



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2019) xxx–xxx

Asthme pauci-symptomatique : faut-il prescrire un traitement de fond ?

Paucisymptomatic asthma: Should maintenance therapy be prescribed?

C. Leroyer^{a,*}, R. Le Mao^{a,b}, C. Tromeur^{a,b}, F. Couturaud^{a,b}

^a Département de médecine interne, vasculaire et pneumologie, université de Brest, CHRU de Brest, 29609 Brest cedex, France

^b CIC-Inserm 1412, EA 3878, groupe d'étude de thrombose de Bretagne Occidentale, 29609 Brest cedex, France

Reçu le 4 février 2019 ; accepté le 7 février 2019

Mots clés : Asthme ; Corticoïdes inhalés ; Contrôle ; Exacerbations

Keywords: Asthma; Inhaled corticosteroids; Controls; Exacerbations

1. Introduction : de quels patients parle-t-on ?

Selon les recommandations de l'OMS dans son programme GINA, la sévérité de l'asthme est appréciée rétrospectivement en tenant compte du poids de la thérapeutique nécessaire au contrôle de l'asthme, de la fonction respiratoire, ainsi que des épisodes éventuels d'exacerbation. La sévérité est au mieux évaluée après une période de prise en charge, ayant éventuellement permis de rechercher la proposition thérapeutique « minimale » permettant le contrôle. Ainsi, l'asthme léger correspond au palier 1 (traitement bronchodilatateur au besoin uniquement) et 2 de prise en charge (traitement de fond à faibles doses). Les études épidémiologiques disponibles suggèrent que 50 à 75 % des asthmatiques tous âges confondus pourraient correspondre à cette catégorie. Toutefois, la vigilance s'impose, comme le suggère l'enquête européenne REALISETM, qui objective un décalage entre la perception du contrôle de l'asthme par les patients et celle des soignants, avec une nette tendance des patients à surestimer le contrôle de leur asthme [1].

Dès lors, quand peut-on parler de patients « pauci-symptomatiques » ? Nous serons ici centrés principalement sur les patients adultes et excluons les asthmes induits par l'exercice. En pratique, si l'usage de questionnaires de contrôle comme l'ACTTM est recommandé, la prise en compte du score global n'aurait ici d'intérêt que s'il est maximal, indiquant un contrôle parfait. L'analyse des questions montre que la

fréquence minimale des gênes respiratoires proposée à la cotation dans l'ACT est de « une ou deux fois par semaine ». C'est dans ce cadre, ou pour des patients présentant une fréquence moindre que peut se situer notre propos.

2. Les difficultés d'observance d'un traitement de fond

De nombreuses études ont souligné les difficultés d'observance dans l'asthme, avec des pourcentages d'inobservance variant de 30 à 70 % selon les méthodes de mesure employées. Si la sévérité de l'asthme ne paraît pas un facteur constamment associé à l'observance, les enquêtes auprès de patients, comme celle réalisée dans 11 pays (Europe et États-Unis, 3000 asthmatiques de 16 ans ou plus), montrent que 35 % des personnes interrogées acquiescent à l'affirmation suivante : « quand je me sens bien, je crois qu'il n'y a pas d'utilité de prendre mon traitement tous les jours ». Dès lors, il est logique que l'OMS, fasse intervenir la prise en compte des préférences des patients dans ses recommandations thérapeutiques [2].

3. Que nous apportent les études ?

3.1. Introduction des corticoïdes inhalés

L'étude internationale Start, randomisée contre placebo, parue au début des années 2000, a inclus plus de 7000 patients identifiés comme présentant un asthme léger ayant débuté moins de 2 ans auparavant [3] ; ces patients devaient présenter des symptômes au moins hebdomadaires mais pas quotidiens dans

* Auteur correspondant. Pneumologie, CHRU de la Cavale Blanche, 29609 Brest-cedex, France.

Adresse e-mail : christophe.leroyer@chu-brest.fr (C. Leroyer).

les trois mois précédents et n'avaient jamais reçu de traitement régulier par corticostéroïdes inhalés (CI). La dose étudiée était de 400 µg quotidiens de budésonide chez l'adulte et le suivi de 3 ans. L'introduction du traitement de fond, comparée au placebo, était suivie d'une réduction du taux d'exacerbation, d'une amélioration de la fonction respiratoire et d'une augmentation du nombre de jours sans symptômes. Une analyse post-hoc s'est intéressée à des sous-groupes de patients constitués en fonction de la fréquence des symptômes d'asthme à l'inclusion, 0–1 jours par semaine (31 % des patients), 1–2 jours (27 %) et plus de 2 jours (43 %). L'effet positif du budésonide est alors objectivé dans chaque sous-groupe. L'introduction d'une corticothérapie inhalée paraît donc bénéfique chez les patients non contrôlés (présentant des symptômes plus de deux fois par semaine) mais aussi chez les patients contrôlés selon les critères de l'OMS.

3.2. Décroissance et arrêt des thérapeutiques

On dispose ici de deux types d'études : des essais randomisés évaluant un schéma de décroissance et des études basées sur des registres. L'exploitation de données de plus de 30 000 patients asthmatiques enregistrés dans les bases de données canadiennes attire l'attention sur la constatation d'un taux de mortalité par asthme significativement plus élevé dans les trois mois qui suivent l'interruption d'une corticothérapie inhalée, comparativement aux patients qui continuent leur traitement de fond [4]. Aucune information n'est disponible sur le profil de sévérité initial des patients inclus dans cette cohorte, ni sur les motifs d'arrêt (inobservance, rupture de suivi ou décision médicale).

L'essai de décroissance de CI piloté par Haahtela et al. est une extension d'un essai d'introduction d'une corticothérapie inhalée (1200 µg/j) chez des patients présentant un asthme (majoritairement classé comme léger) depuis moins d'un an [5]. Comparé à un traitement bronchodilatateur seul, l'impact positif des CI sur les symptômes et la fonction respiratoire est observé à deux ans de suivi. Après cette période, les patients dans le bras actif ont été randomisés en double insu pour, soit recevoir le tiers de la dose initiale, soit arrêter les CI : un maintien du niveau de contrôle de l'hyperréactivité bronchique est observé chez 74 % des patients dans le groupe CI à dose réduite et chez seulement 33 % des patients dans le groupe placebo. De plus, une détérioration significative des paramètres fonctionnels respiratoires accompagne l'arrêt du traitement. D'autres auteurs ont ultérieurement confirmé cette possibilité de diminution de dose de CI, parfois en s'appuyant sur des paramètres comme la mesure du NO exhalé, de l'éosinophilie bronchique ou de l'hyperréactivité bronchique. Plus pratique, une étude prospective récente met en évidence deux marqueurs prédictifs d'un échec de décroissance : la présence d'une expectoration et celle d'une comorbidité rhino-sinusienne [6].

3.3. Un traitement discontinu par corticostéroïdes inhalés ?

Deux études récentes ont évalué l'intérêt d'un traitement comportant uniquement une association budésonide et

formotérol à la demande : dans ces essais randomisés en double insu sur un an, les patients éligibles avaient un asthme qualifié de léger (correspondant au stade 2 de l'OMS). Un essai avait deux bras comparateurs (terbutaline au besoin seule – budésonide (200 µg) matin et soir plus terbutaline) et l'autre un seul bras comparateur (budésonide (200 µg) matin et soir plus terbutaline) [7,8]. En termes de nombre de semaines sans symptôme, le traitement par association à la demande est supérieur au traitement par terbutaline à la demande, mais pas au traitement par budésonide régulier. Les deux études mettent en évidence un effet favorable de l'association à la demande sur le taux d'exacerbation, effet non inférieur au traitement régulier. Les auteurs ont commenté ces résultats en ouvrant la possibilité de cette modalité thérapeutique, en particulier pour les patients qui ne souhaitent pas (ou n'observent) pas un traitement régulier.

3.4. Quelle conclusion ?

Ces dernières années ont permis de mieux caractériser des sous-groupes de patients asthmatiques sévères dans l'objectif de proposer une approche thérapeutique personnalisée. À l'inverse, les patients présentant un asthme qualifié de léger et inclus dans les études rappelées plus haut sont souvent présentés comme « homogènes » : mieux cerner leurs caractéristiques permettrait de personnaliser l'approche thérapeutique, confrontée à l'option sécuritaire d'un traitement de fond pour le plus grand nombre d'un côté, et aux réalités de l'observance en pratique de l'autre.

Déclaration de liens d'intérêts

Liens d'intérêts pour Christophe Leroyer : interventions ponctuelles, réunions, conseils et essais thérapeutiques : Astra-Zeneca, Boehringer, Chiesi, GSK, Mundi Pharma, Novartis, Sanofi, Takeda, Teva. Liens d'intérêts pour Francis Couturaud : interventions ponctuelles, réunions, conseils et essais thérapeutiques : Astra-Zeneca, Boehringer, GSK, MSD, BMS, Bayer, Pfizer, Chiesi, Novartis, Actelion, Roche. Liens d'intérêts pour Cécile Tromeur : interventions ponctuelles, réunions, conseils et essais thérapeutiques : Astra-Zeneca, Boehringer, Chiesi, GSK, Novartis, Sanofi, Bayer. Liens d'intérêts pour Raphael Le Mao : intervention ponctuelle, congrès, réunion : Astra Zeneca, Boehringer, Chiesi, GSK, Novartis, Bayer, MSD, orkyn, LVL, mundi pharma.

Références

- [1] Raherison C, Mayran P, Jeziorski A, Deccache A, Didier A. [Patients with asthma: disease control, patients' perceptions and observance. Results of the French REALISE survey]. *Rev Mal Respir* 2017;34(1):19–28.
- [2] Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE, Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med* 2006;6:13.
- [3] Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361(9363):1071–6.
- [4] Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343(5):332–6.

- [5] Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, et al. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1994;331(11):700–5.
- [6] Yamasaki A, Tomita K, Kato K, Fukutani K, Sano H, Tohda Y, et al. Development and validation of a predictive model of failed stepping-down of inhaled corticosteroids in adult asthmatics. *Patient Prefer Adherence* 2016;10:339–44.
- [7] Bateman ED, Reddel HK, FitzGerald JM. As-needed Budesonide-Formoterol in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;379(9):898.
- [8] O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. Inhaled combined Budesonide-Formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378(20):1865–76.