

# Compte rendu:

DU CONGRÈS SCIENTIFIQUE ANNUEL DE 2008 DE LA SCAIC

CONGRÈS SCIENTIFIQUE  
ANNUEL DE LA SOCIÉTÉ  
CANADIENNE D'ALLERGIE  
ET D'IMMUNOLOGIE  
CLINIQUE (SCAIC).

HAMILTON (ONTARIO)  
DU 23 AU 26 OCTOBRE 2008

*Les dernières avancées en matière de recherche, de diagnostic et de traitement ont constitué le principal sujet de discussion au congrès scientifique annuel de la Société Canadienne d'Allergie et d'Immunologie Clinique (SCAIC). Les participants ont pu bénéficier de l'expertise de spécialistes des maladies allergiques et immunitaires provenant de tout le Canada ainsi que du reste du monde, qui leur ont fait part de leur point de vue et présenté les idées de pointe en matière de pratique. Vous trouverez ici un échantillon des sujets abordés tout au long des quatre journées qu'a duré cet événement.*

*Le présent compte rendu est un article commandité visant à informer les médecins canadiens au sujet des plus récentes avancées et réflexions en matière de pratique clinique et thérapeutique. Avant de prescrire les médicaments dont il est question dans cet article, veuillez consulter la monographie des produits. Les informations et les opinions fournies ici ne reflètent pas nécessairement celles du commanditaire.*

## Pleins feux sur le diagnostic et la prise en charge concrète de l'asthme



### ÉPISODES D'AGGRAVATION DE L'ASTHME: UNE NOUVELLE APPROCHE DE LA MALADIE

Selon un éminent clinicien, traiter précocement les épisodes d'aggravation de l'asthme peut permettre d'obtenir une réduction des exacerbations, prévenant ainsi le déclin subséquent de la fonction pulmonaire tout en abaissant les coûts et en améliorant la qualité de vie globale des personnes atteintes.

«La notion d'aggravation de l'asthme est relativement nouvelle, a dit le Dr Harold Kim, professeur associé à la University of Western Ontario, aux délégués. Et c'est une idée qui peut changer la façon dont nous considérons l'asthme au niveau du diagnostic comme au niveau du traitement.»

Cette notion, a-t-il ajouté, diffère de celles de maîtrise et d'exacerbation de l'asthme, et les épisodes d'aggravation ont de graves conséquences sur le degré d'inflammation ainsi que sur les coûts sociaux de la prise en charge de l'asthme.

«Les exacerbations sont un sous-ensemble des épisodes d'aggravation: dans la grande majorité des cas d'exacerbation, les symptômes prennent d'abord la forme d'une aggravation. [Mais], si l'on peut agir sur l'aggravation de l'asthme, nous pensons que l'on devrait voir une réduction des exacerbations.»

Le Dr Kim a donné un aperçu des données indiquant que les épisodes d'aggravation augmentent le risque d'exacerbations (Bousquet, *Respir Med*, 2007), diminuent la qualité de vie (Partridge, *BMC Pulm Med* 2006; Hong, *Curr Med Res Opin*, 2006; Lloyd, *Prim Care Respir J*, 2007), provoquent une diminution de la fonction pulmonaire (Bai, *Eur Respir J*, 2007) et augmentent l'utilisation des ressources en soins de santé (Anis, *CMAJ*, 2001) ainsi que les coûts (Van Ganse Laforest, *Eur Respir J*, 2002).

### Le fardeau de la maladie et le coût des épisodes d'aggravation de l'asthme

Le Dr Kim a notamment mentionné deux études clés qui fournissent des éléments intéressants sur la maîtrise et les exacerbations de l'asthme.

L'étude TRAC (The Realities of Asthma Control – Fitzgerald, *Can Resp J*, 2006) évaluait la maîtrise de l'asthme au Canada par le biais d'une enquête téléphonique effectuée auprès de 893 asthmatiques canadiens adultes ainsi que de 463 médecins

et 52 éducateurs en asthme agréés activement impliqués dans les soins aux asthmatiques. Les auteurs de l'étude TRAC ont découvert qu'alors que 97 % des participants croyaient leur maladie bien maîtrisée, celle-ci ne l'était en réalité que chez 47 % d'entre eux selon les critères des lignes directrices. Les médecins (88 %) et surtout les éducateurs (73 %) étaient légèrement plus réalistes quand au degré de maîtrise atteint.

Chez les asthmatiques, l'étude TRAC a constaté une large acceptation de l'absence de maîtrise, de la confusion quant aux médicaments et à leur usage, une mauvaise préparation à la prise en charge des épisodes d'aggravation et d'exacerbation et le fait de s'en remettre aux bêta-agonistes à action rapide pour soulager les symptômes sans traiter de façon adéquate l'inflammation sous-jacente.

De façon significative, TRAC a aussi constaté que 82 % des personnes dont l'asthme était maîtrisé subissaient des aggravations – définies par les auteurs comme «moment où l'asthme est à son paroxysme (le plus mal maîtrisé) ou que les symptômes s'aggravent de façon substantielle» – contre 95 % de celles dont l'asthme ne l'était pas. L'asthme de presque 60 % des sujets qui prenaient des corticostéroïdes en inhalation n'était pas maîtrisé.

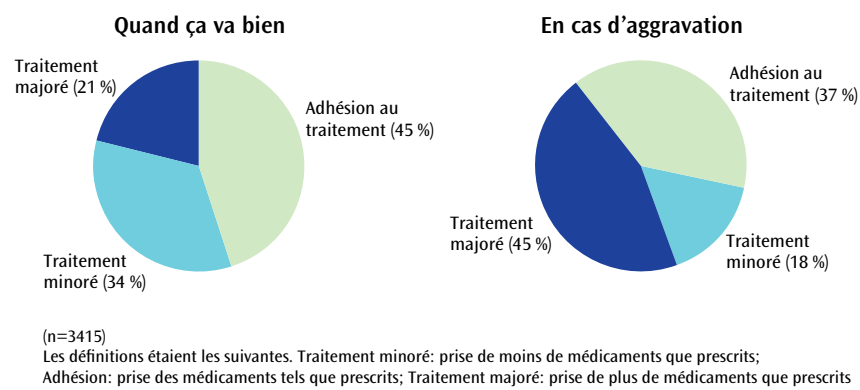
«Ce qui est important ici est que, même si les gens n'aiment pas reconnaître que leur asthme n'est pas maîtrisé, ils vont admettre qu'ils ont eu des phases d'aggravation au cours de l'année, dit le Dr Kim. La maîtrise et l'aggravation sont donc deux questions différentes et les phases d'aggravation sont un meilleur indicateur de l'efficacité du traitement que la maîtrise de l'asthme.»

Une autre constatation importante de l'étude TRAC, a conclu le Dr Kim, était que la majorité des sujets disaient qu'ils prenaient eux-mêmes en charge leur traitement en commençant et arrêtant leurs médicaments ou en augmentant le dosage au-delà de ce qui leur avait été prescrit.

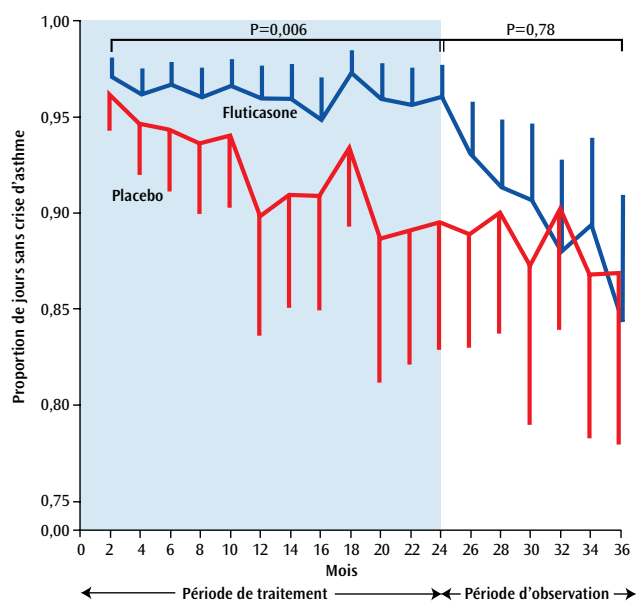
L'étude INSPIRE (International Asthma Patient Insight Research, voir Partridge, *BMC Pulmonary Medicine*, 2006) a aussi révélé un niveau élevé de cas où la maladie n'était pas maîtrisée et s'accompagnait d'aggravations fréquentes chez les 3415 adultes auxquels on avait prescrit un traitement d'entretien par corticostéroïdes en inhalation éventuellement accompagnés d'agonistes

*Rendu possible grâce à une subvention à visée éducative de AstraZeneca Canada Ltd.*

**FIGURE 1 ADHÉSION DES PATIENTS À LEUR TRAITEMENT D'ENTRETIEN QUAND ILS VONT BIEN ET EN CAS D'AGGRAVATION DE L'ASTHME**



**FIGURE 2**



des récepteurs  $\alpha$ 2-adrénérgiques. Dans ce cas-ci, les aggravations étaient définies comme des «situations dans lesquelles les symptômes de l'asthme étaient devenus pénibles ou gênants au cours de l'année précédente».

L'étude INSPIRE a constaté que 89 % des sujets avaient eu des épisodes d'aggravation au cours des 12 mois précédents et que 76 % de ceux qui décrivaient leur niveau de maîtrise de l'asthme comme «relativement bon» en avaient en moyenne six par an. De nombreuses personnes répondaient à l'apparition des symptômes en augmentant l'utilisation de leur bêta-agoniste à action rapide et beaucoup augmentaient leurs médicaments d'entretien trop tard pour empêcher que les symptômes n'empirent, a remarqué le Dr Kim.

Quant à l'adhésion au traitement, 45 % des sujets disaient qu'ils respectaient leur traitement quand ils se sentaient bien et 45 % qu'ils prenaient plus de médicaments qu'il ne leur en avait été prescrit au cours des phases d'aggravation (voir la figure 1).

«Les phases d'aggravation sont donc une réalité pour les asthmatiques. Mais un des éléments importants est que, quand ils subissent ces aggravations, ils repensent à leur traitement», explique le Dr Kim. Compte tenu du fait que les patients sont prêts à intervenir au cours des phases d'aggravation et peuvent mieux comprendre le terme d'aggravation, ces périodes peuvent donc être l'occasion de leur faire prendre des mesures adéquates et précoces en leur fournissant des plans d'action clairs.

Pour ce qui est du coût financier des phases d'aggravation de l'asthme pour la société, le Dr Kim a mentionné les résultats de Miller et coll. (*Can Respir J*, 2007) qui ont analysé les données financières dans le cadre d'un essai aléatoire comparatif comparant le rapport coût-efficacité de l'association budésonide-formotérol (Symbicort) utilisée à la fois comme médicament d'entretien et comme médicament de secours avec celui de l'association salmétérol-fluticasone (Advair) comme médicament d'entretien accompagnée de la prise de salbutamol au besoin, pour la maîtrise de l'asthme chez des adultes et des adolescents. Ils en ont conclu que l'association budésonide-formotérol dans un seul inhalateur utilisée à la fois comme médicament d'entretien et comme médicament de secours – la méthode SMART de Symbicort – s'avérait supérieure aux autres médicaments à plusieurs niveaux: délai avant la première exacerbation grave, taux global d'exacerbations et utilisation comme médicament de secours. Son coût par patient et par année était aussi moins élevé.

Les auteurs ont également remarqué que les exacerbations comptaient pour 50 % de l'ensemble des coûts de l'asthme pour la société et qu'une faible proportion de sujets souffrant d'exacerbations fréquentes (20 %) étaient responsables de 80 % des coûts directs de l'asthme.

#### Inflammation et remodelage

Le Dr Kim a ensuite abordé les effets des

aggravations sur la fonction pulmonaire. En termes simples, a-t-il dit, l'inflammation a de grandes chances de produire des exacerbations (aggravations), qui en retour risquent de conduire à un remodelage et à un déclin subséquent de la fonction pulmonaire. Guilbert (*NEJM*, 2006) a démontré que, bien que les corticostéroïdes en inhalation aient un impact sur les symptômes cliniques, la maladie n'en était pas modifiée lorsqu'on arrêta le traitement (voir la figure 2), a dit le Dr Kim.

Bai et coll. (*Euro Resp J*, 2007) ont confirmé que les exacerbations contribuent à la détérioration de la fonction pulmonaire. Leur étude de cohorte comparait des asthmatiques qui avaient subi au moins une exacerbation par an à d'autres qui n'en avaient pas eues et concluait que l'on constatait un déclin plus important (au moins 30 mL par an) du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) dans le premier groupe. «Ce que Bai nous a montré, a expliqué le Dr Kim, est que si l'on traite les exacerbations, on peut ralentir ce déclin.»

#### Prévention et traitement de l'aggravation

Intervenir de façon adéquate suffisamment tôt dans le cours d'une aggravation peut avoir un impact positif sur les exacerbations.

Tattersfield et coll. (*AJRCCM*, 1999) ont démontré qu'il existe clairement une période privilégiée pour intervenir avant une exacerbation grave, période au cours de laquelle on a montré que le volume expiratoire de pointe déclinait graduellement pendant cinq à sept jours, suivis d'une accélération de la chute dans les deux ou trois jours précédant l'exacerbation.

L'étude INSPIRE a aussi montré qu'il se déroulait environ cinq jours entre les premiers signes d'aggravation des symptômes et le sommet de l'exacerbation (voir la figure 3, page 3). Le Dr Kim a insisté sur le fait que, lors d'une aggravation, la plupart des gens attendent quelques jours avant d'augmenter leurs médicaments d'entretien et qu'ils ratent ainsi le meilleur moment d'agir sur l'aggravation.

La façon d'intervenir, a souligné le Dr Kim, est aussi importante que le moment de le faire. La majorité des médecins de famille privilégient encore l'augmentation des doses de corticostéroïdes en dépit du fait que des données probantes permettent de penser que cette approche est inefficace (Fitzgerald, *Thorax*, 2004).

À la suite d'une étude de 12 mois à double insu avec groupes parallèles (*Lancet*, 2006), Rabe et coll. ont conclu qu'employer la méthode SMART de Symbicort donnait de meilleurs résultats au moment de la première exacerbation grave. Dans cet essai, les chercheurs comparaient l'association budésonide-formotérol avec soit du sulfate de terbutaline (Bricanyl) soit du formotérol, soit du budésonide-formotérol comme médicament de secours chez 3394 sujets. La réduction des exacerbations dans le groupe SMART a été de 27 % par rapport au groupe qui

prenait du budésonide-formotérol et du formotérol et de 45 % en comparaison avec le groupe qui prenait du budésonide-formotérol et du sulfate de terbutaline.

«Si l'on considère le nombre total d'exacerbations, a dit le Dr Kim, il n'est pas difficile d'imaginer [que] si cette approche fonctionne, cela pourrait avoir un impact important sur les coûts en plus d'améliorer l'évolution clinique de l'état des patients.» (voir la figure 4, page 3.)

Le Dr Kim a rappelé aux délégués que des plans d'action efficaces sont un élément clé de la réussite de la prise en charge de l'asthme, et remarqué que de nombreux praticiens n'en fournissent pas à leurs patients. «Si nous étions en mesure de permettre aux patients de contrôler leur état en leur fournissant des plans d'action et des traitements cliniques adéquats, nous pourrions prévenir les aggravations, a-t-il dit. «Si l'on se réfère à l'ensemble des épisodes d'aggravation de l'asthme... on devrait constater un plus faible impact de l'asthme sur nos patients pour ce qui est des aggravations et des exacerbations [ainsi que] du déclin de la fonction pulmonaire au cours du temps.»

#### TRAITEMENT DE L'ASTHME CHEZ LES ENFANTS: QUI, QUAND, COMMENT?

Le Dr Robert Lemanske, professeur de médecine pédiatrique à l'école de médecine et de santé publique de la University of Wisconsin a donné un aperçu des données relatives au traitement de l'asthme chez les enfants fournies par deux initiatives du NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute): les réseaux ACRN (Asthma Clinical Research Network) et CARE (Childhood Asthma Research and Education).

Taussig et coll. (*JACI*, 2003) ont identifié au moins trois phénotypes différents de respiration sifflante à la naissance dans la cohorte de l'étude TCRS (Tucson Children's Respiratory Study), qui portait sur 1246 nouveau-nés et leur famille: les siffleurs transitoires (enfants qui avaient une respiration sifflante au cours des deux ou trois premières années de leur vie et cessaient ensuite), les siffleurs persistants (chez lesquels le sifflement commençait à l'âge de deux ou trois ans et se transformait en asthme infantile) et les siffleurs non atopiques (qui commençait tôt à siffler mais dont les symptômes se dissipaient avec le temps).

Les chercheurs de CARE se sont appuyés sur leurs résultats pour établir un indice clinique prédictif visant à déterminer le risque d'asthme chez les enfants présentant le phénotype de sifflement persistant dans leur jeune âge (Castro-Rodriguez, *AJRCCM* 2000). Cet indice a été modifié par le groupe CARE en 2006, a signalé le Dr Lemanske. Pour que l'indice soit positif, il faut que l'enfant ait eu trois épisodes de sifflement ou plus par an au cours de ses trois premières années plus un des critères principaux (eczéma, asthme parental, test cutané d'allergie aux aéro-allergènes positif) ou deux des critères secondaires (test cutané d'allergie alimentaire, présence de

sifflements en l'absence d'infection des voies respiratoires supérieures, éosinophilie périphérique > 4 %). Il a été démontré que les enfants pour lesquels l'indice est positif ont un risque de 65 % de faire de l'asthme avant six ans tandis que les autres ont 95 % de chances de ne pas en faire dans cette même période.

«Ces résultats sont au moins utiles pour aider à dépister les enfants que l'on pourrait avoir avantage à traiter plus tôt en vue de réduire la morbidité de cette maladie particulière», a dit le Dr Lemanske.

Il est difficile d'établir quand se produisent le processus inflammatoire et la perte de fonction pulmonaire qui conduisent à l'asthme à cause des différences dans la façon dont ils se manifestent chez les jeunes enfants, a-t-il remarqué.

Krawiec et coll. (*AJRCCM*, 2000) ont procédé à un lavage bronchoalvéolaire d'enfants de moins de trois ans présentant un sifflement persistant et constaté une augmentation du nombre de lymphocytes et de cellules épithéliales similaire à celle que l'on trouve chez les asthmatiques adultes. Mais contrairement à ce qui se passe chez les adultes et les enfants plus âgés, il y avait une augmentation du nombre de macrophages et de neutrophiles et l'augmentation du nombre d'éosinophiles était limitée.

D'autres chercheurs (Saglani, *AJRCCM*, 2005) ont conclu que l'épaississement de la membrane réticulaire basale (MRB) et l'inflammation éosinophile constatées chez les adultes et chez les enfants plus âgés souffrant d'asthme était absente chez les enfants symptomatiques plus jeunes (de trois mois à deux ans) et que l'obstruction des voies aériennes était réversible «même en cas d'atopie».

Une récente étude comparant l'épaisseur de la MRB et l'inflammation dans des biopsies endobronchiques d'enfants préscolaires de trois mois à cinq ans présentant une respiration sifflante et de sujets témoins d'âge identique (Saglani, *AJRCCM*, 2007) a toutefois constaté une augmentation tant de l'épaisseur de la MRB que de la densité des cellules sous-épithéliales mais d'aucun autre type de cellule inflammatoire. Les auteurs en ont conclu que les traits qui caractérisent l'asthme chez les adultes et les enfants plus âgés apparaissent chez les jeunes enfants dont la respiration est sifflante entre un et trois ans et qu'une intervention à ce moment-là peut influencer sur le cours de la maladie.

«Ensemble, ces données permettraient de penser que l'inflammation que nous associons à l'asthme commence dans les deux ou trois premières années de vie», a dit le Dr Lemanske. «Il est clair que si nous voulons faire quelque chose pour réduire la perte de fonction pulmonaire et son taux, nous allons devoir faire quelque chose très tôt», a-t-il souligné.

Le docteur Lemanske a ensuite présenté les résultats de l'essai PEAK (Preventing Early Asthma in Kids) du réseau CARE

(Guilbert, *NEJM*, 2006). Le principal résultat de cette étude était la proportion de jours sans symptômes au cours d'une année d'observation suivant deux années de traitement par le propionate de fluticasone ou un placebo chez des enfants de deux ou trois ans dont l'indice de prédiction de l'asthme était positif. Les résultats indiquaient que les enfants qui avaient pris des stéroïdes avaient plus de jours sans symptômes que ceux qui avaient pris le placebo, bénéficiaient d'une réduction significative du nombre d'exacerbations exigeant l'usage de prednisone et utilisaient moins de médicaments de secours. Ils avaient aussi moins d'obstruction que le groupe placebo. Il faut toutefois remarquer qu'après l'année d'observation, les symptômes de l'asthme et la fonction pulmonaire des enfants qui avaient suivi un traitement ne différaient pas de ceux du groupe placebo (voir la figure 2, page 2).

«Il est donc clair que le traitement par corticostéroïdes en inhalation permet de maîtriser la maladie mais il ne semble pas modifier son évolution naturelle ni son expression», a dit le Dr Lemanske.

#### AU-DELÀ DES LIGNES DIRECTRICES : L'INDIVIDUALISATION DU TRAITEMENT

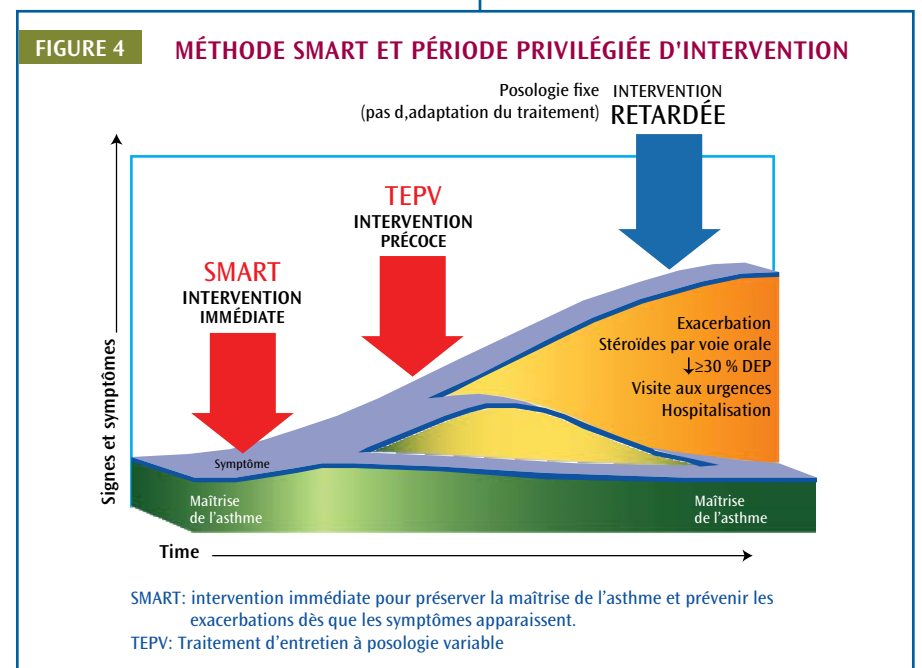
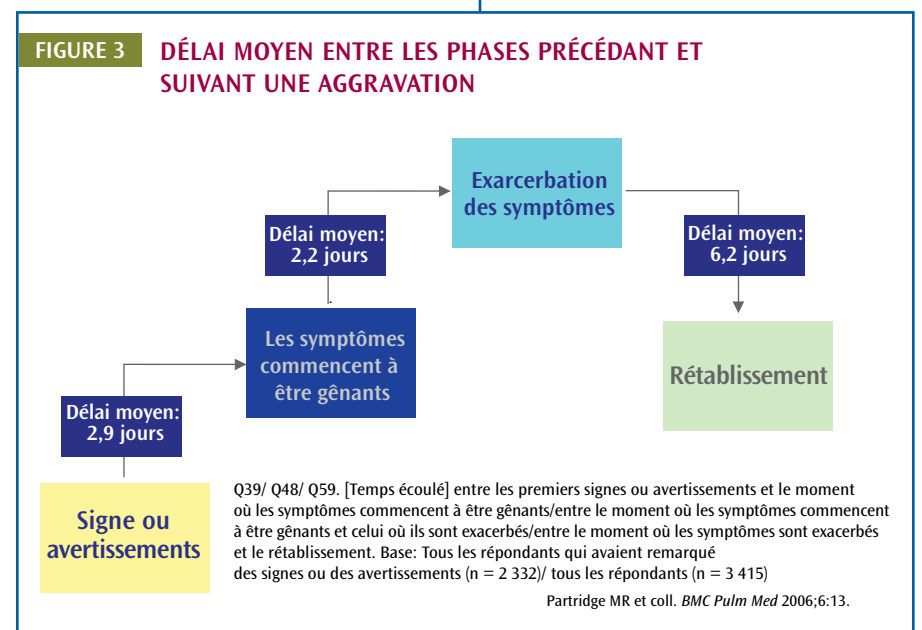
Le Dr Frederick Hargreave du Firestone Institute for Respiratory Health d'Hamilton, en Ontario, a présenté des données à l'appui de l'efficacité de l'analyse cellulaire des expectorations comme test crucial pour le diagnostic des maladies des voies respiratoires et l'individualisation du traitement.

«Un grand nombre des données probantes sur les traitements sont basées sur des études multi-symptômes qui considèrent l'asthme comme une pathologie homogène alors qu'elle est plutôt hétérogène, a-t-il dit. Le jugement clinique sans analyse n'est pas suffisant et nous avons besoin de l'analyse pour trouver un traitement individualisé... parce que nous avons maintenant la preuve que c'est bien meilleur que le traitement recommandé par les lignes directrices actuelles.»

Le Dr Hargreave a remarqué que la plupart des définitions de l'asthme, comme celle de la GINA (Global Initiative for Asthma), décrivent la maladie en ne prenant en compte que les anomalies de la fonction pulmonaire plutôt qu'en se référant à sa cause sous-jacente.

«En regardant les différents éléments de la maladie, l'obstruction variable des voies respiratoires est ce qu'on appelle asthme, l'obstruction chronique, la BPOC et l'inflammation une bronchite, a-t-il dit. En fait, les choses que nous appelons maladies [ne sont] que des composantes de la maladie des voies respiratoires qui se manifeste.»

Le Dr Hargreave a expliqué qu'un diagnostic exact des symptômes de l'asthme est une tâche complexe compte tenu du nombre de causes potentielles, de l'inflammation aux obstructions réversibles ou chroniques des voies res-



piratoires et aux maladies non respiratoires. Dans ce contexte, il a remarqué que les chercheurs avaient trouvé un nombre d'erreurs significatif dans les diagnostics d'asthme basés sur les antécédents et les mesures du VEMS (Lindensmith, *Can Resp J*, 2004). Dans cette étude, 62 % des sujets qui prenaient des médicaments pour l'asthme ne répondaient pas réellement au critère de diagnostic de la maladie: 41 % des patients étiquetés «asthmatiques» par leur médecin ne manifestaient aucun signe patent d'obstruction réversible des voies respiratoires et n'avaient pas non plus eu de réponse négative au test de provocation bronchique par la méthacholine.

D'autres études examinant ce qui arrive quand les symptômes et la fonction pulmonaire, plutôt que des mesures objectives, sont utilisés pour diagnostiquer l'asthme ont montré une piètre corrélation entre l'inflammation des voies respiratoires et leur fonctionnement (Van Den Berge, *AJRCCM*, 2001) et ce traitement excessif de l'asthme découle de la mauvaise reconnaissance de l'inflammation des voies respiratoires par les médecins (Parameswaran, *ERJ*, 2000), a dit le Dr Hargreave.

L'analyse cellulaire de l'expectoration, a-t-il suggéré, peut surmonter ces limites et est supérieure à la mesure de l'oxyde nitrique exhalé pour le diagnostic et la surveillance de l'asthme. Il a été

démonstré que l'analyse cellulaire de l'expectoration était efficace et sans danger, ses valeurs normales sont bien définies et son exactitude a été validée. De façon significative, il s'agit actuellement de la seule méthode capable de distinguer plusieurs types d'inflammation différents, requérant par conséquent des traitements différents, a indiqué le Dr Hargreave. Utiliser cette méthode pour déterminer le traitement minimal permettant de maîtriser l'inflammation peut réduire les exacerbations, a-t-il souligné, citant les résultats de Green (*Lancet*, 2002) et Jayaram (*ERJ*, 2006), et elle peut permettre de prédire les bienfaits d'un traitement par les stéroïdes (Pavord, *Lancet*, 1999).

#### RECHERCHE SUR LES ALLERGIES ALIMENTAIRES: QUE VA DEVENIR LA STRATÉGIE D'INDUCTION DE TOLÉRANCE ORALE SPÉCIFIQUE?

L'induction de tolérance orale chez les personnes souffrant d'allergie alimentaire est l'une des idées de pointe en allergologie, mais il se pourrait que le temps ne soit pas encore venu pour qu'elle s'impose.

Le Dr Jonathan Hourihane, un spécialiste de l'allergologie pédiatrique basé à la University of Southampton, à Southampton, au Royaume-Uni, a discuté cette approche dans son discours pour le prix Bram Rose Memorial Lectureship de la SCAIC.

L'intérêt pour l'induction de l'immunité vis-à-vis d'aliments particuliers par l'augmentation des quantités d'allergène ingérées jusqu'au niveau d'exposition quotidien normal – ce qu'on appelle l'induction de la tolérance orale spécifique (ITOS) – a été stimulé par les récentes avancées dans la compréhension des mécanismes de régulation immunitaires. Bien que des modèles animaux bien documentés démontrent l'existence de ce que le Dr Hourihane appelle une «fenêtre de sensibilisation» pour établir l'immunité au début du développement, on ne comprend pas très bien ce phénomène chez les humains.

«On a établi que la tolérance orale était ce qui devait se produire normalement, explique-t-il. La plupart des gens tolèrent les aliments qu'ils mangent – même ceux qui souffrent d'allergies alimentaires en tolèrent plus de 90 %. Il devrait être possible de manipuler la réaction immunitaire pour installer la tolérance. Il est facile de sensibiliser les rats ou les souris au bout de leur première semaine de vie mais ensuite cela devient très difficile. Ce que nous ne savons pas, c'est quelles sont les frontières de cette période favorable chez les êtres humains.»

Bien que l'intérêt pour cette approche reste fort parmi les chercheurs et les cliniciens, le Dr Hourihane souligne qu'on n'a établi pour l'ITOS aucun protocole normalisé permettant des comparaisons.

Buchanan et coll. (*JACI*, 2007) ont réalisé un essai ouvert non comparatif sur l'immunothérapie orale (IO) relative à l'œuf chez sept enfants allergiques aux œufs mais sans antécédents d'anaphylaxie. Les sujets ont suivi un protocole de 24 mois suivi de provocations comparatives avec placebo à double insu à la fin de la deuxième année. Les auteurs ont rapporté des augmentations significatives des concentrations d'IgG mais aucun changement significatif du niveau des IgE spécifiques aux œufs. Trois des sept enfants ont toléré l'ingestion accidentelle d'œufs pendant l'IO et deux ont manifesté une tolérance orale à la fin de l'étude. On a pu constater que tous toléraient une quantité significativement plus élevée de protéines d'œuf qu'avant l'essai.

Le Dr Hourihane a remarqué que, bien que quatre des sept sujets aient subi avec succès une première provocation à double insu au bout des 24 mois d'ITO, il n'y en avait plus que deux lors d'une seconde provocation trois mois après, les deux autres ayant de nouveau réagi. «Je ne sais pas si cela en vaut la peine, a-t-il dit, soulignant la rigidité, la complexité et la durée des protocoles d'ITOS. Les niveaux d'IgE rapportés peuvent avoir été le résultat d'une atténuation de l'allergie aux œufs chez certains enfants, comme il s'en produit couramment sans relation avec l'intervention elle-même, a-t-il fait ressortir.

Staden (*Allergy*, 2007) a également conclu que l'ITOS est une option de traite-

ment valable pour les allergies alimentaires persistantes. Dans ce cas, les auteurs avaient réparti aléatoirement 25 enfants dont on avait démontré qu'ils souffraient soit d'une allergie au lait de vache médiée par les IgE (n=14) soit d'une allergie aux œufs de poule (n=11) dans deux groupes suivant soit le traitement ITOS soit un régime d'exclusion. Le traitement incluait l'administration quotidienne de l'allergène chez l'enfant puis un test de provocation alimentaire au bout d'une durée médiane de 21 mois. Les enfants du groupe ITOS ont ensuite suivi un régime alimentaire d'exclusion avant de passer un test de provocation de suivi pour évaluer la persistance de la tolérance induite. Les auteurs ont rapporté que 36 % des enfants du groupe ITOS ont montré une tolérance permanente à ce test de suivi mais que sept des 20 enfants du groupe de contrôle (35 %) aussi.

«J'ai donc une opinion assez négative de [l'ITOS] pour l'instant, a reconnu le Dr Hourihane. Mais cette méthode va bientôt être proposée dans une clinique près de chez vous. Dans des cas particuliers, on peut utiliser la méthode ITOS mais cela ne veut pas dire qu'on doit le faire: ce n'est pas parce qu'on peut sauter du haut d'un mur qu'il faut le faire.»

«Les gens qui auraient le plus besoin d'ITOS sont ceux dont la maladie est grave [mais] ce sont ceux que l'on élimine [dans ces études] et qui ont le moins de chance d'y répondre», a conclu le Dr Hourihane.

#### LE CHOIX D'UN TRAITEMENT PAR INHALATION DE CORTICOSTÉROÏDES INTERMITTENT OU CONTINU DANS LES CAS D'ASTHME LÉGERS

Compte tenu de la quantité considérable de données et d'opinions appuyant chacune de ces options, les praticiens peuvent se demander si les patients souffrant d'un asthme léger et persistant ont intérêt à suivre un traitement par inhalation de corticostéroïdes continu ou intermittent.

Dans une présentation inspirée en forme de débat, les Drs Andrew McIvor et Gerard Cox du Firestone Institute for Respiratory Health d'Hamilton ont discuté des données existantes sur le sujet.

Défendant le point de vue favorable à un traitement intermittent, le Dr McIvor a fait ressortir que le traitement de secours – en plus du traitement d'entretien normal – joue un rôle important dans toute approche concrète de la prise en charge de l'asthme qui prenne en compte le comportement, les perceptions et les désirs du patient.

Citant les résultats de l'étude TRAC, il a remarqué que 75 % des asthmatiques ont l'impression d'avoir acquis une tachyphylaxie vis-à-vis de leur médicament d'entretien au bout d'environ six semaines, ce qui les conduit à en réserver l'usage à la prochaine poussée de la maladie – un résultat équivalant à un

traitement intermittent. Il est aussi bien connu que les patients surutilisent les médicaments de secours et sous-utilisent les médicaments d'entretien lors des exacerbations, a-t-il ajouté, citant Rabe et coll. (*ERJ*, 2000).

Les essais cliniques ont constamment démontré l'utilité des traitements intermittents, a fait ressortir le Dr McIvor, rappelant les résultats positifs de Johnson et coll. (*Pediatrics*, 2007), Boushey et coll. (*NEJM*, 2005), et Papi et coll. (*NEJM*, 2007) sur l'utilisation des médicaments en cas de besoin. D'autres études ont illustré les inconvénients de la prise continue de stéroïdes, dont de graves effets secondaires comme l'apparition de cataractes (Cumming, *NEJM*, 1997) et la perte de densité osseuse (Israel, *NEJM*, 2001), a-t-il ajouté. Alors que l'essai GOAL (Gaining Optimal Asthma Control – Bateman, *AJRCCM*, 2004) a fourni un excellent aperçu de la façon dont on pouvait augmenter progressivement un traitement pour atteindre la maîtrise de l'asthme, il n'étudiait pas comment le diminuer par la suite, ni l'impact des plans d'action sur les exacerbations.

Le Dr McIvor a ensuite remarqué que du point de vue pratique, on pouvait considérer un traitement intermittent comme le bon choix de traitement pour la majorité des asthmatiques qui ne respectaient pas leur schéma posologique.

«Nous savons que [l'immense majorité des] patients ne prennent pas régulièrement leurs médicaments, a-t-il conclu. [Mais] ce qu'ils vont faire est de prendre les médicaments qui pourraient servir de médicaments de secours mais peuvent [aussi] traiter ou prévenir l'inflammation sous-jacente à l'aggravation et l'empêcher de se transformer en exacerbation.»

Le Dr Gerard Cox a ensuite présenté des arguments en faveur de la prise régulière de corticostéroïdes en inhalation. Il a remarqué que des données probantes permettent de penser qu'un traitement régulier a un effet positif sur la plupart des indicateurs d'efficacité thérapeutique, ajoutant que la majorité des essais sur les traitements ne s'étaient pas préoccupés des cas d'asthme légers. L'essai OPTIMA (O'Byrne, *AJRCCM*, 2001) a montré que la prise continue de corticostéroïdes en inhalation améliorait le VEMS, réduisait le nombre de jours où l'asthme était mal maîtrisé et permettait d'éviter les exacerbations graves. Le Dr Cox a souligné que «les patients qui souffrent d'une maladie à long terme [...] doivent suivre un traitement à long terme», citant Sears et coll. (*NEJM*, 2003), qui ont constaté que les patients qui ont un sifflement persistant ont les plus mauvais résultats pour ce qui est de leur fonction pulmonaire, ainsi que Agertoft et coll. (*Respir Med*, 1994), qui suggèrent que plus longtemps les patients ont souffert d'asthme avant le traitement, moins leur état s'améliorera.

L'étude START (inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in early asthma – Pauwels, *Lancet*, 2003) qui portait sur plus de 7000 sujets souffrant d'asthme léger, a constaté que le délai avant la première crise d'asthme grave était doublé par la prise régulière de corticostéroïdes à faible dose, qui permettait aussi une légère amélioration de l'état des voies respiratoires et avait l'avantage inattendu de préserver le VEMS après les exacerbations. Ces effets ont persisté tout au long des trois ans de l'étude.

«Face à ces données irréfutables, comment peut-on, au nom de Dieu, tolérer que les trois quarts de nos patients pensent que leurs stéroïdes cessent d'être efficaces après quelques semaines, s'est demandé le Dr Cox. C'est la négation même de notre rôle d'éducateurs en asthme.»

En réponse, le Dr McIvor a reconnu que les asthmatiques ont besoin de prendre régulièrement des anti-inflammatoires mais insisté sur la nécessité de solutions pragmatiques en matière de prise en charge. «On sait que la chose la plus importante à faire est de s'assurer que les patients ont un plan d'action, qu'ils peuvent utiliser les médicaments voulus ou même un peu plus... lors des aggravations pour éviter les exacerbations. L'idée est de s'assurer qu'ils utilisent les bons médicaments au bon moment.»

«J'en suis parfaitement conscient et recommanderai occasionnellement un traitement épisodique dans certaines situations, a conclu le Dr Cox. La question est: savons-nous que nos patients n'ont qu'une maladie intermittente? Et la réponse est que non, nous ne le savons pas et eux non plus... Chaque fois qu'on a eu des plans d'action pour la prise en charge chronique de l'asthme et des mesures objectives en plus de l'observation des symptômes, les patients qui en bénéficiaient avaient de meilleurs résultats.» ●

Éditrice: CATHERINE CHOQUETTE  
Responsable des ventes: NEDJMA ZIDANE  
Révision scientifique: BLANDINE JARDON, Ph. D.  
Révision linguistique: GILLES GIRAUD  
Directeur artistique: PASCAL GORNICK  
Photo: © DAVID MACK / SPL / PUBLIPHOTO

Ce supplément est publié par: Le Groupe des publications d'affaires et professionnelles, 1200, avenue McGill College, bureau 800, Montréal (Québec) H3B 4G7  
Tél.: 514 845-5141 / Téléc.: 514 843-2183

Cette publication ne peut être reproduite, en tout ou en partie, sans le consentement écrit de l'éditeur.  
Tous droits réservés. © 2008

