

LE RAPPORT GINA 2019

D'importants changements dans les recommandations sur la gestion de l'asthme léger et très léger chez l'adulte et l'adolescent

LOUIS-PHILIPPE BOULET



MD, FRCPC
Institut universitaire de cardiologie
et de pneumologie de Québec

INTRODUCTION

Les principaux changements du dernier rapport GINA (Global Initiative for Asthma), souvent considéré comme le guide international sur l'asthme, portent surtout sur l'asthme léger et l'asthme sévère¹. On se souviendra que le rapport GINA n'est pas un guide thérapeutique usuel, mais une stratégie intégrée fondée sur des preuves et centrée sur la traduction de l'évidence en pratique clinique².

TRAITEMENT DE L'ASTHME LÉGER

Il est reconnu de longue date que même dans l'asthme léger, on peut retrouver une inflammation bronchique significative, souvent éosinophilique³. Dans le passé, on croyait que cette inflammation n'était possiblement pas suffisante pour être cliniquement significative.

Il a été cependant démontré que les personnes atteintes d'asthme léger pouvaient présenter des exacerbations,

même parfois graves, et même, heureusement rarement, décéder de leur asthme⁴. De plus, la sévérité ou non-maîtrise de l'asthme est souvent sous-estimée dans l'asthme, quelle que soit sa sévérité⁵.

Les agonistes β_2 à courte action inhalés (BDCA – ex. : salbutamol, terbutaline,...) ont été considérés un traitement de première intention contre l'asthme depuis 50 ans. Cependant nous savons depuis longtemps que l'utilisation régulière ou fréquente de BDCA est souvent associée à des effets indésirables, telle une augmentation de l'hyperréactivité bronchique, une perte de la bronchoprotection et parfois de l'effet bronchodilatateur par désensibilisation des récepteurs β_2 , de même qu'une augmentation de la réponse allergique et de l'inflammation bronchique à éosinophiles^{7,8}. De nombreuses études, dont plusieurs canadiennes, ont démontré que l'utilisation isolée ou abusive des BDCA était associée à des crises graves et augmentaient le risque de décès par asthme^{9,10}. En effet, l'utilisation de plus de 3 cartouches par an est associée à un risque plus élevé de visites à l'urgence et 12 cartouches ou plus par an à un risque plus élevé de décès^{10,11}.

D'autre part, les corticostéroïdes inhalés (CSI) sont la pierre angulaire du traitement de l'asthme. Leur utilisation régulière peut réduire grandement le risque d'exacerbations sévères tout en améliorant la maîtrise de l'asthme et la qualité de vie des asthmatiques^{1,12}. En effet, dans l'étude START les CSI rédui-

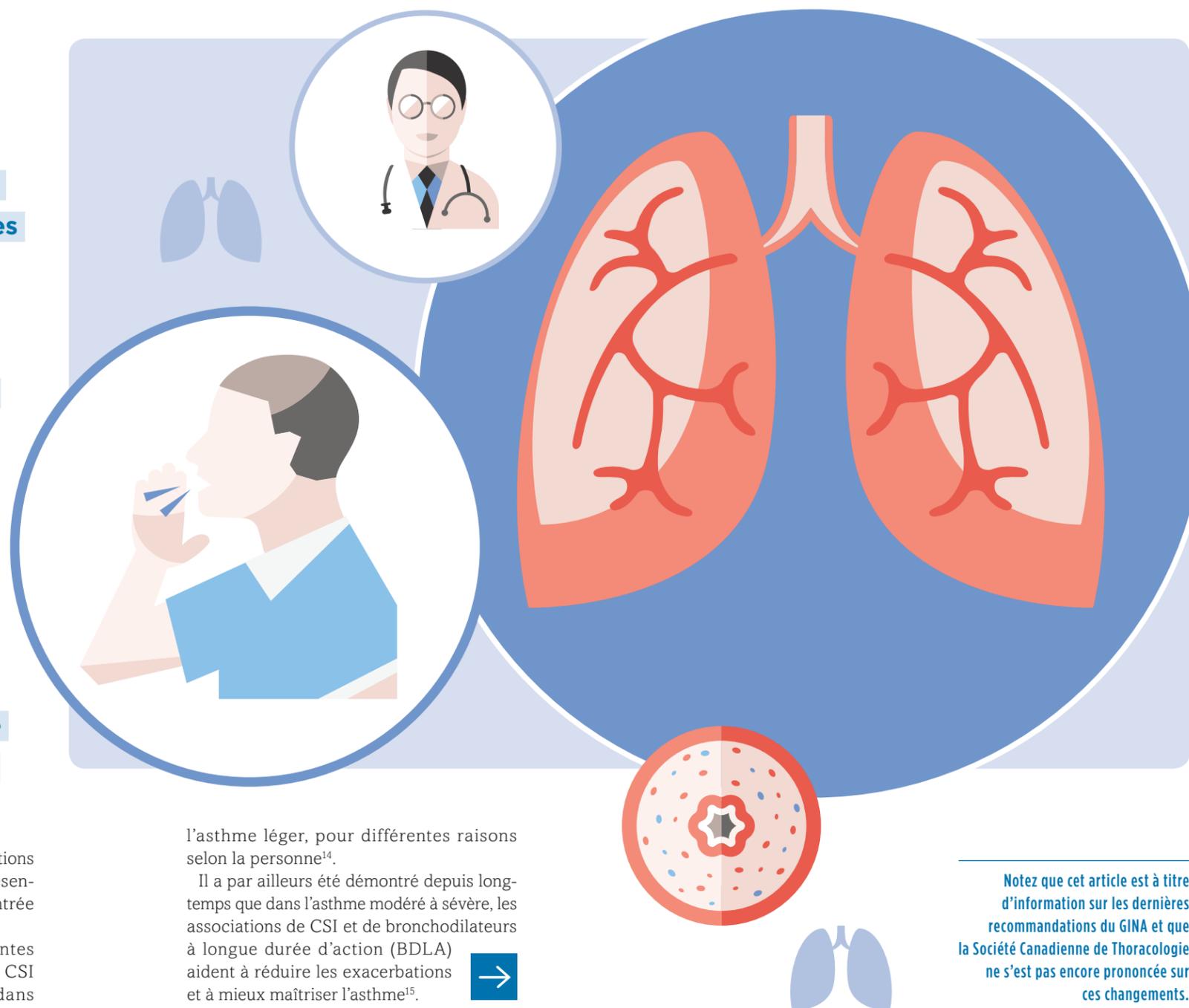
Il a été démontré que les personnes atteintes d'asthme léger pouvaient présenter des exacerbations, même parfois graves, et même, heureusement rarement, décéder de leur asthme⁴. De plus, la sévérité ou non-maîtrise de l'asthme est souvent sous-estimée dans l'asthme, quelle que soit sa sévérité⁵.

saient de moitié le risque d'exacerbations graves, même chez les patients présentant peu ou aucun symptôme à l'entrée dans l'étude¹³.

Malheureusement, il a été maintes fois démontré que l'adhésion aux CSI est mauvaise, particulièrement dans

l'asthme léger, pour différentes raisons selon la personne¹⁴.

Il a par ailleurs été démontré depuis longtemps que dans l'asthme modéré à sévère, les associations de CSI et de bronchodilatateurs à longue durée d'action (BDLA) aident à réduire les exacerbations et à mieux maîtriser l'asthme¹⁵.



Notez que cet article est à titre d'information sur les dernières recommandations du GINA et que la Société Canadienne de Thoracologie ne s'est pas encore prononcée sur ces changements.



Les récentes études «SYGMA» publiées dans le *New England Journal of Medicine*, ont comparé la valeur dans l'asthme léger (Step 2 de GINA): 1) pour SYGMA 1: de l'association budesonide-formotérol « au besoin » (BUD-FORM PRN), du budesonide régulier avec terbutaline au besoin et de la terbutaline seule^{16,17}. 2) pour SYGMA 2: BUD-FORM PRN, du budesonide régulier avec terbutaline au besoin. Ces études ont démontré que l'association BUD-FORM PRN réduisait des 2/3 les exacerbations sévères, en comparaison avec la terbutaline seule et était non-inférieure au budesonide régulier pour ce

paramètre, avec une dose de CSI inférieure de 83 et 75% (SYGMA 1 et 2) au budesonide régulier. Le budesonide régulier était légèrement supérieur au BUD-FORM PRN pour maîtriser l'asthme, mais avec un taux d'adhésion pour ce premier de 80 et 64% (SYGMA 1 et 2), donc supérieur à ce qu'on observe hors étude.

Dans l'asthme léger, ces deux options (CSI-formotérol au besoin et CSI régulier) sont donc considérées valables par le GINA comme médication de maintien, alors que les anti-leucotriènes (ex: montelukast) sont de 2^e choix car moins efficaces qu'une faible dose de CSI pour prévenir

les exacerbations¹⁸. Cette recommandation accorde une importance moindre aux légères différences dans le contrôle des symptômes (différence ACQ-5 de 0,15 vs MCID 0,5) et dans la fonction pulmonaire pour le CSI-formotérol au besoin par rapport au CSI régulier.

Ces observations devraient s'appliquer aussi aux autres formulations contenant du formotérol, mais nous attendons les études pour le confirmer. Enfin, une autre étude récente sur le phénotypage de l'asthme léger par décompte des éosinophiles dans l'expectoration induite a suggéré que chez les patients sans inflammation bronchique

est en ligne avec celles pour l'asthme léger. La prise régulière d'un CSI pour l'asthme très léger n'est pas suggérée, devant la faible probabilité que les patients prennent cette médication quotidiennement en l'absence de symptômes réguliers. Une étude récente incluant entre autres une large proportion de patients avec asthme très légers (Step 1 de GINA) en arrive aux mêmes conclusions mais d'autres études sont requises pour cette population²⁰. Comme pour l'asthme léger, il est possible que certains asthmes très légers aient peu d'inflammation ou un très faible risque d'exacerbations, mais il est difficile de le prédire présentement. De plus, l'option CSI régulier comme médication de maintien est possiblement préférable chez certaines populations avec asthme léger à très léger mais ceci est à déterminer.

Ces nouvelles recommandations changent considérablement l'approche de l'asthme léger mais il est temps de réduire l'utilisation des BDCA et de favoriser chez tous les asthmatiques le traitement de base le plus efficace pour l'asthme, le CSI, seul ou en association. On se souviendra par ailleurs qu'il est important de ne jamais donner un BDLA seul sans CSI.

DU NOUVEAU DANS L'ASTHME SÉVÈRE?

Le traitement de l'asthme sévère évolue rapidement²¹. Le GINA recommande que dans l'asthme sévère, après avoir vérifié les problèmes de gestion de l'asthme, dont la confirmation du diagnostic, la vérification de la technique de prise de l'inhalateur, l'adhésion au traitement, le traitement de co-morbidités contributives et l'insuffisance de connaissance du patient de la gestion de sa maladie, si l'asthme n'est pas maîtrisé par un traitement usuel optimal, on réfèrera le patient en spécialité, de préférence à une clinique expérimentée dans le traitement de l'asthme sévère, pour considérer un essai avec un agent biologique (anti-IgE (omalizumab), anti-IL5 (benralizumab, mepolizumab, reslizumab), ou bientôt anti-IL4/IL13 (dupilumab), selon le phénotype de l'asthme.

évidente, un CSI serait moins utile qu'en présence d'inflammation, mais cette technique d'évaluation est encore peu répandue et ces observations sont à valider¹⁹.

Pour ce qui est de l'asthme très léger, soit avec des symptômes ou un besoin d'agoniste β_2 à courte action de secours moins de 2 fois par mois, il n'y a pas d'évidence directe pour déterminer le traitement requis, mais le GINA suggère soit la stratégie de CSI-formotérol au besoin ou la prise d'une dose de CSI à chaque fois qu'une dose de BDCA est requise. Cette recommandation accorde plus d'importance à la prévention des exacerbations et

Ces nouvelles recommandations changent considérablement l'approche de l'asthme léger mais il est temps de réduire l'utilisation des BDCA et de favoriser chez tous les asthmatiques le traitement de base le plus efficace pour l'asthme, le CSI, seul ou en association.

Un « guide de poche » retrouvé au ginasthma.org/severeasthma explique l'approche de l'asthme difficile à maîtriser et l'asthme sévère tant pour les soins de première ligne que spécialisés (sera bientôt disponible en français).

AUTRES CHANGEMENTS

Les stratégies du plan d'action pour la « zone jaune » ont été mises à jour, avec de nouvelles preuves: une augmentation de 4 fois la dose de CSI diminuait les exacerbations sévères dans une étude pragmatique chez l'adulte²². Une augmentation de 5 fois la dose de CSI n'a cependant pas diminué les exacerbations sévères chez les enfants présentant un bon contrôle des symptômes et une grande adhérence²³. Un suivi après visite à l'urgence ou hospitalisation est suggéré dans les 1-2 jours ouvrables et 3-4 semaines plus tard. Le guide de poche sur la gestion de l'asthme chez les enfants de 5 ans et moins sera mis à jour en 2019.

Voir le tableau à la page suivante.



TABLEAU DES SUGGESTIONS DU GINA POUR LE TRAITEMENT DE MAINTIEN DE L'ASTHME (12 ANS ET PLUS)

Voir www.ginasthma.org pour les détails et le traitement des enfants

ÉTAPE 1 Symptômes d'asthme ou médication de secours < 2 fois par mois sans risque d'exacerbation	TRAITEMENT DE MAINTIEN*		MÉDICAMENT DE SECOURS	
	Préféré	Autre option	Préféré	Autre option
	Association de CSI à faible dose avec formotérol, au besoin*	CSI faible dose à chaque prise de BDCA#	Association de CSI à faible dose avec formotérol, au besoin*	BDCA au besoin
ÉTAPE 2 Symptômes d'asthme ou besoin de médication de secours > 2 fois par mois	Prise quotidienne de CSI faible dose ou association de CSI faible dose avec formotérol, au besoin*	Anti-leucotriène, ou CSI à faible dose à chaque prise de BDCA	Association de CSI faible dose avec formotérol, au besoin*	BDCA au besoin
ÉTAPE 3 Asthme non-maîtrisé par traitement de niveau 2	Prise régulière de CSI à faible dose associé à un BDLA	Prise de CSI à dose moyenne ou faible dose de CSI* anti-leucotriène	Association de CSI à faible dose avec formotérol au besoin chez les patients utilisant cette médication comme traitement de maintien & de secours	BDCA au besoin
ÉTAPE 4 Asthme non-maîtrisé par traitement de niveau 3	Prise régulière de CSI à dose moyenne associé à un BDLA	CSI à forte dose, ajout de tiotropium ou d'un anti-leucotriène	Association de CSI à faible dose avec formotérol au besoin chez les patients utilisant cette médication comme traitement de maintien & de secours	BDCA au besoin
ÉTAPE 5 Asthme non-maîtrisé par traitement de niveau 4	TRAITEMENT DE MAINTIEN : Référer pour évaluation du phénotype			
	Prise de CSI à dose élevée associée à un BDLA +/- médication d'ajout telle tiotropium, anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R	Ajout d'un corticostéroïde oral à la plus faible dose possible • Vérifier effets secondaires	Association de CSI à faible dose avec formotérol au besoin chez les patients utilisant cette médication comme traitement de maintien & de secours	BDCA au besoin

CSI : corticostéroïde inhalé | BDCA : bronchodilatateur à action courte et rapide
BDLA : bronchodilatateur à longue durée d'action

+ ou de maîtrise (*controller* en anglais)

* Données seulement disponibles avec budesonide-formotérol

Inhalateurs séparés ou dans le même inhalateur (non-disponible au Canada)

RÉFÉRENCES

- GINA. Global Initiative for Asthma (GINA). 2019 [cited: Available from: www.ginasthma.org]
- Boulet LP, Reddel H, Bateman E, Pedersen S, FitzGerald JM, O'Byrne P. The Global Initiative for Asthma (GINA): 25 years later. ERJ 2019. Sous presse.
- Boulay ME, Boulet LP. Discordance between asthma control clinical, physiological and inflammatory parameters in mild asthma. Respir Med 2013.
- Dusser D, Montani D, Chanez P, de Blic J, Delacourt C, Deschildre A, Devillier P, Didier A, Leroyer C, Marguet C, Martinat Y, Piquet J, Raheison C, Serrier P, Tillie-Leblond I, Tonnel AB, Tunon de Lara M, Humbert M. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. Allergy 2007; 62(6): 591-604.
- O'Byrne P, Cuddy L, Taylor DW, Birch S, Morris J, Syrotuik J. Efficacy and Cost Benefit of Inhaled Corticosteroids in Patients Considered to Have Mild Asthma in Primary Care Practice. Canadian Respiratory Journal 1996; 3(3).
- Aldridge RE, Hancox RJ, Robin Taylor D, Cowan JO, Winn MC, Frampton CM, Town GI. Effects of terbutaline and budesonide on sputum cells and bronchial hyperresponsiveness in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161(5): 1459-1464.
- Cockcroft DW, Sears MR. Are inhaled longacting beta2 agonists detrimental to asthma? Lancet Respir Med 2013; 1(4): 339-346.
- Stanford RH, Shah MB, D'Souza AO, Dhama AD, Schatz M. Short-acting beta-agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. Ann Allergy Asthma Immunol 2012; 109(6): 403-407.
- Abramson MJ, Bailey MJ, Couper FJ, Driver JS, Drummer OH, Forbes AB, McNeil JJ, Haydn Walters E. Are asthma medications and management related to deaths from asthma? Am J Respir Crit Care Med 2001; 163(1): 12-18.
- Suissa S, Ernst P, Boivin JF, Horwitz RI, Habbick B, Cockcroft D, Blais L, McNutt M, Buist AS, Spitzer WO. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149(3 Pt 1): 604-610.
- Hancox RJ. Concluding remarks: can we explain the association of beta-agonists with asthma mortality? A hypothesis. Clinical reviews in allergy & immunology 2006; 31(2-3): 279-288.
- 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): 332-336.
- Reddel HK, Busse WW, Pedersen S, Tan WC, Chen YZ, Jorup C, Lythgoe D, O'Byrne PM. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. Lancet 2017; 389(10065): 157-166.
- Boulet LP, Vervloet D, Magar Y, Foster JM. Adherence: the goal to control asthma. Clinics in chest medicine 2012; 33(3): 405-417.
- Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, Pederesen SE. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170(8): 836-844.
- Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, Jorup C, Lamarca R, Siwek-Posluszna A, FitzGerald JM. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. N Engl J Med 2018; 378(20): 1877-1887.
- O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, Jorup C, Lamarca R, Ivanov S, Reddel HK. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. N Engl J Med. 2018;378:1865-1876.
- Zhang HP, Jia CE, Lv Y, Gibson PG, Wang G. Montelukast for prevention and treatment of asthma exacerbations in adults: Systematic review and meta-analysis. Allergy Asthma Proc 2014; 35(4): 278-287.
- Lazarus SC, Krishnan JA, King TS, Lang JE, Blake KV, Covar R, Lugogo N, Wenzel S, Chinchilli VM, Mauger DT, Dyer AM, Boushey HA, Fahy JV, Woodruff PG, Bacharier LB, Cabana MD, Cardet JC, Castro M, Chmiel J, Denlinger L, DiMango E, Fitzpatrick AM, Gentile D, Hastie A, Holguin F, Israel E, Jackson D, Kraft M, LaForce C, Lemanske RF Jr, Martinez FD, Moore W, Morgan WJ, Moy JN, Myers R, Peters SP, Phipatanakul W, Pongracic JA, Que L, Ross K, Smith L, Szeffler SJ, Wechsler ME, Sorkness CA, National Heart L, Blood Institute A. Mometasone or Tiotropium in Mild Asthma with a Low Sputum Eosinophil Level. N Engl J Med 2019; 380(21): 2009-2019.
- Beasley R, Holliday M, Reddel HK, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ, Harrison T, Houghton C, Oldfield K, Papi A, Pavord ID, Williams M, Weatherall M, Novel SST. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. N Engl J Med 2019; 380(21): 2020-2030.
- Assaf SM, Hanania NA. Biological treatments for severe asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2019.
- McKeever T, Mortimer K, Bradshaw L, Haydock R, Pavord I, Higgins B, Walker S, Wilson A, Price D, Thomas M, Devreux G, Brightling C, Renwick C, Parrott S, Mitchell E, Duley L, Harrison T. Temporarily quadrupling the dose of inhaled steroid to prevent asthma exacerbations: FAST. Health Technol Assess 2018; 22(70): 1-82.
- Jackson DJ, Bacharier LB, Mauger DT, Boehmer S, Beigelman A, Chmiel JF, Fitzpatrick AM, Gaffin JM, Morgan WJ, Peters SP, Phipatanakul W, Sheehan WJ, Cabana MD, Holguin F, Martinez FD, Pongracic JA, Baxi SN, Benson M, Blake K, Covar R, Gentile DA, Israel E, Krishnan JA, Kumar HV, Lang JE, Lazarus SC, Lima JJ, Long D, Ly N, Marbin J, Moy JN, Myers RE, Olin JT, Raissy HH, Robison RG, Ross K, Sorkness CA, Lemanske RF Jr, National Heart L, Blood Institute A. Quintupling Inhaled Glucocorticoids to Prevent Childhood Asthma Exacerbations. N Engl J Med 2018; 378(10): 891-901.

Symposium annuel cœur-poumons

Chaire de transfert de connaissances, éducation et prévention en santé respiratoire et cardiovasculaire de l'Université Laval

Les détails sont disponibles au www.rqesr.ca

UNE FORMATION SUR MESURE POUR VOUS!

Vous êtes cordialement invités à venir assister à l'activité de formation «Symposium cœur-poumons 2019» sous le thème: Gestion des cas complexes en 1^{ère} ligne qui aura lieu le 13 septembre prochain au Pavillon Alphonse-Desjardins de l'Université Laval.

Une invitation de la Chaire de transfert de connaissances, éducation et prévention en santé respiratoire et cardiovasculaire de l'Université Laval