

Congrès international de 2018 de l'American Thoracic Society (ATS)

Essais de phase III : administration d'anti-inflammatoires au besoin dans des cas d'asthme léger

San Diego - Selon deux essais de phase III récents présentés lors du congrès international de 2018 de l'American Thoracic Society (ATS) et publiés simultanément dans le *New England Journal of Medicine*, l'emploi au besoin d'un inhalateur renfermant un corticostéroïde et un bêta-agoniste à longue durée d'action (BALA) permet de garder la maîtrise des formes légères d'asthme tout en réduisant l'exposition aux glucocorticoïdes. Ce traitement s'y est en effet révélé non inférieur à un traitement d'entretien par des corticostéroïdes pour inhalation (CSI) administrés 2 fois par jour pour prévenir les crises d'asthme graves. Ces deux essais ont également permis d'établir un parallèle entre ce traitement et une baisse d'au moins 75 % de l'exposition aux glucocorticoïdes par rapport aux CSI employés comme traitement d'entretien. L'association CSI-BALA contenue dans un même inhalateur employé au besoin a mieux maîtrisé les symptômes qu'un bêta-agoniste à courte durée d'action (BACA) utilisé au besoin, mais un peu moins bien qu'un CSI employé en traitement d'entretien.

Les essais SYGMA livrent le même message

Il est recommandé de maîtriser l'inflammation des voies respiratoires au moyen de CSI chez la plupart des adultes et des adolescents, y compris dans les formes légères d'asthme. Or l'observance du traitement est notoirement insignifiante, la majorité des patients se fiant à leur BACA de secours pour soulager leurs symptômes. Les BACA ne s'opposent toutefois pas au processus inflammatoire à l'origine des crises graves qui se produisent même dans les cas d'asthme léger, d'où la recommandation de prescrire un CSI en traitement d'entretien. De nouvelles données portent à croire que l'utilisation au besoin d'un inhalateur contenant un glucocorticoïde et un BALA pourrait être la solution à ce problème.

Nous cherchions à savoir si un CSI et un BALA à action rapide pris seulement au besoin permettaient de régler le problème de la sous-utilisation des CSI chez les patients atteints d'asthme léger.

« Nous cherchions à savoir si une association formée d'un CSI et d'un BALA à action rapide prise seulement au besoin et à l'aide d'un seul inhalateur pour soulager les symptômes pouvait régler le problème de la sous-utilisation des CSI et améliorer la maîtrise de l'asthme léger », a affirmé le Dr Paul M. O'Byrne,

doyen de la Faculté des Sciences de la santé, de l'université McMaster de Hamilton, en Ontario, et principal chercheur de l'essai SYGMA 1 (O'BYRNE, P.M., et al. *N Engl J Med*, vol. 378, 2018, p. 1865-1876) un des deux essais ayant des objectifs similaires, mais réalisés selon une méthodologie un peu différente. Ce premier essai visait principalement à évaluer la maîtrise des symptômes de l'asthme, tandis que l'essai SYGMA 2,

mené avec une répartition aléatoire différente, a servi à déterminer l'incidence des crises d'asthme graves (BATEMAN, E.D. et al. *N Engl J Med*, vol. 378, 2018, p. 1877-1887). Ces essais sont venus corroborer l'hypothèse voulant qu'un traitement administré au besoin à l'aide d'un inhalateur renfermant un CSI et un BALA pourrait être une solution de rechange pratique au traitement d'entretien par des CSI. Le Dr O'Byrne a toutefois tenu à préciser qu'il en est encore au stade expérimental.

« Cette méthode thérapeutique n'a pas encore été homologuée par Santé Canada. Nous ne pouvons donc pas la recommander pour l'instant », a-t-il répondu à une question à savoir si ces résultats étaient transposables dans la pratique actuelle.

Plus de 8000 patients répartis aléatoirement

Au cours de l'essai à double insu SYGMA 1, 3849 patients âgés de 12 ans ou plus atteints d'asthme léger ont été répartis aléatoirement en trois groupes de manière à prendre, un placebo comme traitement d'entretien et de la terbutaline (un BACA) au besoin, un placebo comme traitement d'entretien et une association composée de budésonide et de formotérol (soit un CSI et un BALA) dans un seul inhalateur au besoin ou du budésonide deux fois par jour comme traitement d'entretien et de la terbutaline au besoin. Tous les patients étaient tenus de prendre deux fois par jour le médicament qui leur avait été attribué comme traitement d'entretien. Ils devaient également prendre deux doses par jour de leur médicament prescrit au besoin chaque fois qu'ils devaient utiliser ce médicament. Cet essai visait principalement à déterminer le pourcentage de semaines pendant lesquelles l'asthme était maîtrisé

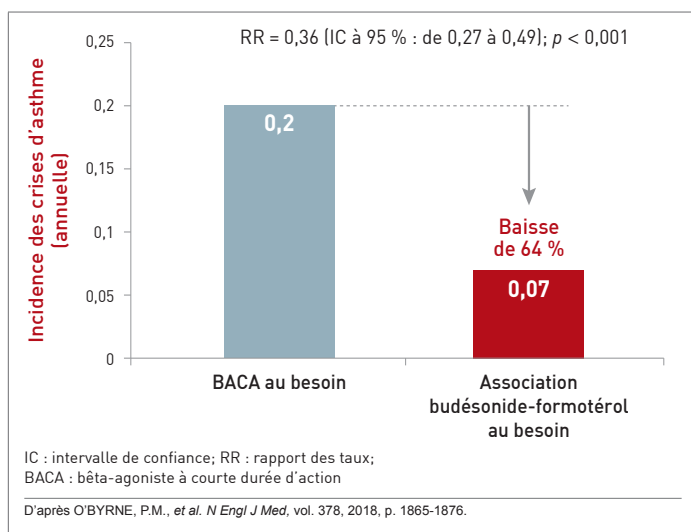
au cours des 52 semaines qu'il a duré. Il a servi en second lieu à évaluer la protection relative conférée contre les crises d'asthme graves.

Durant l'essai SYGMA 2, 4215 patients ont été répartis aléatoirement en deux groupes de manière à prendre un placebo comme traitement d'entretien et une association CSI-BALA au besoin ou du budésonide deux fois par jour comme traitement d'entretien et de la terbutaline au besoin. Les agents actifs et les doses utilisés dans ces deux groupes étaient les mêmes que ceux employés pendant l'essai SYGMA 1, soit 200 µg pour le budésonide, 6 µg pour le formotérol et 0,5 mg pour la terbutaline. L'essai SYGMA 2, mené aussi à double insu, a principalement servi à déterminer l'incidence annualisée des crises d'asthme graves.

L'utilisation d'un CSI au besoin donne de meilleurs résultats qu'un BACA

Les objectifs respectifs de ces deux essais ont été atteints. Au cours de l'essai SYGMA 1, le pourcentage de semaines pendant lesquelles l'asthme a été bien maîtrisé s'est révélé plus élevé avec le budésonide et le formotérol pris au besoin qu'avec la terbutaline employée au besoin (34,4 % vs 31,1 %; $p = 0,046$). Cette association a également été reliée à une baisse de 64 % du risque relatif (RR) lié à l'incidence annualisée des crises d'asthme graves (0,07 vs 0,2; RR : 0,36; $p < 0,001$) comparativement au BACA (Figure 1).

FIGURE 1 | Baisse de l'incidence des crises d'asthme graves



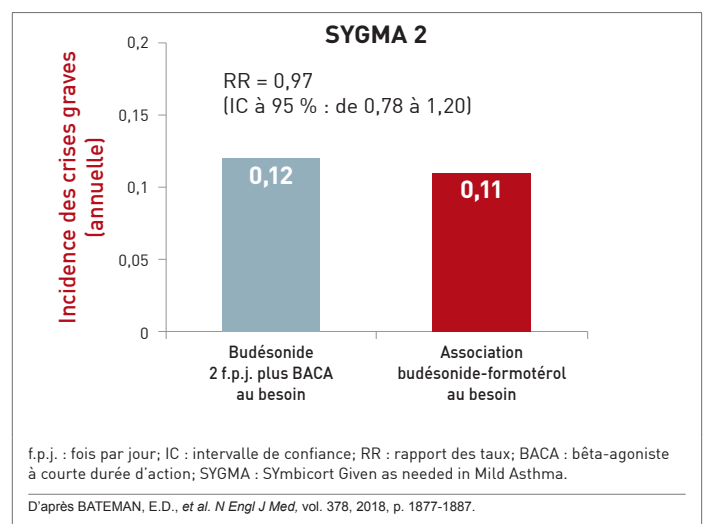
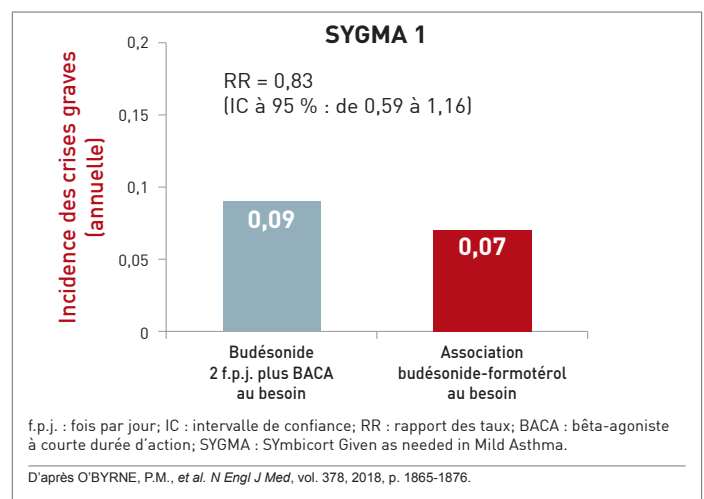
Comparativement au budésonide en traitement d'entretien, l'association médicamenteuse employée au besoin a donné de moins bons résultats pour ce qui est du pourcentage de semaines pendant lesquelles l'asthme était bien maîtrisé (34,4 % vs 44,4 %). En revanche, son utilisation s'est traduite par une incidence annualisée des crises d'asthme plus faible numériquement parlant, ce qui a été réalisé avec une exposition aux glucocorticoïdes de 83 % inférieure à celle enregistrée avec le traitement d'entretien au budésonide. Qui plus est, le Dr O'Byrne a qualifié de « faibles » les différences

observées pour d'autres critères d'évaluation, tels que la variation des valeurs de référence obtenues au questionnaire sur la maîtrise de l'asthme en 5 points (ACQ-5) (différence moyenne de 0,15) et celle du VEMS de référence (différence moyenne de 54,3 mL).

Similarité de l'incidence annualisée des crises d'asthme

Lors de l'essai SYGMA 2, qui visait surtout à déterminer l'incidence annualisée des crises d'asthme, l'association budésonide-formotérol administrée au besoin a donné d'aussi bons résultats que le budésonide utilisé comme traitement d'entretien (0,11 vs 0,12). La définition établie pour décrire la non-infériorité a donc été respectée (Figures 2a et 2b). Une analyse circonstanciée n'a fait ressortir aucune différence entre les groupes de sujets pour ce qui est du temps écoulé avant la première crise grave, le pourcentage de crises ayant motivé l'hospitalisation du patient ou une consultation dans un service des urgences, la proportion de patients ayant fait au moins une crise et la proportion de ceux ayant eu besoin d'une corticothérapie à action générale pendant 3 jours au moins pour faire céder une crise grave.

FIGURES 2a et 2b | Essais SYGMA : incidence annualisée des crises d'asthme graves



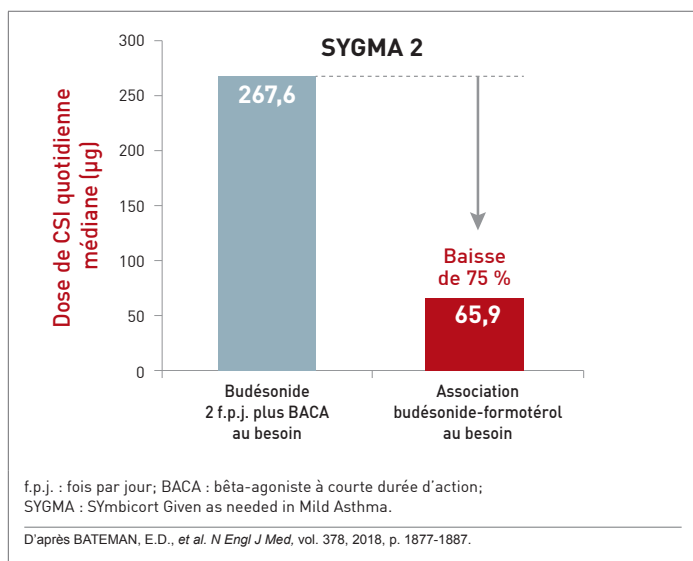
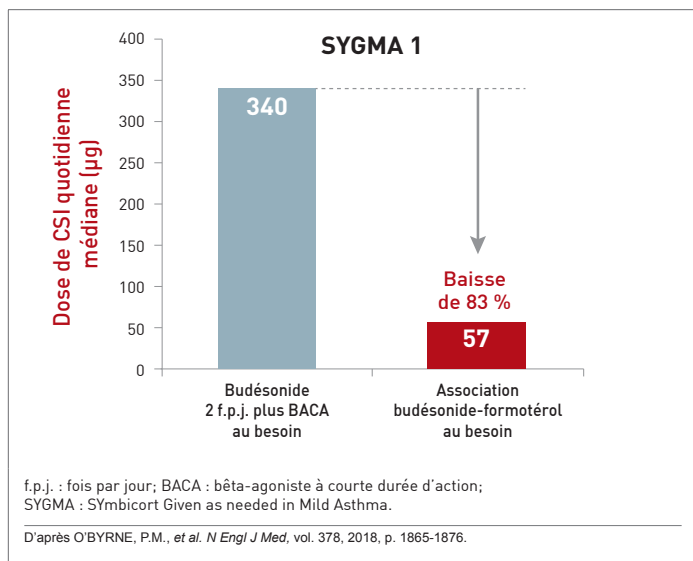
De plus, « cette incidence des crises d'asthme graves dans le groupe traité par l'association budésonide-formotérol a été obtenue malgré une diminution

Cette incidence des crises d'asthme graves dans le groupe traité par l'association budésonide-formotérol a été obtenue malgré une diminution de plus des trois quarts de l'exposition totale aux glucocorticoïdes.

de plus des trois quarts de l'exposition totale aux glucocorticoïdes », a précisé le Dr Eric D. Bateman, de la Division de pneumologie de l'Université de Cape Town, à Cape Town, en Afrique du Sud (Figures 3a et 3b) et chercheur principal de l'essai SYGMA 2. Le Dr Bateman a également souligné que la protection

contre les crises d'asthme graves conférée par l'association budésonide-formotérol utilisée au besoin permet de contourner le traitement d'entretien reposant sur la prise biquotidienne d'un CSI.

FIGURES 3a and 3b | Baisse du risque de crise d'asthme grave et de la charge stéroïdienne



Au cours de l'essai SYGMA 1, l'observance du traitement, qui a été suivie au moyen d'un système électronique assorti de rappels biquotidiens, s'est chiffrée à 79 % dans tous les groupes de sujets. Même si ce pourcentage était de 15 % inférieur lors de l'essai SYGMA 2, il restait nettement supérieur à celui observé en contexte réel. Selon les données citées par le Dr Bateman, le taux d'observance du traitement des patients atteints d'asthme léger frôle habituellement les 35 %. Si le fait que les patients ferment les yeux sur le risque que comportent les crises d'asthme graves ou appréhendent l'exposition aux glucocorticoïdes peut expliquer en partie la piètre observance du traitement d'entretien, il est probable que l'observance encore plus dérisoire du traitement d'entretien par un CSI qu'il est à prévoir en dehors du cadre des essais cliniques conférerait un avantage encore beaucoup plus grand au schéma posologique au besoin.

Les résultats obtenus en contexte réel peuvent être différents

Le Dr O'Byrne a amené le même argument, même après avoir expliqué que l'utilisation de la méthodologie à double insu et avec double placebo s'imposait pour comparer l'efficacité relative d'un traitement administré au besoin à celle d'un traitement d'entretien dans des cas d'asthme léger. Dans la section intitulée *Discussion* de son article sur cet essai, il a également émis l'hypothèse que la fidélité au traitement d'entretien par le budésonide serait nettement inférieure en pratique clinique réelle, d'où une influence possible sur les résultats obtenus en matière de maîtrise relative des symptômes. Notons que dans cet essai, l'association budésonide-formotérol administrée au besoin s'est bel et bien révélée supérieure au BACA utilisé de la même façon. Or c'est cette comparaison qui est importante pour les patients qui ne respectent pas leur traitement anti-inflammatoire d'entretien.

Les caractéristiques démographiques de référence des sujets des deux essais étaient similaires et représentatives des patients aux prises avec une forme légère d'asthme. Seulement 20 % environ d'entre eux avaient subi une crise d'asthme grave au cours des 12 mois précédents. Le diagnostic d'asthme avait été posé 6,5 ans en moyenne auparavant. Leur VEMS mesuré avant l'utilisation d'un bronchodilatateur se chiffrait à près de 85 % de la valeur théorique. L'effectif était composé de femmes à 60 % environ et les sujets avaient un peu moins de 40 ans en moyenne.

Tous les traitements utilisés pendant ces essais ont été bien tolérés. S'exprimant à propos de l'essai SYGMA 1, le Dr O'Byrne a précisé : « Nous n'avons relevé aucune différence entre les traitements pour ce qui est du tableau d'innocuité, sauf que les effets indésirables ayant motivé l'abandon du traitement ont été plus nombreux dans le groupe ayant pris de la

terbutaline au besoin [2,9 %] que dans ceux ayant reçu du budésonide comme traitement d'entretien [1,2 %] ou l'association budésonide/formotérol employée au besoin [0,8 %] ».

Des résultats similaires ressortent d'une étude de plus petite envergure

D'autres chercheurs se penchent sur ce type de schéma au besoin afin d'étudier plus en profondeur ces avantages théoriques. Par exemple, une étude menée à double insu et avec répartition aléatoire présentée lors de ce congrès a aussi établi un parallèle entre l'utilisation d'un CSI au besoin et une bonne maîtrise des symptômes alliée à une réduction de l'exposition à ces agents. Cette étude a été réalisée dans un milieu où les ressources sont peu abondantes et seuls des enfants y ont été recrutés. Ainsi, 206 enfants atteints d'une forme légère d'asthme ont été répartis aléatoirement en deux groupes de manière à recevoir un traitement quotidien à l'aide de doses fixes de béclo méthasone, un CSI, ou un traitement administré

L'utilisation d'un CSI au besoin se traduit par une exposition plus faible à ces agents [qu'un traitement quotidien] et par un sentiment d'autonomie.

au besoin, c'est-à-dire, qu'ils devaient prendre une dose de ce même CSI chaque fois qu'ils prenaient du salbutérol, un BACA, comme médicament de secours. Ces enfants étaient âgés de 10,3 ans en moyenne et venaient majoritairement de familles à revenu modeste.

Selon la D^{re} Kaharu Sumino, professeure agrégée de médecine, à l'École de médecine de l'Université de Washington, à St-Louis, Missouri, pendant les 6 mois qu'a duré cette étude, les chercheurs n'ont noté aucune différence au chapitre de la maîtrise des symptômes d'asthme à la lumière de la variation entre le début et la fin de l'étude des résultats obtenus au questionnaire sur la maîtrise de l'asthme (*Asthma Control Test* [ACT]), de l'incidence des crises d'asthme ou de la variation de la qualité de vie.

Cela dit, la quantité de CSI consommée par les patients ayant pris cet agent au besoin était significativement plus faible ($p < 0,0001$).

De l'avis de la D^{re} Sumino, l'utilisation d'un CSI au besoin « se traduit par une exposition plus faible à ces agents et par un sentiment d'autonomie ». À l'instar des chercheurs des essais SYGMA, elle a laissé entendre que le traitement administré au besoin pourrait être un moyen pratique d'augmenter la proportion de patients asthmatiques qui suivent un traitement anti-inflammatoire recommandé dans les lignes directrices thérapeutiques pour traiter les manifestations physiopathologiques sous-jacentes de l'asthme.

Conclusion

Si la charge de morbidité de l'asthme léger est faible, ce n'est pas le cas du risque d'exacerbations importantes, voire menaçant le pronostic vital. Tenant compte de ce risque, les auteurs de la plupart des lignes directrices préconisent l'utilisation périodique de corticostéroïdes pour inhalation afin de prévenir l'inflammation des voies respiratoires, mais la fidélité des patients à l'égard de ce type de traitement laisse énormément à désirer. Même si 40 % des crises d'asthme motivant une visite au service des urgences se produisent chez des patients atteints d'une forme légère d'asthme, ces derniers se contentent souvent de traiter leurs symptômes au moyen de leur BACA de secours, se privant ainsi de la composante anti-inflammatoire du traitement qui joue pourtant un rôle majeur dans la prévention des crises. Les données probantes recueillies pendant les essais de grande envergure SYGMA portent à croire que l'emploi d'une association composée de budésonide et de formotérol pourrait être une solution de rechange pratique au traitement anti-inflammatoire quotidien. Quant au traitement des symptômes, cette association semble supérieure, et de loin, aux BACA utilisés comme médicament de secours, et offre une protection contre les crises qui correspond à celle obtenue avec une corticothérapie quotidienne administrée par inhalation. ●

NE PAS DISTRIBUER

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport de conférence a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2018. Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MC}