

Folia Pharmacotherapeutica septembre 2020

Traitement de fond de l'asthme

Revue de littérature jusqu'au mai 2020.

Adapté le 11 novembre 2020.

Un glossaire est repris en fin de texte.

- Cet article fait le point sur le traitement de fond de l'asthme, et accorde une attention particulière aux modifications importantes apportées dans la recommandation *GINA (Global Initiative for Asthma)* de 2019, mise à jour en 2020).

Points d'attention

- Avant toute majoration de traitement, il faut s'assurer que le patient prend correctement ses médicaments, qu'il utilise adéquatement son dispositif à inhaler et qu'il n'est pas exposé à des facteurs d'aggravation.
- Dans l'asthme, un β_2 -mimétique à longue durée d'action (*long-acting β_2 -agonist* : LABA) ne peut jamais être donné sans CSI.
- Après plusieurs mois de stabilisation, une réduction du traitement (*step-down*) peut être envisagée.
- **Étape 1** : en cas de symptômes occasionnels sans facteurs de risque d'exacerbations, *GINA* préconise, à partir de l'âge de 12 ans, de donner d'emblée un « CSI + formotérol » à la demande, et déconseille l'utilisation des SABA à la demande (ils restent le 1^{er} choix chez les enfants de moins de 12 ans). Le CBIP estime que les SABA restent le 1^{er} choix quel que soit l'âge et que cette recommandation, trop peu étayée, est prématurée. Aucune étude n'a à l'heure actuelle comparé un « CSI + formotérol » à la demande versus SABA dans ce groupe de patients.
- **Étape 2** : en présence de facteurs de risque d'exacerbations, un *traitement continu* par CSI à faible dose doit être initié (+ SABA à la demande). *GINA* propose comme option chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans un « CSI + formotérol » à la demande uniquement. Cependant, avec une telle association, le contrôle des symptômes est moins bon qu'avec un CSI à faible dose *en continu* et un SABA à la demande.
- **Étape 3** : chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, en cas d'efficacité insuffisante, une association « CSI + LABA » à faible dose *en continu* est préconisée (+ SABA à la demande). L'alternative est une stratégie « SMART » (*Single Maintenance And Rescue Therapy*) à faible dose consistant en l'utilisation d'un « CSI + formotérol » à la fois comme *traitement en continu et à la demande*. La place ici d'un anticholinergique à longue durée d'action (*long-acting muscarinic antagonist* : LAMA) n'est pas claire. Il pourrait être une option si un LABA est contre-indiqué. Chez l'enfant de moins de 12 ans, le premier choix est un CSI à dose moyenne *en continu* + un SABA à la demande.
- **Étape 4** : à partir de l'âge de 6 ans, en cas d'efficacité insuffisante, on peut proposer une dose moyenne de « CSI + LABA » *en continu* + un SABA à la demande. Une stratégie SMART à dose faible ou moyenne est une option, sauf pour les enfants de moins de 12 ans. L'avantage d'une trithérapie (CSI + LABA + LAMA) n'est toujours pas clair. Les enfants de moins de 6 ans doivent être référés au spécialiste.
- **Étape 5** : un avis spécialisé est conseillé pour envisager des traitements adjuvants : anticorps monoclonaux, désensibilisation, néomacrolides. La balance bénéfice-risque de ces options n'est pas toujours clairement établie.
- Pour la prise en charge des **exacerbations**, nous renvoyons au chapitre 4.1. du Répertoire.

Diagnostic et évaluation de la sévérité de l'asthme

- L'asthme est une maladie hétérogène, définie par une histoire de symptômes respiratoires variables et réversibles dans le temps tels que wheezing, dyspnée, oppression thoracique et/ou toux. Des exacerbations peuvent survenir, ainsi qu'une limitation du flux respiratoire qui peut devenir permanente.
- Le diagnostic repose sur l'anamnèse et la mesure de la fonction pulmonaire par des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR). Ces mesures sont essentielles à réaliser puisqu'aussi bien le sous que le sur-diagnostic sont fréquents si on ne se base que sur les symptômes¹.
- L'asthme chez l'enfant de moins de 5 ans est difficile à diagnostiquer, notamment parce que les EFR ne sont pas réalisables chez de si jeunes enfants. De plus, beaucoup de jeunes enfants présentent des épisodes de wheezing, particulièrement lors d'infections virales des voies respiratoires supérieures (voir Folia février 2017).
- **L'évaluation de la sévérité de l'asthme** ne peut se faire qu'a posteriori par le niveau de traitement ayant dû être mis en place pour contrôler les symptômes et les exacerbations.
- Des critères symptomatiques et éventuellement la mesure de la fonction pulmonaire permettent d'évaluer si **l'asthme est contrôlé**.



L'asthme est dit non contrôlé à partir de 3 critères positifs.

- Symptômes diurnes plus de 2 fois par semaine
- Médication d'appoint (à la demande) plus de 2 fois par semaine
- Limitation dans les activités quotidiennes
- Toux ou réveil nocturnes dus à l'asthme.

- Il est important d'identifier les **facteurs de risque d'exacerbations**, même en cas de symptômes occasionnels, afin d'en limiter la survenue et le risque de décès (voir *Étape 2*).

Traitement de fond par étapes

Introduction

- Cet article aborde le traitement de fond de l'asthme, sur base principalement de *GINA* (voir rapport complet *GINA 2020*), complété par une analyse des publications récentes à ce sujet.
- Le traitement de l'asthme léger en particulier a fait l'objet de changements importants dans les recommandations *GINA*.
- Pour plus d'informations concernant les effets indésirables, interactions, précautions particulières et les critères de remboursement des médicaments de l'asthme, nous renvoyons au Répertoire Commenté des Médicaments, chapitre 4.1. Asthme et BPCO.

Principes généraux

- Le traitement de fond de l'asthme vise à limiter les symptômes, les exacerbations et la détérioration de la fonction pulmonaire tout en minimisant le risque d'effets indésirables.
- La base du traitement reste l'approche non médicamenteuse : arrêt du tabagisme (y compris passif), maintenir un poids sain, pratiquer une activité physique, éviter les facteurs déclenchants.
- Une approche médicamenteuse par étapes est conseillée. Cependant, il est nécessaire de prendre aussi en compte le mode de présentation initial de l'asthme (s'il est d'emblée sévère par exemple) et les préférences du patient afin d'obtenir une observance thérapeutique optimale.
- En cas de mauvais contrôle des symptômes, ou d'exacerbations, et avant tout passage à une étape supérieure, il est important de s'assurer que le patient suit correctement son traitement, qu'il n'est pas exposé à des éléments déclencheurs (tabac, allergènes...), et qu'il utilise correctement ses médicaments à inhaler (voir aussi films d'instruction de la Société Belge de Pneumologie). L'éducation du patient à l'utilisation de son traitement à inhaler peut aussi être dispensée par le pharmacien, sans nécessité de prescription médicale. Cet accompagnement est gratuit pour le patient, et le pharmacien reçoit une rémunération ("l'entretien d'accompagnement de bon usage des médicaments", BUM, voir

site INAMI).

- Chez les jeunes enfants et les personnes âgées, l'usage d'un aérosol-doseur + chambre d'expansion (+ masque jusque l'âge de 3 ans) est fortement conseillé et est nettement préférable à la nébulisation (voir Folia février 2017).
- Lors d'une adaptation de traitement, une amélioration est en général rapidement constatée, mais il est conseillé d'attendre 2-3 mois pour évaluer l'efficacité de la stratégie.
- En cas d'asthme bien contrôlé pendant 3 mois, et si la fonction pulmonaire est stable, un *step-down* peut être envisagé (retour à l'étape antérieure). Les CSI restent la base du traitement et doivent être maintenus, à la plus petite dose efficace.
- Dans l'asthme, un LABA ne peut jamais être donné sans CSI.

Étape 1 : symptômes moins de 2 fois par mois sans facteur de risque d'exacerbation

Pour les patients à partir de 12 ans présentant des symptômes moins de 2 fois par mois sans facteurs de risque d'exacerbations, *GINA* déconseille maintenant un SABA à la demande et propose de donner d'emblée une faible dose de « CSI + formotérol » à la demande.

Le CBIP estime que cette recommandation est prématurée, aucune étude n'ayant à l'heure actuelle évalué un « CSI + formotérol » à la demande versus SABA à la demande dans ce groupe de patients. Il semble raisonnable de garder pour l'instant la prise de SABA à la demande comme 1^{er} choix pour les patients à l'étape 1, quel que soit l'âge.

Pour les enfants de moins de 12 ans, un SABA à la demande reste la base du traitement.

Adultes et adolescents à partir de 12 ans

GINA

- Les patients présentant des symptômes moins de 2 fois par mois, sans facteurs de risque d'exacerbations, peuvent recevoir uniquement un traitement à la demande.
- La recommandation *GINA 2019* a bouleversé les bases du traitement de l'asthme léger, établi depuis des décennies, en déconseillant maintenant les SABA à la demande chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans. Son premier choix est une faible dose de « CSI + formotérol » à la demande. Le formotérol est le seul LABA qui peut être utilisé à la demande : son délai d'action est de 1 à 3 minutes, contre 10 à 20 minutes pour les autres LABA ayant l'asthme comme indication.



Les arguments développés par *GINA* pour le choix d'un « CSI + formotérol » à la demande pour les patients à l'étape 1 sont indirects : les données concernent des patients éligibles pour l'étape 2, c'est-à-dire des patients présentant un asthme léger mais à risque d'exacerbations.

- Parmi les patients avec un asthme léger, environ un tiers présentera une exacerbation sévère, dont certaines mettant en jeu leur pronostic vital. Il est important de prévenir autant que possible ce risque. Le *National Institute of Clinical Excellence (NICE)* affirme quant à lui que le risque absolu d'exacerbations sévères est faible chez les patients présentant un asthme léger qui utilisent uniquement un traitement par SABA à la demande².
- Des études chez des patients présentant un asthme léger à risque d'exacerbations (voir étape 2) montrent que la prise d'un « CSI + formotérol » à la demande est plus efficace que la prise d'un SABA à la demande pour prévenir les exacerbations.
- Les patients utilisant très fréquemment leur SABA (>1,5 dispositif/mois, c'est-à-dire > 300 doses/mois) sont plus à risque de décès lié à l'asthme.
- Le fait d'introduire dès le départ un CSI dans le traitement, ne fût-ce qu'à la demande, simplifierait le message pour le patient en affirmant dès le départ que les CSI sont la base du traitement. L'accent serait ainsi mis aussi sur la prévention des exacerbations, et pas uniquement le contrôle des symptômes.

Commentaire du CBIP

- Il existe des patients sans facteurs de risque d'exacerbations qui peuvent être suffisamment contrôlés

à long terme avec uniquement un SABA *à la demande*. Il ne semble pas justifié d'exposer ces patients au risque d'effets indésirables des CSI.

- De plus, il n'existe pas d'études comparant les deux stratégies de traitement (« CSI + formotérol » versus SABA) pour les patients à l'étape 1. Pour appuyer sa proposition, *GINA* se base sur des études réalisées chez des patients correspondant à l'étape 2 de traitement où un CSI en continu est indiqué. Des études comparant l'efficacité et la sécurité de ces 2 propositions de traitement sont nécessaires.
- Le coût de ces associations « CSI + formotérol » est plus élevé que celui d'un SABA.
- La *British Thoracic Association* (BTS), le *National Institute for Clinical Excellence* anglais (NICE) et *La Revue Prescrire* dans leurs recommandations de 2019 et 2020 pour l'asthme, gardent également le SABA en étape 1 comme traitement à la demande²⁻⁴.

Enfants de moins de 12 ans

Chez les enfants de moins de 12 ans, un SABA à la demande reste la base du traitement.

Étape 2: symptômes moins de 2 fois par mois avec facteurs de risque d'exacerbations

Pour les patients à partir de 12 ans présentant des symptômes moins de deux fois par mois avec des facteurs de risque d'exacerbations, un CSI doit être initié. *GINA* propose 2 options de traitement : un CSI à faible dose *en continu* + un SABA *à la demande*, ou une faible dose de « CSI + formotérol » *à la demande*.

Pour les enfants de moins de 12 ans, le traitement de choix reste un CSI à faible dose *en continu* + un SABA *à la demande*.

Le CBIP estime que le premier choix de traitement à l'étape 2, quel que soit l'âge, reste un CSI à faible dose *en continu* + un SABA *à la demande*. Dans les études, le contrôle des symptômes avec un CSI *en continu* + un SABA *à la demande* est meilleur. Les données concernant les « CSI + formotérol » *à la demande*, bien qu'intéressantes sur le risque d'exacerbations, doivent être confirmées.

Adultes et adolescents à partir de 12 ans

GINA

- Les patients éligibles pour l'étape 2 sont des patients avec un asthme léger, mais à risque d'exacerbations.



Facteurs de risque d'exacerbations :

- Asthme mal contrôlé
- Y compris chez les patients peu symptomatiques :
 - Utilisation fréquente de SABA
 - Prise inadéquate de CSI : non prescrit, non pris ou technique d'inhalation non correcte
 - VEMS < 60% de la valeur prédite
 - Réversibilité élevée sous bronchodilatateurs
 - Problèmes psycho-sociaux
 - Exposition au tabac, allergènes
 - Comorbidités : obésité, rhinite chronique, allergie alimentaire, reflux gastro-oesophagien
 - Éosinophilie sanguine ou dans les expectorations, FENO (*fractional exhaled nitric oxide*) élevé
 - Grossesse
- Antécédent de séjour aux soins intensifs ou d'intubation liés à l'asthme
- ≥ 1 exacerbation sévère dans les 12 mois.

- *GINA* rappelle que les CSI devraient être la base du traitement pour ces patients. Cependant, dans la pratique, on constate une mauvaise observance du traitement continu par CSI chez les patients avec des symptômes peu fréquents, ce qui augmente leur risque d'exacerbation. L'observance du traitement continu par CSI pour ces patients est estimée à 25-35%⁵.

- Pour les adultes et adolescents à partir de 12 ans, *GINA* propose comme premier choix une faible dose
- de
 - CSI *en continu* + un SABA à la demande ou
 - un « CSI + formotérol » à la demande.
 - Cette recommandation est basée sur plusieurs études parues en 2018 et 2019.



- Les études SYGMA 1 et 2 de 2018 montrent que chez les adultes présentant un asthme léger à risque d'exacerbations, l'usage d'une association « budésonide + formotérol » à la demande
 - pour prévenir les exacerbations : est plus efficace qu'un SABA à la demande et aussi efficace qu'un CSI *en continu* ;
 - pour le contrôle des symptômes : est moins efficace qu'un CSI *en continu* ;
 - permet de diminuer fortement la dose totale de CSI administrée (réduction de 75 à 83% suivant les études)⁶⁻⁹.
- Ces résultats ont été confirmés dans l'étude Novel START publiée en mai 2019¹⁰⁻¹¹.
- Une étude parue en septembre 2019 (PRACTICAL), réalisée en open-label, a montré que la prise de « CSI + formotérol » à la demande chez des patients auparavant majoritairement (70%) traités par CSI *en continu* est plus efficace que la prise de CSI *en continu* + SABA à la demande pour réduire le risque d'exacerbations sévères nécessitant au moins 3 jours de corticostéroïdes oraux (CSO) (réduction du risque de 30%). Le fait que, dans cette étude, le traitement par « CSI + formotérol » à la demande soit plus efficace illustre probablement la mauvaise observance du traitement par CSI *en continu* dans la pratique réelle. Dans cette étude-ci, l'observance thérapeutique est estimée à 76%¹²⁻¹³.

Commentaire du CBIP

Le CBIP estime que le premier choix de traitement à l'étape 2 reste pour l'instant un CSI à faible dose *en continu* et un SABA à la demande. La prise de « CSI + formotérol » à la demande est une option.

- L'observance du traitement pour la prévention des exacerbations est un problème important. Il est effectivement essentiel que les patients à risque d'exacerbations soient traités par CSI. C'est une tâche essentielle pour les médecins et les pharmaciens.
- Les données disponibles chez des patients présentant un asthme léger à risque d'exacerbations sont ambivalentes. Elles montrent que la prise d'un « CSI + formotérol » à la demande est aussi efficace que la prise de CSI *en continu* sur le risque d'exacerbations (et plus efficace selon une étude), mais moins efficace sur le contrôle des symptômes.

De plus, nous ne connaissons pas, à l'heure actuelle, l'impact d'une administration moindre de CSI. On peut espérer limiter ainsi leurs effets indésirables, mais avec le risque de perdre une partie du bénéfice de la prise en continu qui a pour but de contrôler l'inflammation et l'évolution de l'asthme, et limiter le risque de décès.

Enfants de moins de 12 ans

Pour les enfants de moins de 12 ans, le traitement de choix reste un CSI à faible dose *en continu* + un SABA à la demande.

Antagonistes des récepteurs des leucotriènes

Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes (LTRA) ne sont pas un premier choix dans le traitement de l'asthme : en monothérapie, les CSI sont supérieurs. Ils peuvent être une alternative en cas d'effets indésirables des CSI¹⁴.

Étape 3: contrôle insuffisant sous faible dose de CSI en continu ou faible dose d'un « CSI + formotérol » à la demande

Pour les patients à partir de 12 ans insuffisamment contrôlés avec une faible dose de CSI *en continu* ou une faible dose d'un « CSI + formotérol » à la demande, GINA propose soit une faible dose de « CSI + LABA » *en continu* et un SABA à la demande, soit une stratégie SMART : un « CSI + formotérol » à faible dose, à la fois comme *traitement continu et à la demande*. Le CBIP estime que les deux stratégies peuvent être proposées. La stratégie SMART semble apporter une légère plus-value sur le risque d'exacerbations.

Chez les enfants de 6 à 11 ans, GINA propose soit un CSI à dose moyenne *en continu*, soit un « CSI + LABA » *en continu*. Le traitement à la demande reste un SABA. Le CBIP estime que, pour l'instant, le 1^{er} choix reste une dose moyenne de CSI *en continu*. La place des LABA chez l'enfant n'est pas établie. En ajout à un CSI, ils ne semblent pas apporter de plus-value par rapport au CSI seul.

Chez l'enfant de moins de 6 ans, la dose de CSI *en continu* peut être doublée (avec un SABA à la demande), mais un avis spécialisé est conseillé.

Pour certains patients, une désensibilisation peut être envisagée (voir traitements adjuvants en fin d'article).

Adultes et adolescents à partir de 12 ans

GINA

Chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, GINA propose

- Une faible dose d'un « CSI + LABA » *en continu* et un SABA à la demande
- Ou une stratégie SMART (ou MART) qui consiste en la prise d'un « CSI + formotérol » à la fois comme *traitement continu et à la demande* à faible dose.

Commentaire du CBIP

Les deux stratégies de traitement proposées par GINA sont efficaces. Il semble, selon des données de haute qualité, qu'une stratégie SMART apporte une légère plus-value par rapport à l'utilisation d'un « CSI + LABA » *en continu* (et un SABA à la demande) pour la prévention des exacerbations. Il n'y a pas de données sur le contrôle des symptômes.



- La stratégie SMART a été étudiée pour la prévention des exacerbations chez des patients présentant un asthme modéré à sévère sous traitement continu. Le LABA utilisé dans les études est quasi exclusivement le formotérol.
- Une méta-analyse publiée dans le JAMA en 2018 a évalué cette approche thérapeutique chez des adultes avec un asthme persistant et a montré que l'approche SMART permet de légèrement diminuer les exacerbations comparée à un « CSI + LABA » *en continu* + un SABA à la demande. La méthode SMART est aussi plus efficace qu'un CSI seul *en continu* à haute dose + SABA à la demande. Selon les auteurs, ces preuves sont de haute qualité¹⁵⁻¹⁸.

Place du tiotropium

En cas de contre-indications aux LABA, GINA propose de donner une dose moyenne de CSI plutôt que d'ajouter du tiotropium.

Commentaire du CBIP

Le tiotropium semble aussi efficace que le doublement de la dose de CSI ou qu'un LABA pour prévenir les exacerbations. Il pourrait être une option chez les patients qui ne peuvent pas prendre de LABA¹⁹⁻²¹.

Enfants de 6 à 11 ans

GINA

Chez l'enfant entre 6 et 11 ans, deux stratégies sont proposées en *traitement continu* avec un SABA à la demande

- une dose moyenne de CSI

- ou une faible dose de « CSI + LABA »

Commentaire du CBIP

- En attendant plus d'études, le premier choix de traitement chez l'enfant de 6-11 ans est, selon le CBIP, toujours une dose moyenne de CSI *en continu*. La place des LABA dans cette tranche d'âge n'est pas claire. En ajout aux CSI, ils n'apportent pas de plus-value par rapport aux CSI seuls. L'ajout d'un LABA à une faible dose de CSI pourrait éventuellement constituer une alternative à l'augmentation de dose de CSI chez les patients présentant des effets indésirables sous CSI.
- Pour l'instant, l'efficacité d'une stratégie SMART chez l'enfant n'est pas établie.



- L'ajout d'un LABA à un CSI comme traitement de fond n'apporte pas de plus-value par rapport au CSI seul à la même dose ou à une dose plus élevée pour la prévention des exacerbations nécessitant le recours à un CSO²².
- Une méta-analyse de 2018 a évalué l'efficacité d'une stratégie SMART chez 341 enfants de 4 à 11 ans et montre un bénéfice sur la prévention des exacerbations sévères. Ces résultats sont à prendre avec précaution : selon les auteurs de la méta-analyse, ces preuves sont de faible qualité¹⁵.

Enfants de moins de 6 ans

- Chez l'enfant de moins de 6 ans, il est conseillé de doubler la dose du CSI *en continu* avec un SABA à la demande.
- Un avis spécialisé est conseillé.

Étape 4 : contrôle insuffisant sous « CSI + LABA » *en continu* à faible dose ou sous SMART à faible dose (ou, chez l'enfant, sous une dose moyenne de CSI *en continu*).

Pour les patients à partir de l'âge de 12 ans insuffisamment contrôlés à l'étape 3, GINA propose de donner (1) une dose moyenne de « CSI + LABA » *en continu* + un SABA à la demande (2) ou une stratégie SMART à dose faible ou moyenne (3) ou l'ajout de tiotropium à une faible dose de « CSI + LABA » (trithérapie).

Le CBIP estime que les données concernant les LAMA en trithérapie ne sont toujours pas claires. Certaines études montrent un petit avantage sur les exacerbations par rapport à une faible dose de « CSI + LABA », d'autres pas.

Entre 6 et 12 ans, les mêmes options sont préconisées, sauf la stratégie SMART.

Pour certains patients, une désensibilisation peut être envisagée (voir traitements adjuvants en fin d'article).

Adultes et adolescents à partir de 12 ans

GINA

GINA propose

- une stratégie SMART à dose faible ou moyenne (voir détails étape 3).
- ou une dose moyenne de « CSI + LABA » *en continu* et un SABA à la demande
- ou une trithérapie (voir « Place des LAMA » plus bas).

Commentaire du CBIP

Avant d'augmenter la dose du CSI, il est important de réévaluer si le patient prend correctement son traitement. Il a été constaté que 80-90% du bénéfice thérapeutique maximal pouvant être obtenu, quelle que soit la gravité de l'asthme, est atteint avec des doses faibles de CSI (200-250 µg de fluticasone propionate ou équivalent, voir aussi Tableau 1. Doses corticostéroïdes inhalés (GINA 2020)²³.

Enfants de 6 à 11 ans

GINA propose

- une dose moyenne de « CSI + LABA » *en traitement continu* et un SABA *à la demande*
- ou une trithérapie (voir « Place des LAMA » plus bas).

Place des LAMA

GINA

GINA propose le tiotropium comme option de traitement, en ajout à une dose faible de CSI + LABA (trithérapie), chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans.

Commentaire du CBIP

- Les données concernant l'efficacité d'une trithérapie CSI + LABA + LAMA comparée au traitement par CSI + LABA restent peu concluantes, certaines études montrant un petit avantage sur les exacerbations et la fonction pulmonaire, d'autres pas. Aucun effet positif n'a été démontré sur la qualité de vie¹⁹⁻²⁴.
- Deux études parues en 2019 ont comparé l'efficacité sur les exacerbations d'une trithérapie par rapport à une faible dose de CSI + LABA (étude TRIMARAN), et par rapport à une dose moyenne de CSI + LABA (étude TRIGGER). La trithérapie a été plus efficace qu'une bithérapie avec une faible dose de CSI, mais la pertinence clinique de cet avantage est douteuse. La trithérapie ne s'est pas avérée plus efficace que la bithérapie à dose moyenne de CSI. Nous ne disposons pas de données pertinentes sur d'autres critères cliniques tels que les symptômes ou la qualité de vie.



- Les études TRIMARAN et TRIGGER ont évalué l'efficacité d'une trithérapie (béclométhasone + formotérol + glycopyrronium) chez des adultes non contrôlés sous CSI + LABA, ayant présenté au moins une exacerbation dans l'année écoulée. Les durées d'étude étaient de 52 semaines, et les critères primaires identiques : la fonction pulmonaire (VEMS) et le nombre d'exacerbations modérées à sévères. Dans les deux études, les doses de CSI et de formotérol dans la trithérapie étaient identiques aux doses de la bithérapie.
- Dans l'étude TRIMARAN, la trithérapie a été comparée à la prise quotidienne d'une faible dose de CSI (béclométhasone 100 µg) et de formotérol (= étape 3).
- Dans l'étude TRIGGER, la trithérapie a été comparée à la prise quotidienne d'une dose moyenne de CSI (200 µg de béclométhasone) et de formotérol (= étape 4).
- Les résultats sur le nombre d'exacerbations n'ont été statistiquement significatifs en faveur de la trithérapie CSI + LABA + LAMA que dans l'étude TRIMARAN, où les doses de CSI utilisées étaient les plus faibles : taux annuel d'exacerbations modérée à sévère sous trithérapie vs bithérapie : 1,83 vs 2,16²⁵.

Etape 5: contrôle insuffisant sous CSI à dose moyenne + LABA

En cas de contrôle insuffisant sous dose moyenne de « CSI + LABA », il est conseillé de **référer au spécialiste**. Des doses élevées de « CSI + LABA » pourraient être proposées. La balance bénéfice-risque d'autres traitements adjuvants (anticorps monoclonaux, désensibilisation, néomacrolides) n'est pas toujours claire. GINA note que le risque de réaction anaphylactique et de décès avec la désensibilisation peut survenir quelle que soit la sévérité de l'asthme ; l'utilisation dans les formes sévères de l'asthme est controversée.

Adultes, adolescents et enfants à partir de 6 ans

- Si, malgré une bonne observance du traitement proposé à l'étape 4, le patient présente toujours des symptômes et des exacerbations, une dose élevée de « CSI + LABA » peut être proposée.
- Il est conseillé de demander l'avis du spécialiste pour envisager un traitement adjuvant : anticorps monoclonaux, désensibilisation, néomacrolides.



Anticorps monoclonaux

- L'omalizumab est un anticorps monoclonal anti Ig-E ayant pour indication l'asthme avec hypersensibilité Ig-E avérée. Les benralizumab, mepolizumab et reslizumab sont des anti-interleukines-5 ayant pour indication l'asthme à éosinophiles. Le dupilumab est dirigé contre l'interleukine-4.
- Chez des adultes et des enfants à partir de 12 ans (6 ans pour l'omalizumab) présentant de l'asthme modéré à sévère, des études versus placebo ont montré un léger avantage de ces molécules sur certains critères cliniques: réduction des exacerbations et diminution des CSI et CSO, hospitalisations, symptômes de l'asthme, qualité de vie^{26,27}.
- Les anticorps monoclonaux n'ont pas été comparés à une corticothérapie orale, ni entre eux, ce qui ne nous permet pas de les positionner clairement dans l'asthme sévère.

Désensibilisation

- Selon *GINA*, la désensibilisation par voie sublinguale (SLIT) peut être envisagée chez les adultes avec allergie aux acariens, rhinite allergique et exacerbations malgré un traitement par CSI, mais l'effet est peu important.
- La désensibilisation par voie sous-cutanée (SCIT) ou sublinguale n'est pas plus efficace que l'utilisation de CSI, mais peut permettre de diminuer leur utilisation.
- Les deux voies d'administration exposent à un risque de réaction anaphylactique (surtout documenté pour la voie sous-cutanée). L'inconvénient supplémentaire pour la voie sublinguale est que la prise se fait hors surveillance médicale^{28, 29}.

Néomacrolides

- Les preuves actuelles sont insuffisantes pour conseiller les néomacrolides en prévention des exacerbations^{30, 31}.
- Une *Cochrane Review* de 2015 n'a pas montré d'effet positif des néomacrolides en prévention des exacerbations³².
- Une seule étude de 2017 montre un effet positif de l'ajout d'une faible dose d'azithromycine au traitement chronique (CSI + LABA) en prévention des exacerbations³³.
- Les néomacrolides exposent au risque de résistance bactérienne et présentent des effets indésirables.

Conclusion

- La recommandation *GINA 2019* a remis en question la base du traitement de l'asthme léger, en déconseillant les SABA à la demande et en proposant d'emblée un « CSI + formotérol » à la demande.
- Il existe cependant des patients sans facteurs de risque d'exacerbations (étape 1) qui peuvent être suffisamment contrôlés avec uniquement un SABA à la demande. Aucune étude évaluant l'efficacité de cette nouvelle stratégie n'a encore été réalisée pour ces patients.
- En cas de facteur de risque d'exacerbations (étape 2), un CSI est essentiel. La prise en continu permet de diminuer ce risque, et assure un meilleur contrôle des symptômes qu'une prise à la demande. Il serait utile que la stratégie proposée par *GINA* (« CSI + formotérol » à la demande) fasse l'objet de plus d'évaluations sur le contrôle des symptômes et la qualité de vie.
- La stratégie SMART à partir de l'étape 3 semble intéressante et permettrait de diminuer le risque d'exacerbations. Ceci est à confirmer surtout concernant les autres critères d'évaluation clinique (symptômes et qualité de vie).
- Les autres traitements (LTRA, tiotropium, anticorps monoclonaux, désensibilisation, néomacrolides) ont fait l'objet de moins d'études et ne sont pas des premiers choix. La balance bénéfico-risque de certains de ces traitements n'est pas claire.

Tableau 1. Doses corticostéroïdes inhalés (GINA 2020)

ICS	Dose journalière (µg)		
	Faible	Moyenne	Elevée

Adultes et enfants ≥ 12 ans			
Béclométhasone dipropionate	100-200	>200-400	>400
Budésonide	200-400	>400-800	>800
Fluticasone propionate	100-250	>250-500	>500
Enfants de 6 à 11 ans			
Béclométhasone dipropionate	50-100	>100-200	>200
Budésonide	100-200	>200-400	>400
Fluticasone propionate	50-100	>100-200	>200
Enfants jusque 5 ans			
Béclométhasone dipropionate aérosol doseur	50 ≥ 5 jaar	/	/
Budésonide en nébulisation	500 ≥ 1 jaar	/	/
Fluticasone propionate aérosol doseur	50 ≥ 4 jaar	/	/
Fluticasone propionate poudre à inhaler	Pas suffisamment étudié		

Liste des abréviations utilisées/glossaire

CSI : corticostéroïdes inhalés

CSO : corticostéroïdes oraux

EFR : épreuves fonctionnelles respiratoires

LABA : β_2 -mimétique à longue durée d'action ou *long-acting β_2 -agonist*

LAMA : anticholinergique à longue durée d'action ou *long-acting muscarinic antagonist*

LTRA : antagoniste des récepteurs des leucotriènes

SABA : β_2 -mimétique à courte durée d'action ou *short-acting β_2 -agonist*

SAMA : anticholinergique à courte durée d'action ou *short-acting muscarinic antagonist*

SCIT : désensibilisation par voie sous-cutanée ou *subcutaneous immunotherapy*

SLIT : désensibilisation par voie sub-linguale ou *sublingual immunotherapy*

SMART : *single maintenance and rescue therapy*

VEMS (volume expiratoire maximal par seconde) ou FEV₁ (forced expiratory volume in 1 second) : quantité d'air qui peut être expirée avec force en une seconde après une inspiration maximale.

Sources générales

- GINA 2019 Global Strategy for Asthma Management and Prevention <https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
- GINA 2020 https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final_wms.pdf

Sources spécifiques

1 Asthme de l'adulte, un diagnostic et un traitement pour la vie *Minerva* 2017 ;16 :218-21. <http://www.minerva-ebm.be/FR/Article/2140>

2 Chronic asthma management, *NICE* 2017 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80>

3 British guideline on the management of asthma July 2019 <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma/>

4 Traitement de l'asthme léger. *La Revue Prescrire* 2020; 40(439):359-63

5 Reddel HK, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management *European Respiratory Journal* 2019;53:1901046. DOI: 10.1183/13993003.01046-2019

6 O'Byrne, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma, *N Engl J Med* 2018;378

7 Bateman, et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma, *N Engl J Med* 2018;378:1877-87. DOI: 10.1056/NEJMoa1715275

8 Amrol DJ. As-Needed Inhaled Steroids plus Long-Acting Bronchodilators for Mild Asthma, *NEJM Journal Watch* 2018, May 22. <https://www.jwatch.org/na46695/2018/05/22/needed-inhaled-steroids-plus-long-acting-bronchodilators>

9 Stanbrook MB. As-needed budesonide-formoterol was noninferior to maintenance budesonide for exacerbations in mild asthma, *ACP Journal Club* 2018, September 18. doi:10.7326/ACPJC-2018-169-6-031

10 Beasley R, et al. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma, May 23, 2019 *N Engl J Med* 2019;380:2020-30 DOI: 10.1056/NEJMoa1901963

11 Wong GWK. How Should We Treat Patients with Mild Asthma? *N Engl J Med* 2019;380:2064-66 DOI: 10.1056/NEJMe1905354

12 Hardy et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in

- adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394:919-28. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31948-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31948-8)
- 13** Amrol DJ. Can Mild Asthma Be Managed with Only As-Needed Inhaled Steroids Plus a Bronchodilator? *NEJM Journal Watch* 2019, September 26. <https://www.jwatch.org/na49830/2019/09/26/can-mild-asthma-be-managed-with-only-needed-inhaled>
- 14** Chevalier P. Quel est le bénéfice des antagonistes des récepteurs des leucotriènes en cas d'asthme? *Minerva* 15 juin 2018. <http://www.minerva-ebm.be/FR/Analysis/553>
- 15** Sobieraj DM, et al. Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting β -Agonists as Controller and Quick Relief Therapy With Exacerbations and Symptom Control in Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2018, Published online March 19. doi:10.1001/jama.2018.276915RCT/16: formoterol
- 16** Thien F. Review: SMART reduces asthma exacerbations compared with other controller and relief therapy regimens *ACP Journal Club* 2018, July 17. doi:10.7326/ACPJC-2018-169-2-005
- 17** Krishnan J, Au DH. Time to Converge FDA Decisions and Evidence Syntheses for Long-Acting Muscarinic Antagonists and SMART in Guidelines for the Treatment of Asthma. *JAMA* 319(14):1441-3. doi:10.1001/jama.2018.2029
- 18** Abid Y, Sahan N. Méthode SMART: diminution des exacerbations chez les patients souffrant d'asthme persistant? *Minerva* 2019, 15 février. <http://www.minerva-ebm.be/FR/Analysis/593>
- 19** Sobieraj DM, et al. Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting Muscarinic Antagonists With Asthma Control in Patients With Uncontrolled, Persistent Asthma : A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2018, Published online March 19. doi:10.1001/jama.2018.2757
- 20** Thien F. Review: In uncontrolled, persistent asthma, adding LAMAs to inhaled corticosteroids reduces exacerbations *ACP Journal Club* 2018, July 17. doi:10.7326/ACPJC-2018-169-2-004
- 21** Van Meerhaeghe A. Asthme mal contrôlé sous CSI chez l'adulte: ajout de LAMA ou de LABA? *Minerva* 2016 ;15:68-72. <http://www.minerva-ebm.be/FR/Article/2029>
- 22** Van Meerhaeghe A. Traitement de l'asthme chronique chez l'enfant: ajout de β_2 -mimétiques à longue durée d'action (LABA) aux corticostéroïdes inhalés (CSI)? *Minerva* 2016, 15 septembre. <http://www.minerva-ebm.be/FR/Analysis/462>
- 23** Beasley R. et al. Inhaled corticosteroid therapy in adult asthma. Time for a new therapeutic dose terminology? *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:1471-7. doi: 10.1164/rccm.201810-1868CI
- 24** Chevalier P. Tiotropium pour traiter l'asthme? *Minerva* 2015, 15 septembre. [minerva-ebm.be/NL/Analysis/10244](http://www.minerva-ebm.be/NL/Analysis/10244)
- 25** Virchow J, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials *The Lancet* 2019. Published Online September 30 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32215-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32215-9)
- 26** Drazen JM, Harrington D. New Biologics for Asthma. *NEJM* 2018, published online May 21. doi: 10.1056/NEJMe1806037
- 27** Lee J., McDonald C. Review: Immunotherapy improves some symptoms and reduces long-term medication use in mild to moderate asthma. *ACP* 2018, 21 Aug. doi:10.7326/ACPJC-2018-169-4-017
- 28** Enrichir et mettre à jour sa panoplie pour mieux soigner *La Revue Prescrire* 2020;40 (435):32.
- 29** Désensibilisation dans l'asthme allergique, *Rev Prescrire* 2019, 39 (425), 210-211
- 30** L'usage rationnel des médicaments dans le traitement de fond de la BPCO et l'asthme chez l'adulte, Rapport du jury de la réunion de consensus de l'INAMI, mai 2017
- 31** Van Meerhaeghe A. Efficacité de l'azithromycine sur les exacerbations et la qualité de vie en cas d'asthme symptomatique malgré une thérapie inhalée de maintenance à base de corticostéroïdes et de β_2 -mimétiques à longue durée d'action (CSI + LABA)? *Minerva* 2018, 15 novembre. <http://www.minerva-ebm.be/FR/Analysis/579>
- 32** Kew KM, Undela K, Kotorts I, Ferrara G. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 9. Art. No.: CD002997. DOI: 10.1002/14651858.CD002997.pub4.
- 33** Gibson PG, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2017, Published online July 4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31281-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31281-3)

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.