

Le congrès de l'American Thoracic Society, qui fêtait son centième anniversaire cette année, constitue le plus grand rassemblement de spécialistes en soins aux malades en phase critique et en pneumologie. De nombreux sujets ont été abordés au cours de ce colloque, comme la bronchopneumopathie chronique obstructive, l'asthme et les soins intensifs.

Bronchopneumopathie chronique obstructive *l'association du tiotropium et du salmétérol*



Dr Piet Cornelissen

Chez les patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), l'association du tiotropium (Spiriva®) et du salmétérol (Serevent®) améliore davantage la fonction pulmonaire que chacun des deux médicaments pris seuls, a montré une étude néerlandaise. La bithérapie s'est révélée sûre et bien tolérée.

À mesure que la BPCO progresse, la prise d'un seul bronchodilatateur peut devenir insuffisante pour maîtriser les symp-

tômes de la maladie. Les lignes directrices recommandent alors le recours à deux bronchodilatateurs à longue durée d'action possédant des mécanismes d'action différents.

Le **Dr Jan van Noord**, du Atrium Medisch Centrum, aux Pays-Bas, et ses collègues ont donc étudié l'association d'un anticholinergique à action prolongée, le tiotropium, et d'un stimulant des récepteurs β_2 -adrénergiques à longue durée d'action, le salmétérol. Ils ont comparé l'effet de la bithérapie à celui de chacun des deux médicaments pris seuls.

L'étude, à double insu, financée par Boehringer Ingelheim – le fabricant du Spiriva –, comprenait 97 patients qui ont employé successivement quatre traitements, chaque fois pendant une période de six semaines :

• 18 µg de tiotropium, une fois par jour ;

- 50 µg de salmétérol, deux fois par jour (le matin et le soir) ;
- l'association tiotropium-salmétérol avec une seule dose de 50 µg de salmétérol (le matin) ;
- l'association tiotropium-salmétérol avec deux doses de 50 µg de salmétérol (le matin et le soir).

Les sujets, dont l'âge moyen était de 65 ans, souffraient de bronchopneumopathie depuis 12 ans en moyenne. À la fin de chaque période de six semaines, le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et la capacité vitale forcée (CVF) étaient mesurés régulièrement pendant 24 heures.

Résultats

Le traitement le plus efficace ? Les deux associations de tiotropium et de salmétérol se sont révélées meilleures que les deux médicaments pris seuls. Par exemple, l'amélioration moyenne du VEMS mesuré pendant 24 heures (corrige en fonction du centre, du patient dans le centre et de la période) par rapport aux valeurs du début de l'étude, était de :

- 70 ml pour le tiotropium ;
- 45 ml pour le salmétérol ;
- 142 ml pour l'association avec une dose de salmétérol ;
- 185 ml pour l'association avec deux doses de salmétérol.

Par ailleurs, peu de patients prenant une bithérapie se sont plaints de dyspnée : deux avec l'une des formules, un avec l'autre. Par contre, 12 sujets sous tiotropium et 13 sous salmétérol ont indiqué avoir eu de la difficulté à respirer.

Laquelle des associations évaluées est préférable ? Celle comprenant deux doses par jour de salmétérol augmentait davantage le VEMS et la CVF pendant la nuit. Cependant, elle ne s'est pas révélée plus efficace au cours de la journée.

Peut-être que les deux doses de salmétérol ne seraient pas nécessaires dans la bithérapie. « Nous devons vérifier si la petite amélioration de la fonction pulmo-

naire qu'elles permettent pendant la nuit est importante pour le patient. Pendant la journée, si le patient ressent de la dyspnée à cause de ses activités quotidiennes, il a besoin d'un maximum de bronchodilatation. La nuit, cependant, il est au lit », explique l'un des auteurs de l'étude, le **D^r Piet Cornelissen**, de Boehringer Ingelheim.

Les chercheurs se sont aussi penchés sur l'utilisation de médicaments de secours. « Il n'y a pas eu de différence entre les deux associations sur ce point, ni pendant le jour ni pendant la nuit. C'est une indication que l'association avec une dose de salmétérol par jour est une option à envisager. »

L'effet du tiotropium ajouté à une seule dose de salmétérol est intéressant. « Il semble que cette association prolonge l'action du salmétérol, explique le D^r Cornelissen. Durant la nuit, l'effet de la bithérapie était supérieur à celui du salmétérol absorbé seul, même si la posologie de ce dernier était de deux prises par jour. Cette association était de plus supérieure au tiotropium seul, entre autres en ce qui concerne les valeurs mesurées juste avant la prise de la dose suivante. Cela montre que la composante salmétérol de l'association était toujours efficace 24 heures après la dernière dose. »

L'étude néerlandaise ne portait toutefois que sur des mesures effectuées pendant 24 heures après six semaines de prise de médicaments. Bien des questions restent donc en suspens. « Nous devons étudier des points comme les exacerbations de la BPCO et la qualité de vie du patient », explique le D^r Cornelissen. Des essais cliniques comparatifs doivent donc maintenant être réalisés pendant une plus longue période de temps.

Une étude a déjà été faite avec un autre stimulant des récepteurs β_2 -adrénergiques à longue durée d'action, le formotérol (Foradil[®], Oxeze Turbuhaler[®]). Les résultats avaient montré que l'association du tiotropium et de ce médicament permettait, elle aussi, d'améliorer significativement plusieurs critères spirométriques par rapport à chacun des deux médicaments pris seuls.

Le prix d'un traitement d'un mois par le Spiriva, à raison de 18 µg, une fois par jour, est de quelque 50 \$. De son côté, une pompe de Serevent permettant la prise de 120 µg par jour pendant un mois coûte environ 67 \$. ☞



Étude TIPHON

tiotropium et qualité de vie

Photo : Emmanuèle Garnier



Dr André-Bernard Tonnel

Contrairement aux autres essais cliniques sur le tiotropium (Spiriva®), L'étude TIPHON avait pour premier critère de jugement l'amélioration de la qualité de vie des patients. Elle révèle que par rapport au placebo, le médicament permet à plus de sujets d'améliorer de quatre points leurs résultats du Questionnaire respiratoire Saint-Georges (QRSG),

ce qui signifie une augmentation cliniquement significative de la qualité de vie liée à la santé.

Menée en France, l'étude à double insu, financée par Boehringer Ingelheim et Pfizer, comptait 554 patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée. Âgés d'environ 65 ans en moyenne, ils souffraient de l'affection depuis en moyenne 8 ans. Pendant neuf mois, les participants hasardisés ont pris quotidiennement soit 18 µg de tiotropium, soit un placebo. Ils pouvaient aussi recourir à des corticostéroïdes par inhalation et à l'équivalent de moins de 10 mg de prednisone par jour.

Après neuf mois de traitement, les sujets ont passé le QRSG, qui mesure l'inconfort que provoquent les symptômes respiratoires, évalue l'effet de l'essoufflement sur la mobilité et les activités physiques et s'intéresse aux répercussions psychosociales de la maladie sur la vie quotidienne et le bien-être. Résultat : 23 % plus de patients prenant du tiotropium ont obtenu une amélioration de quatre points de leurs résultats du QRSG à la fin de l'étude. Ainsi, 59,1 % des sujets prenant le médicament et 48,2 % du groupe témoin ont eu une augmenta-

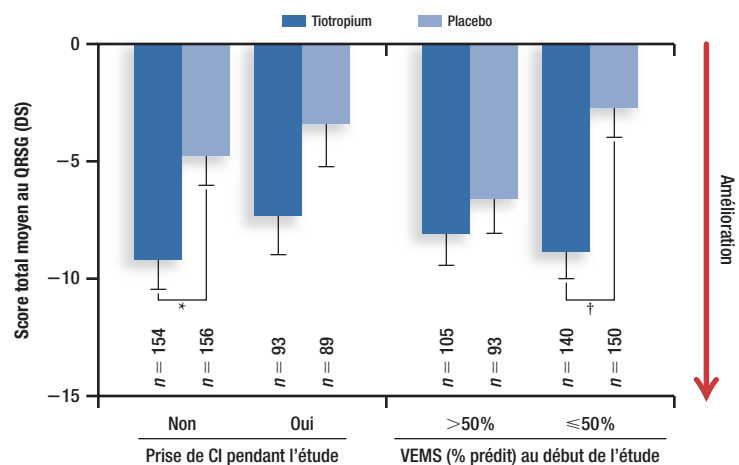
tion significative de leur qualité de vie liée à la santé.

L'analyse de certains sous-groupes apporte de nouvelles informations. « Une des données intéressantes est l'amélioration de la qualité de vie que les patients soient ou non sous corticostéroïdes », précise le Dr André-Bernard Tonnel, du Centre hospitalier régional et universitaire de Lille, en France, et chercheur principal de l'étude. Dans le groupe sous tiotropium, la qualité de vie augmentait significativement chez les patients ne prenant pas de corticostéroïdes, et tendait à s'accroître chez ceux qui y recouraient (*voir figure*).

L'action du tiotropium semblait, par ailleurs, plus prononcée chez les patients plus gravement atteints (*voir figure*). « On retrouve le même effet pour les associations fixes de médicaments. Elles ont un effet beaucoup plus intéressant dans les BPCO les plus graves », explique le chercheur.


Un autre questionnaire spécialement conçu en France pour l'étude TIPHON a également été testé sur des participants : le Questionnaire respiratoire

Figure. Changement moyen (DS) du score total au QRSG au bout de 9 mois, en fonction de la prise de corticostéroïdes par inhalation (CI) pendant l'essai et de la gravité de l'asthme au début de l'étude



* $P < 0,01$; † $P < 0,001$ par rapport au placebo

visuel simplifié (QRVS). Très court, il ne contient que huit questions qui portent sur l'essoufflement, les activités quotidiennes, la vie sociale, la qualité du sommeil, le plaisir, l'énergie ainsi que les inquiétudes sur la santé et la vie sexuelle. L'essai clinique montre que ses résultats correspondent à

ceux du QRSG qui est beaucoup plus fastidieux à passer. Le nouveau questionnaire n'a cependant pas encore été traduit en anglais, ni testé sur des patients anglophones. « S'il est validé, on peut penser qu'il sera distribué dans les cabinets des médecins généralistes », indique le P^r Tonnel. 

Patients dans un état critique mesurer à la fois la durée et l'importance de l'hyperglycémie

Photos: Emmanuèle Garnier



Dr Iain Mackenzie

Lorsqu'un patient se retrouve dans un état critique, sa concentration sanguine de glucose tend souvent à augmenter, même s'il n'était pas diabétique auparavant. Ce facteur n'est pas négligeable : il pourrait accroître le risque de mortalité et de morbidité. Chez les malades touchés par ce problème, il faut tenir compte à la fois de la durée et de l'intensité de l'hyperglycémie, révèle l'étude GLYCOGENIC réalisée par le Dr Iain Mackenzie, un médecin des soins intensifs de Cambridge, en Grande-Bretagne.

En 2001, en Belgique, la Dr^{re} Greet Van den Berghe et ses collègues montraient, dans un important essai clinique, qu'il était possible de réduire significativement le taux de mortalité et de morbidité des malades dans un état critique en maintenant leur glycémie en dessous de 6,1 mmol/l avec une perfusion intraveineuse d'insuline¹.

Mais de pareils résultats pouvaient-ils aussi être obtenus dans d'autres hôpitaux ? « Les chercheurs travaillaient dans un centre d'endocrinologie de réputation internationale et disposaient d'énormes ressources. En outre, leurs patients, hospitalisés à l'unité des soins intensifs chirurgicaux après avoir généralement subi une opération cardiaque ou thoracique,

avaient un faible taux de mortalité », explique le Dr Mackenzie.

Le spécialiste britannique et son équipe ont donc refait l'étude de la Dr^{re} Van den Berghe et comparé une maîtrise stricte de la glycémie – avec un objectif de 4 mmol/l à 6 mmol/l –, à la maîtrise habituelle – avec un objectif de 10 mmol/l à 11 mmol/l – chez des patients admis dans des unités de soins intensifs médicaux ou chirurgicaux. Les 240 participants hasardisés recevaient une perfusion d'insuline humaine soluble pour atteindre l'objectif visé dans leur groupe.

Mesurer la glycémie plusieurs fois par jour

L'essai clinique belge comportait toutefois une faiblesse : la mesure de la glycémie. « La Dr^{re} Van den Berghe n'utilisait, pour chaque patient, qu'une seule valeur de la concentration de glucose quotidienne, qui était prise le matin. Comment est-ce que cela peut refléter le taux de sucre d'une personne pendant 24 heures ? Nous avons donc tenté de trouver la meilleure manière d'estimer la glycémie d'un patient », explique le Dr Mackenzie.

En plus de la glycémie mesurée par le laboratoire dans le prélèvement sanguin du matin – comme dans l'étude de la Dr^{re} Van den Berghe –, les chercheurs britanniques ont demandé aux infirmières de mesurer régulièrement la concentration sanguine du glucose des sujets. Quand la glycémie du patient était instable, elles la prenaient toutes les heures en se servant d'une canule artérielle ou en effectuant un prélèvement capillaire. Lorsque le taux de glucose se stabilisait, l'intervalle entre les tests pouvait

1. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et coll. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1359-67.

aller jusqu'à quatre heures.

À partir des valeurs de glycémie recueillies, le D^r Mackenzie et ses collaborateurs ont analysé plusieurs facteurs chez les 163 sujets qui ont passé au moins 96 heures à l'unité des soins intensifs. Un seul paramètre était statistiquement différent entre les 105 patients qui avaient survécu à l'hospitalisation et les 58 qui étaient décédés : l'indice hyperglycémique. Un indice qui tient compte à la fois de la durée de l'hyperglycémie et de son intensité. Il représente la concentration moyenne de glucose au-dessus de 6 mmol/l pondérée dans le temps (voir figure).

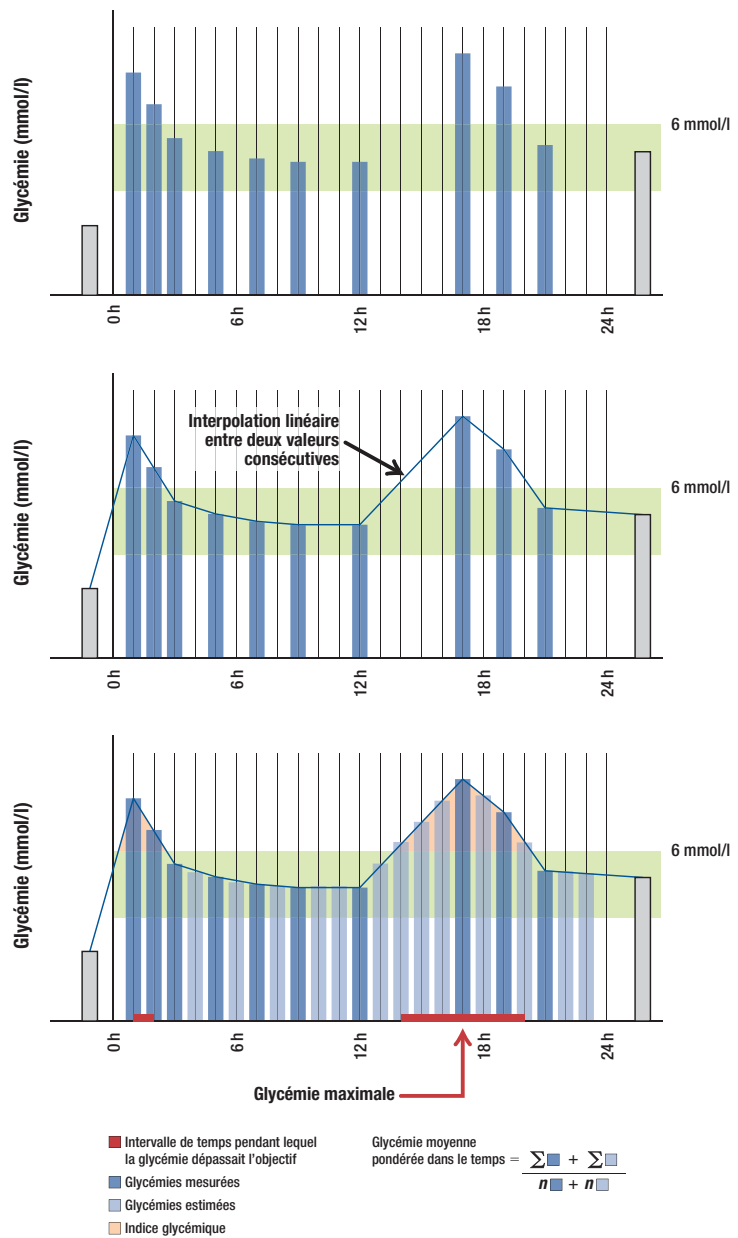
Les chercheurs ont également analysé quatre autres mesures qui ne se sont pas révélées significativement différentes entre les patients survivants et les sujets morts :

- la glycémie du matin mesurée par le laboratoire, comme dans l'étude belge ;
- la durée de l'hyperglycémie (la proportion de la journée où la concentration de glucose était supérieure à 6 mmol/l) ;
- l'intensité de l'hyperglycémie (la mesure quotidienne la plus élevée) ;
- la moyenne du taux sanguin de glucose pondérée dans le temps (où les mesures manquantes de la journée étaient estimées à partir de celles qui étaient disponibles) ;

L'indice glycémique constitue ainsi la mesure optimale de la maîtrise de la glycémie. Corollaire ? « Si l'on veut obtenir une maîtrise stricte de la glycémie, on doit faire beaucoup de tests sanguins », précise le D^r Mackenzie.

En ce qui concerne le lien qu'avait établi la D^{re} Van den Berghe entre le taux de mortalité et la diminution de la glycémie à l'aide d'une insulinothérapie intensive, le chercheur britannique n'a toutefois pas réussi à obtenir les mêmes résultats. « Entre le groupe qui a fait l'objet de l'intervention et le groupe témoin, il y a eu une diminution de 10 % du taux de mortalité à l'hôpital. Les

Figure



Dérivation des indices de régulation glycémique. Le graphique du haut contient dix mesures de la glycémie (colonnes bleues foncées) sur une période de 24 heures ainsi que les mesures uniques de la veille et du lendemain (colonnes grises). La zone verte représente l'objectif glycémique visé pour les patients du groupe d'intervention. Pour les heures où aucune donnée n'était disponible, la glycémie a été estimée en présumant que l'augmentation était linéaire afin de pouvoir calculer « l'intervalle de temps pendant lequel la glycémie dépassait l'objectif » (graphique du milieu), « l'indice glycémique » et « la glycémie moyenne pondérée dans le temps ».

données étaient presque statistiquement significatives, mais l'étude n'était pas assez puissante. »

Étude TELICAST

de la télithromycine contre les exacerbations de l'asthme

Photos: Emmanuèle Garnier



P^r Sebastian Jonhston

Des antibiotiques pour réduire les exacerbations aiguës de l'asthme ? L'étude TELICAST semble ouvrir une nouvelle avenue dans le traitement de ce problème. Ainsi, la prise de télithromycine (Ketek®) pendant 10 jours permettrait, mieux que le placebo, de réduire les symptômes d'asthme chez des patients en proie à une grave exacerbation aiguë, d'augmenter leur volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et d'accroître leur capacité vitale forcée à la fin du traitement.

L'auteur principal de l'étude, le P^r Sebastian Jonhston, de l'Imperial College London, en Angleterre, s'intéresse aux nouvelles voies de traitement des crises d'asthme. « Les exacerbations, qui constituent une cause importante de morbidité et de mortalité chez les patients asthmatiques, continuent à se produire malgré le traitement optimal actuel. Nous avons senti qu'il fallait une thérapie plus spécifique et plus efficace », explique le professeur qui s'est associé à des collègues d'autres pays et à un chercheur de Sanofi-Aventis pour mener ses recherches.

Les investigateurs ont suivi la filière microbiologique. Ils ont voulu étudier le rôle de deux agents pathogènes dans les exacerbations aiguës de l'asthme : *Chlamydia pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae*. Ils ont choisi comme antibiotique la télithromycine, un kétolide dont l'activité contre les deux bactéries atypiques a été prouvée *in vitro*. Le médicament est, par ailleurs, indiqué dans les exacerbations bactériennes aiguës de la bronchite chronique, les pneumonies extrahospitalières et les sinusites bactériennes.

Dans cette étude de six semaines, financée par Sanofi-Aventis, l'équipe du P^r Jonhston a recruté 278 patients asthmatiques moins de 24 heures après le déclenchement d'une exacerbation nécessitant un traitement médical immédiat. Les sujets, dont beaucoup venaient du Canada, étaient âgés en moyenne

de 39 ans, atteints de la maladie depuis en moyenne 15 ans et présentaient un asthme modéré, presque grave, au moment de leur exacerbation. Pendant 10 jours, les participants, distribués au hasard en deux groupes, ont pris quotidiennement soit 800 mg de télithromycine, soit un placebo en plus des traitements requis pour leur crise.

L'efficacité du traitement était évaluée par les mesures spirométriques et le score quotidien des symptômes et des activités à la fin du traitement. Chaque jour, les patients devaient inscrire dans leur journal, le degré de maîtrise de l'asthme – présence d'une respiration sifflante, de toux, d'essoufflement, d'un serrement de poitrine –, l'effet de l'affection sur leurs activités et leur débit expiratoire de pointe matinal. Après quatre et six semaines, l'état des patients était à nouveau analysé. « Nous voulions savoir si l'antibiotique avait un effet prolongé sur la maîtrise de l'asthme après l'exacerbation », précise le P^r Jonhston.

Une amélioration après 10 jours

La télithromycine a-t-elle été efficace ? « Naturellement, l'état des patients de chaque groupe s'est amélioré, parce qu'ils ont reçu dans les deux cas un traitement standard contre l'asthme. Cependant, le groupe prenant de la télithromycine a connu une amélioration significativement meilleure », précise le P^r Jonhston. À la fin de l'antibiothérapie, les chercheurs ont ainsi observé chez les sujets du groupe expérimental :

- **une plus grande diminution des symptômes par rapport au début de l'étude.** La baisse était de 51 % chez les participants prenant de la télithromycine contre seulement 29 % dans le groupe témoin. La différence est significative.
- **une plus grande augmentation du VEMS moyen.** Chez les sujets sous télithromycine, le volume expiratoire moyen par seconde s'est accru de 630 ml alors que l'accroissement n'était que de 340 ml dans le groupe témoin. L'amélioration, qui est substantielle, est statistiquement significative.

- ⊗ **une hausse significative du débit expiratoire de pointe, de la capacité vitale forcée et du débit maximal expiratoire.**
- ⊗ **une diminution plus rapide de 50 % des symptômes.** Chez les patients prenant le kétolide, la période de temps nécessaire pour réduire les symptômes de moitié était significativement moins longue que dans le groupe témoin, soit trois jours plutôt que cinq.
- ⊗ **une plus grande proportion de jours sans symptômes pendant le traitement.** Les participants recevant de la télithromycine n'ont pas eu de symptômes pendant 16 % de la période d'antibiothérapie. Ce pourcentage n'atteignait que 8 % dans le groupe témoin.
« Fait intéressant, au cours de la période de six semaines, le traitement par la télithromycine présentait encore un avantage significatif, ce qui semble indiquer que cette thérapie a des effets à plus long terme, en plus de traiter l'exacerbation

aiguë », précise le chercheur.

La télithromycine a-t-elle agi en éradiquant *Chlamydia pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae*? La présence de *C. pneumoniae* a été décelée chez 128 des 223 (57,3 %) patients qui pouvaient être testés. Le mycoplasme, par contre, a été retrouvé moins fréquemment. Les chercheurs ont tenté d'établir un lien entre les améliorations observées à la suite de l'antibiothérapie et la présence des bactéries atypiques. « Malheureusement, nous ne sommes pas parvenus à une conclusion claire », regrette le Pr Jonhston.

TELICAST reste néanmoins la première étude internationale, à double insu, à répartition aléatoire, avec recours à un placebo qui montre que l'administration d'un traitement antibiotique peut avoir des bienfaits importants chez des patients subissant une exacerbation aiguë de l'asthme. Un traitement de télithromycine à raison de 800 mg par jour pendant 10 jours coûte environ 44 dollars. 📖

Obésité et asthme un lien seulement chez les femmes



Dr Yue Chen

L'obésité accroît-elle le risque d'apparition de l'asthme? Plusieurs études ont montré un lien, en particulier chez les femmes. Cette association dépendrait-elle du sexe? Certaines données indiquent que ce ne serait le cas que lorsque les sujets indiquent eux-mêmes leur poids et leur taille. Qu'en est-il vraiment?

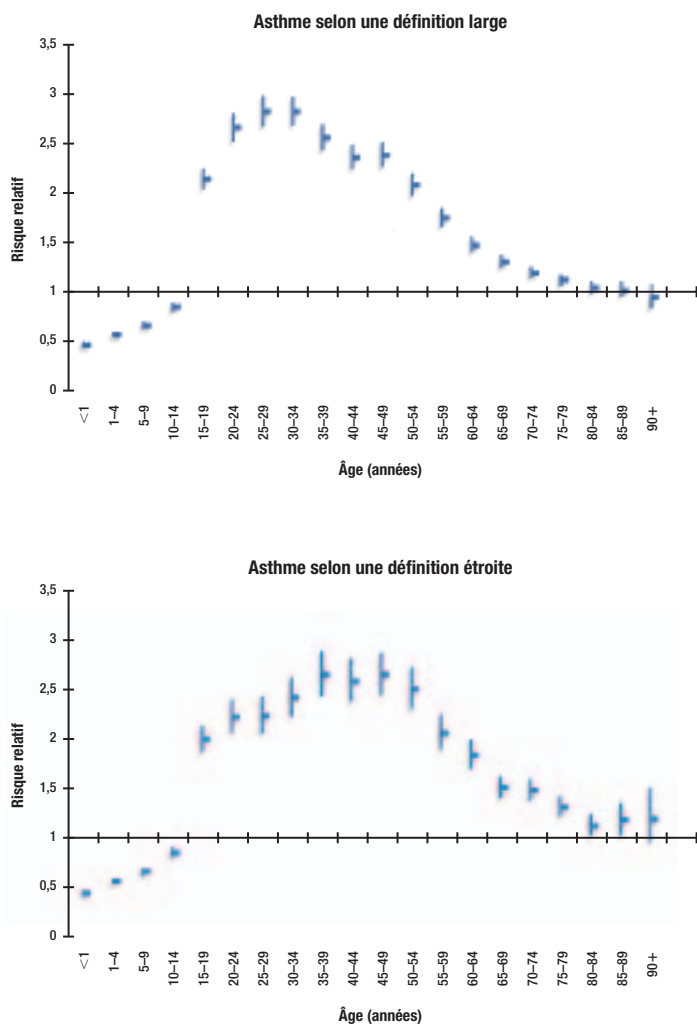
Le Dr Yue Chen, de l'Université d'Ottawa, et son équipe ont confirmé l'association entre obésité et asthme chez les femmes dans une étude menée sur des adultes chez qui ils ont mesuré eux-mêmes le poids, la taille et le tour

de taille. « Cette association avec les mesures anthropométriques était forte », indique le chercheur, dont les résultats seront bientôt publiés dans *Chest*.

Le Dr Chen et ses collaborateurs ont mené leur étude dans une petite ville de Saskatchewan, Humboldt. Cette localité compte 2057 adultes, dont 71 % ont participé à la recherche. Les chercheurs ont pris les mesures anthropométriques des participants et leur ont demandé si, au cours des 12 derniers mois, un clinicien leur avait dit qu'ils étaient atteints d'asthme ou si un médecin avait déjà diagnostiqué la maladie chez eux.

Les chercheurs se sont aperçus que chez les femmes, le pourcentage de sujets chez qui le diagnostic d'asthme a déjà été posé était deux fois plus important chez les participantes obèses (14,3 %) que chez celles de poids normal (6,7 %). En outre, le pourcentage de femmes récemment devenues asthmatiques était trois fois plus élevé chez les participantes obèses

Figure. Risque relatif d'hospitalisation pour asthme des femmes par rapport aux hommes



© Reproduit avec l'autorisation d'Elsevier : Chen Y et coll. Sex difference in hospitalization due to asthma in relation to age. *J Clin Epidemiol* 2003 ; 56 : 180-7.

que chez celles qui étaient minces (8,7 % contre 2,6). Ces données sont statistiquement significatives.

IMC	Diagnostic d'asthme	Diagnostic récent
< 25	6,7 %	2,6 %
25-29,9	8,9 %	6,8 %
> 30	14,3 %	8,7 %

Une fois les résultats pondérés en fonction de différents facteurs comme l'âge, les allergies respira-

toires, le fait de fumer, la présence d'animaux à la maison, la catégorie de revenu, etc., l'association entre l'obésité et l'asthme reste très importante.

On ne retrouve pas un tel lien chez les sujets de sexe masculin. Le pourcentage d'hommes chez qui un diagnostic d'asthme avait déjà été établi variait peu selon la catégorie d'indice de masse corporelle (IMC). Ce taux allait de 5,3 % à 6,4 %. Parmi les hommes obèses, seulement 1,9 % ont appris de leur médecin au cours de la dernière année qu'ils faisaient de l'asthme.

Un lien qui change avec le temps

Ainsi, le lien entre asthme et obésité ne se dessine que chez les femmes. « On ne connaît pas les mécanismes qui expliquent ces associations différentes », reconnaît le D^r Chen.

Le chercheur avait déjà noté que le sexe semblait être un facteur déterminant dans l'apparition de l'asthme. Dans une étude dont les résultats ont été publiés dans le *Journal of Clinical Epidemiology*, il avait analysé presque 300 000 dossiers de patients hospitalisés pour de l'asthme au Canada¹. « Avant 15 ans, les garçons risquent davantage d'être admis à l'hôpital à cause de l'asthme que les filles », explique le D^r Chen (voir figure). Par la suite, ce sont les femmes qui sont les plus susceptibles de l'être. « On peut se demander s'il n'y a pas une association différente entre les facteurs de risque et la prévalence des hospitalisations pour l'asthme, selon les groupes d'âge et le sexe. »

Au Canada, 8 % des adultes sont asthmatiques. Le lien avec l'obésité reste un élément potentiellement important : 57 % des hommes et 35 % des femmes ont un surplus de poids ou sont obèses. 🏠

1. Chen Y, Stewart P, Johansen H et coll. Sex difference in hospitalization due to asthma in relation to age. *Journal of Clinical Epidemiology* 2003 ; 56 : 180-7.

La couverture du congrès de l'American Thoracic Society a été possible grâce la contribution financière de Boehringer Ingelheim et de Pfizer.