

LE CONCEPT D'EXACERBATION DANS L'ASTHME ET LA BPCO :

ENQUÊTE SUR LES CRITÈRES DE PRESCRIPTION DE CORTICOÏDES SYSTÉMIQUES ET D'ANTIBIOTIQUES CHEZ LES GÉNÉRALISTES ET LES PNEUMOLOGUES

LOUIS R (1), ZIANT S (2), DUCHESNES C (3), GIET D (4), SCHLEICH F (5), CORHAY JL(6)

RÉSUMÉ : Les exacerbations dans l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sont des événements importants qui rythment l'évolution clinique de ces deux maladies obstructives. Elles sont généralement définies par la nécessité d'un recours temporaire aux corticoïdes systémiques ou aux antibiotiques. Peu d'études se sont cependant penchées sur les critères précis qui motivaient les cliniciens à prescrire ces médicaments en cas de maladies obstructives déstabilisées. Nous rapportons ici les résultats d'une enquête menée auprès de médecins généralistes et de pneumologues sur les raisons précises de prescription de cure d'antibiotiques et de corticoïdes. Nos résultats concernant la prescription de corticoïdes systémiques montrent des divergences entre les deux groupes professionnels, mais aussi à l'intérieur d'un même groupe alors que les critères de prescription d'antibiotiques sont nettement plus cohérents entre les praticiens qu'ils soient généralistes ou pneumologues.

MOTS-CLÉS : *Asthme - BPCO - Exacerbations - Corticoïdes systémiques - Antibiotiques*

EXACERBATIONS IN ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD) SURVEY ON THE CRITERIA OF PRESCRIPTION OF SYSTEMIC CORTICOIDS AND ANTIBIOTICS BY GENERAL PRACTITIONERS AND CHEST PHYSICIANS

SUMMARY : Exacerbations in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are critical events in the evolution of the disease. They are generally defined by the need to be temporarily treated by systemic corticoids and/or antibiotics. Very few studies have examined the criteria on which clinicians including general practitioners (GP) and chest physicians are basing their decision to prescribe. Here we report the results of a survey conducted in GP and chest physicians that looked at the clinical criteria judged as important to initiate a course of systemic corticoids or antibiotics in asthma and COPD. Our findings show discrepancy between GP and chest physicians regarding systemic corticoids but also, more surprisingly, within the same professional group. In contrast, criteria to prescribe antibiotics are more coherent between and within the groups.

KEYWORDS : *Asthma - COPD - Exacerbations - Systemic corticoids - Antibiotics*

INTRODUCTION

Le concept d'exacerbation est devenu central dans l'évaluation des maladies obstructives des voies aériennes que sont l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Au-delà du contrôle au jour le jour de la maladie et de la surveillance des débits expiratoires, la prévention des exacerbations est un des objectifs majeurs de la prise en charge de l'asthme et de la BPCO. Ce concept a, notamment, servi à structurer les recommandations internationales des traitements pharmacologiques dans le Global Initiative for Asthma (GINA) et le Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Plus récemment, les exacerbations sont devenues le paramètre essentiel d'évaluation de l'efficacité de nouveaux traitements, parfois très coûteux, tels que les biothérapies appliquées dans l'asthme sévère (1,2).

Dans l'asthme, l'exacerbation se définit par une accentuation progressive de la symptomatologie suivie par une dégradation marquée et souvent très rapide de l'état clinique en quelques jours, l'obstruction bronchique ne répondant plus à l'inhalation de β_2 mimétiques (3). Dans la BPCO, les critères d'Anthonisen font état d'une augmentation de la dyspnée, du volume et de la purulence des expectorations (4). Progressivement, les définitions des exacerbations ont pris une direction basée sur l'utilisation des ressources de soins pour maîtriser la symptomatologie plutôt que sur la symptomatologie elle-même (4, 5). Ainsi, le recours aux corticoïdes systémiques est devenu la définition la plus courante de l'exacerbation dans l'asthme, alors que, pour la BPCO, le critère retenu est un recours soit aux corticoïdes systémiques, soit aux antibiotiques, voire aux deux simultanément, mais il n'existe pas de définition unanime.

Nous rapportons ici les résultats d'une enquête menée auprès de médecins généralistes et de pneumologues sur les motivations cliniques à prescrire une cure de corticoïde systémique à un patient asthmatique et une cure d'antibiotique ou de corticoïde systémique à un patient BPCO.

(1) Professeur, Chef de Service (2) Kinésithérapeute, (5) Chef de clinique, (6) Professeur de clinique, Service de Pneumologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.

(3) Médecin généraliste, (4) Professeur, Département de Médecine Générale, Liège Université, Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

L'enquête comportait deux types de questions. Tout d'abord, une question ouverte dans laquelle il a été demandé aux praticiens de définir librement ce qu'était, pour eux, une exacerbation d'asthme et de BPCO. Ensuite, des questionnaires relatifs aux critères de prescription de cure de corticoïdes systémiques ou d'antibiotiques chez des patients souffrant de maladie bronchique obstructive déstabilisée. Ces questionnaires avaient été élaborés avec l'aide de collègues généralistes et pneumologues experts des maladies obstructives. Ils reprenaient une liste de critères symptomatiques, biologiques et fonctionnels respiratoires dont on pouvait penser que le clinicien aurait pu leur attacher une certaine importance. Nous avons conçu une liste pour les généralistes et une autre, distincte, pour les pneumologues, en sélectionnant des critères qui tenaient compte des pratiques cliniques respectives de chacun des groupes professionnels. Ainsi, la liste développée à l'attention des pneumologues comportait davantage de critères, notamment fonctionnels respiratoires, que celle proposée aux médecins généralistes.

Trois questionnaires différents avaient été rédigés :

- Le premier, consacré aux patients asthmatiques, interrogeait sur les raisons poussant à prescrire des corticoïdes systémiques et selon quel schéma posologique ils étaient prescrits;
- Le second, consacré aux patients BPCO, interrogeait aussi sur les raisons et les schémas posologiques de la prescription d'une cure de corticoïdes systémiques;
- Le troisième, toujours consacré aux patients BPCO, interrogeait sur les raisons poussant à prescrire des antibiotiques, et quelle classe était le plus souvent prescrite.

Cette enquête a été soumise aux praticiens lors d'un groupe local d'évaluation médicale (GLEM) pour les pneumologues et lors de la journée de l'enseignement post-universitaire (EPU) pour les généralistes. Le GLEM n'était pas consacré à la thématique des exacerbations et les pneumologues ont accepté d'y répondre à la fin de la réunion. L'EPU regroupait plusieurs thématiques sur une journée, dont celle des exacerbations sévères de l'asthme et la BPCO. Les questionnaires ont été distribués avant la session consacrée à ce thème pour que les médecins ne puissent pas être influencés par le contenu du symposium. Au total, 16 des 30 pneumologues et 20 des 129 médecins généra-

listes ont répondu à l'enquête. Il a été demandé aux médecins d'identifier, parmi les listes fermées, les cinq critères qui leur paraissaient les plus pertinents en leur affectant un score allant de 1 à 5, la valeur de 1 reflétant le critère le plus pertinent. En fonction des réponses, les critères recevaient une valeur chiffrée fonction de leur importance, un critère placé en première position recevant 5 points alors que celui placé en position 5 recevait 1 point.

RÉSULTATS

DÉFINITION D'UNE EXACERBATION ASTHMATIQUE SÉVÈRE

Lors de la question ouverte, les médecins généralistes définissent, en majorité, une exacerbation asthmatique sévère par un accroissement de dyspnée, une désaturation de l'hémoglobine en O₂ en dessous de 90 %, un abaissement des valeurs du débit expiratoire de pointe et une perte de réponse aux β_2 mimétiques inhalés. Les pneumologues, de leur côté, mettent en avant l'apparition d'une dyspnée de repos, une chute du VEMS en dessous de 50 % des valeurs prédites et une inefficacité des β_2 mimétiques inhalés.

CRITÈRES DE PRESCRIPTION DE CORTICOÏDES SYSTÉMIQUES CHEZ UN PATIENT ASTHMATIQUE RECEVANT DÉJÀ DES CORTICOÏDES INHALÉS

Dans la liste fermée de critères proposés, les médecins généralistes mettent, tout d'abord, en avant le tirage respiratoire (mobilisation des muscles respiratoires accessoires) et une fréquence cardiaque élevée supérieure à 120/min. Viennent, ensuite, la limitation des activités quotidiennes liée à la dyspnée, la perte sévère du murmure vésiculaire à l'auscultation et la cyanose. C'est, néanmoins, la limitation des activités quotidiennes à cause de la dyspnée qui recueille le plus d'importance (**Annexe Tableau I**). Les pneumologues, pour leur part, mettent en avant les réveils nocturnes quotidiens, l'élocution courte, le tirage et une fréquence ventilatoire > 24/min. Ce sont les réveils nocturnes quotidiens qui recueillent le plus d'importance (**Annexe Tableau II**). Une synthèse des trois critères principaux retenus pour chaque décision thérapeutique est donnée dans le **Tableau I**. Concernant le schéma posologique, la majorité des généralistes (65 %) et des pneumologues (75 %) prescrivent un schéma dégressif sur 10-12 jours en partant de la dose de 32 mg de

Tableau 1. Top 3 des critères cliniques et biologiques de prescriptions de corticoïdes systémiques et d'antibiotiques chez les asthmatiques et les patients BPCO dans le cadre d'une exacerbation.

	Généralistes	Pneumologues
Asthme – Corticoïdes systémiques	1. Limitation de l'activité quotidienne par dyspnée (50 %)	1. Réveils nocturnes (50 %)
	2. Tirage (55 %)	2. Elocution courte (44 %)
	3. Cyanose (45 %)	3. Tirage (44 %), FV >24/min (37 %), VEMS < 50 % (19 %)
BPCO – Corticoïdes systémiques	1. Limitation de l'activité quotidienne (65 %)	1. Tirage (50 %)
	2. Cyanose (50 %)	2. Elocution courte (50 %)
	3. Tirage (55 %)	3. Sibilances diffuses (56 %)
BPCO - Antibiotiques	1. Expectoration purulente (70 %)	1. Expectoration purulente (100 %)
	2. T° > 38°C (65 %)	2. CRP > 6 mg/ml (87 %)
	3. CRP > 6 mg/ml (50 %)	3. T° > 38°C (81 %)

L'ordre des critères est défini par le score global qui tient compte de la fréquence avec laquelle le critère est choisi par le praticien et de l'importance que celui-ci lui accorde (cnf matériel et méthode). Le pourcentage entre parenthèse détermine la proportion de praticiens qui a choisi ce critère dans ses 5 critères les plus pertinents sans tenir compte de l'importance relative qu'il lui a accordée.

méthylprednisolone (Medrol®), les autres optant pour un schéma à dose fixe (souvent 32 mg) sur une période plus courte, voisine d'une semaine.

DÉFINITION D'UNE EXACERBATION SÉVÈRE CHEZ LE PATIENT BPCO

Les médecins généralistes décrivent les exacerbations comme des situations où la dyspnée augmente fortement. Viennent ensuite l'augmentation du volume d'expectorations purulentes et une diminution de la saturation de l'hémoglobine en O₂. Les pneumologues insistent sur l'aggravation des symptômes de dyspnée, de toux et d'expectoration conduisant à une hospitalisation.

CRITÈRES DE PRESCRIPTION DE CORTICOÏDES SYSTÉMIQUES CHEZ UN PATIENT BPCO

Dans la liste fermée des critères proposés, la limitation de l'activité quotidienne à cause de la dyspnée est le critère le plus important pour les généralistes. Viennent, ensuite, le tirage et puis la cyanose (Annexe Tableau III). Pour les pneumologues, l'auscultation de sibilances diffuses est le critère le plus souvent cité, juste devant la triade tirage, élocution courte et désaturation de l'hémoglobine en O₂ en dessous de 90 %. C'est, néanmoins, le tirage qui est le critère qui arrive en tête d'importance (Annexe Tableau IV). Une synthèse des trois critères principaux retenus pour chaque décision thérapeutique est donnée dans le Tableau I.

Concernant le schéma posologique, la majorité des généralistes (55 %) et des pneumologues (81 %) prescrivent un schéma dégressif sur 11-13 jours, en partant de la dose de 32 mg de méthylprednisolone (Medrol®).

CRITÈRES DE PRESCRIPTION D'ANTIBIOTIQUES CHEZ UN PATIENT BPCO

L'expectoration purulente, la température au-dessus de 38°C et un taux de neutrophiles > 75 % à la biologie sont les éléments que les généralistes retiennent, d'abord, pour prescrire une cure d'antibiotiques. L'expectoration purulente est le critère jugé le plus important (Annexe Tableau V). Les critères sont identiques pour les pneumologues qui placent, cependant, une élévation de la CRP sérique > 6mg/l comme critère biologique plus discriminant que la neutrophilie (Annexe Tableau VI). Une synthèse des trois critères principaux retenus pour chaque décision thérapeutique est donnée dans le Tableau I.

Les généralistes (60 %), tout comme les pneumologues (87 %), privilégient la prescription d'une combinaison amoxicilline/acide clavulanique.

LES PRESCRIPTIONS MIXTES CHEZ LES PATIENTS BPCO

Alors que 50 % des pneumologues combinent souvent une association antibiotiques-corticoïdes systémiques, seuls 20 % des généralistes adoptent cette stratégie, la prescription du seul antibiotique étant plus commune en médecine générale.

DISCUSSION

Notre étude est originale dans la mesure où la littérature ne comporte, à notre connaissance, que peu de données relatives aux éléments cliniques qui poussent les praticiens à prescrire des corticoïdes systémiques ou des antibiotiques chez les patients asthmatiques et ceux souffrant de BPCO. Une large enquête avait été menée, au début des années 2000, auprès de médecins français généralistes et spécialistes à propos des seuls patients asthmatiques, mais la question posée était comment il définissait chez ceux-ci une exacerbation. La liste des items retenus était nettement plus limitée et souvent les critères moins précis que ceux que nous avons proposés aux praticiens dans notre enquête. L'admission hospitalière était le critère décisif choisi par 58 % des participants, suivie par une chute du débit expiratoire de pointe de plus de 30 % choisis par 28 % des participants et la prescription d'une cure de corticoïdes systémiques recueillait 22 % des suffrages (6).

Globalement, il apparaît que, dans notre enquête, aucun des critères proposés dans les listes pour décider de la prescription de corticoïdes systémiques chez un patient asthmatique déstabilisé ne fait l'unanimité parmi les généralistes ou les pneumologues. En effet, le critère le plus souvent choisi par les généralistes dépasse à peine 50 % des réponses et celui mis en avant le plus souvent par les pneumologues est observé chez 50 % des répondants.

On remarque avec intérêt que si le tirage est un élément commun aux généralistes et aux pneumologues pour suggérer le recours aux corticoïdes systémiques chez des patients asthmatiques, les généralistes mettent aussi en avant une tachycardie au-dessus de 120/min et une limitation de l'activité quotidienne, alors que les pneumologues privilégient la fréquence des réveils nocturnes, la difficulté de l'élocution et l'augmentation de la fréquence ventilatoire au-delà de 24/min. Les pneumologues mettent donc davantage l'accent sur le versant ventilatoire, alors que les généralistes accordent plus d'importance aux répercussions concrètes dans la vie du patient, ce qui paraît, finalement, assez naturel. Lorsque l'on s'intéresse au critère jugé le plus important, on remarque que les généralistes évoquent souvent les limitations de l'activité quotidienne, alors que les pneumologues pointent davantage l'élocution courte, la perte du murmure vésiculaire à l'auscultation et un VEMS < 50 % des meilleures valeurs observées chez le patient. On peut s'étonner que le critère relatif à l'absence de réponse en termes

de VEMS à l'inhalation de β_2 mimétique ne soit pas évoqué par les pneumologues, car il s'agit d'un critère définissant l'exacerbation telle que définie par Tattersfield et coll. (3) et qui permet de différencier une exacerbation d'un asthme mal contrôlé (7). C'est d'autant plus surprenant que, dans la question libre, à la fois les généralistes et les pneumologues mentionnent cette perte d'efficacité des bronchodilatateurs comme un élément définissant une exacerbation. Remarquons aussi que la toux quinteuse difficilement maîtrisable revient souvent comme critère chez les généralistes, mais beaucoup moins chez les pneumologues. Enfin, notons que l'intensité de l'éosinophilie circulante, dont on sait qu'elle peut, en partie, prédire le degré d'inflammation bronchique à éosinophile (8) et une bonne réponse clinique à la corticothérapie (9) ne revient que rarement comme critère important chez les pneumologues et n'est pas prise en considération par les généralistes.

Pour ce qui concerne la prescription de corticoïdes systémiques aux patients souffrant de BPCO, là encore nous relevons quelques discordances entre généralistes et pneumologues. Alors que les généralistes mettent en avant la limitation de l'activité quotidienne, les pneumologues insistent sur les sibilances diffuses et l'élocution courte. Les pneumologues privilégient ainsi des signes cliniques alors que les généralistes attachent une plus grande importance au retentissement de l'état de santé sur l'activité quotidienne du patient. Cette différence est intéressante et illustre, sans doute, le plus grand ancrage que le généraliste peut avoir dans la vie quotidienne du patient en comparaison du praticien hospitalier. Qu'ils soient pneumologues ou généralistes, les cliniciens privilégient quand même l'anamnèse et l'examen clinique pour décider de la prescription. Ainsi, les pneumologues, qui travaillent dans un environnement hospitalier avec des plateaux techniques, se fient, d'abord et malgré tout, à des éléments très simples pour justifier leur choix d'initier antibiotiques ou corticothérapie systémique chez les patients BPCO. Des données récentes suggèrent, cependant, que la pertinence de la prescription de corticoïdes systémiques chez les patients BPCO en exacerbation symptomatique devrait être guidée par le taux d'éosinophiles circulants (10).

Au-delà des différences, remarquons, quand même, que le tirage est mentionné par les deux groupes, de même que les troubles des échanges gazeux qui se traduisent par le critère de la cyanose chez les généralistes et celui de la désaturation de l'hémoglobine en O_2 < 90 % chez les pneumologues.

Qu'il s'agisse d'une cure de corticoïdes systémiques chez un patient asthmatique ou BPCO, le schéma le plus souvent privilégié est celui d'une cure dégressive en partant d'une dose de 32 mg, étalée sur une dizaine de jours.

Contrairement à ce que l'on observe pour la prescription de corticoïdes systémiques, nous retrouvons une cohérence entre généralistes et pneumologues pour ce qui concerne la prescription d'antibiotiques chez les patients BPCO, les critères de purulence d'expectoration et de fièvre étant clairement dominants. Nous relevons aussi que l'association amoxicilline/acide clavulanique est l'antibiotique le plus souvent choisi par les deux groupes professionnels. Ce choix est conforme aux recommandations de couvrir l'*Haemophilus influenzae*, premier germe impliqué dans les surinfections bronchiques des patients atteints de pathologies chroniques des voies aériennes, hors bronchiectasies (11).

En conclusion, notre étude montre que, si les critères considérés pertinents pour prescrire une cure d'antibiotiques chez un patient BPCO sont assez limités et reproductibles entre les praticiens, ceux incitant à une cure de corticoïdes systémiques chez un patient asthmatique ou un patient BPCO déstabilisé peuvent, certes varier entre généralistes et pneumologues, mais aussi entre praticiens d'une même discipline. Cette observation devrait être prise en compte dans l'interprétation des études cliniques qui choisissent la prescription de corticoïdes systémiques comme critère de jugement principal pour évaluer l'efficacité des traitements de maintenance.

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé avec le support de GSK.

ANNEXE

Le document est accessible via <https://www.rmlg.ulg.ac.be/ANNEXES/A20181106.pdf>

BIBLIOGRAPHIE

1. Louis R, Demarche S, Van Hees T, Schleich F.— Traitement personnalisé dans l'asthme: le cas des anticorps anti-interleukine-5. *Rev Med Liege*, 2015, **70**, 306-309.
2. Schleich F, Louis R.— Les traitements ciblés dans l'asthme: confirmation, espoirs et déceptions. *Rev Med Liege*, 2012, **67**, 14-21.
3. Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ, et al.— Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. The FACET International Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, **160**, 594-599.
4. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al.— Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*, 1987, **106**, 196-204.
5. Debrus C, Bonhomme O, Corhay JL.— Réduction des exacerbations dans la bronchopneumopathie chronique obstructive : défi en 2017. *Rev Med Liege*, 2017, **72**, 74-80.
6. Demoly P, Crestani B, Leroyer C, et al.— Control and exacerbation of asthma: a survey of more than 3000 French physicians. *Allergy*, 2004, **59**, 920-926.
7. Reddel H, Ware S, Marks G, et al.— Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. *Lancet*, 1999, **353**, 364-369.
8. Demarche SF, Schleich FN, Paulus VA, et al.— Is it possible to claim or refute sputum eosinophils \geq 3% in asthmatics with sufficient accuracy using biomarkers? *Respir Res*, 2017, **18**, 133.
9. Meijer RJ, Postma DS, Kauffman HF, et al.— Accuracy of eosinophils and eosinophil cationic protein to predict steroid improvement in asthma. *Clin Exp Allergy*, 2002, **32**, 1096-1103.
10. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al.— Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, **184**, 662-671.
11. Gut-Gobert C.— Quelle place de l'antibiothérapie dans les exacerbations de la BPCO. *Rev Mal Respir*, 2017, **34**, 397-402.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Renaud Louis, Service de Pneumologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : r.louis@chuliege.be