

Congrès de l'American Thoracic Society – II

San Diego, Californie



Reportage *Emmanuèle Garnier*

Le congrès de l'American Thoracic Society constitue le plus grand rassemblement de spécialistes en pneumologie et en soins aux malades en phase critique. Au cours de ce colloque de nombreux sujets ont été abordés, en particulier l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive.

Étude TRAC

troublant portrait du traitement de l'asthme au Canada



Dr Kenneth Chapman

Faut-il revoir le traitement de l'asthme au Canada? Le cliché qu'a pris de la situation l'enquête TRAC (*The Reality of Asthma Control*) est inquiétant. D'un côté, 89 % des quelque 900 asthmatiques interrogés ont subi une aggravation transitoire de leur maladie au cours de l'année précédente. De l'autre, 78 % des médecins interviewés reconnaissent ne pas four-

niir de plan de traitement écrit à leurs patients en cas

d'exacerbation de la maladie.

« À la base, il y a un problème de mauvaise maîtrise de l'asthme. Les patients, qui ont continuellement des aggravations et des exacerbations, ne savent pas quoi faire et les médecins n'ont pas le temps de le leur dire », a constaté le **Dr Kenneth Chapman**, de la University of Toronto et auteur principal de l'étude.

L'étude canadienne repose sur une enquête téléphonique effectuée l'an dernier auprès de 893 adultes asthmatiques. Parallèlement, 463 médecins, omnipraticiens et spécialistes des maladies respiratoires, ainsi que 52 formateurs agréés en matière d'asthme, ont également été interrogés. « Nous avons essayé de comprendre pourquoi l'asthme était mal maîtrisé. Qu'est-ce qui se passait ? », précise le chercheur.

De fréquentes détériorations

L'état de santé des quelque 900 asthmatiques de l'étude laisse perplexe. Chez 53 % des sujets, la maladie n'était pas maîtrisée selon les paramètres du Consensus canadien sur l'asthme. Ainsi, la moitié ne répondait pas à au moins deux des six critères habituels : recours limité aux médicaments de secours, aucun jour d'absence à cause de la maladie, symptômes diurnes et nocturnes peu fréquents, rares exacerbations et absence de limitation des activités. Étrangement, seulement 3 % des répondants estimaient que leur asthme était mal maîtrisé.

Au cours de l'année précédente, 89 % des asthmatiques de l'étude ont subi une aggravation de leur affection, même ceux dont la maladie était considérée comme bien maîtrisée selon les critères du Consensus. Ils ont souffert en moyenne de trois périodes de détérioration d'une durée moyenne de 8,0 jours pour les patients dont la maladie était maîtrisée et de 13,6 jours pour les autres.

Ainsi, même chez les sujets dont l'asthme semblait bien traité, la maladie a par moments empiré. « Il est probable que la dose de leur médicament d'entretien était soit insuffisante pour empêcher une aggravation, soit augmentée trop tard ou trop peu lorsque le problème est survenu. Il est également possible qu'un contact allergique ou qu'une infection respiratoire puisse causer une aggravation importante », explique le **D^r Louis-Philippe Boulet**, coauteur de l'étude et pneumologue à l'Hôpital Laval, à Québec.

Une solution : les centres d'enseignement sur l'asthme

Que se passait-il lorsque survenait une détérioration de l'asthme ? La majorité des patients n'y était pas préparée. Seulement 16 % ont indiqué qu'ils avaient un plan de traitement écrit, mais la moitié ne le suivait pas régulièrement. D'ailleurs, d'importantes informations manquaient souvent dans le document : dans quelles circonstances modifier la dose des médicaments, quand aller à l'urgence,

quand changer de type de médicament, etc. En outre, 33 % des participants affirmaient que personne ne leur avait appris à reconnaître les premiers signes d'une aggravation de l'asthme et 26 % qu'on ne leur avait pas donné d'instructions pour ces situations.

Du côté des médecins, seulement 22 % ont indiqué qu'ils remettaient un plan de traitement écrit à leurs patients asthmatiques. La plupart ont avoué ne pas en avoir le temps. « Une des façons de s'en sortir pour un médecin, c'est d'adresser le patient à un centre d'enseignement sur l'asthme (CEA). Là, un formateur spécialisé prend le temps de s'asseoir avec le patient, de rédiger un plan d'action selon les normes du Consensus et les indications du médecin traitant et d'expliquer comment utiliser cet outil », affirme le D^r Boulet. Le pneumologue a créé un site Web dans lequel on retrouve la liste par région des CEA au Québec : www.asthme-quebec.ca

Fait révélateur, 45 % des patients estimaient qu'une ou deux visites à l'urgence par année étaient normales pour un asthmatique. Fait encore plus troublant, plusieurs médecins partageaient leur vision. « C'est un triste défaitisme. La majorité des patients asthmatiques peut vivre une vie normale sans jamais aller à l'urgence », tient à préciser le D^r Boulet, également professeur de médecine à l'Université Laval.

Des traitements mal suivis

Du côté du traitement, le bilan est peu impressionnant. Le tiers des participants dont l'asthme était mal maîtrisé ne prenait aucun médicament d'entretien : ni corticostéroïdes en inhalation, ni autres produits de ce type. « Cela peut s'expliquer, d'une part, parce que tant les médecins que les patients surestiment la maîtrise de l'asthme – un fait qui a été montré dans de nombreuses études, dont les nôtres. D'autre part, les patients ont souvent peur des médicaments », explique le D^r Boulet.

La plupart des asthmatiques interrogés s'inquiétaient effectivement des effets secondaires de leur traitement. Environ les trois quarts étaient peu rassurés de prendre des corticostéroïdes en inhalation et voulaient utiliser de plus faibles doses.



D^r Louis-Philippe Boulet

« Il y a beaucoup d'idées erronées, s'est aperçu le D^r Chapman. Les patients pensent souvent que les médicaments contre l'asthme perdent de leur efficacité avec le temps. » La moitié des asthmatiques croyait, par ailleurs, que le recours trop fréquent aux médicaments aggravait l'asthme.

Dans ces circonstances, il est peu surprenant que le traitement ne soit pas suivi très rigoureusement. Beaucoup de patients recouraient à leur médicament d'entretien seulement quand ils avaient des symptômes. C'était le cas de 30 % à 40 % des utilisateurs de corticostéroïdes en inhalation et de quelque 20 % de ceux qui avaient un traitement d'association.

Certains asthmatiques, par ailleurs, ne changeaient jamais leur thérapie habituelle lorsque leurs symptômes empiraient :

- 11 % des utilisateurs d'agonistes des récepteurs β_2 adrénergiques à courte durée d'action ;
- 29 % des patients sous corticostéroïdes en inhalation ;
- 37 % des utilisateurs de traitements d'association.

Quand les symptômes diminuaient, 12 % des utilisateurs de corticostéroïdes par inhalation et 7 % de ceux qui avaient un traitement d'association cessaient, pour leur part, leur traitement.

Changer la situation

Que faire devant cette situation ? D^r Chapman conseille trois mesures aux médecins qui suivent des patients asthmatiques. D'abord, poser, à chaque consultation, les six questions qui permettent de déterminer si l'asthme du patient est bien maîtrisé (fréquence des symptômes diurnes, des symptômes nocturnes et de l'utilisation des médicaments de dépannage ; limitation des activités ; apparition d'exacerbations ; absentéisme). Ensuite, donner à tous les asthmatiques un plan d'ac-



Photo : Emmanuèle Garnier

Sites Web utiles

www.asthme-quebec.ca : site québécois où les professionnels de la santé peuvent obtenir divers outils (fiche de suivi médical, algorithme, plan d'action pour le patient, etc.) et une liste de ressources comme les Centres d'enseignement sur l'asthme.

www.cnac.net : site du Réseau canadien pour le traitement de l'asthme

www.rqea.ca : site du Réseau québécois de l'asthme et de la MPOC

tion écrit. « Il doit contenir les étapes à suivre si l'asthme s'aggrave », précise le chercheur. Et troisièmement, essayer de trouver au patient un centre d'enseignement de l'asthme.

« Une grande proportion des personnes asthmatiques ne bénéficie pas d'un enseignement adéquat. Elles ne savent pas, par exemple, comment augmenter ou diminuer la dose de leurs médicaments. C'est dommage parce qu'on a, au Québec, le Réseau québécois de l'asthme et de la MPOC où près d'une centaine de centres d'enseignement sont trop souvent sous-utilisés », indique le D^r Boulet.

L'étude TRAC révèle d'ailleurs que tant les médecins que les patients approuvaient l'idée que ces derniers disposent de plus de latitude dans leur

traitement. Ils devraient pouvoir modifier leurs doses pour faciliter la maîtrise de leur asthme et faire face aux aggravations. Ainsi, 69 % des patients ont indiqué qu'ils voulaient davantage s'occuper de leur thérapie. Seulement 29 % préféreraient que ce soit leur médecin qui décide des changements à y apporter.

« La situation pourrait changer du tout au tout si l'on prend les moyens nécessaires. L'essentiel des statistiques déprimantes de l'étude TRAC pourrait disparaître complètement », estime le D^r Boulet. 🍷

Femmes et maladies respiratoires

sexe, asthme et BPCO

Photos : Emmanuèle Garnier



D^{re} Dirkje Postma

Les hommes et les femmes ne sont pas égaux devant l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Selon le sexe, l'affection peut être d'une gravité différente et donner lieu à un diagnostic et à un traitement dissimilaires.

La BPCO fauche maintenant de plus en plus de femmes. « Dans un pays comme le Danemark, où plus de femmes que d'hommes fument, la mortalité des femmes due à cette affection dépasse celle des hommes », explique la D^{re} Dirkje Postma, du University Medical Center Groningen,

aux Pays-Bas, au cours de sa conférence. Le même phénomène se produirait aux États-Unis. De 1980 à 2000, le taux de mortalité lié à la BPCO n'a cessé d'augmenter chez les sujets de sexe féminin.

« Chez les femmes, la prévalence et la mortalité de la BPCO sont plus importantes. Les femmes sont plus susceptibles de fumer et présentent plus de symptômes. Elles ont également une plus grande hyper-réactivité et sont plus souvent hospitalisées », précise la chercheuse néerlandaise.

La pratique clinique n'a cependant pas encore assimilé la réalité épidémiologique. « Le diagnostic de BPCO est moins susceptible d'être posé chez une femme », a pour sa part constaté le D^r Kenneth Chapman de la University of Toronto. En 2001, le chercheur et ses collègues ont publié dans *Chest* une étude sur 96 médecins de première ligne canadiens et 96 américains à qui ils ont présenté le cas hypothétique d'une personne fumeuse souffrant de dyspnée et de toux¹. Quand le patient était un homme, 58 % des médecins avançaient le diagnostic d'une BPCO. Lorsqu'il s'agissait d'une femme, seulement 42 % retenaient cette possibilité. La différence est significative.

1. Chapman KR, Tashkin DP, Pye DJ. Gender bias in the diagnosis of COPD. *Chest* 2001; 119: 1691-5.

L'étude va plus loin. Les chercheurs ont ensuite fourni une donnée supplémentaire aux médecins : les résultats de spirométrie. Ils révélaient une obstruction moyenne ou grave qui ne changeait pas avec la prise d'un bronchodilatateur. La probabilité d'un diagnostic de BPCO a alors augmenté à 74 % dans le cas du patient homme et à 66 % dans celui de la femme. La différence n'était plus significative (voir tableau). Spontanément, seulement 22 % des médecins auraient cependant fait passer un test de spirométrie au patient. L'ajout d'un autre paramètre, le résultat négatif de la prise d'un stéroïde par voie orale, a ensuite permis de hausser le taux de bons diagnostics à 85 % dans le cas de l'homme et à 79 % dans celui de la femme.

Pourcentage de médecins ayant diagnostiqué une BPCO

| Sexe du patient | Informations fournies | | |
|-----------------|-----------------------|-------------|--------------------------|
| | Données du cas | Spirométrie | Prise de stéroïdes oraux |
| Homme | 58 % | 74 % | 85 % |
| Femme | 42 % | 66 % | 79 % |

« En Amérique du Nord, les médecins de première ligne ne diagnostiquent pas tous les cas de BPCO, en particulier chez la femme. Le recours à la spirométrie réduit ce risque et le biais lié au sexe, mais ce test est sous-utilisé », ont conclu les chercheurs.

Ce qui peut aider le médecin à soupçonner la présence d'une BPCO chez l'homme est l'association très significative entre le volume expiratoire maximal/seconde (VEMS) et la présence de symptômes comme une respiration sifflante, une toux chronique, des expectorations et une dyspnée. Plus le VEMS est faible et plus le patient risque d'avoir ces manifestations. Chez la femme, il n'y aurait pas un tel lien, ont découvert la D^{re} Postma et ses collègues. « Les patientes qui présentent des symptômes peuvent avoir un VEMS faible ou élevé. Cela n'aide pas le médecin. Nous devons donc nous concentrer sur la manière de déceler la présence de BPCO chez les

femmes pour poser le bon diagnostic. »

Cigarette et milieu professionnel

Comment expliquer que le taux de BPCO des femmes ait rattrapé celui des hommes? L'un des facteurs est évidemment la cigarette. Les femmes semblent avoir plus de difficulté que les hommes à cesser de fumer. « Leur taux de rechute est plus élevé et leurs tentatives d'arrêter sont moins fréquentes et de plus courte durée », indique la D^{re} Postma. Détail important, les femmes prennent davantage de poids quand elles abandonnent la cigarette. Ainsi, une étude a montré que 19,1 % des femmes ont eu un gain pondéral de plus de 20 %, ce qui n'a été le cas que de 7,6 % des

hommes.

« Le taux de BPCO chez les femmes a augmenté par rapport à celui chez les hommes, en partie parce qu'elles étaient de plus en plus nombreuses à fumer de 1930 à 1970, mais aussi à cause de l'effet d'autres facteurs de risque dont on discute peu », explique pour sa part dans son exposé la D^{re} **Pat Camp**, de la University of British Columbia, à Vancouver.



D^{re} Pat Camp

En se fondant sur les études, la chercheuse croit, par exemple, que l'exposition des femmes à la fumée secondaire s'est accrue par rapport à celle des hommes.

Le milieu de travail a également eu un effet, ajoute sa collègue, la D^{re} **Susan Kennedy**, elle aussi de la University of British Columbia. « Il y a eu des changements différents dans les milieux de travail des hommes et des femmes en ce qui concerne l'exposition aux risques aérogènes. » La participation des femmes au monde du travail a



D^{re} Susan Kennedy

augmenté de manière constante entre 1950 et 1990, et leur présence s'est entre autres accrue dans les emplois industriels, où elles peuvent être exposées à la poussière, aux gaz et à la fumée, et dans les secteurs où les mesures de prévention et de contrôle ont été moins nombreuses.

Asthme

L'asthme est lui aussi sexiste. « Chez les femmes, il est plus grave, plus mortel, entraîne des hospitalisations plus nombreuses et plus longues. L'hyper-réactivité est également plus importante chez les femmes », affirme la D^{re} Postma.

Pourtant, chez les enfants, les garçons sont plus susceptibles d'avoir des symptômes d'asthme que les filles. À l'âge de 14 ans, leur risque d'en présenter est quatre fois plus élevé. Après 21 ans, le phénomène s'inverse. « Pendant la puberté, certaines choses changent chez les garçons et les filles et modifient la prévalence des symptômes », explique la D^{re} Postma. Entre 9 et 13 ans, les filles commencent à avoir plus de risques de présenter une hyperréactivité. La croissance des tissus des poumons et des voies respiratoires est également différente chez les deux sexes. « Quelles en sont les conséquences? Si vous êtes une femme souffrant d'asthme, la maladie sera plus grave. »

En général, les femmes asthmatiques signalent la présence de plus de symptômes que les hommes, reçoivent plus de traitements et auraient une moins bonne qualité de vie. Plus de femmes asthmatiques que d'hommes auraient d'ailleurs des symptômes quotidiens, mentionne le D^r Chapman. « Un biais lié au sexe peut exister dans les maladies respiratoires parce que les hommes et les femmes perçoivent et signalent les symptômes respiratoires différemment », précise cependant le médecin.

Les femmes sont également traitées différemment des hommes, mais cette fois à leur avantage. Elles semblent utiliser davantage les corticostéroïdes pris par inhalation ou par voie orale que les hommes. « Dans le domaine de l'asthme, les hommes pourraient ne pas être traités de manière optimale. Ils ne reçoivent pas autant d'attention, ne bénéficient pas d'autant de mesures et ne reçoivent pas autant d'enseignement que la gravité de leur maladie le demande », estime le D^r Chapman. Le biais lié au sexe va ainsi dans les deux sens, conclut le médecin. 📶

Taux de NO de l'air expiré

un critère efficace pour fixer la dose de stéroïdes



Dr Andrew Smith

Y a-t-il un meilleur moyen que l'évaluation des symptômes de l'asthme pour fixer la dose de corticostéroïdes en inhalation ? Oui, révèle le Dr Andrew Smith, un chercheur de Nouvelle-Zélande : la mesure de la fraction expirée de l'oxyde nitrique (FENO). Ses résultats ont été publiés dans le *New England Journal of Medicine* le jour même de la conférence¹.

« La quantité de corticostéroïdes peut être réduite significativement, sans nuire à la maîtrise de l'asthme, grâce à la mesure de la FENO », a expliqué le chercheur. Comment fonctionne ce nouveau paramètre ? Il s'agit d'un marqueur de l'asthme dont le taux augmente proportionnellement à l'inflammation des parois bronchiques, au pourcentage d'éosinophiles dans les expectorations provoquées et à l'hyperréactivité des voies respiratoires. Une hausse de la quantité d'oxyde nitrique (NO) expiré est ainsi associée à une moins bonne maîtrise de l'asthme. Par contre, un traitement anti-inflammatoire réduit le taux de NO proportionnellement à la dose utilisée.

La mesure du taux de NO expiré est facile à effectuer, reproductible et bien acceptée par les patients. Pourra-t-on bientôt y recourir ? Peut-être pas. « Il est peu probable que la mesure de la FENO soit utilisée dans la pratique clinique avant que des techniques d'analyses moins chères et que des codes de

remboursement standard pour ce test soient créés », pense le Dr Aaron Deykin, qui commente l'étude dans le *New England Journal of Medicine*².

Oxyde nitrique ou symptômes

Les données du Dr Smith et de ses collègues pourraient ouvrir de nouvelles voies. Leur essai clinique, à simple insu et à répartition aléatoire, portait sur 97 patients asthmatiques qui recevaient déjà des corticostéroïdes en inhalation.

Les sujets ont commencé par prendre 750 µg de fluticasone (Flovent®) par jour. Chez la moitié des participants, la dose a ensuite été haussée ou diminuée selon un algorithme basé sur les critères du Global Initiative for Asthma 2002 et reposait ainsi sur la présence de symptômes, la mesure de la fonction pulmonaire et l'utilisation de médicaments supplémentaires, comme les bronchodilatateurs.

La dose de fluticasone de l'autre moitié des participants a été rectifiée à partir de la mesure du taux de NO expiré qui devait être de moins de 15 parties par milliard. Au-dessus de ce seuil, les chercheurs accroissaient la dose de corticostéroïdes.

Une fois la quantité optimale de fluticasone déterminée, les sujets ont été suivis pendant un an. À chaque rendez-vous, les médecins mesuraient le taux d'oxyde nitrique expiré et effectuaient un test de spirométrie.

Remise en question de la méthode habituelle

La mesure du NO expiré s'est révélée un guide

1. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP et coll. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 2163-73.

2. Deykin A. Targeting biologic markers in asthma – Is exhaled nitric oxide the Bull's-Eye? *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 2233-5.



très efficace. Chez les sujets où elle était utilisée, la dose moyenne de fluticasone était réduite à 370 µg par jour à la fin de l'étude alors qu'elle atteignait 641 µg par jour dans le groupe témoin. Une différence de 270 µg, soit une réduction d'environ 40 %. La maîtrise de l'asthme n'en a cependant pas pâti. Les sujets dont le taux d'oxyde nitrique expiré était analysé n'ont pas subi plus d'exacerbations : 0,49 par patient par année par rapport à 0,90 dans le groupe témoin. La différence de 46 % n'est cependant pas significative.

« Dans notre étude, il n'était possible de diminuer les doses de corticostéroïdes en inhalation que sur une minorité de patients avec l'algorithme principalement fondé sur les symptômes. À l'opposé, les mesures de la FENO permettaient de repérer rapidement les patients chez qui une réduction de la dose pourrait être atteinte de manière appropriée », précisent le D^r Smith et ses collègues dans leur article.

Les doses de stéroïdes fixées selon les normes internationales seraient-elles donc trop fortes ? « Nos résultats soulignent la possibilité qu'une application rigoureuse de ces lignes directrices puisse en fait être problématique », affirment les chercheurs.

Les conclusions d'une autre étude, *Gaining Optimal Asthma Control Study*, pourraient également aller dans le même sens³. Dans cet essai clinique, où un algorithme fondé sur les symptômes a été utilisé pour mesurer la maîtrise de l'asthme, seulement 28 % des patients qui recevaient de la fluticasone maîtrisaient totalement leur maladie, tout comme 41 % de ceux qui rece-

vaient du salmétérol et de la fluticasone (Advair®). Pourtant, dans les deux groupes, la majorité des participants prenait des doses de 1000 µg par jour de corticostéroïdes.

Critiques

L'essai clinique néozélandais fait toutefois l'objet de certaines critiques. Par exemple, la supériorité de la mesure de la FENO ne viendrait-elle pas du fait que les patients témoins auraient été traités avec de trop fortes quantités de stéroïdes ? « La dose moyenne de fluticasone dans le groupe témoin était de 567 µg par jour à la fin de la période de correction, ce qui est près du double de la dose nécessaire pour produire la majorité des avantages cliniques obtenus chez la plupart des patients », note dans son éditorial le D^r Deykin, du Brigham and Women's Hospital, à Boston.

Ensuite, comme les corticostéroïdes inhibent directement la production de NO, peut-être que le taux d'oxyde nitrique reflétait davantage l'exposition aux stéroïdes que l'inflammation des voies respiratoires. Et pour finir, les données de l'étude qui portait sur des sujets dont la gravité de l'asthme allait de faible à modérée s'appliquent-elles aussi aux patients plus atteints ou moins malades ?

Néanmoins, l'étude du D^r Smith et de ses collègues contribuera à faire avancer la situation, estime le D^r Deykin. « Il semble clair que la méthode *de facto* « une dose pour la majorité » tire à sa fin en ce qui concerne l'emploi des corticostéroïdes en inhalation dans le traitement de l'asthme. » 🍷

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

3. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J et coll. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 170 : 836-44.

