

Mise à jour dans le traitement de l'asthme chez l'adulte

Laura M. Nenciu, Sophie Lamoureux

Résumé

Objectif : Discuter des nouveautés relatives au traitement de l'asthme, présentées depuis 2003. Discuter des nouvelles molécules et stratégies de traitement approuvées au Canada dans cette indication.

Sources des données : Une recherche dans PubMed entre 1999 et 2006 a été effectuée avec les mots clés : asthme, traitement, corticostéroïdes, β_2 -agonistes, antagonistes des récepteurs des leucotriènes, ciclésonide, omalizumab. Des références secondaires et tertiaires ont été consultées pour compléter cette recherche.

Analyse des données : L'éducation, l'assainissement de l'environnement et un suivi médical adéquat sont essentiels à la maîtrise de l'asthme. De plus, toute personne asthmatique devrait bénéficier d'un plan d'action écrit en cas d'exacerbation. Les corticostéroïdes inhalés à faible dose pris régulièrement devraient être envisagés précocement comme premier traitement d'entretien de l'asthme. Lorsque l'asthme chez l'adulte demeure symptomatique malgré de faibles doses de corticostéroïdes inhalés, l'ajout d'un β_2 -agoniste à longue durée d'action comme traitement d'appoint s'avère efficace. Actuellement, l'omalizumab est réservé au traitement de l'asthme grave allergique, non maîtrisé par la pharmacothérapie classique, de patients qui ont une concentration sérique élevée d'IgE. Le ciclésonide est un nouveau corticostéroïde inhalé étudié dans le traitement d'entretien de l'asthme chez les adultes. Cependant, il n'a pas démontré une efficacité supérieure par rapport aux autres corticostéroïdes inhalés.

Conclusion : Des recommandations claires et complètes concernant le traitement de l'asthme chez l'adulte sont présentement disponibles. Il est cependant nécessaire d'améliorer leur mise en application en milieu clinique.

Mots clés : asthme, corticostéroïde inhalé, β_2 -agoniste à longue durée d'action, antagoniste des récepteurs des leucotriènes, ciclésonide, omalizumab.

Introduction

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires, dont la physiopathologie est encore méconnue. Sa définition demeure par conséquent descriptive. L'asthme se caractérise « par des symptômes paroxystiques ou persistants, tels que la dyspnée, l'oppression thoracique, la respiration sifflante, la production de mucus et la toux, associés à une obstruction bronchique variable

et à l'hyperréactivité des voies aériennes à des stimuli endogènes ou exogènes¹».

L'asthme touche environ 300 millions d'individus dans le monde et sa fréquence varie entre 1 % et 18 % selon les pays². Au Canada en 2003, 8,4 % de la population de 12 ans et plus en était affectée, soit plus de deux millions d'individus³. Cette proportion représente 7,1 % des Canadiens et 9,6 % des Canadiennes³. L'asthme touche de façon égale les adolescents et les adolescentes (12-19 ans), 12 % et 13 % respectivement. Dans la population plus âgée, les femmes en sont davantage affectées, bien que, de façon globale, la fréquence de la maladie diminue chez les deux sexes³. Entre avril 1998 et mars 2001, près de 80 000 individus ont été hospitalisés au Canada pour cause d'asthme³. Toujours au cours de l'année 2001, 299 décès dus à l'asthme ont été rapportés³.

Plusieurs facteurs exacerbants de l'asthme ont été identifiés à ce jour. Parmi ceux-ci, on reconnaît les allergènes domestiques, tels les acariens, les moisissures et les animaux domestiques, ainsi que les allergènes extérieurs, tels les pollens. Les infections des voies respiratoires, la fumée de tabac, certaines substances présentes dans le milieu de travail et les polluants atmosphériques sont également des facteurs exacerbants connus^{3,4}.

Des facteurs de risque pour le développement de l'asthme ont également été identifiés. Parmi ceux-ci, on retrouve une prédisposition génétique à l'atopie (réponse allergique IgE-médiée) ainsi qu'à l'hyperréactivité bronchique, l'obésité et le sexe (masculin chez l'enfant et féminin chez l'adulte)^{2,4}. La complexité de l'asthme s'illustre bien, cependant, par le fait que certains facteurs exacerbants de l'asthme sont également considérés comme des facteurs de risque potentiel. C'est le cas, entre autres, pour certaines substances présentes dans le milieu de travail, les infections des voies respiratoires dans l'enfance et l'exposition à la fumée de tabac^{2,4}.

Laura M. Nenciu, B. Pharm., M. Sc., est pharmacienne à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

Sophie Lamoureux, au moment de la rédaction de cet article, était étudiante en 4^e année au baccalauréat ès sciences en pharmacie à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal

Physiopathologie de l'asthme

Tel que nous l'avons mentionné, la physiopathologie de l'asthme demeure encore en grande partie méconnue. Il s'agit d'une maladie inflammatoire chronique, qui se caractérise principalement par une obstruction bronchique et une hyperréactivité des voies respiratoires^{2,4}. Cette réponse inflammatoire se traduit par l'activation des mastocytes et macrophages au niveau des voies respiratoires et la libération de plusieurs médiateurs de l'inflammation, tels que l'histamine, les prostaglandines D2 et les cystéinyl-leucotriènes². Une infiltration locale de cellules inflammatoires, tels les éosinophiles, lymphocytes T avec la libération sub-séquent de cytokines, chémokines et autres médiateurs pro-inflammatoires, est également présente. Les cellules structurelles des voies respiratoires (les cellules épithéliales, les cellules endothéliales, les cellules des muscles lisses bronchiques, les fibroblastes et les myofibroblastes) participent également à la réponse inflammatoire et contribuent à son aspect persistant².

Plusieurs éléments contribuent au développement de l'obstruction bronchique dans le cas de l'asthme, tels que l'œdème des voies respiratoires et une hypersécrétion de mucus. À plus long terme et dans les cas plus graves, certaines modifications structurelles peuvent apparaître. Elles se caractérisent par un remodelage des voies respiratoires (hypertrophie et hyperplasie des muscles lisses bronchiques, prolifération de la vascularisation locale, hypersécrétion de mucus par augmentation des glandes sous-muqueuses)². Au niveau fonctionnel, l'hyperréactivité bronchique suscitée donne lieu à un rétrécissement des voies respiratoires en réponse à des stimuli auxquels une personne non asthmatique ne réagirait pas².

Comme nous l'avons défini plus haut, une personne asthmatique peut présenter des symptômes paroxystiques ou persistants, comme la dyspnée, l'oppression thoracique, la respiration sifflante, la toux ou la production de mucus¹. Ils peuvent être provoqués par des stimuli allergiques (ex. acariens, pollen, moisissures) ou non allergiques (ex. air froid, odeurs fortes, exercice) et se manifester autant pendant le jour que la nuit⁴.

La gravité de l'asthme peut varier avec le temps et dépend non seulement de la gravité sous-jacente de la maladie, mais également de sa réponse au traitement². Ainsi, chez un individu asthmatique soumis à aucun traitement, la gravité de l'asthme peut être évaluée par la fréquence et la durée des symptômes, le degré d'obstruction bronchique et son degré de réversibilité. Une fois le traitement entrepris, la quantité de médication requise pour maintenir une maîtrise adéquate de la maladie devient une des meilleures méthodes d'évaluation de la gravité de l'asthme^{2,4}. Le Consensus canadien sur le traitement de l'asthme propose d'ailleurs des critères d'évaluation en ce sens. Un antécédent d'exacerbation grave d'asthme (ex. perte de conscience, intubation), une récente hospitalisation ou visite à l'urgence pour cause d'asthme, des symptômes nocturnes ou une restriction au niveau des activités quotidiennes constituent également des signes de gravité ou d'asthme non maîtrisé⁴.

Avec les années et la découverte de nouvelles molécules, les critères de maîtrise de l'asthme ont évolué et se sont précisés. Le traitement vise une maîtrise des symptômes cliniques et une amélioration (jusqu'à la normalisation) de la fonction respiratoire, et cela à long terme². Dernièrement, les lignes directrices canadiennes (*Consensus canadien sur le traitement de l'asthme : Mise à jour des recommandations de prise en charge de l'asthme chez l'adulte, 2003*) et internationales (*Global initiative for asthma, Global strategy for asthma management and prevention, 2006*) semblent se diriger vers un consensus en ce qui concerne les critères de maîtrise de l'asthme (Tableau I)^{1,2}. Il en ressort qu'un individu dont l'asthme est bien maîtrisé devrait jouir d'un état de santé semblable à celui d'une personne non asthmatique, manifestant peu de symptômes, une fonction respiratoire normale et aucune restriction quant à son niveau d'activité.

Traitement d'entretien

L'objectif du traitement de l'asthme est d'atteindre un niveau de maîtrise conforme aux critères établis, de prévenir les exacerbations et la mortalité liée à l'asthme et d'éviter les effets indésirables associés à la thérapie^{2,4}. Le

Tableau I^{1,2} : Critères de maîtrise de l'asthme

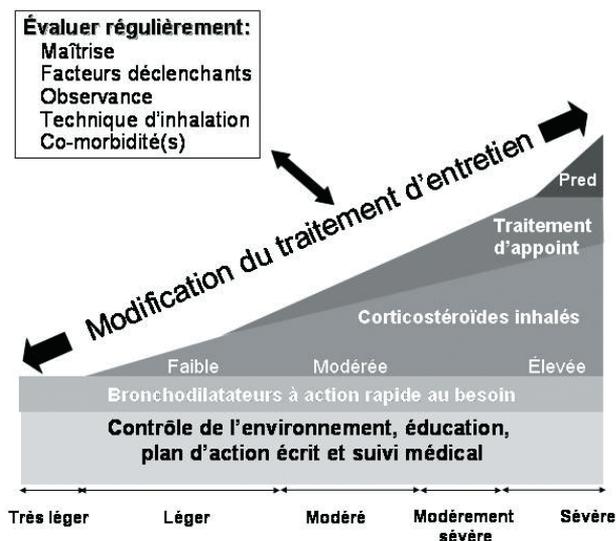
Caractéristiques	Lignes directrices canadiennes	Lignes directrices internationales
Symptômes diurnes	< 4 fois par semaine	< 3 fois par semaine
Symptômes nocturnes	< 1 nuit par semaine	Aucun
Utilisation d'un bronchodilatateur inhalé à action rapide	< 4 doses par semaine (excluant la prise d'une dose par jour avant effort physique)	< 3 fois par semaine
Activité physique	Normale	Normale
Absentéisme	Aucun	Aucun
VEMS ^a ou DEP ^b	90 % de la valeur maximale du patient	Fonction respiratoire normale
Variation diurne du DEP ^b	< 10 – 15 %	Fonction respiratoire normale
Exacerbations	Légères et peu fréquentes	Aucune

a. Volume expiratoire maximum en une seconde

b. Débit expiratoire de pointe

Figure 1 : Continuum de la prise en charge de l'asthme

Figure initialement publiée dans Can Resp J 2004;11(Suppl A):21A.



Consensus canadien sur le traitement de l'asthme a élaboré à cette fin le « Continuum de la prise en charge de l'asthme » (Figure 1), un schéma global regroupant à la fois les traitements pharmacologiques et non pharmacologiques ainsi que le suivi médical¹.

L'assainissement de l'environnement, soit l'identification et l'élimination des allergènes et des irritants susceptibles d'exacerber la maladie, est essentiel à la maîtrise optimale de l'asthme et se situe à la base même du continuum de prise en charge⁴. Puisque l'asthme est une maladie chronique et variable, les individus asthmatiques et leurs familles doivent être prêts à modifier leurs habitudes de vie et à adhérer au traitement, qui est généralement de longue durée. Ils doivent également être en mesure de prendre des décisions rapides en ce qui concerne la gravité des symptômes, l'ajustement de la médication et la nécessité d'une consultation médicale. L'éducation est donc un élément essentiel à une maîtrise optimale de l'asthme^{1,2}. Enfin, toute personne asthmatique devrait bénéficier d'un plan d'action écrit, c'est-à-dire d'une méthode d'ajustement personnalisée de sa médication en fonction de la gravité ou de la fréquence des symptômes, ainsi que la médication nécessaire au soulagement de ceux-ci. Une intervention éducative visant l'autogestion de l'asthme, accompagnée de l'utilisation d'un plan d'action écrit a diminué le nombre d'hospitalisations, de visites à l'urgence, de consultations médicales non planifiées, d'absentéisme et de réveils nocturnes liés à l'asthme².

L'asthme très léger, provoquant des symptômes occasionnels, se traite par la prise, en cas de besoin, d'un bronchodilatateur inhalé à action rapide, comme un β_2 -agoniste à courte durée d'action. En cas de symptômes persistants, un corticostéroïde inhalé à faible dose pris

régulièrement est recommandé comme premier traitement d'entretien de l'asthme^{1,2}. Le moment idéal pour introduire ce type de traitement d'entretien dans le continuum de la prise en charge de l'asthme a été longtemps débattu. De nouvelles données ont récemment permis de clarifier cette problématique.

Les corticostéroïdes inhalés

Les corticostéroïdes inhalés sont utilisés dans le traitement de l'asthme persistant depuis plus de 40 ans. Plusieurs études ont été publiées au fil des ans, témoignant de leur efficacité et innocuité dans cette indication, leur conférant ainsi un rôle central dans la thérapie. Une revue systématique de la littérature médicale comparant l'efficacité et l'innocuité de la bécloéthasone inhalée au placebo dans le traitement de l'asthme chronique a récemment été publiée³. Elle regroupait 60 études randomisées et 6 542 adultes et enfants asthmatiques. Chez les sujets ne recevant pas de corticostéroïdes oraux au préalable, une amélioration statistiquement significative du volume expiratoire maximum en une seconde (VEMS) et du débit expiratoire de pointe (DEP) matinal a été observée avec la prise de bécloéthasone, comparativement au placebo. Dans le groupe bécloéthasone, une diminution statistiquement significative du nombre d'inhalations de β_2 -agoniste à courte durée d'action de secours a également été constatée. Enfin, le risque de retrait de l'étude pour cause d'exacerbation de l'asthme était diminué de façon statistiquement significative dans le groupe bécloéthasone comparativement au groupe placebo (risque relatif [RR] = 0,25 ; intervalle de confiance de 95 % [IC95] 0,16 - 0,39)⁵. L'efficacité des corticostéroïdes inhalés dans le traitement de l'asthme est donc indéniable, mais il a fallu attendre la publication de l'étude START pour clarifier le meilleur moment pour leur introduction dans le traitement⁶. Cette étude, d'une durée de trois ans, regroupant 7 241 patients, avait pour objectif d'évaluer l'impact de l'introduction précoce de corticostéroïdes inhalés à faible dose (budésonide 400 mcg/jour pour l'adulte et 200 mcg/jour pour l'enfant) sur les individus ayant un asthme léger nouvellement diagnostiqué (moins de deux ans)⁶. Les participants ne recevaient pas de corticostéroïdes inhalés de façon continue au préalable, présentaient un VEMS pré- et post-bronchodilatateur de 86 % et 96 % respectivement de la valeur prédite au départ, et avaient, dans 91,4 % des cas, souffert d'au moins une journée d'asthme symptomatique dans les deux semaines précédant l'inclusion à l'étude. Dans cette étude, l'introduction précoce de budésonide inhalée à faible dose a permis de diminuer de 44 % le risque d'une première exacerbation grave d'asthme (RR = 0,56; IC95 0,45 - 0,71; $p < 0,0001$). L'exacerbation grave était définie par la nécessité d'une admission à l'hôpital, une visite à l'urgence ou un décès lié à l'asthme. À la fin de l'étude, 117 patients du groupe budésonide comparativement à 198 patients du groupe placebo avaient présenté au moins une exacerbation grave ($p < 0,0001$). De plus, 15 % des patients du groupe budésonide contre 23 % des patients du groupe placebo

avaient reçu au moins un traitement de corticostéroïdes systémiques ($p < 0,0001$). Une amélioration statistiquement significative du VEMS pré- et post-bronchodilatateur a pu être observée dans le groupe budésonide comparativement au groupe placebo, de même qu'une augmentation de la proportion de journées asymptomatiques⁶. Les résultats de cette étude indiquent que les corticostéroïdes inhalés devraient être considérés très tôt comme traitement d'entretien initial de l'asthme léger symptomatique (persistant). Ainsi, même chez les individus asthmatiques, dont la fréquence des symptômes est inférieure à trois fois par semaine, les corticostéroïdes inhalés pourraient s'avérer bénéfiques, notamment pour réduire la fréquence des exacerbations, améliorer la fonction respiratoire et diminuer les symptômes^{1,2}.

Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes

Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes sont également indiqués pour le traitement de l'asthme^{7,8}. Les cystéinyl-leucotriènes (CysLT) sont des médiateurs de l'inflammation synthétisés par de nombreuses cellules, dont les mastocytes et les éosinophiles. Leur liaison aux récepteurs des CysLT au niveau respiratoire provoque, entre autres, une bronchoconstriction, la sécrétion de mucus, une perméabilité vasculaire accrue et le recrutement subséquent d'autres cellules inflammatoires⁴. Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes disponibles au Canada, le zafirlukast et le montelukast, se lient de façon sélective aux récepteurs CysLT₁ et inhibent l'activité des leucotriènes au niveau respiratoire^{4,7,8}. Ils ont démontré un léger effet bronchodilatateur et semblent en mesure de réduire les symptômes de l'asthme, d'améliorer la fonction respiratoire, de réduire l'inflammation au niveau des voies respiratoires et de diminuer la fréquence des exacerbations, mais l'effet est modeste et moindre que celui des corticostéroïdes inhalés en monothérapie². Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes peuvent constituer une solution de rechange aux corticostéroïdes inhalés comme traitement d'entretien initial^{1,2}. Il est cependant important de bien les positionner en termes d'efficacité et d'innocuité dans le continuum de la prise en charge de l'asthme. Une revue systématique de la littérature médicale, regroupant 27 études, a comparé l'efficacité et l'innocuité des antagonistes des récepteurs des leucotriènes aux corticostéroïdes inhalés à faible dose (béclométhasone 400 mcg par jour ou équivalent) dans une population asthmatique majoritairement adulte⁹. Les patients recevant un antagoniste des récepteurs des leucotriènes ont présenté une augmentation de 65 % du risque d'exacerbation de l'asthme, nécessitant un traitement aux corticostéroïdes systémiques comparativement à ceux traités avec un corticostéroïde inhalé (RR = 1,65 ; IC₉₅ 1,36 - 2,00). L'amélioration du VEMS et du DEP matinal était également plus importante dans le groupe ayant reçu un corticostéroïde inhalé, comparativement au groupe ayant reçu un antagoniste des récepteurs des leucotriènes. Les

corticostéroïdes inhalés se sont démontrés supérieurs aux antagonistes des récepteurs des leucotriènes de façon statistiquement significative, notamment en ce qui concerne les réveils nocturnes, l'utilisation de médication de secours, le nombre de jours asymptomatiques et la qualité de vie. Enfin, le risque de retrait de l'étude pour cause d'asthme mal contrôlé était également plus élevé de 160 % dans le groupe recevant un antagoniste des récepteurs des leucotriènes comparativement au groupe sous corticostéroïdes inhalés (RR = 2,6 ; IC₉₅ 2,0 - 3,4). Les deux traitements étaient toutefois bien tolérés, avec un profil d'innocuité similaire⁹. En tant que traitement d'entretien initial de l'asthme, les antagonistes des récepteurs des leucotriènes semblent donc moins efficaces que de faibles doses de corticostéroïdes inhalés. Ils constituent néanmoins un traitement de deuxième intention pour les asthmatiques incapables d'utiliser des sous-corticostéroïdes inhalés (ex. effets indésirables importants) ou refusant de le faire^{1,2}.

Traitement d'appoint

Les β_2 agonistes à longue durée d'action

Plusieurs traitements de remplacement s'offrent aux asthmatiques qui demeurent symptomatiques malgré la prise de corticostéroïdes inhalés à faible dose. L'augmentation des doses de corticostéroïdes inhalés ou l'ajout d'une thérapie d'appoint, telle un β_2 agoniste à longue durée d'action ou un antagoniste des récepteurs des leucotriènes, sont des solutions qui ont été étudiées de façon extensive. À la lumière des données disponibles à ce jour, l'ajout d'un β_2 agoniste à longue durée d'action à des doses faibles ou modérées de corticostéroïdes inhalés s'avère être l'option de premier choix^{1,2}. Une revue systématique de la littérature scientifique a comparé l'ajout de salmétérol, un β_2 agoniste à longue durée d'action, à l'augmentation des doses de corticostéroïdes inhalés (soit le double ou davantage) dans une population de patients dont l'asthme n'était pas maîtrisé malgré des doses faibles à modérées de corticostéroïdes inhalés¹⁰. Cette revue systématique de Shrewsbury et coll. regroupait neuf essais cliniques d'une durée de trois à six mois, comportant 3 685 personnes asthmatiques. Une plus grande amélioration du VEMS et du DEP matinal a pu être observée dans le groupe salmétérol comparativement au groupe recevant des doses plus élevées de corticostéroïdes inhalés, et ce, de façon statistiquement significative. La proportion des jours et nuits asymptomatiques et n'ayant pas nécessité de traitement de secours était également plus élevée de façon statistiquement significative dans le groupe salmétérol. Enfin, une différence de 2,73 % du nombre d'exacerbations de l'asthme a pu être observée avec l'ajout de salmétérol par rapport à l'augmentation des doses de corticostéroïdes inhalés ($p = 0,02$)¹⁰. L'ajout de salmétérol à des doses faibles à modérées de corticostéroïdes inhalés pour des patients dont l'asthme demeure non maîtrisé améliore donc la fonction respiratoire, diminue les symptômes et les besoins en

traitement de secours et réduit la fréquence des exacerbations, comparativement à des doses plus élevées de corticostéroïdes inhalés¹⁰. Étant donné les avantages liés à l'ajout d'un β_2 agoniste à longue durée d'action, il est justifié de se questionner sur la pertinence d'associer d'emblée des corticostéroïdes inhalés à faible dose et un β_2 agoniste à longue durée d'action, en tant que premier traitement d'entretien de l'asthme.

Récemment, l'étude *Oxeze and Pulmicort Turbuhaler In the Management of Asthma* (OPTIMA) a permis de clarifier cette problématique¹¹. Cette étude, d'une durée d'un an et regroupant 1 970 patients, visait à observer l'impact de l'ajout d'un β_2 agoniste à longue durée d'action, le formotérol, chez des individus ayant un asthme léger non maîtrisé¹¹. Deux groupes étaient étudiés : le groupe A, ne recevant pas de corticostéroïdes inhalés au préalable, et le groupe B recevant 400 mcg ou moins de budésonide par jour (faibles doses) ou l'équivalent. Dans le groupe B, tout comme dans la revue systématique de Shrewsbury et coll, l'ajout de formotérol à de faibles doses de budésonide s'est avéré plus efficace que l'augmentation de budésonide à des doses modérées. Dans le groupe A, le fait de commencer un traitement de budésonide à faible dose a permis à lui seul une diminution de 60 % du risque d'une première exacerbation et une diminution de 48 % de la proportion de jours d'asthme non maîtrisé comparativement au placebo. Une diminution des symptômes d'asthme, des réveils nocturnes et de l'utilisation de médication de secours ainsi qu'une amélioration du VEMS ont aussi pu être observés avec l'introduction du budésonide. Toutefois, le seul avantage supplémentaire de l'ajout de formotérol au budésonide à faible dose dans cette population était une amélioration plus importante et statistiquement significative du VEMS ($p = 0,023$) et du DEP matinal ($p = 0,0001$), sans amélioration additionnelle des autres aspects cliniques¹¹. On peut donc conclure, à la lumière de ces résultats, que pour les personnes souffrant d'asthme léger, qui n'ont pas reçu antérieurement de corticostéroïdes inhalés, le traitement de première ligne devrait être un corticostéroïde inhalé et non la combinaison d'un β_2 agoniste à longue durée d'action avec un corticostéroïde inhalé. Pour les patients qui reçoivent des corticostéroïdes inhalés à faible dose et dont l'asthme n'est pas maîtrisé de façon optimale, l'ajout d'un β_2 agoniste à longue durée d'action s'avérerait plus efficace que le fait de doubler les doses de corticostéroïdes inhalés^{1,2,11}.

Étude Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial (SMART)

Bien que l'efficacité des β_2 agonistes à longue durée d'action dans le traitement de l'asthme soit maintenant reconnue, beaucoup de questionnements et d'appréhension ont été suscités en 2003 par l'étude SMART¹². Cette étude américaine à large échelle, d'une durée de 28 semaines, visait à évaluer l'innocuité du salmétérol comparé au placebo comme thérapie adjuvante au traitement

usuel de l'asthme. L'étude a débuté en 1996 et s'est poursuivie jusqu'en 2003, au moment où la compagnie GlaxoSmithKline y a mis fin prématurément en raison d'une hausse faible, mais significative, du nombre de décès liés à l'asthme chez les patients traités avec le salmétérol comparativement au placebo¹³. Au moment où cette analyse intérimaire a été faite, 26 355 personnes asthmatiques âgées de 12 ans et plus avaient été randomisées, dont 18 % étaient afro-américaines¹². Fait à noter, 47 % seulement des participants recevaient un corticostéroïde inhalé en concomitance avec le traitement à l'étude. Un nombre plus élevé de décès liés à l'asthme ainsi que d'événements menaçant le pronostic vital fut observé dans le groupe salmétérol comparativement au groupe placebo, soit 37 et 22 respectivement (RR de 1,7068 ; IC de 95 % 1,0075 à 2,8912). Le nombre de décès liés à l'asthme était de 13 dans le groupe salmétérol comparativement à 3 dans le groupe placebo (RR 4,3715 ; IC de 95 % 1,2460 à 15,3367)¹². En analysant les populations à l'étude, les Afro-américains semblaient courir plus de risques que les Caucasiens. Ainsi, aucune différence statistiquement significative entre les groupes ne fut observée chez les participants caucasiens en ce qui concerne l'innocuité du salmétérol. Chez les Afro-américains, cependant, un nombre plus élevé de décès d'origine respiratoire ainsi que d'événements menaçant le pronostic vital fut observé dans le groupe salmétérol comparé au groupe placebo, soit 20 et 5 respectivement (RR de 4,0997 ; IC de 95 % 1,5414 à 10,9042). Le nombre de décès liés à l'asthme et d'événements menaçant le pronostic vital était de 19 dans le groupe salmétérol et de 4 dans le groupe placebo dans cette population, une différence statistiquement significative¹². La cause de cette disparité entre les populations n'est pas claire, mais plusieurs différences ont pu être observées quant aux caractéristiques démographiques de base expliquant peut-être en partie ces résultats. Ainsi, les Afro-américains semblaient souffrir d'un asthme au départ plus grave ou moins bien contrôlé, qui nécessitait un plus grand nombre de visites à l'urgence, d'hospitalisations, d'intubations et de réveils nocturnes. Leur DEP de base était de 78 % de la valeur prédite comparativement à 85 % chez les Caucasiens, et seulement 38 % d'entre eux recevaient un traitement de corticostéroïdes inhalés comparativement à 49 % des Caucasiens¹². La prise ou non de corticostéroïdes inhalés a également été étudiée (analyse « post hoc ») et semble avoir eu un impact important sur ces résultats. Aucune différence statistiquement significative entre les groupes n'a pu être observée en ce qui concerne l'innocuité du salmétérol dans la population recevant des corticostéroïdes inhalés comme traitement usuel de l'asthme. Dans la population ne recevant pas de corticostéroïdes inhalés, un nombre plus élevé de décès liés à l'asthme ainsi que d'événements menaçant le pronostic vital a été observé dans le groupe salmétérol comparativement au groupe placebo, soit 21 et 9 respectivement (RR de 2,3920 ; IC de 95 % 1,0964 à 5,2188)¹². Les résultats de cette étude viennent renforcer les récentes lignes directrices canadiennes et internationales qui recommandent

les β_2 agonistes à longue durée d'action en tant que thérapie d'ajout aux corticostéroïdes inhalés lorsque ce traitement seul ne procure plus une maîtrise optimale de l'asthme^{1,2}. Dans un même ordre d'idées, la compagnie GlaxoSmithKline rappelle que le salmétérol n'est pas approuvé au Canada en monothérapie pour le traitement de l'asthme et qu'il ne remplace pas les corticostéroïdes inhalés, dont la dose ne doit pas être diminuée ou l'administration interrompue lors de l'introduction du salmétérol¹³. Elle rappelle également que le salmétérol ne doit pas être utilisé pour le traitement de symptômes aigus, et qu'on ne doit pas commencer son administration chez des patients dont l'asthme empire rapidement ou de façon importante, au risque de mettre en jeu leur pronostic vital¹³. Ainsi, l'étude SMART constitue une mise en garde sérieuse sur l'importance de respecter l'usage recommandé de cette thérapie dans le traitement de l'asthme.

Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes

L'ajout d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes comme thérapie d'appoint pour des individus dont l'asthme demeure non maîtrisé malgré un traitement aux corticostéroïdes inhalés a également été étudié^{14,15}. Dans cette population, les antagonistes des récepteurs des leucotriènes ont entraîné des avantages modestes quant à la maîtrise de l'asthme, notamment l'amélioration de la fonction respiratoire et la réduction des besoins en médication de secours. Aucun impact n'a pu être observé cependant en ce qui concerne le risque d'exacerbation, les symptômes d'asthme ou les réveils nocturnes^{14,15}. L'ajout d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes comme thérapie d'appoint semble d'une efficacité et d'une innocuité similaires au fait d'augmenter les doses de corticostéroïdes inhalés, mais il existe à l'heure actuelle trop peu de données pour conclure à une équivalence entre ces deux solutions^{14,15}. L'ajout d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes a aussi été comparé, avec des résultats assez décevants, à l'ajout d'un β_2 agoniste à longue durée d'action chez des personnes asthmatiques, dont l'asthme était non maîtrisé avec de faibles doses de corticostéroïdes inhalés.

Une revue systématique de la littérature médicale publiée par Ducharme et coll. résume bien les données recueillies à ce sujet dans le cadre de plusieurs essais cliniques récents¹⁶. Cette revue systématique regroupant 11 études et 6 030 participants adultes a comparé l'ajout d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes (montélukast ou zafirlukast) à celui d'un β_2 agoniste à longue durée d'action (salmétérol ou formotérol) à des personnes asthmatiques toujours symptomatiques malgré la prise de doses de 400 à 565 mcg de bécloéthasone-CFC ou l'équivalent. Une diminution statistiquement significative de 17 % du risque d'exacerbation ayant nécessité un corticostéroïde systémique a pu être observée avec l'ajout d'un β_2 agoniste à longue durée d'action comparativement à celui d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes

(RR = 0,83 ; IC95 0,71 - 0,97). Une amélioration statistiquement significative du VEMS et du DEP matinal a également été rapportée avec l'ajout des β_2 agonistes à longue durée d'action contrairement à un antagoniste des récepteurs des leucotriènes. L'efficacité des β_2 agonistes à longue durée d'action en tant que traitement d'appoint s'est avérée supérieure à celle des antagonistes des récepteurs des leucotriènes, et ce, de façon statistiquement significative, en ce qui concerne la proportion de jours n'ayant pas nécessité de traitement de secours, la proportion de jours asymptomatiques, la quantité de médication de secours utilisée, la fréquence des réveils nocturnes et la qualité de vie liée à l'asthme. Le profil d'innocuité semblait toutefois similaire entre les deux groupes¹⁶. L'ajout d'un β_2 agoniste à longue durée d'action comme traitement d'appoint pour des individus souffrant d'asthme non maîtrisé malgré un traitement de corticostéroïde inhalé demeure donc un traitement de remplacement plus efficace que l'ajout d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes^{1,2,16}.

Théophylline et corticostéroïdes systémiques

Lorsque l'association d'un corticostéroïde inhalé à faible dose et d'un β_2 agoniste à longue durée d'action ne permet pas une maîtrise optimale de l'asthme, l'ajout d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes ou l'augmentation de la dose de corticostéroïde inhalé à une dose modérée peuvent être considérés comme des solutions de deuxième ligne². L'ajout de théophylline est une option de troisième ligne, limitée par un index thérapeutique étroit et d'importants risques d'effets secondaires, tels les céphalées, les nausées, les vomissements, l'intolérance gastro-intestinale, la nervosité, l'insomnie et même de l'arythmie ou des convulsions dans certains cas. Cet inhibiteur non spécifique de la phosphodiesterase possède un effet bronchodilatateur et, à faibles doses, de modestes propriétés anti-inflammatoires^{2,4}. Bien qu'elle soit peu efficace comme traitement de maintien de l'asthme en première ligne, la théophylline serait efficace comme thérapie d'appoint chez les individus dont l'asthme demeure non maîtrisé malgré des doses modérées à élevées de corticostéroïdes inhalés^{2,4}. L'asthme grave non maîtrisé peut nécessiter en dernier recours un corticostéroïde par voie orale, telle la prednisone^{1,2}. Son rôle est, lui aussi, comme on le sait bien, limité par des effets secondaires importants à long terme, tels que l'ostéoporose, l'hypertension, l'intolérance au glucose, la suppression de l'axe hypothalamo-hypophysaire, le gain pondéral, les cataractes, le glaucome, l'amincissement de la peau, les myopathies et l'immunosuppression¹. On préconise bien sûr d'utiliser la dose minimale efficace.

Nouveaux agents thérapeutiques

Omalizumab

Dernièrement, un nouvel agent s'est rajouté à l'arsenal thérapeutique de l'asthme. L'omalizumab est un anticorps

monoclonal recombinant humanisé anti-immunoglobuline E (anti-IgE), approuvé par Santé Canada en 2004¹⁷. Il est recommandé pour le traitement de l'asthme grave allergique qui n'est pas maîtrisé de façon optimale avec la pharmacothérapie classique, soit des corticostéroïdes et une thérapie d'appoint appropriée^{2,17}.

L'omalizumab est indiqué pour les patients qui ont une concentration sérique élevée d'IgE^{2,17}. Les IgE jouent un rôle dans la pathogenèse des réactions d'hypersensibilité de type I, dont l'asthme allergique. Chez ces patients, la réponse inflammatoire médiée par les IgE favorise l'hyperréactivité persistante des voies respiratoires et contribue aux symptômes¹⁷. En diminuant les taux sériques d'IgE fonctionnels, l'omalizumab diminue les symptômes, réduit les besoins en médication de secours et diminue la fréquence des exacerbations¹⁷. Des études supplémentaires sont cependant nécessaires pour préciser davantage le rôle de l'omalizumab dans le traitement de l'asthme. Son utilisation est donc pour le moment peu répandue.

Ciclésotide

Le ciclésotide est un corticostéroïde inhalé indiqué dans le traitement de l'asthme chez les adultes et qui a récemment été introduit sur le marché au Canada. Le ciclésotide est un pro-médicament qui est métabolisé en composé actif, soit le des-ciclésotide par les estérases pulmonaires. Ce dernier possède un mécanisme d'action similaire aux autres corticostéroïdes inhalés^{18,19}. Le des-ciclésotide possède un temps de rétention prolongé au niveau pulmonaire, ce qui expliquerait en partie son efficacité en prise unique quotidienne^{18,19}. Le ciclésotide possède une excellente déposition pulmonaire, soit 52 % de la dose inhalée par aérosol-doseur^{20,21}. La déposition oro-pharyngée est de 32,9 %, et le 14,9 % de cette portion est converti en métabolite actif, ce qui pourrait représenter un avantage quant aux effets secondaires locaux engendrés par ce corticostéroïde inhalé²⁰.

Trois études cliniques (n = 100 patients) comparant le ciclésotide au budésotide pendant au moins 12 semaines ont été publiées²²⁻²⁴. L'efficacité du ciclésotide (posologie variant de 100-400 mcg/j) a été comparée à celle du budésotide (400 mcg/j) chez des patients asthmatiques âgés de 12 ans et plus²²⁻²⁴. L'efficacité du ciclésotide s'est avérée

similaire à celle du budésotide en ce qui concerne le changement de VEMS. Les résultats étaient également similaires entre les deux groupes pour la plupart des aspects secondaires évalués, tels que l'utilisation des médicaments de secours, le nombre de jours sans symptôme et le score des symptômes d'asthme. L'impact du ciclésotide sur la fréquence et la gravité des exacerbations de l'asthme n'a pas été évalué dans ces études. Finalement, l'innocuité du ciclésotide était similaire à celle du budésotide²²⁻²⁴.

L'innocuité du ciclésotide (800 mcg/j) a aussi été comparée à celle du placebo et de la fluticasone (1 000 mcg/j) dans une étude menée sur 164 sujets asthmatiques²⁵. Contrairement au fluticasone, le ciclésotide n'a pas supprimé de façon significative l'axe hypothalamo-hypophysaire et il a causé moins de candidose oropharyngée que le fluticasone (2,4 % comparativement à 22 %) ²⁵. Toutefois, le fluticasone en aérosol doseur semble avoir été employé sans chambre d'espacement et on ne sait pas si les sujets se rinçaient la bouche après usage. Des études à plus long terme sont requises afin de confirmer le profil d'innocuité avantageux de ce nouveau corticostéroïde inhalé et pour mieux positionner ce nouvel agent dans le traitement de l'asthme.

Le ciclésotide n'est pas indiqué pour le traitement de l'asthme chez les enfants, mais une étude a été conduite auprès de 1 031 enfants asthmatiques âgés de 4 à 11 ans et a démontré que ce corticostéroïde inhalé est plus efficace que le placebo²⁶.

La posologie du ciclésotide se situe entre 100 et 800 mcg/j, mais la dose usuelle sera près de 400 mcg/j¹⁸. Le médicament peut être donné une fois par jour lorsque les doses sont inférieures à 800 mcg/j, le matin ou le soir^{18,27}. Les doses équivalentes aux autres corticostéroïdes inhalés suggérées sont présentées au Tableau II².

Stratégie SMART (Single-inhaler Maintenance and Reliever Therapy) de Symbicort^{MD}

Le Symbicort^{MD} est un médicament à inhaler, qui combine un β_2 agoniste à longue durée d'action, le formotérol, et un corticostéroïde, le budésotide. Le formotérol possède des propriétés pharmacologiques distinctes du salmétérol. En effet, le formotérol est un agoniste total des

Tableau II^{1,2} : Corticostéroïdes inhalés : Estimation des équivalences des doses quotidiennes pour adultes

Corticostéroïde	Dose faible (mcg)	Dose modérée (mcg)	Dose élevée (mcg)
Dipropionate de bécloéthasone-CFC	≤ 500	> 500-1 000	> 1 000
Budésotide	≤ 400	> 400-800	> 800
Ciclésotide	≤ 200	> 200-400	> 400
Fluticasone	≤ 250	> 250-500	> 500

récepteurs β_2 , et son début d'action est rapide (une à trois minutes)²⁸. Ainsi, le formotérol peut être employé pour le soulagement des symptômes aigus de l'asthme (médication de secours), et les doses journalières peuvent varier entre 6 et 48 mcg par jour (max. de 72 mcg/j)²⁸. Par contre, le formotérol ne doit pas être employé comme médicament de secours pour un patient asthmatique qui n'utilise pas de corticostéroïde inhalé de manière régulière².

La stratégie SMART (« Single-inhaler Maintenance and Reliever Therapy ») implique que le patient utilise le Symbicort^{MD} comme traitement d'entretien et de dépannage, il dispose donc d'un seul inhalateur. Le patient doit prendre une dose fixe journalière, la dose de budésonide ayant été ajustée en fonction de la maîtrise de l'asthme (ex : Symbicort^{MD} 200 mcg, une inhalation deux fois par jour). En plus de cette dose, le patient peut employer le Symbicort^{MD} pour soulager rapidement les symptômes aigus de l'asthme (ex : Symbicort^{MD} 200 mcg, une inhalation deux fois par jour et au besoin). Cette stratégie vise donc le soulagement rapide des symptômes et l'intensification du traitement anti-inflammatoire au moment opportun. La dose maximale recommandée est de huit inhalations par jour.

Cinq études cliniques randomisées contrôlées ont évalué l'utilisation du Symbicort^{MD} selon la stratégie SMART, en la comparant au budésonide administré à des doses quatre fois plus élevées, au Symbicort^{MD} administré régulièrement en association avec la terbutaline (Bricanyl^{MD}) prise au besoin, ou à l'association fluticasone-salmétérol (Advair^{MD}) administrée régulièrement en concomitance avec le salbutamol pris au besoin²⁹⁻³³. Ces études démontrent que cette nouvelle stratégie prolonge le délai d'apparition de la première exacerbation grave et réduit le nombre et la fréquence des exacerbations. Toutefois, l'amélioration de la maîtrise de l'asthme et de la qualité de vie du patient qui utilisait la stratégie SMART étaient similaires à celles procurées par les autres approches dites « traditionnelles ». Dans ces études, la quantité de corticostéroïdes totale reçue au bout d'une année était moindre avec la stratégie SMART, en raison d'une utilisation moindre de prednisonne pour traiter les exacerbations aiguës. De plus, le nombre des effets secondaires n'était pas plus élevé avec l'utilisation de cette nouvelle stratégie. La principale limite de ces études est le fait que l'asthme de certains patients n'était pas maîtrisé de façon optimale. Ainsi, il serait intéressant de comparer la stratégie SMART de Symbicort^{MD} dans des groupes de patients qui ont un asthme bien maîtrisé tout au long de l'étude afin de mieux positionner la place de cette nouvelle approche dans le traitement de l'asthme.

Une analyse pharmacoéconomique semble démontrer que cette approche n'est pas plus onéreuse globalement et qu'elle amènerait même une économie potentielle en raison d'une réduction des exacerbations et donc de l'utilisation des services de santé³⁴. L'emploi du Symbicort^{MD}

comme traitement d'entretien et de dépannage en combinaison avec d'autres thérapies d'entretien (ex : un antileucotriène) ou d'autres médicaments de secours n'a pas été évalué.

Lorsque l'on conseille les patients sur cette nouvelle stratégie, il est important de se rappeler qu'il est nécessaire de poursuivre la prise des doses d'entretien du Symbicort^{MD} deux fois par jour. La particularité réside dans l'emploi du médicament de secours, puisque le même inhalateur sera employé à la fois pour le traitement d'entretien et pour le traitement de dépannage. Le Symbicort^{MD} remplace ainsi le salbutamol ou la terbutaline pour les symptômes aigus. Le patient doit être avisé de consulter le médecin s'il doit prendre au moins huit inhalations par jour durant deux jours consécutifs sans amélioration de son état ou en présence d'une aggravation de ses symptômes d'asthme.

Cette nouvelle approche ne s'applique pas à tous les patients. Il faut tout d'abord s'assurer que la personne ait un asthme non maîtrisé par une dose faible ou modérée de corticostéroïde inhalé en monothérapie et qu'il soit capable d'utiliser le dispositif d'administration du Symbicort^{MD}, soit le Turbuhaler. L'utilisation de cette approche n'exclut aucunement la possibilité d'intensifier une thérapie à base de Symbicort^{MD} dans le cadre d'un plan d'action (ex : doubler la dose de Symbicort^{MD} pendant 14 jours en cas d'exacerbation légère de l'asthme).

Conclusion

Les lignes directrices canadiennes et internationales nous proposent donc actuellement des recommandations claires et complètes en ce qui concerne le traitement de l'asthme chez l'adulte. L'éducation, l'assainissement de l'environnement et un suivi médical adéquat sont essentiels à la maîtrise optimale de l'asthme et sont à la base même du continuum de prise en charge. De plus, toute personne asthmatique devrait bénéficier d'un plan d'action écrit en cas d'exacerbation. L'asthme très léger accompagné de symptômes occasionnels se traite par la prise au besoin d'un bronchodilatateur à action rapide. Les corticostéroïdes inhalés à faible dose pris régulièrement devraient également être envisagés précocement comme premier traitement d'entretien de l'asthme, même si la fréquence des symptômes est inférieure à trois fois par semaine. Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes peuvent constituer un traitement de deuxième intention pour les individus incapables d'utiliser des corticostéroïdes inhalés ou refusant de le faire. Lorsque l'asthme demeure symptomatique malgré de faibles doses de corticostéroïdes inhalés, l'ajout d'un β_2 agoniste à longue durée d'action comme traitement d'appoint s'avère la solution la plus efficace pour obtenir une maîtrise optimale de l'asthme chez les adultes. L'ajout d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes ou l'augmentation des doses de corticostéroïdes inhalés à des doses modérées peuvent être considérés comme solutions de deuxième ligne. La

théophylline est une option de troisième ligne étant donné son index thérapeutique étroit et une importante augmentation des effets secondaires. Enfin, l'asthme grave non maîtrisé peut nécessiter le recours à un corticostéroïde par voie orale, telle la prednisone. Actuellement, l'omalizumab est réservé au traitement de l'asthme grave allergique pour des patients qui ont une concentration sérique élevée d'IgE et dont l'asthme n'est pas maîtrisé de façon optimale au moyen de la pharmacothérapie classique mentionnée ci-dessus. Une révision du Consensus canadien sur le traitement de l'asthme a d'ailleurs été faite en juin 2006 et devrait prochainement être publiée. En septembre 2005, un Consensus canadien sur le traitement de l'asthme pédiatrique a également été publié, afin d'approfondir davantage les connaissances sur le traitement de l'asthme dans cette population particulière³⁵. À noter que l'ajout d'un β_2 agoniste à longue durée d'action en pédiatrie est recommandé lorsque l'asthme demeure non maîtrisé malgré des doses modérées de corticostéroïdes inhalés (versus faibles à modérées chez l'adulte). Les doses de corticostéroïdes inhalés suggérées sont toutefois similaires aux doses destinées aux adultes, puisqu'on tend à considérer que les enfants « auto-ajustent » leurs doses de corticostéroïdes inhalés à la baisse, possiblement par un débit inspiratoire plus faible et un « calibre » des voies respiratoires plus petit^{2,35}.

Il ne fait aucun doute que plusieurs outils sont maintenant à la disposition des professionnels de la santé pour assurer une maîtrise optimale de l'asthme chez leurs patients. L'impact de ces lignes directrices dans la pratique clinique tarde cependant à se faire remarquer. Entre avril et août 2004, une étude canadienne a été réalisée dans le but d'évaluer la maîtrise de l'asthme et les connaissances des adultes asthmatiques, ainsi que la pratique des médecins dans ce domaine³⁶. Il était décevant de constater que seulement 47 % des personnes asthmatiques contactées avaient réellement un asthme maîtrisé, alors que 97 % d'entre elles estimaient leur asthme bien maîtrisé. Uniquement 66 % des individus ayant un asthme non maîtrisé recevaient un corticostéroïde inhalé, et les β_2 agonistes à longue durée d'action ne figuraient pas parmi la médication fréquemment prescrite aux sujets asthmatiques. Bien que 90 % des médecins disaient connaître le Consensus canadien sur le traitement de l'asthme, 6 % seulement utilisaient toujours les lignes directrices dans leur pratique. Un manque de connaissances et de compréhension de la maladie et de son traitement a pu être observé chez les personnes asthmatiques, ainsi que des lacunes sur le plan de la communication entre les médecins et leurs patients³⁶.

Ainsi, bien que les connaissances et le savoir-faire existent, la transmission et la mise en pratique de ces notions demeurent difficiles. Cet article s'inscrit parmi les efforts que déploient de nombreux professionnels de la santé (pharmaciens, médecins, infirmières, inhalothérapeutes

et autres) pour améliorer le transfert et l'application en milieu clinique des recommandations issues du Consensus canadien sur le traitement de l'asthme.

Pour toute correspondance :
Laura M. Nenciu
Département de pharmacie
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
5400, boul. Gouin Ouest
Montréal (Québec) H4J 1C5
Téléphone: 514 338-2222, poste 2666
Courrier électronique : nlauram02@yahoo.ca

Abstract

Objective: To discuss the changes in the treatment of asthma since 2003. To discuss new therapeutic options and treatment strategies approved in Canada for asthma.

Data source: A review of the scientific literature from 1999 to 2006 was done on Pubmed using the following key words: asthma, treatment, corticosteroids, β_2 -agonists, leukotriene receptor antagonists, ciclesonide, omalizumab. Secondary and tertiary references were also consulted to complete the search.

Data analysis: Education, a healthy environment, and medical follow-up are essential to the control of asthma. In addition, any asthmatic person should benefit from an action plan to be used in the case of an exacerbation. Regular administration of low-dose inhaled corticosteroids should be considered early-on as a first-line option for asthma maintenance control. In adults, when asthma remains symptomatic despite low doses of inhaled corticosteroids, the addition of a long-acting β_2 -agonist is effective. Currently, omalizumab is used only for the treatment of severe allergic asthma after failure of classic pharmacotherapy in patients with high serum concentrations of IgE. Ciclesonide is a new inhaled corticosteroid evaluated for the maintenance treatment phase of asthma in adults. It has, however, not shown superior efficacy with regard to other inhaled corticosteroids.

Conclusion: Comprehensive and clear recommendations for the treatment of asthma in adults are currently available. However, it is necessary to improve their clinical application.

Key Words: asthma, inhaled corticosteroids, long-acting inhaled β_2 -agonists, leukotriene receptor antagonists, ciclesonide, omalizumab.

Références

1. Lemièrre C, Bai T, Balter M, Bayliff C, Becker A, Boulet L-P et coll. Mise à jour des recommandations de prise en charge de l'asthme chez l'adulte, édition 2003. *Can Respir J* 2004;11(Suppl A):19A-33A.
2. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention (Revised 2006). National Health, Lung, and Blood Institute (NHLBI), National Institute of Health (NIH), [En ligne]. <http://www.ginasthma.com/> (Site visité le 3 janvier 2007).
3. Chen Y, Johansen H, Thillaiampalam S, Sambell C. L'asthme. *Statistique Canada. Rapports sur la santé* 2005;16(2):45-9.
4. Boulet L-P, Becker A, Bérubé D, Beveridge R, Ernst P. Canadian asthma consensus report, 1999. *CMAJ* 1999;161(suppl 11):S1-S62.
5. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Beclométhasone versus placebo for chronic asthma. [Cochrane Database of Systematic Reviews]. Bethesda (MD) : The Cochrane Library. c2006 [mis à jour 28 juillet 2005], [En ligne]. <http://gateway.ut.ovid.com/gw1/ovidweb.cgi>. (Site visité le 9 janvier 2007)
6. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen Y-Z, Ohisson SV et coll. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomized, double-blind trial. *Lancet* 2003;361:1071-6.
7. Monographie du Zafirlukast (Accolate[®]). Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. édition 2004. Ontario: Association des pharmaciens du Canada;2004:7-9.
8. Monographie du Montelukast (Singulair[®]). Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. édition 2004. Ontario: Association des pharmaciens du Canada;2004:2086-8.
9. Ducharme FM, Di Salvo F. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. [Cochrane Database of Systematic Reviews]. Bethesda (MD) : The Cochrane Library. c2006 [mis à jour 04 août 2004], [En ligne]. <http://gateway.ut.ovid.com/gw1/ovidweb.cgi>. (Site visité le 9 janvier 2007)
10. Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ* 2000;320:1368-73.
11. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K et coll. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma. The OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1392-7.
12. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The salmeterol multicenter asthma research trial. A comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129:15-26.
13. Santé Canada. Renseignements importants sur l'innocuité de Serevent[®](xinafoate de salmétérol) dans le traitement de l'asthme et sur l'interruption de l'étude SMART (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial), [En ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2003/serevent_hpc-cps_f.html (Site visité le 8 janvier 2007).
14. Ducharme FM. Anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled glucocorticoids in patients with asthma : systematic review of current evidence. *BMJ* 2002;324:1545-51.
15. Ducharme FM, Schwartz Z, Kakuma R. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for chronic asthma. [Cochrane Database of Systematic Reviews]. Bethesda (MD) : The Cochrane Library. c2006 [mis à jour 15 novembre 2004]. [En ligne]. <http://gateway.ut.ovid.com/gw1/ovidweb.cgi> (Site visité le 9 janvier 2007)
16. Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. [Cochrane Database of Systematic Reviews]. Bethesda (MD) : The Cochrane Library. c2006 [En ligne]. <http://gateway.ut.ovid.com/gw1/ovidweb.cgi> (Site visité le 9 janvier 2007)
17. Chapman KR, Cartier A, Hébert J, McIvor RA, Schellenberg RR. Le rôle de l'omalizumab dans le traitement de l'asthme allergique grave. *Can Respir J* 2006;13(Suppl B):10B-20B.
18. Altana Pharma Canada. Monographie du ciclesonide (Alvesco[®]). Oakville, Ontario; 8 septembre 2006.
19. Reynolds NA, Scott LJ. Ciclesonide. *Drugs* 2004;64:511-519.
20. Newman S, Salmon A, Nave R, Drollmann A. High lung deposition of 99mTc-labeled ciclesonide administered via HFA-MDI to patients with asthma. *Respir Med* 2006;100:375-84.
21. Monographie du Bécloéthasone-HFA (Qvar[®]). Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. édition 2004. Ontario: Association des pharmaciens du Canada;2004:1873-5.
22. Boulet L-P, Drollmann A, Magyar P, Timar M, Knight A, Engelstatter R et coll. Comparative efficacy of once-daily ciclesonide and budesonide in the treatment of persistent asthma. *Respir Med*. 2006;100:785-94.
23. Niphadkar P, Jagannath K, Joshi MJ, Awad N, Boss H, Hellbardt S et coll. Comparison of the efficacy of ciclesonide 160 g QD and budesonide 200 g BID in adults with persistent asthma : a phase III, randomized, double-dummy, open-label study. *Clin Ther* 2005;27:1752-63.
24. Hansel TT, Benezet O, Kafé H, Ponitz H-H, Cheung D, Engelstatter E et coll. A multinational, 12-week, randomized study comparing the efficacy and tolerability of ciclesonide and budesonide in patients with asthma. *Clin Ther* 2006;28:906-20.
25. Lipworth BJ, Kaliner MA, Laforce CF, Baker JW, Kaiser HB, Amin D et coll. Effect of ciclesonide and fluticasone on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in adults with mild-to-moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:465-72.
26. Gelfand EW, Georgitis JW, Noonan M, Ruff ME. Once-daily ciclesonide in children: efficacy and safety in asthma. *J Pediatr* 2006;148:377-83.
27. Postma DS, Sevette C, Martinat Y, Schlosser N, Aumann J, Kafé H. Treatment of asthma by the inhaled corticosteroid ciclesonide given either in the morning or evening. *Eur Resp J* 2001;17:1083-8.
28. Monographie du Formotérol (Oxezemd). Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. édition 2004. Ontario: Association des pharmaciens du Canada; 2004:1635-6.
29. Rabe K, Pizzichini E, Ställberg B, Romero S, Balanzat AM, Atienza T et coll. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma. *Chest* 2006;129:246-56.
30. Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, Manjra A, Fouquert L, Centanni S et coll. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1403-18.
31. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard P, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y et coll. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 2005;171:129-36.
32. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, Merino JM, Jaspal M, Boutet S et coll. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005;26:819-28.
33. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Laloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006;368:744-53.
34. Johansson G, Andreasson EB, Larsson PE, Vogelmeier CF. Cost effectiveness of budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy versus salmeterol/fluticasone plus salbutamol in the treatment of asthma. *Pharmacoeconomics* 2006;24:695-708.
35. Becker A, Bérubé D, Chad Z, Dolovich M, Ducharme F, D'Urzo T et coll. Canadian pediatric asthma consensus guidelines, 2003 (updated to december 2004). *CMAJ* 2005;173(Suppl 6):S12-S14.
36. Fitzgerald JM, Boulet L-P, McIvor RA, Zimmerman S, Chapman KR. Asthma control in Canada remains suboptimal: the reality of asthma control (TRAC) study. *Can Respir J* 2006;13(5):253-9.