



Recommandations pour la pratique clinique

**Recommandations pour le suivi médical
des patients asthmatiques adultes
et adolescents**

Recommandations

Septembre 2004

**Service des recommandations professionnelles
de l'Anaes**

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'Anaes est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été finalisé en septembre 2004. Il peut être commandé (frais de port compris) auprès de :

Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes)

Service communication

2, avenue du Stade de France 93218 Saint Denis La Plaine Cedex – Tél. : 01 55 93 70 00 – Fax : 01 55 93 74 00

© 2004. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes)

SOMMAIRE

RECOMMANDATIONS	4
I. INTRODUCTION.....	4
II. CONTRÔLE DE L'ASTHME : DÉFINITION ET CRITÈRES	5
II.1. Définition	5
II.2. Critères de contrôle	5
II.3. Autres critères d'appréciation de la maladie	6
III. PLACE DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES DANS LE SUIVI DES PATIENTS ASTHMATIQUES	6
III.1. Place du débit expiratoire de pointe mesuré par des appareils ambulatoires	6
III.2. Place des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)	7
III.3. Place de la radiographie thoracique.....	8
III.4. Place des examens biologiques.....	8
IV. SUIVI DU TRAITEMENT DE L'ASTHME	8
IV.1. Suivi de la tolérance des traitements.....	8
IV.2. Suivi de l'observance des traitements	10
IV.3. Adaptation de la stratégie thérapeutique au cours du suivi.....	10
V. CALENDRIER DE SUIVI PRATIQUE	13
V.1. En période de contrôle acceptable ou optimal (<i>tableau 5</i>).....	13
V.2. En période de contrôle inacceptable	14
V.3. Adaptation du suivi en fonction des facteurs de risque	14
VI. LE CAS PARTICULIER DE L'ASTHME PROFESSIONNEL.....	14
PARTICIPANTS.....	16
FICHE DESCRIPTIVE	19

RECOMMANDATIONS

I. INTRODUCTION

L'asthme est une maladie chronique. Un suivi régulier permet d'adapter la prise en charge à l'évolution de la maladie. Le but du suivi est d'améliorer la qualité de vie et le pronostic des patients. **Ce document propose des recommandations concernant les modalités de suivi médical au long cours des patients asthmatiques. Il concerne exclusivement les adultes et les adolescents.** Le suivi éducatif, abordé dans le document spécifique « Éducation thérapeutique du patient asthmatique adulte et adolescent » – Anaes 2001, est complémentaire du suivi médical.

Les objectifs sont :

- de **définir les critères de suivi** des patients asthmatiques ;
- **d'évaluer la place des examens complémentaires** au cours du suivi : débit expiratoire de pointe (DEP), explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) incluant les gaz du sang, radiographie thoracique, examens biologiques (éosinophilie sanguine, éosinophiles dans l'expectoration induite) ;
- de **définir les patients à risque** d'asthme aigu grave et de mort par asthme ;
- de **proposer des modalités de suivi de la tolérance et de l'observance des traitements** ;
- de **proposer un schéma d'adaptation du traitement de fond** ;
- de **proposer un calendrier de suivi médical** ;
- de **préciser les spécificités du suivi des asthmes professionnels.**

Les recommandations n'abordent pas :

- le diagnostic initial de l'asthme ;
- la prise en charge des épisodes aigus (crises, exacerbations et asthme aigu grave) ;
- les aspects allergologiques de la prise en charge, particulièrement l'éviction des allergènes et la désensibilisation ;
- l'éducation des patients asthmatiques (cf. « Éducation thérapeutique du patient asthmatique adulte et adolescent » – Anaes 2001) ;
- l'efficacité des traitements de l'asthme.

La place de la mesure du NO (monoxyde d'azote) dans l'air expiré et de l'examen des condensats de l'air expiré n'a pas été abordée car étant actuellement de l'ordre de la recherche médicale. Il en est de même pour les appareils de mesure ambulatoire du volume expiratoire maximal pendant la première seconde (VEMS).

Les recommandations sont destinées **à l'ensemble des professionnels de santé prenant en charge des patients asthmatiques.** Elles ont été élaborées à la demande de la Direction générale de la santé.

La littérature concernant l'asthme est abondante. Elle fournit des niveaux de preuve limités dans le cadre du suivi, du fait du manque de données à long terme sur les critères et le rythme de suivi des patients. Le choix de certaines classifications proposées ici repose donc sur l'accord des professionnels des groupes de travail et de lecture. Ces derniers ont préféré fournir aux professionnels un outil de décision

opérationnel convenant à la plupart des situations cliniques, tout en soulignant les possibilités d'adaptation des recommandations aux situations particulières.

Gradation des recommandations et niveau de preuve de la littérature : les recommandations sont classées en grade A, B ou C selon les modalités suivantes :

- une recommandation de grade A est fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1), par exemple essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, méta-analyse d'essais randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées,
- une recommandation de grade B est fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), par exemple essais comparatifs randomisés de faible puissance, méta-analyse de méthodologie critiquable, études comparatives non randomisées bien menées, études de cohorte,
- une recommandation de grade C est fondée sur des études de moindre niveau de preuve, par exemple études cas-témoins (niveau de preuve 3), séries de cas (niveau de preuve 4).

En l'absence de précision, les recommandations proposées reposent sur un accord professionnel au sein du groupe de travail et du groupe de lecture.

II. CONTRÔLE DE L'ASTHME : DÉFINITION ET CRITÈRES

II.1. Définition

Le **contrôle** de l'asthme apprécie l'activité de la maladie sur quelques semaines (1 semaine à 3 mois). Il est évalué sur les événements respiratoires cliniques et fonctionnels, et sur leur retentissement.

Il est recommandé :

- de centrer le suivi des asthmatiques sur le contrôle de l'asthme ;
- d'évaluer le contrôle de l'asthme à chaque consultation de suivi.

II.2. Critères de contrôle

Le contrôle peut être classé en 3 niveaux : inacceptable, acceptable et optimal.

Les paramètres définissant un contrôle acceptable sont adaptés du *Canadian asthma consensus report*¹ en accord avec les recommandations sur l'« Éducation thérapeutique du patient asthmatique adulte et adolescent » (Anaes 2001) (*tableau I*). Ils sont fondés sur un accord professionnel et n'ont pas fait l'objet d'une validation.

¹ Boulet LP, Becker A, Bérubé D, Beveridge R, Ernst P. Canadian asthma consensus report. Can Med Assoc J 1999;161 Suppl 11:S1-S61.

Tableau 1. Paramètres définissant le contrôle acceptable de l'asthme.

Paramètres	Valeur ou fréquence <u>moyenne sur la période d'évaluation du contrôle (1 semaine à 3 mois)</u>
1- Symptômes diurnes	< 4 jours/semaine
2- Symptômes nocturnes	< 1 nuit/semaine
3- Activité physique	Normale
4- Exacerbations	Légères*, peu fréquentes
5- Absentéisme professionnel ou scolaire	Aucun
6- Utilisation de bêta-2 mimétiques d'action rapide	< 4 doses/semaine
7- VEMS ou DEP	> 85 % de la meilleure valeur personnelle
8- Variation nyctémérale du DEP (optionnel)	< 15 %

* Exacerbation légère : exacerbation gérée par le patient, ne nécessitant qu'une augmentation transitoire (pendant quelques jours) de la consommation quotidienne de bêta-2 agoniste d'action rapide et brève.

- Le **contrôle inacceptable** est défini par la non-satisfaction d'un ou de plusieurs critères de contrôle. Il nécessite une adaptation de la prise en charge.
- Le **contrôle acceptable** est le minimum à rechercher chez tous les patients. Il est atteint lorsque tous les critères du tableau ci-dessus sont satisfaits.
- Le **contrôle optimal** (c'est-à-dire « le meilleur ») correspond :
 - soit à l'absence ou à la stricte normalité de tous les critères de contrôle ;
 - soit à l'obtention, toujours dans le cadre d'un contrôle acceptable, du meilleur compromis pour le patient entre le degré de contrôle, l'acceptation du traitement et la survenue éventuelle d'effets secondaires.

II.3. Autres critères d'appréciation de la maladie

Dans ce document, le terme de **gravité** apprécie l'intensité d'un événement aigu : crise ou exacerbation².

Le terme de **sévérité** correspond à l'histoire de la maladie sur une période longue (6 à 12 mois). Les critères de sévérité définis dans les recommandations sur l'éducation thérapeutique du patient asthmatique ne sont pas rappelés ici, car il est recommandé de centrer le suivi sur les critères de contrôle. La sévérité peut se définir simplement par le niveau de pression thérapeutique minimale nécessaire à l'obtention d'un contrôle durable de la maladie.

III. PLACE DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES DANS LE SUIVI DES PATIENTS ASTHMATIQUES

III.1. Place du débit expiratoire de pointe mesuré par des appareils ambulatoires

La mesure du DEP est recommandée lors des consultations de suivi. Le résultat s'exprime en pourcentage de la meilleure valeur obtenue par le patient.

² Une **crise** est définie par un accès paroxystique de symptômes de durée brève (≤ 1 j).

Une **exacerbation** (autrefois appelée *attaque d'asthme*) est définie comme un épisode de dégradation progressive, sur quelques jours, d'un ou plusieurs signes cliniques, ainsi que des paramètres fonctionnels d'obstruction bronchique. Elle est dite grave si elle nécessite le recours à une corticothérapie orale ou si le DEP a chuté de plus de 30 % au-dessous des valeurs initiales pendant 2 jours successifs.

Le suivi du DEP à domicile peut être proposé :

- aux patients à risque d'asthme aigu grave ou de mort par asthme³ ;
- aux patients « mauvais percepteurs », c'est-à-dire ceux chez qui une mauvaise concordance entre symptômes et degré d'obstruction bronchique mesuré par le DEP ou le VEMS a été observée ;
- en prévision d'une période à risque (saison pollinique notamment) ;
- pendant les périodes où le contrôle de l'asthme n'est pas acceptable ;
- au moment des modifications thérapeutiques.

Le DEP est un outil qui peut être utilisé dans le cadre de l'éducation thérapeutique pour aider le patient à évaluer son asthme et comprendre sa maladie (cf. recommandations « Éducation thérapeutique du patient asthmatique adulte et adolescent » – Anaes 2001).

Il n'est pas démontré que le suivi systématique de tous les patients avec automesure du DEP à domicile améliore le contrôle de la maladie.

III.2. Place des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)

Il est recommandé de pratiquer des **EFR** dans le suivi des asthmatiques. La fréquence de réalisation des EFR est précisée dans le chapitre « Calendrier de suivi ».

Les groupes de travail et de lecture conseillent de ne pas interrompre le traitement de fond avant la réalisation de l'examen. Cela permet d'évaluer le degré d'obstruction bronchique qui persiste malgré le traitement de fond.

La spirométrie et particulièrement les mesures du VEMS, de la capacité vitale lente (CVL) et de la capacité vitale forcée (CVF) suffisent dans la majorité des cas à l'appréciation du retentissement fonctionnel de l'asthme. Ces paramètres seront mesurés avant et après bronchodilatateurs d'action rapide et de courte durée.

³ **L'asthme aigu grave** est défini chez l'adulte par l'un des signes suivants :

- pouls supérieur à 110/min, fréquence respiratoire supérieure ou égale à 25 par minute ;
- impossibilité de terminer les phrases en un seul cycle respiratoire ;
- DEP inférieur ou égal à 50 % de la théorique ou de la meilleure valeur connue du patient ;
- bradycardie ;
- hypotension ;
- silence auscultatoire ;
- cyanose ;
- confusion ou coma ;
- épuisement.

Facteurs de risque d'asthme aigu grave et de mort par asthme (niveau de preuve 3) :

- conditions socio-économiques défavorisées ;
- adolescent et sujet âgé ;
- antécédent d'asthme « presque fatal » ou de séjour en réanimation pour asthme ;
- VEMS < 40 % de la théorique ;
- degré de réversibilité sous bêta-2 mimétique supérieur à 50 % ;
- visites fréquentes aux urgences ou chez le médecin généraliste ou hospitalisations itératives ;
- éosinophilie sanguine élevée (> 1 000/mm³) ;
- patients « mauvais percepteurs » de leur obstruction bronchique ;
- consommation tabagique supérieure à 20 paquets-année ;
- mauvaise observance et/ou déni de la maladie ;
- utilisation de 3 médicaments (ou plus) pour l'asthme ;
- arrêt d'une corticothérapie dans les 3 mois.

L'évaluation de l'importance de l'obstruction bronchique au cours du suivi se fonde sur le VEMS après bronchodilatateur rapporté à la valeur théorique.

La mesure du volume résiduel, de l'obstruction des petites voies aériennes, l'examen de l'allure générale de la courbe d'expiration forcée peuvent constituer des outils complémentaires d'évaluation de l'obstruction bronchique laissés à l'appréciation du spécialiste, notamment chez les fumeurs, dans les asthmes difficiles à contrôler et lors de la décroissance du traitement.

Il n'est pas recommandé d'utiliser systématiquement la mesure de l'**hyperréactivité bronchique** (HRB) pour ajuster le traitement et particulièrement la posologie de la corticothérapie inhalée. Bien qu'ayant montré son intérêt dans ce cadre (étude de niveau 2), le suivi de cette mesure n'est pas réalisable en pratique quotidienne en dehors des centres spécialisés.

Les gaz du sang sont indiqués dans l'asthme aigu grave. Ils n'ont pas d'indication dans le suivi, en dehors d'une insuffisance respiratoire chronique.

III.3. Place de la radiographie thoracique

Il n'est pas recommandé de réaliser systématiquement une radiographie thoracique dans le suivi des asthmatiques (hors diagnostic initial). Elle est indiquée lors des exacerbations graves, en cas de difficulté à contrôler durablement la maladie ou en cas de suspicion de complications (pneumothorax, pneumonie).

III.4. Place des examens biologiques

Il n'est pas recommandé de surveiller l'évolution de l'asthme en mesurant le nombre ou l'état d'activation des éosinophiles sanguins.

Il n'est pas recommandé d'utiliser au cours du suivi la mesure des éosinophiles dans l'expectoration induite. Bien qu'ayant montré son intérêt pour guider l'adaptation du traitement de fond (étude de niveau 2), le suivi de cette mesure n'est pas réalisable en pratique quotidienne en dehors des centres spécialisés.

IV. SUIVI DU TRAITEMENT DE L'ASTHME

IV.1. Suivi de la tolérance des traitements

- ***Patients recevant un bêta-2 agoniste en traitement de fond***

Aucune surveillance spécifique n'est recommandée dans les limites telles que définies par l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des spécialités concernées.

- ***Patients recevant un anticholinergique en traitement de fond***

Aucune surveillance spécifique n'est recommandée dans les limites telles que définies par l'AMM des spécialités concernées.

- ***Patients traités par théophylline***

Une surveillance avant tout clinique est recommandée lors de chaque consultation, car la marge thérapeutique de la théophylline est étroite et ses interactions et effets secondaires fréquents.

En cas d'effets secondaires ou d'efficacité jugée insuffisante d'un point de vue clinique, une mesure de la théophyllinémie est recommandée. Elle peut être réalisée de manière systématique après instauration du traitement. Elle est systématiquement recommandée en cas de facteurs de risque d'effets secondaires :

- jeune enfant ;
- sujet âgé ;
- insuffisance cardiaque aiguë (diminuer les doses en raison du risque de surdosage) ;
- insuffisance coronaire ;
- obésité (adaptation de la posologie en fonction du poids idéal) ;
- hyperthyroïdie ;
- insuffisance hépatique ;
- antécédents de convulsions ;
- fièvre prolongée de plus de 24 heures, au-dessus de 38 °C, en particulier chez le jeune enfant (diminuer la posologie de moitié en raison du risque de surdosage) ;
- traitements concomitants susceptibles d'augmenter la théophyllinémie ou arrêt de traitements concomitants susceptibles de la diminuer⁴.

- ***Patients recevant une corticothérapie inhalée en traitement de fond***

Il est recommandé lors du suivi :

- de rechercher les effets secondaires locaux (candidose buccale, dysphonie) ainsi qu'une fragilité cutanée ;
- de surveiller la croissance de l'adolescent.

En cas d'antécédents ou de risque de cataracte ou de glaucome, une consultation ophtalmologique est conseillée.

Il est recommandé d'éviter autant que possible la prescription prolongée et l'arrêt brutal de fortes doses de corticostéroïdes inhalés.

Aucune surveillance spécifique des effets osseux des corticoïdes inhalés n'est recommandée à doses faible ou moyenne et pour des traitements de moins de 5 ans (grade A). Cependant, l'innocuité de la corticothérapie inhalée à forte dose, pendant des durées > 5 ans et chez des malades ayant d'autres facteurs de risque d'ostéopénie, n'a pas été évaluée.

⁴Molécules augmentant la théophyllinémie : allopurinol, cimétidine, fluconazole, ciprofloxacine, norfloxacine, péfloxacin, fluvoxamine, clarithromycine, érythromycine, josamycine, roxithromycine, mexilétine, pentoxifylline, stiripentol.

Médicaments diminuant la théophyllinémie et dont l'arrêt est susceptible de l'augmenter : inducteurs enzymatiques tels que carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifampicine, rifabutine, griséofulvine, ritonavir, lopinavir, nelfinavir.

La liste des principes actifs susceptibles d'interférer sur le métabolisme de la théophylline peut évoluer au cours du temps avec les nouveaux médicaments mis sur le marché.

En cas d'asthénie inexpliquée chez un malade recevant une corticothérapie inhalée au long cours à forte dose, il est recommandé d'évoquer et de rechercher une insuffisance surrénalienne ou un syndrome de Cushing. De rares cas d'insuffisance surrénalienne aiguë ont été décrits, essentiellement chez l'enfant, sous fortes doses de corticoïdes inhalés.

- ***Patients recevant un traitement corticoïde per os au long cours***

La surveillance recommandée est celle définie par l'AMM des spécialités concernées.

- ***Patients traités par antagoniste des récepteurs aux leucotriènes***

Aucune surveillance spécifique n'est recommandée dans les limites telles que définies par l'AMM des spécialités concernées.

IV.2. Suivi de l'observance des traitements

Un interrogatoire régulier portant sur la consommation des différents traitements est recommandé. Il peut toutefois surestimer l'observance. Le risque d'une telle surestimation peut être réduit si le patient est informé de l'intérêt pour lui de relater aussi fidèlement que possible les traitements effectivement pris, afin de permettre une adaptation des traitements prescrits à ses besoins réels (grade C).

Des carnets de suivi tenus durant la ou les quelques semaines précédant chaque consultation peuvent être proposés (incluant le relevé des traitements et des critères de contrôle).

Chez les malades dont l'inobservance est avérée ou suspectée, les consultations de suivi peuvent être rapprochées dans le but de motiver le patient. Une éducation thérapeutique structurée peut y contribuer (cf. document Anaes 2001 « Éducation thérapeutique du patient asthmatique adulte et adolescent »).

IV.3. Adaptation de la stratégie thérapeutique au cours du suivi

Les recommandations qui suivent portent sur l'adaptation de la stratégie thérapeutique au cours du suivi. Elles n'abordent pas la stratégie initiale de prise en charge, ni la prise en charge des événements aigus (crises, exacerbations, asthme aigu grave).

Il est proposé d'adapter le traitement en fonction de **2 éléments principaux** :

- le **degré de contrôle de l'asthme** ;
- le **traitement de fond en cours**.

IV.3.1. Situation n° 1 : contrôle inacceptable de l'asthme

En cas de contrôle inacceptable de l'asthme tel que défini au II.2, la prise en charge doit être améliorée. Dans un but didactique, les recommandations sont présentées en 3 étapes.

- ***1^{re} étape***

S'assurer :

- **qu'il s'agit bien d'un asthme**. Cette question est particulièrement pertinente en l'absence de réversibilité de l'obstruction bronchique ;

- que l'**observance** du traitement actuel est satisfaisante ;
- que la **technique d'utilisation des dispositifs d'inhalation** est correcte.

- **2^e étape**

Rechercher et traiter :

- des **facteurs aggravants** : exposition allergénique, rhinite, tabagisme actif ou passif, médicaments (bêta-bloquants par exemple), exposition à des aéro-contaminants, infection ORL, reflux gastro-œsophagien ;
- des **pathologies associées** : bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), insuffisance cardiaque ;
- des **formes cliniques** particulières rares : aspergillose bronchopulmonaire allergique, vascularite de Churg et Strauss.

- **3^e étape**

Adapter le traitement de fond en fonction du traitement reçu jusque-là, et en particulier de la dose de corticostéroïde inhalé (CSI) selon les modalités ci-dessous. Les doses de CSI sont définies dans le *tableau 2*.

Tableau 2. Doses journalières faibles, moyennes et fortes de corticostéroïde inhalé chez l'adulte, en µg/j.

	Doses « faibles »	Doses « moyennes »	Doses « fortes »
Béclométasone*	< 500	500-1 000	> 1 000
Budésonide	< 400	400-800	> 800
Fluticasone	< 250	250-500	> 500

* Doses à diviser par 2 pour les spécialités QVAR[®] et NEXXAIR[®].

- i) Malades n'ayant pas de traitement de fond ou recevant exclusivement une corticothérapie inhalée :
- **chez les malades n'ayant pas de traitement de fond**, il est recommandé de débiter un CSI à dose moyenne. En cas de symptômes fréquents et de baisse importante du VEMS, l'association d'un traitement additionnel (bêta-2 agonistes de longue durée d'action, antagonistes des récepteurs aux cystéinyl-leucotriènes, théophylline et ses dérivés) est recommandée ;
 - **chez les malades sous CSI à dose faible ou moyenne**, il est recommandé d'ajouter un traitement additionnel. Alternativement, la posologie du CSI pourra être augmentée. En cas de symptômes fréquents et de baisse importante du VEMS, il est recommandé d'augmenter la dose de CSI et d'ajouter un traitement additionnel ;
 - **chez les malades sous CSI à forte dose**, il est recommandé d'ajouter un traitement additionnel.

Ces recommandations sont résumées dans le *tableau 3*.

Tableau 3. Malades n'ayant pas de traitement de fond ou recevant exclusivement une corticothérapie inhalée.

Traitement de fond en cours	Nouveau traitement*	
	Option 1	Option 2
Aucun CSI	CSI à dose moyenne	CSI à dose moyenne + TA
Dose faible ou moyenne de CSI	Ajouter un TA	Augmenter la dose de CSI avec ou sans TA
Dose forte de CSI	Ajouter un TA	

CSI : corticostéroïde inhalé.

TA : traitement additionnel. Le terme « traitement additionnel » inclut les bêta-2 agonistes de longue durée d'action, les antagonistes des récepteurs aux cystéinyl-leucotriènes, la théophylline et ses dérivés (bamiphylline).

CO : corticothérapie orale. Le recours à la corticothérapie orale est rare chez l'adolescent.

* Le choix entre les 2 options de traitement de fond dépendra de la fréquence des symptômes et de la fonction respiratoire (en particulier le VEMS post-bronchodilatateurs).

- ii) Malades ayant une corticothérapie inhalée et au moins un traitement additionnel :
- chez les malades sous CSI à dose faible et prenant un traitement additionnel, il est recommandé d'augmenter la dose de CSI ;
 - chez les malades sous CSI à dose moyenne et prenant un traitement additionnel, il est recommandé d'augmenter la dose de CSI. Alternativement, un 2^e traitement additionnel pourra être ajouté. En cas de symptômes fréquents et de baisse importante du VEMS, il est recommandé d'augmenter la dose de CSI et d'ajouter un traitement additionnel ;
 - chez les malades sous CSI à dose forte et prenant un traitement additionnel, il est recommandé d'ajouter un 2^e traitement additionnel. En cas de symptômes fréquents et de baisse importante du VEMS, une corticothérapie orale peut être proposée ;
 - chez les malades sous CSI à dose forte et prenant deux traitements additionnels, il est recommandé une corticothérapie orale qui sera probablement un traitement de longue durée. Alternativement, un 3^e traitement additionnel pourra être ajouté.

Ces recommandations sont résumées dans le *tableau 4*.

Tableau 4. Malades ayant une corticothérapie inhalée et au moins un traitement additionnel.

Traitement de fond en cours		Nouveau traitement*	
CSI	Nombre de TA	Option 1	Option 2
Dose faible de CSI	1	Augmenter la dose de CSI	
Dose moyenne de CSI	1	Augmenter la dose de CSI	Ajouter un 2 ^e TA avec ou sans augmentation de la dose de CSI
Dose forte de CSI	1	Ajouter un 2 ^e TA	CO
Dose forte de CSI	2	CO	Ajouter un 3 ^e TA

CSI : corticostéroïde inhalée.

TA : traitement additionnel. Le terme « traitement additionnel » inclut les bêta-2 agonistes de longue durée d'action, les antagonistes des récepteurs aux cystéinyl-leucotriènes, la théophylline et ses dérivés (bamiphylline).

CO : corticothérapie orale. Le recours à la corticothérapie orale est rare chez l'adolescent.

* Le choix entre les 2 options de traitement de fond dépendra de la fréquence des symptômes et de la fonction respiratoire (en particulier le VEMS post-bronchodilatateurs).

Le recours à la corticothérapie orale devra être évité, autant que possible, particulièrement chez l'adolescent. C'est notamment dans ces situations de choix thérapeutique difficile que le recours à un avis spécialisé peut être demandé.

Dans les cas où les symptômes sont fréquents et/ou la baisse du VEMS importante, l'augmentation du traitement de fond peut être associée initialement à une corticothérapie orale de courte durée (moins de 15 j, dose de 0,5-1 mg/kg/j), afin d'accélérer l'obtention du contrôle.

La durée des paliers thérapeutiques recommandée est de 1 à 3 mois. Cette durée dépend de la réponse clinique et fonctionnelle.

Dans certains cas particuliers, malgré un traitement maximal, un contrôle acceptable ne peut être obtenu. Ces cas relèvent d'un avis spécialisé.

IV.3.2. Situation n° 2 : contrôle acceptable ou optimal de l'asthme

Une fois le contrôle de l'asthme obtenu, la recherche du **traitement minimal efficace** pour maintenir un contrôle au moins acceptable, au mieux optimal, est recommandée. Chez l'adolescent, plus le patient est jeune, plus un contrôle optimal est souhaitable.

La durée des paliers thérapeutiques recommandée au cours de la décroissance du traitement de fond est en règle générale de **3 mois**. Aucune étude ne compare plusieurs durées de paliers.

La diminution des doses de corticothérapie inhalée peut se faire par paliers de 25-50 %. Aucune donnée ne permet de recommander un schéma précis d'arrêt des traitements additionnels.

Si des effets secondaires du traitement de fond sont notés ou si le malade est à risque de tels effets secondaires, une réévaluation plus fréquente du rapport efficacité/tolérance est recommandée.

Cas particulier des patients asthmatiques traités par corticothérapie orale au long cours : chez les malades recevant au départ une corticothérapie orale au long cours, la dose doit être diminuée très progressivement sous corticothérapie inhalée à forte dose et bêta-2 mimétique d'action prolongée. Les paliers peuvent être de l'ordre de 3 mois, et la durée totale du sevrage peut aller jusqu'à plusieurs années.

V. CALENDRIER DE SUIVI PRATIQUE

Le rythme de suivi proposé est donné à titre indicatif et doit être adapté à chaque cas particulier. Il ne tient pas compte par exemple des séances d'éducation thérapeutique, des consultations pour un événement intercurrent ou du rapprochement possible des consultations lors de la prise en charge initiale ou de modifications thérapeutiques.

V.1. En période de contrôle acceptable ou optimal (tableau 5)

- **Patient recevant une corticothérapie inhalée à forte dose**
 - Minimum : consultation avec examen clinique incluant la mesure du DEP tous les 3 mois et EFR tous les 6 mois. Un avis spécialisé est à envisager.
 - Au mieux : consultation et EFR tous les 3 mois.

- **Patient recevant une corticothérapie inhalée à dose moyenne ou faible**
 - Minimum : consultation avec examen clinique incluant la mesure du DEP tous les 6 mois et EFR tous les ans.
 - Au mieux : consultation et EFR tous les 6 mois.
- **Patient ne recevant pas de traitement de fond**
Examen clinique incluant le DEP tous les ans et si possible EFR.

Tableau 5. Fréquence des consultations (CS) et des EFR au cours du suivi des patients contrôlés, en fonction de la dose de corticostéroïde inhalé (CSI).

CSI	Consultations de suivi (mois)	EFR (mois)
Forte dose	3	3-6
Dose moyenne ou faible	6	6-12
Aucune	12	12 ou +

V.2. En période de contrôle inacceptable

- **En cas de recours à une corticothérapie orale de courte durée**
Consultation avec au minimum examen clinique incluant la mesure du DEP, et au mieux des EFR, dans la semaine suivant l'arrêt de la corticothérapie orale et 1 mois plus tard. Un avis spécialisé est à envisager.
- **En l'absence de recours à une corticothérapie orale de courte durée**
Consultation avec au minimum examen clinique incluant la mesure du DEP, et au mieux des EFR, dans les 1 à 3 mois suivant la modification thérapeutique.

V.3. Adaptation du suivi en fonction des facteurs de risque

Il est recommandé de renforcer le suivi chez les patients à risque d'asthme aigu grave ou de mort par asthme et les patients ayant des exacerbations fréquentes, c'est-à-dire les asthmes difficiles à contrôler.

Chez ces patients les mesures suivantes doivent être envisagées :

- consultations programmées après hospitalisation ;
- éducation thérapeutique structurée ;
- recherche rigoureuse et éviction des facteurs déclenchants (allergènes, tabac, toxiques domestiques et industriels) ;
- éventuellement, visite à domicile d'un conseiller en environnement intérieur.

VI. LE CAS PARTICULIER DE L'ASTHME PROFESSIONNEL

Le suivi des asthmes professionnels doit comporter 2 volets complémentaires et indissociables, médical et socioprofessionnel.

Un suivi médical prolongé est recommandé pour les patients qui ne sont plus exposés au risque car des symptômes et l'hyperréactivité bronchique non spécifique persistent dans plus de 50 % des cas (grade C).

Les enjeux professionnels (détermination de l'aptitude au poste de travail) et médico-légaux (réparation) renforcent la nécessité d'évaluations objectives de la maladie par spirométrie et test à la méthacholine.

La suppression ou la diminution de l'exposition au risque, et la préservation de l'emploi et/ou des revenus, nécessitent un travail en réseau autour du malade – médecins, travailleurs sociaux, intervenants des structures de reclassement professionnel. Les principaux outils utilisables sont la déclaration de maladie professionnelle, la demande de reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH) et la visite de pré-reprise auprès du médecin du travail.

PARTICIPANTS

Les recommandations professionnelles ci-dessous ont été élaborées, à la demande de la Direction générale de la santé, par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes), avec la collaboration de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).

La méthode de travail a été celle décrite dans le guide des « Recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France » publié par l'Anaes en 1999.

Les institutions, associations et sociétés savantes dont les noms suivent ont été sollicitées pour participer à ce travail :

- l'Association Asthme et Allergies
- l'Association pour les études en pneumologie libérale
- l'Association française de recherche et d'évaluation en kinésithérapie
- l'Association nationale des kinésithérapeutes salariés
- l'Association pédagogique nationale pour l'enseignement de la thérapeutique
- l'Association pour la promotion de l'expertise et de la recherche en soins infirmiers
- l'Association de recherche en soins infirmiers
- le Collège national des généralistes enseignants
- la Fédération française de santé au travail
- la Fédération nationale des infirmiers
- le ministère de l'Éducation nationale – Inspection académique des Pyrénées-Atlantiques
- la Société française d'allergologie et d'immunologie clinique
- la Société française de kinésithérapie
- la Société française de médecine générale
- la Société française de médecine du travail – Observatoire national des asthmes professionnels
- la Société française de pharmacie clinique
- la Société francophone de médecine d'urgence
- la Société de pneumologie de langue française

L'ensemble du travail a été coordonné par le D^r Philippe MARTEL, chef de projet, sous la direction du D^r Patrice DOSQUET, responsable du service des recommandations professionnelles.

La recherche documentaire a été effectuée par M^{me} Emmanuelle BLONDET, documentaliste, avec l'aide de M^{lle} Maud LEFÈVRE, sous la direction de M^{me} Rabia BAZI, responsable du service documentation.

Le secrétariat a été assuré par M^{lle} Élodie SALLEZ.

L'Anaes tient à remercier les membres du comité d'organisation, du groupe de travail, du groupe de lecture et de son Conseil scientifique qui ont participé à ce travail.

COMITÉ D'ORGANISATION

P^f Jacques Ameille, pneumologue, Garches
M. Ayed Benfradj, cadre de santé, masseur-kinésithérapeute, Paris
M^{me} Élisabeth Besnier, cadre supérieur infirmière, Soissons
P^f Jean Bousquet, allergologue, pneumologue, Montpellier
P^f Nathalie Brion, thérapeute, Le Chesnay
D^f Gilles Capochichi, pneumo-allergologue, Paris
P^f Philippe Godard, pneumologue, allergologue, Montpellier

M. Guy Isambart, infirmier, Clermont-de-l'Oise
D^f Philippe Martel, chef de projet, Anaes Saint-Denis La Plaine
D^f Hugues Morel, chargé de projet, pneumologue, Dinan
D^f Jean-Marc Philippe, urgentiste, Aurillac
M. Gérard Pierron, masseur-kinésithérapeute, Lamorlaye
D^f Yves Rogeaux, pneumologue, Villeneuve-d'Ascq
M^{me} Christine Rolland, directrice de l'association Asthme et Allergies, Paris

GROUPE DE TRAVAIL

P^f Philippe Godard, pneumologue, allergologue, Montpellier – président du groupe de travail
D^f Hugues Morel, pneumologue, Dinan – chargé de projet
D^f Nicolas Roche, pneumologue, Paris – chargé de projet
D^f Philippe Martel, chef de projet, Anaes, Saint-Denis La Plaine

P^f Jacques Ameille, pneumologue, Garches
D^f Guy Amelineau, médecin généraliste, Le Fenouiller
D^f Agnès Bellocq, physiologie respiratoire, Paris
D^f Jean-Christophe Branchet-Allinieu, médecin urgentiste, Nantes
P^f Frédéric De Blay, allergologue, pneumologue, Strasbourg
M^{me} Michèle Gerbe-Colas, infirmière, Soissons
M. Pascal Gouilly, kinésithérapeute, Metz
P^f Dominique Huas, médecin généraliste, Nanterre
M^{me} Marie-Dominique Le Borgne, représentante de l'association Asthme et Allergies, Tours
D^f Catherine Le Gall, urgentiste, pneumologue, Argenteuil
D^f Thierry Mathevon, urgentiste, médecine interne, Clermont-Ferrand
M^{me} Sandrine Naze, Afssaps, Saint-Denis
D^f Luc Refabert, pneumo-pédiatre, Paris
D^f Martine Reidiboym, Afssaps, Saint-Denis

D^f Sergio Salmeron, pneumologue, Paris
D^f Bruno Stach, pneumologue, Anzin

GROUPE DE LECTURE

P^f François Becret, médecin généraliste, Rouen
M. Ayed Benfradj, cadre de santé masseur-kinésithérapeute, Paris
D^f Jean-Louis Bensoussan, médecin généraliste, Castelmourou
M^{me} Élisabeth Besnier, cadre supérieur infirmier, Soissons
D^f Christian Blonz, médecin généraliste, Nantes
P^f Louis-Philippe Boulet, pneumologue, Sainte-Foy, Canada
D^f Marie-Françoise Bourrillon, médecin du travail, Paris La Défense
P^f Jean Bousquet, allergologue, pneumologue, Montpellier
M. François Bridon, masseur-kinésithérapeute, Vichy
P^f Nathalie Brion, thérapeute, Le Chesnay
D^f Dominique Brun-Ney, urgentiste, Paris
D^f Didier Cadinot, médecin généraliste, Broglie
D^f Gilles Capochichi, pneumologue, allergologue, Paris
D^f Josette Dassonville, explorations fonctionnelles, Rennes
M^{me} Catherine Delaire, infirmière de l'école de l'asthme, Montpellier
P^f Philippe Devillier, pharmacologue, Reims
P^f Alain Didier, pneumologue, allergologue, Toulouse
D^f Nathalie Dumarcet, Afssaps, Saint-Denis
M. Henri Foure, cadre de santé, kinésithérapeute, Amiens
D^f Jean-Louis Fumery, médecin du travail, Marseille
D^f Gilles Garcia, pneumologue, Clamart
D^f José GOMES, médecin généraliste, Mornac
D^f Dominique Gras, médecin généraliste, Strasbourg
D^f Jean-Pierre Grignet, pneumologue, Denain
D^f Yves Grillet, pneumologue, Valence
D^f Christine Guelaud, pneumologue, Aubergenville
D^f Christian Harou, urgentiste, Moulins
D^f Salah Hassoun, allergologue, Challans
P^f Bruno Housset, pneumologue, Créteil – Conseil scientifique de l'Anaes
P^f Marc Humbert, pneumologue, Clamart
M. Guy Isambart, infirmier, Clermont-de-l'Oise
P^f Erwan L'her, réanimateur médical, Brest

M^{me} Sophie Loiseau, puéricultrice, La Roche-sur-Yon
P^f Christophe Marguet, pneumo-pédiatre, Rouen
D^f Dominique Martinez, médecin généraliste, Lattes
P^f Mathieu Molimard, pneumologue, pharmacologue, Bordeaux
D^f Franck Monchard, urgentiste, Aurillac
M^f Michel Paparemborde, kinésithérapeute, directeur de l'institut de formation en masso-kinésithérapie, Lille – Conseil scientifique de l'Anaes
D^f Hervé Pegliasco, pneumologue, Marseille
D^f Jean-Marc Philippe, urgentiste, Aurillac
M. Gérard Pierron, masseur-kinésithérapeute, Lamorlaye
D^f Thierry Pigeanne, pneumologue, Les Sables-d'Olonne
D^f Louis-Marie Pommier, médecin généraliste, Esvres-sur-Indre
D^f Gilbert Potier, médecin généraliste, La Possession
D^f Anne Prud'homme, pneumologue, Tarbes
D^f Pierre Rabany, médecin généraliste, Nanterre
M^{me} Bénédicte Rascol, infirmière, Arles
D^f Françoise Raymond, pédiatre, allergologue, La Roche-sur-Yon
M^{me} Marie-Pierre Rinn, présidente de l'association Asthme et Allergies, Ballan-Mire
D^f Jacques Robert, pédiatre, allergologue, Vaulx-en-Velin
D^f Yves Rogeaux, pneumologue, Villeneuve-d'Ascq
M^{me} Christine Rolland, directrice de l'association Asthme et Allergies, Paris
D^f Lise Rosencher, pneumologue, Paris
P^f Pierre Scheinmann, pneumologue, allergologue, Paris
M^{me} Charline Simon, infirmière, Soissons
M^{me} Janine Sorgniard, membre de l'association Asthme et Allergies, Ballan-Mire
P^f André-Bernard Tonnel, pneumologue, Lille
D^f Marie-Dominique Touze, réanimateur médical, urgentiste, Nantes
D^f Florence Trebuchon, allergologue, Montpellier
D^f Albert Trinh-Duc, urgentiste, Agen
M^{me} Sylvie Yassur, parent d'enfant asthmatique, Paris

FICHE DESCRIPTIVE

TITRE	Recommandations pour le suivi médical des patients asthmatiques adultes et adolescents
Type de document	Recommandation pour la pratique clinique
Date de validation	Septembre 2004
Objectif(s)	<p>Ce document propose des recommandations concernant les modalités de suivi médical au long cours des patients asthmatiques. Il concerne exclusivement les adultes et les adolescents.</p> <p>Les objectifs sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de définir les critères de suivi des patients asthmatiques ; - d'évaluer la place des examens complémentaires au cours du suivi : débit expiratoire de pointe (DEP), explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) incluant les gaz du sang, radiographie thoracique, examens biologiques (éosinophilie sanguine, éosinophiles dans l'expectoration induite) ; - de définir les patients à risque d'asthme aigu grave et de mort par asthme ; - de proposer des modalités de suivi de la tolérance et de l'observance des traitements ; - de proposer un schéma d'adaptation du traitement de fond ; - de proposer un calendrier de suivi médical ; - de préciser les spécificités du suivi des asthmes professionnels.
Professionnel(s) de santé concerné(s)	Les recommandations sont destinées à l'ensemble des professionnels de santé prenant en charge des patients asthmatiques.
Demandeur	Direction générale de la santé
Promoteurs	Anaes et Afssaps
Pilotage du projet	<p>Coordination : Dr Philippe MARTEL, chef de projet du service des recommandations professionnelles de l'Anaes (chef de service : Dr Patrice DOSQUET)</p> <p>Secrétariat : Mlle Elodie SALLEZ</p> <p>Recherche documentaire : Mme Emmanuelle BLONDET, avec l'aide de Mlle Maud LEFÈVRE, du service de documentation de l'Anaes (chef de service : Mme Rabi BAZI)</p>
Participants	<p>Sociétés savantes</p> <p>Comité d'organisation</p> <p>Groupe de travail (président : Pr Philippe GODARD, pneumologue, Montpellier)</p> <p>Groupe de lecture</p> <p>cf. liste des participants</p>
Recherche documentaire	Recherche documentaire effectuée par le service de documentation de l'Anaes (période de recherche : Janvier 1997 – Décembre 2003)
Auteurs de l'argumentaire	Chargés de projet : D ^f Hugues MOREL, pneumologue, Dinan, et D ^f Nicolas ROCHE, pneumologue, Paris

Auteurs des recommandations	Dr Philippe MARTEL, chef de projet du service des recommandations professionnelles de l'Anaes
Validation	Groupe de travail, accord du groupe de lecture
Autres formats	Conseil scientifique de l'Anaes, en septembre 2004
	Fiche de synthèse et argumentaire des recommandations téléchargeables gratuitement sur www.has-sante.fr

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Quelle place pour les associations fixes corticoïde/bêta-2 mimétique longue durée d'action dans le traitement de fond de l'asthme persistant ?

Quatre associations¹ fixes inhalées de corticoïde et de bêta-2 mimétique de longue durée d'action (LABA) sont remboursables dans le traitement de l'asthme persistant modéré à sévère. Ces associations sont :

Principes actifs	µg/dose	Médicaments
Béclométasone / formotérol	<ul style="list-style-type: none"> ■ 100/6 	<ul style="list-style-type: none"> ■ INNOVAIR® ■ INNOVAIR NEXTHALER® ■ FORMODUAL®
Budésonide / formotérol	<ul style="list-style-type: none"> ■ 100/6 ■ 200/6 ■ 400/12 	<ul style="list-style-type: none"> ■ SYMBICORT TURBUHALER®
Fluticasone / formotérol	<ul style="list-style-type: none"> ■ 50/5 ■ 125/5 ■ 250/10 	<ul style="list-style-type: none"> ■ FLUTIFORM® ■ IFFEZA®, AFFERA®
Fluticasone / salmétérol	<ul style="list-style-type: none"> ■ 50/25 ■ 125/25 ■ 250/25 	<ul style="list-style-type: none"> ■ SERETIDE®
	<ul style="list-style-type: none"> ■ 100/50 ■ 250/50 ■ 500/50 	<ul style="list-style-type: none"> ■ SERETIDE DISKUS®

L'ESSENTIEL

Des médicaments de seconde intention sans démonstration de différence d'efficacité ou de tolérance entre eux

- Ces associations fixes ne sont à utiliser qu'en traitement continu de l'asthme persistant, modéré à sévère.
- Ces médicaments sont à prescrire en seconde intention dans les cas où les patients sont :
 - insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et un bêta-2 agoniste de courte durée d'action administrés par voie inhalée « à la demande » ;
 - ou
 - contrôlés par une corticothérapie inhalée associée à un bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.
- Aucune de ces associations fixes n'a démontré d'avantage clinique par rapport aux autres.

1. RELVAR ELLIPTA (association fixe de fluticasone et vilantérol) n'est pas présenté dans ce document car son service médical rendu est insuffisant. La Commission de transparence a émis un avis défavorable à sa prise en charge par la collectivité dans l'asthme.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

- Le traitement de l'**asthme intermittent** requiert seulement la prise de bêta-2 agonistes de courte durée d'action par voie inhalée lorsqu'une gêne respiratoire apparaît.
- Le traitement de l'**asthme persistant** est fonction du stade. Un traitement de fond est instauré avec un traitement symptomatique :
 - **Asthme léger**

Traitement anti-inflammatoire quotidien par corticothérapie inhalée à faible dose. Le montélukast peut être utilisé en traitement additif à la corticothérapie inhalée lorsque celle-ci ne suffit pas à contrôler les symptômes ou en monothérapie comme alternative aux corticoïdes inhalés à faibles doses chez les patients sans antécédent récent de crises d'asthme sévères ayant justifié une corticothérapie orale, et dont l'incapacité à être observant à un traitement par corticoïde inhalé est objectivée.
 - **Asthme modéré**

Augmentation de la dose de corticoïde inhalé afin de contrôler au mieux la composante inflammatoire, ou association à un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action, au montélukast ou à la théophylline à libération prolongée. Les bêta-2 agonistes de longue durée d'action ne doivent être prescrits que conjointement à la corticothérapie inhalée.
 - **Asthme sévère**

Le traitement de fond nécessite le plus souvent l'association de corticoïdes inhalés à dose élevée, de bronchodilatateurs d'action prolongée (bêta-2 agoniste de longue durée d'action, théophylline à libération prolongée, voire un anticholinergique) et d'une corticothérapie orale. Il faut à ce stade différencier les cures courtes de corticoïdes oraux (une semaine) et la corticothérapie orale continue qui ne doit jamais être poursuivie sans que le médecin ne procède à des tentatives régulières visant à en réduire le niveau ou à la supprimer. **Le but de l'association de corticoïdes inhalés à dose élevée et de bronchodilatateurs d'action prolongée est de retarder ou réduire au minimum le recours à une corticothérapie orale continue.**

L'omalizumab, anticorps monoclonal anti-IgE peut être utilisé en traitement additionnel dans l'asthme persistant sévère lorsqu'il est d'origine allergique (IgE élevées avant ou sous traitement) et mal contrôlé par une corticothérapie inhalée à forte dose et un β 2-agoniste de longue durée d'action inhalé. L'omalizumab est une alternative à la corticothérapie orale, aucune étude n'a cependant montré qu'il permettait une épargne en corticoïdes oraux.
- Les associations de corticoïdes inhalés et de bêta-2 mimétique longue durée d'action sont à réserver à la prise en charge de l'asthme persistant, modéré à sévère.
- Le traitement des symptômes repose sur les bêta-2 agonistes de courte durée d'action inhalés à la demande.

DONNÉES CLINIQUES

- Une étude a montré que l'efficacité de l'association fixe budésonide et formotérol (SYMBICORT TURBUHALER®) était comparable à celle d'un traitement associant budésonide et formotérol administrés séparément. Dans 2 autres études, il n'a pas été observé de différence entre budésonide/formotérol (SYMBICORT TURBUHALER®) et fluticasone/salmétérol (SERETIDE®) à doses fixes sur le nombre de patients ayant atteint une semaine de bon contrôle de l'asthme durant les 7 mois de traitement.
 - L'association fixe de béclométasone et de formotérol 100/6 µg par dose (INNOVAIR®/FORMODUAL®) a été comparé à deux autres spécialités inhalées comportant une association fixe corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action dans 2 études d'une durée de 3 mois chez des patients atteints d'asthme persistant, modéré à sévère, mal contrôlé par un traitement corticoïde inhalé (équivalent béclométasone \leq 1 000 µg/j).
 - INNOVAIR® / FORMODUAL® administré à la posologie de 2 inhalations, 2 fois/jour, a été non-inférieur à SYMBICORT TURBUHALER® (budésonide/formotérol 200/6 µg par dose, 2 inhalations 2 fois/jour) et à SERETIDE® (fluticasone/salmétérol 125/25 µg par dose, 2 inhalations 2 fois/jour).
- Une autre étude a montré l'équivalence en termes d'émalioration du VEMS pré-dose à 12 semaines entre l'association béclométasone/formotérol 400/24 µg/jour en 2 prises et l'association fluticasone/salmétérol 500/100 µg/jour en 2 prises chez des patients dont l'asthme était contrôlé par l'association fluticasone/salmétérol 500/100 µg/jour en 2 prises.

- Une étude d'une durée de 3 mois, chez des adultes atteints d'asthme persistant sévère, a montré la non-infériorité de l'association fluticasone/formotérol (FLUTIFORM®/IFFEZA®/AFFERA® 250/10 µg, 2 inhalations 2 fois par jour) par rapport à l'association de chacun des principes actifs fluticasone (FLIXOTIDE®) 250 µg + formotérol (FORADIL®) 12 µg, 2 inhalations 2 fois par jour.

Une étude randomisée ouverte, d'une durée de 3 mois, chez des adultes atteints d'asthme persistant léger à modéré-sévère, a montré la non-infériorité de l'association fluticasone/formotérol (50/25 µg ou 125/25 µg, 2 inhalations 2 fois/jour) par rapport à l'association fluticasone/salmétérol (SERETIDE®, 50/25 µg ou 125/25 µg, 2 inhalations 2 fois/jour).

Une étude d'une durée de 3 mois, chez des adultes et adolescents (≥ 12 ans) atteints d'asthme persistant modéré à sévère, a montré la non infériorité de l'association fluticasone/formotérol (125/5 µg, 2 inhalations 2 fois par jour) par rapport à l'association fixe budésonide/formotérol 200/6 µg (SYMBICORT®, 2 inhalations 2 fois par jour).

- Aucune étude comparative n'a montré de différence clinique pertinente entre ces associations fixes.

COÛT DES ASSOCIATIONS FIXES

Médicaments	Posologie	CTJ*
FLUTIFORM® / IFFEZA® / AFFERA® (fluticasone / formotérol)		
50/5 µg/dose	2 doses, 2 fois/jour	0,97 €
125/5 µg/dose		1,24 €
INNOVAIR® / INNOVAIR NEXTHALER® / FORMODUAL® (béclométasone / formotérol)		
100/6 µg/dose	2 doses, 2 fois/jour	1,30 €
SERETIDE® (fluticasone / salmétérol)		
50/25 µg/dose	2 doses, 2 fois/jour	1,21 €
125/25 µg/dose		1,39 €
250/25 µg/dose		1,85 €
SERETIDE DISKUS® (fluticasone / salmétérol)		
100/50 µg/dose	1 dose, 2 fois/jour	1,21 €
250/50 µg/dose		1,39 €
500/50 µg/dose		1,85 €
SYMBICORT TURBUHALER® (budésonide + formotérol)		
100/6 µg/dose	2 doses, 2 fois/jour	1,24 €
200/6 µg/dose		1,42 €
400/12 µg/dose	1 dose, 2 fois/jour	1,40 €

* Coût de traitement journalier au prix public, à la dose recommandée. Ces médicaments sont remboursés à 65 %.

- La prescription doit toujours observer la plus stricte économie compatible avec la qualité des soins.

AUTRES CARACTÉRISTIQUES À RETENIR

■ Posologie

Voie inhalée. Une ou deux inhalations, 1 à 2 fois par jour selon les médicaments.

■ Contre-indications

Hypersensibilité à l'un des constituants du produit.

■ Précautions d'emploi et interactions (voir RCP)

- **Tous les médicaments inhalés** imposent d'enseigner au patient les modalités d'utilisation du dispositif d'inhalation et de vérifier qu'elles sont bien comprises, pour que le traitement soit efficace. Il est bon de rappeler au patient de se rincer la bouche après l'inhalation.
- **Les bêta-2 agonistes** doivent être administrés avec prudence chez les patients atteints d'une affection cardiaque, d'hypokaliémie, d'hypertension artérielle sévère non contrôlée ou d'hyperthyroïdie. Ils ne doivent pas être associés aux bêtabloquants, ni aux autres bêta-2 agonistes.
- **Les corticoïdes inhalés** (béclométasone, budésonide, fluticasone) peuvent entraîner des effets indésirables systémiques, en particulier lors de traitements à forte dose ou au long cours. Ces effets sont plus rares qu'avec les formes orales (notamment syndrome de Cushing, inhibition de la fonction surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte et glaucome, sensibilité aux infections, amincissement cutané avec fragilité capillaire). Ils ne doivent pas être associés aux inhibiteurs puissants du CYP3A4 (ex. : ritonavir).

■ Effets indésirables

- **Les bêta-2 agonistes** entraînent des effets indésirables dont les plus fréquents (1 % à 10 %) sont : céphalées, palpitations, tremblements, irritation légère de la gorge, toux, enrouement.
- **Avec les associations bêta-2 agoniste + corticoïde** s'ajoute la candidose oropharyngée (qui peut être évitée en se rinçant la bouche après chaque inhalation) aux éventuels effets indésirables des bêta-2 agonistes.

Tout nouveau médicament invite à une vigilance accrue sur les effets indésirables. Pour déclarer un effet indésirable, utilisez la fiche de signalement de pharmacovigilance disponible sur <http://ansm.sante.fr>. Le RCP est également disponible sur le site de l'ANSM.



Validé par la Commission de la Transparence de la HAS, ce document a été élaboré à partir des données de l'AMM, des études disponibles et de l'ensemble des avis de la Transparence. Ces avis, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur www.has-sante.fr

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Quelle place pour les bronchodilatateurs de longue action dans le traitement de la BPCO ?

Mise à jour mai 2009

Trois bronchodilatateurs inhalés de longue durée d'action (LA) sont disponibles en France dans les formes de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) nécessitant un traitement symptomatique continu : deux bêta-2 agonistes, le formotérol (Atimos[®] ou Formoair[®]) et le salmétérol (Serevent[®]), et un anticholinergique, le tiotropium (Spiriva[®]). Les bêta-2 agonistes existent aussi en associations fixes à un corticoïde (Symbicort[®]/Turbuhaler[®] et Seretide[®]/Diskus[®]), réservées à certaines formes sévères de BPCO.

L'ESSENTIEL : Des traitements à ne poursuivre que si les symptômes sont améliorés

Pas de différence cliniquement pertinente entre les bronchodilatateurs LA inhalés

- Formotérol, salmétérol et tiotropium peuvent être utilisés comme **traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes des patients ayant une BPCO**, lorsque ces symptômes (dyspnée notamment) persistent malgré l'utilisation pluriquotidienne d'un bronchodilatateur de courte durée d'action.
- Le SMR* de ces médicaments est important malgré un bénéfice clinique limité, compte tenu du caractère invalidant de la dyspnée de la BPCO. Les premiers bronchodilatateurs LA disponibles (Serevent[®], Spiriva[®]) ont représenté une ASMR** mineure (niveau IV) dans la prise en charge habituelle des patients atteints de BPCO. Les spécialités les plus récentes de cette classe (Atimos[®], Formoair[®]) ne représentent pas d'ASMR par rapport aux précédentes (avis du 6 février 2008).



Les associations corticoïde + bronchodilatateur LA sont à réserver aux patients les plus atteints

- Les associations fixes d'un corticoïde et d'un bronchodilatateur LA, Seretide[®]/Diskus[®] (fluticasone + salmétérol) et Symbicort[®]/Turbuhaler[®] (budésonide + formotérol), sont **des traitements de deuxième intention**. Leur utilisation n'est conseillée que pour le soulagement des symptômes des patients ayant **une BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique), des antécédents d'exacerbations fréquentes et des symptômes significatifs**, malgré un traitement continu par bronchodilatateur.
- Compte tenu d'une faible quantité d'effet et d'une place limitée dans la stratégie thérapeutique de la BPCO, le SMR* de ces associations fixes est modéré dans cette indication. Ces médicaments n'apportent pas d'ASMR** (niveau V) dans la prise en charge habituelle des patients atteints de BPCO.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

Le plus important : l'arrêt du tabac

- **La BPCO est une maladie chronique et lentement progressive, caractérisée par une diminution non complètement réversible des débits respiratoires.** La prise en charge des patients doit comporter une évaluation de la sévérité de la maladie en fonction de l'existence ou non de symptômes chroniques (toux, expectoration, difficultés respiratoires) et de la diminution du VEMS (volume expiratoire maximum par seconde, à mesurer en dehors d'une exacerbation) et du rapport VEMS/CV (VEMS/capacité vitale).
- **L'arrêt du tabac est l'objectif prioritaire**, quel que soit le stade de la maladie : c'est la seule mesure susceptible d'interrompre la progression de l'obstruction bronchique et de retarder l'insuffisance respiratoire. Une exposition respiratoire aux autres polluants doit aussi être recherchée et, si possible, éliminée.
La réadaptation à l'effort et la kinésithérapie respiratoire ont une place importante dans la prise en charge des malades atteints de BPCO.

Des médicaments purement symptomatiques

- **Aucun médicament ne permet de prévenir l'évolution à long terme de la BPCO vers l'insuffisance respiratoire chronique.**
En dehors des exacerbations, les médicaments utilisés visent à **diminuer les symptômes et réduire la fréquence et la gravité des complications.**
- **Les bronchodilatateurs**, pris à la demande ou en continu, constituent le principal traitement symptomatique de la BPCO. Il s'agit essentiellement des bêta-2 agonistes et des anticholinergiques, disponibles sous forme inhalée. Les théophyllines, dont l'utilisation est limitée par l'étroitesse de leur marge thérapeutique, peuvent être employées si le patient a du mal à utiliser les bronchodilatateurs inhalés ou si ces derniers améliorent insuffisamment la dyspnée.
 - **Les bronchodilatateurs inhalés de courte durée d'action** (bêta-2 agonistes ou anticholinergiques), pris à la demande, sont recommandés en première intention.
 - **Les bronchodilatateurs LA** sont recommandés lorsqu'un traitement symptomatique continu est nécessaire, c'est-à-dire lorsque la dyspnée persiste malgré l'utilisation plusieurs fois par jour d'un bronchodilatateur de courte durée d'action. **Deux bêta-2 agonistes LA, formotérol et salmétérol**, sont disponibles. Ils ont démontré leur supériorité par rapport au placebo.
Le tiotropium (anticholinergique de longue durée d'action) a démontré sa supériorité par rapport au placebo et à l'ipratropium (anticholinergique de courte durée d'action). En revanche, lorsqu'il a été comparé aux bêta-2 agonistes LA, les différences observées n'ont pas été cliniquement pertinentes.
Ces trois médicaments entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique continu de la BPCO en première intention.
- **Les corticoïdes inhalés** ne doivent être employés¹ que conjointement à un bronchodilatateur LA et seulement chez les patients atteints de BPCO sévère, c'est-à-dire avec un VEMS < 50 % de sa valeur théorique et des exacerbations répétées malgré un traitement bronchodilatateur continu.
Les corticoïdes inhalés n'ont pas démontré d'effet sur la mortalité (toutes causes confondues). **Ils augmentent le risque de survenue d'infections respiratoires basses, en particulier de pneumonies**, chez des patients déjà à risque.
En France, seuls le budésonide et la fluticasone ont une AMM dans cette indication, au sein d'une association fixe avec un bêta-2 agoniste LA.
Note : l'AMM de l'association fluticasone + salmétérol, modifiée en décembre 2007, permet aujourd'hui son utilisation pour un VEMS < 60 % de sa valeur théorique.

1. D'après les recommandations de la Société de pneumologie de langue française (2003) et le consensus international GOLD, *Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease* (actualisation 2008).

- **Le traitement par bronchodilatateur LA ou par une association bronchodilatateur LA et corticoïde inhalé est purement symptomatique. Il ne devra donc être poursuivi qu'en cas de bénéfice sur les symptômes.**
- **Les corticoïdes par voie générale ne sont pas recommandés.**
- **L'oxygénothérapie** est réservée aux patients ayant une hypoxémie diurne ($\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$), à distance d'un épisode aigu et malgré un traitement optimal.

Pas de différence cliniquement pertinente entre les bronchodilatateurs de longue durée d'action

- Dans les études contre placebo, **le salmétérol** a amélioré de façon modeste la fonction ventilatoire, la dyspnée et la qualité de vie chez des patients atteints de BPCO avec VEMS < 70 % de sa valeur théorique et obstruction bronchique peu réversible (< 10 %). Aucun effet n'a été démontré sur la toux et l'expectoration.
 - Dans les études contre ipratropium, aucune différence n'a été mise en évidence sur les différents paramètres étudiés (fonction ventilatoire, exacerbations, dyspnée, test de marche, qualité de vie).
 - Le salmétérol n'a pas été comparé à un autre bêta-2 agoniste de longue durée d'action dans la BPCO.
- Dans une étude contre placebo chez des patients atteints de BPCO avec VEMS entre 40 et 70 % de sa valeur théorique, **le formotérol** a entraîné une faible amélioration des paramètres ventilatoires (VEMS, capacité vitale, DEP du matin et du soir).
- Plusieurs études cliniques en double aveugle, chez des patients ayant une BPCO modérée à sévère, ont évalué l'efficacité et la tolérance du **tiotropium**, bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action.
 - Par rapport au placebo - La plupart des douze études réalisées, d'une durée de 1 à 12 mois, ont montré une supériorité du tiotropium en termes de fonction respiratoire (VEMS, capacité vitale forcée [CVF] et capacité inspiratoire), au pic d'efficacité du médicament et avant l'administration suivante ; mais ces effets ont été faibles à modérés. De même, le tiotropium a amélioré la dyspnée et la qualité de vie de façon statistiquement significative et cliniquement pertinente, mais cet effet a été modéré. Le tiotropium n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur le temps d'endurance, sauf dans une étude où tous les patients bénéficiaient d'une réhabilitation respiratoire. Enfin, l'effet du tiotropium sur la fréquence des hospitalisations pour exacerbation a été jugé cliniquement peu pertinent.
 - Par rapport à l'ipratropium (anticholinergique de courte durée d'action) - Le tiotropium s'est montré supérieur à l'ipratropium de façon cliniquement pertinente sur le VEMS post-dose, la dyspnée et la qualité de vie dans une seule des deux études réalisées et, dans les deux études, sur le VEMS pré-dose et sur la CVF pré-dose. Le tiotropium s'est montré supérieur sur la fréquence des exacerbations dans l'analyse combinée des deux études, mais cette différence est cliniquement peu pertinente (une exacerbation évitée par patient tous les 4,3 ans). Il n'a pas montré de supériorité sur la fréquence des hospitalisations pour exacerbation.
 - Par rapport au salmétérol - Dans les trois études présentées, le tiotropium a montré une supériorité statistiquement significative mais non cliniquement pertinente sur les paramètres spirométriques (VEMS, CVF) et, dans une étude, sur la dyspnée. Il n'a pas été observé de différence significative pour la tolérance à l'exercice, la qualité de vie ou la fréquence des hospitalisations pour exacerbation.
 - Par rapport au formotérol - Dans la seule étude réalisée, le tiotropium a montré une supériorité statistiquement significative sur le VEMS et la CVF, mais sans signification clinique. Aucune donnée n'est disponible pour les autres critères.

Corticoïde + bronchodilatateur LA : une place limitée aux patients les plus atteints

- **Seuls les plus forts des dosages disponibles peuvent être utilisés dans la BPCO** : pour Seretide Diskus® (fluticasone + salmétérol), 500/50 µg/dose ; pour Symbicort Turbuhaler® (budésonide + formotérol), 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose.
- L'association **fluticasone + salmétérol** (500/50 µg x 2/jour) a été notamment comparée en double insu au salmétérol seul (50 µg x 2/jour) chez 949 patients ayant un VEMS ≤ 50 % de sa valeur théorique et traités 44 semaines. Le taux annuel moyen d'exacerbations modérées à sévères avec l'association a été de 0,99 par patient, contre 1,42 avec le salmétérol seul (p < 0,0001). Cet écart ne représente qu'une exacerbation évitée tous les 2,1 ans pour chaque patient. Il n'y a pas eu de différence sur le taux annuel moyen d'exacerbations nécessitant une hospitalisation. Dans l'étude TORCH, sur plus de 6 000 patients ayant un VEMS ≤ 60 % de sa valeur théorique, l'association fluticasone + salmétérol (500/50 µg x 2/jour) n'a pas eu d'effet sur la mortalité globale par rapport au placebo. Par rapport au salmétérol, elle a diminué la fréquence des exacerbations modérées à sévères (0,46/an avec l'association *versus* 0,64/an avec le salmétérol) et a amélioré la qualité de vie. Aucune amélioration n'a été observée sur les exacerbations sévères seules.
- L'association **budésonide + formotérol** a été notamment étudiée en double insu chez 812 patients ayant un VEMS ≤ 50 % de sa valeur théorique et traités 12 mois soit par budésonide + formotérol (200 µg/6 µg x 2 inhalations x 2/jour), soit par budésonide seul (200 µg x 2 inhalations x 2/jour), soit par formotérol seul (6 µg x 2 inhalations x 2/jour), soit par un placebo. Le bénéfice clinique de l'association budésonide + formotérol par rapport au formotérol seul a été négligeable (1 exacerbation évitée tous les 2,5 ans pour chaque patient, sans réduction des hospitalisations ni du nombre de jours sous corticoïdes oraux pour exacerbation). Sur les paramètres ventilatoires (VEMS, débit expiratoire de pointe [DEP] du matin et du soir, capacité vitale), comme sur les symptômes et la qualité de vie, aucune amélioration n'a été mise en évidence par rapport au formotérol seul.
- En conclusion, **les associations fixes inhalées corticoïde + bêta-2 agoniste ont une place limitée dans la stratégie thérapeutique**. La quantité d'effet observée dans les études cliniques a été faible. Il s'agit, par rapport aux bronchodilatateurs LA seuls, de traitements de deuxième intention destinés à un groupe très restreint de patients. Il n'y a donc pas lieu d'associer systématiquement un corticoïde inhalé à un bronchodilatateur de longue durée d'action dans le traitement de la BPCO. Le cas échéant, le bénéfice apporté devra être régulièrement réévalué.

Coût des bronchodilatateurs de longue durée d'action et des associations bronchodilatateur LA + corticoïde (mise à jour mai 2009)

Médicament	Posologie	CTJ*
Atimos® ou Formoair® (formotérol, 12 mg/dose)	1 dose, 2 fois/jour	0,86 €
Serevent® Diskus® (salmétérol, 50 mg/dose)	1 dose, 2 fois/jour	1,02 €
Spiriva® (tiotropium, 18 µg/dose)	1 dose, 1 fois/jour	1,36 €
Seretide® Diskus® (fluticasone + salmétérol, 500/50 µg/dose)	1 dose, 2 fois/jour	2,16 €
Symbicort® Turbuhaler® (budésonide + formotérol, 200/6 mg/dose)	2 doses, 2 fois/jour	1,81 €
(budésonide + formotérol, 400/12 mg/dose)	1 dose, 2 fois/jour	1,78 €

* Coût de traitement journalier au prix public, à la dose recommandée. Ces médicaments sont remboursés à 65 %.

Stratégie de prise en charge d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Traitement de fond

- Arrêt du tabac
- Prévention d'une exposition respiratoire aux polluants
- Vaccin antigrippal

Traitement symptomatique

- Bronchodilatateur de courte durée d'action :
 - Bêta-2 agonisteou
 - Anticholinergique

Si les symptômes persistent malgré l'utilisation pluriquotidienne d'un bronchodilatateur de courte durée d'action :

- Bronchodilatateur de longue durée d'action (LA) :
 - Bêta-2 agoniste LA (formotérol, salmétérol)ou
 - Anticholinergique LA (tiotropium)

- Réadaptation à l'effort et kinésithérapie respiratoire

Si BPCO sévère avec VEMS < 50 % de sa valeur théorique, antécédents d'exacerbations répétées et symptômes significatifs malgré un traitement continu par bronchodilatateur :

- Association bronchodilatateur LA et corticoïde inhalé
En France, seuls les corticoïdes faisant partie d'une association fixe avec un bêta-2 agoniste LA ont l'AMM dans cette indication.*

En cas d'hypoxémie diurne :

- Oxygénothérapie

* L'association fluticasone + salmétérol est également indiquée chez les patients dont le VEMS est compris entre 50 et 60 % de sa valeur théorique.

AUTRES CARACTÉRISTIQUES À RETENIR

■ Posologie

Voie inhalée. Une inhalation deux fois par jour pour les bêta-2 agonistes et les associations bêta-2 agoniste + corticoïde (sauf pour Symbicort® 200/6 : 2 inhalations deux fois par jour), une inhalation une fois par jour à heure fixe pour le tiotropium.

■ Contre-indications

Hypersensibilité à l'un des constituants du produit (et à l'atropine ou à ses dérivés pour le tiotropium). - Voir résumé des caractéristiques du produit (RCP).

■ Précautions d'emploi et interactions (voir aussi RCP)

- **Tous les médicaments inhalés** imposent d'enseigner au patient les modalités du dispositif d'inhalation et de vérifier que ces modalités sont bien comprises, pour que le traitement soit efficace. Il est bon de rappeler au patient de se rincer la bouche après l'inhalation.
- **Les bêta-2 agonistes** doivent être administrés avec prudence chez les patients atteints d'une affection cardiaque, d'hypokaliémie, d'HTA sévère non contrôlée ou d'hyperthyroïdie. Ils ne doivent pas être associés aux bêtabloquants, ni aux autres bêta-2 agonistes.
- **Les corticoïdes inhalés** (budésonide, fluticasone) peuvent entraîner des effets systémiques, en particulier lors de traitements à forte dose ou au long cours, quoique cet effet soit plus rare qu'avec les formes orales. Ils ne doivent pas être associés aux inhibiteurs puissants du CYP3A4 (ex. : kétoconazole, ritonavir...).
- **Le tiotropium**, comme tout anticholinergique, devra être utilisé avec prudence chez les patients ayant une hypertrophie de la **prostate** (risque de rétention urinaire), un antécédent d'**infarctus** du myocarde récent ou un risque de **glaucome** par fermeture de l'angle. Or, la population souffrant de BPCO, en général âgée de plus de 50 ans et tabagique, présente un risque de pathologie prostatique ou coronarienne élevé. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine ≤ 50 ml/min), le tiotropium ne sera utilisé que si le bénéfice attendu dépasse le risque potentiel.

■ Effets indésirables

- **Les bêta-2 agonistes** ont des effets indésirables dont les plus fréquents (1/100 à 1/10) sont : céphalées, palpitations, tremblements, irritation légère de la gorge, toux, enrouement - Voir RCP.
- **Les associations bêta-2 agoniste + corticoïde** ajoutent la candidose oropharyngée (qui peut être évitée en se rinçant la bouche après chaque inhalation) aux éventuels effets indésirables des bêta-2 agonistes - Voir RCP.
Dans l'étude TORCH (voir p. 4), la survenue de pneumonies a été observée avec l'association fluticasone + salmétérol 500/50 plus fréquemment qu'avec placebo ou salmétérol seul.
- **Le tiotropium** a surtout des effets indésirables de type cholinergique : le plus souvent sécheresse buccale (en général transitoire et d'intensité légère), mais aussi constipation (parfois sévère) ou rétention d'urine - Voir RCP.

⚠ **Tout nouveau médicament invite à une vigilance accrue sur les effets indésirables.**

Pour déclarer un effet indésirable, utilisez la fiche de signalement de pharmacovigilance disponible sur <http://afssaps.sante.fr>. Le RCP est également disponible sur le site de l'afssaps.

HAS

Validé par la Commission de la Transparence de la HAS, ce document a été élaboré à partir des données de l'AMM, des études disponibles et de l'ensemble des avis de la Transparence.

Ces avis, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur www.has-sante.fr

Juin 2007 - Mise à jour mai 2009

BON USAGE DU MEDICAMENT

Quelle place pour les associations fixes corticoïde / bêta-2 mimétique de longue durée d'action, dans le traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive ?

Quatre associations fixes inhalées de corticoïde et de bêta-2 mimétique de longue durée d'action (LA) sont disponibles en ville dans le traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Ces associations sont :

- béclométasone / formotérol : INNOVAIR/ FORMODUAL[®] (100/6 µg/dose)
- budésonide / formotérol : SYMBICORT TURBUHALER[®] (200/6 et 400/12 µg/dose), DUORESP SPIROMAX[®] (160/4,5 et 320/9 µg/dose)
- fluticasone / salmétérol : SERETIDE DISKUS[®] (500/50 µg/dose)
- fluticasone / vilanterol : RELVAR ELLIPTA[®] (92/22 µg/dose).

L'ESSENTIEL

- Ces médicaments ont une **efficacité faible**. Il n'y a **pas de différence cliniquement pertinente entre eux**.
- Ils sont **uniquement symptomatiques** et n'ont pas d'effet sur la mortalité. Ils permettent de réduire la fréquence des exacerbations modérées et/ou sévères.
- Ce sont **des traitements de deuxième intention**. Leur utilisation n'est conseillée que pour **soulager les symptômes** des patients ayant **une BPCO sévère** (VEMS < 50 % de la valeur théorique, < 60% pour SERETIDE DISKUS[®] et < 70% pour RELVAR ELLIPTA[®]), **avec des antécédents d'exacerbations¹ fréquentes et des symptômes significatifs**, malgré un traitement continu par bronchodilatateur.
- Ils augmentent le **risque d'infections respiratoires basses**.

STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le plus important : l'arrêt du tabac

- La BPCO est **une maladie chronique lentement progressive, caractérisée par une diminution non complètement réversible des débits respiratoires**. La prise en charge des patients doit comporter une évaluation de la sévérité de la maladie en fonction de l'existence ou non de symptômes chroniques (toux, expectoration, difficultés respiratoires) et de la diminution du VEMS (volume expiratoire maxi-

¹ Les critères couramment utilisés d'une exacerbation sont l'augmentation de la dyspnée, de la toux et du volume de l'expectoration ou de la modification de l'expectoration (aspect purulent).

mum par seconde, à mesurer en dehors d'une exacerbation) et du rapport VEMS/CV (VEMS/capacité vitale).

- **L'arrêt du tabac est l'objectif prioritaire**, quel que soit le stade de la maladie : c'est la seule mesure susceptible d'interrompre la progression de l'obstruction bronchique et de retarder l'insuffisance respiratoire. Une exposition respiratoire aux autres polluants doit aussi être recherchée et, si possible, éliminée.

La réadaptation à l'effort et la kinésithérapie respiratoire ont une place importante dans la prise en charge des malades atteints de BPCO.

Des médicaments purement symptomatiques

- **Aucun médicament ne permet de prévenir l'évolution à long terme de la BPCO vers l'insuffisance respiratoire chronique.**

- En dehors des exacerbations, les médicaments utilisés visent à **diminuer les symptômes et réduire la fréquence et la gravité des complications.**

- **Les bronchodilatateurs**, pris à la demande ou en continu, sont le principal traitement symptomatique de la BPCO. Il s'agit essentiellement des bêta-2 agonistes et des anticholinergiques, disponibles sous forme inhalée. Les théophyllines, dont l'utilisation est limitée par l'étroitesse de leur marge thérapeutique, peuvent être employées si le patient a du mal à utiliser les bronchodilatateurs inhalés ou si ces derniers améliorent insuffisamment la dyspnée.

- Les bronchodilatateurs inhalés de courte durée d'action (bêta-2 agonistes ou anticholinergiques), pris à la demande, sont recommandés en première intention.

- Les bronchodilatateurs LA sont recommandés lorsqu'un traitement symptomatique continu est nécessaire, c'est-à-dire lorsque la dyspnée persiste malgré l'utilisation plusieurs fois par jour d'un bronchodilatateur de courte durée d'action.

- **Les corticoïdes inhalés ne doivent être employés que conjointement à un bronchodilatateur LA et seulement chez les patients atteints de BPCO modérée à sévère**, c'est-à-dire avec un VEMS < 50 % de sa valeur théorique et des exacerbations répétées malgré un traitement bronchodilatateur continu.

Ils augmentent le risque de survenue d'infections respiratoires basses, en particulier de pneumonies, chez des patients déjà à risque d'infections.

- **Le traitement par bronchodilatateur LA ou par une association bronchodilatateur LA et corticoïde inhalé est purement symptomatique. Il ne devra donc être poursuivi qu'en cas de bénéfice sur les symptômes.**

- **Les corticoïdes par voie générale ne sont pas recommandés**, sauf lors d'exacerbations modérées à sévères, pendant une courte période.

- **L'oxygénothérapie** est réservée aux patients ayant une hypoxémie diurne ($\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg), à distance d'un épisode aigu et malgré un traitement optimal.

- **Les associations fixes de corticoïde et de bêta-2 mimétique LA ne doivent pas être employés lors d'exacerbation.**

DONNEES CLINIQUES

- L'efficacité des associations fixes a été démontrée versus placebo ou versus un bronchodilatateur seul. Les études ayant comparé des associations fixes entre elles n'ont pas montré de différence clinique pertinente.

- Le risque de survenue de pneumonie lors d'un traitement par corticoïde inhalé chez les patients atteints de BPCO est connu.

- Compte tenu d'une faible quantité d'effet et d'une place limitée dans la stratégie thérapeutique de la BPCO, le Service Médical Rendu (intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée) de ces associations fixes est modéré dans cette indication. Ces médicaments n'apportent pas d'ASMR (progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants) dans la prise en charge habituelle des patients atteints de BPCO.

- Pour plus d'information, veuillez consulter les avis de la Commission de la transparence :

- béclométasone / formotérol : INNOVAIR/ FORMODUAL®:

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2009477/fr/innovair-formodual

- budésonide/formotérol, DUOESP RESPIMAX®:

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2027368/fr/duoesp-spiromax

- budésonide/formotérol, SYMBICORT TURBUHALER®:

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_399929/fr/symbicort-turbuhaler-200/6-mg-par-dose-poudre-pour-inhalation-inhalateur-de-120-doses-symbicort-turbuhaler-400/12-mg-par-dose-poudre-pour-inhalation-inhalateur-de-60-doses

- fluticasone / salmétérol : SERETIDE DISKUS® :

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_460217/fr/seretide-seretide-diskus

- fluticasone / vilanterol : RELVAR ELLIPTA®:

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2007177/fr/relvar-ellipta

COÛT DES ASSOCIATIONS FIXES

Médicament	Posologie	CTJ*
Duoresp Spiromax (budésonide + formotérol) 160/4,5 µg/dose 320/9 µg/dose	2 doses, 2 fois/jour 1 dose, 2 fois/jour	1,23 € 1,20 €
Innovair / Formodual (béclométasone / formotérol) 100/6 µg/dose	2 doses, 2 fois/jour	1,29 €
Relvar Ellipta (fluticasone / vilantérol) 92/22 µg/dose	1 dose, 1 fois/jour	1,37 €
Seretide Diskus (fluticasone / salmétérol) 500/50 µg/dose	1 dose, 2 fois/jour	1,62 €
Symbicort Turbuhaler (budésonide + formotérol) 200/6 µg/dose 400/12 µg/dose	2 doses, 2 fois/jour 1 dose, 2 fois/jour	1,36 € 1,33 €

*Coût de traitement journalier au prix public, à la dose recommandée. Ces médicaments sont remboursables à 65%.

- La prescription doit toujours observer la plus stricte économie compatible avec la qualité des soins.

PRECAUTIONS D'EMPLOI ET EFFETS INDESIRABLES

■ Précautions d'emploi et interactions

- **Tous les médicaments inhalés** imposent d'enseigner au patient les modalités du dispositif d'inhalation et de vérifier que ces modalités sont bien comprises, pour que le traitement soit efficace. Il est bon de rappeler au patient de se rincer la bouche après l'inhalation.

- **Les bêta-2 agonistes** doivent être administrés avec prudence chez les patients atteints d'une affection cardiaque, d'hypokaliémie, d'hypertension artérielle sévère non contrôlée ou d'hyperthyroïdie. Ils ne doivent pas être associés aux bêtabloquants, ni aux autres bêta-2 agonistes.

■ Effets indésirables

- **Les bêta-2 agonistes** entraînent des effets indésirables dont les plus fréquents (1 % à 10 %) sont : céphalées, palpitations, tremblements, irritation légère de la gorge, toux, enrouement. A noter que les céphalées, les palpitations et les tremblements sont aussi des signes de surdosage.
- **Les associations bêta-2 agoniste + corticoïde** ajoutent la candidose oropharyngée (qui peut être évitée en se rinçant la bouche après chaque inhalation) aux éventuels effets indésirables des bêta-2 agonistes.
- **Les corticoïdes inhalés** (béclométasone, budésonide, fluticasone) peuvent entraîner des effets systémiques, en particulier lors de traitements à forte dose ou au long cours : notamment syndrome de Cushing, inhibition de la fonction surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte et glaucome, sensibilité aux infections, amaigrissement cutané avec fragilité capillaire. Ces effets sont plus rares qu'avec les formes orales. Les corticoïdes inhalés ne doivent pas être associés aux inhibiteurs puissants du CYP3A4 (ex. : ritonavir).