

## L'asthme et les particularités de son traitement...

Michel Fleury, Martin Parent, Anik Rioux



**Vous voulez prescrire un médicament contre l'asthme... ? Lisez ce qui suit !**

Le traitement de l'asthme repose essentiellement sur un continuum de mesures préventives et thérapeutiques adaptées selon la fréquence et la gravité des symptômes (*figure*). La pierre angulaire du traitement demeure la maîtrise de l'inflammation à l'aide d'un corticostéroïde en inhalation. Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes (ARL) seront considérés en première ligne, seulement si les corticostéroïdes en inhalation ne sont pas désirés. Les anticorps monoclonaux anti-IgE (Xolair®), dont la posologie de départ est adaptée en fonction du dosage sérique des IgE, sont présentement réservés au traitement de l'asthme allergique allant de modéré à grave chez les patients présentant des symptômes malgré un traitement optimal.

Le Dr Michel Fleury, omnipraticien, exerce à l'unité de médecine familiale de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus, à Québec. M. Martin Parent et M<sup>me</sup> Anik Rioux, pharmaciens, exercent au CHA – Hôpital de l'Enfant-Jésus.



**Quelques outils pour vous aider à prescrire...**

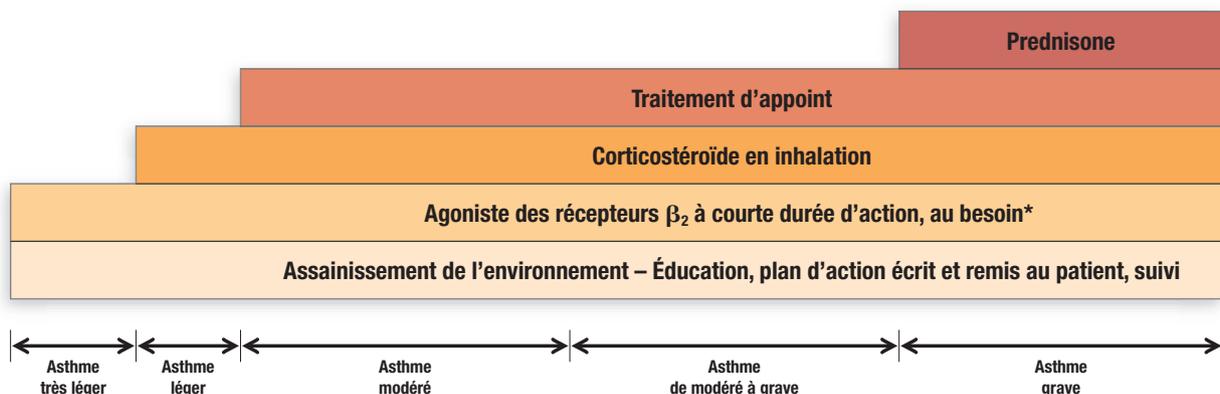
Le clinicien et son patient doivent connaître les critères d'une bonne maîtrise (*tableau I*). La vérification de ces critères est essentielle à chaque visite médicale. Le *tableau II* décrit les principaux médicaments utilisés ainsi que les posologies usuelles. Un plan d'action doit être prévu, enseigné et remis au patient. Ce plan prévoit des mesures à apporter en cas d'aggravation des symptômes. Des exemples sont disponibles au [www.asthme-quebec.ca](http://www.asthme-quebec.ca).



**Les pièges à éviter...**

- ⊗ Omettre d'orienter le patient vers un centre d'enseignement de votre région ([www.rqam.ca](http://www.rqam.ca)). L'enseignement constitue une mesure incontournable du traitement.
- ⊗ Modifier le traitement sans avoir vérifié au préalable les raisons possibles d'une mauvaise maîtrise : technique d'administration déficiente, non-observance,

### Continuum du traitement de l'asthme



\* L'utilisation de l'agoniste des récepteurs  $\beta_2$  à longue durée d'action Oxeze® est également indiquée dans le traitement des exacerbations.  
Source : *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113 : 650-6.

**Tableau 1****Critères de maîtrise**

Paramètre	Fréquence ou valeur	Particularités
Symptômes diurnes Symptômes nocturnes	< 4 jours/semaine < 1 nuit/semaine	L'instauration des corticostéroïdes en inhalation doit être considérée tôt dans le traitement, même pour ceux qui signalent des symptômes moins de trois fois par semaine.
Activité physique	Normale	
Exacerbations	Légères, peu fréquentes	
Absence du travail ou de l'école	Aucune	
Besoin d'agonistes des récepteurs $\beta_2$ à courte durée d'action	< 4 doses/semaine	Utilisation avant l'exercice permise
VEMS* ou débit expiratoire de pointe (DEP)	> 85 % du maximum personnel	Idéalement 90 %
Variation diurne du DEP	< 10 % à 15 %	DEP établi à l'aide d'un débitmètre portatif

\*VEMS : volume expiratoire maximal par seconde

Source : Summary of recommendations from the Canadian Asthma Consensus Guidelines 2003, and Canadian Pediatric Asthma Consensus Guideline, 2003 (mise à jour : décembre 2004) *CMAJ* 2005 ; 173 (6 suppl) : S1-56. Reproduction autorisée par AMC Média.

infection des voies respiratoires, reflux gastro-œsophagien, prise d'un bêtabloquant par voie orale ou ophtalmique, prise d'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), etc.

- Tolérer la prise quatre fois par semaine ou plus d'un agoniste des récepteurs  $\beta_2$  à courte durée d'action (aussi appelé bronchodilatateur à d'action immédiate) au besoin. La maîtrise des symptômes peut être plus difficile s'il y a un retard dans l'instauration des corticostéroïdes en inhalation.

- Donner des agonistes des récepteurs  $\beta_2$  à longue durée d'action (aussi appelés bronchodilatateurs à action prolongée) en monothérapie. Cette pratique peut augmenter le risque de décès des patients (Étude SMART).

- Prescrire en traitement de première intention, à tout patient asthmatique, une association de corticostéroïdes et d'agonistes des récepteurs  $\beta_2$  à longue durée d'action. Cette façon de procéder ne respecte pas le continuum, augmente les coûts et expose parfois les patients à un médicament non essentiel.

- Faire inhaler obligatoirement un agoniste des récepteurs  $\beta_2$  avant le corticostéroïde en inhalation. Il est à noter qu'aucun ordre d'administration n'est recommandé entre les différents produits.



### **Je fais une réaction : est-ce que ce sont mes médicaments ?**

#### **Effets indésirables des médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme**

- Agonistes des récepteurs  $\beta_2$  en inhalation : Des trem-

blements et des palpitations peuvent survenir au début du traitement ou après la majoration de la dose.

- Corticostéroïdes en inhalation : Ils peuvent provoquer une candidose orale ou, s'il y a absence de candidose, une voix enrouée et un mal de gorge ; ils peuvent nécessiter un arrêt temporaire. Si l'inhalation provoque la toux, remplacer par un autre corticostéroïde en inhalation.

- Prednisone ou corticostéroïdes en inhalation à forte dose : Leur utilisation à long terme peut être associée à un risque accru d'effets indésirables généraux reconnus.

- Antagonistes des récepteurs des leucotriènes : Leur tableau d'effets indésirables se compare à celui du placebo. Parmi les effets indésirables d'intérêt clinique, la littérature signale des cas de vasculite éosinophilique. Enfin, l'Accolate®, en dose majorée, nécessite un suivi du bilan hépatique.

- Agents anti-allergiques (Tilade® et Intal®) : Ils provoquent un mauvais goût dans la bouche. Pour le reste, ils ont un tableau d'effets indésirables similaire à celui du placebo.

- Théophylline : Elle peut provoquer nausées, vomissements, tremblements, tachycardie, insomnie et convulsions. Un dosage sérique peut être nécessaire.

- Xolair® : Des réactions anaphylactiques sont possibles dans les deux heures suivant une première injection ou une injection subséquente. L'innocuité à long terme est à prouver puisque des cas de néoplasies ont été signalés au cours d'études cliniques (20 patients sur 4127 traités contre 5 patients sur 2236 sous placebo).

- Certains asthmatiques ne tolèrent pas l'AAS et les

**Tableau II****Principaux médicaments dans le traitement de l'asthme**

<b>Produit</b>	<b>Administration</b>	<b>Posologie usuelle</b>
<b>Agonistes des récepteurs <math>\beta_2</math> à courte durée d'action (\$)</b>		
Airomir <sup>MC</sup> (salbutamol 100 µg/inh.)	aérosol oral	de 1 à 4 inh., au besoin
Bricanyl <sup>®</sup> (terbutaline 500 µg/inh.)	Turbuhaler <sup>®</sup>	de 1 à 4 inh., au besoin
Ventolin <sup>®</sup> (salbutamol 100 µg/inh.)	aérosol oral	de 1 à 4 inh., au besoin
<b>Corticostéroïdes en inhalation (\$ à \$\$\$\$\$)</b>		
Flovent <sup>®</sup> (fluticasone 50, 125 ou 250 µg/inh.)	aérosol oral	1 ou 2 inh., 2 f.p.j.
Flovent <sup>®</sup> (fluticasone 50, 100, 250 ou 500 µg/inh.)	Diskus <sup>®</sup>	1 inh., 2 f.p.j.
Pulmicort <sup>®</sup> (budésonide 100, 200 ou 400 µg/inh.)	Turbuhaler	1 ou 2 inh., 2 f.p.j.*
QVAR <sup>MC</sup> (béclométhasone 50 ou 100 µg/inh.)	aérosol oral	1 ou 2 inh., 2 f.p.j.
<b>Traitement d'appoint</b>		
<b>Agonistes des récepteurs <math>\beta_2</math> à longue durée d'action (\$\$)</b>		
Foradil <sup>®</sup> (formotérol 12 µg/gélule)	poudre à inhaler	1 gélule par inh., 2 f.p.j.
Oxeze <sup>®</sup> (formotérol 6 ou 12 µg/inh.)	Turbuhaler <sup>®</sup>	1 ou 2 inh., 2 f.p.j.
Serevent <sup>®</sup> (salmétérol 25 µg/inh.) (salmétérol 50 µg/inh.)	aérosol oral Diskus <sup>®</sup>	1 ou 2 inh., 2 f.p.j. 1 inh., 2 f.p.j.
<b>Antagonistes des récepteurs des leucotriènes (\$\$ à \$\$\$)</b>		
Accolate <sup>®</sup> (zafirlukast 20 mg/co)	voie orale	1 co, 2 f.p.j.
Singulair <sup>®</sup> (montélukast 4, 5 ou 10 mg/co)	voie orale	1 co, 1 f.p.j.
<b>Agents anti-allergiques (\$\$)</b>		
Intal <sup>®</sup> (cromoglycate 1 mg/inh.)	aérosol oral	2 inh., 4 f.p.j.
Tilade <sup>®</sup> (nédocromil 2 mg/inh.)	aérosol oral	2 inh. pré-exercice/pré-exposition 2 inh., de 2 à 4 f.p.j.
<b>Théophylline (\$)</b>		
Theo-Dur <sup>®</sup> (théophylline 100, 200 ou 300 mg/co)	voie orale	1 co, 2 f.p.j.
Uniphyll <sup>®</sup> (théophylline 400 ou 600 mg/co)	voie orale	1 co, au souper
<b>Anticorps monoclonal (anti-IgE) (600 \$/inj. 150 mg)</b>		
Xolair <sup>®</sup> (omalizumab 150 mg/1,2 ml)	inj. sous-cutanée	de 150 mg à 375 mg par injection sous-cutanée toutes les 2 à 4 semaines
<b>Associations agonistes des récepteurs <math>\beta_2</math> à longue durée d'action et corticostéroïdes en inhalation</b>		
<b>Salmétérol/Fluticasone (\$\$\$ à \$\$\$\$\$)</b>		
Advair <sup>®</sup> 125 ou 250	aérosol oral	1 ou 2 inh., 2 f.p.j.
Advair <sup>®</sup> 100 ou 250 ou 500	Diskus <sup>®</sup>	1 inh., 2 f.p.j.
<b>Formotérol/Budésonide (\$\$\$ à \$\$\$\$\$)</b>		
Symbicort <sup>®</sup> 100 ou 200	Turbuhaler <sup>®</sup>	1 ou 2 inh., 2 f.p.j.
<b>Corticostéroïde oral (\$)</b>		
Deltasone <sup>®</sup> (prednisone 5 ou 50 mg/co)	voie orale	variable

Prix RAMQ (janvier 2006) : \$ : < 24, \$\$ : 25-49, \$\$\$ : 50-74, \$\$\$\$ : 75-99, \$\$\$\$\$ : >100

\* Chez le patient souffrant d'asthme léger à modéré bien maîtrisé, il est possible d'utiliser Pulmicort en prise unique quotidienne.

AINS. Il est recommandé de mettre fin à l'utilisation de ces produits si la rhinorrhée, la congestion nasale ou des larmoiements surviennent environ 30 minutes à deux heures après l'ingestion. Une rougeur du visage, l'angioedème et des problèmes gastro-intestinaux complètent parfois le tableau clinique. Un protocole

de désensibilisation nécessitant l'hospitalisation peut être envisagé au besoin. Il est à noter que le Celebrex® ne présente pas de risques pour les patients asthmatiques sensibles à l'AAS et aux AINS.



### Et le prix ?

Le coût des principaux médicaments est indiqué au *tableau II*. Le traitement de l'asthme léger intermittent ne nécessite qu'un faible déboursé, si la maladie est bien maîtrisée à l'aide d'un agoniste des récepteurs  $\beta_2$  à courte durée d'action au besoin. Par contre, un asthme de léger à modéré et persistant traité par un corticostéroïde en inhalation sur une base régulière gonflera les déboursés (entre 500 \$ et 1000 \$ chaque année).

L'addition d'un agoniste des récepteurs  $\beta_2$  à longue durée d'action ou d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes portera la facture annuelle globale entre 1000 \$ et 2000 \$. Enfin, le recours aux anticorps monoclonaux nécessitera des déboursés supplémentaires d'au moins 7200 \$.



### Ya-t-il une interaction avec mes autres médicaments ?

La prise de bêtabloquants peut nuire à la maîtrise de l'asthme ainsi qu'à l'efficacité des agonistes des récepteurs  $\beta_2$ . Pour cette raison, ils doivent être évités. On leur préférera un inhibiteur des canaux calciques ne faisant pas partie de la classe des dihydropyridines, tel que le diltiazem (Tiazac®) ou le vérapamil (Isoptin SR®), si la diminution de la fréquence cardiaque est souhaitée. L'utilisation d'un bêtabloquant cardiosélectif comme l'aténolol (Tenormin®), le métoprolol (Lopresor®) ou mieux le bisoprolol (Monocor®) sera privilégiée si l'on ne peut faire autrement. Il faut également porter une attention particulière aux gouttes ophtalmiques puisque certaines d'entre elles, utilisées dans le traitement du glaucome, contiennent un bêtabloquant.

L'Accolate® augmente les concentrations sériques de théophylline et l'effet de la warfarine. Les concentrations de théophylline peuvent aussi être augmentées par la ciprofloxacine (Cipro®) et la clarithromycine (Biaxin®).

Les inducteurs enzymatiques tels que la phénytoïne (Dilantin®) et la carbamazépine (Tegretol®) en diminueront les quantités sériques.



### Est-ce sur la liste ou pas ?

À l'exception du Xolair®, tous les médicaments d'utilisation courante pour le traitement de l'asthme sont inscrits sur la liste de la RAMQ. Advair® et Symbicort® nécessitent cependant une demande d'autorisation comme médicament d'exception. Leur critère de remboursement pour l'asthme demeure la maîtrise insuffisante des symptômes par les corticostéroïdes en inhalation.



### Ce que vous devez retenir...

- Le traitement de l'asthme repose principalement sur la réduction de l'inflammation par les corticostéroïdes en inhalation.
- Avant d'ajouter de nouvelles mesures thérapeutiques, il faut trouver les raisons d'une mauvaise maîtrise.
- Les agonistes des récepteurs  $\beta_2$  à longue durée d'action et les antagonistes des récepteurs des leucotriènes sont les traitements d'appoint les plus utilisés et ils peuvent être offerts aux patients dont l'asthme n'est pas maîtrisé par les corticostéroïdes. Cette approche permet une meilleure maîtrise et réduit au minimum les effets généraux liés aux fortes doses de corticostéroïdes en inhalation.
- Il est essentiel d'offrir à cette clientèle un enseignement complet et de remettre un plan d'action individualisé en cas d'exacerbation. Il est possible d'orienter les patients vers un centre d'enseignement sur l'asthme ([www.rqam.ca](http://www.rqam.ca)).
- Donner aux patients des médicaments dont le mode d'administration leur convient. Parmi les différents modes d'administration, les aérosols-doseurs nécessitent le plus faible débit inspiratoire. Une aérochambre peut optimiser l'administration, l'efficacité et l'innocuité de ces produits.
- Le Consensus canadien sur le traitement de l'asthme est disponible au [www.cmaj.ca](http://www.cmaj.ca) et mis à jour périodiquement. Les principales études cliniques américaines en cours peuvent être consultées au [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).
- La ciclésionide (Alvesco®) sera le prochain médicament commercialisé au Canada dans le traitement de l'asthme. La société Altana produira ce corticostéroïde en aérosol-doseur. Il s'agit d'un pro-médicament qui est métabolisé par les estérases des poumons. Ses principales caractéristiques sont une administration unique, une puissance élevée et une faible absorption.