

REVISION DES RECOMMANDATIONS « GINA » SUR L'ASTHME, ET « GOLD » SUR LA BPCO

En novembre 2006 ont été publiées les recommandations révisées de « GINA » (Global Initiative for Asthma) pour l'asthme, et de « GOLD » (Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease) pour la BPCO. Le présent article discute des principaux changements. En ce qui concerne l'asthme, l'attention est attirée sur les stades de l'asthme, les étapes du traitement et les médicaments anti-asthmatiques, en particulier sur l'usage correct des β_2 -mimétiques à longue durée d'action. En ce qui concerne la BPCO, les changements sont limités, et nous rappelons les recommandations sur l'usage des bronchodilatateurs et des corticostéroïdes à inhaler.

Les recommandations de GINA (*Global Initiative for Asthma*) de 2004 ont servi de référence à l'article sur le traitement médicamenteux de l'asthme chronique paru dans les Folia de novembre 2005. Les recommandations révisées de GINA sont parues en novembre 2006; elles peuvent être consultées sur www.ginasthma.com

Les recommandations de GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease*) de 2003 ont servi de référence à l'article sur le traitement médicamenteux de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) paru dans les Folia d'avril 2005 (avec courrier du lecteur dans les Folia d'août 2005). Les recommandations révisées de GOLD sont également parues en novembre 2006; elles peuvent être consultées sur www.goldcopd.com

Recommandations GINA 2006

Les recommandations GINA 2006 diffèrent de celles de 2004 sur certains points. Le présent article discute des principaux changements.

Les stades de l'asthme

Dans les recommandations 2004, la prise en charge de l'asthme était basée sur la gravité de l'asthme, faisant une distinction entre 4 stades : « asthme intermittent », « asthme léger persistant », « asthme modéré persistant » et « asthme

grave persistant »; le traitement d'entretien se faisait en fonction du stade. Un changement important dans les recommandations GINA 2006 est le fait que la prise en charge se base à présent sur le niveau de contrôle de l'asthme: en fonction d'un certain nombre de paramètres (symptômes diurnes et nocturnes, limitation des activités journalières, fonction pulmonaire et utilisation de bronchodilatateurs), l'état du patient est classifié comme « contrôlé », « partiellement contrôlé » ou « non contrôlé » (voir Tableau 1). Une telle classification reflète le fait que non seulement la gravité de l'affection, mais aussi la façon dont le patient réagit au traitement, sont des marqueurs importants de la gravité de l'asthme.

Les étapes du traitement

- En fonction du niveau de contrôle de l'asthme, une étape de traitement est déterminée pour chaque patient. En cas de changement dans le niveau de contrôle de l'asthme, le traitement est majoré ou diminué par étapes: lorsque l'asthme n'est pas suffisamment contrôlé, il convient de passer à l'étape suivante; lorsque l'asthme est bien contrôlé, on peut essayer de diminuer le traitement et de rechercher la plus faible dose du médicament qui soit efficace. Lors de l'instaura-

tion ou d'une modification du traitement d'entretien, une amélioration peut apparaître déjà après quelques jours, mais un effet optimal n'est généralement obtenu qu'après 3 à 4 mois. Il est dès lors recommandé, en concertation avec le patient, d'attendre environ 3 mois avant de modifier à nouveau le traitement d'entretien.

- Les recommandations révisées insistent sur le fait qu'une bronchoconstriction liée à l'effort et une augmentation de l'usage de bronchodilatateurs sont des marqueurs importants d'un contrôle insuffisant de l'asthme.

Les étapes de traitement chez les adultes et les enfants de plus de 5 ans sont mentionnées dans le Tableau 2. Chez les enfants de moins de 5 ans, les corticostéroïdes à inhaler constituent le traitement le mieux évalué, et des corticostéroïdes à inhaler à faibles doses représentent dès lors le premier choix lorsqu'un traitement d'entretien s'avère nécessaire.

Choix du médicament

Pour une discussion détaillée des médicaments, nous renvoyons aux Folia de novembre 2005. Cet article discute seulement des changements.

- *β2-mimétiques à longue durée d'action.* Dans les Folia de juin 2006, nous avons discuté du risque possible de bronchospasme sévère et d'augmentation de la mortalité consécutive à celui-ci lors de l'emploi de β2-mimétiques à longue durée d'action (formotérol, salmétérol). Ces avertissements étaient basés sur l'étude SMART avec le salmétérol (une étude randomisée, contrôlée par placebo interrompue prématurément en raison des constats mentionnés ci-dessus), et sont également repris dans les recommandations GINA 2006. En juin 2006, est parue en outre dans *Annals of Internal Medicine* [2006;144:904-12, avec un éditorial 936-7] une méta-analyse

d'études randomisées contrôlées par placebo, d'une durée d'au moins 3 mois, sur l'emploi de β2-mimétiques à longue durée d'action dans l'asthme; cette méta-analyse se base cependant surtout sur l'étude SMART (26.353 des 33.826 patients sont ceux de l'étude SMART). Cette méta-analyse, qui ne figure pas dans GINA 2006, renforce les doutes quant à l'innocuité des β2-mimétiques à longue durée d'action dans l'asthme. Malgré les critiques possibles concernant l'étude SMART [voir Folia de juin 2006], il est important, dans l'attente de données complémentaires éventuelles, d'utiliser correctement les β2-mimétiques à longue durée d'action.

- Les β2-mimétiques à longue durée d'action sont recommandés seulement en cas de contrôle insuffisant de l'asthme malgré un traitement par des corticostéroïdes à inhaler.
- Un traitement par un β2-mimétique à longue durée d'action doit toujours être associé à un traitement par un corticostéroïde à inhaler. Le corticostéroïde à inhaler ne peut pas être interrompu, même en cas d'amélioration des symptômes.
- D'après les recommandations GINA 2006, les β2-mimétiques à longue durée d'action restent chez les adultes le premier choix comme traitement adjuvant. Chez les enfants, ces médicaments ne sont pas considérés comme traitement adjuvant de premier choix étant donné que leur efficacité est moins bien étayée et en raison des doutes quant à leur innocuité; chez les enfants de moins de 5 ans, ils n'ont pas été suffisamment étudiés.
- Avec le salmétérol, l'effet apparaît lentement, et il ne peut pas être utilisé pour le traitement de symptômes aigus. Le formotérol agit toutefois plus rapidement et peut dès lors aussi être utilisé comme traitement d'appoint lorsque les symptômes l'exigent.

Il est dès lors possible pour les patients qui prennent l'association fixe de formotérol et de budésonide comme traitement d'entretien, d'utiliser cette association en cas de symptômes aigus.

- *Corticostéroïdes à inhaler.* Les doses équivalentes des différents corticostéroïdes à inhaler, tant chez l'adulte que chez l'enfant, ont été modifiées dans les recommandations GINA 2006. Le Tableau 3 reprend les doses équivalentes journalières chez l'enfant et l'adulte. On ne dispose pas toujours de preuves quant à un effet dépendant de la dose, et la réponse peut varier de façon importante d'un individu à l'autre. Il est dès lors important de toujours chercher la plus faible dose qui soit efficace, étant donné que des doses plus élevées augmentent le risque d'effets indésirables.

- *Omalizumab.* L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant anti-IgE pour injection sous-cutanée. Il est utilisé chez les patients souffrant d'asthme grave avec une hypersensibilité médiée par des IgE démontrée, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes à inhaler [voir Folia de juin 2006]. D'après un article récent paru dans *Drug and Therapeutics Bulletin* [2006;44:86-8], beaucoup de questions sur ce médicament restent sans réponse, entre autres en ce qui concerne son innocuité à long terme, son efficacité en terme de prévention des exacerbations, d'hospitalisation et du besoin en corticostéroïdes oraux, ainsi que les critères justifiant l'arrêt de l'omalizumab en l'absence d'un effet favorable.

- *Cromoglicite sodique.* Dans les recommandations de 2004, le cromoglicite sodique était proposé en monothérapie comme traitement d'entretien de second choix dans l'asthme léger persistant, tant chez l'enfant que chez l'adulte. Les recommandations révisées ne mentionnent

plus ce traitement pour l'adulte, et soulignent le rôle très limité du cromoglicite sodique dans le traitement de longue durée de l'asthme chez l'enfant.

Les recommandations de GOLD

Par rapport à ce que nous avons écrit dans les Folia d'avril 2005, les recommandations de GOLD 2006 n'apportent pas de changements importants.

Dans les recommandations de GOLD 2006, il est rappelé qu'il n'est pas prouvé qu'un traitement médicamenteux de la BPCO prévienne à long terme la diminution du volume expiratoire maximal pendant la première seconde (VEMS). L'arrêt du tabagisme est la seule mesure ayant apporté la preuve d'une amélioration du pronostic de ces patients. Deux grandes études sur les effets à long terme du traitement médicamenteux de la BPCO sont actuellement en cours: l'étude TORCH (effet de l'association de salmétérol et de fluticasone en inhalation sur la mortalité à 3 ans) et l'étude UPLIFT (effet du tiotropium en inhalation sur la diminution du VEMS à 4 ans).

Quelques remarques à propos du traitement médicamenteux de la BPCO.

- En ce qui concerne les bronchodilatateurs (β_2 -mimétiques, anticholinergiques), il a déjà été mentionné dans les recommandations de GOLD 2003 que l'administration régulière d'un bronchodilatateur est recommandée chez les patients atteints de BPCO modérément sévère à très sévère (stade II à IV). Dans GOLD 2006, il est clairement mentionné que lorsque ces patients présentent une dyspnée lors de leurs activités journalières malgré l'usage occasionnel (« as needed ») d'un bronchodilatateur à courte durée d'action, un bronchodilatateur à longue durée d'action (anticholinergique: tiotropium; β_2 -mimé-

tique: salmétérol, formotérol) est le traitement de premier choix. Aucun argument ne permet de préférer un bronchodilatateur à longue durée d'action à un autre. L'innocuité à long terme des bronchodilatateurs à longue durée d'action dans la BPCO n'est pas bien connue. Contrairement à ce qui est établi pour l'asthme, l'utilisation d'un bronchodilatateur à longue durée d'action (anticholinergique ou β_2 -mimétique) dans la BPCO ne doit pas être systématiquement associée à un corticostéroïde à inhaler. Une méta-analyse récente suggère que dans la BPCO, les anticholinergiques donnent de meilleurs résultats que les β_2 -mimétiques en terme de prévention des exacerbations et de la mortalité liée à la BPCO [J Gen Intern Med 2006;21:1011-9, avec un éditorial 1123-5].

- En ce qui concerne les corticostéroïdes à inhaler, les recommandations GOLD 2006 rappellent que leur place n'est pas clairement établie, et que leur effet est plus limité que dans l'asthme. Un corticostéroïde à inhaler a toutefois une place chez les patients atteints de BPCO sévère à très sévère (VEMS < 50 %) et présentant des exacerbations fréquentes. D'après GOLD (recommandations antérieures et révisées), on parle d'« exacerbations fréquentes » en présence de p.ex. 3 exacerbations dans les trois dernières années. Dans les recommandations de NICE, « fréquent » est décrit comme « 2 exacerbations ou plus par an » [voir Folia d'août 2005].

Note

- Nous avons reçu récemment plusieurs questions concernant l'emploi de la deprotine et du thiazinanium dans des affections respiratoires.

- La *deprotine*, un anticholinergique avec des propriétés antihistaminiques, était utilisée

antérieurement, et par certains encore actuellement, chez des jeunes enfants asthmatiques. Il n'existe pratiquement pas de données quant à l'efficacité de ce médicament, et en outre, des effets indésirables psychiques importants tels hallucinations, agitation, angoisse et troubles de la coordination ont été décrits. La deprotine n'est pas mentionnée dans les recommandations telles GINA 2006, et n'a pas de place dans la prise en charge de l'asthme chez l'enfant.

- Le *thiazinanium* (disponible antérieurement sous le nom de spécialité Multergan® sous forme d'ampoules pour administration intramusculaire), un dérivé de la phénothiazine avec des propriétés antihistaminiques et anticholinergiques, a été utilisé par certains dans les crises d'asthme et de BPCO. Le thiazinanium, comme les antihistaminiques en général, n'a pas de place dans la prise en charge de ces affections, étant donné le manque de données quant à son efficacité. Les antihistaminiques ne sont pas mentionnés dans les recommandations GINA 2006, ni dans les recommandations GOLD 2006.

- Les épisodes de wheezing se rencontrent fréquemment chez les jeunes enfants, et évoluent chez certains d'entre eux vers un wheezing persistant et de l'asthme. La question de savoir si la prise de corticostéroïdes à inhaler se justifie chez les enfants présentant des épisodes de wheezing reste controversée. Deux études randomisées contrôlées par placebo apportent des informations complémentaires à ce sujet.

- La première étude concernait des enfants âgés d'un mois dont la mère était asthmatique. Après un premier épisode de wheezing, un traitement par le corticostéroïde à inhaler budésonide ou un placebo a été administré pendant 2 semaines; ce traite-

ment fut ensuite répété à chaque épisode de wheezing, et ce pendant une période de 3 ans. Les résultats ont montré un effet favorable du budésonide sur les symptômes pendant les épisodes, mais le traitement n'a pas influencé l'évolution vers un wheezing persistant [New Engl J Med 2006;354:1998-2005, avec un éditorial 2058-60].

- L'autre étude portait sur des enfants âgés de 2 à 3 ans présentant un risque élevé d'asthme (sur base de critères tels la présence de wheezing ou d'une allergie). Ils ont reçu de manière continue pendant 2 ans le corticostéroïde à inhaler fluticasone ou un placebo. Le fluticasone entraînait bien un effet favorable sur les symptômes de wheezing pendant le traitement, mais au cours de l'année suivant l'arrêt du traitement, il n'y avait aucune différence par rapport au placebo en ce qui concerne le nombre de jours sans épisode, le nombre d'exacerbations ou la fonction pulmonaire [New Engl J Med 2006;354:1985-97, avec un éditorial 2058-60].

Certains enfants présentant des épisodes de wheezing peuvent donc probablement tirer un bénéfice symptomatique d'un traitement par des corticostéroïdes à inhaler, mais l'instauration d'un tel traitement dans l'espoir d'influencer

l'évolution vers le développement d'asthme ou la progression d'un éventuel asthme ultérieur n'a pas de sens; il convient, en outre, de tenir compte des effets indésirables.

Noms de spécialités (à inhaler; situation au 1/12/2006)

Anticholinergiques: à courte durée d'action: ipratropium (Atrovent®); à longue durée d'action: tiotropium (Spiriva®)

β2-mimétiques: à courte durée d'action: fénotérol (Berotec®), salbutamol (Airomir®, Docsalbuta®, Novolizer Salbutamol®, Ventolin®), terbutaline (Bricanyl®); à longue durée d'action: formotérol (Foradil®, Oxis®), salmétérol (Serevent®)

Associations d'un anticholinergique (à courte durée d'action) + un β2-mimétique (à courte durée d'action): ipratropium + salbutamol (Combivent®), ipratropium + fénotérol (Duovent®)

Corticostéroïdes: béclométhasone (Beclophar®, Qvar®), budésonide (Budesonide Easyhaler Sandoz®, Miflonide®, Novolizer Budesonide®, Pulmicort®), fluticasone (Flixotide®)

Associations d'un corticostéroïde + un β2-mimétique (à longue durée d'action): budésonide + formotérol (Symbicort®), fluticasone + salmétérol (Seretide®)

Antagonistes des récepteurs des leucotriènes: montélukast (Singulair®), zafirlukast (Accolate®, Resma®)

Omalizumab: Xolair®

Tableau 1. Critères de contrôle de l'asthme selon GINA 2006

	Contrôlé (toutes les caractéristiques sont présentes)	Partiellement contrôlé (1 ou 2 caractéristiques présentes sur une semaine) ou non contrôlé (≥ 3 caractéristiques présentes sur une semaine)
Symptômes diurnes	Max. 2 x par semaine	Plus de 2 x par semaine
Limitation des activités	Pas	Toute limitation
Symptômes nocturnes	Pas	Tout symptôme nocturne
Besoin en bronchodilatateurs	Max. 2 x par semaine	Plus de 2 x par semaine
Fonction pulmonaire (DEP ou VEMS)	Normale	< 80% de la valeur prédictive ou de la meilleure valeur personnelle
Exacerbations	Pas	Partiellement contrôlé: une ou plusieurs par an; non contrôlé: une par semaine

Tableau 2. Etapes du traitement en fonction du contrôle de l'asthme chez les adolescents et les enfants de plus de 5 ans selon GINA 2006 *

Etape 1	Etape 2	Etape 3	Etape 4	Etape 5
Pas de traitement d'entretien	<p>Premier choix : corticostéroïde à inhaler à faibles doses</p> <p>Deuxième choix: antagoniste des récepteurs des leucotriènes</p>	<p>Premier choix : corticostéroïde à inhaler à faibles doses plus β_2-mimétique à longue durée d'action</p> <p>Deuxième choix :</p> <ul style="list-style-type: none"> - soit corticostéroïde à inhaler à posologie moyennement élevée ou élevée - soit corticostéroïde à inhaler à faibles doses plus antagoniste des récepteurs des leucotriènes - soit corticostéroïde à inhaler à faibles doses plus théophylline à libération prolongée 	<p>Corticostéroïdes à inhaler à posologie moyennement élevée ou élevée plus β_2-mimétique à longue durée d'action</p> <p>Ajouter éventuellement:</p> <ul style="list-style-type: none"> - antagoniste des récepteurs des leucotriènes - et/ou théophylline à libération prolongée 	<p>Médicaments de l'étape 4 plus</p> <ul style="list-style-type: none"> - corticostéroïdes oraux (posologie la plus faible possible) - et/ou omalizumab

* Des changements dans le niveau de contrôle de l'asthme nécessitent de passer à une étape de traitement supérieure ou inférieure. En présence de symptômes, on utilise un β_2 -mimétique à inhaler à courte durée d'action (deuxième choix : anticholinergique à inhaler ou β_2 -mimétique à courte durée d'action par voie orale).

Tableau 3. Doses équivalentes des corticostéroïdes à inhaler selon GINA 2006

	Posologie journalière faible (μg)	Posologie journalière moyennement élevée (μg)	Posologie journalière élevée (μg)
Dipropionate de béclo méthasone			
- Adultes	200 – 500	> 500 – 1000	> 1000 – 2000
- Enfants	100 – 200	> 200 – 400	> 400
Budésonide			
- Adultes	200 – 400	> 400 – 800	> 800 – 1600
- Enfants	100 – 200	> 200 – 400	> 400
Fluticasone			
- Adultes	100 – 250	> 250 – 500	> 500 – 1000
- Enfants	100 – 200	> 200 – 500	> 500