

Asthme léger

des solutions pour réduire les doses de corticostéroïdes



Photo : Daniel Héon/HME-CUSM

Dr Ronald Olivenstein

Comment réduire la dose de corticostéroïdes en inhalation chez les patients dont l'asthme est léger et bien maîtrisé ? L'une des solutions : la remplacer par une association de fluticasone et de salmétérol (Advair Diskus) prise une fois par jour. Cette substitution n'augmente pas le risque de rechute,

a démontré un article publié dans le *New England Journal of Medicine*¹. Une autre possibilité : l'administration de montélukast (Singulair). Moins efficace que l'Advair, il permet cependant à la plupart des patients de bien maîtriser leur asthme.

Le Comité de recherche de l'American Lung Association, auteur de l'essai clinique, voulait étudier des traitements qui non seulement réduisent la dose de corticostéroïdes, mais ne demandent qu'une seule prise par jour. Pour mener à bien leurs travaux, les chercheurs ont d'abord évalué 1309 patients et en ont retenu 787 qui souffraient d'un asthme relativement léger (*tableau I*). Les sujets choisis sont ensuite entrés dans une phase de préinclusion : pendant de quatre à six semaines, ils ont pris 100 µg de fluticasone (Flovent Diskus), deux fois par jour.

L'étude à double insu, a finalement inclus les 500 sujets dont l'asthme était bien maîtrisé. Ils ont été répartis de manière aléatoire en trois groupes de quelque 165 patients (*figure*). Un premier a continué à prendre de la fluticasone deux fois par

Tableau I. Principaux critères d'inclusion

1. Pour la phase de préinclusion (prise de fluticasone de 4 à 6 semaines)

- ⊗ Diagnostic d'asthme
- ⊗ Âge : six ans et plus
- ⊗ VEMS de 60 % ou plus de la valeur prédite avant l'administration d'un bronchodilatateur
- ⊗ Réversibilité de l'obstruction des voies respiratoires de 12 % ou plus avec l'utilisation d'un agoniste des récepteurs β_2 -adrénergiques ou un test de provocation à la méthacholine produisant une diminution de 20 % du VEMS de 8 mg par millimètre ou moins au cours des deux dernières années

2. Pour l'étude

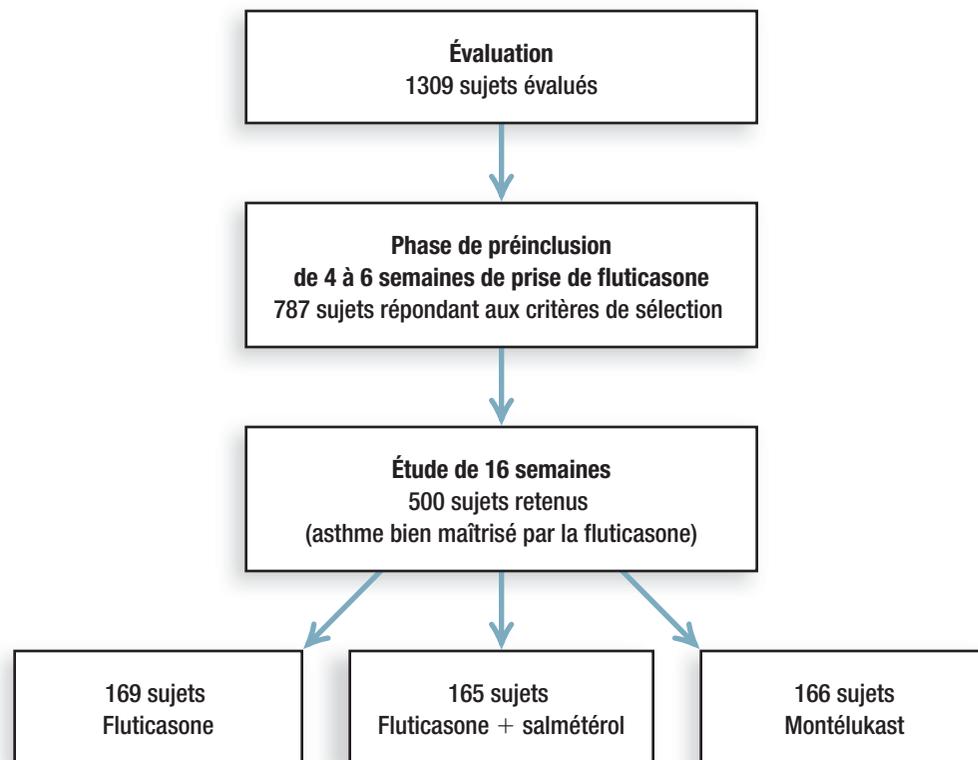
- ⊗ Une observance médicamenteuse adéquate (avoir rempli les cartes du journal quotidien d'au moins 10 des 14 derniers jours et pris le traitement de fluticasone pendant au moins 21 des 28 derniers jours)
- ⊗ Un VEMS d'au moins 80 % de la valeur prédite avant la bronchodilatation
- ⊗ Un score de moins de 1,5 dans le Questionnaire sur la maîtrise de l'asthme (échelle de 0 à 6, les valeurs les plus faibles indiquant un asthme moins grave)
- ⊗ Moins de 16 inhalations d'un agoniste des récepteurs β_2 -adrénergiques de secours par semaine pendant les deux dernières semaines (sauf pour l'exercice)
- ⊗ Absence de recours à des soins médicaux d'urgence pour l'asthme, à des corticostéroïdes pris par voie orale et à des médicaments contre l'asthme additionnels ; absence de hospitalisation pendant la période de préinclusion
- ⊗ L'absence de maladie fébrile au cours des 24 dernières heures

jour. Un deuxième a été traité par 5 mg (enfants) ou 10 mg (adultes) de montélukast chaque soir. Le troisième groupe devait prendre en fin de journée 100 µg de fluticasone et 50 µg de salmétérol dans un même inhalateur.

Le critère d'évaluation principal était l'échec du traitement : hospitalisation, visite médicale d'urgence, emploi de corticostéroïdes par voie orale ou intraveineuse, nécessité de recourir à des corticostéroïdes par inhalation en dehors de l'étude, diminution de plus de 20 % du volume

1. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 2027-39.

Figure. Déroulement de l'étude



expiratoire maximal par seconde (VEMS), réduction de plus de 35 % du débit expiratoire de pointe matinal pendant deux jours consécutifs, utilisation de 10 inhalations ou plus par jour d'un agoniste des récepteurs β_2 -adrénergiques de secours pendant deux jours consécutifs, arrêt du traitement demandé par le patient ou par le médecin.

Après seize semaines, le taux d'échec des patients qui avaient continué à prendre de la fluticasone était de 20 %, tout comme celui des sujets traités par l'association de fluticasone et de salmétérol. Par contre, chez les participants sous montélukast, le taux d'échec s'élevait à 30 % ($P = 0,03$ pour la comparaison avec les deux autres groupes). La cause de la moitié des échecs de traitement était une diminution de la VEMS de 20 % ou plus (tableau II).

Bien choisir les patients dont on change le traitement

« Les conclusions de l'étude s'appliquent à

une population très sélectionnée, souligne le D^r Ronald Olivenstein, directeur de la Clinique d'asthme à l'Institut thoracique de Montréal et directeur médical de cet Institut. Si l'on prend une population d'asthmatiques de façon aléatoire, comme ceux qui entrent dans le cabinet d'un omnipraticien, on ne sait pas d'avance s'ils correspondront aux sujets de l'étude. Seulement 500 des patients initialement évalués, soit un peu plus du tiers, ont participé à l'essai clinique. »

Comment procéder alors ? Il faut d'abord prescrire des corticostéroïdes en inhalation au patient pendant au moins un mois. Ce traitement a permis de bien maîtriser l'asthme de la majorité des participants au cours de la phase de préinclusion. Après cette période, la gravité de la maladie doit être vérifiée par un test de spirométrie. Les sujets de l'essai clinique présentaient un asthme très léger au moment où ils ont commencé l'un des trois traitements. Leur VEMS s'élevait en moyenne à quelque 92 %

Tableau II. Résultats

16 semaines	Patients dont le traitement a échoué	Journées sans asthme	Patients désirant continuer le traitement
⊗ Fluticasone (Flovent Diskus)	20,2 %	85,8 %	69,7 %
⊗ Fluticasone + salmétérol (Advair Diskus)	20,4 %	82,7 %	78,4 %
⊗ Montélukast (Singulair)	30,3 %	78,7 %	56,4 %

de la valeur prédite avant la prise d'un bronchodilatateur et à environ 99 % après. Le traitement par corticostéroïdes avait presque normalisé leur fonction pulmonaire.

Le choix du traitement est ensuite une question de préférence. Les trois solutions étudiées par les chercheurs fonctionnent. « La décision dépend du degré de stéroïdophobie du patient, de ce qui est le plus pratique ou permet la meilleure observance et des coûts », explique le D^r Olivenstein, qui enseigne à l'université McGill. En ce qui concerne le prix, le montélukast est le plus cher mensuellement (environ 80 \$ pour 30 comprimés de 10 mg), suivi de l'association fluticasone-salmétérol (quelque 95 \$ pour 60 doses de 100 µg-50 µg, donc pour deux mois) et de la fluticasone (environ 35 \$ pour 60 doses de 100 µg).

La bithérapie fluticasone-salmétérol a des avantages indéniables. Une seule administration par jour, une dose de corticostéroïdes réduite et une bonne maîtrise de l'asthme. Seul inconvénient, Santé Canada et la Food and Drug Administration américaine recommandent la prise d'Advair non pas une fois par jour, comme dans l'étude, mais deux fois par jour. Les chercheurs, pour leur part, ne se sont pas sentis tenus de suivre ces directives. Ils ont estimé qu'une seule administration quotidienne était suffisante puisque le médicament procure une bronchodilatation pendant 24 heures.

Les libertés à l'égard des recommandations officielles appellent quand même à la prudence. « Il faut s'assurer que le patient ressemble aux sujets de l'étude. S'il est un peu plus malade qu'on

ne le pense et qu'on lui donne un traitement qui n'est pas approuvé par les autorités médicales, il y a un risque d'exacerbations plus graves que celles qu'on avait envisagées », prévient le D^r Olivenstein. Lui-même ne prescrirait une monodose quotidienne d'Advair qu'aux patients dont le VEMS ne révèle qu'un asthme très léger.

Qu'en pensent les patients ?

Le montélukast est une autre solution envisageable, mais qui semble un peu moins performante. En effet, chez 30 % des patients, le traitement s'est soldé par un échec. « Il faut examiner de près ce que signifiait une rechute », nuance cependant le D^r Olivenstein. En ce qui concerne les exacerbations importantes qui nécessitent, par exemple, une visite aux urgences, un rendez-vous non prévu chez le médecin, le recours aux corticostéroïdes par voie orale ou intraveineuse, le montélukast était tout aussi efficace que les deux autres options. « Par contre, pour ce qui est des petites rechutes que révèlent les tests de capacité pulmonaire comme le VEMS ou le débit expiratoire de pointe, là on voit que les corticostéroïdes seuls ou en association étaient meilleurs. »

Le montélukast, qui présente des avantages uniques, reste cependant un traitement à considérer. Il peut parvenir à séduire les patients qui craignent les corticostéroïdes, ceux qui veulent un traitement par voie orale ou qui n'arrivent pas à se servir d'une pompe.

« Le fait que 30,3 % des patients du groupe qui

prenait du montélukast ont connu un échec du traitement signifie qu'environ 70 % continuaient à avoir une bonne maîtrise de l'asthme », soulignent de leur côté les chercheurs. En outre, le pourcentage de jours où les patients n'avaient pas de symptôme d'asthme était similaire dans les trois groupes. Les patients sous montélukast sont ainsi restés sans symptôme pendant 78,7 % des jours, ceux sous fluticasone durant 85,8 % et ceux recourant à l'association pendant 82,7 %.

L'autre solution possible : continuer le traitement par la fluticasone, qui permettrait à un grand nombre de patients de facilement maîtriser leur asthme. L'efficacité des corticostéroïdes n'est plus à prouver. Le D^r Olivenstein, pour sa part, préférerait utiliser le nouveau venu : le ciclésotide (Alvesco). Il a tous les avantages recherchés dans l'étude : il n'est pris qu'une fois par jour et donne moins d'effets indésirables buccaux comme la

dysphonie et la candidose que les autres stéroïdes. Coûtant environ 90 \$ pour 120 doses de 200 µg, il serait maintenant remboursé par le Régime d'assurance médicament du Québec.

Le pneumologue se demande, par ailleurs, si à la longue le montélukast et l'association de fluticasone et de salmétérol auront un effet anti-inflammatoire aussi important qu'un corticostéroïde seul. L'étude, qui n'a duré que seize semaines, laisse cette question en suspens. Les auteurs n'ont d'ailleurs pas effectué d'examen de crachats ou de biopsie pour comparer l'effet anti-inflammatoire des différents traitements.

Mais quel est le point de vue des patients ? Quels étaient les plus satisfaits ? À la fin de l'étude, 78,4 % des sujets prenant de la fluticasone et du salmétérol souhaitaient continuer leur traitement contre 69,7 % de ceux sous fluticasone seule et 56,4 % des participants traités par le montélukast. 📄

Quel traitement ont choisi les lecteurs du New England Journal of Medicine ?

Le *New England Journal of Medicine* a demandé à ses lecteurs quel traitement contre l'asthme ils choisiraient à la lumière des résultats de l'étude de l'American Lung Association¹ (voir p. 21) et de l'essai clinique BEST² (voir p. 25). La revue leur a présenté le cas d'une femme de 30 ans souffrant d'un asthme léger et persistant³. Elle prend 160 µg de béclométhasone en inhalation deux fois par jour, mais désire réduire ses doses, malgré la présence de symptômes d'asthme de temps à autre.

Quelque 6000 lecteurs de 113 pays (dont la moitié provenaient d'Amérique du Nord) ont répondu⁴.

Traitement choisi	Lecteurs dans le monde entier (n = 6085)	Lecteurs en Amérique du Nord (n = 2912)
Association d'un corticostéroïde et d'un agoniste des récepteurs β_2 à action prolongée dans un seul inhalateur une fois par jour, plus recours au besoin au salbutamol	38 %	32 %
Traitement au besoin de béclométhasone et de salbutamol en inhalation	37 %	36 %
Antagoniste des récepteurs des leukotriènes et emploi au besoin de salbutamol	25 %	32 %

1. The American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 2027-39.

2. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P et coll. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 2040-52.

3. Treatment of mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 2096-100.

4. Fredenburgh LE, Campion EW, Drazen JM. Mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2007 publié en ligne le 22 juin ou www.nejm.org.

Asthme léger une association stéroïdes-agonistes des récepteurs β_2 uniquement au besoin ?



D^r André Cartier

Peut-on remplacer l'administration biquotidienne de corticostéroïdes en inhalation par la prise au besoin d'une association de bécloéthasone et de salbutamol dans les cas d'asthme léger ? Cette solution de rechange serait aussi efficace que les stéroïdes, indique l'étude BEST, publiée dans le *New England*

*Journal of Medicine*¹. L'association a, par ailleurs, l'avantage de réduire les doses cumulatives de corticostéroïdes en inhalation.

Une nouvelle possibilité intéressante ? Le D^r André Cartier, pneumologue et chef du Service de médecine de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, reste perplexe devant l'emploi d'un stéroïde avec du salbutamol. « Les agonistes à action rapide sont moins efficaces que ceux à action prolongée. » L'étude n'a d'ailleurs rien pour le convaincre. « L'asthme des sujets n'y était pas bien maîtrisé. En effet, les participants étaient exempts de symptômes pendant seulement 60 % des jours. »

L'étude BEST, *Beclometasone plus Salbutamol Treatment*, ouvre cependant la voie à des perspectives nouvelles. La prise quotidienne de corticostéroïdes peut-elle être remplacée par un traitement au besoin ? Une association

performante comme le budénoïde et le formotérol (Symbicort) pourrait-elle n'être employée qu'à l'apparition des symptômes ? « Il serait intéressant de faire une étude pour voir si l'administration, au besoin, de Symbicort est aussi efficace que sa prise quotidienne. À l'occasion, je prescris cette nouvelle manière de prendre ce médicament », explique le D^r Cartier.

Prise moins importante de corticostéroïdes

L'étude BEST contient, malgré ses faiblesses, certaines données intéressantes. Réalisée par le D^r Alberto Papi et ses collaborateurs, elle s'est déroulée en Italie sur des patients souffrant d'un asthme léger de persistant à modéré. Elle a commencé par une phase de préinclusion. Pendant quatre semaines, 510 participants ont pris 250 µg de bécloéthasone en inhalation deux fois par jour et du salbutamol au besoin (*figure*). Les 466 sujets dont l'asthme était bien maîtrisé ont ensuite été distribués en quatre groupes devant prendre respectivement, à double insu (*tableau I*) :

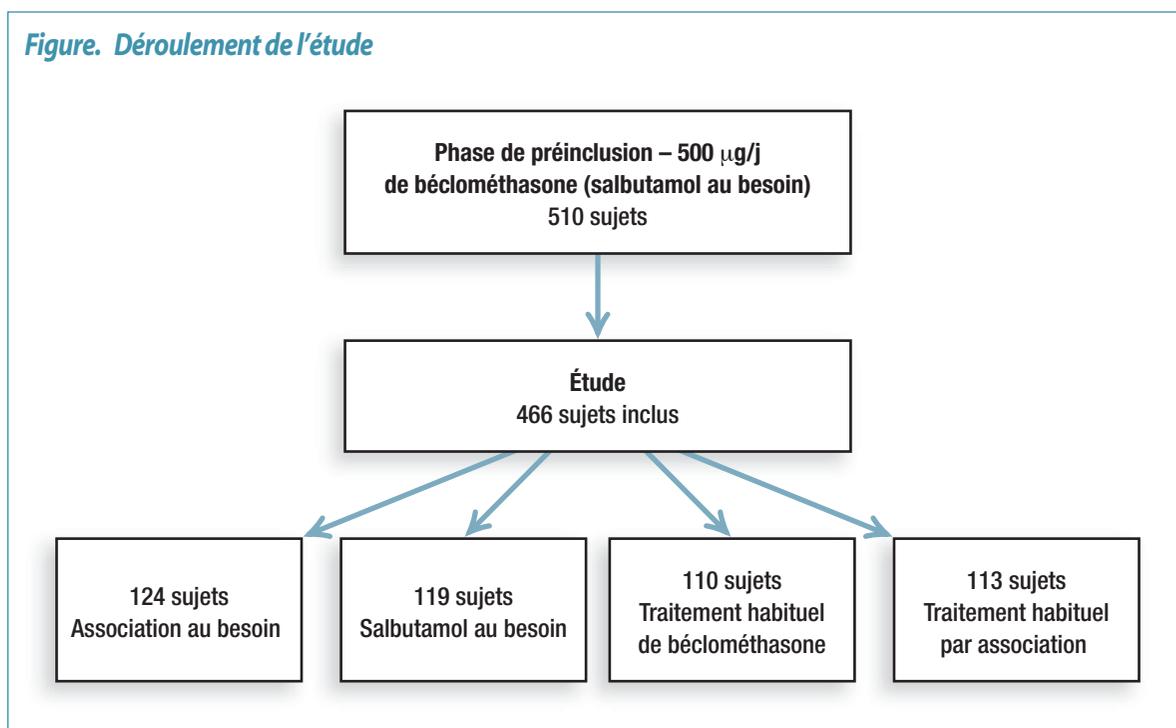
- ⊗ un placebo deux fois par jour, en plus de l'association bécloéthasone-salbutamol dans un seul inhalateur au besoin (produit non vendu au Canada) ;
- ⊗ un placebo deux fois par jour, en plus du salbutamol au besoin ;
- ⊗ de la bécloéthasone deux fois par jour, en plus du salbutamol au besoin ;
- ⊗ l'association bécloéthasone-salbutamol dans un seul inhalateur deux fois par jour, en plus du salbutamol au besoin.

Les patients, munis d'un débitmètre, devaient noter leur débit expiratoire de pointe matin et soir, mais aussi inscrire leurs symptômes d'asthme, le nombre de réveils nocturnes, leurs prises des médicaments de l'étude et le nombre d'inhalations des traitements de secours.

Au bout de six mois, le volume expiratoire maximal par seconde des participants s'élevait à 88 % de la valeur prédite. L'un des résultats les plus intéressants de l'étude est toutefois

1. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P et coll. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 2040-52.

Figure. Déroulement de l'étude



la comparaison du groupe prenant l'association béclométhasone-salbutamol au besoin et de celui recourant au traitement habituel de béclométhasone deux fois par jour. Dans les deux cas, le débit expiratoire maximal de pointe matinal moyen – critère d'évaluation principal – était similaire au cours des deux dernières semaines de l'étude (*tableau II*). Par contre, la dose cumulative de béclométhasone en inhalation chez les patients qui avaient reçu l'association béclométhasone-salbutamol au

besoin n'était que de 18 mg alors qu'elle s'élevait à 77 mg chez les participants traités quotidiennement par la béclométhasone ($P < 0,001$).

« Ces données semblent montrer que l'asthme léger persistant pourrait ne pas nécessiter le traitement habituel des corticostéroïdes en inhalation, mais plutôt seulement l'emploi au besoin d'un corticostéroïde en inhalation et d'un bronchodilatateur en inhalation, même si la dose de béclométhasone utilisée dans

Tableau I. Groupes de traitement

	Traitement deux fois par jour	Traitement au besoin
Traitement par association au besoin	Placebo	250 µg de béclométhasone/ 100 µg de salbutamol
Traitement par salbutamol au besoin	Placebo	100 µg de salbutamol
Traitement habituel de béclométhasone	250 µg de béclométhasone	100 µg de salbutamol
Traitement habituel par association	250 µg de béclométhasone/ 100 µg de salbutamol	100 µg de salbutamol

Tableau II. Quelques résultats de l'étude BEST*

	Débit expiratoire de pointe matinal (l/min)	Dose cumulative de béclométhasone en inhalation (mg)	Nombre d'exacerbations	Jours sans symptômes (%)
Béclométhasone/salbutamol au besoin	442,75	18,48	38 (dont aucune grave)	61,89
Salbutamol au besoin	428,52	ND	83 (dont 10 graves)	53,83
Béclométhasone 2 f.p.j. + salbutamol au besoin	433,08	76,97	33 (dont 4 graves)	60,21
Béclométhasone-salbutamol 2 f.p.j. + salbutamol au besoin	435,18	77,07	83 (dont 3 graves)	56,83

* Dans la méthode d'analyse employée, les données manquantes ont été remplacées par celles de la dernière observation (*last-observation-carried-forward analysis*).

notre étude était relativement élevée », concluent les auteurs de la recherche.

Un asthme mal maîtrisé

Les données de l'étude BEST sur les cas d'exacerbation de l'asthme sont troublantes. Surtout en ce qui concerne les groupes prenant du salbutamol seul ou en association. Au cours de l'essai clinique, il y a eu 237 cas d'aggravation de la maladie :

- 38 dans le groupe sous l'association béclométhasone-salbutamol au besoin ;
- 83 dans le groupe sous salbutamol au besoin ;
- 33 dans le groupe sous béclométhasone en prise biquotidienne ;
- 83 dans le groupe sous l'association béclométhasone-salbutamol prise deux fois par jour.

Devant ces résultats, les auteurs se sont interrogés sur l'utilité de la prise quotidienne d'un médicament comme le salbutamol. « Ces données semblent indiquer que le traitement habituel par un bronchodilatateur, en particulier à action rapide, n'est pas seulement inefficace – même quand il est pris en association avec des corticostéroïdes en inhalation – mais peut être

néfaste pour les patients atteints d'asthme léger. »

La faiblesse de l'étude apparaît cependant de manière évidente dans les données sur le nombre de jours sans symptômes. Ils constituaient :

- 62 % des jours avec l'association béclométhasone/salbutamol au besoin ;
- 54 % avec le salbutamol au besoin ;
- 60 % avec la béclométhasone prise quotidiennement ;
- 57 % avec l'association béclométhasone-salbutamol prise tous les jours.

« L'asthme des patients était mal maîtrisé, même chez ceux sous béclométhasone matin et soir, résume le D^r Cartier. Il aurait fallu qu'ils prennent aussi un agoniste des récepteurs β_2 à action prolongée pour augmenter le nombre de jours sans symptômes. »

L'étude a par ailleurs d'autres défauts, explique le professeur de clinique à l'Université de Montréal. La mesure uniquement du débit expiratoire de pointe matinal n'est pas suffisante comme critère de jugement principal pour bien évaluer l'efficacité d'un traitement contre l'asthme. On ne peut donc tirer de conclusions d'un tel essai clinique qui en plus portait sur un traitement qui n'est pas disponible au Canada. 📢

Bronchopneumopathie chronique

à la lumière de l'étude TORCH



D^{re} Manon Labrecque

À la fois intéressante et décevante l'étude TORCH (*Toward a Revolution in COPD Health*)¹. Intéressante, parce qu'elle montre que l'association de salmétérol et de fluticasone diminue le taux d'exacerbations, améliore la qualité de vie et les valeurs spirométriques des personnes atteintes de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Mais décevante, car elle ne réussit pas à prouver que cette bithérapie réduit le taux de mortalité.

Aucune étude n'avait jamais prouvé qu'un médicament retardait le décès des patients souffrant de BPCO. Des chercheurs, dirigés par le D^r Peter Calverley, de Liverpool, ont donc voulu savoir si des traitements couramment utilisés, comme l'association d'agonistes des récepteurs β_2 adrénergiques à action prolongée et de corticostéroïdes en inhalation prolongeaient la survie. Les investigateurs ont donc recruté, dans 42 pays, 6112 patients âgés en moyenne de 65 ans et souffrant d'une BPCO de gravité moyenne. Les participants ont été répartis au hasard en quatre groupes prenant deux fois par jour respectivement :

- ⊗ 50 μ g de salmétérol et 500 μ g de fluticasone (Advair Diskus) ;
- ⊗ 50 μ g de salmétérol (Serevent) ;
- ⊗ 500 μ g de fluticasone (Flovent Diskus) ;
- ⊗ un placebo (*tableau*).

L'étude, subventionnée par GlaxoSmithKline, a duré trois ans. À la fin de l'essai clinique 875 patients étaient décédés. La différence entre le taux de mortalité du groupe prenant le placebo et celui des autres groupes n'a pas été significative.

1. Calverley PM, Anderson JA, Celli B et coll. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 775-89.

Le taux de décès a été de :

- ⊗ 15,2 % dans le groupe témoin ;
- ⊗ 12,6 % chez les patients prenant le double traitement ;
- ⊗ 13,5 % chez les participants sous salmétérol ;
- ⊗ 16,0 % dans le groupe traité par la fluticasone.

Il n'y a ainsi eu qu'une réduction absolue de 2,6 % du taux de décès dans le groupe prenant l'association salmétérol-fluticasone par rapport au groupe témoin. Une diminution relative non significative de 17,5 % ($P = 0,052$).

Il est possible que l'étude n'ait pas eu la puissance voulue. « Je pense qu'avec un échantillon plus élevé, on serait arrivé à des résultats concluants, bien que modestes. En cardiologie, les études comprennent souvent 10 000 patients et les lignes directrices sont changées quand elles montrent une diminution de 2 % à 3 % du taux de mortalité », explique la D^{re} Manon Labrecque, pneumologue à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal.

Plusieurs facteurs ont joué contre l'association salmétérol-fluticasone. Par exemple, il y a eu moins de décès que prévu et plus d'abandons dans le groupe témoin. Ainsi, 44 % des patients prenant le placebo ont quitté l'étude, ce qui n'a été le cas que de 34 % de ceux qui recevaient le double traitement.

Avantages de l'association salmétérol-fluticasone

La bithérapie salmétérol-fluticasone a plusieurs bienfaits, révèle parallèlement l'étude TORCH. Il a, entre autres, permis de réduire de 25 % le taux d'exacerbations, c'est-à-dire de détériorations nécessitant un traitement antibiotique, la prise de corticostéroïdes par voie orale ou une hospitalisation. Ainsi, avec l'association, ce taux s'est limité à 0,85 exacerbation par an, tandis qu'il a été de 1,13 dans le groupe témoin ($P < 0,001$). Il ne faut en fait traiter que quatre patients pour éviter une exacerbation par année, et que 32 pour prévenir une hospitalisation.

Sur le plan de la qualité de vie, les patients prenant le double traitement ont eu une réduction de trois unités au Questionnaire sur les troubles respiratoires St. George par rapport au groupe témoin. « Plus le score est bas et meilleure est la qualité de vie. Une réduction de quatre points est considérée comme pertinente sur le plan clinique. Normalement, au

Tableau. Résumé des résultats de l'étude TORCH

6112 sujets

Groupe de traitement	Placebo (1524 sujets)	Salmétérol-fluticasone (1533 sujets)	Salmétérol (1521 sujets)	Fluticasone (1534 sujets)
Taux de mortalité	15,2 %	12,6 % ($P = 0,052$)*	13,5 % ($P = 0,18$)*	16,0 % ($P = 0,53$)*
Exacerbations moyennes ou graves de la BPCO (taux annuel)	1,13	0,85 ($P < 0,001$)*	0,97 ($P < 0,001$)*	0,93 ($P < 0,001$)*
Pneumonies (% de patients atteints)	12,3 %	19,6 % ($P < 0,001$)*	13,3 %**	18,3 % ($P < 0,001$)*

* Par rapport au placebo

** Différence non significative par rapport au placebo

cours des trois ans de l'étude, le score des patients prenant l'association salmétérol-fluticasone aurait dû augmenter, mais il a diminué de trois points. C'est donc significatif », précise la D^{re} Labrecque, également chercheuse au Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal.

En ce qui concerne la fonction pulmonaire, le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) des participants prenant la bithérapie salmétérol-fluticasone s'est amélioré. Initialement de 1,236 litre, il s'est accru de 0,029 litre alors que dans le groupe placebo il a diminué de 0,062 litre ($P < 0,001$). « Comme pour la qualité de vie, on aurait dû s'attendre à une diminution du VEMS après trois ans », affirme la pneumologue.

Fluticasone et pneumonies

L'étude TORCH a réservé une surprise sur le plan de l'innocuité : la fluticasone a semblé être associée à un accroissement du risque de pneumonie. La proportion de patients touchés par cette infection a grimpé à 18,3 % dans le groupe prenant le médicament seul et à 19,6 % chez ceux qui recevaient l'association salmétérol-fluticasone, tandis que dans le groupe témoin le taux de patients atteints était de 12,3 % ($P < 0,001$ pour les deux traitements). Ces augmentations du taux de pneumonies n'ont toutefois pas eu de répercussions sur le nombre de décès.

« C'est la première étude qui mentionne cet effet

secondaire, et il faut s'en préoccuper. Cependant, dans cet essai clinique, les cas de pneumonies étaient signalés par le médecin sans être tous confirmés par une radiographie. Je pense qu'on a besoin d'autres études pour voir si cette augmentation du risque est réelle », juge la D^{re} Labrecque.

En ce qui concerne les effets secondaires oropharyngiens, ils étaient plus nombreux chez les patients sous fluticasone ou prenant l'association médicamenteuse. Mais les chercheurs s'y attendaient. Il n'y a, par ailleurs, pas eu plus de fractures ou d'apparition de cataractes chez ces patients que dans le groupe témoin.

Que conclure de l'étude TORCH ? « L'association fluticasone-salmétérol constitue un bon traitement qui améliore l'état du patient souffrant de BPCO, parce qu'il diminue les exacerbations et améliore la qualité de vie. Il représente un choix adéquat car, d'une part, aucun autre médicament ne réduit le risque de mortalité chez ces patients, et, d'autre part, on pourra peut-être montrer qu'il a un effet modeste sur le taux de décès avec un échantillon plus important », fait valoir la D^{re} Labrecque.

Une nouvelle étude plus importante sera donc nécessaire pour vérifier si la diminution de 17,5 % du risque de mortalité est exacte. « Jusqu'à ce que de tels essais soient terminés, nos données appuient l'utilisation du salmétérol associé au propionate de fluticasone dans le traitement clinique de la BPCO », concluent pour leur part les auteurs. 🍷

Fibrillation auriculaire et pression différentielle

accroissement du risque pour chaque hausse de 20 mm Hg

Photo : Julie Dessureault — Institut de Cardiologie de Montréal



Dr Peter Guerra

Un nouveau facteur de risque de la fibrillation auriculaire vient d'être confirmé : l'augmentation de la pression différentielle. Une différence de plus de 61 mm Hg entre la pression systolique et la pression diastolique serait liée à un risque de 23,3 % d'apparition de fibrillation auriculaire en 20 ans, révèle un article du *Journal of the American*

*Medical Association*¹.

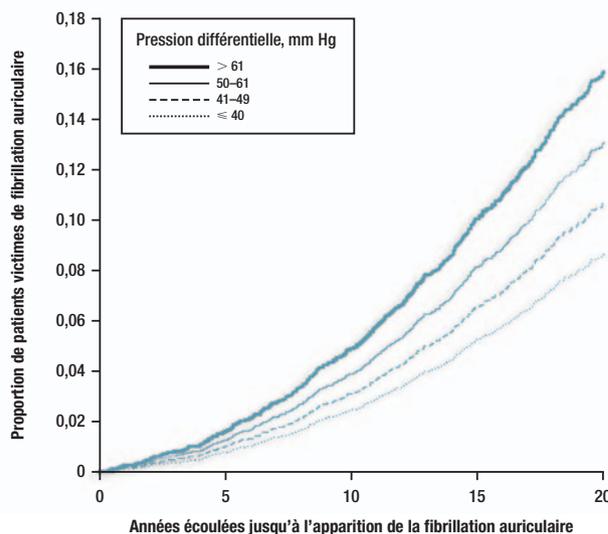
« On sait depuis longtemps que l'hypertension est un facteur de risque de fibrillation auriculaire. Ces données, cependant, apportent de nouvelles précisions sur la manière d'évaluer ce risque », explique le **Dr Peter Guerra**, chef du Service d'arythmie et d'électrophysiologie de l'Institut de Cardiologie de Montréal.

L'étude a été réalisée de façon prospective par des chercheurs américains, le **Dr Gary Mitchell** et son équipe, à partir de 5331 sujets de la cohorte

de Framingham. Les participants, initialement âgés de 35 ans et plus, n'avaient jamais souffert de fibrillation auriculaire. La pression différentielle moyenne était de 51 mm Hg chez les hommes et de 53 mm Hg chez les femmes qui étaient âgées en moyenne de deux ans de plus.

Au cours du suivi, 13,1 % des sujets ont été victimes d'une fibrillation auriculaire, en moyenne 12 ans après la mesure de leur pression différentielle. Sur 20 ans, 5,6 % des participants qui avaient une pression différentielle de 40 mm Hg ou moins (25^e percentile) ont subi cette forme d'arythmie (*figure*). Chez ceux dont la pression différentielle dépassait 60 mm Hg (75^e percentile), presque le quart a connu une fibrillation auriculaire. Chaque augmentation de 20 mm Hg de la pression différentielle était liée à une augmentation du risque de 26 % ($P < 0,001$).

Figure. Incidence de la fibrillation auriculaire selon le quartile de pression différentielle



Nombre de patients exposés

Pression différentielle, mm Hg	> 61	50-61	41-49	≤ 40
> 61	1293	1074	793	535
50-61	1341	1227	1065	872
41-49	1358	1300	1210	1096
≤ 40	1339	1307	1253	1187

Estimation de l'incidence cumulative de la fibrillation auriculaire selon le quartile de pression différentielle. Les valeurs délimitant des quartiles approximatifs sont 40 mm Hg, 49 mm Hg et 61 mm Hg. L'estimation est corrigée en fonction de l'âge, du sexe et du risque de mortalité concurrent.

Source : *JAMA* 2007 ; 297 : 712. Copyright © 2007, American Medical Association. Tous droits réservés.

1. Mitchell GF, Vasan RS, Keyes MJ et coll. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2007 ; 297 : 709-15.

**Pression différentielle =
pression systolique – pression diastolique**

La pression différentielle est un reflet de la rigidité de la paroi des artères

Ces données tenaient compte de l'âge, du sexe, de la pression artérielle initiale, de l'indice de masse corporelle, du fait de fumer, de la présence d'une maladie valvulaire, du diabète, d'une hypertrophie du ventricule gauche, de la prise d'un traitement antihypertensif, d'antécédents d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque.

Par ailleurs, un lien existait également entre la fibrillation auriculaire et uniquement la pression systolique, mais l'association était moins forte qu'avec la pression différentielle. Chaque hausse de 20 mm Hg de la pression systolique accroissait le risque de 14 % ($P = 0,006$). Quand on ajoutait au modèle la pression diastolique, dont l'effet était inverse, il devenait plus précis. « Ces données montrent qu'il n'est peut-être pas suffisant de mesurer seulement la pression systolique pour évaluer le risque d'apparition d'une fibrillation auriculaire », souligne le D^r Guerra.

Mais de quelle manière la pression différentielle est-elle un indicateur de la fibrillation auriculaire ? « On l'ignore, reconnaît le cardiologue. Selon l'une des hypothèses que les auteurs avancent, plus la pression différentielle – qui est un reflet de la rigidité des parois artérielles – augmente, plus le ventricule gauche a une surcharge, ce qui entraîne une dilatation ventriculaire, pouvant elle-même mener à la fibrillation auriculaire. »

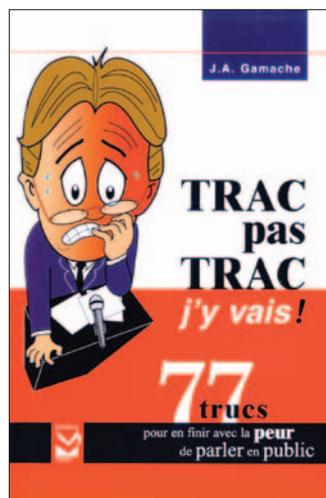
Des recherches sont maintenant nécessaires pour savoir si, en réduisant la pression différentielle, on peut limiter l'augmentation du taux de fibrillation auriculaire. Cette affection d'arythmie chronique la plus fréquente touche environ une personne sur quatre au cours de sa vie. Elle est associée à une hausse du risque de mortalité et d'accidents vasculaires cérébraux. Les personnes atteintes de fibrillation auriculaire doivent ainsi prendre des anticoagulants pour le reste de leurs jours. 📖

(Suite à la page 141) >>>>

Livres Francine Fiore

Trac pas trac j'y vais !

De J. A. Gamache



Semblable à une crise de panique, l'attaque de trac se manifeste sans crier gare. Figée, la victime en perd tous ses moyens. Une boule s'installe au creux de l'estomac et l'empêche de respirer. Les mains deviennent moites, les jambes faibles, le cœur bat la chamade. Certains ont mal à la tête ou ont même envie de vomir. Le trac, c'est la peur qui tenaille les entrailles. Que ce soit l'artiste qui entre en scène ou une personne qui doit parler en public, le problème demeure le même.

L'auteur de cet ouvrage, **J. A. Gamache**, a remporté la troisième place au Championnat du monde des orateurs Toastmasters International. Dans son livre, il partage avec le lecteur ses 77 meilleurs trucs pour vaincre le trac. Tout d'abord, il révèle trois conditions de base, soit avoir une excellente raison de parler en public, être compétent dans le sujet traité et être suffisamment prêt. À son avis, il ne faut pas avoir peur des erreurs. C'est comme pour la bicyclette : tomber fait partie de l'apprentissage.

Afin de développer sa confiance en soi et sa facilité à s'exprimer en public, l'auteur suggère de suivre des cours d'art oratoire, de théâtre, de chant, de diction, etc. Lire un conte à un groupe d'enfants, participer à des lignes ouvertes à la radio, donner son opinion en public ou faire un discours lors d'une fête sont des activités qui peuvent également aider. Le livre comprend des exercices pour évaluer le degré de trac du lecteur. Comme le dit si bien l'auteur, cesser d'avoir peur, c'est la liberté. En outre, son site Web, www.jagamache.com comporte un magazine électronique gratuit intitulé « Parler en public avec J. A. »

Éditions Verbum Vitam, Laval, 2006, 213 pages, 24,95 \$.

◀◀◀ (Suite de la page 31)

Mises en garde

Nouvelles données sur le Losec et le Nexium

De graves problèmes cardiaques ont été observés chez des patients prenant du Losec (oméprazole) ou du Nexium (ésoméprazole) au cours de deux études. Ces nouvelles données, sur lesquelles se penche actuellement Santé Canada, seraient cependant difficiles à évaluer étant donné la manière dont elles ont été recueillies, déclarées et documentées.

En fait, l'examen préliminaire de Santé Canada ne confirme pas l'existence d'un risque accru de problèmes cardiovasculaires lié au Losec ou au Nexium. « D'ici à ce que ces deux études aient fait l'objet d'une analyse plus poussée, il est recommandé, à ce stade-ci, que les professionnels de la santé ne modifient pas leurs pratiques de prescription sur la base des renseignements préliminaires et évolutifs recueillis jusqu'à maintenant », indique l'organisme qui terminera son évaluation d'ici la fin de l'année.

Les données qu'a communiquées en mai dernier le fabricant, AstraZeneca, à Santé Canada sont tirées de deux études réalisées en Europe. Ces dernières comparaient l'efficacité respectivement du Losec et du Nexium à celle d'une intervention chirurgicale pour prévenir la réapparition de symptômes de

reflux gastro-œsophagien, comme les brûlures et les régurgitations. Il semblerait que les sujets sous médicaments aient été victimes d'un plus grand nombre de crises cardiaques et de décès dus à un trouble cardiaque que ceux qui ont été opérés.

L'étude sur l'oméprazole s'est étendue sur douze ans, tandis que celle portant sur l'ésoméprazole, commencée il y a cinq ans, n'est pas encore terminée. « Les résultats des deux études cliniques sont préliminaires, et on comprend encore mal les différences dans les taux d'incidents cardiaques en raison de problèmes au niveau de la méthodologie suivie au cours des études », indique Santé Canada. Dans les deux cas, les protocoles ne prévoyaient pas de définitions claires des troubles cardiaques ni un suivi adéquat des patients. 🌀

Ventolin et ischémie myocardique chez les femmes enceintes

Dans le monde, 17 femmes enceintes à qui l'on avait administré du salbutamol (Ventolin) pour retarder un travail prématuré ont subi une ischémie myocardique. Dans onze cas, le problème s'est révélé grave et l'une des patientes en est même morte. Au Canada, aucun cas n'a été signalé.

Le Ventolin n'est pas indiqué pour prévenir ou arrêter le travail prématuré. Néanmoins,

il est parfois employé à cette fin. « Si l'on juge que les bienfaits du médicament l'emportent sur les risques encourus par la femme en travail prématuré, il convient de surveiller attentivement le bilan hydrique et la fonction cardiorespiratoire, y compris l'ECG. Si des signes d'œdème pulmonaire ou d'ischémie myocardique se manifestent, on doit envisager l'arrêt du traitement », écrit GlaxoSmithKline dans son avis aux professionnels de la santé.

Chez les patientes qui présentent une cardiopathie connue, les précautions à prendre sont encore plus grandes. « En raison du risque d'œdème pulmonaire et d'ischémie myocardique observé lors de l'emploi des bêtamimétiques dans la prise en charge du travail prématuré, un médecin expérimenté en cardiologie doit bien évaluer l'état cardiovasculaire de la patiente avant d'administrer les solutions injectables

Pr Ventolin® », recommande maintenant la monographie du produit.

Dans presque tous les cas d'ischémie myocardique liés à l'administration de salbutamol, les patientes avaient reçu une préparation parentérale. Aucune n'avait pris du Ventolin par inhalation pour traiter des bronchospasmes. GlaxoSmithKline a fait ces constatations après avoir passé en revue les données venant de publications, de signalements spontanés et d'essais cliniques.

Par ailleurs, la prescription d'une solution injectable de salbutamol à une femme enceinte souffrant de bronchospasmes nécessite aussi une certaine prudence pour éviter d'interférer avec la contractilité utérine. « Durant la perfusion i.v. de salbutamol, il convient de surveiller le pouls de la mère, lequel ne doit normalement pas dépasser 140 battements par minute. » 

Comment nourrir son enfant

Louise Lambert-Lagacé, diététiste



Voici un livre de chevet pour les nouveaux parents, à conserver... dans la cuisine. Cette dernière édition contient les plus récentes données concernant l'alimentation de bébé.

Diététiste de grande renommée, **M^{me} Louise Lambert-Lagacé**, auteure de nombreux best-sellers, enseigne aux parents tout ce qu'il faut savoir pour bien nourrir son enfant. Le secret est de lui offrir les meilleurs produits, mais selon son appétit et en lui communiquant le plaisir et le respect des aliments.

Selon l'auteure, le rachitisme, ou manque de vitamine D, a refait surface au Canada. De plus, l'introduction des aliments solides, du jus de fruits et du lait de vache dans l'alimentation ne respecte pas les recommandations officielles. Par ailleurs, les bébés de plus de 12 mois ne sont pas à l'abri de la malbouffe. Alors, que faire ?

Doté d'une valeur nutritive unique, le lait maternel assure un lien privilégié entre la mère et l'enfant. L'auteure indique donc comment allaiter son bébé, quoi manger pendant l'allaitement, comment procéder au sevrage et comment choisir le bon lait de remplacement, au bon moment. La diététiste fait aussi le tour des nouveaux produits pour bébés offerts sur le marché, discute du végétarisme chez l'enfant, des besoins de ce dernier en gras, en vitamines et minéraux, etc. Pour les bébés de plus de neuf mois, elle a concocté sept menus, dont certains avec viande et d'autres lacto-ovo-végétariens, comprenant de nouveaux aliments et de nouvelles textures pour le tout-petit, dont du yogourt, du tofu, des fromages, des crudités, etc.

« Appétissant », ce livre est agrémenté de belles illustrations et comprend de nombreuses recettes pour la mère et l'enfant. De plus, M^{me} Lambert-Lagacé fait cadeau de ses fameuses recettes de purées maison. 🍴

Les Éditions de l'Homme, Montréal, 2007, 336 pages, 29,95 \$.

(Suite à la page 168) >>>

Magazine *Ça sexprime*

du MSSS



Publié par le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, en collaboration avec le Département de sexologie de l'Université du Québec à Montréal et de Tel-Jeunes, le magazine *Ça sexprime* a pour objectif d'aider les enseignants et les autres intervenants chargés de faire de l'éducation sexuelle auprès des jeunes du secondaire. Chaque numéro comporte plusieurs éléments de réflexion, de nombreux modèles d'intervention et des activités pédagogiques.



Les trois numéros du printemps 2007 sont consacrés à des sujets brûlants, soit la grossesse à l'adolescence, la pornographie sur Internet et les jeux vidéo. Certains adolescents considèrent la naissance d'un enfant comme une assurance affection pour l'éternité. Dans le numéro intitulé *Désirer ou avoir un enfant à l'adolescence : Mieux saisir le sens et les enjeux*, **Anne-Marie Bérard** donne l'heure juste sur le sujet. Elle y indique les différentes réactions des jeunes face à une grossesse précoce, le comportement de la société envers eux, les préjugés et la culpabilité pouvant y être associée.



Un autre numéro intitulé *Jeux vidéo et rôles sexuels : du virtuel à l'éducation sexuelle*, rédigé par **Philippe-Benoit Côté**, porte sur l'engouement des jeunes pour les jeux vidéo. L'auteur révèle les effets néfastes, mais également les aspects bénéfiques de cette passion sur le développement de la personnalité et sur l'apprentissage. De même, il propose différents modes d'intervention auprès des jeunes accros aux jeux vidéo.

Par ailleurs, dans *La pornographie sur Internet et ses conséquences pour les jeunes : Comment intervenir ?*

Geneviève Gagnon explique ce qu'est vraiment la pornographie et ses conséquences sur les jeunes, en particulier les jeunes filles, sur les relations amoureuses, etc. ☎

On peut recevoir gratuitement le magazine en allant au www.msss.gouv.qc.ca/itss/abonnement