

I Revues générales

Asthme de l'adolescent : doit-on généraliser le traitement unique fond et symptômes ?

RÉSUMÉ : L'asthme de l'adolescent est une maladie chronique fréquente, prise en charge par un traitement inhalé en cas de symptômes associé éventuellement à un traitement inhalé quotidien. Depuis 2019, le GINA (*Global Initiative Against Asthma*) a inclus dans ses recommandations de prise en charge de l'asthme persistant léger la possibilité d'utiliser l'association corticostéroïdes inhalés (CSI) + formotérol comme traitement de secours seul ou comme traitement de secours et de fond. Auparavant, le traitement de secours était toujours les bronchodilatateurs de courte durée d'action, les CSI étant réservés au traitement de fond.

Ce nouveau schéma thérapeutique repose sur des preuves scientifiques solides et doit être une possibilité de traitement chez l'adolescent, tout en favorisant l'observance grâce à l'adhésion du patient via une bonne éducation thérapeutique.



N. RICHARD

Service de Pneumologie pédiatrique,
Hôpital Armand Trousseau, PARIS.

L'asthme peut débuter à tout âge, même s'il se révèle préférentiellement dans l'enfance [1]. Cette maladie est définie selon le GINA (*Global Initiative Against Asthma*) par des épisodes récurrents de symptômes respiratoires comme des sifflements, un essoufflement, une oppression thoracique, une toux. Ces symptômes sont d'intensité variable et varient dans le temps, c'est pourquoi l'examen physique peut être normal. Ils s'accompagnent d'une limitation variable des débits expiratoires [2].

L'asthme est une pathologie fréquente de l'enfant et de l'adolescent, avec une prévalence d'environ 5 à 10 % [3]. Il existe un grand risque de complications, en particulier chez l'adolescent [4]. Ce risque est augmenté par : la mauvaise perception des symptômes, l'automédication, un traitement excessif, le déni de la sévérité de la maladie, une mauvaise observance ou encore des comportements à risque [5]. Dans les cas les plus graves, l'asthme peut

conduire au décès, en particulier chez l'adolescent de bas niveau socioéconomique, fumeur, dont l'observance des traitements est mauvaise et en l'absence de plan d'action en cas de crise [6].

Le sex ratio diffère au cours de la vie, avec une prévalence plus importante chez les garçons avant la puberté, tendance qui s'inverse à l'âge adulte [7].

■ Sévérité de l'asthme

L'asthme est classé par le GINA en différents niveaux de sévérité (**tableau I**). L'asthme persistant léger est défini comme un asthme contrôlé par le niveau 1 ou 2 de prise en charge, l'asthme persistant modéré par le niveau 3 et, enfin, l'asthme persistant sévère est défini par la nécessité d'une prise en charge de niveau 4 ou 5.

L'asthme persistant léger représente 50 à 75 % des asthmatiques [8]. Il concerne

		Niveau 1 et 2	Niveau 3	Niveau 4	Niveau 5
Option privilégiée L'utilisation d'un formotérol-CSI faible dose en traitement de secours réduit les risques d'exacerbation	Traitement de fond	Formotérol-CSI faible dose à la demande	Formotérol-CSI faible dose	Formotérol-CSI moyenne dose	Ajout d'un LAMA Référer pour un phénotypage complet ± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R Envisager un formotérol-CSI forte dose
	Traitement de secours	Formotérol-CSI faible dose à la demande			

		Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3	Niveau 4	Niveau 5
Option alternative Avant d'envisager un traitement de secours avec un SABA, vérifier si le patient est susceptible d'adhérer au traitement de fond journalier	Traitement de fond	CSI faible dose à chaque prise de SABA	CSI faible dose	CSI faible dose-LABA	CSI moyenne/ haute dose-LABA	Ajout d'un LAMA Référer pour un phénotypage complet ± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R Envisager un CSI forte dose-LABA
	Traitement de secours	Bêta-2 agoniste de courte durée d'action à la demande				

Autre option de fond pour l'une ou l'autre des propositions	CSI faible dose à chaque prise de SABA ou LTRA journalier ou ajout d'une ITS aux acariens	CSI moyenne dose ou ajout LTRA ou ajout d'une ITS aux acariens	Ajout LAMA ou LTRA ou ITS aux acariens ou switch pour un CSI forte dose	Ajout azithromycine (adultes) ou LTRA ; ajout CSO faible dose mais considérer les effets indésirables
---	---	--	---	---

Tableau I : Différents niveaux de prise en charge de l'asthme selon le GINA 2021. CSI : corticostéroïdes inhalés ; ITS : immunothérapie spécifique ; LABA : bronchodilatateur de longue durée d'action ; LAMA : antimuscarinique de longue durée d'action ; LTRA : antagoniste des récepteurs des leucotriènes ; SABA : bronchodilatateur de courte durée d'action.

des patients peu symptomatiques qui restent cependant à risque d'exacerbation sévère.

Le contrôle de l'asthme chez l'enfant et l'adolescent est défini par l'absence des critères suivants :

- symptômes diurnes ;
- symptômes nocturnes ;
- prise de traitement de secours ;
- limitation d'activité liée à l'asthme.

Ce contrôle doit être recherché à l'interrogatoire et peut être coté grâce à des scores adaptés aux différentes tranches d'âge (*fig. 1*).

Le mauvais contrôle d'un asthme doit conduire en premier lieu à la recherche de facteurs que sont : une mauvaise observance du traitement, une mauvaise technique de prise, un environnement non sain et en particulier la non-éviction

d'un allergène respiratoire, un tabagisme actif. Si ces critères ne sont pas retrouvés, c'est qu'il s'agit probablement d'un niveau de traitement insuffisant, qui doit donc être augmenté.

L'augmentation du traitement de fond au palier supérieur peut être transitoire (1 à 2 semaines) quand un facteur déclenchant est présent, comme par exemple une infection respiratoire [1].

Revue générale

Test de contrôle de l'asthme*

Ce test a pour objectif d'évaluer le contrôle de votre asthme. Il repose sur un questionnaire simple de 5 questions qui reflète le retentissement de la maladie sur votre vie quotidienne. Il vous suffit de calculer votre score total pour savoir si votre asthme est contrôlé...

Étape 1 : Entourez votre score pour chaque question et reportez le chiffre dans la case à droite. Veuillez répondre aussi sincèrement que possible. Ceci vous aidera, votre médecin et vous-même, à mieux comprendre votre asthme.

Au cours des 4 dernières semaines, votre asthme vous a-t-il gêné(e) dans vos activités au travail, à l'école/université ou chez vous ?					
Tout le temps	La plupart du temps	Quelquefois	Rarement	Jamais	Points
1	2	3	4	5	
Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous été essouffé(e) ?					
Plus d'une fois par jour	Une fois par jour	3 à 6 fois par semaine	1 ou 2 fois par semaine	Jamais	Points
1	2	3	4	5	
Au cours des 4 dernières semaines, les symptômes de l'asthme (sifflements dans la poitrine, toux, essoufflement, oppression ou douleur dans la poitrine) vous ont-ils réveillé(e) la nuit ou plus tôt que d'habitude le matin ?					
4 nuits ou + par semaine	2 à 3 nuits par semaine	Une nuit par semaine	1 ou 2 fois en tout	Jamais	Points
1	2	3	4	5	
Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous utilisé votre inhalateur de secours ou pris un traitement par nébulisation (par exemple salbutamol, terbutaline) ?					
3 fois par jour ou plus	1 ou 2 fois par jour	2 ou 3 fois par semaine	1 fois par sem. ou moins	Jamais	Points
1	2	3	4	5	
Comment évalueriez-vous votre asthme au cours des 4 dernières semaines ?					
Pas contrôlé du tout	Très peu contrôlé	Un peu contrôlé	Bien contrôlé	Totalement contrôlé	Points
1	2	3	4	5	
					Score total

Étape 2 : Additionnez vos points pour obtenir votre score total.

*ACT™, © 2002, by QualityMetric Incorporated Asthma France / French. Control Test™ is a trademark of QualityMetric Incorporated. Test réservé aux patients asthmatiques de plus de 12 ans.

Fig. 1 : Score clinique de contrôle de l'asthme chez l'adolescent à partir de 11 ans.

Cette augmentation de palier doit être pérenne en cas d'absence de facteur déclenchant évident jusqu'à la réévaluation clinique et fonctionnelle suivante.

Physiopathologie et principes généraux de prise en charge

La physiopathologie de l'asthme ouvre le débat quant à la molécule à utiliser comme traitement de secours. En effet, l'asthme est expliqué par une inflam-

mation bronchique ainsi qu'une hyper-réactivité bronchique entraînant une bronchoconstriction en cas de stimulus (un virus ou un allergène par exemple). Cette inflammation n'est pas forcément accompagnée de symptômes, en particulier dans l'asthme persistant léger, mais l'inflammation est tout de même présente [9].

La prise en charge de l'adolescent asthmatique regroupe celle urgente en cas de crise et également celle au long

cours afin d'assurer un bon contrôle de la maladie. Cette prise en charge au long cours repose sur un traitement de secours en cas de symptômes (toux, essoufflement, douleurs thoraciques par exemple) auquel peut être ajouté un traitement quotidien, dit traitement de fond, visant à prévenir la survenue d'exacerbations. Ce traitement doit être choisi avec le patient afin que celui-ci y adhère et ainsi favoriser l'observance. Des séances d'éducation thérapeutique peuvent être d'une grande aide pour atteindre cet objectif.

Les bronchodilatateurs de courte durée d'action (SABA) comme le salbutamol ou la terbutaline sont historiquement les traitements de secours de choix. Ils permettent une bronchodilatation rapide donc sont vite efficaces sur le symptôme, ils n'agissent en revanche pas sur l'inflammation bronchique. Jusqu'en 2019, ils étaient la seule possibilité de traitement de secours pour les 5 niveaux de prise en charge du GINA.

Les corticostéroïdes inhalés (CSI) représentent la base du traitement de fond, ils ont pour but de diminuer l'inflammation bronchique. Ils se présentent sous différentes formes et principalement en aérosol doseur avec chambre d'inhalation ou en inhalateur de poudre sèche. Ils existent seuls ou en association avec un bronchodilatateur de longue durée d'action (LABA), principalement le salmétérol ou le formotérol. Ce dernier a une efficacité bronchodilatatrice rapide en 1 à 3 min, plus rapide que le salmétérol [10], en plus de son action longue durée d'environ 12 h.

L'utilisation d'une chambre d'inhalation n'est pas optimale chez l'adolescent qui se sent infantilisé avec ce dispositif utilisé dès le plus jeune âge (nourrissons). Un inhalateur de poudre sèche est préférable afin de favoriser l'adhésion et l'observance, dès qu'ils sont en mesure de maîtriser la technique [11], que ce soit pour le traitement de fond ou pour le traitement de secours.

Revue générale

POINTS FORTS

- La physiopathologie de l'asthme associe une inflammation et une hyperréactivité bronchiques.
- Le GINA a intégré en 2019 dans les possibilités de prise en charge l'association CSI + formotérol comme traitement de secours ± traitement de fond dans l'asthme persistant léger.
- L'adhésion et l'observance du traitement sont fondamentales, en particulier chez l'adolescent, pour obtenir le contrôle de l'asthme.
- Le schéma thérapeutique doit être choisi en concertation avec le patient et sa famille et, si possible, expliqué lors de séances d'éducation thérapeutique.

Le tournant des années 2018 et 2019

Dès 2017, un premier article paru dans le *Lancet* s'était interrogé sur l'impact d'un traitement de fond chez les asthmatiques persistants légers, y compris ceux n'ayant pas de symptômes fréquents [12]. Cette étude avait montré une diminution significative du nombre d'exacerbations chez les patients traités quotidiennement par une association CSI + LABA par rapport à ceux n'ayant pas de traitement de fond mais un SABA à la demande.

C'est en 2018 qu'une étude publiée dans le *New England Journal of Medicine* a suggéré la possibilité d'alternatives aux SABA dans le traitement de secours pour les asthmatiques persistants légers [13]. Cet essai contrôlé randomisé en double aveugle a été réalisé pendant 1 an chez 3 836 patients de 12 ans et plus ayant un asthme persistant léger (niveau 2 du GINA). Les patients inclus étaient randomisés dans 3 bras de manière aléatoire :

- un bras avec un SABA (terbutaline) à la demande + un placebo matin et soir ;
- un bras avec une association CSI (budésonide) + LABA (formotérol) à la demande + un placebo matin et soir ;
- un bras avec SABA à la demande + CSI (budésonide) matin et soir.

L'objectif principal de cet article était de montrer la supériorité de l'association CSI + formotérol à la demande par rapport au SABA à la demande sur le contrôle de l'asthme. L'objectif secondaire était de montrer la non-infériorité du CSI + formotérol à la demande *versus* CSI quotidien sur le contrôle de l'asthme et la durée de survenue d'une exacerbation. Le contrôle était caractérisé par un score de contrôle, le nombre de réveils nocturnes et la mesure matinale d'un débit expiratoire de pointe. À l'inclusion, les patients avaient une période de 2 à 4 semaines durant laquelle ils recevaient comme traitement seulement un SABA à la demande afin de réaliser un *wash out* d'éventuels corticostéroïdes inhalés.

Cette étude a montré une supériorité du CSI + formotérol à la demande par rapport au SABA à la demande pour le contrôle de l'asthme ainsi que sur la survenue d'exacerbations, quelle que soit la sévérité de celles-ci. Elle a également montré la non-infériorité du CSI + formotérol à la demande par rapport au CSI seul quotidien en prévention des exacerbations, mais une infériorité sur le nombre de semaines avec un bon contrôle de l'asthme, avec une dose cumulée de corticoïdes moindre. La conclusion préconisait donc l'utilisation de CSI + formotérol comme traitement de secours seul dans l'asthme léger.

Une autre étude parue dans le même journal la même année a montré que l'association formotérol + budésonide à la demande était non inférieure au budésonide quotidien pour la prévention des exacerbations sévères, mais qu'il existait une infériorité sur le contrôle des symptômes [14]. Enfin, une étude parue en 2019 a montré que l'association formotérol + budésonide à la demande conduisait à 64 % d'exacerbations en moins que les SABA à la demande [15].

Ces différentes études ont amené les recommandations américaines du GINA 2019 à introduire comme possibilité de traitement de secours une association CSI + LABA.

>>> Asthme persistant léger avec peu de symptômes et pas de facteur de risque d'exacerbation : association CSI + LABA à la demande.

>>> Asthme persistant léger avec symptômes fréquents : association CSI + LABA en traitement de fond quotidien et à la demande.

>>> Asthme persistant modéré : association CSI + LABA en traitement de fond quotidien et à la demande.

Il est recommandé d'utiliser une association dans laquelle le LABA est le formotérol car celui-ci a une action rapide en plus de l'action prolongée, ce qui est nécessaire pour l'utilisation en traitement de secours. Il est également recommandé dans les différents cas de figures, en cas de non-contrôle, d'augmenter les doses avant d'introduire un antimuscarinique de longue durée d'action (LAMA).

Enjeux de la généralisation du traitement unique fond et symptômes

L'inflammation bronchique joue un rôle important dans la symptomatologie chronique de l'asthme. Les SABA, qui luttent contre le spasme bronchique en

cas de symptômes, ne préviennent pas cette inflammation bronchique et leur utilisation trop fréquente est associée à un risque élevé d'exacerbations [16]. De plus, environ 50 % des adolescents asthmatiques ayant un traitement de fond le prennent au moins de temps en temps [17]. L'utilisation de l'association CSI + formotérol en traitement de secours permet, en plus de traiter le symptôme, de traiter cette inflammation.

Chez l'adolescent asthmatique, l'observance du traitement et en particulier celui de fond avec des CSI est un enjeu majeur voire un challenge [18], tant il impacte le contrôle de son asthme [19].

Le contrôle de l'asthme dépend de différents facteurs : un bon diagnostic avec notamment le phénotypage de l'asthme, un niveau de traitement approprié, un environnement sain, une bonne compréhension et adhésion de l'adolescent et de sa famille [18]. Cette compréhension et cette adhésion passent par une bonne explication et une bonne éducation par le médecin, éventuellement à travers des séances dédiées d'éducation thérapeutique. La simplification du traitement est un point clé dans le but de favoriser l'observance. Ces éléments pourraient conduire dans certains cas à préconiser l'association CSI + formotérol en traitement de secours et en traitement de fond (1 seul dispositif au lieu de 2).

Chez les adolescents (12 à 18 ans), une seule association CSI + formotérol a des recommandations d'utilisation et il s'agit du Symbicort. C'est le laboratoire qui commercialise ce médicament qui a financé l'article princeps de 2018, ce qui pose la question du conflit d'intérêt. De plus, ce médicament existe en inhalateur de poudre sèche et pas en aérosol doseur. Un adolescent n'arrivant pas à effectuer la technique nécessaire à sa prise n'aura pas d'alternative en chambre d'inhalation. Par ailleurs, il n'existe pas de données suffisantes pour établir des recommandations relatives à la posologie adaptée chez les 12-17 ans pour l'In-

novair, autre association comprenant du formotérol et existant en aérosol doseur.

L'absence de choix dans l'association CSI + formotérol chez l'adolescent peut donc être un frein dans la généralisation de celle-ci en traitement de fond et à la demande.

Conclusion

Le traitement unique fond et symptômes par CSI + formotérol dans l'asthme persistant léger de l'adolescent est un nouveau schéma thérapeutique qui fait suite à une démonstration scientifique solide et est recommandé par le GINA. Il doit être une possibilité de traitement, en particulier chez les patients pour qui l'observance est très difficile à obtenir, afin d'éviter un risque accru d'exacerbation. Le traitement par CSI quotidien associé à un SABA à la demande ayant également fait la preuve de son efficacité et n'étant pas inférieur, il reste une possibilité thérapeutique disponible.

Le choix du traitement de fond et du traitement de secours doit être fait en accord avec le patient et sa famille, notamment en fonction du degré de compréhension et d'observance, afin de favoriser la bonne prise du traitement et ainsi tendre vers un contrôle optimal de l'asthme.

BIBLIOGRAPHIE

- MAUER Y, TALIERCIO RM. Managing adult asthma: The 2019 GINA guidelines. *Cleve Clin J Med*, 2020;87:569-575.
- ISH P, MALHOTRA N, GUPTA N. GINA 2020: what's new and why? *J Asthma*, 2021;58:1273-1277.
- CHIPPS BE, BACHARIER LB, FARRAR JR et al. The pediatric asthma yardstick: Practical recommendations for a sustained step-up in asthma therapy for children with inadequately controlled asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2018;120:559-579.e11.
- ASHER I, PEARCE N. Global burden of asthma among children. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014;18:1269-1278.
- DE BENEDICTI D, BUSH A. The challenge of asthma in adolescence. *Pediatr Pulmonol*, 2007;42:683-692.
- VAN ASPEREN P. Deaths from childhood asthma, 2004-2013: what lessons can we learn? *Med J Aust*, 2015;202:125-126.
- ALMQVIST C, WORM M, LEYNAERT B, working group of GA2LEN WP 2.5 Gender. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review. *Allergy*, 2008;63:47-57.
- 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.
- VIGNOLA AM, BOUSQUET J, CHANEZ P et al. Assessment of airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998;157:S184-S187.
- PALMQVIST M, ARVIDSSON P, BECKMAN O et al. Onset of bronchodilation of budesonide/formoterol vs. salmeterol/fluticasone in single inhalers. *Pulm Pharmacol Ther*, 2001;14:29-34.
- BUSH A, FLEMING L. Diagnosis and management of asthma in children. *BMJ*, 2015;350:h996.
- REDEL HK, BUSSE WW, PEDERSEN S et al. 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;389:157-166.
- O'BYRNE PM, FITZGERALD JM, BATEMAN ED et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med*, 2018;378:1865-1876.
- BATEMAN ED, REDEL HK, O'BYRNE PM et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med*, 2018;378:1877-1887.
- BEASLEY R, HOLLIDAY M, REDEL HK et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med*, 2019;380:2020-2030.
- STANFORD RH, SHAH MB, D'SOUZA AO et al. Short-acting β -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2012;109:403-407.
- RHEE H, BELYEA MJ, BRASCH J. Family support and asthma outcomes in adolescents: barriers to adherence as a mediator. *J Adolesc Health*, 2010;47: 472-478.
- DE BENEDICTIS D, BUSH A. Asthma in adolescence: Is there any news? *Pediatr Pulmonol*, 2017;52:129-138.
- HORNE R. Compliance, adherence, and concordance: implications for asthma treatment. *Chest*, 2006;130:65S-72S.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.