



# L'association d'un corticoïde inhalé à un $\beta$ 2-agoniste à longue durée d'action à s'administrer en cas de symptômes est devenue le traitement préventif des exacerbations chez les adultes souffrant d'asthme léger

### Référence

Beasley R, Holliday M, Reddel HK, et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med* 2019;380:2020-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1901963

### Analyse de

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet ;  
Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de  
Médecine, ULB

L'asthme léger comprend les asthmes intermittents et légers persistants selon la classification de l'Initiative mondiale pour l'asthme (GINA). Il peut être défini par la présence de symptômes depuis au moins 12 mois en l'absence de traitement continu avec des bronchodilatateurs et sans obstruction bronchique sous-jacente (volume expiratoire maximal seconde – VEMS – ou débit expiratoire de pointe (DEP)  $\geq$  80%), avec l'utilisation d'un traitement  $\beta$ 2-agoniste à courte durée d'action (ou SABA) (quelques inhalations par semaine), une inhalation continue à faible dose d'un traitement par corticostéroïdes inhalés (CSI) ( $\leq$  500  $\mu$ g/jour d'équivalent de béclométhasone dipropionate), et peu ou pas d'épisodes d'exacerbations ( $\leq$  1 par an) traitées par un schéma d'automédication ou nécessitant des soins spéciaux mais sans hospitalisation, et si possible sans corticothérapie orale (1). Une étude avec d'importantes limitations avait montré qu'en cas de crise, une association fixe de dipropionate de béclométhasone (250  $\mu$ g) et de salbutamol (100  $\mu$ g) administrée à la demande était plus efficace sur le débit expiratoire de pointe matinal que l'administration de salbutamol seul chez des personnes adultes avec un asthme persistant léger ne recevant pas de traitement d'entretien (2,3). Minerva avait dès lors conclu qu'en l'absence d'autre recherche sur ce sujet précis, les guides de pratique en cours pour le traitement de l'asthme restaient donc d'application. Ces recommandations se basaient sur un traitement par un SABA si nécessaire, avec une corticothérapie inhalée (CSI) d'entretien réservée aux patients présentant des symptômes plus fréquents. Une revue Cochrane de 2013 (4) avait montré l'intérêt des inhalations combinées de CSI et SABA pour prévenir les exacerbations de l'asthme.

Récemment, trois études randomisées testant un traitement à la demande versus traitement d'entretien par CSI ont été conduites (5-7). Une quatrième étude randomisée avec placebo et en double-aveugle (8) a testé trois types de traitement : 1) albutérol si nécessaire (deux inhalations de 100  $\mu$ g) (SABA) ; 2) budésonide (CSI) (200  $\mu$ g, une inhalation deux fois par jour) en entretien plus albutérol si nécessaire; 3) association de budésonide – formotérol ( $\beta$ 2-agoniste à longue durée d'action ou LABA) si nécessaire (200  $\mu$ g de budésonide et 6  $\mu$ g de formotérol) (CSI+LABA). Cette étude a bénéficié du soutien de l'industrie pharmaceutique et du conseil de recherche en santé néo-zélandais. Les principaux critères d'inclusion étaient l'utilisation d'un SABA comme seul traitement de l'asthme au cours des 3 derniers mois et le fait d'avoir utilisé un SABA à au moins deux reprises, mais en moyenne deux fois ou moins par jour, au cours des 4 dernières semaines. Les principaux critères d'exclusion étaient l'hospitalisation pour asthme au cours des 12 derniers mois et soit des antécédents de tabagisme de plus de 20 paquets-années, soit l'apparition de symptômes respiratoires chez les fumeurs de plus de 40 ans chez les fumeurs avec un tabagisme d'au moins 10 paquets-années. Le principal critère de jugement était le taux annualisé d'exacerbations de l'asthme par patient, définies comme une aggravation de l'asthme ayant entraîné une consultation médicale urgente, une prescription de corticoïdes systémiques (définissant une exacerbation sévère) et/ou un épisode d'utilisation élevée de SABA en 24 heures.

L'analyse a inclus 668 des 675 patients randomisés. Le taux d'exacerbations sur l'année dans le groupe budésonide - formotérol a été inférieur à celui du groupe albutérol (taux absolu de 0,195 contre 0,400 ; taux relatif de 0,49 avec IC à 95% de 0,33 à 0,72 ;  $p < 0,001$ ) et ne diffère pas significativement du taux dans le groupe d'entretien budésonide (taux absolu de 0,195 dans le groupe budésonide - formotérol vs 0,175 dans le groupe d'entretien budésonide ; taux relatif de 1,12 avec IC à 95% de 0,70 à 1,79 ;  $p = 0,65$ ). Le nombre d'exacerbations sévères était plus faible dans le groupe budésonide - formotérol que dans le groupe albutérol (9 versus 23 ; risque relatif de 0,40 avec IC à 95% de 0,18 à 0,86) et le groupe d'entretien du budésonide (9 versus 21 ; relatif risque de 0,44 avec IC à 95% de 0,20 à 0,96).

L'incidence et le type d'événements indésirables rapportés étaient conformes à ce qui avait été observé dans les études antérieures.

## Conclusion

Cet essai clinique multicentrique, randomisé, en double aveugle, sur une durée d'un an, de bonne qualité méthodologique, a montré que l'association budésonide - formotérol utilisée selon les besoins était supérieure à l'albutérol utilisé selon les besoins pour la prévention des exacerbations chez les adultes souffrant d'asthme léger. L'association d'un corticoïde inhalé à un  $\beta$ 2-agoniste à longue durée d'action (CSI+LABA) à s'administrer en cas de symptômes s'avère donc meilleure que le seul  $\beta$ 2-agoniste à courte durée d'action (SABA). Cette approche donne les mêmes résultats qu'un traitement d'entretien par CSI avec un  $\beta$ 2-agoniste à courte durée d'action si nécessaire.

## Pour la pratique

Les résultats récemment publiés d'études randomisées (5-8) dont celle présentement analysée doivent faire revoir notre pratique dans la prise en charge de l'asthme léger tel que défini plus haut. Le traitement reposera sur l'association d'un corticoïde inhalé à un  $\beta$ 2-agoniste à longue durée d'action (CSI+LABA) que le patient s'administrera en cas de symptômes pour éviter les exacerbations. Ces données ont déjà été intégrées dans les recommandations GINA (9).

## Références

1. Dusser D, Montani D, Chanez P, et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy* 2007;62:591-604. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01394.x
2. Laekeman G. En cas d'asthme léger, corticostéroïde inhalé plus bêta2-mimétique comme seul traitement et en cas de crise? *MinervaF* 2007;6(10):158-9.
3. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, et al; BEST Study Group. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med* 2007;356:2040-52. DOI: 10.1056/NEJMoa063861
4. Kew KM, Karner C, Mindus SM, Ferrara G. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Issue 12. DOI: 10.1002/14651858.CD009019.pub2
5. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1865-76. DOI: 10.1056/NEJMoa1715274
6. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1877-87. DOI: 10.1056/NEJMoa1715275
7. Hardy J, Baggott C, Fingleton J, 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: 10.1016/S0140-6736(19)31948-8
8. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med* 2019;380:2020-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1901963
9. Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. *Eur Respir J* 2019;53:1901046. DOI: 10.1183/13993003.01046-2019