

PRISE EN CHARGE AU LONG COURS DE L'ASTHMATIQUE

*Alain DIDIER**

L'asthme est une maladie fréquente qui touche environ 7 à 8 % de la population dans les pays industrialisés. La morbidité due à l'asthme a augmenté ces dernières années et cette tendance est retrouvée dans tous les groupes d'âge. Par ailleurs, l'asthme modifie la vie sociale des patients et joue un rôle majeur dans l'absentéisme scolaire ou professionnel.

Curieusement, ces faits sont observés à un moment où la physiopathologie de la maladie est de mieux en mieux comprise et alors que, depuis quelques années, les médecins disposent de nouvelles armes thérapeutiques théoriquement beaucoup plus efficaces que dans le passé. Ceci suggère que dans l'ensemble, les patients asthmatiques sont soit insuffisamment traités, soit traités de façon inadéquate. Ces constatations ont conduit en 1992 à l'élaboration de recommandations internationales de prise en charge de la maladie à l'initiative du National Heart Lung and Blood Institute (Bethesda, USA) qui a réuni 18 experts de différents pays. Ces recommandations ont été par la suite régulièrement remises à jour, largement diffusées et publiées dans plusieurs revues internationales y compris en langue française (1).

I - BASES DE LA PRISE EN CHARGE DE L'ASTHMATIQUE

A) Les connaissances physiopathologiques de la maladie: l'Asthme est une maladie inflammatoire chronique des bronches

Les crises d'asthme ne représentent que la partie visible de l'iceberg. L'asthme est en effet une maladie respiratoire chronique caractérisée par la présence entre les crises d'une inflammation persistante des voies aériennes. Cette inflammation est liée à un afflux au niveau de la lumière bronchique de différentes cellules (notamment des éosinophiles) et à des phénomènes œdémateux bronchiques secondaires à une hyperperméabilité des vaisseaux de la paroi des voies aériennes. Elle s'associe à un spasme plus ou moins permanent du muscle lisse bronchique qui s'intensifie lors des crises.

* Service de Pneumologie et d'Allergologie, CHR Rangueil, 31403 Toulouse

Cette inflammation chronique est responsable d'une aggravation de l'hyperréactivité bronchique naturelle de l'asthmatique et le plus souvent d'une obstruction persistante en intercritique.

En pratique, l'hyperréactivité bronchique va se traduire par une instabilité du calibre bronchique en réponse à des agressions parfois minimes. Ces variations peuvent être symptomatiques (crises d'asthme), mais elles sont aussi, assez souvent, infracliniques et peuvent alors être révélées par la surveillance monitorisée du débit de pointe par le débitmètre de pointe.

L'obstruction bronchique intercritique lorsqu'elle existe sera aisément dépistée et évaluée par la spirométrie et/ou la mesure des boucles débit-volumes.

Le traitement de l'asthme aura donc pour but non seulement de faire disparaître les crises d'asthme mais aussi de normaliser la fonction ventilatoire en agissant en profondeur sur l'inflammation bronchique. L'amélioration de l'inflammation bronchique permet de diminuer l'intensité de l'hyperréactivité bronchique.

B) Les médicaments de l'asthme:

Ils peuvent être séparés en deux grandes catégories : **les bronchodilatateurs et les traitements anti-inflammatoires**

□ LES BRONCHODILATATEURS

1- Les bêta-mimétiques sont de loin les bronchodilatateurs les plus efficaces. Ils entraînent une bronchodilatation en relâchant le muscle lisse bronchique par action sur le récepteur bêta des voies aériennes. Les récepteurs bronchiques étant exclusivement des bêta2-récepteurs, seuls les dérivés bêta2 sélectifs ont une indication dans l'asthme.

Administrés par voie inhalée, ils agissent rapidement en quelques minutes mais leur durée d'action, en moyenne 6 heures, nécessite des administrations répétées au cours de la journée. Dans ce domaine comme dans celui des effets secondaires, il y a peu de différences entre les divers bêta2-mimétiques actuellement commercialisés : fénotérol (Bérotec*), salbutamol (Ventoline*), terbutaline (Bricanyl*), pirbutérol (Maxair*). Les bêta2-mimétiques à courte durée d'action sont présentés sous forme d'aérosols-doseurs (spray), de système d'inhalation de poudre sèche (système diskhaler ou système turbuhaler), de système auto-déclenchant (autohaler) ou de présentation pour nébulisation (salbutamol et terbutaline). Certains bêta2-mimétiques de courte durée d'action comme le salbutamol et la terbutaline existent également en préparation orale. Cette forme doit être réservée aux patients réellement incapables d'utiliser leur spray car l'efficacité de la voie orale n'est pas supérieure à la voie inhalée et elle s'accompagne d'une augmentation des effets secondaires.

Les formes injectables (terbutaline et salbutamol) sont très utiles dans le traitement des crises. Elles n'ont pas de place dans le traitement de fond.

Récemment ont été commercialisés des **bêta2-mimétiques inhalés à longue durée d'action**. Ces deux molécules le salmétérol (Sérévent*) et le formotérol (Foradil*) se caractérisent par une bronchodilatation prolongée se poursuivant au moins jusqu'à la douzième heure et autorisant donc un traitement bi-quotidien. Ils sont commercialisés sous forme de spray ou de poudre sèche (système diskus) pour le salmétérol et sous forme de poudre sèche avec dispositif d'inhalation spécifique pour le formotérol. L'action bronchodilatatrice du salmétérol n'apparaît qu'après 25 à 30 minutes alors que le formotérol a une action bronchodilatatrice rapide apparaissant en quelques minutes comme avec les bêta2-mimétiques classiques.

Il existe également un bêta2-mimétique longue durée d'action disponible en comprimé, le bambutérol (Oxéol*) qui peut être utile dans le traitement de fond de la maladie chez les patients ayant des difficultés à utiliser la voie inhalée.

Les effets secondaires des bêta2-mimétiques sont généralement mineurs avec les formes en spray. Ils sont liés à la stimulation des récepteurs bêta : tremblements, tachycardie, palpitations. Ils sont surtout observés en début de traitement mais s'estompent généralement lors d'une utilisation régulière. Une hypokaliémie peut être observée aux fortes posologies y compris avec les formes inhalées.

2- La Théophylline. Il s'agit du médicament anti-asthmatique le plus ancien, utilisée depuis près de 50 ans dans le traitement de l'asthme. Elle exerce une action relaxante sur le muscle lisse par un mécanisme encore mal connu. Son activité bronchodilatatrice est moins rapide et moins puissante que celle des bêta2-mimétiques. Elle est inactive par voie inhalée et doit donc être administrée par voie orale ou injectable. Des formes retard à libération prolongée sont commercialisées. Elles permettent d'obtenir une bronchodilatation persistante sur l'ensemble du nyctémère avec deux prises quotidiennes.

Le problème majeur rencontré avec la théophylline est celui de la fréquence des effets secondaires avec au premier plan des troubles digestifs (nausées, vomissements). De nombreuses conditions physiopathologiques (âge, grossesse, tabagisme) et prescription médicamenteuses peuvent interférer avec la théophylline et en modifier les taux sériques dans un sens ou dans l'autre. Enfin, le risque de surdosage par auto-médication intempestive au cours d'une crise chez un patient traité par théophylline retard n'est pas nul, l'exposant alors à des complications graves (troubles du rythme cardiaque, convulsions).

Toutes ces raisons tendent à positionner la théophylline en deuxième ligne comme thérapeutique bronchodilatatrice d'appoint.

La posologie habituelle chez l'adulte est de 10 mg/kg/j répartis en deux prises.

3- Les anticholinergiques. Ils sont disponibles sous forme de spray (bromure d'oxytropium : Tersigat* ; bromure d'Ipratropium : Atrovent*) ou de présentation pour nébulisation. Ils entraînent une bronchodilatation en diminuant le tonus bronchoconstricteur cholinergique. Leur mode d'action est donc complémentaire de celui des bêta2-mimétiques. La bronchodilatation obtenue est moins rapide et moins importante qu'avec les bêta2-mimétiques mais sa durée est plus prolongée.

□ **LES ANTI-INFLAMMATOIRES BRONCHIQUES**

Leur prescription est justifiée par le rôle que joue l'inflammation bronchique chronique dans la pérennisation de la maladie.

1- Les corticoïdes

Leur effet anti-inflammatoire est bien connu. Leur utilisation au long cours se heurte toutefois au problème de leurs effets secondaires (ostéoporose, troubles cutanés, amyotrophie, hypertension, diabète...). A ce titre, le développement de corticoïdes inhalés fortement dosés représente le progrès le plus important dans le traitement de fond de l'asthme au cours de ces dix dernières années.

Actuellement, sont disponibles en France le dipropionate de béclométhasone (Bécotide 250*), le flunisolide (Bronilide 250*), le budésonide (Pulmicort 200 et 400*) et la fluticasone (Flixotide 250 et 500*). Ce dernier médicament, plus récemment commercialisé, aurait un effet anti-inflammatoire plus puissant et pourrait donc être particulièrement intéressant dans les formes les plus sévères de la maladie. Ces médicaments sont présentés sous forme d'aérosols doseurs en spray (Bécotide*, Bronilide*, Pulmicort*, Flixotide*) ou de poudre sèche (dispositif turbuhaler du Pulmicort*, diskus pour le flixotide*). Il existe, pour la béclométhasone, un dispositif auto-déclenché (Prolair*) et un système avec mini-chambre d'inhalation intégrée (Béclojet*)

Chez l'adulte des doses de l'ordre de 1500 à 2000 microgrammes/jour ne s'accompagnent généralement pas d'effet systémique. Des effets secondaires locaux à type de mycose bucco-pharyngée ou de dysphonie sont par contre relativement fréquents (10 à 15 % des cas). Ils peuvent être réduits par l'utilisation d'une chambre d'inhalation.

La corticothérapie générale per os ne s'adresse qu'aux patients non stabilisés par la corticothérapie inhalée à forte dose. Elle peut être prescrite, sans inconvénient en cure courte au cours d'un épisode de décompensation de la maladie asthmatique. Dans le traitement de fond, elle doit être réservée aux asthmes particulièrement sévères avec trouble ventilatoire obstructif important. La dose minimum efficace doit être alors recherchée. Prednisone et prednisolone

sont les dérivés habituellement utilisés. L'administration quotidienne en une prise unique matinale est préférable à la corticothérapie alternée parfois proposée dans le traitement d'autres maladies inflammatoires chroniques.

L'injection régulière intramusculaire d'un corticoïde retard est exceptionnellement nécessaire. Compte tenu des effets secondaires inacceptables de ces produits (amyotrophie, ostéoporose), la prescription en traitement de fond ne peut être envisagée qu'en toute dernière ligne après échec de toutes les autres thérapeutiques.

2- Les cromones

Il s'agit de deux molécules originales :

- le cromoglycate de sodium (*Lomudal**)
- et le nédocromil (*Tilade**).

Ces deux produits exercent une action stabilisante sur les cellules impliquées dans l'inflammation bronchique. Il s'agit d'une action purement locale qui ne s'accompagne pas de passage systémique. Elles ne peuvent donc être administrées que par voie inhalée. Les effets secondaires sont exceptionnels et toujours bénins (par exemple toux lors de la prise), même lors d'utilisation très prolongée. Le cromoglycate de sodium est d'autant plus efficace que l'inflammation bronchique est récente et favorisée par une cause allergique.

Le nédocromil aurait une action anti-inflammatoire plus large équivalente à des doses de l'ordre de 400 à 500 microgrammes de dipropionate de bécloéthasone.

3- Le kétotifène (*Zaditen**). Cette molécule dérivée d'un anti-histaminique a des propriétés anti-asthmatiques liées à un effet anti-inflammatoire bronchique encore incomplètement élucidé. Du fait de son administration par voie orale en prise unique, elle est surtout utilisée chez l'enfant.

II - LES GRANDS PRINCIPES DE LA PRISE EN CHARGE

1) Apprécier la gravité en fonction des paramètres cliniques (fréquence et gravité des crises) et des données de l'exploration fonctionnelle respiratoire. Des recommandations internationales ont permis d'établir une échelle de gravité (Tableau 1) permettant de regrouper les données cliniques et fonctionnelles respiratoires utiles à l'évaluation de la sévérité de la maladie.

2) Par l'information et l'éducation du patient obtenir sa coopération pour le traitement de sa maladie

3) Supprimer les facteurs d'aggravation : tabagisme, foyers infectieux chroniques ORL ou dentaires. Lorsqu'il existe un facteur étiologique allergique démontré, son éviction doit toujours être tentée et l'indication d'une désensibilisation spécifique discutée avec le spécialiste. Les traitements

médicamenteux potentiellement aggravants, notamment les bêta-bloquants sous toutes leurs formes seront proscrits.

4) Privilégier pour le traitement de fond les formes en spray. Ceci sous-entend une information et un apprentissage du malade qui devra être régulièrement vérifié lors de chaque consultation. Des alternatives au spray, comme les chambres d'inhalation ou l'utilisation de systèmes d'inhalation de poudre sèche peuvent être utiles chez les malades qui sont incapables de coordonner le déclenchement du spray et l'inspiration.

5) Prévoir les moyens de faire face aux crises aiguës

6) Assurer un suivi régulier et réévaluer régulièrement l'efficacité clinique et l'évolution spirométrique. En cas d'échec, avant de mettre en route une corticothérapie générale prolongée, vérifier l'observance et la prise correcte des aérosols-doseurs.

III - LES GRANDS SCHEMAS THERAPEUTIQUES

Les recommandations internationales ont permis de proposer des schémas thérapeutiques adaptés à chaque stade de sévérité (Tableau 1). L'objectif du traitement de fond est double : faire disparaître les symptômes de l'asthme, mais aussi, normaliser ou tout au moins optimiser et stabiliser la fonction ventilatoire.

Seuls les patients présentant un asthme léger ne nécessitent pas de traitement de fond et peuvent bénéficier de la prise épisodique d'un bêta2-mimétique inhalé lors de la survenue des symptômes. Dans tous les autres cas, l'indication d'un traitement de fond existe. La base de ce traitement de fond est l'utilisation régulière au minimum bi-quotidienne d'un anti-inflammatoire bronchique. Le choix de l'anti-inflammatoire (cromone ou corticoïde inhalé) et de sa posologie seront dictés par la gravité des signes cliniques. L'adjonction d'un bronchodilatateur au traitement de fond anti-inflammatoire doit être systématique dès que la posologie de corticoïdes inhalée dépasse 1000 microgrammes quotidiens. On privilégiera l'utilisation de bêta2 à longue durée d'action par voie inhalée compte tenu de leur peu d'effets secondaires et de leur grande efficacité.

Chez les patients incapables d'utiliser les sprays, la prescription d'une théophylline LA reste logique ou d'un bêta2-mimétique à libération prolongée par voie orale (terbutaline LP ou bambutérol).

Enfin, la corticothérapie par voie générale dans le traitement de fond ne doit être utilisée qu'en dernière extrémité une fois épuisées les autres solutions. La dose minimale efficace sera alors recherchée.

Dans tous les cas, il est conseillé de réserver la prise d'un bêta2-mimétique inhalé type salbutamol, terbutaline ou fénotérol à la demande, c'est à dire aux symptômes. La consommation hebdomadaire ou quotidienne de bêta2-

mimétiques permet en effet de mesurer l'efficacité du traitement de fond. Lorsque le traitement est efficace et le patient stabilisé, la consommation est minimale (nulle ou en tout cas ne dépassant pas 2 à 4 bouffées/jour). L'augmentation de la consommation de ce type de produit témoigne d'une déstabilisation de la maladie et doit conduire à renforcer le traitement de fond. Cette notion doit être apprise à l'asthmatique. Elle constitue l'un des premiers volets essentiels de l'éducation du patient.

Lorsque le traitement est efficace, il est logique, après une période d'équilibration de 2 à 3 mois d'essayer de simplifier les prises médicamenteuses. On favorisera la prise biquotidienne du traitement. Lorsque l'asthme reste stabilisé sur plusieurs mois, il est logique de tenter une désescalade médicamenteuse en diminuant ou supprimant d'abord les thérapeutiques bronchodilatatrices de longue durée d'action puis éventuellement les doses du traitement anti-inflammatoire. Ceci doit toujours être fait progressivement et sous contrôle des données cliniques mais aussi fonctionnelles respiratoires.

Références

1- Vaincre l'asthme. Stratégie globale pour la guidance de l'asthme et sa prévention. Rev fr Allergol 1996;6:546-739.

Tableau 1

LE PATIENT ASTHMATIQUE
STRATEGIES THERAPEUTIQUES
Recommandations Internationales 1992-1998

ASTHME INTERMITTENT

- moins d'1 crise par semaine
- moins de 2 réveils nocturnes par mois
- asymptomatique entre les crises
- exacerbations courtes
- D.E.P. > 80 %
- variabilité < 20 %



PALIER I

- ◆ B2 + inhalés à la demande
- ◆ B2 + ou cromoglycate avant effort ou exposition à un allergène

ASTHME PERSISTANT

- ASTHME LEGER

- plus d'1 crise par semaine
- moins d'1 crise par jour
- plus de 2 réveils nocturnes par mois
- asymptomatique entre les crises
- exacerbations prolongées
- D.E.P. > 80 %
- variabilité 20 à 30 %



PALIER II

- ◆ B2 + inhalés à la demande
- ◆ Prise régulière d'un anti-inflammatoire inhalé :
 - . cromoglycate
 - . nédocromil
 - . corticoïde 200 à 500 µg

- ASTHME MODERE

- tous les jours
- usage quotidien de B2+ inhalés
- plus d'1 crise nocturne/semaine
- retentissement sur l'activité diurne et le sommeil
- D.E.P. compris entre 60 et 80 %
- variabilité D.E.P. > 30 %



PALIER III

- ◆ corticoïde inhalé 800 à 2000 µg/j
- ◆ théophylline L.A. ou B2+ L.A. oral ou B2+ L.A. inhalé
- ◆ B2 + inhalés à la demande

- ASTHME SEVERE

- crises quotidiennes
- exacerbations fréquentes
- limitation des activités
- D.E.P. < 60 %
- variabilité > 30 %



PALIER IV

- ◆ corticoïde inhalé 800 à 2000 µg/j
- ◆ théophylline L.A. ou B2+ L.A. oral ou B2+ L.A. inhalé
- ◆ corticoïdes per os
- ◆ B2 + inhalés à la demande