbourg  
M<sup>me</sup> Michèle Gerbe-Colas, infirmière, Soissons  
M. Pascal Gouilly, kinésithérapeute, Metz  
P<sup>f</sup> Dominique Huas, médecin généraliste, Nanterre  
M<sup>me</sup> Marie-Dominique Le Borgne, représentante de l'association Asthme et Allergies, Tours  
D<sup>f</sup> Catherine Le Gall, urgentiste, pneumologue, Argenteuil  
D<sup>f</sup> Thierry Mathevon, urgentiste, médecine interne, Clermont-Ferrand  
M<sup>me</sup> Sandrine Naze, Afssaps, Saint-Denis  
D<sup>f</sup> Luc Refabert, pneumo-pédiatre, Paris  
D<sup>f</sup> Martine Reidiboym, Afssaps, Saint-Denis

D<sup>f</sup> Sergio Salmeron, pneumologue, Paris  
D<sup>f</sup> Bruno Stach, pneumologue, Anzin

## GROUPE DE LECTURE

---

P<sup>f</sup> François Becret, médecin généraliste, Rouen  
M. Ayed Benfradj, cadre de santé masseur-kinésithérapeute, Paris  
D<sup>f</sup> Jean-Louis Bensoussan, médecin généraliste, Castelmourou  
M<sup>me</sup> Élisabeth Besnier, cadre supérieur infirmier, Soissons  
D<sup>f</sup> Christian Blonz, médecin généraliste, Nantes  
P<sup>f</sup> Louis-Philippe Boulet, pneumologue, Sainte-Foy, Canada  
D<sup>f</sup> Marie-Françoise Bourrillon, médecin du travail, Paris La Défense  
P<sup>f</sup> Jean Bousquet, allergologue, pneumologue, Montpellier  
M. François Bridon, masseur-kinésithérapeute, Vichy  
P<sup>f</sup> Nathalie Brion, thérapeute, Le Chesnay  
D<sup>f</sup> Dominique Brun-Ney, urgentiste, Paris  
D<sup>f</sup> Didier Cadinot, médecin généraliste, Broglie  
D<sup>f</sup> Gilles Capochichi, pneumologue, allergologue, Paris  
D<sup>f</sup> Josette Dassonville, explorations fonctionnelles, Rennes  
M<sup>me</sup> Catherine Delaire, infirmière de l'école de l'asthme, Montpellier  
P<sup>f</sup> Philippe Devillier, pharmacologue, Reims  
P<sup>f</sup> Alain Didier, pneumologue, allergologue, Toulouse  
D<sup>f</sup> Nathalie Dumarcet, Afssaps, Saint-Denis  
M. Henri Foure, cadre de santé, kinésithérapeute, Amiens  
D<sup>f</sup> Jean-Louis Fumery, médecin du travail, Marseille  
D<sup>f</sup> Gilles Garcia, pneumologue, Clamart  
D<sup>f</sup> José GOMES, médecin généraliste, Mornac  
D<sup>f</sup> Dominique Gras, médecin généraliste, Strasbourg  
D<sup>f</sup> Jean-Pierre Grignet, pneumologue, Denain  
D<sup>f</sup> Yves Grillet, pneumologue, Valence  
D<sup>f</sup> Christine Guelaud, pneumologue, Aubergenville  
D<sup>f</sup> Christian Harou, urgentiste, Moulins  
D<sup>f</sup> Salah Hassoun, allergologue, Challans  
P<sup>f</sup> Bruno Housset, pneumologue, Créteil – Conseil scientifique de l'Anaes  
P<sup>f</sup> Marc Humbert, pneumologue, Clamart  
M. Guy Isambart, infirmier, Clermont-de-l'Oise

P<sup>f</sup> Erwan L'her, réanimateur médical, Brest  
M<sup>me</sup> Sophie Loiseau, puéricultrice, La Roche-sur-Yon  
P<sup>f</sup> Christophe Marguet, pneumo-pédiatre, Rouen  
D<sup>f</sup> Dominique Martinez, médecin généraliste, Lattes  
P<sup>f</sup> Mathieu Molimard, pneumologue, pharmacologue, Bordeaux  
D<sup>f</sup> Franck Monchard, urgentiste, Aurillac  
M<sup>f</sup> Michel Paparemborde, kinésithérapeute, directeur de l'institut de formation en masso-kinésithérapie, Lille – Conseil scientifique de l'Anaes  
D<sup>f</sup> Hervé Pegliasco, pneumologue, Marseille  
D<sup>f</sup> Jean-Marc Philippe, urgentiste, Aurillac  
M. Gérard Pierron, masseur-kinésithérapeute, Lamorlaye  
D<sup>f</sup> Thierry Pigeanne, pneumologue, Les Sables-d'Olonne  
D<sup>f</sup> Louis-Marie Pommier, médecin généraliste, Evsres-sur-Indre  
D<sup>f</sup> Gilbert Potier, médecin généraliste, La Possession  
D<sup>f</sup> Anne Prud'homme, pneumologue, Tarbes  
D<sup>f</sup> Pierre Rabany, médecin généraliste, Nanterre  
M<sup>me</sup> Bénédicte Rascol, infirmière, Arles  
D<sup>f</sup> Françoise Raymond, pédiatre, allergologue, La Roche-sur-Yon  
M<sup>me</sup> Marie-Pierre Rinn, présidente de l'association Asthme et Allergies, Ballan-Mire  
D<sup>f</sup> Jacques Robert, pédiatre, allergologue, Vaulx-en-Velin  
D<sup>f</sup> Yves Rogeaux, pneumologue, Villeneuve-d'Ascq  
M<sup>me</sup> Christine Rolland, directrice de l'association Asthme et Allergies, Paris  
D<sup>f</sup> Lise Rosencher, pneumologue, Paris  
P<sup>f</sup> Pierre Scheinmann, pneumologue, allergologue, Paris  
M<sup>me</sup> Charline Simon, infirmière, Soissons  
M<sup>me</sup> Janine Sorgniard, membre de l'association Asthme et Allergies, Ballan-Mire  
P<sup>f</sup> André-Bernard Tonnel, pneumologue, Lille  
D<sup>f</sup> Marie-Dominique Touze, réanimateur médical, urgentiste, Nantes  
D<sup>f</sup> Florence Trebuchon, allergologue, Montpellier  
D<sup>f</sup> Albert Trinh-Duc, urgentiste, Agen

M<sup>me</sup> Sylvie Yassur, parent d'enfant  
asthmatique, Paris

## MÉTHODE DE TRAVAIL

---

### I. MÉTHODE GÉNÉRALE

Ces recommandations professionnelles ont été élaborées selon la méthode des recommandations pour la pratique clinique, publiée par l'Anaes. Les sociétés savantes concernées par le thème, réunies au sein du comité d'organisation, ont été consultées pour délimiter le thème de travail, connaître les travaux réalisés antérieurement sur le sujet et proposer des professionnels susceptibles de participer aux groupes de travail et de lecture. Les recommandations ont été rédigées par le groupe de travail, au terme d'une analyse de la littérature scientifique et d'une synthèse de l'avis des professionnels consultés.

L'Anaes a constitué un groupe de travail en réunissant des professionnels multidisciplinaires, ayant un mode d'exercice public ou privé, et d'origine géographique variée. Ce groupe de travail comprenait un président, qui en a coordonné les travaux, et deux chargés de projet, qui ont identifié, sélectionné, analysé et synthétisé la littérature scientifique utilisée pour rédiger l'argumentaire et les recommandations, discutées et élaborées avec le groupe de travail.

Un groupe de lecture, composé selon les mêmes critères que le groupe de travail, a été consulté par courrier et a donné un avis sur le fond et la forme des recommandations, en particulier sur leur lisibilité et leur applicabilité. Les commentaires du groupe de lecture ont été analysés par le groupe de travail et pris en compte chaque fois que possible dans la rédaction des recommandations.

Les recommandations ont été discutées par le Conseil scientifique, section évaluation, de l'Anaes, et finalisées par le groupe de travail.

Un chef de projet de l'Anaes a coordonné l'ensemble du travail et en a assuré l'encadrement méthodologique.

Une recherche documentaire approfondie a été effectuée par interrogation systématique des banques de données bibliographiques médicales et scientifiques sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, elle a été complétée par l'interrogation d'autres bases de données spécifiques et/ou économiques si besoin. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, articles de décision médicale, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, sociétés savantes, etc.) ont été explorés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) ont été recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème ont été consultés. Les recherches initiales ont été mises à jour jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés a permis de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture ont transmis

des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues sont le français et l'anglais.

Le chapitre « Recherche documentaire » présente le détail des sources consultées ainsi que la stratégie de recherche.

Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique de la littérature à l'aide de grilles de lecture, ce qui a permis d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Sur la base de cette analyse de la littérature, le groupe de travail a proposé, chaque fois que possible, des recommandations. Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par l'Anaes (voir tableau). En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord professionnel.

#### GRADE DES RECOMMANDATIONS.

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature	Grade des recommandations
<b>Niveau 1</b>	<b>A</b>
- Essais comparatifs randomisés de forte puissance	
- Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés	
- Analyse de décision basée sur des études bien menées	Preuve scientifique établie
<b>Niveau 2</b>	<b>B</b>
- Essais comparatifs randomisés de faible puissance	
- Études comparatives non randomisées bien menées	
- Études de cohorte	Présomption scientifique
<b>Niveau 3</b>	<b>C</b>
- Études cas-témoins	
<b>Niveau 4</b>	
- Études comparatives comportant des biais importants	Faible niveau de preuve
- Études rétrospectives	
- Séries de cas	

Des propositions d'études et d'actions futures ont été formulées par le groupe de travail.

## II. RECHERCHE DOCUMENTAIRE

### II.1. Sources d'informations

#### Bases de données bibliographiques automatisées :

- Medline (*National library of medicine*, États-Unis) ;
- Embase (Elsevier, Pays-Bas) ;
- Pascal (CNRS-INIST, France).

#### Autres sources :

- *Cochrane Library* (Grande-Bretagne) ;
- *National guideline clearinghouse* (États-Unis) ;
- HTA Database (*International network of agencies for health technology assessment - INAHTA*) ;
- sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- BDSP (Banque de données en santé publique, Rennes) ;
- Internet : moteurs de recherche.

La recherche a été limitée à 1997 et a porté sur les types d'études ou sujets définis lors du comité d'organisation avec le chef de projet.

## II.2. Stratégie de recherche

La stratégie d'interrogation de Medline, Embase et Pascal précise les termes de recherche utilisés pour chaque sujet ou type d'étude et la période de recherche. Les termes de recherche sont soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MESH pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ».

Une présentation synthétique sous forme de tableau reprend les étapes successives et souligne les résultats en termes de :

- nombre total de références obtenues ;
- nombre d'articles analysés ;
- nombre d'articles cités dans la bibliographie finale.

**Tableau 1.** Stratégie de recherche documentaire.

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période de recherche
<b>Recommandations</b>		1997-2003
Étape 1	<i>asthma</i>	
ET		
Étape 2	<i>Guideline*</i> OU <i>Practice guideline</i> OU <i>Health planning guideline</i> OU <i>Recommendation [titre]</i> OU <i>Consensus development conference</i> OU <i>Consensus development conference, NIH</i> OU <i>Consensus conference [titre]</i> OU <i>Consensus statement [titre]</i>	
<b>Méta-analyses, revues de littérature</b>		1997-2003
Étape 1		
ET		
Étape 3	<i>Meta analysis</i> OU <i>Review literature</i> OU <i>Literature review</i> OU <i>Systematic review</i>	
<b>Prise en charge thérapeutique dans le suivi</b>		1997-2003
Étape 1		
ET		
Étape 4	<i>Management</i> (dans le titre) Ou [( <i>Therapy</i> OU <i>Drug therapy</i> OU <i>Rehabilitation</i> ) ET <i>Follow up</i> OU <i>Follow-up studies</i> OU <i>Follow*</i> ]	
<b>Programmes de soins pour les patients asthmatiques</b>		1997-2003
Étape 1		
ET		
Étape 5	<i>Self management program</i>	
<b>Examens respiratoires dans le suivi</b>		1997-2003
Étape 1		
ET		
Étape 6	( <i>Peak expiratory flow rate</i> OU <i>Expiratory flow rate</i> OU <i>Forced expiratory flow rates</i> OU <i>Forced expiratory volume</i> OU <i>Bonchial hyperreactivity</i> OU <i>Respiratory function tests</i> OU <i>Respiratory sound*</i> OU <i>Spirometry</i> ) ET ( <i>Follow up</i> OU <i>Follow-up studies</i> OU <i>Follow*</i> )	
<b>Examen physique dans le suivi</b>		1997-2003
Étape 1		
ET		
Étape 6	( <i>Physical examination</i> OU <i>Clinical examination</i> ) ET ( <i>Follow up</i> OU <i>Follow-up studies</i> OU <i>Follow*</i> )	

<b>Examens radiographiques</b>	1997-2003
Étape 1	
ET	
Étape 7	<i>Mass Chest X-ray</i>
<b>La compliance du patient</b>	2000-2003
Étape 1	
ET	
Étape 8	<i>Patient compliance</i> OU <i>Patient acceptance of health care</i> OU <i>Patient education</i>
<b>Le « contrôle » de l'asthme dans le suivi</b>	1997-2003
Étape 9	<i>Asthma control</i>
<b>Les questionnaires de qualité de vie</b>	1997-2003
Étape 1	
ET	
Étape 10	<i>Quality of life</i> ET Questionnaire OU Juniper E (en auteur)
<b>La rhinite</b>	1997-2003
Étape 1	
ET	
Étape 11	<i>Rhinitis</i> ET ( <i>Follow up</i> OU <i>Follow-up studies</i> OU <i>Follow*</i> )
<b>La littérature française</b>	1993-2003
Étape 1	<i>Asthm*</i>
ET	
Étape 12	<i>Control*</i> OU Suivi OU Surveillance
	<b>Nombre total de références obtenues</b>
	<b>2 957</b>
	<b>Nombre total d'articles analysés</b>
	<b>696</b>
	<b>Nombre d'articles cités</b>
	<b>296</b>

## ARGUMENTAIRE

---

### I. INTRODUCTION

L'asthme est une maladie bronchique chronique, réversible et variable dans le temps. Le diagnostic étant fait, la stratégie thérapeutique initiale mise en place, un suivi régulier s'impose.

Chaque consultation devient un temps de négociation, non seulement pour expliquer et comprendre la maladie et évaluer au plus juste l'état de santé actuel, mais aussi pour argumenter le traitement. Un véritable partenariat s'établit et va se renforcer au fil du temps (1). La stratégie va en effet s'affiner au fur et à mesure que le malade ira mieux ou moins bien, que les facteurs étiologiques (en particulier allergiques et environnementaux) seront mieux pris en compte, que les traitements seront pris ou non. La variabilité de la maladie au cours du temps impose des réévaluations régulières et donc – parfois – des modifications stratégiques.

Les concepts médicaux ont évolué au cours de la dernière décennie. Celui de contrôle de l'asthme devient central dans le raisonnement. C'est un objectif majeur à atteindre. La sévérité devient un concept plus général, caractérisant le phénotype de l'asthmatique sur le long terme. Une définition simple peut en être proposée. Il s'agit de la pression thérapeutique nécessaire pour obtenir de manière durable un contrôle satisfaisant ou optimal de la maladie. Le traitement est adapté lors de chaque consultation en fonction du niveau de contrôle obtenu. Ce traitement se fonde essentiellement sur les corticostéroïdes inhalés et les bêta-2 à longue durée d'action et sur leur association. Un contrôle de l'asthme est possible, mais un grand nombre de malades ne satisfont pas les critères. La qualité de vie s'est nettement améliorée au cours des 10 dernières années. Le nombre d'hospitalisations a diminué. Il est prouvé que les corticostéroïdes diminuent la mortalité due à l'asthme. Mais le taux de mortalité (en France) ne se modifie pas.

Il est donc important d'accentuer les efforts. Un certain nombre de pistes ont été identifiées dans le Plan Asthme publié par le ministère de la Santé en 2002 (<http://www.sante.gouv.fr/hm/actu/asthme/>). Parmi celles-ci, des recommandations pour la pratique (RPC) concernant le suivi de l'asthme ont été identifiées comme importantes. Il est en effet encore assuré de manière trop aléatoire.

Ce document a été conçu et réalisé selon la méthodologie classique des RPC de l'Anaes. Il couvre un champ relativement large. Des choix ont dû être faits. En particulier le suivi de la femme enceinte n'a pas été considéré de manière spécifique. L'asthme professionnel a par contre été inclus car il offre un modèle intéressant pour le raisonnement. Le poids des conséquences socio-économiques est par ailleurs très important dans cette population. Enfin le ministère de la Santé, les sociétés de pneumologie de langue française et de médecine du travail ont engagé une campagne de sensibilisation sur ce thème. Il était donc important de faire le point de la littérature sur ce sujet précis. Mais il est clair que des sujets aussi importants que l'allergie (évaluation, prévention, désensibilisation pour ne citer que quelques points particuliers mais majeurs) n'ont pas été abordés.

La stratégie de prise en charge de l'asthmatique se fonde sur un trépied, à savoir la pharmacopée, l'éducation thérapeutique et l'éviction des facteurs déclenchants, en particulier environnementaux.

C'est au prix d'une coordination des soins, régulièrement mise à jour, que l'asthmatique pourra bénéficier d'une qualité de vie très acceptable, bien souvent excellente.

## **II. COMMENT DÉFINIR LE CONTRÔLE DE L'ASTHME ET SUR QUELS ÉLÉMENTS L'ÉVALUER ?**

### **II.1. Le concept de contrôle de l'asthme**

#### II.1.1. Lexique

Contrôle est un mot d'origine française qui, selon le dictionnaire Larousse et le dictionnaire historique de la langue française, vient du « contre-rôle », utilisé par l'armée. Le mot désigne un registre (rôle) tenu en double, l'un servant à vérifier l'autre (2).

Les Anglais en ont fait évoluer le sens : vérification, puis surveillance, et enfin maîtrise. Contrôle de l'asthme est la traduction de « *control* » utilisé dans la littérature anglaise. Le terme de maîtrise de l'asthme est utilisé par les auteurs canadiens francophones. Par souci de cohérence avec le document relatif à l'éducation du patient asthmatique publié par l'Anaes en 2001 (1) et de simplicité, le terme de contrôle a été conservé.

Les termes suivants méritent d'être définis : sévérité, contrôle, gravité, exacerbations et crises (1,3).

La sévérité tient compte de l'histoire de la maladie sur une période plus ou moins longue : 6 à 12 mois. Le niveau de sévérité est fondé sur l'importance des symptômes, le niveau de perturbation des paramètres fonctionnels et sur les paramètres thérapeutiques. La sévérité peut se définir par le niveau de pression thérapeutique nécessaire pour obtenir un contrôle durable de la maladie.

Le contrôle de la maladie renvoie à l'appréciation des événements (cliniques, fonctionnels et thérapeutiques) sur une période plus courte (7 à 30 jours). Le terme contrôle est synonyme de « maîtrise » de la maladie et reflète d'un certain point de vue « l'activité » de la maladie sur quelques semaines. Les paramètres qu'il inclut sont discutés ci-dessous.

La gravité représente l'état clinique à un moment donné et apprécie les événements relatifs à la maladie asthmatique sur quelques heures, au plus quelques jours. Cela se reflète dans le terme d'asthme aigu grave.

Une exacerbation (autrefois appelée attaque d'asthme) est un épisode de dégradation progressive, sur quelques jours, d'un ou plusieurs signes cliniques, ainsi que des paramètres fonctionnels d'obstruction bronchique. Une exacerbation est dite grave quand elle nécessite une corticothérapie *per os* ou si le débit expiratoire de pointe (DEP) a chuté de plus de 30 % au-dessous des valeurs initiales pendant 2 jours successifs (4).

La crise est définie par un accès paroxystique de symptômes de durée brève. Elle correspond à la description classique faite par Laennec (5). Elle peut être de gravité variable.

## II.1.2. Le contrôle dans les recommandations internationales

Selon les recommandations internationales du GINA (*Global Initiative for Asthma*) (6), le contrôle de l'asthme est un objectif majeur du traitement et se définit par :

- le minimum de symptômes (idéalement aucun), surtout nocturnes ;
- le minimum d'exacerbations (idéalement aucune) ;
- l'absence de recours inopiné aux soins ;
- l'utilisation minimale de bêta-2 mimétiques d'action rapide et de courte durée (idéalement aucun) ;
- l'absence de limitation de l'activité quotidienne incluant l'exercice ;
- la faible (< 20 %) variation circadienne du débit expiratoire de pointe (DEP) ;
- un DEP normal (voisin de la théorique) ;
- un minimum d'effets secondaires des médicaments.

Les recommandations de la BTS (*British Thoracic Society*) (7) retiennent les critères de contrôle suivants :

- minimum de symptômes durant la journée et la nuit ;
- utilisation minimale de bêta-2 mimétiques d'action rapide et de courte durée ;
- absence d'exacerbation ;
- absence de limitation de l'activité physique ;
- fonction respiratoire normale (en pratique VEMS et ou DEP > 80 % de la théorique ou de la meilleure valeur) ;
- minimum d'effets secondaires des médicaments.

Elles précisent qu'il n'est pas approprié de définir un niveau fixe de fonction pulmonaire ou de contrôle des symptômes à atteindre, car les patients peuvent avoir des objectifs différents et peuvent souhaiter contrebalancer ces objectifs par les effets secondaires ou les inconvénients du traitement nécessaire à l'obtention d'un contrôle parfait.

Les recommandations japonaises proposent les mêmes critères que le GINA à la différence près qu'elles mentionnent l'absence de mortalité par asthme et l'absence de recours à une corticothérapie par voie générale (8).

Dans les recommandations canadiennes (9), le contrôle optimal (ou excellent) de l'asthme est défini par l'absence de symptômes, le non-recours à des bronchodilatateurs d'action rapide et de courte durée, et une fonction pulmonaire normale. Conscients de l'impossibilité d'obtenir ce contrôle optimal chez tous les patients asthmatiques, les auteurs proposent de fonder le contrôle sur des critères acceptables (cf. *tableau 1*).

**Tableau 1.** Critères pour le contrôle acceptable de l'asthme d'après les recommandations canadiennes, 1999 (9).

Paramètres	Fréquence ou valeur
Symptômes diurnes	< 4 jours/semaine
Symptômes nocturnes	< 1 nuit/semaine
Activité physique	Normale
Exacerbations	Légères, peu fréquentes
Absentéisme professionnel ou scolaire	Aucun
Utilisation de bêta-2 mimétiques	< 4 doses/semaine
VEMS ou DEP	> 85 % de la meilleure valeur personnelle
Variation nyctémérale du DEP	< 15 %

Le délai retenu pour l'évaluation du contrôle est variable : 7 jours [Juniper *et al.* (10)], 14 jours [recommandations canadiennes (9)] à 1 mois (11). Le délai n'est pas précisé dans les recommandations du GINA, du BTS, et dans les recommandations japonaises.

Le terme de contrôle est employé mais non défini dans les recommandations de l'*Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI – États-Unis) (12), du ministère de la Santé de Singapour (13), dans les recommandations nordiques communes (Danemark, Finlande, Islande, Norvège, Suède) (14).

Plusieurs auteurs (2,15) ont souligné l'utilisation de critères différents pour apprécier le contrôle de la maladie asthmatique selon que l'on est à la place du patient, du médecin ou des organismes payeurs.

Dans une étude observationnelle transversale, une équipe canadienne (15) a comparé les paramètres utilisés par les médecins et les patients asthmatiques pour déterminer si le contrôle était acceptable. Les médecins (n = 183, 74 % de généralistes) ont évalué des patients (n = 856) présentant un asthme persistant léger à modéré non contrôlé en l'absence de traitement anti-inflammatoire, selon les critères canadiens cités ci-dessus. Les médecins et les patients ont évalué le contrôle de l'asthme sur une échelle allant de 1 (très faible) à 5 (très bon). Les médecins ont également indiqué les paramètres qu'ils retenaient pour évaluer le contrôle de la maladie asthmatique. Bien que la totalité des cas corresponde à des asthmes non contrôlés selon les critères des *guidelines*, 66,2 % des patients et 43,3 % des médecins ont déclaré que les symptômes étaient bien contrôlés. Les auteurs observaient que les médecins adoptaient des critères variables pour mesurer le contrôle et que ces critères ne concordaient pas toujours avec les recommandations des sociétés savantes. Dans cette étude le VEMS était mesuré par les médecins dans 10 % des cas et le DEP dans 18 % des cas.

**Conclusion :** le contrôle est un concept qui fait référence à l'évolution de la maladie sur une durée de une à quelques semaines. Il existe une variabilité importante entre médecins concernant les critères utilisés pour l'apprécier. Différents modes d'appréciation du contrôle de l'asthme sont proposés dans les recommandations analysées. Ils reposent tous sur un accord professionnel. Selon ces recommandations, le contrôle est évalué à l'aide de différents critères cliniques faisant référence aux symptômes et à leur fréquence, au retentissement de la maladie sur la vie quotidienne, au recours aux traitements de la crise, à des critères fonctionnels (DEP ou VEMS) et pour certains à la tolérance du traitement. Certains se contentent de définir les items permettant d'évaluer le contrôle, avec pour corollaire la notion de contrôle optimal si tous les items sont satisfaits. D'autres

proposent la notion de contrôle acceptable en fournissant les valeurs correspondantes pour chaque item.

Nous allons analyser dans la suite du document chacun de ces items, cliniques, fonctionnels et biologiques. Nous critiquerons les scores publiés pour enfin proposer une définition du contrôle de l'asthme fondée sur un score composite et définir la place de son appréciation dans le suivi du patient asthmatique.

## II.2. Place de l'examen clinique

Les données ci-dessous reposent sur l'analyse des recommandations existantes et sur l'avis du groupe de travail.

### II.2.1. Signes physiques et fonctionnels à rechercher au cours du suivi

L'asthme est une maladie chronique dont la définition est essentiellement clinique (6). Il se traduit par des symptômes de brève durée (quelques heures) dont l'archétype est la crise classique décrite par Laennec, survenant par accès avec des sibilants, plus souvent nocturnes que diurnes, résolutifs spontanément ou avec un traitement (1).

#### — *Les signes cliniques bronchiques*

Les symptômes retenus dans les recommandations internationales (6,7,9,12,13,16) sont :

- la toux ;
- la dyspnée ;
- les sibilances (respiration sifflante) ;
- l'oppression thoracique ;
- l'expectoration.

Il peut y avoir un ou plusieurs symptômes. L'absence de symptômes au moment de l'examen est possible.

#### — *Modalités de survenue*

Ces symptômes sont caractérisés par :

- la variabilité ;
- la réversibilité ;
- la prédominance nocturne ;
- le caractère récidivant ;
- l'existence d'un facteur déclenchant possible : allergène, irritant (tabac, pollution), exercice, froid, infections des voies aériennes, allergie alimentaire, médicaments (notamment bêta-bloquants, aspirine) ;
- l'association possible à de l'eczéma, à une conjonctivite, à une rhino-sinusite.

La coexistence d'une rhino-sinusite avec l'asthme est estimée entre 65 et 80 % (1,17). Il a été montré que la rhino-sinusite altérerait de manière importante la qualité de vie (18). La recherche de signes de rhino-sinusite apparaît donc nécessaire dans le suivi.

## II.2.2. Place de l'examen physique

Du fait de la variabilité de l'asthme, l'examen physique peut être normal. Sa place pour détecter une obstruction bronchique est faible (19). Selon les recommandations existantes, le signe physique le plus pertinent est la présence de sibilants (6,7,9,12,13,16), c'est-à-dire d'anomalies auscultatoires expiratoires sonores aiguës caractéristiques.

Les déformations thoraciques (aspect en tonneau, en carène, protrusion du sternum) indiquent un asthme sévère, mal contrôlé (20).

Le recueil du poids et le calcul de l'index de masse corporelle, de la fréquence respiratoire, du pouls, de la saturation en oxygène peuvent être des éléments instructifs.

Nous avons identifié 2 articles s'intéressant à l'examen clinique pour détecter une obstruction bronchique (21,22). Dans l'étude de Badgett *et al.* (22), la prévalence des anomalies auscultatoires était de 69 %. La sensibilité de l'auscultation (présence de sibilants) pour détecter (analyse univariée) une obstruction bronchique des voies aériennes (VEMS < 80 % de la théorique ou VEMS/CVF < 0,7) était de 6 %, la spécificité était de 99 %, la valeur prédictive positive était de 88 %, la valeur prédictive négative de 66 %, le coefficient kappa était de 0,5 (n = 88, 4 examinateurs internistes, 343 examens cliniques évaluables). Le second article (21) est une revue de la littérature (19 articles 1964-1993) sur la capacité de l'examen clinique à prédire une obstruction bronchique (VEMS/CVF < 75 %). Le kappa pour la présence de sibilants était de 0,43 à 0,93. la sensibilité était de 10 à 50 %.

**Au total**, la capacité de l'examen physique à détecter une obstruction bronchique est faible. L'absence de sibilants n'exclut pas la présence d'une obstruction bronchique.

## II.3. Place du débit expiratoire de pointe (DEP) dans le suivi

Des rappels sur la définition, les exigences techniques et les conditions de réalisation du DEP sont fournis en annexe I.

### II.3.1. Utilisation et observance du DEP

Une étude descriptive réalisée en France en région Centre en 2002 (23) concernait des patients consommateurs de bêta-2 mimétiques d'action rapide et de courte durée d'action âgés de 16 à 55 ans (n = 731). Cent patients (soit  $14,5 \pm 2,6$  % de l'effectif de la cohorte) possédaient un DEP et 55 l'utilisaient occasionnellement sans plus de précision sur la fréquence.

Une étude prospective canadienne s'est intéressée à l'observance de la mesure du DEP à domicile (24). Un sous-groupe de patients participant à une étude contrôlée randomisée sur un programme d'éducation a été retenu. Il leur a été demandé de noter sur un carnet journalier leur DEP matin et soir pendant 12 mois. Dans le cadre du programme d'éducation, il leur a été remis un plan d'autogestion fondé sur le DEP. Le DEP (VMX monitor, Clement Clarke ; Ohio) était muni d'une mémoire de 3 mois. L'observance mensuelle était calculée en divisant le nombre de lectures de DEP enregistré par 60. Une valeur supérieure ou égale à 50 % était considérée comme une bonne observance. Dans cette étude l'observance était de 63 % le premier mois, de 50 % à 6 mois et de 33 % à 12 mois.

Lors d'une étude prospective sur les coûts de l'asthme Godard *et al.* (25) retrouvaient un taux de mesure du DEP qui croissait en fonction de la sévérité : 22 % pour les asthmes intermittents, 37 % pour les asthmes légers, 52 % pour les asthmes modérés et sévères.

**Au total**, peu de patients disposent d'un DEP et l'utilisent régulièrement. À moyen et long terme, les mesures sont effectuées de plus en plus rarement. Il semble que les malades les plus sévères l'utilisent plus.

### II.3.2. Intérêt du DEP à domicile

Les publications identifiées étudient l'intérêt du DEP dans le cadre de plans d'action.

#### **Plan d'action écrit fondé sur les symptômes versus plan d'action écrit fondé sur le DEP**

Dans une revue systématique de la littérature publiée en 2003 réalisée par la collaboration *Cochrane Library* (26), il est rapporté 6 études contrôlées randomisées (27-32) comparant un programme d'autogestion écrit fondé sur le DEP à un même programme fondé sur les symptômes.

L'efficacité des programmes d'autogestion était similaire selon qu'ils étaient fondés sur les symptômes ou sur le DEP. L'efficacité était jugée sur le recours à l'hospitalisation, les consultations aux urgences et les consultations inopinées. Une étude (27) mettait en évidence une supériorité des plans d'autogestion fondés sur les symptômes en ce qui concerne le recours à une corticothérapie par voie générale. Les visites aux urgences étaient diminuées dans une étude (30) dans le groupe DEP comparé au groupe symptômes.

La revue systématique de la littérature sur la période 1980-2000 produite par l'*Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) (33) conclut que « les données disponibles ne permettent pas de conclure quant à la supériorité d'un plan d'action fondé sur le DEP par rapport à un plan d'action fondé sur les symptômes ».

**Au total**, la supériorité d'un plan d'action fondé sur le DEP par rapport à un plan d'action fondé sur les symptômes n'est pas démontrée. L'utilité du DEP ne peut cependant pas être exclue du fait du manque de puissance des études et du manque d'étude évaluant le DEP hors plan d'action. Il n'existe donc pas de preuve permettant de préconiser son utilisation systématique chez tous les patients. Le groupe de travail rappelle que la mesure du DEP pourrait être utile pour certains malades, notamment chez les sujets asthmatiques les plus mal contrôlés, les plus sévères, en particulier ceux qui ont une mauvaise perception de leurs symptômes.

**Tableau 2.** Plan d'action écrit fondé sur les symptômes *versus* plan d'action écrit fondé sur le DEP.

Auteur, année	Caractéristiques des patients inclus	DEP utilisé	Type d'étude	N	Durée (mois)	Résultats
<i>The Grassic study</i> , 1994 Grande-Bretagne (34)	Asthmatiques > 16 ans réversibilité > 20 % de la fonction respiratoire sous traitement ambulatoire	<i>Mini-Wright</i>	Prospective randomisée Comparaison autogestion à domicile en fonction du DEP et suivi conventionnel	458 DEP = 230 Contrôle = 228	12	Absence de différence dans les 2 groupes en termes de : fonction respiratoire, utilisation de bronchodilatateurs, corticoïdes inhalés, oraux de consultations, d'hospitalisations, d'amélioration des symptômes. En analyse de sous-groupe recours plus élevé à la corticothérapie orale chez persistant sévère dans le groupe DEP
<i>Côté et al.</i> , 1998 Canada (24)	Asthmatiques modérés à sévères sous corticoïdes inhalés participant à un programme d'éducation	VMX monitor	Prospective Évaluation de l'observance du DEP à domicile (prise du DEP matin et soir)	26	12	Observance 63 % le premier mois Observance 50 % à 6 mois Observance 33 % à 12 mois
<i>Charlton et al.</i> , 1990 Grande-Bretagne (27)	Courrier envoyé aux asthmatiques ayant un traitement prophylactique suivi dans une clinique pneumologique	<i>Mini-Wright</i>	Étude contrôlée randomisée	115 DEP : 51 Symptômes : 64	12	Réduction des consultations, des corticoïdes oraux, du recours aux nébulisations de salbutamol après éducation sans différence de gain suivant une gestion par le DEP ou les symptômes (commentaire : pas d'information sur la sévérité de l'asthme)
<i>Cowie et al.</i> , 1997 Canada (30)	Adultes et adolescents ayant reçu un traitement en urgence dans les 12 mois	<i>Mini-Wright</i>	Étude contrôlée randomisée	139 I1 : (DEP) 46 I2 : (symptômes) 45 C : 48	6	Diminution significative des consultations en urgence dans le groupe DEP (p = 0,006)
<i>Turner et al.</i> , 1998 Canada (31)	Asthmatiques 18-55 ans Asthme sévère à modéré	ND	Étude contrôlée randomisée	92 I1 : plan d'action écrit avec DEP I2 : plan d'action écrit avec symptômes	6	Amélioration du VEMS, du score de symptômes, de l'hyperactivité bronchique, (PC 20 metacholine), et qualité de vie dans les 2 groupes. Diminution plus importante des consultations inopinées dans le groupe DEP (commentaire : observance au plan d'action = 52 % dans groupe symptômes contre 65 % dans groupe DEP)
<i>Ignacio-Garcia et Gonzales-Santos</i> , 1995 Espagne (35)	Asthmatiques diagnostiqués depuis plus de 2 ans 14-65 ans	<i>Mini-Wright</i>	Étude prospective contrôlée randomisée	94 (24 perdus de vue) I : éducation thérapeutique + plan d'action écrit C : prise en charge habituelle (symptômes, spirométrie) avec cs si aggravation	7	Diminution de morbidité (absentéisme, attaque d'asthme, antibiothérapie, consultations aux urgences) dans le groupe I

**Tableau 2 (suite).** Plan d'action écrit fondé sur les symptômes *versus* plan d'action écrit fondé sur le DEP.

Auteur, année	Caractéristiques des patients inclus	DEP utilisé	Type d'étude	N	Durée (mois)	Résultats
Adams <i>et al.</i> , 2001 Australie (32)	Asthme modéré à sévère, « bons percepteurs de leur obstruction »	<i>Mini-Wright</i>	Étude prospective contrôlée randomisée	134	12	Diminution significative dans les 2 groupes (symptômes et DEP) des hospitalisations, des visites aux urgences, de l'absentéisme scolaire et professionnel et de la PD20 histamine Pas de différence significative dans les 2 groupes
Ayres et Campbell, 1996 Grande-Bretagne (28)	Asthmatiques > 17 ans une exacerbation dans les 6 mois précédant l'étude au moins 3 réveils nocturnes/sem., traitement de fond depuis plus de 3 mois (corticoïde inhalé ou cromone)	<i>Mini-Wright</i>	Étude contrôlée randomisée Évaluation de l'efficacité et de l'acceptabilité d'un self-management basé sur DEP comparé aux symptômes	50	6	Pas de différence en termes de morbidité (gêne diurne, nocturne, activité) fonction respiratoire dans les 2 groupes Acceptabilité idem

**Plan d'action écrit utilisant le DEP versus prise en charge médicale seule, tous les patients bénéficiant d'une éducation thérapeutique structurée**

La revue systématique de l'AHRQ (33) dénombre 5 études (1 019 patients) (28-30,34,36) comparant un groupe de patients utilisant le DEP au sein d'un plan d'action écrit à un groupe contrôle recourant à une prise en charge médicale seule. L'étude de plus grand effectif (n = 569) est la *Grampian Asthma Study of Integrated Care* (Grassic) (34) conduite en Grande-Bretagne.

Dans l'étude de Cowie *et al.* (30), il existait une diminution des visites totales aux urgences dans le groupe plan d'action écrit fondé sur le DEP (p = 0,002). Dans l'étude Côté *et al.* (29) il n'y avait pas de différence dans le nombre moyen de visites aux urgences par patient ni dans le nombre moyen d'hospitalisations par patient. L'étude Grassic (34) ne mettait pas en évidence de différence dans le nombre moyen d'hospitalisations dans les 2 groupes. Dans les études de Jones *et al.* (36) et Grassic (34) il n'y avait pas de différence sur le nombre de patients recourant à une consultation inopinée ni sur le nombre moyen de consultations pour asthme par patient et par an. Deux études [Jones *et al.* (36) et Côté *et al.* (29)] rapportaient le taux d'absentéisme professionnel ou scolaire et ne retrouvaient pas de différence significative.

Dans les 4 études [Jones *et al.*(36), Ayres et Campbell (28), Grassic (34), Côté *et al.* (29)] rapportant le changement dans la fréquence ou l'intensité des symptômes, il n'y avait pas de différence significative. Il en était de même pour la fonction respiratoire dans les 2 groupes [Jones *et al.* (36), Ayres et Campbell (28)].

**Au total**, aucune des 5 études ne trouve de différences en termes de recours au système de santé, de symptômes et de fonction respiratoire. Une étude sur 5 mettait en évidence une différence statistiquement significative en faveur du groupe plan d'action fondé sur le DEP comparé à la prise en charge médicale seule. Cette différence concernait uniquement le nombre total de consultations en urgence. Les auteurs soulignent que les études analysées présentent de nombreux défauts et manquent de puissance pour affirmer qu'il n'y a pas de bénéfice à utiliser un plan d'action utilisant le DEP.

**Conclusion :** les données de la littérature ne permettent pas de conclure quant à l'intérêt de l'utilisation du DEP au cours du suivi dans le cadre de plan d'action du fait du manque de puissance des études disponibles. Aucune littérature n'a été identifiée concernant l'intérêt du DEP hors plan d'action au cours du suivi et lors de son utilisation au cabinet du médecin. Ces données n'excluent pas pour autant que la mesure du DEP soit utile notamment dans certains sous-groupes de malades ayant une mauvaise perception de leurs symptômes.

#### **II.4. Place des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) dans le suivi**

Des rappels concernant les EFR sont fournis en annexe II.

Les recommandations de l'Andem (1995) proposaient la pratique d'EFR (en particulier courbe débit-volume) dans le suivi de l'asthme sans consensus professionnel sur la fréquence et le type de test à réaliser (37).

La littérature a été analysée en axant la recherche sur la mesure des volumes pulmonaires et des débits ventilatoires forcés dans le suivi.

Certains arguments permettent d'évaluer l'intérêt des EFR dans le suivi des asthmatiques. Ils sont développés ci-dessous. L'intérêt de la mesure régulière du VEMS est abordé dans un premier temps. Sera ensuite évalué l'intérêt de mesurer le volume résiduel et de rechercher une maladie des petites voies aériennes.

#### II.4.1. Pourquoi mesurer le VEMS ?

##### — *Mesure objective de l'obstruction bronchique*

Analyse des recommandations existantes

La pratique de la spirométrie lors du diagnostic d'asthme est proposée dans les recommandations suivantes :

- canadiennes (VEMS, VEMS/CVF) (9) ;
- nord-américaines (VEMS, CVF) (38,39) ;
- britanniques (VEMS, CVF) (7) ;
- nord-européennes (VEMS, CVF, test de réversibilité au bêta-2) (14) ;
- de Singapour (spirométrie sans précision) (13) ;
- japonaises (VEMS) (8).

Toutes ces recommandations retiennent la nécessité d'une mesure objective de l'obstruction bronchique au cours du suivi. Seules les recommandations canadiennes et de la BTS mentionnent spécifiquement la réalisation d'un VEMS dans ce cadre sans en préciser le rythme souhaitable. Le niveau de preuve retenu pour les recommandations canadiennes est 3 et les recommandations britanniques sont fondées sur un accord professionnel.

Intérêt d'une mesure objective

##### *Existe-t-il une corrélation entre les symptômes et l'obstruction bronchique ?*

Les symptômes cliniques sont un des éléments essentiels du diagnostic et du suivi de l'asthme. La corrélation entre les symptômes ressentis par le patient et le degré d'obstruction bronchique (VEMS, DEP) mérite à cet égard d'être évaluée car une mauvaise corrélation serait un argument en faveur de la réalisation d'examen complémentaires systématiques.

Dans une revue systématique de la littérature (Medline, Embase, Currents Contents 1966-1998), Ståhl (40) reprend les données de 20 articles (12 chez l'adulte et 8 chez l'enfant et/ou l'adolescent). Dans 15 articles sur 20, il n'y avait pas ou peu de corrélations entre les symptômes et le degré d'obstruction bronchique. Cinq études retrouvaient une corrélation statistiquement significative entre le calibre des voies aériennes et les symptômes.

Quatre articles (3 ne trouvant pas de corrélation, 1 trouvant une corrélation) ont été exclus : une revue générale, un article concernant des enfants de moins de 12 ans et 2 articles ayant un effectif inférieur à 15 patients.

La première étude (41) retrouvait une corrélation ( $r = -0,6$ ,  $p < 0,001$ ) entre le VEMS, l'incapacité professionnelle et la sévérité de l'asthme (score basé sur des indices cliniques). Dans cette étude, il n'existait qu'un item (fréquence des symptômes actuels d'asthme) sur les symptômes respiratoires.

Dans la deuxième étude (42), la sévérité de l'asthme était appréciée par un questionnaire (*Monash Respiratory Questionnaire*). Ce questionnaire était développé par l'un des auteurs et regroupait la fréquence des sibilants, les attaques nocturnes, les attaques d'asthme, les sibilants nocturnes, l'asthme induit par l'exercice et la dyspnée. Les scores de sévérité de l'asthme étaient corrélés avec l'utilisation de médicaments dit de recours et la dose quotidienne de corticoïdes inhalés mais pas avec le VEMS ou la capacité vitale forcée.

La troisième étude (43) comparait le DEP et les symptômes. La fréquence des symptômes était appréciée par une échelle allant de 0 (pas de symptômes depuis 3 mois) à 4 (réveil plus d'une fois par semaine à cause de l'asthme). Il existait une corrélation statistiquement significative entre le DEP et les symptômes ( $r = -0,54$ ,  $p < 0,0001$ ).

La quatrième étude (44) comparait 2 types d'échelles évaluant les symptômes. Une échelle (0 à 6) évaluait les symptômes diurnes tels que les symptômes généraux d'asthme, les inconvénients des symptômes d'asthme, la fréquence de la limitation d'activité et la limitation de l'exécution de certaines tâches. L'autre échelle évaluait les symptômes nocturnes (0 à 3). Cet article retrouvait une forte corrélation entre les changements dans les échelles de symptômes et le VEMS/DEP.

Les 12 autres études ne trouvaient pas de corrélation entre une mesure objective de l'obstruction bronchique comme le DEP ou le VEMS et les symptômes (appréciation subjective).

Au terme de cette revue de la littérature, il est difficile de porter une conclusion sur le lien entre les symptômes et l'obstruction bronchique du fait des résultats contradictoires. Le niveau de preuve fourni par la littérature est de niveau 2 (études comparatives non randomisées). Les populations étudiées sont hétérogènes, les questionnaires employés multiples, les effectifs réduits, les durées de suivi variables et les analyses statistiques parfois insuffisantes (intervalle de confiance non précisé). La majorité des études ne retrouve pas de corrélation étroite entre les symptômes et une mesure objective de l'obstruction bronchique (niveau 2).

Sawyer *et al.* (45) ont comparé dans une étude rétrospective les différences en termes de classification selon que l'on utilisait le VEMS ou le DEP en pourcentage de la théorique. Les mesures appariées ( $n = 1\ 198$ ) chez 25 asthmatiques concouraient à une classification identique de sévérité dans seulement 49,9 % des cas. Les divergences de classification étaient particulièrement évidentes dans les asthmes les plus sévères. Les explications avancées par les auteurs en ce qui concerne la non-équivalence entre le DEP et le VEMS étaient un site anatomique différent d'obstruction bronchique identifié par les deux mesures, une technique différente pour la mesure du DEP et pour la mesure du VEMS, un calcul complexe pour obtenir

un pourcentage de la théorique. Il est à noter dans cette étude une prise en compte des critères de sévérité et non de contrôle.

*Détection des sujets mauvais percepteurs*

Rubinfeld et Pain (46) ont étudié la perception des symptômes chez des patients en induisant une bronchoconstriction à la métacholine. Près de 15 % des sujets ayant un VEMS inférieur à 50 % de la théorique ne ressentait aucun symptôme. Ces sujets appelés « mauvais percepteurs » sont à risque d'attaque d'asthme grave du fait de l'impossibilité d'enrayer précocement les crises.

Cette mauvaise perception de la dyspnée a été rapportée par Kikuchi *et al.* (47). Dans cette étude comparative, les asthmatiques ayant eu un asthme presque fatal (définis comme ayant bénéficié d'une ventilation artificielle ou ayant eu des troubles de la conscience ou une hypercapnie) avaient une réponse ventilatoire à l'hypoxie et une pression d'occlusion plus basses que les asthmatiques sans antécédents d'asthme presque fatal ( $p < 0,004$ ). Les sujets avaient un VEMS supérieur à 80 % de la théorique.

Magadle *et al.* (48) ont mesuré prospectivement la perception de la dyspnée chez des sujets asthmatiques stables suivis en ambulatoire. Ils ont utilisé la même technique que dans l'étude de Kikuchi *et al.* (47). La perception de la dyspnée était mesurée en respirant contre une résistance (5, 10, 20 et 30 cm H<sub>2</sub>O) à intervalles de 1 minute. Le sujet indiquait sur une échelle allant de 0 à 10 (échelle de Borg modifiée) l'amplitude de la dyspnée. La normale était la moyenne plus une déviation standard de 100 sujets sains appariés pour l'âge et le sexe. Sur 113 patients, 29 (26 %) avaient une diminution de la perception de la dyspnée. Chez ces mauvais percepteurs, les auteurs ont regardé la mortalité et certains critères de morbidité sur 24 mois. Ils retrouvaient une augmentation significative ( $p < 0,001$ ) du nombre de consultations aux urgences, d'hospitalisations, d'asthme presque fatal et de décès (6 décès contre 1 dans le groupe à perception normale). L'identification des sujets mauvais percepteurs impliquait dans cette étude une technique disponible uniquement dans des centres spécialisés.

Roisman *et al.* (49) ont essayé de savoir s'il existait une relation entre l'inflammation bronchique à éosinophiles et la perception de la bronchoconstriction. La recherche d'une hyperréactivité bronchique à la métacholine, à la bradykinine a été pratiquée chez des asthmatiques légers à modérés. Il a été effectué des fibroscopies bronchiques avec lavage broncho-alvéolaire. Les sujets sans corticothérapie inhalée avaient une bonne perception de la bronchoconstriction induite par la métacholine mais une mauvaise perception de la bronchoconstriction induite par la bradykinine. Chez les sujets sous corticoïdes inhalés (2 000 µg par jour de flunisolide) la perception de la bronchoconstriction était bonne quel que soit l'agoniste utilisé. La perception de la bronchoconstriction pourrait être liée à l'inflammation bronchique. L'inflammation à éosinophiles jouerait un rôle important en réduisant la perception de la bronchoconstriction. Le traitement anti-inflammatoire par corticoïdes inhalés modifierait cette perception de la bronchoconstriction.

**Tableau 3.** Corrélation entre symptômes et obstruction bronchique.

Auteur, année	Symptômes	Obstruction bronchique	n	Durée	Statistiques	Corrélation
<b>Apter et al.</b> , 1994 (50)	Toux, sibilants, gêne respiratoire, dyspnée	DEP	13	9 semaines	r = -0,59-0,27 p = 0,00001-0,12	Non
<b>Bailey et al.</b> , 1992 (51)	ND	VEMS	199	1 jour	r = -0,21 p < 0,01	Non
<b>Blanc et al.</b> , 1993 (41)	Fréquence des symptômes	VEMS	56	1 j + 1 j (2 j plus tard)	r = -0,6 p < 0,0001	Oui
<b>Boulet et al.</b> , 1991 (52)	Dyspnée, toux, gêne respiratoire, expectoration	DEP	26	4 semaines	8 patients r = 0,685-0,842 18 patients sans corrélation p < 0,001-0,004	Non
<b>Carswell et al.</b> , 1990 (53)	Symptômes diurnes et nocturnes	DEP	86	1 semaine	r = -0,2 NS r = -0,33 p = 0,05	Non
<b>Foo et Sly</b> , 1991 (54)	Symptômes diurnes et nocturnes	DEP VEMS	100	2 semaines	r = 0,16 vs VEMS, NS r = 0,3 vs DEP, NS	Non
<b>Hewson et al.</b> , 1996 (55)	Symptômes diurnes et nocturnes	DEP VEMS	27	1 j	11 patients r = 0,3 vs VEMS IC 0,16-0,47	Non
<b>Linna</b> , 1996 (56)	Symptômes diurnes et nocturnes	DEP	65	3 semaines	r = -0,25, p = 0,06	Non
<b>Molema et al.</b> , 1989 (57)	Dyspnée, sibilants, toux	DEP	14	6 semaines	r = 0,27, NS	Non
<b>Morris et al.</b> , 1996 (42)	<i>Monash Respiratory Questionnaire</i> (incluant sibilants, réveils nocturnes, dyspnée)	DEP à domicile	72	2 semaines	r = 0,34 vs variabilité du DEP IC 0,09-0,53	Oui
<b>Peiffer et al.</b> , 1992 (58)	Dyspnée	DEP	33	10 j	r = 0,04 (groupe carbachol), NS r = 0,14 (groupe salbutamol), NS	Non

**Tableau 3 (suite).** Corrélation entre symptômes et obstruction bronchique.

Auteur, année	Symptômes	Obstruction bronchique	n	Durée	Statistiques	Corrélation
<b>Quirk et Jones,</b> 1990 (59)	29 items sur symptômes	VEMS	40	1 j	1 symptôme sur 29 corrélé au VEMS, $p = 0,01$	Non
<b>Reddel et al.,</b> 1995 (43)	1 symptôme	DEP	46	3 mois	$r = -0,54, p < 0,0001$	Oui
<b>Santanello et al.,</b> 1997 (44)	Agenda journalier diurne et nocturne	DEP	A : 239 B : 107	A : 6 semaines B : 4 semaines	Jour A : $r = -0,49$ (-0,58 à -0,38) Nuit A : $r = -0,32$ ; (-0,53 à -0,20) Jour B : $r = -0,38$ (-0,43 à -0,20) Nuit B : $r = -0,51$ (-0,64 à -0,35)	Oui
<b>Teeter et Bleecker,</b> 1998 (60)	Toux, dyspnée, sibilants, réveils nocturnes, activités	DEP VEMS	67	7,9 semaines	DEP $r = 0,384$ (n = 58) ; $p = 0,0029$ VEMS $r = 0,143$ (n = 70) ; $p = 0,263$	Non
<b>Uwyyed et al.,</b> 1996 (61)	Toux, sibilants, activités, toux nocturne	DEP	28	12 semaines	Patient 1 $r = 0,78$ ; $p = 0,0029$ Patient 2 $r = 0,02$ ; $p = 0,88$	Non

**Conclusion :** la perception de la dyspnée est altérée chez certains asthmatiques. Cette diminution de la perception est potentiellement dangereuse et pourrait expliquer la survenue d'asthme presque fatal. Une des explications avancées est la diminution de la chémosensibilité à l'hypoxie et à l'hypercapnie.

La méthode permettant d'évaluer la perception de la dyspnée chez l'asthmatique est une méthode expérimentale et non disponible en routine. La mesure du VEMS comparé aux symptômes rapportés par le patient est une bonne estimation de la perception adéquate ou non des symptômes par le patient.

— *Mesure du VEMS et modification du suivi*

Chez l'adolescent, une étude australienne (55) s'est intéressée à la concordance entre le contrôle de la maladie apprécié à la fois par le patient et le médecin, et la fonction respiratoire mesurée par la spirométrie (courbe débit-volume). Les résultats étaient considérés comme non concordants lorsque :

- en dehors d'une exacerbation le patient et le médecin considéraient que la maladie était bien contrôlée alors que le VEMS ou le DEM 25-75 étaient inférieurs à 65 % de la théorique, ou à l'inverse le patient et le médecin considéraient que le contrôle était inacceptable alors que la spirométrie était normale ;
- lors d'une exacerbation lorsqu'il n'y avait pas nécessité d'augmenter la corticothérapie inhalée ou d'ajouter une corticothérapie orale alors que le VEMS ou le DEM 25-75 étaient inférieurs à 65 % de la théorique ;
- dans cette étude, la spirométrie modifiait la prise en charge thérapeutique dans 30 % des consultations programmées ou inopinées

— *Indicateur de mortalité*

Dans la pathologie respiratoire chronique et notamment dans la BPCO, le VEMS est un bon indice de mortalité (62). Le VEMS est le principal facteur pronostique dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO) (63,64).

Les données disponibles dans l'asthme sont moins importantes.

Une équipe britannique (65) s'est intéressée à la mortalité sur 10 ans d'une cohorte d'asthmatiques sévères (pas de précision sur les critères d'inclusion). Leurs données suggéraient une relation inverse entre la mortalité et la meilleure valeur de la capacité vitale forcée (CVF) à l'entrée. L'augmentation du risque de décès était de 1,29 (IC 95 % : 1,19-1,39) par déficit de 10 % de la CVF. La majorité des décès n'était pas due à un asthme aigu mais au développement d'une bronchopneumopathie obstructive (20 % de fumeurs chez les hommes, 11 % chez les femmes).

Dans l'asthme [étude rétrospective danoise (66) à partir d'une base de données et avec un recul de 6 ans], le meilleur VEMS était considéré comme un meilleur prédicteur de mortalité que le meilleur DEP. Cette étude rétrospective comporte certains biais comme une mortalité élevée (127 décès sur 491 asthmatiques) et une proportion de fumeurs importante (50 %).

— *Critères de rémission ou de guérison*

Boulet *et al.* (67) ont étudié la fonction respiratoire chez des asthmatiques en rémission depuis plus de 2 ans. L'asthme y était considéré en rémission ou inactif (68) lorsque le patient ne présentait plus de symptômes et ne prenait plus aucun médicament depuis 1 an. Ils retrouvaient comparés à des sujets contrôle une diminution significative du VEMS, du DEM 25-75, du rapport VEMS/CVF. Ils retrouvaient une augmentation significative de la réponse au bronchodilatateurs et à la métacholine. Ces sujets pouvaient donc être considérés comme en fausse rémission. Les auteurs insistent sur l'importance de la mesure des débits expiratoires et la recherche d'une hyperréactivité bronchique pour affirmer la rémission.

— *Déclin du VEMS*

L'équipe de Peter Lange (69) a étudié le déclin du VEMS sur 15 ans chez des asthmatiques issus d'une population urbaine (Copenhague, Danemark). Il s'agissait d'une large cohorte (1 095 asthmatiques sur 17 506 sujets). Le diagnostic d'asthme reposait sur un autoquestionnaire où il était demandé : « Avez-vous de l'asthme ? » Ce mode de diagnostic sous-estime le nombre d'asthmatiques probablement aux dépens des asthmes modérés et intermittents qui ne se considèrent pas malades. Les asthmatiques étaient des adultes (âge supérieur à 20 ans). Dans cette étude, le déclin du VEMS était significativement plus important chez les asthmatiques que dans la population non asthmatique.

Chez les patients ayant eu 3 mesures de leur fonction respiratoire sur 15 ans, le déclin du VEMS était de 38 ml par an *versus* 22 ml par an chez les non-asthmatiques ( $p < 0,001$ ). Cette différence existait chez les tabagiques comme chez les non-tabagiques, chez les hommes comme chez les femmes. Dans cette étude le déclin du VEMS chez les hommes asthmatiques fumeurs (40-59 ans) était de  $- 57,6 \pm 5,8$  ml contre  $- 32,8 \pm 9,1$  ml chez les hommes asthmatiques non fumeurs ( $p < 0,01$ ).

Une étude australienne (70) reposant sur l'analyse de données fonctionnelles rassemblées au cours de 7 enquêtes de santé observait un taux de déclin du VEMS et une fonction pulmonaire de base plus basse ( $p < 0,01$ ) chez les sujets atteints d'asthme ( $n = 92$ ) par rapport aux sujets normaux ( $n = 186$ ). Le déclin du VEMS était en moyenne de 50 ml/an chez les non-fumeurs asthmatiques. Il était de 35 ml/an chez les sujets normaux.

La question soulevée par ces études est : est-il possible d'éviter ce déclin accéléré ? Nous n'avons pas retrouvé d'études montrant que le traitement pharmacologique modifie le déclin du VEMS.

Ulrik *et al.* (71) ont étudié sur 10 ans (143/180 évaluables) le déclin du VEMS chez des sujets asthmatiques selon que leur asthme est intrinsèque (IgE normaux, tests cutanés et RAST négatifs et test de provocation bronchique négatif si doute) ou extrinsèque. Le déclin annuel du VEMS chez les patients avec un asthme intrinsèque est de 50 ml. Les sujets avec un asthme extrinsèque avaient un déclin annuel du VEMS de 22,5 ml. Pour les patients avec un asthme extrinsèque, le déclin était inversement associé avec le VEMS initial ( $p = 0,05$ ) et avec la nécessité d'un traitement par corticoïdes ( $p = 0,002$ ). Cette constatation n'était pas retrouvée chez les sujets avec un asthme intrinsèque.

Dans l'asthme professionnel, le déclin du VEMS accéléré est aussi retrouvé. Une étude longitudinale (72) menée chez des sujets (n = 280) ayant un asthme professionnel au cèdre rouge montrait un déclin accru (-138 ml/an chez fumeurs exposés, -36 ml/an chez non-fumeurs exposés) par rapport à des employés de scierie (-61 ml/an chez fumeurs, -28,6 ml/an chez non-fumeurs) non en contact avec le cèdre rouge.

**Conclusion :** l'asthme est défini comme une obstruction bronchique variable dont un des éléments d'appréciation est représenté par le VEMS, en particulier le VEMS post bêta-2. La spirométrie peut aider à l'identification des sujets mauvais percepteurs de leurs symptômes. Les EFR contribuent à affirmer la guérison de la maladie. Le déclin du VEMS est plus important chez l'asthmatique que chez le sujet sain. Les données de la littérature sont insuffisantes pour savoir si l'on peut enrayer ou éviter ce déclin. Une mesure objective de l'obstruction bronchique obtenue par spirométrie est donc utile dans le suivi du patient asthmatique.

#### II.4.2. Intérêt des autres mesures (maladie des petites voies aériennes, VR, DLCO)

##### — *Les petites voies aériennes ou voies aériennes distales*

\*Définition histopathologique et fonctionnelle : une réalité chez l'asthmatique

Il n'existe pas de définition consensuelle de l'atteinte des petites voies aériennes ou de la maladie des voies aériennes distales.

Stanescu (73) propose comme définition du syndrome d'obstruction des petites voies aériennes une augmentation du VR, une diminution du VEMS, de la CV, avec un rapport VEMS/CV et une CPT normaux.

Une étude transversale française (n = 1 333) réalisée en milieu libéral (74) a recherché l'existence et le degré d'atteinte des petites voies aériennes chez des asthmatiques contrôlés et non contrôlés. Il ne s'agissait pas de l'objectif primaire de l'étude (objectif primaire : comparaison de l'évaluation qualitative par le médecin et par le patient du contrôle en utilisant le questionnaire de Juniper).

L'atteinte des voies aériennes distales était définie par une baisse des débits distaux (DEM 50 ou DEM 25-75 inférieur à 50 % de la valeur théorique) ou une distension (VR ou CRF supérieurs à 120 % de la valeur théorique ou CI inférieure à 90 % de la valeur théorique). Si l'on s'intéresse uniquement à la population ayant un VEMS/CVL supérieur ou égal à 80 %, 42 % des asthmatiques de cette étude avaient une atteinte des voies aériennes distales. Chez les patients ayant un score de Juniper plus élevé (donc moins bien contrôlés), une altération plus importante des paramètres des voies aériennes distales (sans pour cela qu'il existe une obstruction comme définie plus haut) était mise en évidence avec une baisse du DEM 50 (p < 0,0001) et du DEM 25-75 (p < 0,0001).

Une étude canadienne (75) a comparé les dimensions des voies aériennes distales de 15 asthmatiques. Huit étaient décédés d'asthme, 7 étaient décédés d'une autre cause (cancer du poumon, arythmie, choc anaphylactique à l'iode). Le VEMS était à  $96 \pm 13$  % par rapport à la théorique. Les patients qui décédaient d'asthme avaient un épaississement de la paroi des petites voies aériennes plus important que les

asthmatiques sans asthme fatal ( $p < 0,01$ ). Les asthmatiques sans asthme fatal avaient une paroi plus épaisse que les BPCO modérées et que les sujets sains.

\*Intérêt dans le suivi ?

Chez l'enfant une étude italienne (76) a regardé les effets d'une éviction allergénique par une cure d'altitude prolongée (1 756 m) chez 18 enfants asthmatiques modérés à sévères. Les enfants étaient sous corticoïdes inhalés et étaient bien contrôlés à l'admission au centre. Les enfants étaient scolarisés en altitude de septembre à juin. La fonction respiratoire était mesurée à l'admission, après 3 mois de séjour en altitude, après 15 jours de vacances à Noël, et en juin avant les vacances d'été. Cette étude retrouvait une diminution significative du VR après 3 mois de séjour en altitude de  $117,5 \pm 7,7 \%$  à  $96,5 \pm 3,2 \%$  ( $p < 0,03$ ) et une augmentation significative après 15 jours de vacances à Noël. Pendant la même période, le VEMS, le DEM 25-75, et la CV ne présentaient pas de variation significative. En résumé, dans cette étude (niveau 4) l'augmentation du VR témoignait d'une hyperinflation ou d'un *air trapping*, seule anomalie de la fonction respiratoire chez des enfants asthmatiques sans symptômes. Cette étude souffre d'un faible effectif, de biais comme la possibilité de modifications d'autres variables que l'exposition allergénique comme l'observance thérapeutique ou une éducation thérapeutique même informelle et non structurée.

Une autre étude (77) s'est intéressée à la mesure du volume de fermeture par rinçage à l'azote. Le volume de fermeture est la part de la capacité vitale qui peut être expirée par les poumons après le début de la fermeture des voies aériennes. Normalement le volume de fermeture représente 10 à 20 % de la capacité vitale. Il s'élève en cas de maladie des petites voies aériennes par gêne lors de l'évacuation du gaz des territoires alvéolaires. Une élévation est aussi observée chez le sujet âgé et en cas d'insuffisance cardiaque congestive.

La comparaison du volume de fermeture a été réalisée (77) chez des asthmatiques présentant des exacerbations récurrentes et chez des asthmatiques sévères à l'état stable sans exacerbations récurrentes. Il était plus élevé à l'état stable ( $p = 0,024$ ) dans le groupe des asthmatiques difficiles à contrôler. Le VEMS, la CPT, le VR n'étaient pas discriminatifs. Cette mesure, reflet de l'atteinte des petites voies aériennes, était proposée par les auteurs comme information additionnelle du contrôle de l'asthme. L'élévation du volume de fermeture à l'état stable, en dehors de toute exacerbation, pourrait être un facteur de risque d'exacerbation sévère chez l'asthmatique

**Au total**, l'élévation du volume résiduel, l'aspect concave de la courbe débit-volume et la diminution du DEM 25-75 alors que le rapport VEMS/CV et le VEMS sont normaux sont une réalité chez l'asthmatique. Les données factuelles ne permettent pas de proposer une attitude quant au suivi particulier lors de la découverte de telles anomalies chez un patient bien contrôlé. Des études complémentaires sont nécessaires pour savoir si ces anomalies incitent ou non à ne pas revoir à la baisse (*step down*) le traitement.

— *Mesure du facteur de transfert (capacité de diffusion)*

La mesure de la DLCO constitue souvent la deuxième étape du bilan de la fonction pulmonaire après la spirométrie et les mesures des volumes non mobilisables. Elle est en général utilisée pour le diagnostic et le suivi de pathologies du parenchyme pulmonaire notamment pour rechercher l'existence de lésions emphysemateuses dans le cadre d'un trouble ventilatoire obstructif (78).

Chez les patients asthmatiques, il a été observé des valeurs de DLCO et de KCO dans les limites de la normale voire élevées et cela indépendamment du degré d'obstruction (79-81). Une explication physiopathologique à cette élévation serait l'augmentation de perfusion des poumons aux apex liée à l'augmentation de pression artérielle pulmonaire ou à la plus forte négativité de la pression pleurale (79,80). L'élévation de la DLCO demeure dans la littérature une observation sans conséquence en termes de suivi ou de pronostic.

L'abaissement de la DLCO pourrait apparaître comme un indice d'évolution vers des lésions emphysemateuses associées. Toutefois, comme il a déjà été noté, cette évolution n'est pas habituellement observée chez les patients asthmatiques en l'absence de tabagisme associé.

L'*American Thoracic Society* (ATS) (82) propose d'adjoindre à la spirométrie la mesure de la CPT, du VR et la DLCO (chez l'adulte uniquement) dans les asthmes réfractaires ou « asthmes difficiles ». En effet l'une des questions soulevées dans de telles pathologies est : « Est-on sûr du diagnostic d'asthme ? »

**Au total**, une DLCO basse associée à un VEMS bas témoigne d'un emphyème. La DLCO chez l'asthmatique peut être augmentée sans signification pronostique. Le plus souvent elle est normale. Il est en général inutile de la mesurer chez l'asthmatique sauf s'il existe un doute quant à la présence d'un emphyème associé chez un asthmatique fumeur ou dans les asthmes réfractaires (ou asthmes difficiles).

#### II.4.3. Intérêt de la mesure de l'hyperréactivité bronchique non spécifique

Dans les recommandations du GINA (6), de la BTS (7) et les recommandations canadiennes (9), la place de la recherche d'une hyperréactivité bronchique n'est pas abordée dans le suivi (elle est mentionnée comme aide au diagnostic uniquement).

Certains auteurs ont proposé d'adjoindre aux items habituels de contrôle de la maladie le suivi de l'hyperréactivité bronchique. Sa réduction devient un objectif tout comme la réduction de la consommation de bêta-2 mimétiques ou la variabilité du DEP.

Sont *et al.* (83) ont suivi des asthmatiques légers à modérés non fumeurs (ou < 5 PA depuis plus d'1 an) pendant 2 ans. Cette étude était randomisée, prospective et en simple aveugle. Les critères de jugement étaient le taux d'exacerbations modérées, le VEMS (avant et après bronchodilatateurs), les données de biopsies bronchiques (épaisseur de la couche réticulaire et nombre de cellules inflammatoires dans la lamina propria). Une stratégie de suivi classique (symptômes, consommation de bêta-2, variabilité du DEP, VEMS) était comparée à une stratégie incluant, de plus, la mesure de l'hyperréactivité bronchique. Il était retrouvé, dans le groupe traitement adapté en fonction de l'hyperréactivité bronchique, un taux d'exacerbations diminué d'un facteur 1,8 (IC 95 % = 1,1-3,2), une augmentation plus importante du VEMS

pré-bronchodilatateur (78 ml/an *versus* 7 ml/an,  $p < 0,05$ ), une diminution de la couche réticulaire (-2,1  $\mu$  *versus* -0,4  $\mu$ ,  $p < 0,01$ ) et aucune modification des cellules inflammatoires. Cette étude présente des limites : seuls 55 patients sur 75 ont accepté d'avoir une fibroscopie bronchique ; à l'inclusion les 2 populations n'étaient pas homogènes puisque la PC 20 différait (0,82 dans le groupe contrôle, 0,47 dans le groupe HRB) et puisque la proportion de sujets recevant une forte corticothérapie inhalée différait (2 % contre 14 %).

**Conclusion :** une étude de niveau 2 montre un intérêt de la mesure de l'hyperréactivité bronchique dans l'adaptation du traitement des asthmes légers à modérés. Peu de centres en France réalisent cette technique qui nécessite la mise en place d'une organisation spécifique. Des études complémentaires sont nécessaires pour pouvoir recommander cette technique dans le suivi.

Tableau 4. Intérêt des EFR dans le suivi.

Auteur, année	Lieu d'étude	Type d'étude	Taille de l'échantillon	Caractéristiques des patients inclus	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
Lange et al., 1998 (69)	Danemark	Étude prospective épidémiologique longitudinale (15 ans)	17 506 dont 1 095 asthmatiques (diagnostic par autoquestionnaire)	- patients vivant à Copenhague - > 20 ans - consultations entre 1976-1994 - 3 mesures sur 15 ans	- VEMS et déclin de VEMS, CVF - autoquestionnaire (symptômes, maladies, conditions socio-économiques, consommation alcool et tabac)	- déclin plus important chez les asthmatiques : 38 ml par an <i>versus</i> 22 ml chez non-asthmatiques (p < 0,001) - déclin du VEMS plus important chez asthmatiques fumeurs/non-fumeurs, hommes/femmes (p < 0,001)	À la première visite les asthmatiques ont un VEMS plus bas que les non-asthmatiques (p < 0,01) et l'âge moyen est de 52 ans
Hansen et al., 2001 (66)	Danemark	Étude rétrospective	1586 (dont 491 asthmatiques)	-patients avec EFR et test de réversibilité sur la période 1983-1988 (base de données)	- VEMS, CVF, DEP avant et après bêta-2 -test aux corticoïdes (30 mg/j pendant 7 j) - BMI	-DEP (% de la théorique) plus élevé que le VEMS chez l'asthmatique - corrélation meilleur DEP-meilleur VEMS r = 0,79 - VEMS meilleur prédicteur que le DEP pour la mortalité dans l'asthme	-Étude incluant des asthmes et des BPCO -127 décès sur 491 asthmatiques (suivi 6 ans) -50 % de fumeurs
Connolly et al., 1998 (84)	Écosse	Étude prospective épidémiologique longitudinale (10 ans)	628 (5,4 % de perdus de vue à 10 ans)	- asthmatiques > 18 ans - asthmes sévères	- mortalité - VEMS, CVF, DEP (meilleures valeurs)	Relation inverse entre la mortalité et la meilleure valeur de la CVF à l'entrée (analyse multivariée) Mortalité = 29,1 %	
Hewson et al., 1996 (55)	Australie	Étude prospective comparative (2 ans)	27 (37 consultations)	- adolescents 10-15 ans asthmatiques - consultation programmée ou non auprès du médecin de famille	VEMS, DEM 25-75, test de réversibilité Évaluation du contrôle : symptômes diurnes et nocturnes, sibilants par le médecin Évaluation du contrôle par le patient (score 0-5)	Mauvaise corrélation symptômes/fonction respiratoire dans 11 consultations sur 37 (8 patients, 30 %)	

**Tableau 4 (suite).** Intérêt des EFR dans le suivi.

Auteur, année	Lieu d'étude	Type d'étude	Taille de l'échantillon	Caractéristiques des patients inclus	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
<b>Boulet et al.</b> , 1994 (67)	Canada	Étude contrôlée	30	Asthmatiques sans symptômes, ni médicaments depuis plus de 2 ans Âge > 18 ans Tabac < 5 PA	- DEP x 2/j 14 jours - VEMS, CVF, test de réversibilité - test à la métacholine	VEMS = 91±2,5 % de la théorique vs 104,1 % chez les contrôles (p = 0,01) VEMS/CV (I) = 93,3 ± 1,7 % VEMS/CV(C) = 100,2 ± 0,9 % (p = 0,008) HRB positive chez 63 % des asthmatiques vs 27 % chez contrôle (p = 0,02)	
<b>Sont et al.</b> , 1999 (83)	Hollande	Étude prospective, randomisée, en simple aveugle (visite tous les 3 mois pendant 2 ans)	75 I : stratégie thérapeutique incluant l'HRB en plus des marqueurs habituels C : stratégie classique (sympômes, bêta-2, variabilité du DEP, VEMS)	- asthmatiques légers à modérés ambulatoires, non fumeurs - atopiques ( <i>prick test</i> +) - 18-50 ans - VEMS > 50 % th.	- taux d'exacerbations modérées (excluant sévères) - variation du VEMS avant et après broncho-dilatation - variation du VEMS pré-bronchodilatation - épaisseur de la couche réticulaire (biopsies bronchiques) - nombre de cellules inflammatoires dans la lamina propria (biopsies)	- diminution d'un facteur 1,8 le taux d'exacerbations (I) - gain de VEMS plus important (I) (p < ou = 0,05) - diminution de l'épaisseur de la couche réticulaire d'un 1,7 µ (I)	Il est à noter que les patients ont eu une fibroscopie au début et à la fin de l'étude
<b>Sawyer et al.</b> , 1998 (45)	Nouvelle-Zélande	Étude rétrospective	25 asthmatiques (22 Caucasiens, 2 Maoris, 1 Indien) 1198 mesures appariées du VEMS et du DEP	Asthmatiques disposant d'au moins 8 mesures appariées VEMS, DEP	Relation entre mesure du VEMS et du DEP (% de la théorique) et différence en termes de classification des paliers de sévérité	Différence moyenne entre VEMS et DEP = -17,2 % (IC 95 : -16,3 ; -18,1 %) Agrément dans la classification de la sévérité dans 49,9 % des mesures appariées (598/1198)  Différence de classification plus flagrante dans les asthmes sévères	

**Tableau 4 (suite).** Intérêt des EFR dans le suivi.

Auteur, année	Lieu d'étude	Type d'étude	Taille de l'échantillon	Caractéristiques des patients inclus	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
Laprise et Boulet, 1997 (85)	Canada	Étude comparative 1 visite/an pendant 3 ans	<b>I1:</b> asymptomatique HRB+ (n = 30) <b>I2 :</b> asthmatiques symptomatiques (n = 30) <b>C :</b> sujets normaux (n = 30)	- 14-65 ans I2 recruté après étude de prévalence d'HRB et atopie dans famille d'asthmatiques	- questionnaire - spirométrie - test de réversibilité - DEP - <i>prick test</i> , IgE - éosinophilie - test à la métacholine	Réponse bronchodilatatrice (p = 0,001), variabilité du DEP (p = 0,02), prévalence d'atopie (p = 0,02) plus importantes I1 par rapport à C  Éosinophilie plus base (p = 0,004), VEMS moyen plus élevé (p = 0,006), plus faible réponse bronchodilatatrice (p = 0,02), meilleure perception de la bronchoconstriction (p < 0,001) I1 par rapport à I2  Baisse de la PC 20 sur 3 ans chez I1 (p < 0,0001) comparé à I2 et C Développement d'un asthme chez 14,3 % I1	

#### II.4.4. La gazométrie artérielle

Les gaz du sang sont normaux chez les asthmatiques en période stable. En cas d'exacerbation modérée, il existe une hypoxie et une hypocapnie. Les anomalies gazométriques en cas de crise d'asthme grave sont une normocapnie ou *a fortiori* une hypercapnie (86).

La gazométrie artérielle peut être indiquée en cas de détérioration clinique ou dans le contexte de l'urgence.

Une étude ancienne (87) prospective a évalué l'utilité des gaz du sang artériel mesurés avant et après traitement dans un contexte de crise d'asthme. Les gaz du sang ne sont pas discriminatifs quant à l'admission des patients ou leur décharge après un traitement adapté (terbutaline en sous-cutané et théophylline intraveineuse dans l'étude).

### II.5. Place des examens radiologiques

#### II.5.1. Intérêt de la radiographie thoracique

Aucune donnée concernant l'utilité de la radiographie thoracique dans le suivi du patient asthmatique n'a été identifiée. Il est à noter que l'essentiel de la littérature concernant la radiographie thoracique remonte au début des années 80. Dans les exacerbations modérées et répondant aux bronchodilatateurs, la radiographie thoracique n'est pas systématique. La radiographie thoracique est conseillée (19) en cas de non-réponse au traitement, pour rechercher un pneumothorax, un pneumomédiastin ou une pneumopathie. Elle est aussi conseillée pour les patients présentant une obstruction sévère motivant une hospitalisation. Seules les recommandations de la BTS (7) proposent la réalisation d'une radiographie thoracique en cas d'apparition de symptômes atypiques.

Une étude finlandaise (88) s'est intéressée à l'utilité clinique de la radiographie thoracique (face et profil) dans les cas d'exacerbations avec hospitalisation. Les patients (n = 110, âge moyen 53 ans) étaient inclus en cas d'hospitalisation pour exacerbation sur une période de 12 mois. La radiographie thoracique était normale dans 50 % des cas. Les anomalies retrouvées étaient un élargissement de la silhouette cardiaque (10 %), des signes d'œdème pulmonaire (3 %), des signes de pneumopathie (4 %), des atélectasies (3 %), un épaississement pleural et des calcifications (12 %), une distension thoracique (22 %). Les constatations radiologiques modifiaient la prise en charge dans 5 % des cas (pneumopathie, œdème aigu pulmonaire). Cette étude fait état d'un fort pourcentage d'anomalies radiologiques car elle inclut dans les anomalies la distension thoracique, élément fréquent dans les exacerbations.

Dans une autre étude, Tsai *et al.* (89) retrouvaient une prise en charge modifiée par la radiographie thoracique dans 21,1 % des cas. Toutefois la population (âge moyen, 50 ± 18 ans, écart 18-93 ans) ne concernait pas uniquement des asthmatiques mais aussi des patients souffrant de BPCO avec une proportion non mentionnée dans l'article. La population à risque d'anomalies modifiant la prise en charge concernait les sujets avec : fièvre > 37,8 °C, affection cardiaque sous-jacente, histoire de

toxicomanie intraveineuse, convulsions, immunodépression, maladie pulmonaire sous-jacente, antécédents de chirurgie thoracique.

### II.5.2. Place de la tomodensitométrie thoracique

Le scanner hélicoïdal multicoupe thoracique a été étudié comme outil fonctionnel dans la maladie asthmatique. Les voies de recherche concernant la tomodensitométrie thoracique (90) dans l'asthme sont notamment :

- la détection d'une inflammation des voies aériennes par mesure de la densité pulmonaire ;
- la visualisation de l'hyperréactivité bronchique en mesurant le calibre bronchique après test à la métacholine ou test de réversibilité ;
- la détection et la quantification du degré d'obstruction bronchique ;
- le suivi de l'évolution du remodelage bronchique quand il existe.

Au stade d'études physiopathologiques et d'investigations thérapeutiques, il n'est pas utilisé et recommandé dans la pratique clinique quotidienne.

Le scanner thoracique dans l'asthme peut se révéler intéressant :

- dans le cadre de recherche de bronchectasies (suspicion d'une aspergillose bronchopulmonaire allergique ou asthme hypersecrétant) ;
- en cas de suspicion clinique de pneumothorax ou pneumomédiastin non décelé par une radiographie thoracique.

Toutefois, aucune étude ne montre l'intérêt dans le suivi de la réalisation d'un TDM thoracique.

## II.6. Place des examens biologiques

### II.6.1. Les éosinophiles sanguins

Une étude princeps (91) datant des années 70 retrouve une éosinophilie plus élevée chez les asthmatiques. Ces patients présentaient des symptômes sévères au moment des dosages. Les traitements corticoïdes entraînent une chute rapide des éosinophiles. D'autres facteurs comme le stress et l'activité physique peuvent influencer sur le taux d'éosinophiles.

Dans les années 80, Fukuda *et al.* (92) retrouvent un nombre plus élevé d'éosinophiles hypodenses dans le sang des asthmatiques comparé au sang de sujets sains. La comparaison du taux des éosinophiles sanguins chez l'asthmatique et chez le sujet ayant une BPCO retrouve une élévation plus importante dans l'asthme :  $500,1 \pm 284,1$  dans l'asthme *versus*  $256,8 \pm 111,3$  dans la BPCO (93).

Une équipe saoudienne (94) a essayé de voir si le taux d'éosinophiles circulants était corrélé au degré de sévérité. Il s'agit d'une étude prospective (n = 68) où le taux moyen d'éosinophiles a été analysé par groupe de sévérité. Il est rapporté une corrélation entre le taux d'éosinophiles et le degré de sévérité (r = 0,46, p < 0,001). La sévérité était établie uniquement sur des critères cliniques. La corrélation était moins forte (r = 0,328, p < 0,05) si le DEP était utilisé en plus des symptômes pour établir la sévérité.

Pizzichini *et al.* (95) ont mesuré les éosinophiles et l'ECP (*eosinophilic cationic protein*) dans le sang ainsi que l'ECP et les éosinophiles dans l'expectoration chez 20 patients et chez 20 contrôles (10 fumeurs, 10 non-fumeurs). Les patients asthmatiques comparés aux contrôles avaient un pourcentage plus élevé d'éosinophiles dans l'expectoration ( $p < 0,001$ ), une éosinophilie plus importante ( $p = 0,003$ ) et un taux plus élevé d'ECP dans l'expectoration ( $p = 0,001$ ) mais pas dans le sang ( $p = 0,08$ ). La corrélation entre les données du sang ou de l'expectoration d'un côté et les scores de symptômes ou les données fonctionnelles de l'autre était plus élevée en ce qui concerne l'expectoration. Les éosinophiles dans l'expectoration apparaissaient comme un meilleur marqueur d'inflammation que l'ECP (sang et expectoration) ou les éosinophiles (sang).

**Conclusion :** les éosinophiles sanguins sont plus élevés chez l'asthmatique que chez le sujet sain. Ils sont plus élevés que dans la BPCO. Leur nombre est corrélé au degré de sévérité de l'asthme en l'absence de traitement de fond par corticoïdes inhalés. Cependant, aucune étude évaluant l'intérêt de la mesure des éosinophiles dans le suivi n'a été identifiée.

## II.6.2. Expectoration induite avec comptage des éosinophiles

### Technique

L'inflammation bronchique est un élément important de la physiopathologie de l'asthme. Elle conditionne en particulier la sévérité de fond de la maladie, probablement celle des exacerbations et donc la difficulté à contrôler la maladie. (6,9,13,14). Elle peut être appréciée directement par des mesures invasives comme le lavage broncho-alvéolaire ou les biopsies bronchiques. Ces méthodes ont comme limite un désagrément important pour le patient (96) qui font qu'elles ne sont pas applicables en routine.

L'expectoration induite avec comptage des éosinophiles est une méthode ayant pour but d'apprécier indirectement l'inflammation bronchique (97).

L'induction de l'expectoration est provoquée par l'inhalation de sérum salé hypertonique à l'aide d'un nébuliseur à ultrasons. L'expectoration induite est précédée par l'inhalation de bêta-2 agoniste d'action rapide et brève et par une spirométrie qui autorise la procédure (98). L'échantillon est recueilli et traité immédiatement pour éviter le délitement des amas de matériel bronchique (*plugs*) dans la salive. L'expectoration est dispersée, centrifugée et filtrée. L'analyse cytologique est effectuée après comptage des cellules vivantes et mortes sur cellule de Malassez. La formule cytologique est effectuée sur cellules vivantes non squameuses après coloration de May-Grunwald-Giemsa (99). La durée de la technique est de l'ordre de 2 heures.

La valeur normale (100) des éosinophiles dans l'expectoration induite est de  $0,6 \pm 0,8$  %. Une expectoration est reconnue de qualité si les critères suivants sont respectés : viabilité cellulaire  $> 50$  %, contamination salivaire  $< 20$  %.

Nous avons retenu les études s'intéressant à l'expectoration induite dans le suivi des asthmatiques (impact sur le contrôle, faisabilité, complications, évaluation du traitement) et nous avons écarté les études épidémiologiques pour le diagnostic d'asthme ainsi que les études s'intéressant à l'évaluation d'un médicament sur les éosinophiles dans l'expectoration.

### **Intérêt de l'expectoration induite dans l'évaluation du contrôle de l'asthme**

Une étude contrôlée randomisée menée en Grande-Bretagne (101) (niveau 2) a étudié la place de l'expectoration induite dans la stratégie thérapeutique sur une période de 12 mois. Elle a comparé une stratégie décisionnelle classique basée sur les symptômes et la fonction respiratoire (selon les recommandations de la BTS) à une stratégie alliant les symptômes et l'expectoration induite.

Le traitement n'était pas modifié si le taux d'éosinophiles était entre 1 et 3 %. Si le taux d'éosinophiles dépassait 3 % le traitement anti-inflammatoire était augmenté : jusqu'à 1 600 µg, deux fois par jour, puis adjonction d'un antileucotriène, puis corticothérapie orale (30 mg, 14 j). Le traitement bronchodilatateur était adapté uniquement sur les symptômes, le DEP et la consommation de bêta-2 agonistes d'action rapide et brève.

Les exacerbations (35 vs 109,  $p = 0,01$ ), les hospitalisations (1 vs 6,  $p = 0,047$ ), le recours à la corticothérapie orale (24 vs 73,  $p = 0,008$ ) étaient diminués dans le groupe expectoration induite par rapport au groupe contrôle.

Les scores de symptômes, l'échelle de qualité de vie (AQLQ), l'utilisation de bêta-2 agoniste, le DEP et le VEMS post bronchodilatateurs n'étaient pas différents dans les 2 groupes.

Le coût annuel par patient était estimé à 3 082 dollars pour la stratégie classique et 2 768 dollars pour la stratégie intégrant l'expectoration induite ( $p = 0,3$ ).

Les auteurs restent prudents sur les conclusions que l'on peut tirer de cette étude. L'expectoration induite peut être intégrée à la stratégie décisionnelle, en milieu hospitalier, chez des asthmatiques persistants sévères, elle n'entraîne pas de surcoût. Il est soulevé l'hypothèse que les mécanismes sous-tendant les exacerbations et l'inflammation bronchique peuvent être dissociés de ceux responsables des symptômes et de l'obstruction bronchique.

En réponse à cet article certains auteurs (102) ont souligné la difficulté de cette technique en pratique clinique. Il est impossible d'obtenir une réponse immédiate compte tenu de la durée de la technique, ce qui rend difficile son intégration à une stratégie décisionnelle en consultation.

Une deuxième étude (103) a recherché un marqueur, identifiant les asthmatiques à risque de développer une exacerbation après la réduction de leur corticothérapie inhalée. Après une période de transition de 14 jours (*run-in*) sous corticothérapie inhalée ( $\geq 800$  µg/j de dipropionate de beclométhasone), période pendant laquelle étaient vérifiés le bon contrôle des symptômes et la stabilité du VEMS, la corticothérapie était réduite à une dose de 200 µg/j de budesonide. Les patients étaient suivis deux fois par semaine pendant 8 semaines après la réduction de la corticothérapie inhalée. À chaque visite, il était pratiqué une expectoration induite, une spirométrie, un test à la métacholine et un dosage de NO dans l'air exhalé. Sept patients ont développé une exacerbation sur les 8 semaines. La seule différence ( $p < 0,05$ ) à l'inclusion entre les patients ayant présenté une exacerbation et les

patients n'en ayant pas présenté était le taux d'éosinophiles dans l'expectoration induite.

Les auteurs indiquent qu'un contrôle insuffisant de l'inflammation bronchique au moment de la décroissance de la corticothérapie inhalée entraîne une perte de contrôle de la maladie asthmatique avec possibilité d'exacerbations. Ces données suggèrent que le nombre d'éosinophiles dans l'expectoration est un marqueur du contrôle de l'inflammation bronchique. Chez des sujets présentant un asthme persistant modéré, les EFR peuvent être normales alors qu'il persiste une inflammation bronchique détectée par l'expectoration induite.

Deux études de Pizzichini (104,105) montrent que l'éosinophilie dans l'expectoration induite précède les exacerbations cliniques de quelques semaines alors que l'éosinophilie sanguine, les signes cliniques et spirométriques restent stables. Dans cette population d'asthmatiques sévères où l'on décroissait la corticothérapie, les éosinophiles s'élevaient dans l'expectoration, puis apparaissaient les signes cliniques, puis la détérioration spirométrique puis l'élévation des éosinophiles sanguins. Les éosinophiles étaient à l'inverse le dernier marqueur à se normaliser en cas de corticothérapie par voie générale. De ce fait l'éosinophilie de l'expectoration pourrait être un candidat pour déterminer la dose minimale de corticoïdes nécessaire chez un asthmatique corticodépendant.

**Tableau 5.** Intérêt de l'expectoration induite dans l'évaluation du contrôle de l'asthme.

Auteurs, année	Type d'étude	But de l'étude	Caractéristiques des patients inclus	Intervention/contrôle	Taille de l'échantillon	Critères de jugement	Résultats
<b>Green et al.</b> , 2002 (101) Grande-Bretagne	Étude contrôlée randomisée en double aveugle  1 visite/mois pendant 4 mois puis 1 visite/2 mois	Prise en charge thérapeutique en intégrant une mesure indirecte de l'inflammation bronchique dans la décision en sus des symptômes et de la fonction respiratoire	- asthmatiques modérés à sévères - 18-75 ans - non-tabagiques - à distance d'une exacerbation (> 4 semaines)	<b>I</b> : prise en charge se référant au taux d'éosinophiles dans l'expectoration induite + symptômes Si éosino < 1 % : réduction du tt Si éosino 1-3 % : pas de changement Si éosino > 3 % : augmentation du tt anti-inflammatoire <b>C</b> : prise en charge selon les recommandations de la BTS (symptômes, DEP, bêta-2)	74 I : 37 C : 37  Suivi 12 mois	- taux d'exacerbations - spirométrie (VEMS, DEP) - test de réversibilité - test à la métacholine t0, m6, m12 - NO exhalé - questionnaire de qualité de vie (AQLQ) - échelle visuelle analogique de symptômes - <i>prick tests</i> - consommation de médicaments	Diminution des exacerbations dans le groupe expectoration induite <i>versus</i> groupe contrôle (35 vs 109, p = 0,01) et des exacerbations graves  Diminution du recours à la corticothérapie orale (p = 0,008)  Diminution des hospitalisations dans le groupe I (p = 0,047)
<b>Jatakanon et al.</b> , 2000 (103) Grande-Bretagne	Étude prospective en simple aveugle	Essayer de monitorer les éosinophiles dans l'expectoration afin de dépister une perte de contrôle de la maladie	- 18-70 ans - asthmatiques sous corticothérapie inhalée > 3 mois bien contrôlés - hyperréactivité bronchique à la métacholine -VEMS > 70 % théorique	NA	15  8 semaines	-NO exhalé -test à la métacholine -spirométrie -expectoration induite -symptômes à domicile -DEP à domicile -consommation de bêta-2 agoniste	Augmentation parallèle des éosinophiles et du NO exhalé avec diminution du DEP matinal et du VEMS Éosinophiles et NO exhalé marqueurs potentiels de la perte de contrôle
<b>Vlachos-Mayer et al.</b> , 2000 (106) Canada	Étude rétrospective	Possibilité d'utiliser en pratique clinique l'expectoration induite	Asthmatiques avec symptômes (dyspnée, sibilances)	Si VEMS > 70 % th inhalation d'aérosols 3 %, 4 %, 5 % Si VEMS < 70 % th inhalation de solution saline normale en courte période (30 secondes)	329 dont 304 asthmatiques	Taux de succès de l'expectoration induite Effets secondaires	Succès de l'expectoration induite = 93 % Chute du VEMS ≥ 20 % chez 8 % des patients Aucune nécessité d'un traitement en urgence

**Tableau 5 (suite).** Intérêt de l'expectoration induite dans l'évaluation du contrôle de l'asthme.

Auteurs, année	Type d'étude	But de l'étude	Caractéristiques des patients inclus	Intervention/contrôle	Taille de l'échantillon	Critères de jugement	Résultats
<b>Park <i>et al.</i>, 1998 (107)</b> Corée	Étude prospective	Comparaison expectoration induite et ECP dans expectoration chez asthmatiques et non-asthmatiques avec symptômes respiratoires	- asthmatiques sans traitement anti-inflammatoire > 2 semaines - asthmatiques persistants légers = 18 - asthmatiques persistants modérés à sévères = 23	I : asthmatiques  C : symptômes respiratoires avec test à la métacholine négatif et non-réversibilité de l'obstruction bronchique	41	Expectoration induite  ECP  DEP	- éosinophiles dans l'expectoration supérieurs chez asthmatiques $24,5 \pm 7,6\%$ vs $2,2 \pm 2,9\%$ ( $p < 0,001$ ) - ECP dans expectoration supérieure chez asthmatiques $198,2$ vs $90,6$ $\mu\text{g/l}$ ( $p < 0,05$ ) - asthmatiques modérés à sévères ont un pourcentage d'éosinophiles dans expectoration supérieur aux asthmatiques persistants légers ( $34,6 \pm 10,6$ vs $10,7 \pm 5,2\%$ ; $p < 0,01$ )
<b>Pizzichini <i>et al.</i>, 1999 (105)</b> Canada	Étude descriptive prospective	Cinétique de l'inflammation bronchique avant et après une exacerbation (dernier jour de la plus haute dose de corticoïdes, jour de réduction de chaque dose, jour d'exacerbation et J7 de reprise de corticoïdes à forte dose)	Asthmatiques sévères sous corticothérapie par voie générale (10 à 20 mg/j) en cours de réduction	NA	9	Symptômes Éosinophilie Expectoration induite VEMS	Augmentation des éosinophiles dans expectoration précède éosinophilie de 4 semaines et détérioration des symptômes et du VEMS de 6 semaines

**Tableau 5 (suite).** Intérêt de l'expectoration induite dans l'évaluation du contrôle de l'asthme.

Auteurs, année	Type d'étude	But de l'étude	Caractéristiques des patients inclus	Intervention/contrôle	Taille de l'échantillon	Critères de jugement	Résultats
<b>Lacoste et al.,</b> 1993 (93)	Étude descriptive	Étude des éosinophiles, neutrophiles dans le sang, le LBA et les biopsies bronchiques Comparaison asthme-bronchite chronique-sujets sains	Asthmatiques (critères ATS + réversibilité >15 % sous bêta-2 mimétiques)	NA	20	EFR Éosinophilie ECP sur LBA Enumération des éosinophiles sur biopsies bronchiques	Augmentation des éosinophiles circulants dans l'asthme et BPCO par rapport aux sujets sains (p < 0,0001) Augmentation plus importante dans l'asthme que dans la BPCO Présence d'éosinophiles dégranulés sur les biopsies bronchiques et augmentation significative de l'ECP dans LBA
<b>Pizzichini et al.,</b> 1997 (104) Canada	Étude descriptive de cohorte	Cinétique de disparition (symptômes, VEMS, inflammation) à J1, J2, J3, J7, J21 d'une corticothérapie orale (30 mg/j x 5 j)	Adultes avec exacerbations sévères (réveils nocturnes, bêta-2 > 8 bf/j, VEMS < 60 % th.)	NA	10	Expectoration induite Éosinophilie ECP	Amélioration dans les 24 h après traitement des symptômes, du VEMS, de l'éosinophilie et de l'ECP Amélioration à partir de 48 h des éosino dans expectoration

**Conclusion :** le comptage des éosinophiles dans l'expectoration est un moyen d'apprécier indirectement l'inflammation bronchique. Les éosinophiles dans l'expectoration sont plus élevés chez l'asthmatique que chez le sujet sain. Un traitement anti-inflammatoire par corticoïdes influe sur leur nombre. Une étude de niveau 2 montre un intérêt à l'utilisation de l'expectoration induite dans l'adaptation du traitement des asthmes sévères. Peu de centres en France réalisent cette technique qui nécessite la mise en place d'une organisation spécifique. Des études complémentaires sont nécessaires pour pouvoir recommander cette technique dans le suivi.

## II.7. Les scores de contrôle de l'asthme

Dans la littérature récente, des scores composites, prenant en compte plusieurs paramètres cliniques, fonctionnels et thérapeutiques ont été publiés comme outils de suivi du contrôle de l'asthme.

### II.7.1. Questionnaire de contrôle de l'asthme (équipe d'Elisabeth Juniper – Canada) ou ACQ (*Asthma Control Questionnaire*)

Le questionnaire de contrôle de l'asthme a été développé en interrogeant 100 experts de l'asthme de pays différents (10). Il leur a été demandé de classer parmi une liste de 10 symptômes présélectionnés ceux qui leur semblaient les plus pertinents pour définir le contrôle optimal de la maladie. Le taux de réponse était de 91 %. Les symptômes présélectionnés étaient :

- réveils nocturnes par des symptômes ;
- limitation de l'activité quotidienne normale ;
- réveil le matin avec des symptômes ;
- dyspnée ;
- sibilances ;
- toux ;
- inconfort thoracique (*chest discomfort*) ;
- expectoration ;
- expectoration colorée ;
- besoin de se racler la gorge.

Les 5 premiers items de cette liste sont arrivés en tête et ont été retenus. Deux questions supplémentaires ont été ajoutées, une évaluant la consommation quotidienne de bêta-2 mimétique et une mesurant le VEMS. Pour les 7 questions, il est demandé au patient de se situer sur une échelle allant de 0 (bon contrôle) à 6 (contrôle insuffisant). Le score final est la moyenne des 7 réponses. Ce questionnaire est sous licence, la traduction, la modification et l'utilisation ne sont envisageables qu'après accord des auteurs.

Il a été validé sur une population homogène, de faible effectif, pour des essais cliniques ou des études transversales. Il n'est pas validé pour la pratique clinique quotidienne en population générale.

La même équipe (108) a conduit une étude ayant pour but de comparer les propriétés de mesure du questionnaire complet du contrôle de l'asthme avec celles d'un agenda quotidien de contrôle. L'agenda était composé de questions identiques à celles du

questionnaire de contrôle mais le VEMS était remplacé par le DEP. L'agenda était rempli la semaine précédant la consultation chaque matin et soir. Il existait une bonne corrélation entre les 2 instruments. Les comparaisons portaient sur les propriétés de mesure (chez des asthmatiques stables et instables), sur les propriétés discriminatives et sur les propriétés d'évaluation (détection de changement dans un groupe instable, détection de différences entre patients stables et instables). Les 2 outils étaient comparables en ce qui concerne la mesure du contrôle de la maladie asthmatique mais le questionnaire était plus discriminatif que l'agenda. Il était bien précisé par les auteurs que cette comparaison prévalait pour les essais cliniques et qu'aucune conclusion ne pouvait être tirée pour la pratique clinique quotidienne.

Sur la base de la même population, les mêmes auteurs (109) ont repris l'analyse du sous-groupe ayant omis de rapporter la consommation de bêta-2 mimétique et où la mesure du VEMS était absente. La présence ou l'absence de la consommation de bêta-2 mimétique n'influe pas sur le score total de contrôle. L'absence du VEMS entraînait une surestimation significative du contrôle ( $p < 0,0001$ ).

#### II.7.2. Quantification du contrôle de l'asthme (score de l'équipe de Louis Philippe Boulet – Canada)

Il s'agit d'un score intégrant des paramètres cliniques (symptômes), biologiques (éosinophiles dans l'expectoration induite), thérapeutiques (consommation de bêta-2 mimétiques) et fonctionnel (VEMS). Il reste pour l'instant au stade d'étude préliminaire et doit être validé chez des asthmatiques contrôlés et non contrôlés pour être utilisé en pratique clinique. Il est construit pour être à la fois utilisable en pratique clinique mais aussi pour des essais thérapeutiques (110).

Les symptômes respiratoires sont quantifiés et exprimés en pourcentage. Le VEMS est exprimé en pourcentage de la valeur théorique. L'inflammation bronchique est évaluée par le pourcentage d'éosinophiles dans l'expectoration. Le score total est la somme de ces 3 pourcentages divisée par 3.

**Figure 1.** Proposition de score de quantification du contrôle de l'asthme d'après Boulet *et al.*, 2002 (110).

ÉVALUATION CLINIQUE						
Score de symptômes (%)	25	20	15	10	5	Score total
Symptômes diurnes	Aucun	< 4 fois/sem.	4-7 fois/sem.	< 1 fois/j.	Sévères	
Symptômes nocturnes	Aucun	< 1 nuit/sem.	1-3 nuits/sem.	4-7 nuits/sem.	Sévères	
Bêta agoniste à la demande	Aucun	< 4 doses/sem.	4-7 doses/sem.	> 1 dose/j.	> 4 doses/j.	
Activité physique	Aucune	Très peu de limitation	Quelques limitations	Limitation modérée	Limitation sévère	
Somme des scores (%) :						<b>A</b>
ÉVALUATION PHYSIOLOGIQUE						
Score (%)	50	40	30	20	10	Score total
VEMS ou DEP (% de la théorique)	> 90 %	80-89 %	70-79 %	60-69 %	< 60 %	
Variation du DEP	< 10 % > de 5 j/sem.	< 10 % > 5 j/sem.	10-15 % > 5 j/sem.	16-25 % > 5 j/sem.	> 25 % > 5 j/sem.	
Somme des scores (%) :						<b>B</b>
ÉVALUATION DE L'INFLAMMATION						
Score (%)	100	80	60	40	20	Score total
Éosinophilie bronchique (%)	0	2 ou moins	> 2-5	5,1-8	> 8	
Somme des scores (%) :						<b>C</b>

**Le score global est (A + B + C) / 3 en pourcentage**

### II.7.3. Score de perception du contrôle de l'asthme (score de l'équipe de Patricia Katz – États-Unis) ou PCAQ (*Perceived Control of Asthma Questionnaire*)

Il s'agit d'un questionnaire de langue anglaise adapté de « *Arthritis Helplessness Index* », index validé de 15 items concernant l'arthrite (111,112). Le questionnaire de perception du contrôle de l'asthme comprend 11 items sous forme d'affirmation où le patient doit donner son degré d'accord. Le type d'item que l'on retrouve est « je peux réduire mon asthme en restant calme et relaxé ». Le patient a le choix entre 5 options de réponse : fortement en désaccord, en désaccord, neutre, d'accord, fortement d'accord.

Nous ne rapportons pas ici les 11 items du questionnaire car ce dernier n'est pas disponible et n'est pas validé en langue française.

Les auteurs définissent la perception du contrôle de l'asthme par la capacité intuitive d'un individu de s'occuper de son asthme et des exacerbations.

#### II.7.4. Index de contrôle de l'asthme (équipe de Sonia Buist – États-Unis ) ou ATAQ (*Asthma Therapy Assessment Questionnaire*)

Le questionnaire d'évaluation de la thérapeutique asthmatique (11) a été développé comme un outil pour identifier les individus dont la prise en charge de l'asthme est suboptimale.

Il s'agit d'un questionnaire à faire remplir par le sujet asthmatique. Il a pour but d'évaluer le niveau de contrôle de l'asthme et de dépister les problèmes dans la prise en charge de la maladie.

Il a été testé sur un groupe d'asthmatiques âgés de plus de 18 ans utilisant au moins 2 médicaments antiasthmatiques ou ayant eu un contact avec l'hôpital ou les urgences du fait de l'asthme, dans les 12 mois précédents.

Les questions concernent :

- la façon dont le sujet a été mis au courant du diagnostic d'asthme ;
- les réveils nocturnes ;
- la restriction d'activité (absentéisme scolaire ou professionnel) ;
- les médicaments utilisés ;
- les relations avec le système de santé ;
- l'attitude face au traitement ;
- la perception du contrôle ;
- l'utilisation des moyens de soins.

Pour évaluer le niveau de contrôle le questionnaire s'intéresse à 4 dimensions :

1. l'autoperception du contrôle ;
2. l'absentéisme scolaire ou professionnel ou l'activité quotidienne ;
3. les réveils nocturnes liés aux symptômes asthmatiques ;
4. l'utilisation de médicaments de recours (bêta-2 mimétiques de courte durée d'action).

Le sujet interrogé est gradé comme ayant ou n'ayant pas un problème de contrôle dans chacune de ces dimensions. La somme des problèmes donne un index allant de 0 (pas de problème de contrôle) à 4 (4 problèmes de contrôle).

Pour la dimension 1 le délai retenu est l'année écoulée, pour les dimensions 2, 3, 4 le délai est le mois qui précède.

Le questionnaire n'a pas été à notre connaissance traduit en français.

Cet index est fortement corrélé aux indices génériques et spécifiques de qualité de vie (AQLQ, SF-36, questionnaire de Saint-Georges). Il est construit pour être utilisé en pratique clinique et non exclusivement pour des études cliniques. Il est proposé par les auteurs que le niveau de contrôle soit évalué à chaque consultation comme « un signe vital » au même titre que la pression artérielle ou le DEP.

#### II.7.5. Mesure quantitative du contrôle de l'asthme dérivée des recommandations du GINA

Dans une analyse compilée (8 études contrôlées, randomisées, s'arrêtant à 1998) comparant une association fixe (salmeterol/fluticasone en diskus) à la corticothérapie inhalée seule, Bateman *et al.* (113) proposent une mesure quantitative du contrôle en 3 niveaux dérivés des recommandations du GINA.

**Tableau 6.** Critères quantitatifs de contrôle dérivés des recommandations du GINA d'après Bateman *et al.*, 2001 (113).

Buts du traitement (GINA)	Niveau 1 de contrôle	Niveau 2 de contrôle	Niveau 3 de contrôle
-Minimum (idéalement aucun) de symptômes chroniques incluant les symptômes nocturnes -minimum d'exacerbation -aucune visite aux urgences -utilisation minimale de bêta-2 agoniste -aucune limitation d'activité incluant l'exercice -variabilité du DEP < 20 % -DEP normal -minimum d'effets secondaires des médicaments	<ul style="list-style-type: none"> <li>score de symptôme = 0</li> <li>aucune exacerbation</li> <li>aucun médicament de recours</li> <li>variabilité du DEP &lt; 20 % et DEP &gt; 85 % de la théorique</li> <li>absence d'effets secondaires des médicaments</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>score de symptôme diurne = 0 ou 1 ; nocturne = 0</li> <li>aucune exacerbation</li> <li>médicament de recours &lt; ou = 1/j</li> <li>variabilité du DEP &lt; 20 % et DEP &gt; 80 % th.</li> <li>Absence d'effets secondaires des médicaments</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 4 jours consécutifs avec symptômes (score de symptôme nocturne &gt; 0 ; score de symptôme diurne &gt; 1) ou DEP &lt; 80 % th. ou variation du DEP &gt; 20 %</li> <li>pas plus de 3 réveils nocturnes/mois</li> <li>pas plus de 3 jours avec symptômes/semaine</li> <li>absence d'exacerbations modérées ou sévères</li> <li>pas plus d'un flacon de bêta-2/mois</li> <li>absence d'effets secondaires des médicaments</li> </ul>

Il ne s'agit pas d'un questionnaire validé mais d'une approche intellectuelle de trois auteurs (Bateman, Bousquet, Braunstein) visant à traduire de manière quantitative le contrôle de l'asthme abordé de manière qualitative dans les recommandations du GINA. Cette approche qualitative leur permet d'analyser des essais thérapeutiques sur les traitements de fond de la maladie asthmatique.

#### II.7.6. Contrôle optimal, suboptimal et inacceptable

Dans cette étude (114) les auteurs ont analysé une base de données comportant un grand nombre de patients asthmatiques (n = 365) suivis pendant plusieurs années. Le contrôle était défini comme un état de santé, en 3 niveaux (optimal, suboptimal et inacceptable). Selon la sévérité de fond de la maladie, les asthmatiques changeaient plus ou moins vite d'état de santé et stabilisaient leur état en 100 jours pour les moins sévères et 300 jours pour les plus sévères.

Cette étude propose donc une classification du contrôle en 3 niveaux et montre qu'une période de suivi relativement longue est nécessaire avant de conclure.

**En conclusion :** la littérature ne permet pas de recommander un type particulier de questionnaire de contrôle.

Il est conseillé d'apprécier le contrôle à chaque consultation. La période de temps à prendre en compte peut être la dernière semaine, le dernier mois ou la totalité du temps écoulé depuis la dernière consultation.

L'objectif est de modifier le traitement, éventuellement la stratégie thérapeutique en fonction du niveau de contrôle obtenu, en prenant en compte la sévérité de fond de la maladie asthmatique, les effets secondaires et le souhait du malade.

Tableau 7. Scores de contrôle de l'asthme.

Auteur, année	Lieu d'étude	Type d'étude	Taille de l'échantillon	Caractéristiques des patients inclus	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
<b>Boulet <i>et al.</i>, 2002 (110)</b>	Canada	Étude transversale	42 25 F, 17 H	Patients suivis pour asthme dans le département de pneumologie de l'hôpital Laval	Spirométrie Expectoration induite Mini questionnaire de qualité de vie Symptômes sur les 2 dernières semaines Questionnaire de quantification du contrôle de l'asthme	Absence de corrélation entre symptômes, VEMS, éosinophiles ( $p > 0,05$ ) Corrélation entre score global de contrôle et score de symptômes ( $p < 0,001$ ) Score de symptômes corrélé avec mini questionnaire de qualité de vie	Simple Possible pour la pratique clinique Reste au stade préliminaire, car patients bien contrôlés dans l'étude disponible en français
<b>Katz <i>et al.</i>, 2002 (112)</b>	USA	Étude longitudinale (base de données d'une cohorte suivie par téléphone)	374	Asthmatiques 18-50 ans patients ambulatoires	Questionnaire de perception du contrôle de l'asthme (11 items) Sévérité de l'asthme VEMS (n = 231) Approche psychosociale ( <i>asthma self-efficacy scale</i> ) Questionnaire de qualité de vie (Marks) SF-36 (module physique et mental) Caractéristiques démographiques (age, sexe, race, niveau d'éducation, statut marital, revenus)	Corrélation du PCAQ avec sévérité, qualité de vie, approche psychosociale et statut physique et mental ( $p < 0,05$ )	Validé En langue anglaise uniquement Non précisé si utilisable en pratique clinique quotidienne
<b>Juniper <i>et al.</i>, 2000 (108)</b>	Grande-Bretagne	Comparaison d'un questionnaire de contrôle <i>versus</i> agenda de surveillance quotidienne	50		Spirométrie + test bêta agoniste Questionnaire de contrôle de l'asthme (ACQ) AQLQ (qualité de vie) SF-36 Agenda de contrôle de l'asthme	Bonne concordance entre le questionnaire et l'agenda Corrélation identique à la qualité de vie et à l'état de santé physique et mental Détection identique des améliorations et de la détérioration de la maladie avec les 2 instruments Fiabilité et sensibilité meilleures pour questionnaire de contrôle ( $p = 0,005$ )	Agenda et questionnaire conçus et réalisés dans le cadre d'essais cliniques Suivi de 9 semaines

**Tableau 7 (suite).** Scores de contrôle de l'asthme.

<b>Auteur, année</b>	<b>Lieu d'étude</b>	<b>Type d'étude</b>	<b>Taille de l'échantillon</b>	<b>Caractéristiques des patients inclus</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats</b>	<b>Commentaires</b>
<b>Juniper <i>et al.</i>, 1999 (10)</b>	18 pays	Développement et validation d'un questionnaire de contrôle Étude transversale	50	Asthmatiques 17-70 ans Présence de symptômes à l'inclusion	Sélection de critères cliniques envoyés à 100 spécialistes de 18 pays + consommation de bêta-2 et appréciation du calibre des voies aériennes. 5/10 symptômes retenus Spirométrie, ACQ, questionnaire de qualité de vie (AQLQ), SF-36	ACQ capable de détecter changement chez asthmatiques stables et instables ( $p < 0,0001$ ) Corrélation ACQ et spirométrie, ACQ et AQLQ, ACQ et SF-36	Premier questionnaire s'intéressant au contrôle de l'asthme Instrument d'évaluation mais aussi discriminatif Mise en garde par les auteurs de l'absence de validation en pratique clinique Échantillon homogène, monocentrique de petite taille En langue anglaise

### III. CRITÈRES D'AGGRAVATION DE LA MALADIE ASTHMATIQUE

#### III.1. Facteurs prédictifs d'une exacerbation

La littérature a été analysée dans le but de déterminer les éléments pouvant prédire une exacerbation, en sachant que toute exacerbation peut évoluer vers un asthme aigu grave.

Ces critères définissent donc un asthme avec menace vitale. Du point de vue du malade, toute crise inhabituelle doit être considérée comme un possible asthme aigu grave.

Le contrôle de l'environnement doit être réalisé avec rigueur et abordé à chaque consultation. Il va de soi qu'il s'intègre dans le suivi et qu'il peut devenir un facteur prédictif d'une exacerbation s'il est négligé. Nous n'avons pas réévalué ce dernier dans le présent document en ne nous attachant qu'aux facteurs indépendants de l'environnement.

Les 2 études de Pizzichini *et al.* (104,105) qui retrouvaient une éosinophilie dans l'expectoration induite avant la survenue d'exacerbations cliniques ont été citées plus haut.

Une étude (115) s'intéressant à un panel d'asthmatiques (n = 41) a noté 6 jours avant une exacerbation (J0 = jour de début de l'exacerbation) une décroissance du DEP à domicile et 2 jours avant l'apparition de symptômes. Une exacerbation était définie par la présence d'un au moins des signes suivants : consultations non programmées, consultations aux urgences, hospitalisation, diminution du DEP de plus de 30 % par rapport au meilleur DEP, majoration des symptômes diurnes ou nocturnes pendant plus de 48 heures sans efficacité des traitements habituels. Le DEP retournait à la valeur initiale à 7 jours, le score de symptômes revenait à la valeur initiale au treizième jour. Il est à noter que l'exacerbation était « naturelle », et non induite par une baisse de la corticothérapie inhalée. Dans cette étude aucun patient n'avait de diminution du DEP de plus de 30 % par rapport à la meilleure valeur et les auteurs soulignaient que ce critère de 30 % était trop rigoureux pour détecter précocement une exacerbation.

La détérioration du score de symptômes quotidiens précédait la variation du DEP dans une étude de Gibson *et al.* (116) chez des asthmatiques (n = 10) lors d'une exacerbation induite par une baisse rapide de la corticothérapie inhalée. La détérioration des symptômes survenait en moyenne 16 jours (7-26 j) après le début de la baisse de la corticothérapie inhalée.

D'autres auteurs (117) ont essayé de rechercher les marqueurs pouvant prédire une exacerbation. Dans cette étude, les marqueurs pouvant prédire précocement l'apparition d'une exacerbation, en cas de décroissance d'une corticothérapie inhalée, étaient :

- être hyperréactif à la fois à l'histamine et au mannitol avant la décroissance ( $p = 0,039$ ) ;
- être hyperréactif au mannitol pendant la phase de décroissance ( $p = 0,02$ ) ;
- un pourcentage élevé d'éosinophiles dans l'expectoration ;
- un âge supérieur à 40 ans (tendance non significative,  $p = 0,059$ ).

Dans cette étude, il n'existait pas de différence quant à la spirométrie ou au NO dans l'air exhalé. Les auteurs proposaient l'utilisation de la mesure de l'hyperréactivité bronchique (sensibilité 90 % pour une PD15 de 635 mg mannitol) et le comptage des éosinophiles dans l'expectoration (sensibilité 90 % pour une valeur seuil de 6,3 %) comme prédicteurs de succès ou d'échec de la baisse d'une corticothérapie inhalée.

Partant de l'hypothèse d'un mécanisme physiopathologique différent des exacerbations suivant qu'elles sont récurrentes ou non, In't Veen *et al.* (118) ont mené une étude comparative prospective en double aveugle chez des asthmatiques persistants sévères. La fonction respiratoire, un test de provocation à la méthacholine et au sérum salé hypertonique et une recherche des éosinophiles dans l'expectoration ont été mesurés avant pendant et après une exacerbation. Les exacerbations ont été induites par une baisse de la corticothérapie inhalée. Les patients ont été séparés selon le nombre d'exacerbations sévères dans l'année précédente : soit aucune, soit plus de 2.

Dans les 2 groupes, lors de la baisse de la corticothérapie inhalée on assistait à une baisse du VEMS, de la PC20 (méthacholine), de la pente de la courbe dose-réponse (sérum salé hypertonique) et à une augmentation des éosinophiles dans les expectorations. Lors du traitement (avant la baisse) par corticoïdes inhalés, les auteurs ne constataient dans le groupe ayant des exacerbations récurrentes aucune baisse de l'HRB (sérum salé) et aucune augmentation des éosinophiles dans les expectorations. Les asthmatiques persistants sévères mal contrôlés (exacerbations fréquentes) développaient des exacerbations malgré un traitement par corticoïdes inhalés. Ces exacerbations pourraient avoir un mécanisme différent de l'inflammation à éosinophiles. Cette étude ne rapportait pas de chronologie des paramètres modifiés avant une exacerbation.

**Au total**, les données divergent quant à la chronologie des modifications du DEP par rapport aux symptômes (ou score de symptômes) avant une exacerbation.

La recherche d'éosinophiles dans l'expectoration et la mesure de l'hyperréactivité bronchique pourraient être des marqueurs prédictifs précoces d'une exacerbation. En effet l'augmentation des éosinophiles dans l'expectoration et l'augmentation de l'hyperréactivité bronchique se modifieraient avant les perturbations fonctionnelles ou cliniques.

Beaucoup de ces données se rapportent à des exacerbations induites expérimentalement par une baisse rapide voire un arrêt de la corticothérapie inhalée. Cette induction expérimentale empêche de transposer sans réserves les résultats à des exacerbations survenant spontanément.

Par ailleurs les données de la littérature (niveau 2) montrent que l'arrêt de la corticothérapie inhalée augmente le risque de décès (119).

### III.2. Facteurs prédictifs d'une altération de la fonction respiratoire et d'un remodelage

Plusieurs études (69,70,120) ont montré un déclin du VEMS plus important chez les asthmatiques par rapport aux non-asthmatiques. Dans l'étude de Peter Lange *et al.* (69) le déclin chez les asthmatiques était de 38ml/an *versus* 22 ml/an chez les non-asthmatiques ( $p < 0,001$ ).

Le déclin était de 50 ml/an chez les non-fumeurs asthmatiques *versus* 35 ml/an chez les sujets normaux dans l'étude de l'équipe d'A.Woolcock (70).

Dans une étude de cohorte néo-zélandaise (121), la fonction respiratoire était plus basse ( $p < 0,001$ ) chez les sujets ayant une persistance ou une rechute des sibilants entre 3 et 26 ans. Cette altération de la fonction respiratoire était présente très précocement dans cette étude. Les variations du rapport VEMS/CVF étaient similaires dans tous les groupes (aucun sibilant, sibilants intermittents, rechute, rémission, sibilants persistant, sibilants transitoires). Les conclusions de cette étude retenaient que le devenir de l'asthme à l'âge adulte était déterminé très précocement dans la petite enfance. Le statut tabagique à l'âge de 21 ans était prédictif de la persistance de sibilants (analyse uni et multivariée).

Une autre étude (122) a évalué les facteurs de l'enfance qui déterminent la fonction respiratoire chez les asthmatiques adultes sur une période de 30 ans. Un VEMS bas (% de la théorique) lors de la première visite (entre 5 et 14 ans) et une hyperréactivité bronchique ( $PC_{10} \leq 16$  mg/ml) étaient significativement associés à un VEMS bas lors de la deuxième visite (entre 22 et 32 ans). Les sujets qui cessaient de fumer et les sujets qui utilisaient des corticoïdes inhalés (visite 2) avaient un déclin annuel du VEMS moins important ( $p = 0,026$ ) entre la première et la deuxième visite.

Panhuisen *et al.* (123) ont étudié une cohorte d'asthmatiques symptomatiques persistants modérés à sévères ( $n = 181$ ) sur une période de 25 ans. Vingt (11 %) étaient considérés comme guéris ou ayant une maladie « éteinte », c'est-à-dire n'ayant pas de symptômes, ayant un VEMS  $> 90$  % de la théorique et n'ayant pas d'hyperréactivité bronchique. Cette guérison survenait plus volontiers chez des sujets jeunes (OR : 0,36 - IC 95 % : 0,15-0,83 pour l'âge/10 ans) et ayant une obstruction modérée (OR : 1,42 - IC 95 % : 1,05-1,91 pour le rapport VEMS/taille au carré) à la visite initiale. Le sexe et l'atopie n'apparaissaient pas dans cette étude comme étant des facteurs prédictifs d'une évolution péjorative (classiquement l'asthme atopique est moins sévère).

Bien que les désordres anatomiques et fonctionnels caractéristiques de l'asthme, c'est-à-dire la bronchoconstriction et l'inflammation bronchique, soient considérés comme réversibles, l'évolution de ces anomalies peut se faire au fil des années vers la chronicité avec impossibilité malgré une thérapeutique adaptée d'un retour à une fonction et à une structure normales. Cette évolution s'illustre par ce que l'on peut appeler en clinique selon les auteurs l'asthme chronique, « vieilli » ou fixé.

Il est apparu dans la littérature la notion de remodelage. Conséquence de l'inflammation chronique, ce remodelage a une définition histopathologique, il associe un pseudo-épaississement de la membrane basale, des modifications de la

matrice extracellulaire, une hypertrophie des glandes à mucus, une hypertrophie et une hyperplasie musculaire (124-126).

La détection d'un remodelage repose sur des biopsies bronchiques (analyse histopathologique et morphométrique). Des méthodes indirectes sont en cours d'étude comme la mesure de la paroi bronchique par tomодensitométrie thoracique ou par tomographie avec émissions de positrons, l'analyse de cytokines ou la perturbation de la fonction respiratoire.

Le trouble ventilatoire obstructif ne résulte plus seulement d'une réduction du calibre des voies aériennes par constriction du muscle lisse bronchique et des phénomènes inflammatoires aigus mais de la diminution de la pression motrice, c'est-à-dire de la pression de rétraction élastique, du fait du remodelage. Sur des petites séries de patients porteurs d'un asthme chronique stable il a été ainsi observé, souvent associée à une distension, une diminution de la rétraction élastique pulmonaire (127-129). Cette diminution était responsable environ d'un tiers à la moitié du trouble ventilatoire obstructif fixé chez les asthmatiques les plus obstructifs. Il est important de constater que cette altération ne s'associe pas à une diminution de la capacité de transfert du CO ni à des lésions tomодensitométriques de destruction alvéolaire, distinguant ainsi cette évolution de celle de la BPCO post-tabagique vers l'emphysème.

Nous n'avons pas évalué les facteurs de risque et l'implication de ce remodelage chez les asthmatiques dans ce document.

**En conclusion :** le déclin de la fonction respiratoire est une réalité dans l'asthme. La présence d'un syndrome obstructif peut apparaître très tôt dans la vie d'un asthmatique. Les études laissent à penser que l'altération de la fonction respiratoire est déterminée très précocement, possiblement dans la petite enfance.

Les facteurs (qu'ils soient génétiques, environnementaux ou thérapeutiques) capables de modifier le déclin du VEMS et le remodeling des voies aériennes ne sont pas connus avec précision.

**Tableau 8.** Facteurs prédictifs d'une exacerbation, d'une altération de la fonction respiratoire et d'un remodelage.

Auteur, année, réf.	Lieu d'étude	Type d'étude	Taille de l'échantillon	Caractéristiques des patients inclus	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
Leuppi <i>et al.</i> , 2001 (117)	Australie	Étude prospective	50	Asthmatiques contrôlés par CSI (1 000 microg) Atopiques (93 %) Non tabagiques	-spirométrie -HRB (histamine) -HRB (mannitol) -NO exhalé -expectoration induite -monitorage du DEP à domicile	*HRB histamine et mannitol prédicteurs de l'échec de réduction des CSI (p = 0,039) *Tendance chez les sujets de plus de 40 ans d'échec de réduction de CSI (p = 0,059) *réponse au mannitol et éosinophiles dans expectoration plus élevés avant échec de réduction qu'avant la dernière réduction réussie	
Grol <i>et al.</i> , 1999 (122)	Hollande	Étude longitudinale (30 ans) évaluant les facteurs déterminant dans l'enfance la fonction respiratoire des asthmatiques adultes	119 V1 : 5-14 ans V2 : 22-32 V3 : 32-42	Enfants asthmatiques dont 113/119 allergiques à la poussière de maison	Questionnaire IgE totales Éosinophilie Tests cutanés Fonction respiratoire HRB histamine	- VEMS bas, p = 0,015 (V1) et PC10 ≤ 16 mg/ml, p = 0,022 associées à bas VEMS (V2) - arrêt du tabac et utilisation de CSI (V2) ont un déclin annuel du VEMS plus bas (p = 0,026) entre V2 et V3	
Sears <i>et al.</i> , 2003 (121)	Nouvelle-Zélande	Étude de cohorte 1972-1973	Consultations tous les 2 ans entre 3 et 15 ans puis à 18, 21 et 26 ans n = 613 (données complètes)	Enfants nés à Dunedin (NZ) entre avril 72 et mars 73	Questionnaire respiratoire EFR HRB (métacholine) IgE, tests cutanés	89 (14,5 %) ont des sibilants persistants de l'âge de 3 à 26 ans	

**Tableau 8 (suite).** Facteurs prédictifs d'une exacerbation, d'une altération de la fonction respiratoire et d'un remodelage.

Auteur, année, réf.	Lieu d'étude	Type d'étude	Taille de l'échantillon	Caractéristiques des patients inclus	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
<b>in't Veen <i>et al.</i></b> , 1999 (118)	Hollande	Étude comparative en double aveugle – <i>cross over</i> – randomisée	N = 13 groupe 1 : exacerbations récurrentes motivant <i>cs per os</i> (> ou = 2/an) N = 15 groupe 2 (aucune exacerbation)	Asthmatiques persistants sévères (VEMS > 70 % th.) sous fluticasone 1000 µg/j	Mesure avant, pendant, après exacerbation de : -VEMS -HRB (métacholine) -HRB (solution saline) -expectoration	-Les exacerbations durant <i>csi</i> chez les asthmatiques non contrôlés associées à baisse du VEMS, PC20 (métacholine), sans baisse de la PC20 (sérum salé) ni hausse des éosinophiles -patients non contrôlés avec mécanisme différent de l'inflammation à éosinophiles -pas de chronologie rapportée	
<b>Roisman <i>et al.</i></b> , 1995 (49)	France	Étude prospective randomisée Existe-t-il un rapport entre la perception de la bronchoconstriction et l'inflammation à éosinophiles ?	18 groupe 1 : tt bêta-2 + CSI groupe 2 : fluni solide seul (2 000 µg/j)	Asthmatiques légers à modérés stables sans corticothérapie inhalée	-Test à la métacholine -Test à la bradykinine -Fibro bronchique + LBA + biopsies -Échelle analogique visuelle de dyspnée	-Les sujets sans corticoïdes ont une bonne perception de la bronchoconstriction induite par la métacholine ( $p < 0,01$ ) mais pas à la bradykinine ( $p = 0,35$ ) -les sujets sous corticoïdes ont une bonne perception de la bronchoconstriction avec les deux tests ( $p < 0,0001$ ) - existence d'une relation entre la bronchoconstriction et l'inflammation bronchique à éosinophiles	

**Tableau 8 (suite).** Facteurs prédictifs d'une exacerbation, d'une altération de la fonction respiratoire et d'un remodelage.

Auteur, année, réf.	Lieu d'étude	Type d'étude	Taille de l'échantillon	Caractéristiques des patients inclus	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
<b>Rubinfeld et Pain</b> , 1976 (46)	Australie	Étude prospective	82 (dont 21 asthmes professionnels)	Asthmatiques asymptomatiques	-Test à la méthacholine - quantification de la dyspnée (zéro, légère, modérée, sévère)	15 % ne ressentent aucun symptôme tandis que le VEMS < 50 % th	Population inhomogène Peu de précisions sur les traitements de fond
<b>Kikuchi et al.</b> , 1994 (47)	Japon	Étude prospective comparative	11 (asthme presque fatal) 11 (asthme non presque fatal) 16 sujets sains	-Asthme presque fatal = ventilation artificielle ou troubles de la conscience -asthme contrôlé -VEMS > 80 % th.	-Mesure de la réponse à l'hypoxie et hypercapnie  -mesure de la dyspnée sur échelle de Borg	Réponse à l'hypoxie et pression d'occlusion des voies aériennes plus faible chez asthmes presque fatals par rapport aux sujets sains (p < 0,001) et aux asthmes non presque fatals (p < 0,004)	
<b>Magadle et al.</b> , 2002 (48)	Israël	Étude prospective comparative Suivi = 24 mois	113	Asthme stable	-Mesure de la dyspnée durant une respiration contre résistance progressive  -critères de morbidité = hospitalisations, asthme presque fatal, DEP matinal, consommation de bêta-2	26 % ont une diminution de la perception de la dyspnée Dans ce groupe le taux d'asthme sévère est plus élevé ; la consommation de bêta-2 est plus importante (p < 0,01) Consultations aux urgences (p < 0,001), hospitalisations (p < 0,001), asthme presque fatal (p < 0,001) et décès (p < 0,001) plus importants dans groupe avec faible perception de la dyspnée	

### III.3. Facteurs de risque de décès

Dans les pays industrialisés, la mortalité par asthme sur les 30 dernières années varie de 1,5 à 8,5 pour 100 000 (130). Aux États-Unis en 1991, le nombre d'asthmatiques estimés était de 10,3 millions et le nombre de décès recensés de 5 106.

En Angleterre et au pays de Galles en 2000 (131), on comptait 1 272 décès par asthme dont 794 femmes et 478 hommes. Parmi ces décès, 897 affectaient des patients de plus de 60 ans, 300 de 30 à 59 ans et 75 moins de 30 ans.

En France, les données Inserm de mortalité (à partir des certificats de décès) rapportent 1 992 (1 160 femmes, 832 hommes) décès en 1997, 1 996 décès (1 202 femmes, 794 hommes) en 1998 et 1 974 décès (1 170 femmes, 804 hommes) en 1999. Plus de 90 % des décès étaient observés chez des sujets de plus de 45 ans (132).

Dans les années 80 (133) a été soulevé le fait que les décès pouvaient survenir brutalement à la maison ou sur le lieu de travail et qu'il était difficile de les prévenir. Les données étaient cependant contradictoires en fonction des auteurs. Manning *et al.* (134) rapportaient que plus de 50 % des décès survenaient à l'hôpital. L'épisode final évoluait depuis plus de 12 heures dans 85 % des cas.

Les données de la littérature sont constituées soit par des études de cohorte (65,135,136), soit par des études rétrospectives à partir de certificats de décès (133,137,138), soit par des études relatives à des asthmes presque fatals (139), soit enfin sur des revues générales sans précision des critères de sélection des articles (130,131).

Le profil de l'asthmatique à risque d'asthme fatal peut être établi selon plusieurs facteurs.

#### **Facteurs sociodémographiques :**

- conditions économiques défavorisées, précarité, groupe racial désavantagé (OR = 1,2 ; IC 1,04-1,39) (65,131) ;
- l'adolescent (140,141) ;

#### **Histoire de l'asthme :**

- un antécédent d'asthme « presque fatal » ou de séjour en réanimation pour asthme [mortalité post-hospitalisation à 6 ans = 22,6 % (139), taux de mortalité de 7,5 à 24 % à 7 ans (19)] ;
- les asthmes sévères, VEMS inférieur 80 % de la théorique (RR = 1,59 ; IC 1,45-1,75) (135), VEMS < 40 % de la théorique (RR = 3,3, IC 0,8-14,5) ; VEMS/CV < 0,5 (RR = 9,3, IC 2,9-29,8) (136) ;
- le degré de réversibilité (RR = 7, IC 2,4-21 si réversibilité sous bêta-2 supérieure à 50 %) (136) ;
- l'âge élevé (40-69 ans RR = 2,5, IC 0,8-8,1 ; > 70 ans RR = 8,5, IC 2,2-33,7) (136) ; âge > 40 ans RR = 10,5, IC 5-20,4 (139) ;
- l'utilisation de 3 médicaments (ou plus) pour l'asthme (131) ;

- l'arrêt d'une corticothérapie inhalée dans les 3 mois (RR = 3,9, IC 1,1-19,1) (119) ;
- les visites fréquentes aux urgences ou chez le médecin généraliste pour asthme instable (131) ;
- les hospitalisations itératives (OR = 6,9, IC 2,7-17,7 si plus de 4 hospitalisations dans les 12 mois (142) ;
- l'éosinophilie (RR = 7,4, IC 2,8-19,7 si éosinophiles > 450/mm<sup>3</sup>)(136).

**Facteurs sociopsychologiques :**

- les patients « mauvais percepteurs » de leur obstruction bronchique (47) (48) ;
- une mauvaise observance et un déni de la maladie (19) ;
- le statut tabagique avec consommation supérieure à 20 paquets-année (RR = 5,9, IC 2,3-15) (136), tabagisme sans précision de consommation (RR = 3,6, IC 2-6,2) (139).

**Facteurs thérapeutiques :**

- l'inobservance (cf. *infra*) ;
- l'arrêt de la corticothérapie (119) : RR de décès dans les 3 mois après l'arrêt = 4,6 (IC : 1,1-19,1) en analyse multivariée.

Ces patients à haut risque ne doivent pas masquer le fait que toute exacerbation est potentiellement à risque d'asthme fatal.

Une étude cas-contrôle canadienne (119) a suivi une cohorte d'asthmatiques âgés de 5 à 44 ans entre 1971 et 1991. Parmi les asthmatiques décédés (n = 77, 66 étudiés) la consommation de corticoïdes inhalés (nombre de flacons de corticoïdes inhalés) dans l'année précédente était inférieure à celle des contrôles. Les auteurs calculent que le taux de décès par asthme décroît de 21 % par flacon de corticoïdes adjoint dans l'année précédente (ratio 0,79, IC 95 % = 0,65-0,97). Leurs conclusions précisent que le taux de décès dans cette étude décroît si l'on utilise de faibles doses de corticoïde inhalé (beclométhasone dans cette étude) en continu. Il n'est pas proposé une escalade des doses mais un traitement régulier sans interruption.

**Tableau 9.** Facteurs de risque de décès par asthme.

Auteur, année, lieu d'étude	Type d'étude	Taille de l'échantillon	Caractéristiques des patients	Facteurs de risque de mortalité	Commentaires
<b>Connolly <i>et al.</i>, 2002 (65)</b> Ecosse	Étude prospective longitudinale (15 ans)	1 148	-asthmatiques > 18 ans -diagnostic clinique + réversibilité du DEP >15 % -sujets revus ou appelés tous les 5 ans	-classe sociale défavorisée (OR = 1,2, IC 1,04-1,39) -meilleure CVf (OR = 1,29, IC 1,19-1,39) -âge par décade (OR = 2,25, IC 1,93-2,61)	
<b>BTS, 1982 (133)</b> Grande-Bretagne	Étude rétrospective à partir des certificats de décès	90	-asthmatiques 15-64 ans -questionnaire au médecin traitant	-asthmatiques instables -antécédent d'asthme aigu grave -traitement par csi ou bronchodilatateur insuffisant -inobservance	
<b>Marquette <i>et al.</i>, 1992 (139)</b> France	Cohorte multicentrique (6 ans)	145	Asthmatiques requérant une ventilation artificielle	-fumeurs 28 % de mortalité vs 9 % sur 6 ans -âge > 40 ans, RR = 10,5, IC 5-20,4	14,8 % décèdent lors du suivi dont 9 en dehors de l'hôpital 61,5 % dans l'année qui suit la ventilation artificielle Taux de mortalité 10,4 décès pour 1 000 personnes/an Décès d'insuffisance respiratoire chronique (BPCO)
<b>Vandendorren <i>et al.</i>, 2003 (135)</b> France	Étude prospective longitudinale (25 ans)	940	Adultes 25-59 ans Exclusion des travailleurs manuels Exclusion des étrangers	-Homme -Fumeur -VEMS bas RR = 0,987, IC 0,985-0,989 -VEMS < 80 % th. RR = 1,59, IC 1,45-1,75	
<b>Eason et Markowe, 1987 (137)</b> Grande-Bretagne	Cas-témoins	130 dont 35 imputables à l'asthme	Étude rétrospective sur 1 an à partir des certificats de décès Témoins = survivants après crise d'asthme aiguë	Prise en charge immédiate inadéquate (absence de mesure des GDS si indiqué, utilisation en nébulisation de bêta mimétique inadéquate)	
<b>Robertson <i>et al.</i>, 1990 (138)</b> Australie	Rétrospective descriptive (certificat de décès)	163	Examen des certificats de décès sur 1 an dans la ville de Victoria	-Âge > 65 ans pour 45 % des décès -fumeur ou ex-fumeur (77 %) -symptômes persistant sur les 12 derniers mois (57 %) -antécédent d'hospitalisation (61 %) d'hospitalisation en USI (18 %) -asthme sévère (65 %)	Spirométrie disponible chez 55/163
<b>Ulrik et Frederiksen, 1995 (136)</b> Danemark	Cas-témoins (suivi 8,6 ans)	1 075	Asthmatiques > 15 ans adressés par médecin généraliste	-âge -statut tabagique -éosinophilie -VEMS (% th.) réversibilité sous bronchodilatateur	Mortalité d'asthme = 33/1 075 Décès d'insuffisance respiratoire obstructive Adressé par MT donc sous-estime asthme léger et intermittent

## IV. SUIVI DE LA TOLÉRANCE DES TRAITEMENTS

La tolérance des traitements administrés en dehors des exacerbations est abordée. Les recommandations se fondent sur le répertoire des spécialités commercialisées dans le traitement de l'asthme rédigé par l'Afssaps (<http://afssaps.sante.fr/>) et fourni en annexe 3. Les problèmes de diminution d'efficacité avec les bêta-2 mimétiques (tachyphylaxie) et les effets secondaires au long cours des corticoïdes inhalés ont fait l'objet d'une analyse bibliographique complémentaire faite par l'Anaes.

### IV.1. Diminution d'efficacité des bêta-2 agonistes (tachyphylaxie)

L'utilisation régulière de bêta-2 agonistes est susceptible d'induire une tolérance vis-à-vis de leurs effets bronchoprotecteurs (diminution de la réactivité bronchique spécifique ou non spécifique), bronchodilatateurs et anti-inflammatoires ; ce phénomène, appelé tachyphylaxie, est lié à une diminution de l'expression de leurs récepteurs en rapport avec une réduction de leur transcription.

#### **Réalité physiologique de la tachyphylaxie**

Les études évaluant la diminution de l'effet protecteur des bêta-2 agonistes contre la bronchoconstriction induite par des agents spécifiques (allergènes) ou non spécifiques (métacholine, histamine, AMP, exercice) sont résumées dans les *tableaux 10* et *11*. Selon 7 études, cette tolérance s'accompagne d'une réduction d'effet bronchodilatateur des bêta-2 agonistes (143-149), phénomène qui n'est pas observé dans 3 autres études (150-152).

#### **Conséquences de la tachyphylaxie sur le contrôle**

La pertinence clinique de la tachyphylaxie est incertaine, dans la mesure où elle ne s'accompagne pas d'une perte de contrôle de l'asthme ou d'une détérioration de la fonction respiratoire (143,153).

#### **Modification de la tachyphylaxie**

La tachyphylaxie est partiellement régressive après interruption de quelques jours du traitement (154). Une étude montre que la tachyphylaxie n'est pas modifiée par la théophylline (155). Concernant l'effet de la corticothérapie inhalée, les données sont discordantes : 2/3 études avec un schéma randomisé n'ont pas trouvé d'effet protecteur de la corticothérapie inhalée contre la tolérance à l'effet bronchoprotecteur des bêta-2 agonistes (144,149,156) ; la troisième trouvait une protection partielle (157).

**Conclusion :** La littérature montre que l'utilisation prolongée et régulière de bêta-2 agonistes s'accompagne d'une diminution de leur efficacité en termes de protection contre l'hyperréactivité bronchique spécifique et non spécifique (niveau 1) et à un moindre degré en termes d'effet bronchodilatateur (données contradictoires). Les conséquences cliniques de cet effet ne sont pas démontrées sur le contrôle de l'asthme (niveau 2). Il existe une variabilité interindividuelle importante. L'efficacité des corticoïdes inhalés est incertaine pour prévenir cet effet car les études disponibles sont des études à court terme. Ces données ne remettent cependant pas en question la recommandation d'association systématique d'un traitement de fond par corticoïdes inhalés aux bêta-2 mimétiques lorsque ces derniers sont prescrits en traitement de fond.

**Tableau 10.** Études de la tachyphylaxie aux bêta-2 agonistes dans l'asthme.

Référence	Type d'étude	Effectif	Traitements	Durée de suivi	Critères d'évaluation	Résultats
<b>Bhagat et al.</b> , 1995 (158)	Essai contrôlé randomisé croisé en double aveugle	10	Salmétérol vs placebo	4 j par période de traitement	Provocation par métacholine	Diminution de la PC20 traduisant la tolérance dès la 2 <sup>e</sup> dose. PC20 en début de traitement 6,1 mg/ml, en fin de traitement 1,9 mg/ml
<b>Bhagat et al.</b> , 1996 (159)	Essai contrôlé randomisé croisé en double aveugle	10	Salbutamol 200, 400, 800 µg/j vs placebo	7 j par période	Provocation allergénique	Diminution de la PC20 de l'allergène dans le groupe traité par salbutamol 800 µg/j (288 vs 550 <i>protein nitrogen unit/ml</i> )
<b>Cheung et al.</b> , 1992 (150)	Essai contrôlé randomisé parallèle en double aveugle	24	Salmétérol vs placebo	8 semaines	Provocation par métacholine, fonction respiratoire de base, bronchodilatation	Tolérance induite par le salmétérol se traduisant par une diminution de la PC20, sans réduction de l'effet bronchodilatateur
<b>Davis et al.</b> , 2003 (160)	Essai contrôlé randomisé croisé en double aveugle		Formotérol tous les jours vs 3 x/semaine	1 semaine par période	Provocation par métacholine	Pas de tolérance induite par 3 prises par semaine. Tendance non significative à l'apparition d'une tolérance après 1 prise/j
<b>Garcia et al.</b> , 2001 (161)	Essai contrôlé randomisé parallèle en double aveugle	19	Formotérol vs placebo	28 j	Provocation par exercice	Tolérance dès le 14 <sup>e</sup> jour, persistant à J28
<b>Giannini et al.</b> , 1996 (162)	Essai contrôlé randomisé croisé	8	Salmétérol vs placebo	1 semaine par période	Provocation allergénique	Perte de l'effet protecteur après 1 semaine
<b>Grove et Lipworth</b> , 1995 (143)	Essai contrôlé randomisé parallèle en double aveugle	17	Salmétérol vs placebo	4 semaines par période	Provocation à l'histamine, test de bronchodilatation au salbutamol	Tolérance vis-à-vis de l'effet protecteur et de l'effet bronchodilatateur, sans conséquence en terme de contrôle de l'asthme
<b>Hancox et al.</b> , 2002 (145)	Essai contrôlé randomisé croisé en double aveugle	8	Salbutamol x 4/j vs placebo	1 semaine par période	Provocation par l'exercice puis bronchodilatation par salbutamol	Tolérance se manifestant par une bronchoconstriction accrue après exercice et une réduction de l'effet bronchodilatateur du salbutamol

**Tableau 10 (suite).** Études de la tachyphylaxie aux bêta-2 agonistes dans l'asthme.

Référence	Type d'étude	Effectif	Traitements	Durée de suivi	Critères d'évaluation	Résultats
<b>Newnham <i>et al.</i>, 1995 (146)</b>	Essai contrôlé randomisé croisé en double aveugle	16	Eformotérol vs placebo	4 semaines par période	Bronchodilatation par eformotérol	Tolérance significative (réduction de bronchodilatation de 260 (IC 95 % 90-710) ml vs placebo
<b>O'Connor <i>et al.</i>, 1992 (151)</b>	Essai contrôlé randomisé croisé en double aveugle	12	Terbutaline 4 x/j vs placebo	7 j par période	Provocation par métacholine et AMP, bronchodilatation par terbutaline	Tolérance à l'effet protecteur contre la réponse à la métacholine et à l'AMP, mais non à l'effet bronchodilatateur
<b>Ramage <i>et al.</i>, 1994 (163)</b>	Essai contrôlé randomisé croisé en double aveugle	12	Salmétérol vs placebo	4 semaines par période	Provocation par exercice	Perte de l'effet protecteur du salmétérol contre la bronchoconstriction induite par l'exercice
<b>van der Woude <i>et al.</i>, 2001 (147)</b>	Essai contrôlé randomisé croisé en double aveugle	19	Formotérol vs salmétérol vs placebo	2 semaines par période	Provocation par métacholine, bronchodilatation par salbutamol	Moindre bronchodilatation par salbutamol après traitement par formotérol ou salmétérol sans différence entre les deux PC30 plus grande après formotérol qu'après salmétérol
<b>Wraight <i>et al.</i>, 2003 (148)</b>	Essai contrôlé randomisé croisé en double aveugle	15	Salbutamol 4 x/j	4 semaines par période	Provocation par métacholine, bronchodilatation par salbutamol	Moindre bronchodilatation après traitement régulier par salbutamol
<b>Ullman <i>et al.</i>, 1990 (152)</b>	Essai contrôlé randomisé croisé en double aveugle	12 dont 11 sous corticoïdes	Salmétérol vs placebo	2 semaines par période	Courbe dose-réponse au salbutamol	Absence de tolérance

**Tableau 11.** Études des effets de la corticothérapie, de la théophylline, et de l'interruption des bêta-2 agonistes sur la tachyphylaxie aux bêta-2 agonistes dans l'asthme.

Référence	Type d'étude	Nombre	Traitements	Durée de suivi	Critères d'évaluation	Résultats
<b>Aziz <i>et al.</i>, 1998</b> (164)	Essai contrôlé randomisé croisé en double aveugle	10 sous corticoïdes inhalés	Formotérol 1 ou 2 fois par jour (24 µg) vs placebo	1 semaine par période de traitement	Provocation par AMP	Perte de l'effet protecteur du formotérol, qu'il soit administré 1 ou 2 fois par jour : PC20 475 vs 129 mg/ml (2 fois par jour), 367 vs 127 mg/ml (1 fois par jour)
<b>Kalra <i>et al.</i>, 1996</b> (165)	Essai contrôlé randomisé croisé en double aveugle	8 sous corticoïdes inhalés	Salmétérol 1 x/j vs placebo	4 j par période	Provocation par métacholine	Tolérance après 2 doses, persistant jusqu'à 7 doses de salmétérol
<b>Simons <i>et al.</i>, 1997</b> (166)	Essai contrôlé randomisé croisé en double aveugle	14 adolescents sous corticoïdes inhalés	Salmétérol vs placebo	4 semaines par période	Provocation par l'exercice	Tolérance significative dans le groupe salmétérol
<b>Boulet <i>et al.</i>, 1998</b> (153)	Essai contrôlé randomisé croisé en double aveugle	32 dont 16 sous corticoïdes inhalés (biais d'indication)	Salmétérol 50 µg x 2/j vs placebo	4 semaines par période	Provocation par métacholine, contrôle de l'asthme	Tolérance induite par le salmétérol se traduisant par une diminution de la PC20, sans traduction sur le contrôle de l'asthme, non modifié par la corticothérapie inhalée
<b>Giannini <i>et al.</i>, 2001</b> (154)	Essai contrôlé randomisé parallèle en simple aveugle	10	Salmétérol vs placebo	1 semaine	Provocation allergénique	Restauration partielle, par un arrêt du salmétérol durant 3 j, de la protection par cet agent contre la bronchoconstriction allergénique
<b>Cheung <i>et al.</i>, 1998</b> (155)	Essai contrôlé randomisé parallèle en double aveugle	25	Théophylline vs placebo : effet sur la tolérance au salmétérol	6 semaines	Provocation par métacholine	Pas de réduction de la tolérance induite par le salmétérol dans le groupe théophylline
<b>Giannini <i>et al.</i>, 1999</b> (157)	Essai contrôlé randomisé parallèle en double aveugle	12	Béclométasone vs placebo, tolérance induite par le salmétérol	1 semaine	Provocation allergénique	Restauration partielle, par la béclométasone, de la protection par le salmétérol contre la bronchoconstriction allergénique

**Tableau 11 (suite).** Études des effets de la corticothérapie, de la théophylline, et de l'interruption des bêta-2 agonistes sur la tachyphylaxie aux bêta-2 agonistes dans l'asthme.

Référence	Type d'étude	Nombre	Traitements	Durée de suivi	Critères d'évaluation	Résultats
<b>Hancox <i>et al.</i>, 1999 (144)</b>	Essai contrôlé randomisé croisé en double aveugle	34	Terbutaline <i>vs</i> budésonide <i>vs</i> les deux <i>vs</i> placebo	6 semaines par période	Provocation par métacholine, bronchodilatation par terbutaline	Diminution de l'effet bronchodilatateur sous terbutaline régulière, non modifiée par budésonide concomitant
<b>Tan <i>et al.</i>, 1997 (149)</b>	Essai contrôlé randomisé croisé en double aveugle	12	Formotérol <i>vs</i> placebo ; corticoïde p.o. et i.v. <i>vs</i> placebo	4 semaines par période	Bronchodilatation par formotérol	Tolérance induite par le formotérol régressive après corticothérapie
<b>Yates <i>et al.</i>, 1996 (156)</b>	Essai contrôlé randomisé croisé en double aveugle	12	Budésonide <i>vs</i> placebo Tolérance induite par salmétérol	3 semaines par période	Provocation par métacholine, avec protection par salbutamol	Pas de protection par le budésonide contre la tolérance induite par le salmétérol

## IV.2. Effets secondaires au long cours des corticostéroïdes inhalés (CSI)

### *Effets locaux*

Les effets locaux de la corticothérapie inhalée sont les candidoses oro-pharyngées et la dysphonie. L'incidence des candidoses orales traitées chez des sujets âgés recevant des traitements anti-asthmatiques (n = 27 000) était de 7 % en 3 ans selon la plus large étude disponible sur le sujet, reposant sur l'analyse des prescriptions d'antifongiques locaux dans une base de données (167). Elle croissait avec la dose de CSI, la durée d'exposition, l'utilisation d'antibiotiques et de corticostéroïdes oraux, le diabète.

### *Suppression surrénalienne*

Une étude par questionnaire adressé à tous les pédiatres et endocrinologues au Royaume-Uni (taux de réponse de 24 %) a identifié 33 cas documentés d'insuffisance surrénale aiguë chez des sujets traités par corticothérapie inhalée. Cette dernière était la fluticasone dans 94 % des cas, à dose > 500 µg/j chez les 28 enfants, > 1 000 µg/j chez les 5 adultes (168).

Une analyse des effets systémiques de la corticothérapie inhalée a été effectuée en 1999 par Lipworth à partir d'une revue systématique des essais publiés entre 1966 et 1998 répertoriés dans les bases de données Medline, Embase et BIDS (*Institute for Scientific Information*) (169). Une méta-analyse a été réalisée en ce qui concerne le retentissement sur la fonction surrénalienne. 21 études utilisaient la cortisolurie des 24 heures, 13 utilisaient la cortisolémie à 8 heures (27 études en tout, certaines utilisant ces deux paramètres). Cette analyse a montré un effet dose-réponse sur la cortisolémie du matin et la cortisolurie des 24 heures, la fluticasone ayant une pente de courbe dose-réponse plus grande que celles de la triamcinolone, de la béclométasone et du budésonide. Les essais évaluant par test à l'ACTH (corticotrophine) la capacité des surrénales à répondre au stress n'ont pas mis en évidence de retentissement significatif sur cette variable. Cette analyse souligne que, si les effets systémiques de la corticothérapie inhalée surviennent préférentiellement après un traitement au long cours ( $\geq 1$  an) à des doses  $\geq 1 500$  µg/j d'équivalent béclométasone, il existe une grande variabilité interindividuelle de relation dose-réponse en ce qui concerne la fonction surrénalienne.

### *Effets osseux*

Dans la revue de Lipworth (169), 12 études évaluant l'effet d'une corticothérapie inhalée sur la croissance à moyen et long terme chez l'enfant (âge : 6-13 ans) ont été identifiées. Il s'agissait de 7 essais randomisés, 3 études de cohorte prospectives et 2 études de cohorte rétrospectives. Ces essais ont montré un effet des corticostéroïdes inhalés sur la croissance pour des doses équivalent à 400 µg/j de béclométasone. Aucun essai n'a montré d'effet sur la taille définitive. Il apparaît que, si la corticothérapie peut ralentir la croissance durant la première année de traitement, elle n'a plus cet effet au-delà.

La revue systématique effectuée par l'AHRQ en 2001 (33) a conclu à un effet cumulé faible de la corticothérapie inhalée sur la taille adulte (différence moyenne : 1 cm), sur la base du seul essai randomisé comportant un suivi de 4-6 ans ; l'effet à

court ou moyen terme (1 an) était plus marqué (différence de vitesse de croissance : 1 cm/an) que l'effet à long terme. Les études de cohorte rétrospectives ne montraient pas (2 études) ou peu (1 étude, différence = 2,54 cm) de différence de taille adulte.

Dix études de la densité osseuse chez l'enfant (3 études) et l'adulte (7 études) ont été analysées, sans permettre de conclusion ferme en raison de résultats contradictoires des études randomisées à long terme (169).

Trois méta-analyses récentes ont exploré le retentissement de la corticothérapie inhalée sur la densité osseuse ; leurs résultats sont concordants malgré des méthodologies différentes :

- la première, mise à jour en 2001 par la *Cochrane Library*, avait inclus 7 essais randomisés contre placebo chez des sujets porteurs d'un asthme léger ou d'une BPCO (4 études, 1 256 hommes et 614 femmes), ou chez des sujets sains (3 études, 41 hommes, 787 femmes). Le suivi variait de 9 semaines à 3 ans. Trois études comportaient une mesure de densité osseuse, 2 une évaluation du risque fracturaire, 3 des dosages d'ostéocalcine. Cette méta-analyse concluait à l'absence de différence significative de densité osseuse entre sujets asthmatiques recevant ou non une corticothérapie inhalée. Ce travail soulignait en outre le manque de données concernant les effets de fortes doses de CSI, qui sont associées à des diminutions des taux sériques d'ostéocalcine (170). Les limites principales de ce travail sont la courte durée de suivi dans certaines études analysées, et l'exclusion des malades à risque ;
- la deuxième, effectuée en 2002, était basée sur une revue systématique de toutes les études répertoriées dans la base de données Medline ou identifiées par recherche manuelle (Index Medicus, bibliographie des articles analysés), réalisées selon un schéma transversal ou prospectif, ayant porté sur des malades adultes traités par corticothérapie inhalée durant au moins 3 ans, avec groupe contrôle et mesure de la densité osseuse lombaire par absorptiométrie biphotonique. Six essais répondant à ces critères ont été sélectionnés ; un seul était réalisé selon un schéma prospectif. Le nombre de malades par essai variait de 74 à 196 (total : 635) suivis durant 3 à 10,6 ans. Cette analyse concluait à l'absence de différence significative de densité osseuse entre sujets asthmatiques recevant ou non une corticothérapie inhalée (sujets traités : -4,1 % de densité osseuse,  $p = 0,80$ ) (171). La limite principale de ce travail est l'absence de randomisation dans 5/6 études analysées. Sa principale force est la longue durée de suivi dans les études analysées ;
- la troisième a reposé sur une revue systématique des études identifiées dans les bases de données Medline et Embase ayant une durée de suivi de 1 an au moins sous corticothérapie inhalée à doses moyennes et fortes (12 études) ou faibles (2 études) (172). Les travaux analysés ont permis une méta-analyse sur 3 critères pour les malades sous corticothérapie inhalée : densités osseuse lombaire, du col du fémur et du grand trochanter ; la méta-analyse a porté sur la seule densité lombaire pour les malades témoins. Aucune différence de modification annuelle de densité osseuse n'a été mise en évidence chez les utilisateurs de corticothérapie inhalée, ni par rapport au début du suivi (- 0,23 %, - 0,17 % et +1,46 % pour les 3 critères cités ci-dessus, respectivement), ni par rapport aux témoins (- 0,02 %).

Une étude cas-témoins à partir d'une cohorte de 40 157 malades atteints de BPCO a montré un risque relatif de fracture non vertébrale de 1,68 (IC 95 % : 1,10-2,57) chez les malades recevant au moins 700 µg/j d'équivalent béclométhasone, sans élévation de risque pour des doses inférieures (173). Les cas étaient au nombre de 1 708, appariés à 6 817 témoins. Dans les deux groupes, 17 % des malades avaient moins de 50 ans et 40 % moins de 60 ans. De telles données ne peuvent être automatiquement extrapolées à l'asthme, une élévation du risque d'ostéoporose ayant été rapportée chez les sujets atteints de BPCO (174).

Rappelons que des études ont également montré un effet néfaste du mauvais contrôle de l'asthme sur la croissance et sur la taille définitive (175).

#### *Effets cutanés*

Trois études transversales sur les effets cutanés (n = 68, 202 et 100) ont montré que les CSI majorent le risque de fragilité cutanée, particulièrement chez les sujets âgés de sexe féminin. Le lien entre les effets des CSI sur les tissus conjonctifs cutané et osseux n'est pas établi (169).

#### *Effets oculaires*

Deux études transversales (n = 48 et 370) et une revue de 9 études (n= 343) sur les effets oculaires ont montré que la corticothérapie inhalée au long cours était associée à un risque accru de cataracte postérieure (RR 1,9, IC 95 % 1,3-2,8) et nucléaire (RR 1,5, IC 95 % 1,2-1,9). Les prévalences les plus élevées de cataracte postérieure étaient observées au-dessus de 2 g de béclométhasone (dose cumulée sur la vie) (169,176). En revanche, le risque de glaucome n'était pas majoré par les CSI.

Une étude cas-témoins de 9 793 patients atteints de glaucome à angle ouvert comparés à 38 325 témoins sélectionnés aléatoirement a montré une augmentation significative du risque chez les malades recevant de fortes doses de corticostéroïdes inhalés (> 1 500 µg/j de béclométhasone ou équivalent) depuis 3 mois ou plus (OR 1,44, IC 95 % 1,01-2,06) (177).

#### *Rôle du dispositif d'inhalation*

Une revue systématique n'a pas trouvé de différence significative de tolérance locale et générale des CSI selon le dispositif d'inhalation utilisé (178). Cette revue a été effectuée par le *National Health Technology Assessment Inhaler Review Group* (Royaume-Uni). Elle a inclus 24 essais randomisés chez l'enfant et l'adulte. Douze essais comportaient une évaluation de la raucité de la voix, 10 une recherche de candidose buccale, 10 une évaluation de la fonction surrénalienne. Une limite importante de ce travail est qu'il ne fournit pas de données spécifiques aux malades ayant des difficultés d'utilisation des aérosols-doseurs.

**Conclusion :** la corticothérapie inhalée au long cours est associée à des effets indésirables locaux chez moins de 10 % des malades (niveau 1). Elle n'induit pas ou peu (différence : 1 cm) d'effet sur la taille finale de l'enfant asthmatique (niveau 1). Elle n'a pas d'impact sur la densité osseuse chez l'adulte, aux doses usuelles et pour des durées de traitement de quelques années (niveau 1). Son impact sur ce plan n'est pas connu aux doses supérieures à celles recommandées, ou pour des durées de traitement dépassant 5 ans. Elle induit un risque accru de cataracte et de fragilité cutanée (niveau 2), et de glaucome à angle ouvert à forte dose (niveau 3).

### IV.3. Facteurs de risque d'effets secondaires des anti-asthmatiques

#### IV.3.1. Bêta-2 agonistes

Certains groupes pourraient être plus à risque d'effets secondaires des bêta-2 agonistes : sujets âgés, porteurs de comorbidité cardio-vasculaires ou d'autres facteurs de risque, en particulier de troubles du rythme ou d'ischémie myocardique. Aucune analyse des risques particuliers éventuellement encourus dans ces groupes n'a été identifiée dans la littérature.

L'essai randomisé SMART (*Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial*) (179), disponible sur le site Internet de la *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov/>), avait pour objectif d'évaluer la sécurité d'emploi du salmétérol associé aux autres traitements de l'asthme. Il a été effectué aux États-Unis, avec une durée de suivi de 28 semaines. Une analyse intermédiaire prévue à l'avance a été effectuée après que la moitié environ des inclusions prévues a été réalisée (n = 26,353). Le nombre de décès était plus élevé dans le groupe salmétérol que dans le groupe placebo (13 vs 4), de même que le nombre de décès et événements mettant en jeu la vie du patient (36 vs 23). Des analyses *a posteriori* ont montré que l'excès de risque était absent chez les Caucasiens mais présent chez les sujets noirs d'origine africaine, chez lesquels l'utilisation d'une corticothérapie inhalée était moins fréquente. Cette étude ne permet toutefois pas de conclure quant à un éventuel effet protecteur de la corticothérapie inhalée contre cet excès de risque.

#### IV.3.2. Corticostéroïdes

Les sujets ayant d'autres facteurs de risque d'ostéoporose (âge, sexe féminin en particulier) sont plus à risque en cas de corticothérapie, orale ou inhalée. L'évaluation du surcroît de risque n'a toutefois pas été conduite de façon formalisée, en particulier en raison des nombreux facteurs de confusion possibles (180). Les femmes âgées sont plus à risque de développer une fragilité cutanée sous corticostéroïdes inhalés (niveau 3) (169).

#### IV.3.3. Méthylxanthines (théophylline et bamiphylline)

Les sujets âgés sont plus à risque d'effets secondaires de la théophylline en raison de la réduction de sa clairance, des comorbidités et des traitements concomitants (181). L'évaluation du surcroît de risque n'a toutefois pas été conduite de façon formalisée.

#### IV.3.4. Antagonistes des récepteurs aux cystéinyl-leucotriènes

Aucune donnée n'est disponible quant aux éventuels groupes à risque d'effets secondaires particuliers.

Des cas de syndrome de Churg et Strauss après instauration d'un traitement par anti-leucotriène ont été rapportés. Ces cas ne sont toutefois survenus que chez des malades dont les doses de corticothérapie systémique avaient été réduites. Il est donc impossible de déterminer si ces cas sont imputables aux antileucotriènes ou s'ils préexistaient et ont été révélés par la réduction de corticothérapie orale (niveau 4) (182).

## V. OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE ET ASTHME

### V.1. Introduction

#### V.1.1. Définition de l'observance, méthodes de mesure

**L'observance** est le degré de concordance entre le comportement d'un sujet (prises de traitements, suivi des régimes ou des changements de mode de vie) et les prescriptions et recommandations médicales (183).

Il existe plusieurs types de non-observance, qui peuvent être intriqués :

- prise régulière des traitements, mais à des doses inférieures à la dose prescrite ;
- omission d'une partie des prises ;
- suivi du traitement par périodes entrecoupées de périodes d'arrêt.

Dans l'asthme, l'observance concerne les traitements mais aussi les consultations programmées, l'éviction allergénique, la mesure du DEP (ou des symptômes), le suivi des plans d'action, la participation à des programmes d'éducation. Les observances de chacun de ces aspects de la prise en charge sont au moins en partie liées entre elles (184).

Une revue systématique sur l'observance et la technique d'utilisation de la corticothérapie inhalée dans l'asthme a été publiée par Cochrane *et al.* (185) en 2000. Ce travail s'est limité aux articles référencés dans la base de données Medline : 10 études sur l'observance utilisant un dispositif de mesure intégré au dispositif d'inhalation (n = 8 à 102 malades, 261 en tout, 3-12 semaines de suivi) ; 15 études sur la technique d'utilisation (n = 23 à 321, 1 314 en tout). Selon ce travail, l'observance peut être mesurée par plusieurs méthodes :

- les dires du patient ;
- des carnets de suivi quotidiens ;
- l'opinion du médecin ;
- la pesée des dispositifs d'inhalation ou le comptage des conditionnements vides ;
- les relevés de consommation ;
- des mesures biochimiques (dosages des taux sériques de médicaments ou de leurs métabolites) ;
- le contrôle des dispensations par les pharmacies ;
- certains dosages biologiques ;
- des dispositifs électroniques intégrés aux systèmes d'inhalation (*Nebulizer Chronolog* et *Turbuhaler Inhalation Computer*).

Ces derniers sont les moyens les plus fiables pour les traitements inhalés. Leur utilisation a permis de montrer la surestimation de l'observance lorsqu'elle est mesurée par les 3 premiers moyens cités ci-dessus (dires du patient, carnets de suivi, opinion du médecin) (185).

L'observance rapportée surestime aussi l'observance évaluée par les retraits de prescriptions chez le pharmacien (186).

Les critères de définition de l'observance sont très variables d'une étude à l'autre :

- nombre de prises ;
- nombre de doses ;

- nombre de jours de traitement correct.  
De même, les seuils utilisés pour définir une observance satisfaisante varient dans la littérature.

L'inobservance peut être acceptable, voire opportune lorsque le patient dont l'asthme est durablement contrôlé recherche le traitement minimal efficace, alors que son médecin ne lui en a pas fait la recommandation (« inobservance intelligente ») (187). L'inobservance peut être la manifestation d'une recherche de l'optimisation du rapport bénéfice-risque personnel du traitement, dont la perception peut différer de celle des professionnels de santé (188). Ces points soulignent l'importance d'un partenariat entre médecin et malade et de la définition d'objectifs communs (1).

**Conclusion :** l'observance est difficile à définir et à mesurer de façon fiable. Son appréciation en pratique courante repose essentiellement sur le jugement du médecin d'après les données de l'interrogatoire. L'inobservance pose problème lorsqu'elle est associée à un mauvais contrôle de l'asthme, lorsqu'elle survient chez un malade à risque d'évolution péjorative ou lorsqu'elle conduit à une surenchère thérapeutique.

#### V.1.2. Impact de l'observance sur le contrôle de l'asthme

Quatre études cas-témoins identifiées ont montré que l'inobservance (des traitements et/ou des consultations programmées) était un facteur de risque de non-contrôle de l'asthme, de visites aux urgences pour asthme, d'hospitalisation pour asthme, d'asthme aigu grave, de mort par asthme, d'asthme presque mortel (189-192) (*tableau 12*). L'évaluation de l'observance y était rétrospective dans 3/4 études, par des investigateurs non « aveugles » quant au statut du malade dans 3/4 études.

Une étude cas-témoins, prospective, n'a pas montré de différence d'observance entre patients hospitalisés pour asthme presque mortel et témoins (193).

Un essai prospectif randomisé évaluant l'influence de l'éducation sur le contrôle de l'asthme chez 72 patients suivis 1 an a montré, dans le groupe « éducation », une augmentation du nombre de jours sans symptômes chez les sujets ayant une observance parfaite du plan d'action (97 % vs 87 % dans le reste du groupe) (194). La portée de ce résultat est toutefois limitée par le petit nombre de sujets parfaitement observants (5/36).

**Conclusion :** les études sur le lien entre mauvaise observance et morbi-mortalité liée à l'asthme, bien que présentant des limites méthodologiques, suggèrent que ce lien est réel (niveau 3).

**Tableau 12.** Études évaluant la relation entre inobservance et décès par asthme.

Référence	Type d'étude	Nombre / type de sujets	Lieu	Durée de suivi	Analyse	Résultats
<b>Sturdy <i>et al.</i>, 2002 (189)</b>	Cas-témoins	533 x 2	Angleterre	NA	Multivariée après extraction en aveugle des données	Pas d'élévation du risque de décès en cas d'inobservance (définition ?) des médicaments Risque x 1,47 (IC 95 % 1,03-2,09) en cas de non-observance (définition ?) du suivi Autres facteurs de risque : facteurs psychologiques
<b>Jalaludin <i>et al.</i>, 1999 (190)</b>	Cas-témoins	42 + 132	Australie	NA	Multivariée	Réduction du risque de décès en cas de compliance (définition ?) jugée satisfaisante : risque x 0,3 (0,11-0,79) vs témoins ambulatoires, x 0,35 (0,15-0,83) vs témoins hospitalisés
<b>Molfino <i>et al.</i>, 1992 (191)</b>	Prospective	12 ayant antécédent d'arrêt respiratoire	Canada	18 mois	Descriptive	Deux décès chez les non-observants (définition ?), aucun chez les observants
<b>Rea <i>et al.</i>, 1986 (192)</b>	Cas-témoins	44 + 39 + 44	Nouvelle-Zélande	NA	Multivariée	Mauvaise observance (définition ?) : 23/44 décès vs 16 et 8 chez les témoins (hospitalisés et ambulatoires)
<b>Turner <i>et al.</i>, 1998 (193)</b>	Cas-témoins prospective	19 + 80	Canada	NA	Multivariée	Pas d'effet de l'observance évaluée par le rapport dose prise/dose prescrite sur le risque d'asthme presque mortel

### V.1.3. Fréquence de l'inobservance dans l'asthme

La revue systématique de Cochrane *et al.* publiée en 2000 (185) a identifié 10 études ayant mesuré l'observance de la corticothérapie inhalée par des dispositifs électroniques intégrés aux systèmes d'inhalation.

Selon ces études, l'observance variait entre 63 % et 92 % sur le plan du rapport entre le nombre de doses prises et le nombre de doses prescrites ; une sous-utilisation du traitement était notée pour 24-69 % du nombre total de jours de suivi, une sur-utilisation pour 2-23 % des jours. L'observance était parfaite pour 20 à 73 % des jours de suivi.

Cette variabilité de la fréquence de l'observance a été retrouvée dans l'*European Community Respiratory Health Survey*, où l'observance rapportée variait de 40 % à 78 % (195).

Enfin, l'observance des traitements de l'asthme était plus faible pour les corticostéroïdes inhalés que pour les bronchodilatateurs dans 3 essais sur le sujet (170,196,197), mais un tel résultat n'a pas été observé au cours d'un essai randomisé (198) (*tableau 13*).

**Conclusion :** la fréquence de l'inobservance est très variable, mais peut aller jusqu'à 60 % voire 80 % selon les populations et les critères utilisés (niveau 2).

**Tableau 13.** Fréquence de l'inobservance dans l'asthme selon le type de traitement.

Référence	Type d'étude	Nombre de sujets	Lieu	Durée de suivi	Mesure / intervention	Résultats
<b>van der Palen <i>et al.</i>, 1997 (196)</b>	Cohorte prospective	22	Pays-Bas	4 semaines	Dispositif électronique/ programme d'éducation à l'autogestion	Augmentation de 12 % (IC 95 % 3-21) de l'observance des corticostéroïdes inhalés en état stable Diminution de 28 % lors des périodes d'exacerbation où la dose aurait dû être doublée : 3/10 patients devant doubler les doses l'ont fait, 4/10 ont augmenté sans doubler, 3 n'ont pas augmenté
<b>Diette <i>et al.</i>, 1999 (197)</b>	Transversale	6 612	États-Unis	NA	Utilisation de bêta-2 agonistes et corticoïdes inhalés	Bêta-2 agonistes : surutilisation (> 8 bouffées/j) chez 15,8 % des asthmes modérés à sévères Corticoïdes inhalés : sous-utilisation par 64 %
<b>Jones <i>et al.</i>, 2003 (170)</b>	Cohorte. Base de données de pharmacies	23 225	États-Unis	9 mois	Dispensations	Observance (% des jours de traitement) : corticoïdes inhalés : 33,8 % ; antileucotriènes : 68 % ; bêta-2 agonistes longue durée : 40 % (bêta-2 vs corticoïdes : NS)
<b>Greening <i>et al.</i>, 1994 (199)</b>	Essai randomisé salmétérol + corticostéroïde inhalé vs corticostéroïde inhalé forte dose	429	Royaume-Uni	6 mois	Carnet de suivi	Pas de différence (90 % environ dans tous les groupes)
<b>Hancox <i>et al.</i>, 1999 (198)</b>	Essai randomisé croisé budésonide vs terbutaline vs association vs placebo	61	Nouvelle-Zélande	6 semaines/période de traitement	Observance rapportée	Pas de différence (90 % environ dans tous les groupes)

#### V.1.4. Moyens d'améliorer l'observance chez l'asthmatique

L'éducation est le principal moyen d'améliorer l'observance à avoir été évalué. D'autres stratégies ont été étudiées, mais ont fait l'objet de peu d'essais.

##### — *Éducation*

Selon une méta-analyse de 31 essais publiés entre 1972 et 1993 sur la prise en charge psycho-éducative, des effets significatifs de l'éducation peuvent être notés en termes d'observance rapportée, de recours aux soins, de capacité à utiliser les dispositifs d'inhalation, de fonction respiratoire et d'hospitalisations (200). Cette méta-analyse était basée sur une revue systématique ; le nombre total de sujets inclus dans l'analyse était de 1 860. Les modalités de prise en charge psycho-éducative étaient hétérogènes. Le lien entre l'amélioration de l'observance (évaluée dans 7 études) et les autres critères n'était pas analysé. Ces autres critères étaient les épisodes aigus (11 études), la fonction respiratoire (11 études spirométriques, 6 études avec le DEP), la qualité de vie (4 études), l'utilisation des ressources (10 études), les traitements de secours (8 études), le bien-être psychologique (6 études) et les connaissances psychomotrices (4 études).

L'effet de programmes éducatifs sur l'observance mesurée électroniquement a été évalué dans 2 études : l'éducation augmentait l'observance de 82 % à 93 % dans une étude non contrôlée chez 22 malades suivis 4 semaines (196). L'information des malades quant à leur observance des traitements inhalés et la discussion systématique de cette observance lors des consultations de suivi avaient quant à elles des effets bénéfiques dans un essai randomisé sur 10 semaines chez 19 patients : l'observance augmentait de 61 % à 81 % dans le groupe intervention alors qu'elle diminuait de 51 % à 47 % dans le groupe témoin (201). Ces modifications d'observance ne s'accompagnaient d'aucune différence de contrôle de l'asthme ou de qualité de vie. Toutefois, le faible nombre de malades et des différences entre les caractéristiques des 2 groupes à l'inclusion rendent difficiles les conclusions à tirer de ce travail (VEMS initial moyen : 78 % dans le groupe intervention contre 63 % dans le groupe témoin).

Dans un essai randomisé de 1 an chez 135 adultes, l'observance augmentait de 44 % après éducation contre 2 % dans le groupe témoin. Il s'agissait là de mesures de l'observance rapportée et non objectivement mesurée (202). De même, l'observance évaluée d'après les dispensations de médicaments était de 57 % après éducation contre 32 % sans éducation, dans un essai randomisé chez 78 malades (203).

Chez l'adolescent, un programme éducatif de 1 an visant à modifier les attitudes, les influences sociales et l'efficacité de l'autogestion a eu des effets en partie décevants chez 112 sujets suivis 2 ans après randomisation (204). Les attitudes, les influences et l'efficacité n'étaient pas modifiées. Toutefois, l'observance rapportée par les malades était meilleure à 2 ans dans le groupe intervention (7,7 au lieu de 6,7 sur une échelle de 1 à 10).

Dans une étude non contrôlée sur l'intérêt du concept d'alliance thérapeutique entre malade adolescent et médecin, un lien significatif a été mis en évidence entre une telle alliance, d'une part, et l'observance et le contrôle de l'asthme, d'autre part (205).

— *Autres moyens d'améliorer l'observance*

La simplification des schémas thérapeutiques est en théorie susceptible d'améliorer l'observance. Ce point est abordé plus loin.

L'amélioration de la communication entre services d'urgence et médecin traitant augmente les chances d'observance des conseils de consultation rapide du médecin traitant chez les malades sortant des urgences (206). En effet, cette consultation avait lieu dans 89 % des cas au lieu de 47 % lorsque les urgences faxaient au médecin traitant une notification de passage aux urgences de leur malade (n = 100), conduisant à une convocation de celui-ci par le médecin traitant. Il s'agit toutefois d'une étude non contrôlée.

Un essai randomisé a évalué chez 192 malades l'effet d'une intervention sur la consultation du médecin traitant après une visite aux urgences. L'intervention consistait en une cure courte gratuite de prednisolone, un bon de transport et un rappel téléphonique 48 heures après la sortie. L'*odds-ratio* (réalisation effective de la consultation) était de 3,1 en faveur du groupe intervention (IC 95 % : 1,5-6,3) (207).

Au Royaume-Uni, la prise en charge par une clinique de l'asthme tenue par une infirmière spécialisée travaillant pour des cabinets de médecine générale a augmenté l'observance de 61 % à 69 % (208). Les différences de système de soins empêchent d'extrapoler ces données à la France.

Le choix du système d'inhalation préféré par le malade n'est pas un facteur de meilleure observance rapportée selon une étude prospective non contrôlée chez 34 asthmatiques (209).

Quant aux plans d'action, leur observance est améliorée par l'utilisation du DEP en plus des seuls symptômes, selon un essai randomisé chez 100 sujets de 17 à 65 ans (210). Cette différence n'était cependant notée que pour les asthmes modérés et non pour les formes sévères.

Enfin, chez l'adolescent atteint de maladie chronique (1 061 interviews de sujets atteints d'asthme, d'épilepsie, de polyarthrite ou de diabète), les soutiens par les parents, les infirmières, les médecins et les amis sont indépendamment associés à une meilleure observance (211). Le renforcement de ces soutiens pourrait donc améliorer l'observance, mais un tel effet n'a fait l'objet d'aucune évaluation.

**Conclusion :** l'éducation thérapeutique peut améliorer l'observance (niveau 2).

#### V.1.5. Impact des mesures visant à améliorer l'observance sur le contrôle de l'asthme

L'éducation thérapeutique de l'asthmatique réduit le risque d'hospitalisation pour asthme (1). L'autosurveillance peut indifféremment être basée sur les symptômes et/ou l'automesure du débit expiratoire de pointe (1).

Cette éducation s'accompagne d'une amélioration de l'observance : dans une étude prospective randomisée (n = 188 enrôlés, 149 évaluables à 2 ans soit 1 an après début de l'éducation), l'éducation basée sur le suivi des symptômes ou du DEP améliorait l'observance de la corticothérapie inhalée, mais à court terme seulement. Il n'existait cependant aucun impact sur le contrôle de l'asthme (29).

Cependant, le lien entre amélioration de l'observance et amélioration du contrôle de l'asthme n'est pas établi, en l'absence d'étude contrôlée ayant évalué prospectivement la corrélation entre les évolutions de ces deux items.

## V.2. Place de l'évaluation de l'observance au cours du suivi de l'asthmatique : analyse de la littérature

### V.2.1. Sous-groupes de malades pouvant relever d'un suivi particulier de l'observance

#### — *Facteurs de risque d'inobservance liés au malade et à ses croyances de santé*

Le *tableau 14* présente les études sur les facteurs liés aux caractéristiques des malades et de leur asthme.

Les facteurs de risque de moins bonne observance varient beaucoup d'une étude à l'autre, très probablement en raison de différences de populations étudiées (212) et/ou des moyens de définir et d'apprécier l'observance.

Des études ont montré une moins bonne observance chez les hommes, les patients de bas niveau éducatif, de faible niveau de revenus, appartenant à une minorité, ne maîtrisant pas la langue du pays où ils vivent, ou ayant une communication de mauvaise qualité avec leur médecin (213-215). L'absence ou la perte récente d'un travail rémunéré et des difficultés financières seraient des risques d'inobservance selon un travail chez 138 malades de 15-50 ans recrutés aux urgences (216). Inversement, le fait de travailler diminuait l'observance dans l'étude transversale de Meng *et al.* (6 703 sujets) (217). Ces divergences apparentes peuvent traduire 2 phénomènes différents : l'impact négatif des difficultés financières lorsque le traitement est payant, et l'impact négatif de l'exercice d'une profession, consommatrice de temps.

Deux études ont trouvé un impact négatif de symptômes de dépression (218,219).

Deux autres études ont identifié un lien entre tabagisme et moins bonne observance (215,217).

Enfin, une moins bonne observance a été rapportée chez les adolescents (sensation d'isolement) voire les jeunes adultes (18-34 ans) (197) et certains sujets âgés (220).

Ces données sont à rapprocher de celles de l'*European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS), où l'âge était le seul facteur significativement lié à l'observance rapportée chez 1 771 sujets de 20 à 44 ans dans 14 pays (195). Le jeune âge était aussi un facteur de risque d'inobservance dans une étude nord-américaine de 6 703 sujets âgés de 14 à 65 ans (217) et dans une étude de 120 sujets consultant aux urgences (184).

La diminution d'observance avec l'âge chez certains patients concerne surtout les sujets très âgés et/ou ayant des difficultés de mémorisation, de vision, de compréhension ou de maniement des traitements (220). En effet, dans un essai randomisé évaluant l'éducation, l'âge supérieur à 60 ans augmentait d'un facteur 6,6 (IC 95 % : 2,2-19,8) le taux d'observance des séances (sujets ayant moins de contraintes professionnelles) (221) ; cela pourrait être lié à un temps disponible plus grand chez les sujets retraités. Inversement, l'observance diminuait avec l'âge chez 5 107 infirmières (âge moyen : 63 ans) (215). Outre le fait qu'il s'agissait ici exclusivement de femmes, cette étude portait sur l'observance du traitement et non des séances d'éducation, ce qui peut participer à expliquer le résultat différent de l'étude précédente.

Enfin, les sujets âgés sont plus susceptibles de développer des effets secondaires, ce qui pourrait induire plus de réticence quant à la prise des traitements, mais dans le domaine de l'asthme il ne s'agit là que d'une hypothèse (222).

— *Facteurs de risque d'inobservance liés aux caractéristiques de l'asthme*

Les données concernant l'influence de la sévérité et/ou du contrôle de l'asthme sur l'observance sont discordantes (*tableau 14*).

Trois études transversales ont montré une moins bonne observance en cas d'asthme ou de symptômes sévères (195,197,215) ; 2 autres ont au contraire respectivement trouvé une inobservance plus grande chez les malades présentant un asthme modéré (217), et une meilleure observance en cas d'hospitalisation pour asthme dans l'année écoulée (223). Une étude a même montré que l'observance était meilleure dans les asthmes sévères comparés aux asthmes modérés (210).

Le caractère récent de l'asthme était aussi un facteur d'inobservance selon l'étude de Meng *et al.* (1999) (217), mais une interaction avec l'âge était possible et les données sont là aussi contradictoires : en effet, une relation inverse (observance d'autant plus mauvaise que l'asthme était ancien) était observée dans l'étude de Barr *et al.* (215) (*tableau 14*).

**Tableau 14.** Études sur les facteurs de risque d'inobservance dans l'asthme, liés aux caractéristiques des malades et de l'asthme.

Référence	Type d'étude	Nombre de sujets	Lieu	Durée de suivi	Mesure/intervention	Résultats
<b>James <i>et al.</i>, 1985 (213)</b>	Transversale (obstruction bronchique chronique)	185		NA	Observance rapportée	Meilleure observance dans l'asthme que dans la BPCO, moins bonne observance au cours des exacerbations
<b>Apter <i>et al.</i>, 1998 (214)</b>		Prospective	50	États-Unis	42 j	Mesure électronique d'observance
<b>Barr <i>et al.</i>, 2002 (215)</b>	Transversale	5 107	États-Unis	NA	Observance rapportée	Moins bonne observance : asthme sévère, âge, bas niveau socio-économique, tabagisme, asthme de début précoce, comorbidités Pas de lien avec : isolement social, bien-être émotionnel, type de suivi
<b>Kolbe <i>et al.</i>, 1998 (216)</b>	Transversale	138		NA	Observance rapportée des plans d'action	Facteurs de mauvaise observance : absence/perte de travail, panique
<b>Meng <i>et al.</i>, 1999 (217)</b>	Transversale	6 703	États-Unis	NA	Observance rapportée	Moins bonne observance : jeune âge, tabagisme, profession active, asthme récent, suivi par généraliste ( <i>vs</i> spécialiste), asthme modéré
<b>Picado <i>et al.</i>, 1989 (218)</b>	Prospective	49 après asthme aigu grave	Espagne	23 semaines-10 ans	Décès et facteurs associés dont observance rapportée	6 décès, 4 sous traitement psychiatrique, association possible (?) à observance moindre
<b>Bosley <i>et al.</i>, 1995 (219)</b>	Prospective	102	Londres	12 semaines	Mesure électronique d'observance	Score de dépression plus élevé en cas de non-observance ( $4,7 \pm 3,3$ <i>vs</i> $3,2 \pm 2,5$ )
<b>Cerveri <i>et al.</i>, 1999 (195)</b>	Transversale	1 771	Europe	NA	Observance rapportée	Âge influence observance, observance faiblement négativement corrélée aux hospitalisations et visites aux urgences

**Tableau 14 (suite).** Études sur les facteurs de risque d'inobservance dans l'asthme, liés aux caractéristiques des malades et de l'asthme.

Référence	Type d'étude	Nombre de sujets	Lieu	Durée de suivi	Mesure/intervention	Résultats
Schmaling <i>et al.</i> , 1998 (184)	Rétrospective	120		NA	Observance rapportée, utilisation des ressources de soins	Moindre observance : plus jeune âge, utilisation des services d'urgence
López-Viña et del Castillo-Arévalo, 2000 (210)	Essai contrôlé randomisé	100	Espagne	1 an	Observance rapportée	Observance plus grande si asthme sévère (OR 9,3 IC 95 % 1,9-46,0) et éducation basée sur le DEP (OR 6,2 IC 95 % 2,0-18,8)
Abdulwadud <i>et al.</i> , 1997 (221)	Essai contrôlé randomisé	125	Australie		Observance du suivi ; ± éducation	Observance plus grande si âge > 60 ans (OR 6,6 IC 95 % 2,2-19,8) et dans le groupe éducation (OR 3,3 IC 95 % 1,5-7,3)

— *Facteurs de risque d'inobservance liés aux croyances et attitudes des malades*

L'influence des croyances et attitudes vis-à-vis de la maladie et des traitements sur l'observance a été l'objet de plusieurs études exposées dans le *tableau 15*.

Chez l'adolescent, l'énergie, la motivation et la volonté sont des facteurs indépendants d'observance (211).

La participation active du sujet à sa prise en charge (OR : 4,6, IC 95 % 2,8-7,5) et la croyance que l'asthme est un « sérieux » problème de santé (OR : 2,3, IC 95 % 1,4-3,7) influencent positivement l'observance (223) (n = 394).

La peur des corticostéroïdes et le manque de confiance dans l'efficacité du traitement sont des facteurs d'inobservance dans 4 travaux (196,212,223,224), mais pas dans un cinquième (225). Quoi qu'il en soit, la peur des corticostéroïdes était rare ou rarement susceptible de constituer un obstacle à leur prise dans l'étude de van Grunsven. Par contre, ce refus était lié à une réticence générale à prendre des médicaments (quels qu'ils soient) (226). Cette donnée doit être pondérée par le fait qu'il s'agissait d'une étude mélangeant asthme et BPCO, et que dans les deux cas les sujets étaient peu symptomatiques et ne se savaient pas malades avant la consultation précédant immédiatement l'entrée dans l'essai. De plus, cette étude a été réalisée aux Pays-Bas, où les modes de prise en charge de l'asthme diffèrent de ceux observés en France. Il est donc difficile d'en généraliser les résultats.

Le manque de confiance dans les corticostéroïdes inhalés et l'excès de confiance dans les bronchodilatateurs sont associés à une surmorbidity par asthme selon une étude cas-témoins sur le risque d'hospitalisation pour asthme (227).

Les attitudes et l'efficacité personnelle sont des déterminants de l'observance (et, parallèlement, des visites aux urgences et hospitalisations) plus importants que les connaissances selon une étude à la fois transversale (questionnaire sur les connaissances, l'attitude et l'efficacité personnelle) et rétrospective (hospitalisations, visites aux urgences) sur un petit nombre de sujets (228).

**Tableau 15.** Études sur les facteurs de risque d'inobservance dans l'asthme, liés aux croyances et attitudes des malades vis-à-vis de leur maladie et de leurs traitements.

Référence	Type d'étude	Nombre de sujets	Lieu	Durée de suivi	Mesure/intervention	Résultats
<b>Apter <i>et al.</i>, 2003</b> (212)	Cohorte prospective	85	États-Unis	42 j	Dispositif électronique	Moins bonne observance : attitude défavorable vis-à-vis des corticoïdes inhalés, ethnie afro-américaine, moindre niveau éducatif et de revenus, symptômes plus fréquents
<b>George <i>et al.</i>, 2003</b> (224)	Transversale qualitative	3 x 15	États-Unis	NA	Analyse de verbatim	Moindre adhésion : confiance en soi plus que dans le soignant, crainte des effets secondaires des corticoïdes
<b>Chambers <i>et al.</i>, 1999</b> (223)	Transversale	394	États-Unis	NA	Attitudes et croyances	Meilleure observance de la corticothérapie inhalée : croyance en la participation active du malade à la décision (OR 4,6 IC 95 % 2,8-7,5) et dans le caractère « sérieux » de l'asthme (OR 2,3 IC 95 % 2,8-7,5)
<b>Kyngäs et Rissanen, 2001</b> (211)	Transversale	1 061	Finlande	NA	Observance rapportée	Observance 7,3 fois plus grande en cas de soutien par une infirmière, 6,7 fois plus grande en cas d'énergie & volonté, 5,3 fois plus grande en cas de forte motivation
<b>van der Palen <i>et al.</i>, 1997</b> (196)	Cohorte prospective	22	Pays-Bas	4 semaines	Dispositif électronique/programme d'éducation à l'auto-gestion	Augmentation de 12 % (IC 95 % 3-21) de l'observance des corticostéroïdes inhalés en état stable Diminution de 28 % lors des périodes d'exacerbation où la dose aurait dû être doublée : 3/10 patients devant doubler les doses l'ont fait, 4/10 ont augmenté sans doubler, 3 n'ont pas augmenté
<b>van Grunsven <i>et al.</i>, 2000</b> (225)	Essai contrôlé randomisé	48 BPCO, 29 asthmes	Pays-Bas	2 ans	Observance rapportée	Meilleure observance : conviction que le traitement est efficace Pas de lien avec croyances quant aux effets secondaires
<b>van Grunsven <i>et al.</i>, 1998</b> (226)	Transversale (dépistage) puis cohorte prospective puis essai contrôlé randomisé (corticothérapie inhalée)	252	Pays-Bas	2 + 2 ans	Accord ou non pour participer à l'essai randomisé	Refus de participer lié à une réticence à prendre des médicaments pour 33-67 % des patients refusant, dont 8 % en raison d'une peur des corticoïdes
<b>van Ganse <i>et al.</i>, 1997</b> (227)	Cas-témoins (cas = hospitalisés pour asthme)	23 + 31	Belgique	NA	Sévérité de l'asthme, attitudes et opinions	Risque d'hospitalisation accru si confiance excessive dans les bêta-2 agonistes et sous-utilisation des stéroïdes inhalés (OR : 5,5, IC 95 % 1,1-26,1)

— *Facteurs de risque d'inobservance liés aux schémas thérapeutiques*

Les études dans ce domaine sont résumées dans le *tableau 16*.

Le nombre de prises par jour influence l'observance, selon 2 travaux qui ont montré que 1 ou 2 prises seraient préférables à 3 ou 4 (229,230) ; toutefois, un tel résultat n'a pas été observé dans une autre étude sur le sujet (198). Dans le domaine de l'hypertension artérielle il n'est pas démontré que diminuer le nombre de prises de 2 à 1 par jour favorise une meilleure observance (231)

La voie orale recueillait la préférence des malades par rapport à la voie inhalée selon Kelloway *et al.* (232), et pourrait ainsi favoriser l'observance. Dans une étude rétrospective de 343 malades, l'observance d'un traitement oral (montélukast) était meilleure que celle d'un traitement inhalé (fluticasone) : 5,1 *versus* 3,1 prescriptions délivrées en pharmacie (233).

Le nombre de traitements ne semble pas être un déterminant notable de l'observance (213). En particulier, l'adjonction d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action à une corticothérapie inhalée améliorait l'observance dans l'étude d'une base de données portant sur 15 760 malades (l'association se faisait dans des dispositifs séparés et non combinés) (234).

Dans une étude transversale de 402 patients de plus de 7 ans aux Caraïbes, le coût du traitement influençait négativement l'observance ; toutefois cela dépend très probablement du type de système de soins (235).

Enfin, l'observance des plans d'action basés sur les symptômes et le DEP était meilleure en cas de symptômes que lorsque le DEP baissait, selon un suivi de 2 ans de 165 patients (236). Ces données sont cependant contredites par un essai randomisé comparant chez 134 malades suivis 1 an un plan d'action basé sur le DEP à un autre basé sur les symptômes : l'observance des deux plans était en effet similaire (85 %).

**Tableau 16.** Études de la relation entre observance et schémas thérapeutiques.

Référence	Type d'étude	Nombre de sujets	Lieu	Durée de suivi	Mesure/intervention	Résultats
<b>Coutts <i>et al.</i>, 1992</b> (229)	Prospective	14 enfants	États-Unis	1-3 mois	Mesure électronique de l'observance	55 % de jours de mauvaise observance, plus souvent en cas de nombre de prises quotidiennes élevé (4 vs 2)
<b>Mann <i>et al.</i>, 1992</b> (230)	Essai croisé non randomisé	16	États-Unis		Observance rapportée	Diminution d'observance avec 4 vs 2 inhalations par jour
<b>Hancox <i>et al.</i>, 1999</b> (198)	Essai randomisé croisé budésonide 2 x/j vs terbutaline 4 x/j vs association vs placebo	61	Nouvelle-Zélande	6 semaines/période de traitement	Observance rapportée	Pas de différence (90 % environ dans tous les groupes)
<b>Kruse <i>et al.</i>, 1994</b> (231)	Prospective	24 (HTA)	États-Unis	2 144 patients-jours	Observance rapportée	Pas de différence selon que 1 ou 2 prises/j
<b>Kelloway <i>et al.</i>, 1994</b> (232)	Transversale	276	États-Unis	NA	Dispensations vs prescription	Pas de différence selon le nombre de doses (2 ou moins vs >2) Meilleure observance de la théophylline que des corticostéroïdes inhalés (p = 0,0001)
<b>Bukstein <i>et al.</i>, 2001</b> (233)	Cohorte rétrospective	343	États-Unis	2 ans	Dispensations vs prescription	Meilleure observance avec le montélukast qu'avec la fluticasone (5,1 vs 3,1 prescriptions retirées de la pharmacie par an)
<b>James <i>et al.</i>, 1985</b> (213)	Transversale	185	Londres	NA	Observance rapportée	Meilleure observance des traitements oraux
<b>van der Woude et Aalbers, 2001</b> (234)	Cohorte rétrospective	15 760	Pays-Bas	2 ans	Dispensations vs prescription	Amélioration de l'observance des corticoïdes inhalés lors de l'adjonction de bêta-2 agonistes, diminution d'observance lors de leur retrait

**Tableau 16 (suite).** Études de la relation entre observance et schémas thérapeutiques.

Référence	Type d'étude	Nombre de sujets	Lieu	Durée de suivi	Mesure/intervention	Résultats
<b>Wraight <i>et al.</i>, 2002 (236)</b>	Prospective randomisée	165		2 ans	Observance rapportée à un plan d'action	Plan d'action basé sur les symptômes mieux suivi que quand basé sur le DEP, en termes d'augmentation du traitement
<b>Pino Pereira <i>et al.</i>, 2002 (235)</b>	Transversale	402 > 7 ans	Caraïbes	NA	Observance rapportée	Non-observance liée pour 58 % des patients aux longues attentes dans les pharmacies, pour 52 % au prix du traitement

— *Facteurs de risque d'inobservance liés au mode de prise en charge*

La prise en charge par un médecin généraliste pourrait être associée à une moindre observance (217), de même que le recours préférentiel aux services d'urgence (traduisant peut-être des difficultés sociales ou un retard à la demande de soins) (184).

**Conclusion :** de nombreux facteurs sont susceptibles de favoriser une moins bonne observance (niveau 3) : sexe masculin, bas niveau socio-économique et éducatif, mauvaise qualité de la relation médecin-malade, dépression, tabagisme, sujets jeunes ou âgés, manque de confiance dans l'efficacité et la sécurité des traitements. Les données sur la relation entre sévérité et ancienneté de l'asthme d'une part, et observance d'autre part, sont contradictoires. Il en est de même des données sur la relation entre observance et schéma thérapeutique. Parallèlement, de nombreux facteurs augmentent le risque d'une évolution péjorative de l'asthme (risque d'asthme aigu grave) (niveau 3) : inobservance, antécédents d'hospitalisation, de visite aux urgences et d'intubation pour asthme, statut socio-économique, adolescence, difficultés psychologiques, déni, mauvaise perception de la dyspnée, persistance de l'exposition aux allergènes et aérocontaminants.

V.2.2. *Évolution individuelle de l'observance au cours du temps (tableau 17)*

Selon 3 essais, l'observance diminue progressivement avec le temps (201,209,237). De plus, un facteur de risque d'inobservance actuelle est l'inobservance passée, suggérant une « constance » des malades dans ce domaine (238).

**Tableau 17.** Études de l'évolution de l'observance au cours du temps.

Référence	Type d'étude	Nombre de sujets	Lieu	Durée de suivi	Mesure/intervention	Résultats
<b>Jónasson <i>et al.</i>, 2000</b> (237)	Essai contrôlé randomisé	122 enfants > 7 ans	Norvège	27 mois	Doses restantes	Diminution de 77-78 % à 32-49 % de l'observance
<b>Onyirimba <i>et al.</i>, 2003</b> (201)	Essai randomisé en simple aveugle	30	États-Unis	10 semaines	Mesure électronique de l'observance Intervention : discussion de l'observance mesurée avec le patient	Diminution de 51 ± 5 % à 47 ± 7 % de l'observance de la corticothérapie inhalée dans le groupe témoin Augmentation de 61 ± 9 % à 81 ± 7 % dans le groupe intervention
<b>Van Schayck <i>et al.</i>, 2002</b> (209)	Prospective comparative non randomisée	34	Pays-Bas	6 semaines	Observance rapportée	Diminution de l'observance avec le temps si 4 prises par jour et non si 2 prises par jour
<b>Bender <i>et al.</i>, 1997</b> (238)	Revue systématique Medline 1990-97	ND	NA	ND	Objectif vs rapporté	Constance des malades dans l'inobservance

### **V.3. Conclusion**

L'inobservance est un facteur de moins bon contrôle et de complication (exacerbation, recours imprévu aux soins) de l'asthme (niveau 3). Son impact propre reste cependant difficile à apprécier. Si l'observance idéale est de 100 %, elle dépend aussi de l'adéquation du traitement prescrit.

Plusieurs facteurs sociodémographiques et liés aux caractéristiques de l'asthme et de sa prise en charge peuvent influencer l'observance (niveau 3). Leur poids est très variable d'une étude à l'autre.

L'éducation peut améliorer l'observance et le contrôle de l'asthme (niveau 2). Il est toutefois difficile d'établir le lien entre ces deux effets.

## **VI. ADAPTATION DE LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE AU COURS DU SUIVI**

Les recommandations sur ce sujet reposent, d'une part, sur l'analyse des recommandations les plus récentes sur la prise en charge de l'asthme et, d'autre part, sur le répertoire des traitements de l'asthme fourni par l'Afssaps (cf. annexe 3).

### **VI.1. Analyse des recommandations récentes sur le traitement de l'asthme**

#### **VI.1.1. Choix et analyse méthodologique des recommandations prises en compte**

Le choix des recommandations analysées a été effectué par le groupe de travail sur la base de leur qualité méthodologique (analyse exhaustive de la littérature, précision du niveau de preuve scientifique à l'appui des recommandations, groupe d'experts multidisciplinaire, groupe de validation externe), de leur date de publication ( $\leq 5$  ans), et de leur langue de publication (français ou anglais).

Ces critères ont amené à considérer les recommandations internationales « *Global initiative for asthma* » (GINA) (6), les recommandations anglaises de la BTS (7), les recommandations canadiennes (9) et les recommandations élaborées par l'AHRQ aux États-Unis (33).

**Tableau 18.** Méthodologie des recommandations sur la prise en charge de l'asthme retenues par le groupe de travail.

Origine, année	Titre	Recherche systématique de la littérature/caractère explicite de la recherche	Description explicite de la sélection/de l'analyse bibliographique	Niveau de preuve/grade des recommandations	Groupe d'experts pluri-disciplinaire/relecture extérieure	Cibles & conditions d'applicabilité des recommandations identifiées
<b>Association Médicale Canadienne</b> , 1999 (9) <i>Canadian Thoracic Society, Canadian Paediatric Society, Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology, Canadian Association of Emergency Physicians, Family Physician Asthma Group of Canada</i> avec la participation de la <i>Lung Association</i> et du <i>College of Family Physicians of Canada</i> .	<i>Canadian asthma consensus report</i>	Oui/non	Non/non	Oui/non	Oui/oui	Oui
<b>GINA</b> , 2003 (6) Organisation mondiale de la santé, <i>National Heart, Blood and Lung Institute</i> .	<i>Global strategy for asthma management and prevention</i>	Oui/oui	Non/non	Oui (partiellement) /non	Oui/oui	Oui
<b>AHRQ</b> , 2001 (33)	<i>Management of chronic asthma</i>	Oui/oui	Oui/oui	Oui/oui	Oui/oui	Oui
<b>BTS</b> , 2003 (7) <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> Avec la participation de : <i>British Association for Accident and Emergency Medicine, General Practice Airways Group, National Asthma Campaign, Royal College of Paediatrics and Child Health, Royal Paediatric Respiratory Society, Royal College of Physicians</i> .	<i>British guideline on the management of asthma</i>	Oui/non	Non/non	Oui/oui	Oui/oui	Oui

Les paragraphes qui suivent reprennent textuellement le contenu des recommandations retenues en ce qui concerne la stratégie thérapeutique. Ne sont reproduits que les textes des versions courtes.

#### VI.1.2. Recommandations canadiennes (1999)

Les niveaux de preuve utilisés dans les recommandations canadiennes sont exposés ci-dessous (9).

**Tableau 19.** Niveaux de preuve d'après les recommandations canadiennes, 1999 (9).

<b>Niveau I</b>	Les preuves de niveau I reposent sur des études comparatives randomisées (ou sur une méta-analyse d'études de cette nature) de taille suffisante pour garantir un faible risque de résultats faussement positifs ou faussement négatifs.
<b>Niveau II</b>	Les preuves de niveau II reposent sur des études comparatives randomisées qui n'ont pas une taille suffisante pour fournir des preuves de niveau I. Ces essais peuvent révéler des tendances positives qui ne sont pas significatives sur le plan statistique ou ne dégager aucune tendance. Elles comportent un risque élevé de résultats faussement négatifs.
<b>Niveau III</b>	Les preuves de niveau III reposent sur des études comparatives non randomisées ou des études de cohortes, des séries de cas, des études cas-témoins ou des études transversales.
<b>Niveau IV</b>	Les preuves de niveau IV reposent sur l'opinion d'autorités respectées ou de comités d'experts publiée dans des comptes rendus de conférences de concertation ou dans des guides.
<b>Niveau V</b>	Les preuves de niveau V expriment l'opinion de ceux qui ont rédigé et examiné ces lignes directrices, opinion qui se fonde sur leur expérience, leur connaissance des publications pertinentes et les résultats de discussions avec des pairs.

#### — *Traitement initial, évaluation de la sévérité*

Le traitement initial a pour objectif de contrôler (maîtriser pour les Canadiens) l'asthme rapidement.

Il est décrit ci-dessous (*tableau 20*).

**Tableau 20.** Traitement initial de l'asthme d'après les données des recommandations canadiennes (9), pour obtenir rapidement le contrôle.

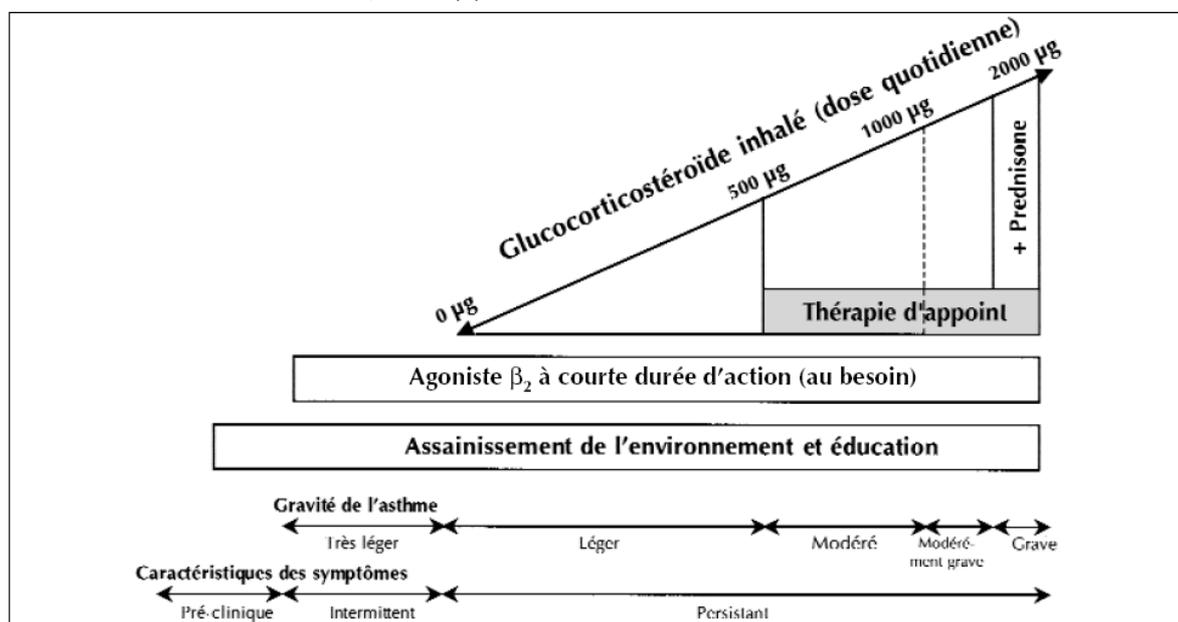
<b>Signes et symptômes</b>	<b>Traitement initial</b>
Symptômes peu fréquents et débits expiratoires normaux	Agoniste $\beta_2$ inhalé à courte durée d'action sur demande
Besoin d'agoniste $\beta_2$ à courte durée d'action plus de trois fois par semaine, ou fonction pulmonaire anormale	Glucocorticostéroïde inhalé (équivalent à une dose quotidienne de 200 à 1 000 $\mu\text{g}$ de dipropionate de bécloéthasone)*
Symptômes fréquents et débits expiratoires à < 60 % de la valeur prévue	Envisager un traitement de prednisone

Une fois l'asthme traité, la sévérité (gravité pour les Canadiens) peut être évaluée selon les symptômes et le traitement nécessaire pour obtenir le contrôle (maîtrise pour les Canadiens), comme décrit ci-dessous (*tableau 21*, figure 2).

**Tableau 21.** Sévérité de l'asthme selon le contrôle et le traitement nécessaire d'après les recommandations canadiennes, 1999 (9), adaptation Anaes, 2001 (1). Un traitement bêta-2 agoniste d'action rapide et brève inhalé peut être utilisé à tous les stades (rarement dans le stade intermittent, occasionnellement dans le stade persistant léger).

Sévérité de l'asthme*	Symptômes	Corticothérapie inhalée	Traitement additionnel
Intermittent	Légers peu fréquents	Aucune	Aucun
Persistant léger	Bien contrôlés	Faible dose (500 µg/j équivalent béclométhasone)	Aucun
Persistant modéré	Bien contrôlés	Doses faibles à modérées (1 000 µg/j équivalent béclométhasone)	+/-
Persistant sévère	Bien contrôlés	Hautes doses ( $\geq$ 1 500 µg/j équivalent béclométhasone)	Oui
Persistant très sévère	Peuvent être contrôlés ou non contrôlés	Hautes doses ( $\geq$ 1 500 µg/j équivalent béclométhasone)	Oui + corticothérapie orale

**Figure 2.** Adaptation du traitement de l'asthme à la sévérité (gravité pour les Canadiens) d'après les recommandations canadiennes, 1999 (9).



— *Équivalence des doses de corticostéroïdes inhalés*

Le *tableau 22* ci-dessous décrit l'équivalence entre les doses des différents corticoïdes inhalés.

**Tableau 22.** Équivalence des doses de corticostéroïdes inhalés d'après les recommandations canadiennes, 1999 (9).

Produit	Dose, µg/jour		
	Faible	Modérée	Forte
Aérosol-doseur DPB + chambre d'espacement	≤ 500	501 à 1 000	> 1 000
Budesonide Turbuhaler <sup>MD*</sup>	≤ 400	401 à 800	> 800
Aérosol-doseur PF + chambre d'espacement	≤ 250	251 à 500	> 500
Diskus <sup>MD</sup> PF	≤ 250	251 à 500	> 500
Aérosol-doseur DPB (HFA)	≤ 250	251 à 500	> 500
BUD nébulisation humide	≤ 1 000	1 001 à 2 000	> 2 000

— *Recommandations spécifiques à chaque classe thérapeutique*

Corticostéroïdes inhalés

- Les glucocorticostéroïdes inhalés représentent le meilleur choix pour le traitement anti-inflammatoire initial de l'asthme (niveau I).
- La dose quotidienne initiale chez les adultes est habituellement de l'ordre de 400 à 1 000 µg de dipropionate de bécloéthasone ou l'équivalent. Les cas d'asthme plus graves peuvent obliger à utiliser des doses plus fortes de glucocorticostéroïdes inhalés ou à ajouter des doses orales ou systémiques de ces médicaments (niveau III).
- La dose initiale de glucocorticostéroïdes inhalés chez les enfants doit être de l'ordre de 200 à 1 000 µg par jour de dipropionate de bécloéthasone ou l'équivalent. On a rarement besoin de doses plus fortes (niveau III).
- La prise de glucocorticostéroïdes inhalés tôt dans l'évolution naturelle de la maladie est associée à une meilleure fonction pulmonaire (niveau III).
- Lorsqu'on a obtenu les meilleurs résultats, il faut réduire la dose afin de déterminer la dose minimale nécessaire pour maintenir la maîtrise de l'asthme (niveau III). C'est particulièrement vrai chez les enfants parce qu'ils sont plus susceptibles de connaître des effets indésirables. Ils sont aussi plus susceptibles de voir leur état s'améliorer ou l'asthme entrer en rémission (niveau III).
- Il faut traiter le plus rapidement possible toute perte de maîtrise de l'asthme afin d'éviter que l'exacerbation ne s'aggrave (niveau III). La dose nécessaire de glucocorticostéroïdes et la durée de l'augmentation de la dose dépendent de la gravité de l'exacerbation. Il faut soit ajouter des glucocorticostéroïdes inhalés, doubler ou quadrupler la dose (niveau IV), ou ajouter de la prednisone à raison d'une dose de 0,5 à 1,0 mg/kg par jour (niveau I) : tout dépend du degré d'aggravation de l'asthme. Il faut maintenir cette dose plus forte de glucocorticostéroïdes jusqu'à ce que l'on obtienne les meilleurs résultats possibles et ce, pendant au moins 10 à 14 jours (niveau III).
- Aux doses faibles et modérées généralement nécessaires pour maîtriser les symptômes d'asthme, les glucocorticostéroïdes inhalés provoquent rarement des effets secondaires importants sur le plan clinique et offrent le meilleur profil risque-avantage (niveau I).

- Il faut mesurer périodiquement la taille des enfants qui ont besoin régulièrement de doses plus fortes de corticostéroïdes inhalés (c.-à-d. équivalent à 400 µg ou plus de dipropionate de bécloéthasone par jour) au moyen d'un stadiomètre étalonné (niveau IV). Si l'on constate une variation de la vitesse de croissance, il faut réévaluer le traitement dans le but premier de réduire les doses de glucocorticostéroïdes tout en assurant une maîtrise adéquate de l'asthme par un assainissement de l'environnement et peut-être en ayant recours à un traitement de rechange.
- Il faut encourager les personnes qui prennent régulièrement des glucocorticostéroïdes inhalés à se rincer la bouche et à cracher après chaque inhalation afin de réduire le dépôt oropharyngé et l'absorption systémique (niveau I).
- Les médecins devraient envisager régulièrement de réduire la dose de glucocorticostéroïdes inhalés chez les patients qui maîtrisent leur asthme de façon acceptable. Il faut référer à un spécialiste les patients, enfants ou adultes, qui ont constamment besoin de doses de plus de 1 000 µg/jour de dipropionate de bécloéthasone ou l'équivalent pour maîtriser leur asthme de façon acceptable (niveau IV).
- Chez les patients qui ont des antécédents personnels ou familiaux de glaucome, il faut mesurer la pression intra-oculaire quelques jours après qu'ils aient commencé à prendre des glucocorticostéroïdes inhalés, surtout à fortes doses, et les contrôler aux intervalles appropriés (niveau IV).
- Les patients qui utilisent un inhalateur sous pression (aérosol-doseur) doivent éviter de se projeter de l'aérosol de glucocorticostéroïdes dans les yeux. Un inhalateur à poudre sèche ou une chambre d'espacement peuvent éviter un tel problème (niveau IV).
- On recommande de soumettre à une ostéodensitométrie les patients adultes qui ont besoin de l'équivalent de plus de 1 000 µg/jour de dipropionate de bécloéthasone pour maîtriser leur asthme de façon acceptable ou qui présentent un ou plusieurs facteurs de risque d'ostéoporose (niveau III).

#### Bêta-2 agonistes de courte durée d'action

- Les agonistes β<sub>2</sub> inhalés à courte durée d'action sont les médicaments de choix chez les adultes et les enfants pour soulager les symptômes aigus et pour la prévention à court terme du bronchospasme provoqué par l'effort (niveau I).
- Une personne qui doit prendre des agonistes β<sub>2</sub> inhalés à courte durée d'action tous les jours doit prendre un médicament anti-inflammatoire bronchique (niveau I).
- Une personne qui prend des agonistes β<sub>2</sub> à courte durée d'action plus de trois fois par semaine doit prendre régulièrement un anti-inflammatoire bronchique en sus de ses doses quotidiennes afin de prévenir les symptômes provoqués par l'effort (niveau IV).
- Les patients qui ont besoin d'un agoniste β<sub>2</sub> à courte durée d'action plusieurs fois par jour doivent se soumettre de toute urgence à une réévaluation qui vise à accroître la thérapie anti-inflammatoire (niveau III).

#### Bêta-2 agonistes de longue durée d'action

- On peut considérer les agonistes β<sub>2</sub> inhalés à longue durée d'action (salmeterol et formoterol) comme une solution de rechange à l'augmentation des doses de glucocorticostéroïdes inhalés ; ils constituent une thérapie d'appoint qui peut être

ajoutée à des doses modérées ou plus fortes de glucocorticostéroïdes inhalés afin de parvenir à maîtriser des symptômes d'asthme persistants (niveau I).

- On ne recommande pas les agonistes  $\beta_2$  à longue durée d'action pour soulager les symptômes aigus ou en l'absence d'une thérapie anti-inflammatoire bronchique (niveau II).

#### Antagonistes des récepteurs aux leucotriènes (ARLT)

- On peut considérer l'ajout d'un ARLT comme une solution de rechange à l'augmentation des doses de glucocorticostéroïdes inhalés. Les ARLT constituent également une thérapie d'appoint qui peut être ajoutée à des doses modérées ou plus fortes de glucocorticostéroïdes inhalés afin de parvenir à maîtriser les symptômes d'asthme persistants (niveau II).
- Il n'y a pas suffisamment de données probantes pour recommander les ARLT comme thérapie anti-inflammatoire initiale que l'on pourrait substituer aux glucocorticostéroïdes inhalés. Lorsque des patients ne peuvent pas ou ne veulent pas prendre de glucocorticostéroïdes inhalés, les ARLT doivent toutefois constituer le traitement de première ligne (niveau IV).

#### Théophylline

- Il ne faut pas utiliser la théophylline comme thérapie de première ligne chez les enfants ou les adultes atteints d'asthme (niveau I).
- Chez les patients dont les symptômes persistent malgré la prise de glucocorticostéroïdes inhalés à dose modérée, l'ajout d'une théophylline peut permettre de maîtriser l'asthme à peu près comme l'utilisation de glucocorticostéroïdes inhalés à forte dose (niveau II).
- La théophylline peut être utile chez certains enfants qui ont besoin d'un glucocorticostéroïde inhalé à forte dose (niveau III).
- Comme la théophylline a une marge thérapeutique étroite et comme elle peut avoir de sérieux effets secondaires, il faut titrer la dose de façon à minimiser les effets secondaires chez les patients qui commencent à prendre le médicament, surtout à forte dose (niveau III).

#### Anticholinergiques

- On ne recommande pas les bronchodilatateurs anticholinergiques comme agents de première ligne. On peut les utiliser comme agents de soulagement (de dépannage) chez les patients qui ne peuvent tolérer les bronchodilatateurs  $\beta_2$ -adrénergiques (niveau III).

#### Dispositifs d'inhalation

- On recommande d'administrer les bronchodilatateurs et les glucocorticostéroïdes par inhalation plutôt que par voie orale ou parentérale (niveau I).
- Il faut choisir l'inhalateur qui répond le mieux aux besoins de chaque patient (niveau III).
- Après avoir reçu la formation nécessaire, les adultes et les enfants plus âgés peuvent utiliser n'importe lequel des inhalateurs disponibles. Les inhalateurs dotés d'une chambre d'espacement peuvent être utilisés par tous les groupes d'âge mais plus spécifiquement, les aérosols-doseurs à chambre d'espacement avec valve et masque facial sont préconisés pour les jeunes enfants et les personnes âgées. Les

inhalateurs à poudre sèche peuvent servir à administrer adéquatement les médicaments pour la plupart des enfants à compter de l'âge de cinq ans (niveau II).

- On recommande les inhalateurs qui utilisent comme propulseur un hydrofluoroalcane (HFA) plutôt que des chlorofluorocarbones (niveau IV).
- Lorsqu'ils prescrivent des inhalateurs, les professionnels de la santé doivent apprendre aux patients à les utiliser adéquatement (niveau I).
- Il faut réévaluer et renforcer périodiquement la façon dont le patient utilise son inhalateur (niveau II).
- Il faut réévaluer la maîtrise de l'asthme à chaque fois que l'on change d'inhalateur (niveau IV).
- Les nébuliseurs sont rarement indiqués dans le traitement de l'asthme et ce, à tout âge (niveau III).

### VI.1.3. Recommandations « GINA » (novembre 2003)

#### — *Traitement en fonction de la sévérité*

Le *tableau 23* résume les options thérapeutiques recommandées en première intention (6) ou comme option alternative en fonction du degré de sévérité. La classification des stades de sévérité selon les symptômes avant traitement est présentée dans le *tableau 24*, la classification des malades sous traitement étant présentée dans le *tableau 25*. L'équivalence des doses est la même que dans les recommandations canadiennes, à laquelle s'ajoute le flunisolide (même correspondance que pour la triamcinolone).

Les malades ayant un asthme intermittent mais avec exacerbations sévères doivent être traités comme s'ils présentaient un asthme persistant modéré.

**Tableau 23.** Traitement de fond de l'asthme selon les stades de sévérité adapté des recommandations GINA, 2003 (6).

	Première intention	Alternatives
<b>Palier 1</b> Intermittent	Aucun	
<b>Palier 2</b> Persistant léger	Corticothérapie inhalée à faible dose ( $\leq 500 \mu\text{g/j}$ d'équivalent béclométhasone)	-Théophylline -Antileucotriène
<b>Palier 3</b> Persistant modéré	Corticothérapie inhalée (200-1 000 $\mu\text{g/j}$ d'équivalent béclométhasone) + bêta-2 agoniste à longue durée d'action inhalé	-Corticothérapie inhalée (500-1 000 $\mu\text{g/j}$ d'équivalent béclométhasone) + théophylline -Corticothérapie inhalée (500-1 000 $\mu\text{g/j}$ d'équivalent béclométhasone) + antileucotriène -Corticothérapie inhalée (500-1 000 $\mu\text{g/j}$ d'équivalent béclométhasone) + bêta-2 agoniste à longue durée d'action oral -Corticothérapie inhalée ( $> 1\ 000 \mu\text{g/j}$ d'équivalent béclométhasone)
<b>Palier 4</b> Persistant sévère	Corticothérapie inhalée ( $> 1\ 000 \mu\text{g/j}$ d'équivalent béclométhasone) + bêta-2 agoniste à longue durée d'action inhalé + un des traitements supplémentaires suivants, si besoin : -théophylline -antileucotriène -bêta-2 agoniste à longue durée d'action oral -corticothérapie orale	

**Tableau 24.** Classification d'après les données des recommandations GINA, 2003 (6) des stades de sévérité de l'asthme selon les caractéristiques du malade avant traitement de fond.

---

<b>Palier 1</b> Intermittent	<ul style="list-style-type: none"><li>- Symptômes intermittents moins d'1 fois/semaine</li><li>- Exacerbations brèves (de quelques heures à quelques jours)</li><li>- Symptômes d'asthme nocturne moins de 2 fois/mois</li><li>- Absence de symptôme et fonction respiratoire normale entre les crises</li><li>- DEP ou VEMS<ul style="list-style-type: none"><li>. <math>\geq 80</math> % des valeurs attendues</li><li>. variabilité <math>&lt; 20</math> %</li></ul></li></ul>
<b>Palier 2</b> Persistant léger	<ul style="list-style-type: none"><li>- Symptômes plus d'1 fois/semaine, mais moins d'1 fois/jour</li><li>- Crise pouvant retentir sur l'activité et le sommeil</li><li>- Symptôme d'asthme nocturne plus de 2 fois/mois</li><li>- DEP ou VEMS<ul style="list-style-type: none"><li>. <math>\geq 80</math> % des valeurs attendues</li><li>. variabilité 20-30 %</li></ul></li></ul>
<b>Palier 3</b> Persistant modéré	<ul style="list-style-type: none"><li>- Symptômes quotidiens</li><li>- Crises retentissant sur l'activité et le sommeil</li><li>- Symptômes d'asthme nocturne plus d'1 fois/semaine</li><li>- Utilisation quotidienne de bêta-2 stimulants inhalés d'action brève</li><li>- DEP ou VEMS<ul style="list-style-type: none"><li>. entre 60 et 80 % des valeurs attendues</li><li>. variabilité <math>&gt; 30</math> %</li></ul></li></ul>
<b>Palier 4</b> Persistant sévère	<ul style="list-style-type: none"><li>- Symptômes permanents</li><li>- Crises fréquentes</li><li>- Symptômes d'asthme nocturne fréquents</li><li>- Activités physiques limitées par les symptômes d'asthme</li><li>- DEP ou VEMS<ul style="list-style-type: none"><li>. <math>\leq 60</math> % des valeurs attendues</li><li>. variabilité <math>&gt; 30</math> %</li></ul></li></ul>

---

**Tableau 25.** Classification d'après les recommandations GINA, 2003 (6) de la sévérité de l'asthme selon les caractéristiques cliniques et le traitement en cours.

Niveau de symptômes et fonction respiratoire avec le traitement en cours	Niveau de traitement en cours		
	Niveau 1 : intermittent	Niveau 2 : persistant léger	Niveau 3 : persistant modéré
	Degré de sévérité		
<i>Niveau 1 : intermittent</i> Symptômes moins d'1 fois par semaine Exacerbations brèves Symptômes nocturnes moins de 2 fois par mois Fonction respiratoire intercritique normale	Intermittent	Persistant léger	Persistant modéré
<i>Niveau 2 : persistant léger</i> Symptômes plus d'1 fois par semaine mais moins d'1 fois par jour Symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois mais moins d'1 fois par semaine Fonction respiratoire intercritique normale	Persistant léger	Persistant modéré	Persistant sévère
<i>Niveau 3 : persistant modéré</i> Symptômes quotidiens Exacerbations pouvant affecter la vie quotidienne et le sommeil Symptômes nocturnes au moins 1 fois par semaine 60 % < VEMS < 80 % de la théorique OU 60 % < DEP < 80 % de la meilleure valeur personnelle	Persistant modéré	Persistant sévère	Persistant sévère
<i>Niveau 4 : persistant sévère</i> Symptômes quotidiens Exacerbations fréquentes Symptômes nocturnes fréquents VEMS ≤ 60 % de la théorique OU DEP ≤ 60 % de la meilleure valeur personnelle	Persistant sévère	Persistant sévère	Persistant sévère

— *Adaptation du traitement*

La réduction du traitement doit se faire par paliers de 3 mois, en diminuant de 25 % la dose de corticostéroïdes inhalés puis en interrompant le traitement additionnel lorsque la dose de corticostéroïde est ≤ 500 µg/j. Cette réduction est nécessaire pour déterminer le traitement minimal efficace nécessaire.

Le traitement peut être débuté en fonction des règles ci-dessus puis augmenté en cas de non-contrôle, ou maximal (ou presque) d'emblée (corticothérapie inhalée à forte dose + bêta-2 agoniste de longue durée d'action inhalé ± cure courte de corticothérapie orale) puis diminué par paliers de 3 mois jusqu'à obtention du traitement minimal efficace. Le *tableau 26* présente les équivalences de doses de corticoïdes inhalés.

**Tableau 26.** Équivalences de doses de corticoïdes inhalés adaptés des recommandations GINA, 2003 (6). Les doses correspondent, pour les aérosols-doseurs, aux doses délivrées en sortie de dispositif après déclenchement et, pour les dispositifs à poudre, aux doses disponibles pour l'inhalation après armement.

<b>Adultes</b>			
<b>Produit</b>	<b>Dose faible</b>	<b>Dose moyenne</b>	<b>Dose forte</b>
Dipropionate de bécloéthasone	200-500 µg	500-1 000 µg	> 1 000 µg
Budésonide	200-400 µg	400-800 µg	> 800 µg
Flunisolide	500-1 000 µg	1 000-2 000 µg	> 2 000 µg
Fluticasone	100-250 µg	250-500 µg	> 500 µg
Acétonide de triamcinolone	400-1 000 µg	1 000-2 000 µg	> 2 000 µg
<b>Enfant</b>			
<b>Produit</b>	<b>Dose faible</b>	<b>Dose moyenne</b>	<b>Dose forte</b>
Dipropionate de bécloéthasone	100-400 µg	400-800 µg	> 800 µg
Budésonide	100-200 µg	200-400 µg	> 400 µg
Flunisolide	500-750 µg	1 000-1 250 µg	> 1 250 µg
Fluticasone	100-200 µg	200-500 µg	> 500 µg
Acétonide de triamcinolone	400-800 µg	800-1 200 µg	> 1 200 µg

#### VI.1.4. Recommandations de l'AHRQ

Ces recommandations (33) sont celles dont la méthodologie est la plus rigoureuse, l'ensemble du processus de sélection et d'analyse de la littérature étant clairement détaillé. Cinq questions y étaient abordées :

- effets de la corticothérapie inhalée dans l'asthme léger à modéré de l'enfant (effet sur le devenir à long terme et effets secondaires) ;
- intérêt de l'initiation précoce d'une corticothérapie inhalée sur le devenir des patients souffrant d'un asthme léger à modéré ;
- intérêt de l'adjonction de traitements additionnels (antileucotriènes, bêta-2 agonistes de longue durée d'action, théophylline) en termes de contrôle de l'asthme ou de réduction des doses de corticothérapie inhalée chez des sujets présentant un asthme modéré ;
- intérêt de l'antibiothérapie des exacerbations d'asthme ;
- et intérêt des plans d'action écrits basés sur les symptômes ou le DEP en termes de devenir des malades asthmatiques.

La méthodologie employée était basée sur une revue systématique et explicite de la littérature : 4 578 résumés puis 647 articles évalués, 87 articles finalement pris en compte pour l'analyse.

Celle-ci a été complétée par une méta-analyse des effets de l'addition d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action à une corticothérapie inhalée. Aucune méta-analyse n'était possible pour les autres questions abordées.

Seules les questions 2 et 3 sont pertinentes en regard du présent chapitre. Les résultats de l'analyse concernant l'effet de la corticothérapie inhalée sur la croissance ainsi que ceux de l'analyse des effets secondaires des bêta-2 agonistes de longue durée d'action ajoutés à une corticothérapie inhalée sont présentés dans le chapitre sur la tolérance.

Les résultats sont résumés ci-dessous :

- les données actuelles sont insuffisantes pour conclure quant à la supériorité d'une introduction précoce *vs* tardive de la corticothérapie inhalée, en particulier en termes de déclin du VEMS, chez l'asthmatique léger à modéré ;
- les données en faveur de l'adjonction de bêta-2 agonistes de longue durée d'action correspondent à un niveau de preuve scientifique très élevé : 28 études randomisées chez plus de 7 000 malades avec une durée de suivi allant jusqu'à 1 an ; ces études montrent constamment l'amélioration du contrôle de l'asthme permise par l'adjonction d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action ; 3 études croisées (n total = 151) montrent en outre que la dose de corticostéroïde inhalé peut être réduite après cette adjonction ; et 12 études parallèles montrent que l'adjonction du bêta-2 agoniste de longue durée d'action à une dose donnée de corticothérapie inhalée produit de meilleurs résultats en termes de contrôle que l'augmentation de la dose de corticostéroïde inhalé ;
- les données en faveur de l'adjonction de théophylline correspondent à un niveau de preuve scientifique moins élevé : 6 études randomisées chez 408 malades ;
- les données en faveur de l'adjonction d'antileucotriène proviennent de 5 études randomisées chez 1 111 malades. Une seule étude montrait la possibilité de réduire la dose de corticostéroïde inhalé sous antileucotriène.

#### VI.1.5. Recommandations de la BTS/SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*)

Les recommandations de la BTS (*British Thoracic Society*) (7) précisent que le but du traitement pharmacologique est le contrôle des symptômes incluant les symptômes nocturnes et induits par l'effort, la prévention des exacerbations et l'obtention de la meilleure fonction pulmonaire possible, avec le moins d'effet secondaire possible. La notion de contrôle telle que définie par le BTS est détaillé au chapitre « contrôle ».

Les recommandations précisent que l'approche par paliers a pour but d'abolir les symptômes aussi rapidement que possible et d'optimiser le DEP en débutant le traitement au niveau le plus susceptible d'atteindre ces objectifs, en fonction de la sévérité initiale de l'asthme. Le but est d'obtenir un contrôle rapide et de maintenir ce contrôle en augmentant le traitement (*step-up*) lorsque cela est nécessaire et en le diminuant (*step-down*) quand le contrôle est bon.

Avant de débiter un nouveau traitement le praticien devra vérifier la compliance aux traitements existants, l'utilisation adéquate des dispositifs d'inhalation et l'absence de facteurs aggravants.

Les doses de corticoïdes inhalés indiquées dans les recommandations de la BTS se réfèrent à la bécloéthasone administrée *via* « *meter dose inhaler* ». Des ajustements sont nécessaires pour la fluticasone et pour l'utilisation d'autres dispositifs d'inhalation.

Ne sont rapportées dans ce paragraphe que les données relatives à l'adulte et à l'adolescent de plus de 12 ans.

Les recommandations préconisent :

**Palier 1 : asthme intermittent léger**

« Prescrire un bêta-2 agoniste inhalé de courte durée d'action comme traitement de secours pour tout patient ayant un asthme symptomatique (grade A). »

« La prise en charge des patients ayant une forte consommation de bêta agonistes inhalés de courte durée d'action doit être réévaluée (grade B). »

**Palier 2 : introduction d'un traitement de fond**

« Les corticoïdes inhalés sont le traitement de fond recommandé pour atteindre les objectifs thérapeutiques (grade A). »

« Prescrire les corticoïdes inhalés 2 fois par jour initialement (grade A). »

« La prise en une fois par jour de la même dose totale de corticoïdes inhalés peut être considérée si un bon contrôle est obtenu (grade A). »

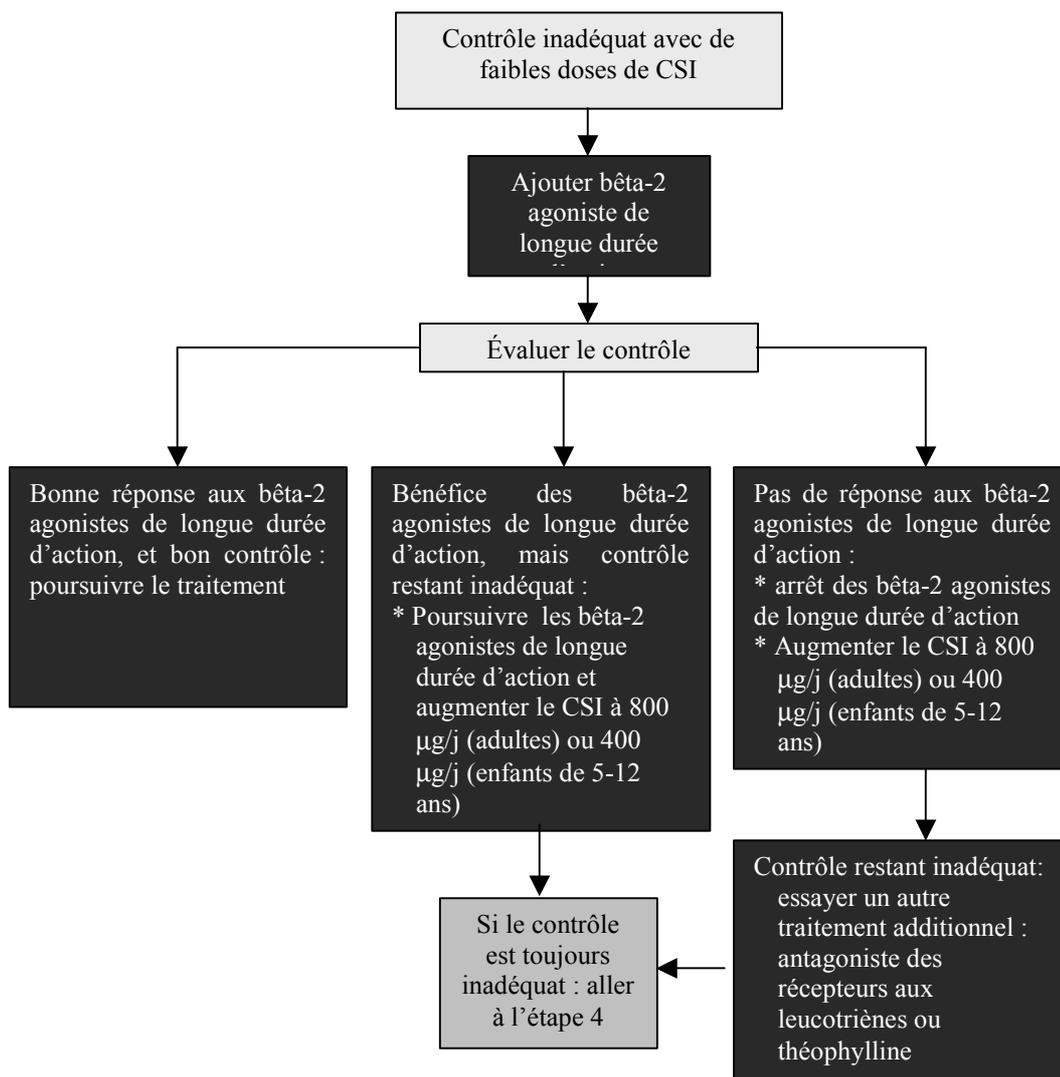
**Palier 3 : traitement additionnel**

« Essayer d'autres traitements avant d'augmenter la dose de corticoïdes inhalés au-delà de 800 µg/j (grade A). »

« Le traitement additionnel à la corticothérapie inhalée de premier choix est représenté par les bêta-2 mimétiques inhalés de longue durée d'action (grade A). »

« Si le contrôle de l'asthme reste suboptimal après ajout de bêta-2 mimétiques inhalés de longue durée d'action, alors la dose de corticoïdes inhalés doit être augmentée à 800 µg/j (grade D). »

**Figure 3.** Résumé de l'étape 3 : traitements additionnels.



**Palier 4 : mauvais contrôle sous corticoïdes inhalé à dose modérée + traitement additionnel : ajout d'un traitement supplémentaire**

« Si le contrôle reste insuffisant sous 800 µg/j de corticoïdes inhalés plus un bêta-2 mimétique inhalé de longue durée d'action, considérer les actions suivantes (grade D) :

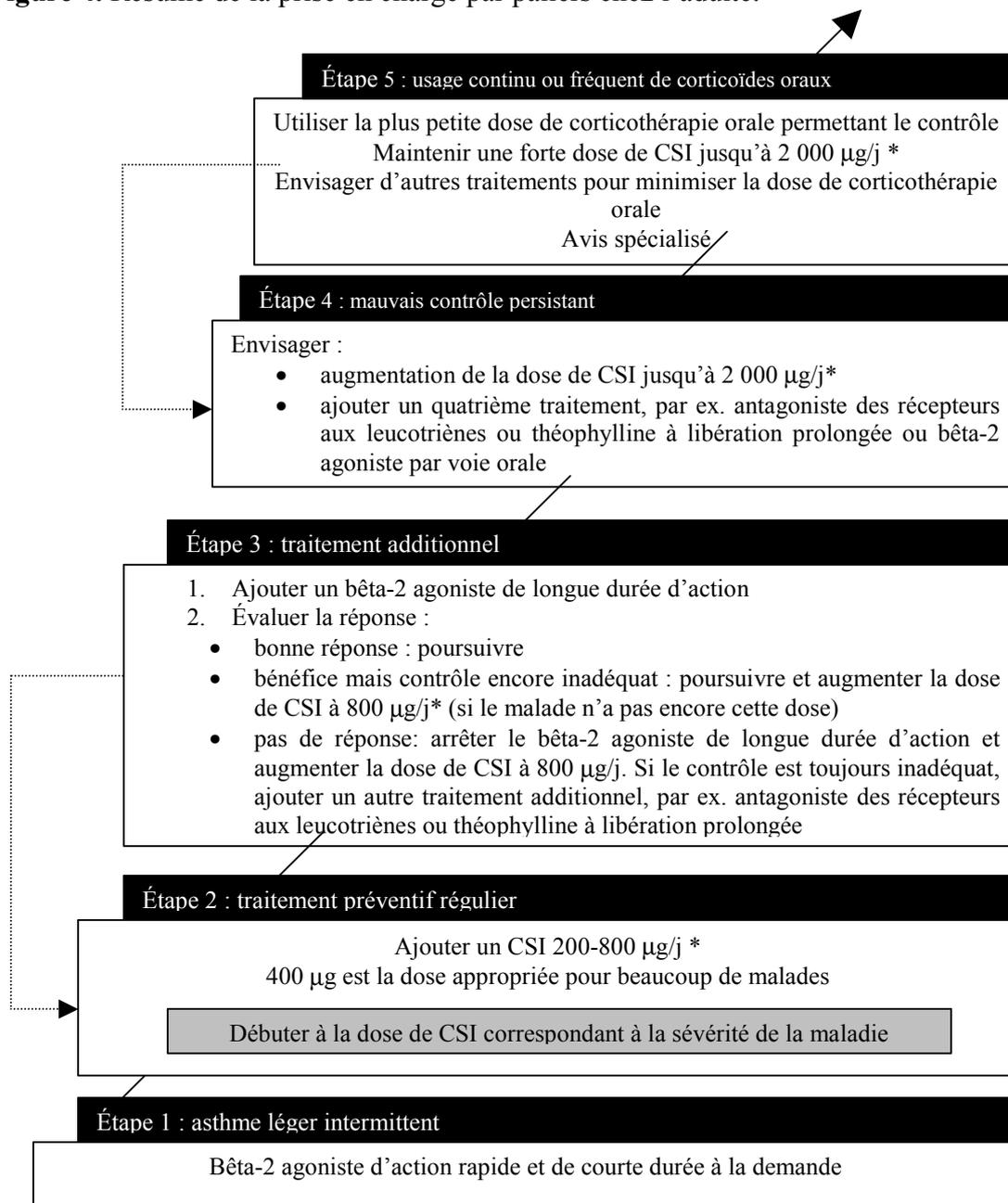
- augmentation de la dose de corticoïdes inhalés jusqu'à 2 000 µg/j ;
- antagonistes des récepteurs aux leucotriènes ;
- théophyllines ;
- comprimés à libération prolongée de bêta-2 agonistes, avec prudence chez les patients sous bêta-2 mimétiques inhalés de longue durée d'action. »

**Palier 5 : utilisation continue ou fréquente de corticoïdes oraux**

« Chez l'adulte la méthode recommandée pour arrêter ou réduire la dose de corticoïdes *per os* est l'utilisation des corticoïdes inhalés à une dose pouvant aller jusqu'à 2 000 µg/j si nécessaire (grade A). »

« Il y a une place pour l'essai des traitements par bêta-2 agonistes de longue durée d'action, antagonistes des récepteurs aux leucotriènes et théophylline pendant environ 6 semaines. Ces traitements devront être arrêtés si aucune amélioration de dose de corticoïdes, des symptômes ou de la fonction respiratoire n'est obtenue (grade D). »

**Figure 4.** Résumé de la prise en charge par paliers chez l'adulte.



\* Béclométhasone ou équivalent

Concernant la diminution du traitement, il est écrit :

La diminution du traitement (*step-down*) quand l'asthme est contrôlé est recommandée mais souvent non réalisée, laissant des patients surtraités. Il existe peu de preuves concernant la façon la plus appropriée de diminuer le traitement.

Sur la base d'un accord professionnel, il est recommandé :

« La surveillance régulière des patients chez qui le traitement est diminué de façon importante. Le choix du traitement à diminuer en premier et le rythme de décroissance doivent prendre en compte les effets secondaires, les effets bénéfiques obtenus et la préférence du patient (accord professionnel). »

« Les patients doivent être maintenus à la dose la plus faible possible de corticoïdes inhalés. La réduction des corticoïdes inhalés doit être lente car les patients se détériorent de façon imprévisible. La réduction doit être considérée tous les 3 mois, et par palier d'approximativement 25-50 % à chaque fois (accord professionnel). »

## VI.2. Répertoire des traitements

Cf. annexe 3.

## VII. CALENDRIER DE SUIVI PRATIQUE

### — Données de la littérature

Le rythme de suivi peut être fonction de la sévérité de la maladie asthmatique (CDC) (239) mais aussi du contrôle (6,240).

Les recommandations internationales n'abordent pas avec précision le rythme de suivi du fait de l'absence de littérature validant un rythme de suivi particulier. Le GINA recommande un suivi régulier. Lorsque le contrôle est obtenu, des consultations de suivi sont essentielles avec une fréquence de 1 à 6 mois.

Le CDC (*Center for disease Control and Prevention*) d'Atlanta (239) propose (accord professionnel) le calendrier suivant :

- consultations tous les 1-6 mois en fonction de la sévérité de la maladie ;
- spirométrie tous les 1-2 ans chez des patients bien contrôlés, plus souvent (sans précision de fréquence) chez les patients non contrôlés ;
- revoir les médicaments utilisés, les plans de soins et les plans d'autogestion à chaque consultation.

Li et Sheeler (240) proposent 1 visite/an dans les asthmes persistants légers, 2 visites/an dans les asthmes modérés, 3 à 4 visites/an dans les asthmes modérément sévères et 5 à 10 visites dans les asthmes sévères.

Dans les asthmes modérés (n = 29), Schatz *et al.* (241) ont évalué dans une étude randomisée sur 12 mois l'intervalle entre 2 visites et la morbidité (qualité de vie, spirométrie, recours médical, médicaments). Les patients étaient vus soit tous les mois, soit tous les 6 mois, soit tous les 6 mois avec appel mensuel par une infirmière.

Les patients vus mensuellement avaient plus souvent ( $p < 0,0001$ ) recours au système de soins que les autres groupes indépendamment des visites programmées. Il n'existait pas d'autres différences significatives entre les groupes en ce qui concerne les autres variables. Dans les asthmes modérés les auteurs proposaient un intervalle de 6 mois pour les consultations de suivi.

Une étude rétrospective canadienne (242) a analysé les dossiers de patients ayant consulté aux urgences pour asthme et leur devenir en fonction d'une consultation programmée ou non dans les 30 jours après leur passage aux urgences. 31 % (7 829 patients) ont eu une consultation dans les 30 jours. Cette consultation programmée de suivi était associée à une réduction (RR = 0,79 ; IC 0,73-0,86) du taux de réadmissions aux urgences dans les 3 mois.

## VIII. LE CAS PARTICULIER DE L'ASTHME PROFESSIONNEL

### VIII.1. Introduction, rappels et position du problème

L'asthme professionnel est caractérisé par une obstruction bronchique variable au cours du temps et/ou une hyperréactivité bronchique, induites par l'inhalation de poussières, fumées, gaz ou vapeurs présents dans l'environnement de travail.

L'asthme professionnel est une des maladies respiratoires professionnelles les plus fréquentes dans les pays industrialisés (243,244). Le *tableau 27* présente les données épidémiologiques issues des registres tenus dans des pays européens et nord-américains. Ces données doivent être interprétées en sachant qu'il ne s'agit que de cas rapportés, et qu'il existe dans la plupart des pays une insuffisance de diagnostic et de déclaration. Les études réalisées en population générale montrent que les facteurs professionnels pourraient être responsables d'environ 1 cas incident d'asthme sur 10 chez l'adulte (245), voire davantage selon 2 publications récentes (246,247).

L'évolution des symptômes et de l'hyperréactivité bronchique non spécifique après le diagnostic est conditionnée en partie par la cessation de l'exposition et la précocité de cette cessation après les premières manifestations cliniques. Cependant, même après retrait de l'ambiance de travail délétère, plus de 50 % des patients restent symptomatiques et gardent une hyperréactivité bronchique non spécifique (248-250).

L'évolution de l'asthme professionnel en cas de suppression incomplète de l'exposition au risque n'a fait l'objet que de rares travaux aux résultats contradictoires (*tableau 28*). Deux études, concernant l'une des asthmes au cèdre rouge (251), l'autre des asthmes aux isocyanates (252), montrent une évolution médicalement défavorable malgré une diminution des niveaux d'exposition. En revanche, une diminution de l'hyperréactivité bronchique non spécifique a été observée chez des patients ayant un asthme professionnel relevant d'étiologies diverses après réduction des niveaux d'exposition (253). Des améliorations cliniques ont également été observées chez des travailleurs ayant des asthmes aux sels de platine, aux anhydrides d'acide et au latex, après réduction des niveaux d'exposition (254-256).

Des enquêtes réalisées en France ont montré que le pronostic social des asthmes professionnels était mauvais et à l'origine de pertes d'emploi et de préjudices financiers fréquents (257).

Le suivi des asthmes professionnels doit donc s'envisager sous deux aspects complémentaires : médical et socioprofessionnel. L'objectif de ce suivi est d'obtenir le contrôle de l'asthme, tout en préservant le maintien dans l'emploi et/ou les revenus du sujet.

**Tableau 27.** Épidémiologie de l'asthme professionnel d'après les registres européens et nord-américains.

Référence	Région/pays	Période	Incidence (/million/an), principaux agents étiologiques et/ou professions à risque
<b>Jaakkola <i>et al.</i>, 2003</b> (258)	Finlande	1997-2000	153 Animaux, farines, céréales, isocyanates
<b>Torén, 1996</b> (259)	Suède	1990-92	80 Boulangers, soudeurs, chimie et plastique
<b>Baur <i>et al.</i>, 1998</b> (260)	Allemagne	1995	51-255 Allergènes dont farines, irritants, isocyanates
<b>Meyer <i>et al.</i>, 1999</b> (261)	Royaume-Uni	1998	37 Isocyanates, farines, bois, aldéhydes, colophanes, animaux, latex
<b>Gannon et Burge, 1993</b> (262)	West Midlands	1989-91	43 Isocyanates, farine, colophane
<b>Meredith et Nordman, 1996</b> (263)	Québec	1986-88	25 Isocyanates, animaux, farines
<b>Rosenman <i>et al.</i>, 1997</b> (264)	États-Unis	ND	3-29 Isocyanates, huiles, colles, résines
<b>Innocenti, 1997</b> (265)	Italie (Piémont)	ND	24 Boulangers, industrie du cuir, professionnels de santé, industrie pharmaceutique, coiffeurs
<b>Ameille <i>et al.</i>, 2003</b> (266)	France	1996-99	24 Farine, isocyanates, latex, aldéhydes, bois, persulfates

## VIII.2. Suivi médical

Aucune étude identifiée ne s'est spécifiquement intéressée aux modalités de suivi médical des patients présentant un asthme professionnel.

Les outils de l'évaluation du contrôle des asthmes professionnels sont les mêmes que ceux utilisés pour les asthmes non professionnels. Le suivi médical inclut le médecin du travail.

Plusieurs arguments justifient un suivi prolongé au-delà de la période d'exposition au risque :

- la persistance dans plus de la moitié des cas (*tableau 28*) des symptômes et de l'hyperréactivité bronchique après cessation de l'exposition ;
- la possibilité d'observer des évolutions favorables différées, 2 ans ou plus après l'arrêt de l'exposition (267,268) ;
- l'absence d'hyperréactivité bronchique non spécifique à distance de l'arrêt de l'exposition n'exclut pas la persistance d'une hyperréactivité spécifique (269).

Les enjeux professionnels et médico-légaux de la maladie renforcent la nécessité d'évaluations objectives de la maladie (fonction respiratoire, réactivité bronchique à la méthacholine) pour :

- la décision quant à l'aptitude professionnelle : lorsque le patient est maintenu à son poste de travail, le médecin du travail a besoin d'une spirométrie pour lui permettre de se prononcer sur l'aptitude (1 fois par an paraissant une fréquence raisonnable) ;
- la décision de consolidation et de fixation ou modification du taux d'incapacité permanente partielle (IPP) : lorsqu'une maladie professionnelle a été reconnue, il est nécessaire de pouvoir disposer au moment de la rédaction du certificat médical final de consolidation d'une mesure de la réactivité bronchique non spécifique, pour évaluer les séquelles et fixer le taux d'IPP qui conditionne le versement d'indemnités sous forme de capital ou de rente. L'abaissement du seuil cholinergique figure dans le barème indicatif d'invalidité des maladies professionnelles (*Journal officiel* du 2 juillet 1999). S'inspirant de travaux réalisés aux États-Unis (270) et au Québec (271) un groupe de travail commun de la Société française de médecine du travail et de la Société de pneumologie de langue française a élaboré une proposition de barème prenant en compte, outre l'intensité du trouble ventilatoire obstructif de base et sa réversibilité, le degré d'hyperréactivité bronchique non spécifique évalué par un test à la méthacholine, et la consommation médicamenteuse (272).

Les critères objectifs sont d'autant plus importants dans ce contexte que l'interrogatoire peut ne pas être fiable en raison :

- d'une minimisation possible des symptômes en vue d'éviter une décision d'inaptitude ;
- d'une accentuation possible des symptômes en vue d'obtenir un taux élevé d'IPP.

**Tableau 28.** Évolution des asthmes professionnels selon l'exposition au risque.

Référence	Agent causal	N	Durée de suivi	Résultats
<b>Muñoz <i>et al.</i>, 2003</b> (273)	Persulfate	8 arrêts d'exposition	18 mois en moyenne	Persistence de l'asthme chez 7/8
<b>Ross et McDonald,</b> 1998 (274)	Variable	1 940		45 % de régression de l'asthme en cas de suivi par un spécialiste des maladies professionnelles ; 14 % en cas de suivi par un pneumologue
<b>Perfetti <i>et al.</i>, 1998</b> (268)	Variable	99 arrêts d'exposition	3,1 ± 1,2 ans après fin de l'exposition	Pas de changement des variables spirométriques au cours du suivi Disparition de l'HRB chez 16/33 en cas d'arrêt de l'exposition > 5 ans vs 8/42 si arrêt ≤ 5ans
<b>Vandenplas <i>et al.</i>,</b> 2002 (256)	Latex	36 16 arrêts de l'exposition 20 expositions persistantes	56 mois (12-92)	- Arrêt de l'exposition : diminution du score médian de sévérité de l'asthme (8,5 à 3,5) et augmentation de la PC20 à l'histamine (0,4 à 2,3 mg/ml) invalidité : 69 %, préjudice financier : 62 % - Réduction de l'exposition : diminution du score médian de sévérité de l'asthme (6,5 à 2,5) et augmentation de la PC20 à l'histamine (0,5 à 2,4 mg/ml) invalidité : 35 %, préjudice financier : 30 %
<b>Górski <i>et al.</i>, 1999</b> (275)	Variable	56 arrêts d'exposition	35-48 mois	Amélioration des symptômes chez la majorité, sans changement de PC20
<b>Padoan <i>et al.</i>, 2003</b> (276)	TDI	87	11 ans	59 % bêta-2 CDA, 8 % LDA, 18 % CSI
<b>Fourgaut <i>et al.</i>, 2002</b> (277)	Farine	9 dont 4 arrêts d'exposition		Absence d'amélioration en cas d'arrêt de l'exposition

**Tableau 28 (suite).** Évolution des asthmes professionnels selon l'exposition au risque.

Référence	Agent causal	N	Durée de suivi	Résultats
<b>Park <i>et al.</i>, 2002</b> (278)	TDI	41	67,5 mois	Sévérité de l'asthme : inchangée chez 12 améliorée chez 13 rémission chez 16 Pronostic favorable lié à HRB moins importante et IgG sériques plus basses
<b>Sorgdrager <i>et al.</i>, 2001</b> (279)	Aluminium	122 arrêts d'exposition	5 ans	Relation entre le VEMS et la durée d'exposition avant éviction
<b>Pal <i>et al.</i>, 1999</b> (280)	Fibres synthétiques/humidificateurs	22	1-13 ans	Asymptomatiques : 37 %
<b>Gassert <i>et al.</i>, 1998</b> (281)	Variables	55 arrêts d'exposition	31 ± 15 mois	98 % de non-rémission
<b>Barker <i>et al.</i>, 1998</b> (282)	TCPA	6 arrêts d'exposition	12 ans	Persistance des symptômes et de l'HRB

### VIII.3. Suivi socioprofessionnel

Le pronostic social des asthmes professionnels est mauvais. La maladie est à l'origine de nombreuses pertes d'emploi et de conséquences financières graves comme l'a montré une étude multicentrique portant sur 209 sujets réalisée en Ile-de-France (257). Trois ans en moyenne après le diagnostic d'asthme professionnel, 44 % des malades avaient perdu leur emploi initial, et 25 % étaient chômeurs ; 46 % mentionnaient une diminution de leurs revenus, évaluée en moyenne à 41 % de leurs gains annuels. L'arrêt de l'exposition au risque est souvent obtenu au détriment du statut socio-économique des malades (253,257,283).

Le suivi socioprofessionnel a pour objectif de permettre, d'une part, l'éviction ou la diminution du risque et, d'autre part, l'absence de perte d'emploi et de préjudice financier.

La réalisation de cet objectif impose un travail en réseau autour du malade. Les acteurs du réseau sont des médecins – médecin traitant (généraliste ou spécialiste), médecin du travail, médecin-conseil de la Sécurité sociale, médecin de la Cotorep (Commission technique d'orientation et de reclassement professionnel) –, des travailleurs sociaux et les intervenants des structures de reclassement professionnel (284).

Les principaux outils utilisables par le malade et le réseau sont :

- **la déclaration de la maladie professionnelle.** Outre les avantages en nature (soins gratuits, indemnités journalières plus importantes qu'en assurance maladie, capital ou pension après consolidation), la reconnaissance en maladie professionnelle renforce l'obligation faite à l'employeur de prendre en compte les recommandations du médecin du travail pour les aménagements de poste de travail ou les propositions de mutation. Cette déclaration n'entraîne pas automatiquement une inaptitude au poste de travail ;
- **la demande de reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH).** Cette reconnaissance accordée par la Cotorep permet à la personne en situation de handicap d'avoir accès aux différentes aides techniques et financières favorisant l'insertion et le reclassement professionnels. Elle permet à son employeur de remplir son obligation d'emploi (la loi stipule que tout employeur occupant au moins 20 salariés est tenu d'avoir un quota d'au moins 6 % de personnes handicapées dans son effectif) et de s'affranchir ainsi, totalement ou partiellement, des contributions annuelles versées à l'Agefiph (Association nationale pour la gestion du fonds pour l'insertion professionnelle des personnes handicapées) ;
- **la visite de pré-reprise.** Cette visite effectuée par le médecin du travail concerne des patients en arrêt maladie. Elle peut être demandée par le patient lui-même, par son médecin traitant ou par le médecin-conseil de la Sécurité sociale. Elle a pour but de permettre de rechercher précocement des solutions d'aménagement de poste de travail ou de mutation au sein de l'entreprise, sans attendre l'expiration de l'arrêt de travail.

## IX. PROPOSITIONS D' ACTIONS FUTURES

Les questions non résolues susceptibles de constituer des thèmes de recherche privilégiés dans le domaine du suivi de l'asthmatique adulte et adolescent sont proposées ci-dessous (entre parenthèses sont mentionnés à titre indicatif les schémas d'études susceptibles de répondre à ces questions).

- Quelles sont les validités respectives des scores de contrôle disponibles ?
- Que pourraient apporter de nouveaux marqueurs de suivi : analyse protéomique dans l'air exhalé, le sang et les urines ? Valider des outils tels que le eNO, le pH des condensats de l'air exhalé, découvrir de nouveaux marqueurs, spécifiques si possible de la cause de l'exacerbation (PgD2 pour l'allergie, etc.).
- Quelles sont, parmi les items utilisés pour définir le contrôle de l'asthme, les données les plus pertinentes pour prédire la survenue d'exacerbations (étude de cohorte prospective, analyse de données existantes de suivis de cohorte, par exemple dans le cadre d'essais thérapeutiques) ? Cette question pourrait être spécifiquement étudiée chez des patients ayant une mauvaise perception de l'obstruction bronchique démontrée par une discordance entre celle-ci et les symptômes.
- Existe-t-il des sous-populations de malades chez lesquels une autogestion basée sur le DEP est plus efficace qu'une autogestion basée sur les symptômes (essai randomisé avec sous-groupes définis *a priori* selon la perception de l'obstruction bronchique, le contrôle, la sévérité) ?
- Le VEMS est-il un élément important du suivi à court et moyen terme (essai randomisé, suivi avec DEP *versus* suivi avec VEMS) ?
- Les questionnaires de contrôle sont-ils des éléments importants du suivi, en particulier en médecine générale (essai randomisé, suivi habituel *versus* suivi avec questionnaires) ?
- Quels sont les déterminants (environnementaux, familiaux, cliniques, biologiques, fonctionnels respiratoires, thérapeutiques, indice de masse corporelle) de la vitesse de déclin de la fonction respiratoire [suivi prolongé (5 ans) de cohorte] ?
- Quelles sont les conséquences cliniques (contrôle de l'asthme) de la tachyphylaxie observée avec les bêta-2 agonistes de longue durée d'action chez les malades adultes et adolescents recevant une corticothérapie inhalée (essai randomisé) ?
- Quelles sont les conséquences à long terme de la corticothérapie inhalée selon les doses, le terrain (facteurs de risque liés à l'âge, au sexe, au statut hormonal, etc.), la durée, en termes de risques ophtalmologiques, surrénaliens et osseux (études cas-témoins, suivis de cohortes) ?
- Quelles sont les relations entre observance et contrôle de l'asthme (suivis de cohortes) ?
- Comment évaluer l'observance (développement de questionnaires d'observance) ?
- Quels peuvent être les moyens fiables et applicables de mesure de l'observance en pratique courante (suivis de cohortes) ?
- Par quelles stratégies (carnets de suivi avant consultation, revue avec le malade, etc.) peut-on améliorer l'observance chez l'asthmatique (essais randomisés) ?
- Lors de la prise en charge initiale d'un asthmatique, quelle est la stratégie à privilégier : *step-up* ou *step-down* (essais randomisés avec stratification par marqueurs de sévérité) ?
- Quelles sont les perceptions des patients quant aux objectifs du traitement de l'asthme : quel degré de contraintes thérapeutiques sont-ils prêts à accepter pour atteindre le contrôle acceptable et le contrôle optimal (études qualitative et études d'utilité, avec stratification par marqueurs de sévérité) ?

## ANNEXE 1

---

### Rappels concernant le débit expiratoire de pointe

Ces rappels, sauf référence supplémentaire citée, sont issus des recommandations européennes pour les explorations fonctionnelles respiratoires (78).

#### *Définition, reproductibilité, précision*

Le DEP est le débit instantané maximal réalisé au cours d'une manœuvre d'expiration forcée exécutée à partir de la position inspiration complète. Ce paramètre reflète le calibre des voies aériennes centrales et la force exercée par les muscles expiratoires. Le résultat s'exprime sous forme d'un débit en l/min à comparer à la valeur théorique ou à la meilleure valeur connue pour le patient.

Les valeurs théoriques moyennes sont calculées à partir des équations de prédiction en tenant compte du sexe, de la taille et de l'âge (285).

Ce paramètre est dépendant de l'effort expiratoire. Un effort submaximal invalide l'interprétation du test. La valeur du DEP varie d'un appareil à l'autre. Pour la comparaison de la mesure chez un patient, le même type d'appareil doit être utilisé.

Il existe une variation circadienne physiologique du DEP qui est amplifiée dans l'asthme. Le DEP a fréquemment une valeur matinale plus faible que l'après-midi.

Chez le sujet sain, non asthmatique, la limite de cette variabilité est de 19 %.

Le DEP n'est pas étroitement corrélé au VEMS et ne peut donc se substituer à des épreuves fonctionnelles respiratoires. En effet, surtout chez l'enfant, le DEP peut sous-estimer le degré d'obstruction bronchique. Il est donc conseillé de comparer le DEP mesuré avec un appareil ambulatoire aux valeurs réalisées lors d'une exploration fonctionnelle respiratoire (6).

Sawyer *et al.* (45) ont mené une étude comparant les erreurs possibles de classification de sévérité de la maladie asthmatique en utilisant soit la mesure du DEP (% de la théorique) soit la mesure du VEMS (% de la théorique). Chez 25 asthmatiques (1 198 mesures appariées), il n'existait un agrément dans la classification que dans 49,9 % des cas.

#### *Exigences techniques*

L'*American Thoracic Society* (ATS) (286) a formulé des exigences techniques concernant les appareils de mesure du DEP. Le DEP doit pouvoir mesurer un débit compris entre 100 et 700 l/min chez l'adulte et 100 à 400 l/min chez l'enfant. La reproductibilité de ces systèmes doit être de +/- 10 l/min ou +/- 5 % de la valeur lue.

### ***Conditions de réalisation***

La mesure du DEP peut être réalisée au domicile ou sur le lieu de travail du fait du faible encombrement, du prix acceptable et du remboursement par la sécurité sociale des appareils de mesure ambulatoire.

La manœuvre est réalisée en position debout ou assise. Le cou ne doit pas être fléchi. Après une inspiration maximale et après une pause de 2 secondes à la capacité pulmonaire totale (CPT), le sujet expire aussi fort que possible en maintenant fermement l'embout entre les lèvres. Le patient mesure 3 fois de suite son DEP et conserve la meilleure valeur des 3 (287,288).

La fréquence des mesures fait l'objet de controverses :

- selon les recommandations du GINA, le DEP est mesuré matin et soir afin d'avoir une évaluation de la variabilité journalière (6) ;
- les recommandations canadiennes (9) proposent 4 mesures, le matin et l'après-midi avant et après prise de bronchodilatateurs ;
- certains auteurs (289) ont montré que la variabilité journalière est sous-estimée lorsqu'on mesure le DEP 2 fois par jour. Cette variabilité peut être mieux appréciée par 4 (et jusqu'à 13) mesures par jour.

Le praticien doit trouver un compromis entre un nombre raisonnable de mesures du DEP et une information fiable de la variabilité diurne. Dans le cas contraire, l'observance risque d'être altérée. La fréquence pourra être différente selon l'objectif (290) :

- appréciation du contrôle ;
- dépistage précoce d'une exacerbation (fréquence de mesure accrue) ;
- identification d'un facteur professionnel (fréquence de mesure accrue) ;
- surveillance d'une modification thérapeutique.

## ANNEXE 2

---

### Rappels sur les EFR

Le terme général « EFR » comprend (37) :

- la mesure des volumes pulmonaires et des débits ventilatoires forcés (incluant tests de réversibilité et tests de provocation) ;
- la mesure des résistances des voies aériennes ;
- la mesure des gaz du sang ;
- l'étude de la mécanique respiratoire, de la fonction des muscles respiratoires ;
- la mesure de la capacité de transfert du monoxyde de carbone (CO) ;
- les épreuves fonctionnelles d'exercice ;
- le cathétérisme cardiaque droit.

### *DÉFINITIONS, RECOMMANDATIONS TECHNIQUES ET SIGNIFICATIONS*

(78)

Les données rappelées ci-dessous, sauf référence supplémentaire, sont issues des recommandations européennes pour les explorations fonctionnelles respiratoires (78) et des recommandations de l'ATS (286).

Le rétrécissement des voies aériennes est mis en évidence par la spirométrie dynamique. Les volumes et les débits dynamiques (ou forcés) se mesurent au cours de mouvements respiratoires complets rapides (cf. figure 5). Les résultats des épreuves de spirométrie dynamique s'expriment le plus souvent par la relation entre le débit maximal et le volume d'air mobilisé, décrite par la courbe débit-volume (cf. figure 6).

Les débits peuvent être rapportés aussi à des volumes mesurés lors de manœuvres complètes plus lentes (spirométrie statique). L'effort est alors maximal pendant le début et la fin de la manœuvre, au lieu d'être constant et maximal pendant toute la mesure comme en spirométrie dynamique.

### **La capacité vitale (CV)**

La capacité vitale est la variation de volume enregistrée à la bouche entre les positions d'inspiration complète et d'expiration complète.

Elle peut être mesurée en spirométrie statique (capacité vitale lente CVL) ou dynamique (capacité vitale forcée CVF). Chez les sujets sains la différence entre la CVL et la CVF est minime. En cas de trouble ventilatoire obstructif, la CVF peut être inférieure à la CVL.

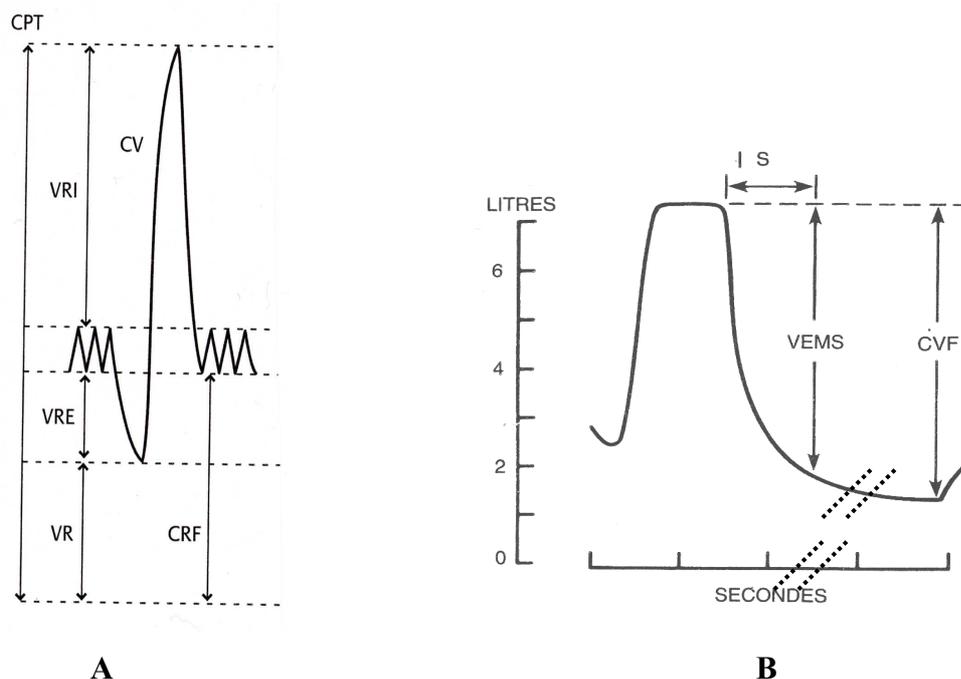


Figure 5.

*A : spirogramme représentant les volumes pulmonaires lors d'une manœuvre de capacité vitale (CV) lente. CPT = capacité pulmonaire totale, VRI = volume de réserve inspiratoire, VRE = volume de réserve expiratoire, VR = volume résiduel, CRF = capacité résiduelle fonctionnelle. D'après Weitzenblum E. L'exploration fonctionnelle respiratoire en pneumologie. Paris : Margaux Orange ; 2004 (291).*

*B : manœuvre de capacité vitale forcée (CVF) avec mesure du volume expiré maximal à la première seconde (VEMS). D'après West J; trad. Seigneur F. Physiopathologie respiratoire. Paris : Éd. Pradel ; 1989 (292).*

### **Le volume expiratoire maximal à la première seconde (VEMS)**

Le VEMS est le volume recueilli à la bouche pendant la première seconde d'une expiration effectuée aussi fort et aussi complètement que possible en partant de la position d'inspiration complète.

C'est un paramètre reproductible. L'écart-type de mesures répétées chez des sujets sains varie de 60 ml à 270 ml, la moyenne pondérée s'établissant à 183 ml.

Le VEMS peut être normalisé en fonction de la capacité vitale. En utilisant la CVL (rapport de Tiffeneau), on obtient un index plus sensible de l'obstruction qu'avec la CVF.

Le VEMS est influencé par de nombreux facteurs qu'il est difficile de contrôler comme l'intervalle par rapport au dernier traitement bronchodilatateur, l'heure de la journée ou une exposition allergénique environnementale. Certains auteurs (293) mettent en avant le VEMS post-bronchodilatateur qui minimise l'action de ces facteurs. Il reflète la mesure de la meilleure fonction respiratoire obtenue sous bronchodilatateur le jour de la consultation ou le concept de niveau d'obstruction bronchique post-bronchodilatateur.

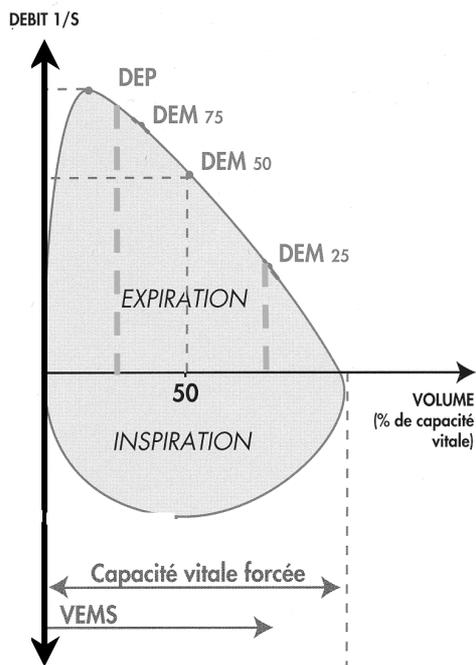


Figure 6. Courbe débit-volume enregistrée pendant une manœuvre de CVF. Avec reprise inspiratoire maximale. Arbitrairement les débits expiratoires sont positifs et les débits inspiratoires négatifs. DEP = débit expiratoire de pointe, DEM $x$  débit expiratoire maximal à  $x$  % de la CVF. D'après Pourquoi, quand, comment prescrire des EFR ? Barbier R. Paris : Laboratoire Boehringer Ingelheim ; 1998 (294).

### Le débit expiratoire maximal médian (DEMM ou DEM25-75)

Le DEM25-75 est le débit moyen réalisé sur la moitié médiane de la CVF (de 25 à 75 %) pendant une manœuvre d'expiration forcée.

Le DEM25-75 a une bonne sensibilité pour détecter l'obstruction des petites voies aériennes. Toutefois les références chez le sujet sain ont une variabilité importante et la reproductibilité de la mesure est très dépendante de la qualité d'exécution (CVF complète, temps expiratoire suffisant d'au moins 6 secondes). Ces aspects rendent le DEM25-75 précieux mais d'interprétation difficile.

### Trouble ventilatoire obstructif

Le trouble ventilatoire obstructif se définit par une diminution du VEMS proportionnellement plus importante que la baisse éventuelle de la capacité vitale, c'est-à-dire une diminution du rapport du VEMS/CV.

Il est admis de définir un trouble ventilatoire en dessous du 95<sup>e</sup> percentile, c'est-à-dire pour une chute de plus de 11,8 % chez l'homme et plus de 10,7 % chez la femme d'après les références européennes établies sur une population âgée de 18 à 70 ans. Le groupe de travail souligne toutefois le caractère très relatif des « normes » et l'interprétation précautionneuse en cas de sujet de petite ou grande taille ou de sujet âgé ou d'origine ethnique autre qu'euro-péenne. Aussi plutôt que de définir un sujet comme obstructif lorsque les valeurs de VEMS sont voisines des limites, le médecin s'attachera à suivre l'évolution des valeurs dans le temps, d'autant que dans une pathologie comme la maladie asthmatique, les valeurs de débits sont intrinsèquement variables.

La notion de trouble ventilatoire obstructif réversible ou fixé (comparaison du VEMS avant et après administration de bronchodilatateurs) est également importante. La mesure des résistances des voies aériennes est une méthode possible pour évaluer l'obstruction bronchique. Elle nécessite un appareillage plus complexe et est plutôt réservée à l'enfant chez qui la participation active est délicate.

### **Réversibilité sous bronchodilatateurs**

En cas de trouble ventilatoire obstructif on complète classiquement la spirométrie de base par un ou des tests bronchodilatateurs afin de juger de la part réversible de l'obstruction bronchique et d'orienter le traitement.

Ces tests consistent en l'administration d'agents pharmacologiques bronchodilatateurs : bêta-2 mimétiques le plus souvent (classiquement 200 à 400 µg de salbutamol en aérosol-doseur administré si possible en chambre d'inhalation) mais aussi anticholinergiques (bromure d'ipratropium) voire association des deux.

Classiquement le patient doit avoir arrêté l'agent administré ou de même classe au minimum 6 à 12 heures avant selon la durée d'action du médicament sauf si son état clinique l'en empêche.

Le traitement par corticoïdes inhalés est à poursuivre. Les avis divergent sur l'arrêt des bronchodilatateurs de longue durée d'action avant l'examen. En effet une réversibilité sous bronchodilatateurs de longue durée d'action peut renseigner sur l'observance thérapeutique, l'inefficacité du traitement et sur le niveau de VEMS post-bronchodilatation maximale.

Après avoir attendu le temps d'action maximale (minimum 15 minutes pour les bêta-2 mimétiques d'action rapide et de courte durée), une spirométrie dynamique et une mesure de la CVL voire de la CRF sont réalisées.

Le trouble ventilatoire obstructif est dit réversible si l'augmentation de VEMS après inhalation de bronchodilatateurs est de plus de 12 % par rapport à la valeur théorique et dépasse 200 ml. Typiquement, dans la maladie asthmatique, un trouble ventilatoire obstructif est réversible, toutefois chez des patients porteurs d'un asthme ancien sévère mal contrôlé, il peut devenir fixé.

Bien que ne définissant pas par elles-mêmes la réversibilité, l'évolution du DEM25-75 et la comparaison de l'aspect des courbes débit-volume avant et après bronchodilatateur sont à prendre en compte surtout en cas de bonne exécution des manœuvres, de stabilité de la CVF et d'amélioration importante (élévation d'au moins 30 à 50 % du DEM25-75).

### **La capacité inspiratoire(CI)**

C'est le volume maximal qu'il est possible d'inspirer à partir de la CRF.

### **Les volumes de réserve expiratoire (VRE) et inspiratoire (VRI)**

Ce sont les volumes maximaux qu'il est possible d'expirer (pour le VRE) ou d'inspirer (pour le VRI) en partant de la CRF (pour le VRE) ou du niveau d'une inspiration moyenne (pour le VRI).

Il n'existe pas d'altération spécifique de ces volumes dans les pathologies bronchiques.

### **La capacité résiduelle fonctionnelle (CRF)**

C'est le volume gazeux présent dans les voies aériennes à la fin d'une expiration spontanée en respiration calme. La CRF peut être évaluée par la technique de dilution gazeuse (dilution de l'hélium ou rinçage de l'azote), par la pléthysmographie corporelle ou par radiographie. En cas de syndrome obstructif sévère, la dilution gazeuse sous-estime le volume pulmonaire réel du fait de l'existence de zones pulmonaires mal ventilées (295).

### **Le volume résiduel (VR)**

Le volume résiduel est le volume gazeux restant dans le poumon à la fin d'une expiration forcée. C'est une valeur calculée :  $VR = CRF - VRE$ .

### **La capacité pulmonaire totale (CPT)**

La CPT est le volume gazeux présent dans le poumon à la fin d'une inspiration complète. C'est une valeur calculée en utilisant la formule  $CPT = VR + CVL$  ou plus couramment  $CPT = CRF + CI$ .

Les trois derniers volumes CRF, VR et CPT peuvent se trouver augmentés en cas de pathologie bronchique chronique, plus ou moins en association avec un trouble ventilatoire obstructif (diminution du rapport VEMS/CVL). L'augmentation de la CPT et/ou l'augmentation du VR dans ce contexte s'accompagnent généralement d'une diminution de la CVL, on parle de distension et de piégeage aérien (augmentation du rapport VR/CPT).

## **Mesure de l'hyperréactivité bronchique non spécifique**

### — *Technique et expression des résultats (3)*

L'hyperréactivité bronchique est mesurée en utilisant des agents agonistes comme la métacholine, l'acétylcholine, le carbacol ou l'histamine. Trois méthodes standardisées sont possibles pour les tests pharmacologiques (ventilation spontanée, dosimètre, méthode de Yan).

D'autres méthodes sont possibles pour évaluer l'hyperréactivité bronchique comme l'exercice, l'hyperventilation isocapnique à l'air froid et sec, l'inhalation de solution hypo- ou hypertonique. Le VEMS est le meilleur paramètre ventilatoire pour le suivi des épreuves de provocation. Une chute de 20 % du VEMS est considérée comme la réponse seuil.

Les concentrations de métacholine sont exprimées sur une échelle logarithmique. La pente de la courbe définit la réactivité bronchique, la dose seuil (PD20) est la plus petite dose qui entraîne une chute du VEMS de 20 %. Le plateau est la dose où l'inhalation de concentrations croissantes n'induit pas de modification du VEMS. Les résultats sont le plus souvent exprimés en fonction de la concentration inhalée (PC en mg/ml) ou en dose délivrée (PD en  $\mu$ M).

L'hyperréactivité bronchique est présente chez la quasi-totalité des asthmatiques symptomatiques, la PC20 (métacholine) est inférieure à 8 mg/ml (296).

Parmi les traitements de l'asthme, les corticoïdes (oraux et inhalés), les cromones et les bêta-2 mimétiques influencent l'hyperréactivité bronchique. Il est important de noter le délai entre la dernière prise de tels médicaments et l'heure de réalisation du test. Lors de la recherche d'une hyperréactivité bronchique on doit aussi tenir compte d'autres médications, notamment les bêta-bloquants, les barbituriques et les benzodiazépines. Il est conseillé d'arrêter si possible ces médicaments 48 heures avant la réalisation du test.

Les contre-indications absolues (78) sont :

- existence d'un syndrome obstructif sévère (VEMS < 1,2 litre) ;
- un infarctus du myocarde récent (< 3 mois) ;
- un accident vasculaire cérébral récent (< 3 mois) ;
- un anévrisme artériel connu ;
- une incapacité à comprendre les manœuvres.

La place de la recherche d'une hyperréactivité bronchique n'est pas abordée dans le suivi (elle est mentionnée comme aide au diagnostic uniquement) dans les recommandations du GINA (6), de la BTS (7) et les recommandations canadiennes (9)

## **ANNEXE 3**

---



**NOTE DE SYNTHÈSE**  
**SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ASTHME**  
**(2004)**

## SOMMAIRE

### INTRODUCTION

## 1 BÊTA-2 AGONISTES

### 1.1 Voie inhalée

#### 1.1.1 Bêta-2 mimétiques par voie inhalée d'action rapide et de courte durée

##### 1.1.1.1 Indications thérapeutiques et posologie

##### 1.1.1.2 Effets indésirables, mises en garde et précautions d'emploi

#### 1.1.2 Bêta-2 mimétiques de longue durée d'action par voie inhalée

##### 1.1.2.1 Indications thérapeutiques

##### 1.1.2.2 Posologie

##### 1.1.2.3 Effets indésirables, mises en garde et précautions d'emploi

### 1.2 Voie systémique

#### 1.2.1 Indications thérapeutiques et posologie

#### 1.2.2 Mises en garde et précautions d'emploi

## 2 ANTICHOLINERGIQUES PAR VOIE INHALÉE

### 2.1 Indications thérapeutiques et posologie

### 2.2 Effets indésirables

## 3 CORTICOÏDES

### 3.1 Par voie inhalée

#### 3.1.1 Indications thérapeutiques

#### 3.1.2 Posologies

#### 3.1.3 Effets indésirables, mises en garde et précautions d'emploi

### 3.2 Corticoïdes par voie orale

## 4 ASSOCIATIONS FIXES BÊTA-2 MIMÉTIQUES LONGUE DURÉE D'ACTION ET CORTICOÏDES PAR VOIE INHALÉE

### 4.1 Indications thérapeutiques

### 4.2 Posologies

### 4.3 Effets indésirables, précautions d'emploi et mises en garde

## 5 ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS AUX CYSTÉINE-LEUCOTRIÈNES

### 5.1 Posologies

### 5.2 Mises en garde et précautions d'emploi

### 5.3 Effets indésirables

## 6 THÉOPHYLLINE ET DÉRIVÉS (BAMIFYLLINE ET AMINOPHYLLINE)

### 6.1 Indications thérapeutiques

#### 6.1.1 Voie orale

#### 6.1.2 Voie injectable

### 6.2 Posologies

### 6.3 Contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi

### 6.4 Effets indésirables et surdosage

### **La note de synthèse**

Une note de synthèse sert de base à la réflexion menée par un groupe d'experts dans le cadre d'une conférence de consensus ou de l'élaboration de recommandations pour la pratique clinique.

Ce document résume les principales informations issues de l'AMM et de la transparence. Il est important de garder à l'esprit que :

- ces diverses informations sont rédigées à des dates variables ;
- les données de l'AMM ne visent pas à comparer les médicaments entre eux, et ne peuvent donc pas être directement comparées ;
- les procédures menant à l'AMM sont variables, notamment en fonction :
  - de la date d'AMM,
  - de l'existence ou non de recommandations,
  - de la demande exprès du laboratoire demandeur,
  - du dossier soumis,
  - du cadre spécifiquement français ou européen de la demande.

En fonction de ces différents paramètres, les modalités de rédaction des indications ou des autres informations de l'AMM peuvent être variables.

Il est rappelé que les informations issues des dossiers d'AMM sont recueillies à partir des données sources d'essais cliniques et non de publications. Lorsque ces essais sont publiés, il peut y avoir une distorsion d'évaluation entre les résultats de l'essai tels qu'ils sont soumis aux autorités de santé et les publications qui en sont faites.

Il est essentiel que cette note de synthèse soit utilisée comme une source d'information et soit revue par des experts en fonction des données actuelles de la science.

## INTRODUCTION

Les anti-asthmatiques actuellement autorisés regroupent les bêta-2 agonistes, les anticholinergiques, les corticoïdes, les antileucotriènes ainsi que les théophyllines et leurs dérivés (methylxanthines).

Ce document synthétise les indications, modalités d'emploi, précautions d'emploi et mises en garde d'après les résumés des caractéristiques du produit des autorisations de mise sur le marché françaises et européennes des spécialités anti-asthmatiques actuellement commercialisées en France.

## I. BÊTA-2 AGONISTES

Les médicaments bêta-2 agonistes (ou bêta-2 mimétiques) sont disponibles par voie inhalée ou par voie systémique (orale et injectable).

### I.1. Voie inhalée

L'efficacité des traitements administrés par cette voie d'administration dépend en majeure partie de la technique d'inhalation par le patient. Celle-ci devra être enseignée et vérifiée régulièrement afin de s'assurer de l'utilisation adéquate du dispositif.

#### I.1.1. Bêta-2 mimétiques par voie inhalée d'action rapide et de courte durée

Le salbutamol, la terbutaline, le fénotérol, le pirbutérol administrés par voie inhalée exercent en moins de 3 minutes un effet bronchodilatateur persistant pendant environ 4 à 6 heures.

Ils peuvent être administrés par voie inhalée par aérosol-doseur en flacon pressurisé ou pour certains sous forme de poudre pour inhalation à l'aide d'un dispositif adapté. Des solutions de salbutamol et de terbutaline sont également disponibles en récipient unidose pour une administration par voie inhalée à l'aide d'un appareil de nébulisation (ou nébuliseur).

#### — *Indications thérapeutiques et posologie*

Solution ou suspension en flacon pressurisé (aérosol-doseur) et poudre pour inhalation

Ces spécialités sont indiquées dans l'asthme en traitement symptomatique de la crise d'asthme et de la gêne respiratoire, utilisées « à la demande » à raison d'une à deux bouffées\* à renouveler en cas de persistance de ces symptômes.

En prévention de l'asthme d'effort une à deux bouffées\* sont préconisées 15 à 30 minutes avant l'exercice.

En cas de crise d'asthme sévère, la dose préconisée pour le salbutamol en flacon pressurisé est de 2 à 6 bouffées dès l'apparition des symptômes à renouveler toutes les 5 à 10 minutes en attendant la prise en charge par une structure d'urgence pré-hospitalière. Dans ces situations, l'utilisation d'une chambre d'inhalation contribue à améliorer la diffusion pulmonaire du principe actif administré par voie inhalée.

\*Note : la posologie est exprimée en « bouffées » plutôt qu'en quantité de principe actif du fait des variations des caractéristiques de la fraction respirable en fonction du dispositif ; les AMM ont en effet été octroyées sur la base d'études visant à démontrer la similarité des effets entre les doses unitaires délivrées à chaque déclenchement (ou bouffées).

Lorsqu'il est nécessaire de recourir plus d'une fois par semaine au traitement symptomatique bronchodilatateur bêta-2 mimétique, l'AMM préconise d'envisager une corticothérapie continue de fond par voie inhalée pour traiter l'inflammation bronchique sous-jacente.

L'AMM souligne de plus que si un patient développe en quelques jours une augmentation de sa consommation en bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques par voie inhalée pour traiter ses symptômes, on doit craindre (surtout si les valeurs du débit-mètre de pointe s'abaissent et/ou deviennent irrégulières) une exacerbation de sa maladie et la possibilité d'une évolution vers un asthme aigu grave. Le médecin devra donc prévenir le patient qu'une consultation médicale est nécessaire dans ce cas afin de réévaluer avec lui la stratégie thérapeutique.

- *Solution en récipient unidose pour nébulisation*

Dans l'asthme, l'AMM limite les indications des bronchodilatateurs administrés par voie nébulisée au traitement symptomatique des asthmes aigus graves.

Il est souligné que l'asthme aigu grave nécessite une hospitalisation et la mise en route d'une corticothérapie par voie systémique.

Dans l'AMM, la dose préconisée des spécialités destinées à être administrées à l'aide d'un nébuliseur est exprimée en quantité de produit à verser dans la cuve de l'appareil de nébulisation. Pour le salbutamol, elle est de 5 à 10 mg chez l'adulte et de 50 à 150 µg par 10 kg de poids chez l'enfant. Pour la terbutaline, elle est de 5 mg à 10 mg chez l'adulte et de 0,1 à 0,2 mg/kg chez l'enfant.

Il convient de souligner que la quantité de principe actif et les caractéristiques granulométriques de l'aérosol finalement délivré à l'embout buccal de l'appareil de nébulisation varient en fonction de l'appareil utilisé, ce qui peut entraîner une variabilité significative de l'efficacité (déposition bronchique) et de la tolérance (exposition systémique) en fonction de l'appareil utilisé. En tout état de cause, la quantité de principe actif délivrée au patient à l'embout buccal au cours d'une nébulisation reste supérieure à la dose unitaire délivrée avec les flacons pressurisés ou les dispositifs poudre.

- *Effets indésirables, mises en garde et précautions d'emploi*

Les effets indésirables répertoriés dans les AMM du salbutamol, de la terbutaline, du fénotérol et du pirbutérol sont : tremblements des extrémités, crampes musculaires, céphalées, palpitations et tachycardie sinusale. Ces effets indésirables sont dose-dépendants, leur fréquence et leur intensité augmentent avec la dose administrée.

L'évaluation de la balance bénéfique/risque de ces principes actifs, lorsqu'ils sont utilisés aux doses usuelles avec les spécialités flacon pressurisé ou dispositif distributeur de poudre, a conduit à l'absence de recommandation spécifique pour la surveillance du traitement chez les malades atteints d'hyperthyroïdie, de troubles

coronariens, de cardiomyopathie obstructive, de troubles du rythme ventriculaire, d'hypertension artérielle ou de diabète sucré.

L'AMM préconise la prudence dans ces mêmes situations lorsque sont utilisées, notamment de façon répétée, les solutions de salbutamol et de terbutaline en récipient unidose pour administration par nébuliseur, la quantité de principe actif administrée au patient atteignant des doses plus importantes.

L'AMM met en garde sur la possibilité d'un risque d'hypokaliémie lorsque les bêta-2 mimétiques sont utilisés à fortes doses. Le contrôle de la kaliémie est recommandé par mesure de précaution avec les traitements à forte dose en cas d'hypoxie ou chez les sujets chez qui le risque de survenue de torsades de pointe est majoré (QT long ou traitements concomitants susceptibles d'augmenter l'intervalle QT). Il convient également de rester vigilant en cas d'association à un traitement hypokaliémiant.

#### I.1.2. Bêta-2 mimétiques de longue durée d'action par voie inhalée

Le salmétérol est disponible sous forme de suspension en flacon pressurisé (aérosol-doseur) et sous forme de poudre pour inhalation. Le formotérol n'est disponible que sous forme de poudre pour inhalation.

Administrés par voie inhalée, ils exercent un effet bronchodilatateur prolongé, persistant environ 12 heures. Celui-ci débute 15 minutes après l'inhalation avec le salmétérol alors qu'il apparaît plus rapidement avec le formotérol (1 à 3 minutes).

##### — *Indications thérapeutiques*

Les bêta-2 mimétiques longue durée d'action par voie inhalée sont indiqués en traitement bronchodilatateur régulier chez les patients présentant des symptômes quotidiens d'asthme en association avec une corticothérapie inhalée continue de fond.

Ils peuvent être utilisés en prévention de l'asthme induit par l'effort.

Leur utilisation répond au traitement des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie de fond continue par voie inhalée associée à la prise « à la demande » de bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques courte durée d'action par voie inhalée en traitement symptomatique.

##### — *Posologie*

L'AMM du salmétérol par voie inhalée à l'aide des dispositifs Diskus et les flacons pressurisés (spécialité Sérévent) préconise pour l'adulte et l'enfant de plus de 4 ans une dose usuelle de 50 µg deux fois par jour (soit une inhalation matin et soir) et une dose maximale de 100 µg deux fois par jour pour l'adulte (soit deux inhalations matin et soir).

L'AMM du formotérol poudre en dispositif Aerolizer (spécialité Foradil) recommande chez l'adulte une dose usuelle de 12 µg deux fois par jour (soit une inhalation matin et soir) avec une dose maximale quotidienne de 24 µg deux fois par jour (soit deux inhalations matin et soir).

La posologie pourra être réduite à une prise par jour si le médecin estime nécessaire de maintenir un traitement par bêta-2 mimétique longue durée d'action pour le contrôle des symptômes. L'horaire de la prise sera alors fonction de la fréquence d'apparition des symptômes : si la prédominance des symptômes est nocturne la prise sera vespérale, si elle est diurne la prise sera matinale.

Pour la prévention de l'asthme d'effort, la dose préconisée est de 12 à 24 µg 15 à 30 minutes avant l'effort pour le formotérol et de 50 µg 30 minutes à 1 heure avant l'effort pour le salmétérol.

La sécurité des bêta-2 mimétiques longue durée d'action n'est pas établie au-delà des doses préconisées dans leur AMM. Aussi, les doses maximales préconisées ne doivent pas être dépassées.

*Si en dépit d'un traitement bien conduit, une crise d'asthme survient, l'AMM préconise le recours aux bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques par voie inhalée de courte durée d'action pour traiter les symptômes.*

L'AMM souligne de plus que, si un patient développe en quelques jours une augmentation de sa consommation en bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques par voie inhalée pour traiter ses symptômes, on doit craindre (surtout si les valeurs du débit-mètre de pointe s'abaissent et/ou deviennent irrégulières) une exacerbation de sa maladie et la possibilité d'une évolution vers un asthme aigu grave. Le médecin devra donc prévenir le patient qu'une consultation médicale est nécessaire dans ce cas afin de réévaluer avec lui la stratégie thérapeutique.

— *Effets indésirables, mises en garde et précautions d'emploi*

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : tremblements des extrémités, céphalées, palpitations, tachycardie, crampes musculaires et arthralgies. Des réactions d'hypersensibilité à type d'urticaire, d'œdème de Quincke, de réactions allergiques généralisées ont été rapportées exceptionnellement.

Le formotérol à doses élevées peut induire un allongement de l'intervalle QT. Il doit être utilisé avec prudence chez les sujets présentant un QT long ou recevant un traitement concomitant susceptible d'entraîner un allongement de l'espace QT.

*L'augmentation de la dose favorise la survenue des effets indésirables tels que : tremblements, tachycardie, troubles du rythme cardiaque, céphalées, nausées, hypokaliémie, hyperglycémie, variation de la pression artérielle.*

Le salmétérol et le formotérol doivent être administrés avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance coronarienne, de troubles du rythme, de cardiomyopathie obstructive ou de toute affection cardiaque, d'hypokaliémie, d'hypertension artérielle sévère non contrôlée ou d'hyperthyroïdie.

L'AMM met en garde sur la possibilité d'un risque d'hypokaliémie avec les bêta-2 mimétiques longue durée d'action. Le contrôle de la kaliémie est recommandé par mesure de précaution avec les bêta-2 mimétiques longue durée d'action en cas d'hypoxie ou chez les sujets chez qui le risque de survenue de torsades de pointe est majoré (QT long ou traitements concomitants susceptibles d'augmenter l'intervalle

QT). Il convient également de rester vigilant en cas d'association à un traitement hypokaliémiant.

## **I.2. Voie systémique**

L'utilisation par voie générale expose à des concentrations systémiques de principe actif plus importantes pouvant parfois démasquer une pathologie cardiaque préexistante méconnue. L'administration par voie inhalée doit être privilégiée car elle représente le meilleur rapport efficacité/tolérance.

### **I.2.1. Indications thérapeutiques et posologie**

- *Voie orale*

La terbutaline est disponible sous forme de comprimés à libération prolongée dosés à 5 mg. Le bambutérol (prodrogue de la terbutaline) est disponible sous forme de comprimés à libération prolongée dosés à 10 mg et 20 mg.

Ces spécialités sont indiquées dans l'asthme en traitement bronchodilatateur régulier continu chez les patients nécessitant des prises quotidiennes de bêta-2 mimétiques et/ou en cas de symptômes nocturnes, en association avec un traitement anti-inflammatoire de fond continu par corticoïdes inhalés.

Pour le bambutérol, réservé à l'adulte, la posologie est de 10 à 20 mg en une prise par jour le soir au coucher en fonction de la réponse clinique et de la tolérance. Il est contre-indiqué chez les enfants de moins de 15 ans en l'absence de donnée suffisante pour établir la balance efficacité/sécurité dans cette population.

Pour la terbutaline (présentation en comprimé à libération prolongée), la posologie chez l'adulte et l'enfant de plus de 5 ans et de plus de 20 kg est d'un comprimé deux fois par jour.

- *Voie injectable*

- *Sous-cutanée*

Le salbutamol et la terbutaline sont disponibles sous forme injectable pour une administration par voie sous-cutanée. Les spécialités concernées sont indiquées dans le traitement symptomatique des crises d'asthme. Le résumé des caractéristiques du produit de l'AMM souligne que si le soulagement habituellement obtenu n'est pas rapidement observé, une hospitalisation immédiate doit être envisagée.

- *Intraveineuse*

Le salbutamol est disponible sous forme injectable pour une administration par voie intraveineuse. Cette spécialité est indiquée pour le traitement des formes d'asthme aigu grave en perfusion intraveineuse lente à la seringue électrique à la dose de 0,25 à 1,5 mg/heure en unité de soins intensifs et sous surveillance électrocardiographique.

### I.2.2. Mises en garde et précautions d'emploi

L'AMM des spécialités à base de bronchodilatateurs par voie systémique préconise la prudence en cas d'hyperthyroïdie, d'affection cardio-vasculaire notamment : troubles coronariens, cardiomyopathie obstructive, troubles du rythme cardiaque, hypertension artérielle.

Chez les sujets sous antidiabétiques oraux, l'insulinothérapie peut dans certaines situations aiguës être nécessaire pour assurer le contrôle de la glycémie en cas de traitement par bêta-2 mimétiques par voie systémique.

L'AMM préconise par mesure de précaution un contrôle de la kaliémie, pour les formes injectables, en particulier lors de l'administration simultanée de thérapeutiques hypokaliémiantes, en cas d'hypoxie ou chez les sujets chez qui le risque de survenue de torsades de pointe est majoré (QT long ou traitements susceptibles d'augmenter l'intervalle QT).

En cas d'insuffisance hépato-cellulaire, il est préférable d'utiliser la terbutaline plutôt que le bambutérol en raison de la variabilité interindividuelle importante de son métabolisme.

Le bambutérol inhibe la cholinestérase plasmatique qui dégrade la succinylcholine (curarisant). Par conséquent, en cas de prévision d'utilisation de succinylcholine, il conviendra d'interrompre le traitement par le chlorhydrate de bambutérol 24 heures avant.

## II. ANTICHOLINERGIQUES PAR VOIE INHALÉE

Le bromure d'ipratropium est disponible sous forme de poudre en gélule pour inhalation (40 µg par dose) et sous forme de solution en flacon pressurisé (20 µg par dose). Il est également disponible en récipient unidose pour nébulisation (0,5 mg et 0,25 mg de bromure d'ipratropium par ampoule).

Le bromure d'oxitropium est disponible sous forme de solution en flacon pressurisé (100 µg par dose).

Administrés par voie inhalée, l'ipratropium et l'oxitropium exercent rapidement (environ 3 minutes) un effet bronchodilatateur qui persiste pendant environ 4 heures. Ils agissent par action compétitive au niveau des récepteurs cholinergiques du muscle lisse bronchique entraînant par effet parasympholytique une relaxation de celui-ci et une bronchodilatation. L'effet bronchodilatateur des anticholinergiques est moins puissant que celui des bêta-2 mimétiques par voie inhalée.

### II.1. Indications thérapeutiques et posologie

Dans l'asthme, les anticholinergiques par voie inhalée sont indiqués en traitement symptomatique « à la demande » à raison de 1 à 2 bouffées dès l'apparition des symptômes et ceci en association avec les bêta-2 mimétiques de courte durée d'action.

Les anticholinergiques par voie inhalée exercent un effet bronchodilatateur moins important que les bêta-2 mimétiques par voie inhalée et ne doivent par conséquent pas s'y substituer pour le traitement des symptômes aigus ou de la crise d'asthme.

L'analyse de la balance bénéfique/risque dans le traitement de l'asthme a conduit à limiter les indications des récipients unidoses d'ipratropium pour nébulisation (0,5 mg et 0,25 mg de bromure d'ipratropium par ampoule) au traitement de l'asthme aigu grave en association à un bronchodilatateur de courte durée d'action. Ce dernier doit rester le traitement de première intention pour traiter la bronchoconstriction.

## **II.2. Effets indésirables**

En raison de son activité anticholinergique, la projection accidentelle d'ipratropium dans l'œil provoque une mydriase par effet parasympholytique. Les patients prédisposés à un risque de glaucome par fermeture de l'angle devront se protéger des risques de projection oculaire de ce médicament.

Avec les anticholinergiques par voie inhalée, peuvent être observées aux doses thérapeutiques : sécheresse de la bouche et irritation pharyngée. De rares cas de céphalées et nausées ont été décrits. Des effets indésirables anticholinergiques peuvent apparaître tels que : palpitations, tachycardie supra-ventriculaire et fibrillation auriculaire, troubles de l'accommodation oculaire, rétention urinaire et troubles de la motilité gastro-intestinale (constipation, diarrhée et vomissement).

Association de bêta-2 mimétique et d'anticholinergique par voie inhalée

Le fénotérol et le bromure d'ipratropium sont disponibles sous forme d'association fixe dans une solution par voie inhalée en flacon pressurisé (50 µg de fénotérol et 20 µg d'ipratropium) et dans une forme poudre pour inhalation (gélules pour inhalation dosées à 100 µg de fénotérol et 40 µg d'ipratropium).

Ces spécialités sont indiquées dans le traitement symptomatique de l'asthme, à raison d'une à deux doses à inhaler dès l'apparition des symptômes.

Les effets indésirables et précautions d'emploi de l'association sont ceux de chacun des principes actifs.

## **III. CORTICOÏDES**

### **III.1. Par voie inhalée**

Le dipropionate de béclométhasone, le budésonide et le propionate de fluticasone sont disponibles sous forme de poudre en dispositif distributeur ou de solution ou suspension en flacon pressurisé pour inhalation et sous différents dosages permettant une adaptation de la posologie.

Le budésonide est également disponible sous forme de solution en récipient unidosé pour nébulisation (présentation réservée au nourrisson et à l'enfant).

#### **III.1.1. Indications thérapeutiques**

Les spécialités à base de corticoïdes par voie inhalée sont indiquées en traitement de fond de l'asthme persistant.

L'AMM préconise d'envisager un traitement anti-inflammatoire continu par corticoïdes par voie inhalée dès qu'il est nécessaire de recourir plus d'un jour par semaine aux bêta-2 mimétiques pour soulager les symptômes de l'asthme.

L'indication du budésonide sous forme de suspension pour inhalation en récipient unidose est limitée au traitement des asthmes sévères de l'enfant et en particulier du nourrisson, en cas d'inaptitude à utiliser les autres modes d'administration.

L'effet thérapeutique des corticoïdes par voie inhalée est observé en général au bout de quelques jours de traitement et atteint son maximum après quelques semaines, ce qui impose une administration régulière quotidienne pour obtenir un traitement effectif de l'inflammation bronchique sous-jacente.

### III.1.2. Posologies

Les AMM des spécialités à base de corticoïdes précisent les posologies initiales préconisées en fonction de la sévérité de l'asthme (persistant léger, modéré et sévère) à titre indicatif.

Les doses figurant dans les AMM sont le plus souvent établies à partir des protocoles des études qui ont été fournies à l'appui de la demande d'AMM.

Compte tenu des effets indésirables de la corticothérapie à dose élevée et de la chronicité du traitement corticoïdes par voie inhalée, le médecin devra adapter la posologie en fonction de la sévérité de l'asthme pour assurer un rapport efficacité/sécurité optimal pour le patient.

Pour un même corticoïde, les correspondances des doses entre les différents dispositifs d'administration et formes pharmaceutiques (solution, suspension, poudre) ne sont pas toujours établies. Lors de la mise en route d'un traitement par un dispositif d'inhalation chez un patient auparavant traité par un autre dispositif, la posologie doit être à nouveau adaptée en fonction de l'état clinique du patient.

Pour le dipropionate de béclométhasone, les doses initiales préconisées dans les différentes AMM sont exprimées en doses nominales et peuvent légèrement différer en fonction de la spécialité concernée. Chez l'adulte, elles fluctuent entre 400 et 1 000 µg par jour dans l'asthme léger à modéré, jusqu'à 2 000 µg par jour dans l'asthme sévère. Chez l'enfant, elles se situent entre 200 et 500 µg par jour dans l'asthme léger à modéré, jusqu'à 1 000 µg par jour dans l'asthme sévère. Pour les spécialités Qvar et Nexxair à base de béclométhasone, dont la taille des particules est faible (MMAD de l'ordre de 1,3 µm), une efficacité comparable a été observée dans les études fournies à l'appui de la demande d'AMM avec des doses 2 fois moindres par rapport aux autres spécialités disponibles à base de dipropionate de béclométhasone. La dose quotidienne est répartie en deux prises par jour.

Pour le budésonide, la dose quotidienne initiale préconisée à titre indicatif dans les AMM varie chez l'adulte de 400 µg à 800 µg dans l'asthme léger à modéré et de 800 µg à 1600 µg dans l'asthme sévère. Chez l'enfant, elle varie de 200 µg à 400 µg dans l'asthme léger à modéré et de 400 µg à 800 µg dans l'asthme sévère. La dose totale sera administrée en deux prises par jour. Chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans présentant un asthme léger à modéré bien contrôlé à la dose de 400 µg par jour, la dose quotidienne peut être administrée en une prise par jour.

La dose quotidienne de budésonide préconisée pour la forme nébulisation est de 0,5 à 2 mg répartis en 2 séances d'aérosolthérapie par jour.

Pour le propionate de fluticasone : pour un patient traité par béclométhasone ou budésonide inhalé, la dose correspondante préconisée de fluticasone est en général moitié moindre.

Chez l'adulte, la dose quotidienne initiale préconisée, à titre indicatif, dans l'AMM se situe entre 200 et 300 µg dans l'asthme léger, de 300 à 1 000 µg dans l'asthme modéré et de 1 000 à 2 000 µg dans l'asthme sévère. Il convient de garder en mémoire que la dose minimale efficace devra être recherchée.

La dose préconisée chez l'enfant de plus de 4 ans se situe entre 100 et 200 µg dans l'asthme léger à modéré et de l'ordre de 400 µg dans l'asthme sévère. La balance bénéfice/risque de doses supérieures chez l'enfant n'est pas établie. La dose quotidienne est répartie en deux prises par jour. Chez les enfants de plus de 4 ans, lorsque l'asthme est stabilisé par une dose quotidienne de 100 µg par jour, les prises peuvent être réduites à une prise par jour.

### III.1.3. Effets indésirables, mises en garde et précautions d'emploi

Les corticoïdes inhalés présentent dans leur ensemble le même profil de sécurité.

Les effets indésirables locaux à type de candidose oropharyngée, gêne pharyngée, dysphonie, raucité de la voix sont fréquemment observés. Les effets locaux peuvent être prévenus par un rinçage de la bouche ou mieux un gargarisme après inhalation. De rares cas d'œdèmes localisés (visage, bouche) et d'angio-œdème ont été rapportés.

La corticothérapie par voie inhalée peut entraîner des effets systémiques, en particulier lors de traitements à fortes doses ou prolongés. La survenue de ces effets reste cependant moins fréquente qu'avec les corticoïdes par voie orale. Les effets systémiques rapportés avec les corticoïdes locaux sont : inhibition de la fonction surrénalienne avec risque d'insuffisance surrénale aiguë, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, diminution de la densité minérale osseuse, amaigrissement cutané, hématomes sous-cutanés, cataracte et glaucome. Le risque de retentissement systémique peut être majoré par effet cumulé lors d'une corticothérapie par voie nasale associée à une corticothérapie par voie inhalée.

Des cas d'insuffisance surrénale aiguë ont été rapportés avec la fluticasone chez les enfants et adolescents (< 16 ans) recevant, dans la plupart des cas, des doses supérieures à 1 000 µg par jour et très rarement avec des doses quotidiennes se situant entre 500 et 1 000 µg.

Les symptômes d'insuffisance surrénale peuvent être atypiques incluant anorexie, douleur abdominale, perte de poids, fatigue chronique, céphalées, nausées ou vomissement, hypoglycémie, hypotension, vertiges.

L'AMM souligne de plus que dans les situations de stress pouvant favoriser le risque d'insuffisance surrénale aiguë après un traitement prolongé et à fortes doses par corticoïdes inhalés (infection sévère, traumatisme, intervention chirurgicale, etc.), une corticothérapie systémique de supplémentation peut être nécessaire.

Il est également rappelé que la mise en route d'un traitement par corticoïdes par voie inhalée chez des patients recevant des corticoïdes oraux au long cours ne dispense

pas des précautions nécessaires pour le sevrage de la corticothérapie par voie systémique.

La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de produits inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (ex. : ritonavir, kétoconazole, itraconazole) en raison du risque d'augmentation significative des concentrations plasmatiques de corticoïdes. Quelques cas décrivant un retentissement clinique avec syndrome de Cushing et dépression des fonctions surrénaliennes ont été rapportés chez des patients traités par ritonavir et fluticasone. Il est recommandé d'éviter cette association s'il n'en est pas attendu de réel bénéfice pour le patient face aux risques encourus.

Il convient de garder en mémoire les effets potentiels sur la densité minérale osseuse en particulier chez les patients recevant de fortes doses de corticoïdes par voie inhalée au long cours et présentant des facteurs de risque d'ostéoporose.

Des données limitées issues d'études cliniques à long terme suggèrent que la plupart des enfants et des adolescents traités par corticoïdes inhalés atteindront leur taille adulte prédite.

Toutefois, de façon transitoire, il a été observé un léger ralentissement initial de la croissance (environ 1 cm en moyenne), généralement pendant la première année de traitement.

Le bénéfice de la corticothérapie inhalée et la dose administrée doivent être réévalués en cas de tuberculose pulmonaire active ou quiescente, d'infections fongique ou virale des voies respiratoires.

### **III.2. Corticoïdes par voie orale**

Les corticoïdes par voie orale sont indiqués en traitement de l'asthme persistant, de préférence en cure courte, en cas d'échec du traitement par voie inhalée à fortes doses et en cas d'exacerbations.

Les posologies préconisées dans l'asthme sont celles utilisées dans les autres pathologies inflammatoires.

Les effets indésirables systémiques de la corticothérapie orale sont plus fréquents que ceux observés avec la corticothérapie inhalée, qui doit être privilégiée pour les traitements au long cours.

## **IV. ASSOCIATIONS FIXES BÊTA-2 MIMÉTIQUES LONGUE DURÉE D'ACTION ET CORTICOÏDES PAR VOIE INHALÉE**

Ces associations fixes sont disponibles dans les spécialités associant les dosages suivants :

Association budésonide et formotérol sous forme poudre :

- budésonide 100 µg + formotérol 6 µg
- budésonide 200 µg + formotérol 6 µg
- budésonide 400 µg + formotérol 12 µg

Association fluticasone et salmétérol :

Forme poudre :

- propionate de fluticasone 100 µg + salmétérol 50 µg
- propionate de fluticasone 250 µg + salmétérol 50 µg
- propionate de fluticasone 500 µg + salmétérol 50 µg

Forme suspension en flacon pressurisé :

- propionate de fluticasone 50 µg + salmétérol 25 µg
- propionate de fluticasone 125 µg + salmétérol 25 µg
- propionate de fluticasone 250 µg + salmétérol 25 µg

#### **IV.1. Indications thérapeutiques**

Les associations fixes de bêta-2 mimétiques et de corticoïdes sont indiquées en traitement continu de l'asthme persistant dans les cas où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée à la demande  
ou
- chez les patients déjà contrôlés par une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu concomitant par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

#### **IV.2. Posologies**

L'AMM souligne que le dosage prescrit doit correspondre à la posologie adaptée pour chacun des principes actifs en fonction de la sévérité de l'asthme. Si les dosages disponibles de l'association fixe ne répondent pas aux nécessités pour ajuster le traitement optimal et la posologie de chacun des principes actifs en fonction de l'état clinique du patient, bêta-2 agonistes et corticoïdes devront être administrés individuellement.

L'AMM souligne que la dose minimale efficace permettant d'obtenir le contrôle des symptômes doit être recherchée. Lorsque les symptômes sont contrôlés, il est recommandé d'envisager l'administration d'un corticoïde seul. L'AMM mentionne qu'il peut également être envisagé de réduire la posologie de l'association fixe en une prise par jour, si le médecin estime nécessaire de maintenir un traitement par bêta-2 mimétique de longue durée d'action pour le contrôle des symptômes. L'horaire de la prise de l'association sera alors déterminé en fonction de la fréquence d'apparition des symptômes. Ainsi, si la prédominance des symptômes est nocturne, l'association fixe sera administrée le soir, si elle est diurne, elle sera administrée le matin.

En cas de crise on doit avoir recours à des bêta-2 mimétiques par voie inhalée d'action rapide et de courte durée d'action pour soulager les symptômes aigus.

### **IV.3. Effets indésirables, précautions d'emploi et mises en garde**

Les effets indésirables des associations fixes sont ceux observés avec chacun des principes actifs.

Les précautions d'emploi et mises en garde préconisées dans l'AMM sont celles attachées à la corticothérapie par voie inhalée et au traitement par bêta-2 mimétiques longue durée d'action.

## **V. ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS AUX CYSTÉINE-LEUCOTRIÈNES**

Le montélukast est le seul antagoniste des récepteurs aux cystéine-leucotriènes actuellement commercialisé en France. Il est disponible sous forme de comprimés dosés à 5 mg et à 10 mg.

Indications thérapeutiques

Il est indiqué en traitement additif chez les patients présentant un asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par corticothérapie inhalée et chez qui les bêta-2 mimétiques à action immédiate et de courte durée administrés «à la demande» n'apportent pas un contrôle clinique suffisant de l'asthme. Il est également indiqué en traitement préventif de l'asthme induit par l'effort.

### **V.1. Posologies**

La posologie préconisée chez l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans est de 1 comprimé à 10 mg et chez les enfants de 6 à 14 ans de 1 comprimé à 5 mg.

### **V.2. Mises en garde et précautions d'emploi**

Le traitement par montélukast ne se substitue pas à la corticothérapie par voie inhalée ou par voie orale.

De très rares cas de syndrome de Churg et Strauss ont été rapportés chez des patients asthmatiques traités par montélukast. L'imputabilité des inhibiteurs des récepteurs aux antileucotriènes dans l'émergence de syndrome de Churg et Strauss ne peut ni être affirmée ni être exclue. Une mise en garde de précaution est stipulée dans l'AMM rappelant au médecin de rester vigilant en cas d'apparition d'une hyperéosinophilie, de signes de vascularite, d'une aggravation des symptômes respiratoires, d'une complication cardiaque et/ou de neuropathie chez les patients.

L'AMM souligne que le traitement par montélukast ne dispense pas les patients intolérants à l'aspirine d'éviter la prise d'aspirine et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.

### **V.3. Effets indésirables**

Au cours des essais cliniques contrôlés *versus* placebo, douleurs abdominales et céphalées liées au médicament ont été rapportées fréquemment (fréquence : > 1 cas/100, < 1 cas/10) chez des patients traités par montélukast et avec une incidence supérieure à celle des patients traités par placebo.

Après commercialisation ont été notifiés et mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit de rares cas de :

- manifestations générales : asthénie/fatigue, malaise, œdème, réactions d'hypersensibilité dont anaphylaxie, angio-œdème, urticaire, prurit, rash et un cas isolé d'infiltration du foie ;
- manifestations neuropsychiatriques : étourdissements, cauchemars ou rêves anormaux, hallucinations, somnolence, insomnie, paresthésie/hypoesthésie, irritabilité, agitation avec parfois un comportement agressif, convulsions ;
- manifestations musculo-squelettiques : arthralgies, myalgies et crampes musculaires ;
- manifestations hépato-biliaires : élévation des transaminases (ALAT, ASAT), cholestase ;
- manifestations digestives : diarrhée, sécheresse de la bouche, dyspepsie, nausées, vomissements ;
- manifestations cardio-vasculaires : augmentation de la tendance aux saignements, ecchymoses, palpitations.

## **VI. THÉOPHYLLINE ET DÉRIVÉS (BAMIFYLLINE ET AMINOPHYLLINE)**

La théophylline est disponible par voie orale en comprimé à libération prolongée.

La bamifylline est disponible par voie orale en comprimés enrobés réservés à l'adulte.

L'aminophylline est disponible par voie injectable.

### **VI.1. Indications thérapeutiques**

#### **VI.1.1. Voie orale**

Les spécialités à base de théophylline et dérivés par voie orale sont indiquées en traitement de fond continu et régulier de l'asthme persistant.

Elles ne constituent pas le traitement de la crise d'asthme.

La théophylline et la bamifylline par voie orale ne doivent pas être considérées comme une alternative au traitement anti-inflammatoire de fond par corticoïde inhalé.

#### **VI.1.2. Voie injectable**

L'indication des spécialités à base d'aminophylline par voie injectable est limitée au traitement de l'asthme aigu grave uniquement en cas de contrôle insuffisant des symptômes par l'administration d'un bêta-2 mimétique par voie inhalée à forte dose ou par voie intraveineuse continue, éventuellement associé à un anticholinergique par voie inhalée.

Il est souligné que les bêta-2 mimétiques par voie inhalée à forte dose ou par voie intraveineuse exercent un effet bronchodilatateur immédiat plus puissant et restent le traitement de première intention en cas de crise d'asthme ou d'asthme aigu grave.

Compte tenu du risque d'effets indésirables graves liés à la voie injectable et des précautions d'emploi qui sont attachées à leur utilisation, les théophyllines et dérivés n'ont aujourd'hui plus de place dans le traitement de l'asthme en médecine ambulatoire.

## VI.2. Posologies

Le taux plasmatique de théophylline efficace sur la bronchoconstriction est compris entre 5 et 15 µg/ml. Pour la bamifylline, il est d'environ 0,2 µg/ml.

Le seuil d'apparition d'effets indésirables est de 15 µg/ml.

Le seuil toxique est de 20 µg/ml et ne devra donc pas être dépassé en raison du risque d'effets indésirables graves.

Un surdosage peut résulter de doses inappropriées, de prises répétées à intervalles trop courts, ou d'une potentialisation ou d'une diminution du métabolisme par des médicaments associés.

Il existe une grande variabilité interindividuelle du métabolisme de la théophylline.

La demi-vie plasmatique varie selon l'âge, elle est plus faible chez l'enfant que chez le nouveau-né. Elle est augmentée en cas d'insuffisance hépato-cellulaire sévère, de défaillance cardiaque aiguë, d'insuffisance respiratoire, d'obésité, d'infection aiguë des voies respiratoires supérieures ou d'obstruction bronchique sévère, de fièvre ; lors d'un régime alimentaire riche en hydrates de carbone et de la prise d'alcool. Elle est diminuée chez le fumeur et en cas de régime riche en protéides. La posologie devra être diminuée en cas d'insuffisance hépatique ou cardiaque et chez le sujet âgé.

Par conséquent, la posologie doit être adaptée en fonction de la susceptibilité individuelle, en fonction de l'effet thérapeutique et des effets indésirables et/ou des taux sanguins en particulier en cas de facteurs de risque associés.

- *Posologie par voie orale*

La demi-vie de la théophylline est de 4 à 8 heures et sa marge thérapeutique est étroite ce qui fait que par voie orale seules les formes à libération prolongée présentent un rapport bénéfice/risque acceptable.

La demi-vie d'élimination de la bamifylline est de 17 à 20 heures ce qui permet de l'administrer par voie orale en 2 prises par jour sans avoir recours à des formulations à libération prolongée.

L'AMM préconise de débiter le traitement par voie orale avec une posologie initiale modérée afin de tester la tolérance individuelle, puis de l'adapter progressivement en augmentant ou en diminuant la dose par paliers jusqu'à obtention d'un effet thérapeutique sans effet indésirable.

- La bamifylline n'est disponible qu'en comprimé de 300 mg réservé à l'adulte.

La posologie préconisée est de 2 à 3 comprimés par jour répartis en 2 à 3 prises par jour.

- La théophylline existe par voie orale avec différents dosages pour adapter la posologie.

À titre indicatif, les doses quotidiennes initiales préconisées sont :

- chez l'adulte : 5 à 8 mg/kg/jour ;
- chez l'enfant de 9 à 16 ans : 10 à 12 mg/kg/jour ;
- chez l'enfant de moins de 8 ans : 10 à 14 mg/kg/jour.

Selon les différentes formes galéniques, les administrations sont réparties en une ou deux prises par jour.

En cas d'obésité, il convient d'adapter la posologie au poids idéal défini comme le poids moyen rapporté à la taille mesurée sur les courbes de croissance staturo-pondérale standard.

En cas d'insuffisance thérapeutique et en l'absence de signe d'intolérance, la dose sera progressivement augmentée sous contrôle de la théophyllinémie par paliers de 2 mg/kg/jour.

Les taux plasmatiques atteignant un état d'équilibre au minimum après 3 jours consécutifs de traitement bien conduit, le respect de ce délai est préconisé pour juger de l'effet thérapeutique avant chaque augmentation de la dose.

- *Posologie par voie injectable*

À titre indicatif, l'AMM de l'aminophylline intraveineuse préconise chez l'enfant une posologie de 0,7 à 1,2 mg/kg/heure et de 0,6 mg/kg/heure chez l'adulte en perfusion intraveineuse continue, faisant suite, en l'absence d'un traitement préalable par théophylline, à une dose de charge de 7 mg/kg en perfusion lente de 20 à 30 minutes chez l'enfant et de 5 mg/kg en perfusion lente de 30 minutes chez l'adulte.

L'administration par voie injectable ne doit être envisagée qu'en unité de soins intensifs en injection intraveineuse lente à l'aide d'une seringue électrique sous surveillance électrocardiographique continue (scope) pendant toute la durée du traitement. Si l'injection est réalisée trop rapidement elle peut entraîner des convulsions, une hyperthermie et un collapsus. Il conviendra donc d'injecter le produit exclusivement en perfusion intraveineuse lente et de ne jamais dépasser un débit de 25 mg/min.

Chez l'adulte et chez l'enfant, les taux plasmatiques devront être vérifiés après la mise en route du traitement par voie intraveineuse.

### **VI.3. Contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi**

Les théophyllines et dérivés sont contre-indiqués en cas de porphyrie aiguë intermittente.

La prudence est recommandée avec une surveillance de la théophyllinémie en cas de :

- insuffisance cardiaque aiguë (diminuer les doses en raison du risque de surdosage) ;
- insuffisance coronaire ;
- obésité (adaptation de la posologie en fonction du poids idéal) ;
- hyperthyroïdie ;
- insuffisance hépatique ;
- antécédents de convulsions ;
- fièvre prolongée de plus de 24 heures, au-dessus de 38 °C, en particulier chez le jeune enfant (diminuer la posologie de moitié en raison du risque de surdosage, par diminution de la clairance de la théophylline).

La théophylline doit être administrée avec grande prudence chez le jeune enfant qui est extrêmement sensible à l'action des bases xanthiques : des crises convulsives, des accidents neurologiques avec parfois des séquelles irréversibles et des décès ont été rapportés en cas de surdosage.

De multiples interactions médicamenteuses existent avec la théophylline et ses dérivés.

La théophylline et l'aminophylline sont contre-indiquées avec l'énoxacine (en raison du risque d'augmentation de la théophyllinémie par diminution importante du métabolisme de la théophylline) et avec le millepertuis, inducteur enzymatique pouvant diminuer considérablement les concentrations plasmatiques de théophylline. L'AMM déconseille l'association avec l'érythromycine, la viloxazine, en raison du risque de surdosage en théophylline. De même l'association avec l'halothane expose au risque de troubles du rythme ventriculaire par augmentation de l'excitabilité cardiaque.

En raison du risque d'augmentation de la théophyllinémie par inhibition du métabolisme, une surveillance des taux plasmatiques de théophylline est recommandée jusqu'à deux à trois semaines après la mise en route d'un traitement par allopurinol. De même, cimétidine, fluconazole, ciprofloxacine, norfloxacine, péfloxacin, fluvoxamine, clarithromycine, érythromycine, josamycine, roxithromycine, mexilétine, pentoxifylline, stiripentol, peuvent augmenter la théophyllinémie ; les inducteurs enzymatiques tels que carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifampicine, rifabutine, griséofulvine, ritonavir, lopinavir, nelfinavir peuvent diminuer les taux plasmatiques de théophylline. L'AMM recommande une surveillance de la théophyllinémie lors de l'association à ces traitements et après l'arrêt de ces traitements.

#### **VI.4. Effets indésirables et surdosage**

Les effets indésirables sont : nausées, vomissements, douleurs épigastriques, céphalées, excitation, insomnie, tachycardie. Ces effets peuvent être les premiers signes d'un surdosage. L'apparition de convulsions est le signe d'une intoxication confirmée, mais peut être une première alerte notamment chez l'enfant.

Chez les enfants présentant un reflux gastro-œsophagien l'administration de théophylline peut majorer le reflux. De rares cas d'ulcérations digestives avec hémorragie et syndrome occlusif ont été décrits.

Les signes de surdosage en théophylline chez l'enfant sont : agitation, logorrhée, confusion mentale, vomissements répétés, hyperthermie, tachycardie, fibrillation ventriculaire, convulsion, hypotension, troubles respiratoires, hyperventilation puis dépression respiratoire.

Chez l'adulte, les signes de surdosage sont essentiellement : nausées, vomissements, douleurs épigastriques, tachycardie, céphalées, insomnie, excitation, désorientation, délire, convulsions, hyperthermie et arrêt cardiaque.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Éducation thérapeutique du patient asthmatique adulte et adolescent. Paris : Anaes; 2001.
2. Godard P. Contrôle de l'asthme : quels objectifs pour le patient, le médecin, le payeur ? Rev Pneumol Clin 2002;58(3 Part 2):1S7-11.
3. Godard P, Chanez P, Bousquet J, Demoly P, Pujol JL, Michel FB. Asthmologie. Paris: Masson; 2000.
4. Pauwels R, Löfdahl C, Postma D, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes P *et al.* Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. N Engl J Med 1997;337(20):1405-11.
5. Laennec T. Traité de l'auscultation médiate et des maladies des poumons et du cœur. Paris: J-S Chaudé; 1831.
6. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention (updated 2003) 2003. <http://www.ginasthma.com> [consulté le 01/09/2003].
7. British Thoracic Society. British guideline on the management of asthma. Thorax 2003;58(Suppl 1).
8. Japanese Society of Allergology. Guidelines for the diagnosis and management of bronchial asthma. Committee on the definition, treatment, and management of bronchial asthma. Allergy 1995;50(27 Suppl):1-42.
9. Boulet LP, Becker A, Bérubé D, Beveridge R, Ernst P. Canadian asthma consensus report. Can Med Assoc J 1999;161(11 Suppl):S1-61.
10. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. Eur Respir J 1999;14(4):902-7.
11. Vollmer WM, Markson LE, O'Connor E, Sanocki LL, Fitterman L, Berger M *et al.* Association of asthma control with health care utilization and quality of life. Am J respir Crit Care Med 1999;160(5 Pt 1):1647-52.
12. Institute for Clinical Systems Improvement. Health care guideline: diagnosis and management of asthma 2003. <http://www.icsi.org/knowledge/> [consulté le 04/08/03].
13. Ministry of Health, National Medical Research Council. Management of asthma: clinical practice guidelines. Singapore: MOH; 2002.
14. Dahl R, Bjermer L. Nordic consensus report on asthma management. Respir Med 2000;94(4):299-327.
15. Boulet L, Phillips R, O'Byrne P, Becker A. Evaluation of asthma control by physicians and patients: comparison with current guidelines. Can Respir J 2002;9(6):417-23.
16. National Asthma Council Australia. Asthma management handbook 2002. <http://www.nationalasthma.org.au/> [consulté le 30/07/03].
17. World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma ARIA. Geneva: WHO; 2001.
18. The impact of allergic rhinitis on quality of life and other airway diseases. Summary of a European conference. Allergy 1998;53(41 Suppl):1-31.
19. FitzGerald JM, Ernst P, Boulet LP, O'Byrne P. Evidence-based asthma management. Hamilton (Canada): BC Decker Inc; 2001.
20. Labbé A, Dutau G. Pneumologie de l'enfant. Rueil-Malmaison: Arnette Groupe Liaisons; 2003.
21. Holleman DR Jr, Simel DL. Does the clinical examination predict airflow limitation? JAMA 1995;273(4):313-9.
22. Badgett RG, Tanaka DJ, Hunt DK, Jelley MJ, Feinberg LE, Steiner JF *et al.* The

- clinical evaluation for diagnosing obstructive airways disease in high-risk patients. *Chest* 1994;106(5):1427-31.
23. Balland S, Deprez P, Freslon L, Schmit B, Charlon R. La maladie asthmatique de l'adulte. État clinique, facteurs de risques et suivi médical des patients en région Centre. *Rev Med Ass Mal* 2002;33(2):89-97.
  24. Côté J, Cartier A, Malo JL, Rouleau M, Boulet LP. Compliance with peak expiratory flow monitoring in home management of asthma. *Chest* 1998;113(4):968-72.
  25. Godard P, Chanez P, Siraudin L, Nicoloyannis N, Duru G. Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study. *Eur Respir J* 2002;19(1):61-7.
  26. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson A, Abramson M, Haywood *Pet al.* Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2.* Oxford: Update Software; 2003.
  27. Charlton I, Charlton G, Broomfield J, Mullee MA. Evaluation of peak flow and symptoms only self management plans for control of asthma in general practice. *BMJ* 1990;301:1355-9.
  28. Ayres JG, Campbell LM. A controlled assessment of an asthma self-management plan involving a budesonide dose regimen. *Eur Respir J* 1996;9:886-92.
  29. Côté J, Cartier A, Robichaud P, Boutin H, Malo JL, Rouleau M *et al.* Influence on asthma morbidity of asthma education programs based on self-management plans following treatment optimization. *Am J respir Crit Care Med* 1997;155(5):1509-14.
  30. Cowie RL, Revitt SG, Underwood MF, Field SK. The effect of a peak flow-based action plan in the prevention of exacerbations of asthma. *Chest* 1997;112(6):1534-8.
  31. Turner MO, Taylor D, Bennett R, FitzGerald JM. A randomized trial comparing peak expiratory flow and symptom self-management plans for patients with asthma attending a primary care clinic. *Am J respir Crit Care Med* 1998;157(2):540-6.
  32. Adams RJ, Boath K, Homan S, Campbell DA, Ruffin RE. A randomized trial of peak-flow and symptom-based action plans in adults with moderate-to-severe asthma. *Respirology* 2001;6(4):297-304.
  33. Agency for Healthcare Research and Quality. Management of chronic asthma. Evidence Report / Technology assessment n°44. Rockville (MD): AHRQ; 2001.
  34. The Grapian Asthma Study of Integrated Care (GRASSIC). Drummond N, Abdalla M, Beattie J, Buckingham J, Lindsay T, Osman L *et al.* Effectiveness of routine self monitoring of peak flow in patients with asthma. *BMJ* 1994;308:564-7.
  35. Ignacio-Garcia J, Gonzales-Santos P. Asthma self-management education program by home monitoring of peak flow expiratory flow. *Am J respir Crit Care Med* 1995;151:353-9.
  36. Jones KP, Mullee MA, Middleton M, Chapman E, Holgate S, British Thoracic Society Research Committee. Peak flow based asthma self-management: a randomised controlled study in general practice. *Thorax* 1995;50:851-7.
  37. Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale. Indications des EFR (épreuves fonctionnelles respiratoires) : place des EFR et des gaz du sang dans la surveillance de l'asthme et des bronchopneumopathies chroniques obstructives. *Rev Mal Respir Suppl* 1995;12(3):R115-31.
  38. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2002. <http://www.ginasthma.com> [consulté le 02/02/2004].
  39. Veterans Health Administration. Clinical practice guideline for the management of persons with COPD or asthma. Washington DC: Veterans Health Administration; 1997.
  40. Stahl E. Correlation between objective measures of airway calibre and clinical symptoms in asthma: a systematic review

- of clinical studies. *Respir Med* 2000;94(8):735-41.
41. Blanc PD, Jones M, Besson C, Katz P, Yelin E. Work disability among adults with asthma. *Chest* 1993;104(5):1371-7.
  42. Morris NV, Abramson MJ, Rosier MJ, Strasser RP. Assessment of the severity of asthma in a family practice. *J Asthma* 1996;33(6):425-39.
  43. Reddel HK, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Which index of peak expiratory flow is most useful in the management of stable asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(5):1320-5.
  44. Santanello NC, Barber BL, Reiss TF, Friedman BS, Juniper EF, Zhang J. Measurement characteristics of two asthma symptom diary scales for use in clinical trials. *Eur Respir J* 1997;10(3):646-51.
  45. Sawyer G, Miles J, Lewis S, Fitzharris P, Pearce N, Beasley R. Classification of asthma severity: should the international guidelines be changed? *Clin Exp Allergy* 1998;28:1565-70.
  46. Rubinfeld AR, Pain MCF. Perception of asthma. *Lancet* 1976;1(7965):882-4.
  47. Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G, Hida W, Homma M, Shirato K *et al.* Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *N Engl J Med* 1994;330(19):1329-34.
  48. Magadle R, Berar-Yanay N, Weiner P. The risk of hospitalization and near-fatal and fatal asthma in relation to the perception of dyspnea. *Chest* 2002;121(2):329-33.
  49. Roisman GL, Peiffer C, Lacronique JG, Le Cae A, Dusser DJ. Perception of bronchial obstruction in asthmatic patients. Relationship with bronchial eosinophilic inflammation and epithelial damage and effect of corticosteroid treatment. *J Clin Invest* 1995;96(1):12-21.
  50. Apter AJ, ZuWallack RL, Clive J. Common measures of asthma severity lack association for describing its clinical course. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94(4):732-7.
  51. Bailey WC, Higgins DM, Richards BM, Richards JM Jr. Asthma severity: a factor analytic investigation. *Am J Med* 1992;93(3):263-9.
  52. Boulet LP, Milot J, Turcotte H. Relationship between changes in diurnal variation of expiratory flows, lung volumes and respiratory symptoms after acute asthma. *Respir Med* 1991;85(6):487-93.
  53. Carswell F, Heck G, Robinson E, Hallows D, Peters T, Stanton T. Family stress and childhood asthma. *Nurs Pract* 1990;3(3):10-5.
  54. Foo AL, Sly PD. Pulmonary function in a hospital population of asthmatic children. *J Asthma* 1991;28(4):273-80.
  55. Hewson PH, Tippett EA, Jones DM, Madden JP, Higgs P. Routine pulmonary function tests in young adolescents with asthma in general practice. *Med J Aust* 1996;165(9):469-72.
  56. Linna O. Spirometry, bronchodilator test or symptom scoring for the assessment of childhood asthma. *Acta Paediatr* 1996;85(5):564-9.
  57. Molema J, van Herwaarden CLA, Folgering HTM. Effects of inhaled budesonide on the relationships between symptoms, lung function indices and airway hyperresponsiveness in patients with allergic asthma. *Pulm Pharmacol* 1989;1(4):179-85.
  58. Peiffer C, Toumi M, Razzouk H, Marsac J, Lockhart A. Relationship between spontaneous dyspnoea and lability of airway obstruction in asthma. *Clin Sci* 1992;82:717-24.
  59. Quirk F, Jones P. Patient's perception of distress due to symptoms and effects of asthma on daily living and an investigation of possible influence factors. *Clin Sci* 1990;79(1):17-21.
  60. Teeter JG, Bleecker ER. Relationship between airway obstruction and respiratory symptoms in adult asthmatics. *Chest* 1998;113(2):272-7.
  61. Uwyedyed K, Springer C, Avital A, Bar-Yishay E, Godfrey S. Home recording of

- PEF in young asthmatics: does it contribute to management? *Eur Respir J* 1996;9(5):872-9.
62. Burrows B. Course and prognosis of patients with chronic airways obstruction. *Chest* 1980;77(2 Suppl):250-1.
63. Anthonisen NR. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease: results from multicenter clinical trials. *Am Rev Respir Dis* 1989;140(3 Pt 2):S95-9.
64. Société de pneumologie de langue française. Recommandations pour la prise en charge des bronchopneumopathies chroniques obstructives. *Rev Mal Respir* 1997;14(Suppl 2):2S1-92.
65. Connolly CK, Alcock SM, Prescott RJ. Mortality in asthmatics over 15 yrs: a dynamic cohort study from 1983-1998. *Eur Respir J* 2002;19(4):593-8.
66. Hansen E, Vestbo J, Phanareth K, Kok-Jensen A, Dirksen A. Peak flow as predictor of overall mortality in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J respir Crit Care Med* 2001;163:690-3.
67. Boulet LP, Turcotte H, Brochu A. Persistence of airway obstruction and hyperresponsiveness in subjects with asthma remission. *Chest* 1994;105(4):1024-31.
68. Bronnimann S, Burrows B. A prospective study of the natural history of asthma. Remission and relapse rates. *Chest* 1986;90(4):480-4.
69. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339(17):1194-200.
70. Peat J, Woolcock A, Cullen K. Rate of decline of lung function in subjects with asthma. *Eur J Respir Dis* 1987;70(3):171-9.
71. Ulrik CS, Backer V, Dirksen A. A 10 year follow up of 180 adults with bronchial asthma: factors important for the decline in lung function. *Thorax* 1992;47(1):14-8.
72. Lin F, Dimich-Ward H, Chan-Yeung M. Longitudinal decline in lung function in patients with occupational asthma due to western red cedar. *Occup Environ Med* 1996;53 :753-6.
73. Stanescu D. Small airways obstruction syndrome. *Chest* 1999;116(1):231-3.
74. Martinat Y, Rogeaux Y, Giraud V, Mezzi K. Maîtrise de l'asthme et atteinte des petites voies aériennes : enquête transversale Jacinthe (Juniper Asthma Control in a National Transversal Evaluation) en Pneumologie libérale. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2002;42(4):358-66.
75. Kuwano K, Bosken C, Paré P, Bai T, Wiggs B, Hogg JC. Small airways dimensions in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(5):1220-5.
76. Peroni DG, Piacentini GL, Costella S, Pietrobelli A, Bodini A, Loiacono A *et al.* Mite avoidance can reduce air trapping and airway inflammation in allergic asthmatic children. *Clin Exp Allergy* 2002;32(6):850-5.
77. in't Veen J, Beekman AJ, Bel EH, Sterk PJ. Recurrent exacerbations in severe asthma are associated with enhanced airway closure during stable episodes. *Am J respir Crit Care Med* 2000;161(6):1902-6.
78. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Volumes pulmonaires et débits ventilatoires forcés. Groupe de travail sur la standardisation des épreuves fonctionnelles respiratoires. Communauté européenne du charbon et de l'acier. Position Officielle de l'European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1994;6(Suppl 16):5-40.
79. Weitzman R, Wilson A. Diffusing capacity and over-all ventilation: perfusion in asthma. *Am J Med* 1974;57:767-74.
80. Collard P, Njinou B, Nejadnik B, Keyeux A, Frans A. Single breath diffusing capacity for carbon in stable asthma. *Chest* 1994;105:1426-9.
81. Saydain G, Beck K, Decker P, Cowl C, Scanlon P. Clinical significance of elevated diffusing capacity. *Chest*

- 2004;125:446-52.
82. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J respir Crit Care Med* 2000;162(6):2341-51.
83. Sont JK, Willems LNA, Bel EH, van Krieken JHM, Vandembroucke JP, Sterk PJ. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. *Am J respir Crit Care Med* 1999;159(4 Pt 1):1043-51.
84. Connolly CK, Mamun M, Alcock SM, Prescott RJ. The Darlington and Northallerton prospective asthma study: best function predicts mortality during the first 10 years. *Respir Med* 1998;92(11):1274-80.
85. Laprise C, Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a three-year follow-up. *Am J respir Crit Care Med* 1997;156(2 Pt 1):403-9.
86. McFadden ER Jr. Acute severe asthma. *Am J respir Crit Care Med* 2003;168(7):740-59.
87. Nowak RM, Tomlanovich MC, Sarkar DD, Kvale PA, Anderson JA. Arterial blood gases and pulmonary function testing in acute bronchial asthma. Predicting patient outcomes. *JAMA* 1983;249(15):2043-6.
88. Rossi OVJ, Lähde S, Laitinen J, Huhti E. Contribution of chest and paranasal sinus radiographs to the management of acute asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;105(1):96-100.
89. Tsai TW, Gallagher EJ, Lombardi G, Gennis P, Carter W. Guidelines for the selective ordering of admission chest radiography in adult obstructive airway disease. *Ann Emerg Med* 1993;22(12):1854-8.
90. Grenier P, Beigelman-Aubry C, Fétita C, Prêteux F, Brauner M, Lenoir S. New frontiers in CT imaging of airway disease. *Eur Radiol* 2002;12:1022-44.
91. Horn BR, Robin ED, Theodore J, Van Kessel A. Total eosinophil counts in the management of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1975;292(22):1152-5.
92. Fukuda T, Dunnette SL, Reed CE, Ackerman SJ, Peters MS, Gleich GJ. Increased numbers of hypodense eosinophils in the blood of patients with bronchial asthma<sup>1-3</sup>. *Am Rev Respir Dis* 1985;132(5):981-5.
93. Lacoste J, Bousquet J, Chanez P, Van Vyve T, Simony-Lafontaine J, Lequeu N *et al.* Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma, chronic bronchitis, and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:537-48.
94. Koshak EA, Alamoudi OS. Do eosinophil counts correlate differently with asthma severity by symptoms versus peak flow rate? *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83(6 Pt 1):567-71.
95. Pizzichini E, Pizzichini MMM, Efthimiadis A, Dolovich J, Hargreave FE. Measuring airway inflammation in asthma: eosinophils and eosinophilic cationic protein in induced sputum compared with peripheral blood. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(4):539-44.
96. Van Vyve T, Chanez P, Bousquet J, Lacoste JY, Michel F, Godard P. Safety of bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies in patients with asthma of variable severity<sup>1-3</sup>. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:116-21.
97. Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R, Girgis-Gabardo A, Denburg JA, Hargreave FE *et al.* Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax* 1992;47(1):25-9.
98. Jayaram L, Parameswaran K, Sears MR, Hargreave FE. Induced sputum cell counts: their usefulness in clinical practice. *Eur Respir J* 2000;16(1):150-8.
99. Boniface S, Donati Y, Romanet-Manent S, Lorec AM, Dupuy P, Mamessier E *et al.* L'analyse de l'expectoration induite dans l'asthme permet une nouvelle approche de l'inflammation. *Rev Mal Respir* 2002;19(6):747-59.
100. Spanevello A, Confalonieri M, Sulotto F,

- Romano F, Balzano G, Migliori GB *et al.* Induced sputum cellularity. Reference values and distribution in normal volunteers. *Am J respir Crit Care Med* 2000;162(3 Pt 1):1172-74.
101. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P *et al.* Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360(9347):1715-21.
102. Currie GP, Lee DKC, Lipworth BJ. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts. *Lancet* 2003;361(9365):1302-3.
103. Jatakanon A, Lim S, Barnes PJ. Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *Am J respir Crit Care Med* 2000;161(1):64-72.
104. Pizzichini MMM, Pizzichini E, Clelland L, Efthimiadis A, Mahony J, Dolovich J *et al.* Sputum in severe exacerbations of asthma: kinetics of inflammatory indices after prednisone treatment. *Am J respir Crit Care Med* 1997;155(5):1501-8.
105. Pizzichini MMM, Pizzichini E, Clelland L, Efthimiadis A, Pavord I, Dolovich J *et al.* Prednisone-dependent asthma: inflammatory indices in induced sputum. *Eur Respir J* 1999;13(1):15-21.
106. Vlachos-Mayer H, Leigh R, Sharon RF, Hussack P, Hargreave FE. Success and safety of sputum induction in the clinical setting. *Eur Respir J* 2000;16(5):997-1000.
107. Park JW, Whang YW, Kim CW, Park YB, Hong CS. Eosinophil count and eosinophil cationic protein concentration of induced sputum in the diagnosis and assessment of airway inflammation in bronchial asthma. *Allergy Asthma Proc* 1998;19(2):61-7.
108. Juniper EF, O'Byrne PM, Ferrie PJ, King DR, Roberts JN. Measuring asthma control. Clinic questionnaire or daily diary? *Am J respir Crit Care Med* 2000;162(4 Pt 1):1330-4.
109. Juniper EF, O'Byrne PM, Roberts JN. Measuring asthma control in group studies: do we need airway calibre and rescue  $\beta_2$ -agonist use? *Respir Med* 2001;95(5):319-23.
110. Boulet LP, Boulet V, Milot J. How should we quantify asthma control? A proposal. *Chest* 2002;122(6):2217-23.
111. Katz PP, Yelin EH, Smith S, Blanc PD. Perceived control of asthma: development and validation of a questionnaire. *Am J respir Crit Care Med* 1997;155(2):577-82.
112. Katz PP, Yelin EH, Eisner MD, Blanc PD. Perceived control of asthma and quality of life among adults with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(3):251-8.
113. Bateman ED, Bousquet J, Braunstein GL. Is overall asthma control being achieved? A hypothesis-generating study. *Eur Respir J* 2001;17(4):589-95.
114. Combescure C, Chanez P, Saint-Pierre P, Daurès JP, Proudhon H, Godard P. Assessment of variations in control of asthma over time. *Eur Respir J* 2003;22(2):298-304.
115. Chan-Yeung M, Chang JH, Manfreda J, Ferguson A, Becker A. Changes in peak flow, symptom score, and the use of medications during acute exacerbations of asthma. *Am J respir Crit Care Med* 1996;154(4 Pt 1):889-93.
116. Gibson PG, Wong BJO, Hepperle MJE, Kline PA, Girgis-Gabardo A, Guyatt G *et al.* A research method to induce and examine a mild exacerbation of asthma by withdrawal of inhaled corticosteroid. *Clin Exp Allergy* 1992;22(5):525-32.
117. Leuppi JD, Salome CM, Jenkins CR, Anderson SD, Xuan W, Marks GB *et al.* Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids. *Am J respir Crit Care Med* 2001;163(2):406-12.
118. in't Veen J, Smits H, Hiemstra P, Zwinderman AE, Sterk P, Bel E. Lung function and sputum characteristics of patients with severe asthma during an induced exacerbation by double-blind steroid withdrawal. *Am J respir Crit Care Med* 1999;160:93-9.
119. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343:332-6.

120. Ulrik CS, Lange P. Decline of lung function in adults with bronchial asthma. *Am J respir Crit Care Med* 1994;150(3):629-34.
121. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM *et al.* A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349:1414-22.
122. Grol MH, Gerritsen J, Vonk JM, Schouten JP, Koëter GH, Rijcken B *et al.* Risk factors for growth and decline of lung function in asthmatic individuals up to age 42 years. A 30-year follow-up study. *Am J respir Crit Care Med* 1999;160(6):1830-7.
123. Panhuysen CIM, Vonk JM, Koëter GH, Schouten JP, van Altena R, Bleecker ER *et al.* Adult patients may outgrow their asthma: a 25-year follow-up study. *Am J respir Crit Care Med* 1997;155(4):1267-72.
124. Caughey GH. Chairman's summary. Mechanisms of airway remodeling. *Am J respir Crit Care Med* 2001;164(10 Pt 2):S26-7.
125. Rasmussen F, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Greene JM, Herbison GP *et al.* Risk factors for airway remodeling in asthma manifested by a low postbronchodilator FEV<sub>1</sub>/vital capacity ratio: a longitudinal population study from childhood to adulthood. *Am J respir Crit Care Med* 2002;165(11):1480-8.
126. Bousquet J, Jeffery P, Busse W, Johnson M, Vignola A. Asthma from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J respir Crit Care Med* 2000;161:1720-45.
127. McCarthy D, Sigurdson M. Lung elastic recoil and reduced airflow in clinically stable asthma. *Thorax* 1980;35:298-302.
128. Gelb A, Zamel N. Unsuspected pseudophysiologic emphysema in chronic persistent asthma. *Am J respir Crit Care Med* 2000;162:1778-82.
129. Gelb AF, Licuanan J, Shinar C, Zamel N. Unsuspected loss of lung elastic recoil in chronic persistent asthma. *Chest* 2002;121(3):715-21.
130. McFadden ER Jr. Observations on asthma mortality. *Ann Intern Med* 1997;127(2):142-7.
131. Sidebotham H, Roche W. Asthma deaths; persistent and preventable mortality. *Histopathology* 2003;43(2):105-17.
132. Salmeron S, Liard R, Elkharrat D, Muir JF, Neukirch F, Ellrodt A. Asthma severity and adequacy of management in accident and emergency departments in France: a prospective study. *Lancet* 2001;358(9282):629-35.
133. British Thoracic Association. Death from asthma in two regions of England. *BMJ* 1982;285(6350):1251-5.
134. Manning P, Murphy E, Clancy L, Callaghan B. Asthma mortality in the Republic of Ireland 1970-84 and an analysis of hospital deaths in a single year. *Ir Med J* 1987;80(12):406-9.
135. Vandentorren S, Baldi I, Annesi Maesano I, Charpin D, Neukirch F, Filleul L *et al.* Long-term mortality among adults with or without asthma in the PAARC study. *Eur Respir J* 2003;21(3):462-7.
136. Ulrik C, Frederiksen J. Mortality and markers of risk of asthma death among 1,075 outpatients with asthma. *Chest* 1995;108:10-5.
137. Eason J, Markowe HLJ. Controlled investigation of deaths from asthma in hospitals in the North East Thames region. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294(6582):1255-8.
138. Robertson CF, Rubinfeld AR, Bowes G. Deaths from asthma in Victoria: a 12-month survey. *Med J Aust* 1990;152(10):511-7.
139. Marquette C, Saulnier F, Leroy O, Wallaert B, Chopin C, Demarcq J *et al.* Long-term prognosis of near-fatal asthma. A 6-year follow-up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical ventilation for a near-fatal attack of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146(1):76-81.
140. Price J, Kemp J. The problems of treating adolescent asthma: what are the

- alternatives to inhaled therapy? *Respir Med* 1999;93(10):677-84.
141. Jorgensen I, Jensen V, Bulow S, Dahm T, Prahl P, Juel K. Asthma mortality in the Danish child population: risk factors and causes of asthma death. *Pediatr Pulmonol* 2003;36(2):142-7.
142. Crane J, Pearce N, Burgess C, Woodman K, Robson B, Beasley R. Markers of risk of asthma death or readmission in the 12 months following a hospital admission for asthma. *Int J Epidemiol* 1992;21(4):737-44.
143. Grove A, Lipworth BJ. Bronchodilator subsensitivity to salbutamol after twice daily salmeterol in asthmatic patients. *Lancet* 1995;346(8969):201-6.
144. Hancox RJ, Aldridge RE, Cowan JO, Flannery EM, Herbison GP, McLachlan CR *et al.* Tolerance to beta-agonists during acute bronchoconstriction. *Eur Respir J* 1999;14(2):283-7.
145. Hancox RJ, Subbarao P, Kamada D, Watson RM, Hargreave FE, Inman MD.  $\beta_2$  agonist tolerance and exercise-induced bronchospasm. *Am J respir Crit Care Med* 2002;165(8):1068-70.
146. Newnham DM, Grove A, McDevitt DG, Lipworth BJ. Subsensitivity of bronchodilator and systemic  $\beta_2$  adrenoceptor responses after regular twice daily treatment with eformoterol dry powder in asthmatic patients. *Thorax* 1995;50(5):497-504.
147. van der Woude HJ, Winter TH, Aalbers R. Decreased bronchodilating effect of salbutamol in relieving methacholine induced moderate to severe bronchoconstriction during high dose treatment with long acting  $\beta_2$  agonists. *Thorax* 2001;56(7):529-35.
148. Wraight JM, Hancox RJ, Herbison GP, Cowan JO, Flannery EM, Taylor DR. Bronchodilator tolerance: the impact of increasing bronchoconstriction. *Eur Respir J* 2003;21(5):810-5.
149. Tan KS, Grove A, McLean A, Gnospelius Y, Hall IP, Lipworth BJ. Systemic corticosteroid rapidly reverses bronchodilator subsensitivity induced by formoterol in asthmatic patients. *Am J respir Crit Care Med* 1997;156(1):28-35.
150. Cheung D, Timmers MC, Zwinderman AH, Bel EH, Dijkman JH, Sterk PJ. Long-term effects of a long-acting  $\beta_2$ -adrenoceptor agonist, salmeterol, on airway hyperresponsiveness in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1992;327(17):1198-203.
151. O'Connor BJ, Aikman SL, Barnes PJ. Tolerance to the nonbronchodilator effects of inhaled  $\beta_2$  agonists in asthma. *N Engl J Med* 1992;327(17):1204-8.
152. Ullman A, Hedner J, Svedmyr N. Inhaled salmeterol and salbutamol in asthmatic patients: an evaluation of asthma symptoms and the possible development of tachyphylaxis. *Am Rev Respir Dis* 1990;142(3):571-5.
153. Boulet LP, Cartier A, Milot J, Côté J, Malo JL, Laviolette M. Tolerance to the protective effects of salmeterol on methacholine-induced bronchoconstriction: influence of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 1998;11(5):1091-7.
154. Giannini D, Di Franco A, Bacci E, Dente FL, Bartoli ML, Vagaggini B *et al.* Tolerance to the protective effect of salmeterol on allergen challenge can be partially restored by the withdrawal of salmeterol regular treatment. *Chest* 2001;119(6):1671-5.
155. Cheung D, Wever AM, de Goeij JA, de Graaff CS, Steen H, Sterk PJ. Effects of theophylline on tolerance to the bronchoprotective actions of salmeterol in asthmatics *in vivo*. *Am J respir Crit Care Med* 1998;158(3):792-6.
156. Yates DH, Kharitonov SA, Barnes PJ. An inhaled glucocorticoid does not prevent tolerance to the bronchoprotective effect of a long-acting inhaled-agonist. *Am J respir Crit Care Med* 1996;154(6 Pt 1):1603-7.
157. Giannini D, Bacci E, Dente FL, Di Franco A, Vagaggini B, Testi R *et al.* Inhaled beclomethasone dipropionate reverts tolerance to the protective effect of salmeterol on allergen challenge. *Chest* 1999;115(3):629-34.

158. Bhagat R, Kalra S, Swystun VA, Cockcroft DW. Rapid onset of tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol. *Chest* 1995;108(5):1235-9.
159. Bhagat R, Swystun VA, Cockcroft DW. Salbutamol-induced increased airway responsiveness to allergen and reduced protection versus methacholine: dose response. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97(1 Pt 1):47-52.
160. Davis BE, Reid JK, Cockcroft DW. Formoterol thrice weekly does not result in the development of tolerance to bronchoprotection. *Can Respir J* 2003;10(1):23-6.
161. Garcia R, Guerra P, Feo F, Galindo PA, Gomez E, Borja J *et al.* Tachyphylaxis following regular use of formoterol in exercise-induced bronchospasm. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2001;11(3):176-82.
162. Giannini D, Carletti A, Dente FL, Bacci E, Di Franco A, Vagaggini B *et al.* Tolerance to the protective effect of salmeterol on allergen challenge. *Chest* 1996;110(6):1452-7.
163. Ramage L, Lipworth BJ, Ingram CG, Cree IA, Dhillon DP. Reduced protection against exercise induced bronchoconstriction after chronic dosing with salmeterol. *Respir Med* 1994;88(5):363-8.
164. Aziz I, Tan KS, Hall IP, Devlin MM, Lipworth BJ. Subsensitivity to bronchoprotection against adenosine monophosphate challenge following regular once-daily formoterol. *Eur Respir J* 1998;12(3):580-4.
165. Kalra S, Swystun VA, Bhagat R, Cockcroft DW. Inhaled corticosteroids do not prevent the development of tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol. *Chest* 1996;109(4):953-6.
166. Simons FER, Gerstner TV, Cheang MS. Tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol in adolescents with exercise-induced asthma using concurrent inhaled glucocorticoid treatment. *Pediatrics* 1997;99(5):655-9.
167. Kennedy WA, Laurier C, Gautrin D, Ghezzi H, Paré M, Malo JL *et al.* Occurrence and risk factors of oral candidiasis treated with oral antifungals in seniors using inhaled steroids. *J Clin Epidemiol* 2000;53(7):696-701.
168. Todd G, Acerini C, Ross-Russell R, Zahra S, Warner J, McCance D. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child* 2002;87:457-61.
169. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159(9):941-55.
170. Jones C, Santanello NC, Boccuzzi SJ, Wogen J, Strub P, Nelsen LM. Adherence to prescribed treatment for asthma: evidence from pharmacy benefits data. *J Asthma* 2003;40(1):93-101.
171. Sharma PK, Malhotra S, Pandhi P, Kumar N. Effect of inhaled steroids on bone mineral density: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol* 2003;43(2):193-7.
172. Halpern M, Schmier J, van Kerkhove M, Watkins M, Kalberg C. Impact of long-term inhaled corticosteroid therapy on bone mineral density: results of a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92(2):201-7.
173. Lee T, Weiss K. Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(855):9.
174. Sin D, Man J, Man SFP. The risk of osteoporosis in Caucasian men and women with obstructive airways disease. *Am J Med* 2003;114(1):10-4.
175. Pedersen S. Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(4):521-35.
176. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med* 1997;337(1):8-14.
177. Garbe E, Le Lorier J, Boivin J, Suissa S. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. *JAMA* 1997;277(9):722-7.
178. Brocklebank D, Wright J, Cates C.

- Systematic review of clinical effectiveness of pressurised metered dose inhalers versus other hand held inhaler devices for delivering corticosteroids in asthma. *BMJ* 2001;323(7318):896-900.
179. U.S. Food and Drug Administration. Serevent® (salmeterol xinafoate inhalation aerosol). Bronchodilator aerosol for oral inhalation only. Product information 2003. [http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/03AUG\\_PI/Servent\\_Inhalation\\_Aerosol\\_IPI.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/03AUG_PI/Servent_Inhalation_Aerosol_IPI.pdf) [consulté le 20/02/2004].
180. Allen DB, Bielory L, Derendorf H, Dluhy R, Colice GL, Szeffler SJ. Inhaled corticosteroids: past lessons and future issues. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(3 Suppl):S1-40.
181. Ohnishi A, Kato M, Kojima J, Ushiyama H, Yoneko M, Kawai H. Differential pharmacokinetics of theophylline in elderly patients. *Drugs Aging* 2003;20(1):71-84.
182. Garcia-Marcos L, Schuster A, Pérez-Yarza E. Benefit-risk assessment of antileukotrienes in the management of asthma. *Drug Saf* 2003;26(7):483-518.
183. Tashkin DP. Multiple dose regimens: impact on compliance. *Chest* 1995;107(5 Suppl):176S-82S.
184. Schmaling KB, Afari N, Blume AW. Predictors of treatment adherence among asthma patients in the emergency department. *J Asthma* 1998;35(8):631-6.
185. Cochrane MG, Bala MV, Downs KE, Mauskopf J, Ben Joseph RH. Inhaled corticosteroids for asthma therapy: patient compliance, devices, and inhalation technique. *Chest* 2000;117(2):542-50.
186. Erickson SR, Coombs JH, Kirking DM, Azimi AR. Compliance from self-reported versus pharmacy claims data with metered-dose inhalers. *Ann Pharmacother* 2001;35(9):997-1003.
187. Toelle BG, Ram FSF. Written individualised management plans for asthma in children and adults (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Issue 2. Oxford: Update Software; 2003.
188. Donovan JL, Blake DR. Patient non-compliance: deviance or reasoned decision-making? *Soc Sci Med* 1992;34(5):507-13.
189. Sturdy PM, Victor CR, Anderson HR, Bland JM, Butland BK, Harrison BDW *et al.* Psychological, social and health behaviour risk factors for deaths certified as asthma: a national case-control study. *Thorax* 2002;57(12):1034-9.
190. Jalaludin BB, Smith MA, Chey T, Orr NJ, Smith WT, Leeder SR. Risk factors for asthma deaths: a population-based, case-control study. *Aust N Z J Public Health* 1999;23(6):595-600.
191. Molino NA, Nannini LJ, Rebeck AS, Slutsky AS. The fatality-prone asthmatic patient. Follow-up study after near-fatal attacks. *Chest* 1992;101(3):621-3.
192. Rea HH, Scragg R, Jackson R, Beaglehole R, Fenwick J, Sutherland DC. A case-control study of deaths from asthma. *Thorax* 1986;41(11):833-9.
193. Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, Bai T, Crump S, FitzGerald JM. Risk factors for near-fatal asthma: a case-control study in hospitalized patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(6 Pt 1):1804-9.
194. Couturaud F, Proust A, Frachon I, Dewitte JD, Oger E, Quiot JJ *et al.* Education and self-management: a one-year randomized trial in stable adult asthmatic patients. *J Asthma* 2002;39(6):493-500.
195. Cerveri I, Locatelli F, Zoia MC, Corsico A, Accordini S, de Marco R. International variations in asthma treatment compliance: the results of the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1999;14(2):288-94.
196. van der Palen J, Klein JJ, Rovers MM. Compliance with inhaled medication and self-treatment guidelines following a self-management programme in adult asthmatics. *Eur Respir J* 1997;10(3):652-7.
197. Diette GB, Wu AW, Skinner EA, Markson L, Clark RD, McDonald RC *et al.* Treatment patterns among adult patients with asthma: factors associated with overuse of inhaled  $\beta_2$ -agonists and underuse of inhaled corticosteroids. *Arch*

- Intern Med 1999;159(22):2697-704.
198. Hancox RJ, Cowan JO, Flannery EM, Herbison GP, McLachlan CR, Wong CS *et al.* Randomised trial of an inhaled  $\beta_2$  agonist, inhaled corticosteroid and their combination in the treatment of asthma. *Thorax* 1999;54(6):482-7.
199. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet* 1994;344(8917):219-24.
200. Devine EC. Meta-analysis of the effects of psychoeducational care in adults with asthma. *Res Nurs Health* 1996;19(5):367-76.
201. Onyirimba F, Apter A, Reisine S, Litt M, McCusker C, Connors M *et al.* Direct clinician-to-patient feedback discussion of inhaled steroid use: its effect on adherence. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(4):411-5.
202. Windsor RA, Bailey WC, Richards J, Manzella B, Soong S, Brooks M. Evaluation of the efficacy and cost effectiveness of health education methods to increase medication adherence among adults with asthma. *Am J Public Health* 1990;80(12):1519-21.
203. Gallefoss F, Bakke PS. How does patient education and self-management among asthmatics and patients with chronic obstructive pulmonary disease affect medication? *Am J respir Crit Care Med* 1999;160(6):2000-5.
204. van Es S, Nagelkerke A, Colland V, Scholten R, Bouter LM. An intervention programme using the ASE-model aimed at enhancing adherence in adolescents with asthma. *Patient Educ Couns* 2001;44(3):193-203.
205. Gavin LA, Wamboldt MZ, Sorokin N, Levy SY, Wamboldt FS. Treatment alliance and its association with family functioning, adherence, and medical outcome in adolescents with severe, chronic asthma. *J Pediatr Psychol* 1999;24(4):355-65.
206. Johnson PH, Wilkinson I, Sutherland AM, Johnston IDA, Hall IP. Improving communication between hospital and primary care increases follow-up rates for asthmatic patients following casualty attendance. *Respir Med* 1998;92(2):289-91.
207. Baren JM, Shofer FS, Ivey B, Reinhard S, DeGeus J, Stahmer SA *et al.* A randomized, controlled trial of a simple emergency department intervention to improve the rate of primary care follow-up for patients with acute asthma exacerbations. *Ann Emerg Med* 2001;38(2):115-22.
208. Dickinson J, Hutton S, Atkin A. Implementing the British Thoracic Society's guidelines: the effect of a nurse-run asthma clinic on prescribed treatment in an English general practice. *Respir Med* 1998;92(2):264-7.
209. van Schayck CP, Bijl-Hofland ID, Folgering H, Cloosterman SG, Akkermans R, van den Elshout F *et al.* Influence of two different inhalation devices on therapy compliance in asthmatic patients. *Scand J Prim Health Care* 2002;20(2):126-8.
210. López-Viña A, del Castillo-Arévalo E. Influence of peak expiratory flow monitoring on an asthma self-management education programme. *Respir Med* 2000;94(8):760-6.
211. Kyngäs H, Rissanen M. Support as a crucial predictor of good compliance of adolescents with a chronic disease. *J Clin Nurs* 2001;10(6):767-74.
212. Apter AJ, Boston RC, George M, Norfleet AL, Tenhave T, Coyne JC *et al.* Modifiable barriers to adherence to inhaled steroids among adults with asthma: it's not just black and white. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(6):1219-26.
213. James PNE, Anderson JB, Prior JG, White JP, Henry JA, Cochrane GM. Patterns of drug taking in patients with chronic airflow obstruction. *Postgrad Med J* 1985;61(711):7-10.
214. Apter AJ, Reisine ST, Affleck G, Barrows E, ZuWallack RL. Adherence with twice-daily dosing of inhaled steroids. Socioeconomic and health-belief differences. *Am J respir Crit Care Med*

- 1998;157(6 Pt 1):1810-7.
215. Barr RG, Somers SC, Speizer FE, Camargo CA. Patient factors and medication guideline adherence among older women with asthma. *Arch Intern Med* 2002;162(15):1761-8.
216. Kolbe J, Vamos M, Fergusson W, Elkind G. Determinants of management errors in acute severe asthma. *Thorax* 1998;53(1):14-20.
217. Meng YY, Leung KM, Berkgigler D, Halbert RJ, Legorreta AP. Compliance with US asthma management guidelines and specialty care: a regional variation or national concern? *J Eval Clin Pract* 1999;5(2):213-21.
218. Picado C, Montserrat JM, de Pablo J, Plaza V, Agusti-Vidal A. Predisposing factors to death after recovery from a life-threatening asthmatic attack. *J Asthma* 1989;26(4):231-6.
219. Bosley CM, Fosbury JA, Cochrane GM. The psychological factors associated with poor compliance with treatment in asthma. *Eur Respir J* 1995;8(6):899-904.
220. Spector S. Noncompliance with asthma therapy: are there solutions? *J Asthma* 2000;37(5):381-8.
221. Abdulwadud O, Abramson M, Forbes A, James A, Light L, Thien F *et al.* Attendance at an asthma educational intervention: characteristics of participants and non-participants. *Respir Med* 1997;91(9):524-9.
222. Williamson J, Chopin J. Adverse reactions to prescribed drugs in the elderly: a multicentre investigation. *Age Ageing* 1980;9(2):73-80.
223. Chambers CV, Markson L, Diamond JJ, Lasch L, Berger M. Health beliefs and compliance with inhaled corticosteroids by asthmatic patients in primary care practices. *Respir Med* 1999;93(2):88-94.
224. George M, Freedman TG, Norfleet AL, Feldman HI, Apter AJ. Qualitative research-enhanced understanding of patients' beliefs: results of focus groups with low-income, urban, African American adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(5):967-73.
225. van Grunsven PM, van Schayck CP, van Deuveren M, van Herwaarden CL, Akkermans RP, van Weel C. Compliance during long-term treatment with fluticasone propionate in subjects with early signs of asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD): results of the detection, intervention, and monitoring program of COPD and asthma (DIMCA) Study. *J Asthma* 2000;37(3):225-34.
226. van Grunsven PM, van Schayck CP, van Kollenburg HJM, van Bosheide K, van den Hoogen HJM, Molema J *et al.* The role of "fear of corticosteroids" in nonparticipation in early intervention with inhaled corticosteroids in asthma and COPD in general practice. *Eur Respir J* 1998;11(5):1178-81.
227. van Ganse E, Hubloue I, Vincken W, Leufkens HGM, Gregoire J, Ernst P. Actual use of inhaled corticosteroids and risk of hospitalisation: a case-control study. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;51(6):449-54.
228. Scherer YK, Bruce S. Knowledge, attitudes, and self-efficacy and compliance with medical regimen, number of emergency department visits, and hospitalizations in adults with asthma. *Heart Lung* 2001;30(4):250-7.
229. Coutts JAP, Gibson NA, Paton JY. Measuring compliance with inhaled medication in asthma. *Arch Dis Child* 1992;67(3):332-3.
230. Mann M, Eliasson O, Patel K, ZuWallack R. A comparison of the effects of *bid* and *qid* dosing on compliance with inhaled flunisolide. *Chest* 1992;101(2):496-9.
231. Kruse W, Rampmaier J, Ullrich G, Weber E. Patterns of drug compliance with medications to be taken once and twice daily assessed by continuous electronic monitoring in primary care. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994;32(9):452-7.
232. Kelloway JS, Wyatt RA, Adlis SA. Comparison of patients' compliance with prescribed oral and inhaled asthma medications. *Arch Intern Med* 1994;154:1349-53.

233. Bukstein DA, Henk HJ, Luskin AT. A comparison of asthma-related expenditures for patients started on montelukast versus fluticasone propionate as monotherapy. *Clin Ther* 2001;23(9):1589-600.
234. van der Woude HJ, Aalbers R. Compliance with inhaled glucocorticoids and concomitant use of long-acting  $\beta_2$ -agonists. *Respir Med* 2001;95(5):404-7.
235. Pinto Pereira LM, Clement Y, Da Silva CK, McIntosh D, Simeon DT. Understanding and use of inhaler medication by asthmatics in specialty care in Trinidad: a study following development of Caribbean guidelines for asthma management and prevention. *Chest* 2002;121(6):1833-40.
236. Wraight JM, Cowan JO, Flannery EM, Town GI, Taylor DR. Adherence to asthma self-management plans with inhaled corticosteroid and oral prednisone: a descriptive analysis. *Respirology* 2002;7(2):133-9.
237. Jónasson G, Carlsen KH, Mowinckel P. Asthma drug adherence in a long term clinical trial. *Arch Dis Childhood* 2000;83(4):330-3.
238. Bender B, Milgrom H, Rand C. Nonadherence in asthmatic patients: is there a solution to the problem? *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79(3):177-86.
239. Williams SG, Schmidt DK, Redd SC, Storms W. Key clinical activities for quality asthma care. Recommendations of the national asthma education and prevention program. *MMWR Recomm Rep* 2003;52(RR-6):1-8.
240. Li JTC, Sheeler RD. Getting the most out of a 15-minute asthma visit. *J Respir Dis* 1997;18(2):135-41.
241. Schatz M, Rodriguez E, Falkoff R, Zeiger RS. The relationship of frequency of follow-up visits to asthma outcomes in patients with moderate persistent asthma. *J Asthma* 2003;40(1):49-53.
242. Sin DD, Bell NR, Svenson LW, Man SF. The impact of follow-up physician visits on emergency readmissions for patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Am J Med* 2002;112(2):120-5.
243. Chan-Yeung M, Malo JL. Occupational asthma. *N Engl J Med* 1995;333(2):107-12.
244. Venables KM, Chan-Yeung M. Occupational asthma. *Lancet* 1997;349(9063):1465-9.
245. Blanc PD, Toren K. How much adult asthma can be attributed to occupational factors? *Am J Med* 1999;107(6):580-7.
246. Johnson AR, Dimich-Ward HD, Manfreda J, Becklake MR, Ernst P, Sears MR *et al.* Occupational asthma in adults in six Canadian communities. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(6):2058-62.
247. Karjalainen A, Kurppa K, Martikainen R, Klaukka T, Karjalainen J. Work is related to a substantial portion of adult-onset asthma incidence in the Finnish population. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(4):565-8.
248. Paggiaro PL, Vagaggini B, Bacci E, Bancalari L, Carrara M, Di Franco A *et al.* Prognosis of occupational asthma. *Eur Respir J* 1994;7(4):761-7.
249. Chan-Yeung M, Malo J. Natural history of occupational asthma. In: Bernstein I, Chan-Yeung M, Malo J, Bernstein D, ed. *Asthma in the workplace*. New-York: Marcel Dekker; 1999. p. 129-44.
250. Pauli G, Kopferschmitt-Kubler M. Pronostic Medical. In: *L'asthme professionnel*. Paris: Margaux Orange; 1999. p. 523-36.
251. Cote J, Kennedy S, Chan-Yeung M. Outcome of patients with cedar asthma with continuous exposure<sup>1-3</sup>. *Am Rev Respir Dis* 1990;141(2):373-6.
252. Pisati G, Baruffini A, Zedda S. Toluene diisocyanate induced asthma: outcome according to persistence or cessation of exposure. *Br J Ind Med* 1993;50(1):60-4.
253. Moscato G, Dellabianca A, Perfetti L, Bramè B, Galdi E, Niniano R *et al.* Occupational asthma: a longitudinal study on the clinical and socioeconomic outcome after diagnosis. *Chest* 1999;115(1):249-56.

254. Merget R, Schulte A, Gebler A, Breitstadt R, Kulzer R, Berndt ED *et al.* Outcome of occupational asthma due to platinum salts after transferral to low-exposure areas. *Int Arch Occup Environ Health* 1999;72(1):33-9.
255. Drexler H, Schaller KH, Nielsen J, Weber A, Weihrauch M, Welinder H *et al.* Efficacy of measures of hygiene in workers sensitised to acid anhydrides and the influence of selection bias on the results. *Occup Environ Med* 1999;56(3):202-5.
256. Vandenplas O, Jamart J, Delwiche J, Evrard G, Larbanois A. Occupational asthma caused by natural rubber latex: outcome according to cessation or reduction of exposure. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(1):125-30.
257. Ameille J, Pairon JC, Bayeux MC, Brochard P, Choudat D, Conso F *et al.* Consequences of occupational asthma on employment and financial status: a follow-up study. *Eur Respir J* 1997;10(1):55-8.
258. Jaakkola JJK, Piipari R, Jaakkola MS. Occupation and asthma: a population-based incident case-control study. *Am J Epidemiol* 2003;158(10):981-7.
259. Torén K. Self reported rate of occupational asthma in Sweden 1990-2. *Occup Environ Med* 1996;53:757-61.
260. Baur X, Degens P, Weber K. Occupational obstructive airway diseases in Germany. *Am J Ind Med* 1998;33:454-62.
261. Meyer JD, Holt DL, Cherry NM, McDonald JC. SWORD '98: surveillance of work-related and occupational respiratory disease in the UK. *Occup Med* 1999;49(8):485-9.
262. Gannon P, Burge PS. The SHIELD scheme in the West Midlands Region, United Kingdom. *Br J Ind Med* 1993;50:791-6.
263. Meredith S, Nordman H. Occupational asthma: measures of frequency from four countries. *Thorax* 1996;51:435-40.
264. Rosenman K, Reilly M, Kalinowski D. A state-based surveillance system for work-related asthma. *J Occup Environ Med* 1997;39(5):415-25.
265. Innocenti A. [Occupational asthma: considerations on epidemiology and criteria of damage evaluation]. *Med Lav* 1997;88:3-12.
266. Ameille J, Pauli G, Calastreng-Crinquand A, Vervloët D, Iwatsubo Y, Popin E *et al.* Reported incidence of occupational asthma in France, 1996-99: the ONAP programme. *Occup Environ Med* 2003;60(2):136-41.
267. Malo JL, Cartier A, Ghezze H, Lafrance M, McCants M, Lehrer SB. Patterns of improvement in spirometry, bronchial hyperresponsiveness, and specific IgE antibody levels after cessation of exposure in occupational asthma caused by snow-crab processing. *Am Rev Respir Dis* 1988;138(4):807-12.
268. Perfetti L, Cartier A, Ghezze H, Gautrin D, Malo JL. Follow-up of occupational asthma after removal from or diminution of exposure to the responsible agent: relevance of the length of the interval from cessation of exposure. *Chest* 1998;114(2):398-403.
269. Lemièrre C, Cartier A, Malo JL, Lehrer SB. Persistent specific bronchial reactivity to occupational agents in workers with normal nonspecific bronchial reactivity. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(3 Pt 1):976-80.
270. Guidelines for the evaluation of impairment/disability in patients with asthma. American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(4):1056-61.
271. Malo JL, Dewitte JD, Cartier A, Ghezze H, L'Archevêque J, Boulet LP *et al.* Le système d'indemnisation pour asthme professionnel. Description, efficacité et coûts. *Rev Mal Respir* 1993;10(4):313-23.
272. Ameille J, Choudat D, Dewitte JD, Faucon D, Letourneux M, Pairon J *et al.* Reconnaissance et réparation des asthmes professionnels. *Arch mal prof méd trav* 2000;61(8):568-73.
273. Muñoz X, Cruz MJ, Orriols R, Bravo C, Espuga M, Morell F. Occupational asthma

- due to persulfate salts: diagnosis and follow-up. *Chest* 2003;123(6):2124-9.
274. Ross DJ, McDonald JC. Health and employment after a diagnosis of occupational asthma: a descriptive study. *Occup Med* 1998;48(4):219-25.
275. Górski P, Kolacinska B, Wittczak T. Analysis of the clinical state of patients with occupational asthma following cessation of exposure to allergens. *Occup Med* 1999;49(5):285-9.
276. Padoan M, Pozzato V, Simoni M, Zedda L, Milan G, Bononi I *et al.* Long-term follow-up of toluene diisocyanate-induced asthma. *Eur Respir J* 2003;21(4):637-40.
277. Fourgaut G, Popin E, Kopferschmitt MC, Newinger G, Pauli G. L'asthme à la farine : étude clinique de 27 cas (nécessité d'un algorithme décisionnel). *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2002;42(7):633-9.
278. Park HS, Lee SK, Kim HY, Nahm DH, Kim SS. Specific immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to toluene diisocyanate-human serum albumin conjugate: useful markers for predicting long-term prognosis in toluene diisocyanate-induced asthma. *Clin Exp Allergy* 2002;32(4):551-5.
279. Sorgdrager B, de Looft A, Pal T, Van Dijk F, De Monchy J. Factors affecting FEV<sub>1</sub> in workers with potroom asthma after their removal from exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 2001;74(1):55-8.
280. Pal TM, De Monchy JGR, Groothoff JW, Post D. Follow up investigation of workers in synthetic fibre plants with humidifier disease and work related asthma. *Occup Environ Med* 1999;56(6):403-10.
281. Gassert TH, Hu H, Kelsey KT, Christiani DC. Long-term health and employment outcomes of occupational asthma and their determinants. *J Occup Environ Med* 1998;40(5):481-91.
282. Barker RD, Harris JM, Welch JA, Venables KM, Newman Taylor AJ. Occupational asthma caused by tetrachlorophthalic anhydride: a 12-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(6 Pt 1):717-9.
283. Gannon PFG, Weir DC, Robertson AS, Burge PS. Health, employment, and financial outcomes in workers with occupational asthma. *Br J Ind Med* 1993;50(6):491-6.
284. Joly N, Ameille J. Maladie professionnelle : comment préserver l'emploi. *Rev Prat (MG)* 2002;16(578):934-7.
285. Nunn A, Gregg I. New regression equations for predicting peak expiratory flow in adults. *BMJ* 1989;298:1068-70.
286. American Thoracic Society. Standardization of Spirometry, 1994 Update. *Am J respir Crit Care Med* 1995;152(3):1107-36.
287. Quanjer PH, Lebowitz MD, Gregg I, Miller MR, Pedersen OF. Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a working party of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1997;10(24 Suppl):2S-8S.
288. Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library. Issue 2. Oxford: Update Software; 2003.*
289. D'Alonzo G, Steinijs V, Keller A. Measurements of morning and evening airflow grossly underestimate the circadian variability of FEV<sub>1</sub> and peak expiratory flow rate in asthma. *Am J respir Crit Care Med* 1995;152(3):1097-9.
290. Reddel H, Jenkins C, Woolcock A. Diurnal variability: time to change asthma guidelines? *BMJ* 1999; 319(7201):45-7.
291. Weitzenblum E. L'exploration fonctionnelle respiratoire en pneumologie. Paris : Margaux Orange; 2004.
292. West J, trad. Seigneur F. Physiopathologie respiratoire. Paris: Éd Pradel; 1989.
293. Enright PL, Lebowitz MD, Cockcroft DW. Physiologic measures: pulmonary function tests. *Asthma outcome. Am J respir Crit Care Med* 1994;149(2 Pt 2):S9-18.
294. Barbier R. Pourquoi, quand, comment prescrire des EFR ? Paris: Laboratoire Boehringer Ingelheim; 1998.

295. Woolcock AJ, Rebeck AS, Cade JF, Read J. Lung volume changes in asthma measured concurrently by two methods. *Am Rev Respir Dis* 1971;104(5):703-9.
296. O'Byrne PM, Imman MD. Airway hyperresponsiveness. *Chest* 2003;123:411S-16S.