



**HAL**  
open science

# Efficacité de la fluticasone dans l'asthme de l'adulte : une revue systématique de la littérature

Pauline Ajzenlefel

► **To cite this version:**

Pauline Ajzenlefel. Efficacité de la fluticasone dans l'asthme de l'adulte : une revue systématique de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04169231

**HAL Id: dumas-04169231**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04169231>**

Submitted on 24 Jul 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN**

**ANNÉE 2022-2023**

**N°**

**THÈSE POUR LE  
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'État)

Par **Pauline AJZENLEFEL**, épouse HERAULT-AJZENLEFEL

Née le 27/07/1993 à Saint Michel (16)

Présentée et soutenue publiquement le 29 juin 2023

Discipline : Médecine Générale

**Efficacité de la fluticasone dans l'asthme de l'adulte :  
une revue systématique de la littérature**

**Président du jury :** Monsieur le Pr. Matthieu Schuers

**Directeur de thèse :** Monsieur le Dr François Kermiche

**Membres du jury :** Monsieur le Dr Guillaume Mahay

Madame le Dr Lucille Pellerin

Madame le Dr Charlotte Siefridt



**ANNEE UNIVERSITAIRE 2022 - 2023**

**U.F.R. SANTÉ DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**

**Professeur Agnès LIARD**

**Professeur Guillaume SAVOYE**

**I - MEDECINE**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc <b>BASTE</b>	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Emmanuel <b>BESNIER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Digestive
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Florian <b>CLATOT</b>	CB	Cancérologie – Radiothérapie
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition

Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CHB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CHB	Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mme Julie <b>GUEUDRY</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Florian <b>GUISIER</b>	HCN	Pneumologie
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale

Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HCN	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	UFR	Génétique
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian <b>SCHWARZ</b>	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive

Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Sébastien	CB	Radiothérapie
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HCN	Rhumatologie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Najate <b>ACHAMRAH</b>	HCN	Nutrition
Mme Elodie <b>ALESSANDRI-GRADT</b>	HCN	Virologie
Mr Kévin <b>ALEXANDRE</b>	HCN	Maladies Infectieuses et Tropicales
Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Damien <b>COSTA</b>	HCN	Parasitologie
Mr Pierre <b>DECAZES</b>	CB	Médecine Nucléaire
Mr Maxime <b>FONTANILLES</b>	GHH	Oncologie Médicale
M. Vianney <b>GILARD</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent <b>MARGUET</b>	HCN	Histologie

Mme Chloé <b>MELCHIOR</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Sébastien <b>MIRANDA</b>	HCN	Médecine Vasculaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtizia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
M. Abdellah <b>TEBANI</b>	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN	Pharmacologie

#### **PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ**

Mme Noémie <b>MARIE</b>	UFR	Communication
Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais
Mme Cécile <b>POTTIER-LE GUELLEC</b>	UFR	Anglais



## II – PHARMACIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEUIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Margueritta <b>AL ZALLOUHA</b>	Toxicologie
Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Thomas <b>CASTANHEIRO MATIAS</b>	Chimie Organique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b> (MCU-PH)	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mme Sandrine <b>DAHOT</b>	Bactériologie
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie

Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla <b>EL GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mr Chervin <b>HASSEL</b>	Virologie
Mme Maryline <b>LECOINTRE</b>	Physiologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Biologie Cellulaire
M. Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy <b>RAZAKANDRAINIBÉ</b>	Parasitologie
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mme Caroline <b>BERTOUX</b>	Pharmacie officinale
M. Damien <b>SALAUZE</b>	Pharmacie industrielle

#### **PAU-PH**

M. Mikaël <b>DAOUPHARS</b>	Pharmacie
M. Pierre <b>BOHN</b>	Radiopharmacie

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES**

M. Eric <b>BARAT</b>	Pharmacie
M. Guillaume <b>FEUGRAY</b>	Biochimie Générale

M. Henri <b>GONDÉ</b>	Pharmacie
M. Paul <b>BILLOIR</b>	Hématologie
M. Romain <b>LEGUILLON</b>	Pharmacie
M. Thomas <b>DUFLOT</b>	Pharmacologie
Mme Alice <b>MOISAN</b>	Virologie

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mme Chaïma <b>EZZINE</b>	Pharmacologie
M. Abdelmounaim <b>MOUHAJIR</b>	Informatique Bio-informatique
M. Olivier <b>PERRUCHON</b>	Pharmacognosie
M. Maxime <b>GRAND</b>	Bactériologie

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (PU-MG)                      UFR    Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET**                                      UFR    Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD**                                UFR    Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**                            UFR    Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD**                        UFR    Médecine générale

Mme Lucille **PELLERIN**                              UFR    Médecine Générale

Mme Yveline **SEVRIN**                                 UFR    Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Julien **BOUDIER**                                  UFR    Médecine Générale

Mme Laëtitia **BOURDON**                            UFR    Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN**                         UFR    Médecine Générale

Mme Ségolène **GUILLEMETTE**                    UFR    Médecine Générale

Mr Frédéric **RENOU**                                 UFR    Médecine Générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mr Jonathan <b>BRETON</b> (med)	Nutrition
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie <b>PEZZINO</b>	Orthophonie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var <b>TAN</b>	Immunologie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

### **DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ - Saint Julien Rouen*

*Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

# TABLE DES MATIÈRES

<b>AVANT PROPOS</b>	<b>1</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b>	<b>2</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>3</b>
<b>1. La maladie asthmatique</b>	<b>3</b>
1.1 Définitions	3
1.2 Critères diagnostiques : cliniques et paracliniques	4
1.2.1 Critères cliniques	4
1.2.2 Critères paracliniques	4
1.3 Épidémiologie	5
1.3.1 Une maladie fréquente	5
1.3.2 L'asthme : une maladie source de handicap	6
1.3.3 Les affections longue durée	6
1.4 Coût économique de l'asthme	7
1.4.1 Coût direct	7
1.4.2 Coût indirect	9
<b>2. Prise en charge de l'asthme</b>	<b>9</b>
2.1 Notion de contrôle de l'asthme	9
2.2 Les mesures non-pharmacologiques	11
2.3 Traitements pharmacologiques disponibles	12
2.3.1 Les bronchodilatateurs	12
2.3.2 Les corticostéroïdes inhalés (CSI)	13
2.3.3 Les anti-leucotriènes	15
2.3.4 Les traitements de l'asthme sévère	16
2.4 Stratégie thérapeutique	16
2.4.1 Paliers 1 et 2	16
2.4.2 Paliers 3 et 4	18
2.4.3 Le traitement de l'asthme doit être révisé régulièrement	20
<b>3. Nécessité d'une preuve clinique de l'efficacité des CSI dans l'asthme</b>	<b>20</b>
3.1 REB (Reconstruire l'Evidence Based) : Une méthode au service de la pratique clinique	20
3.1.1 L'Evidence-Based Medicine : EBM	20
3.1.2 Remise en cause de l'EBM	21
3.1.3 Objectif du projet REB	23
3.2 Données de la littérature disponibles pour la fluticasone	24
<b>MATÉRIEL ET MÉTHODES</b>	<b>26</b>
<b>1. Sources de données</b>	<b>26</b>
<b>2. Stratégie de recherche</b>	<b>26</b>
2.1 Équations de recherche	26
2.2 Critères d'éligibilité	27
<b>3. Sélection des études</b>	<b>28</b>
<b>4. Critères de jugement</b>	<b>28</b>
<b>5. Évaluation du risque de biais</b>	<b>29</b>
<b>6. Analyses</b>	<b>29</b>
6.1 Analyse qualitative	29
6.2 Analyse statistique	30
<b>7. Dimension éthique</b>	<b>30</b>



<b>RÉSULTATS</b>	<b>31</b>
1. Recherche bibliographique	31
2. Résultats par étude	33
3. Résultats par critères de jugement	41
4. Évaluation du risque de biais	45
5. Analyse statistique	48
<b>DISCUSSION</b>	<b>50</b>
1. Critique des études	50
1.1 Critères de jugement	50
1.1.1 Recours au traitement de secours	50
1.1.2 Score de qualité de vie	51
1.1.3 Score de symptômes	52
1.1.4 Périodes sans symptômes	52
1.1.5 Exacerbations	53
1.2 Caractéristiques des populations étudiées et de l'intervention	53
1.3 Étude des biais	54
2. Forces et faiblesses de l'étude	54
2.1 Forces	54
2.2 Limites	55
3. Implications et conséquences	57
<b>CONCLUSION</b>	<b>63</b>
<b>RÉFÉRENCES</b>	<b>64</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>75</b>
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE</b>	<b>79</b>

## AVANT PROPOS

---

Le manuscrit présenté est inspiré du projet REB (Reconstruire *Evidence Based*), développé par le Collège National des Généralistes Enseignants. Ce projet vise à réévaluer l'efficacité clinique des traitements les plus prescrits en médecine générale.

Ce travail s'intéresse à l'efficacité de la fluticasone dans l'asthme chez l'adulte.

Ce travail a été réalisé dans le cadre d'une thèse en binôme, conjointement avec Rémi Croquet, étudiant de médecine générale.

En effet, plusieurs étapes de recherche et d'analyse nécessitaient un travail en double lecture.

Le travail de Rémi Croquet porte sur l'efficacité de la béclométhasone dans l'asthme chez l'adulte.

L'introduction et la méthode ont été rédigées conjointement par Rémi Croquet et l'auteur du manuscrit présenté ici puis adaptées aux spécificités de chacun des travaux.

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

---

<b>ACQ</b> : <i>Asthma Control Questionnaire</i>	<b>IRDES</b> : Institut de Recherche et de Documentation en Économie de la Santé
<b>ACT</b> : <i>Asthma Control Test</i>	<b>ITT</b> : Intention de Traiter
<b>ALD</b> : Affection de Longue Durée	<b>MID</b> : Différence minimale significative
<b>AMM</b> : Autorisation de Mise sur le Marché	<b>OMS</b> : Organisation Mondiale de la Santé
<b>AQLQ</b> : <i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>	<b>pMDI</b> : Aérosol doseur pressurisé
<b>ATS</b> : <i>Asthma thoracic society</i>	<b>QOL</b> : <i>Quality Of Life</i>
<b>BA-pMDI</b> : Aérosol doseur pressurisé autodéclenché	<b>REB</b> : Reconstruire <i>L'Evidence Based</i>
<b>BDCA</b> : Bronchodilatateurs de Courte Durée d'Action	<b>RGO</b> : Reflux Gastro Œsophagien
<b>BDLA</b> : Bronchodilatateurs de Longue Durée d'Action	<b>SAOS</b> : Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil
<b>BPCO</b> : Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive	<b>SPLF</b> : Société de Pneumologie de Langue Française
<b>CNGE</b> : Collège National des Généralistes Enseignants	<b>SP2A</b> : Société Pédiatrique de Pneumologie et d'Allergologie
<b>ConSORT</b> : <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>	<b>TVO</b> : Trouble Ventilatoire Obstructif
<b>CSI</b> : Corticostéroïdes inhalés	<b>VEMS</b> : Volume Expiratoire Maximal par Seconde
<b>CTO</b> : Corticothérapie Orale	<b>VPN</b> : Valeur Prédicative Négative
<b>CVF</b> : Capacité Vitale Forcée	<b>VPP</b> : Valeur Prédicative Positive
<b>CSV</b> : <i>Comma separated values</i>	
<b>DALYS</b> : <i>Disability Adjusted Life Years</i>	
<b>DEP</b> : Débit Expiratoire de Pointe	
<b>DPI</b> : inhalateur de poudre sèche	
<b>EBM</b> : <i>Evidence Based Médecine</i>	
<b>ECR</b> : Essais Contrôlés Randomisés	
<b>EFR</b> : Explorations Fonctionnelles Respiratoires	
<b>FeNO</b> : Fraction Expirée du Monoxyde d'Azote	
<b>FP</b> : Fluticasone propionate	
<b>FF</b> : Fluticasone furoate	
<b>GBD</b> : <i>Global Burden of Disease</i>	
<b>GINA</b> : <i>Global Initiative for Asthma</i>	
<b>HAS</b> : Haute Autorité de Santé	
<b>HFA</b> : Hydro-Fluoro-Alkane	

# INTRODUCTION

---

L'asthme est l'une des maladies chroniques les plus fréquentes et handicapantes de l'adulte, sa prise en charge est centrée sur son contrôle par l'utilisation des corticostéroïdes inhalés (CSI), une évaluation de leur efficacité est nécessaire.

## 1. La maladie asthmatique

### 1.1 Définitions

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes inférieures, affectant les adultes et les enfants. Elle résulte d'une intrication entre des mécanismes inflammatoires chroniques et une hyperréactivité bronchique, le tout associant une part génétique et des facteurs environnementaux (1). La notion d'atopie qu'elle soit personnelle ou familiale augmente la probabilité d'asthme (2).

On distingue plusieurs phénotypes d'asthme, parmi lesquels l'asthme d'effort, l'asthme professionnel, l'asthme d'hypersensibilité à l'aspirine (faisant partie du syndrome de Widal) ou le syndrome de chevauchement asthme-BPCO (broncho-pneumopathie chronique obstructive) (3).

La pathogenèse de l'asthme se caractérise par une réaction inflammatoire dite de type Th2 permettant le recrutement et l'activation de cellules inflammatoires, qui vont par la suite entraîner la production et la libération de médiateurs de l'inflammation comme l'histamine ou les leucotriènes. Suite à la réaction inflammatoire, il existe un remodelage tissulaire, entraînant une modification des voies aériennes inférieures : production accrue de mucus, infiltration de cellules inflammatoires, augmentation des vaisseaux sanguins, œdème ainsi qu'une hypertrophie et une hyperplasie des cellules musculaires lisses (4). Ces altérations mènent à une obstruction de la lumière des voies aériennes inférieures (1).

## 1.2 Critères diagnostiques : cliniques et paracliniques

### 1.2.1 Critères cliniques

Il n'existe pas de gold standard pour le diagnostic d'asthme. Les symptômes évocateurs sont la toux, la dyspnée, le sifflement et l'oppression thoracique. Ils varient dans le temps et sont augmentés la nuit ou au réveil. Les infections virales, l'exercice physique, l'exposition à des allergènes ou irritants, et le rire sont des éléments déclencheurs (2,5). L'examen clinique est le plus souvent normal. Le signe le plus fréquent est la présence de sibilants à l'auscultation mais il est inconstant. En cas de crise sévère, l'apparition d'un silence auscultatoire est un signe de gravité et est souvent accompagné d'autres signes d'insuffisance respiratoire (5).

### 1.2.2 Critères paracliniques

Les Explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR) permettent d'évaluer la capacité respiratoire par le biais des débits expiratoires et des volumes pulmonaires mobilisables. L'EFR le plus fréquemment utilisé est la spirométrie. Ces tests sont à réaliser idéalement avant toute introduction de traitement. Ils permettent la mesure de la capacité vitale forcée (CVF) correspondant à la quantité maximale d'air expirée à la suite d'une inspiration profonde et du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) correspondant à la quantité d'air expiré en une seconde (6).

Dans l'asthme, deux caractéristiques principales sont retrouvées : un trouble ventilatoire obstructif (TVO) associé à une réversibilité.

Un TVO est caractérisé par un rapport VEMS/CVF diminué et/ou un VEMS diminué qui se définissent par une valeur du z-score inférieur à -1,64 (7,8). Il faut noter que le TVO est inconstant (VPP 77 %, et VPN 53 %) et qu'une spirométrie normale n'élimine pas le diagnostic (2).

On parle de réversibilité ou variabilité « excessive » en cas de modification des paramètres spirométriques, soit spontanément d'un jour à l'autre ou d'une saison à l'autre soit après traitement (10 à 15 minutes après l'inhalation d'un bronchodilatateur de courte durée d'action (BDCA) ou quelques semaines après l'introduction d'un traitement de fond par CSI) (5). La réversibilité est définie par une augmentation du VEMS de plus de 12 % par rapport à la valeur de base et de plus de 200 mL après traitement (6). On parle de réversibilité

complète en cas d'obtention d'un rapport VEMS/CVF > 0,7 ou d'une normalisation du VEMS > 80 % de la valeur prédite.

Dans une première étude, on estime à 30 % le nombre de surdiagnostic d'asthme (9). Dans une autre étude, il est mesuré que chez 24,4 % des asthmatiques diagnostiqués par le médecin, les tests spirométriques ne retrouvent pas d'argument pour une maladie respiratoire obstructive et que dans 6,1 % des cas, la spirométrie est plutôt en faveur d'une BPCO (10).

L'utilisation de ces examens paracliniques devrait être systématique pour diminuer cette proportion. Mais la spirométrie n'est réalisée que dans 50 à 60 % des cas (2,9). Il est à noter que ces tests diagnostiques peuvent s'avérer négatifs, poussant à reconstrôler ces derniers en période symptomatique et asymptomatique.

Le débit expiratoire de pointe (DEP) ou « *peak-flow* », correspond au débit maximal instantané lors d'une expiration forcée. Il est évalué grâce au débitmètre de pointe. Il peut être une alternative à la spirométrie, si cette dernière est indisponible, notamment par la recherche de la variabilité immédiate et excessive (2).

### 1.3 Épidémiologie

#### 1.3.1 Une maladie fréquente

En 2019, d'après le *Global Burden of Disease* (GBD), 262 millions de personnes étaient atteintes d'asthme dans le monde avec une prévalence plus élevée dans les pays développés (11).

En France, on dénombre 4 millions de personnes atteintes d'asthme (12). En 2018, en France, 12,8 % des adultes déclaraient avoir été atteints d'asthme au moins une fois dans leur vie et 6,4 % déclaraient en être atteints lors de l'étude (13).

Cette prévalence était stable par rapport à celle retrouvée en 2006 dans une étude de l'Institut de Recherche et de Documentation en Économie de la Santé (IRDES) (14).

À titre de comparaison, le diabète diagnostiqué (type 1 et 2) concernait 5,7 % des adultes (15) et l'hypertension artérielle 31,3 % des adultes (16).

Dans l'étude ASTHMAPOP, l'âge moyen des personnes déclarant être atteintes « d'asthme actuel » était de 48,2 ans. 60,5 % étaient des femmes et il y avait une absence de tabagisme

dans 57,6 % des cas. La comorbidité la plus fréquente était la rhinite allergique (13). L'âge moyen au diagnostic était de 25,3 ans, réalisé dans la majorité des cas par un médecin. L'asthme était confirmé par des tests spirométriques dans 74 % des cas (13).

### 1.3.2 L'asthme : une maladie source de handicap

L'asthme est pourvoyeur de handicap, comme décrit dans l'étude libanaise de Kharaba et *al.* en 2022. Les patients rapportaient un inconfort en lien avec la réalisation de tâches quotidiennes décrites comme difficiles et un inconfort en lien avec la toux dans 69 et 70 % des cas respectivement, que cela soit fréquent ou occasionnel. Plus de la moitié des patients rapportaient des réticences fréquentes à sortir à l'extérieur en raison des variabilités de température. La qualité de vie était décrite comme mauvaise chez la majorité des patients (17). L'enquête de l'IRDES de 2006 retrouvait que 38 % des patients asthmatiques jugeaient leur état de santé comme moyen, mauvais ou très mauvais. Trois personnes asthmatiques sur dix se déclaraient limitées dans leur activité contre 14 % chez les personnes non asthmatiques (14).

Dans l'étude de Doz et *al.*, le questionnaire EQ-5D-3L était utilisé. Il reflète la qualité de vie liée à la santé et s'évalue sur cinq dimensions : la mobilité, les soins personnels, les activités habituelles, la douleur ou l'inconfort, et l'anxiété ou la dépression. On retrouvait un meilleur score chez les patients contrôlés que chez les patients partiellement contrôlés et que chez les patients mal contrôlés (0,88 vs 0,78 vs 0,63 respectivement) (18).

Le GBD s'est intéressé en 2019 à la perte de qualité de vie attribuable à l'asthme, en calculant les années de vie perdues liées aux décès prématurés et celles vécues avec un handicap. Ces deux éléments combinés permettent d'obtenir des années de vie corrigées de l'incapacité (*Disability-Adjusted Life Years* ou DALYS). Les DALYS imputables à l'asthme sont estimées à 21,6 millions tous âges confondus dans le monde et 195 000 en France. Au niveau mondial, l'asthme se place au 34<sup>ème</sup> rang des maladies entraînant un « fardeau de maladie » (11,19).

### 1.3.3 Les affections longue durée

Parmi les patients asthmatiques, 150 810 bénéficiaient en 2021 d'une Affection de Longue Durée (ALD) qui est un marqueur de la sévérité de leur asthme (13).

En effet, les critères d'admissibilité regroupent à la fois des critères de sévérité clinique et des critères thérapeutiques définis par la Haute Autorité de Santé (HAS) (20).

Les critères cliniques sont : des symptômes quotidiens, des symptômes nocturnes fréquents, des exacerbations fréquentes, une limitation de l'activité physique avec VEMS/DEP inférieur à 60 % des valeurs théoriques ou variabilité du DEP supérieure à 30 %. Les critères thérapeutiques correspondent à la nécessité d'un traitement par hautes doses de corticostéroïdes inhalés ( $\geq 1\,500\ \mu\text{g}/\text{jour}$  d'équivalent béclométhasone chez l'adulte,  $1\,000\ \mu\text{g}/\text{jour}$  chez l'enfant de plus de 4 ans) associé à un  $\beta$ 2-agoniste de longue durée d'action. Selon l'Assurance Maladie, en 2021 l'asthme se place au 19<sup>ème</sup> rang des 141 principales maladies concernées par une ALD (21).

#### 1.4 Coût économique de l'asthme

En 2001, on estimait à 1,5 milliard d'euros le montant total des dépenses liées à l'asthme en France. Cela comportait les dépenses médicales et sociétales (22).

L'étude issue de la cohorte CONSTANCE publiée en 2023 retrouvait un coût total de santé moyen s'élevant à 2 644 euros par an chez les patients asthmatiques contre 1 886 euros chez les patients non asthmatiques. La majorité des coûts était représentée par les soins ambulatoires, en particulier les consultations médicales et les traitements médicamenteux qui en représentaient la majeure partie (23).

L'étude rétrospective RESONANCE a comparé les coûts de santé chez une population de patients atteints d'asthme sévère et non contrôlé *versus* une population d'asthmatiques tous stades confondus (sauf sévères mal contrôlés) *versus* la population générale. Elle retrouvait un coût moyen estimé à 3 564 euros sur 2 ans dans la population générale, 6 418 euros pour 2 ans dans le groupe asthmatique non sévère et mal contrôlé et 14 020 euros pour 2 ans chez les patients atteints d'asthme sévère mal contrôlé (24).

##### 1.4.1 Coût direct

La proportion des consultations de médecine générale liées à l'asthme est estimée à 1,69 % dans une étude nationale multicentrique réalisée entre 2011 et 2012. Dans 38 % des cas une prescription médicamenteuse était réalisée à l'issue de la consultation (25).

L'étude ASTHMAPOP montrait un recours au médecin généraliste pour asthme dans les 12 derniers mois de 68 % et au pneumologue pour 31 % des cas (13).



L'étude de Doz et *al.* retrouvait un montant variant entre 9,7 euros et 36,4 euros par trimestre pour un patient bien à mal contrôlé pour les consultations chez le médecin généraliste (18).

Le coût moyen en consultation médicale (sur une période de 2 ans) chez les patients atteints d'asthme sévère était 30 % plus élevé (+ 147 euros) que chez les patients atteints d'asthme non sévère (24).

Les traitements médicamenteux représentent une importante partie des coûts ambulatoires liés à l'asthme. En France, les dépenses moyennes liées aux traitements médicamenteux de l'asthme s'élèvent entre 70 et 138 euros par trimestre par patient (18,26). Cela représente un coût annuel de 8 milliards d'euros en Europe (27).

En 2015, on dénombrait 62 782 séjours hospitaliers pour asthme, soit un taux brut de 9,5/10 000 habitants (tout âge confondu) (12). En 2020, ce sont un peu plus de 18 000 hospitalisations pour asthme chez l'adulte qui ont été recensées (28). Ce nombre est en diminution depuis le début des années 2000. Il existe cependant des disparités régionales avec une prédominance en Île de France, Guadeloupe, Martinique et à La Réunion.

Enfin, environ 10 000 patients sont hospitalisés chaque année en réanimation pour asthme aigu grave.

L'étude de cohorte CONSTANCE retrouvait un coût moyen des hospitalisations de 719 euros par an. Vingt-trois pourcents des patients avaient été hospitalisés durant l'année précédente, toute cause confondue (23).

3,7 % des patients sévères mal contrôlés et 1,6% des patients de la cohorte « asthmatiques » avaient été hospitalisés pour asthme au moins une fois dans les 2 années précédentes (24). Les coûts d'hospitalisation étaient liés à la gravité de l'asthme et s'étendaient d'environ 600 euros chez les patients classés stade 1-2 de la *Global Initiative for Asthma* (GINA) à plus de 2 300 euros chez les patients classés stade 5 de la GINA (23).

Les données GéoDES (Géo Données Épidémiologiques de Santé), développées par Santé publique France font état de plus de 800 décès en France par asthme en 2017 mais ce nombre est en diminution depuis les années 2000 (28).

### 1.4.2 Coût indirect

Il existe peu de données concernant les coûts indirects liés à l'asthme. Ils sont essentiellement induits par l'absentéisme au travail et les indemnités journalières.

L'étude EUCOAST de 2013 rapporte que les arrêts-maladie représentaient plus de la moitié du coût total de la maladie chez les patients partiellement ou mal contrôlés, soit 197,1 euros et 312,6 euros respectivement par trimestre (18). En Europe, le coût indirect de l'asthme est estimé à 14 milliards d'euros par an (27).

L'asthme est ainsi une maladie fréquente, source de handicap et de dépenses de santé. Ces dernières sont proportionnellement plus élevées chez les patients mal contrôlés. Ces éléments soulignent l'importance du contrôle de l'asthme, par le biais d'une prise en charge adaptée.

## 2. Prise en charge de l'asthme

La Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) et la Société Pédiatrique de Pneumologie et d'Allergologie (SP2A) ont publié en 2021 des recommandations (2). Au niveau international, la GINA publie annuellement des recommandations (5).

Ces recommandations s'articulent selon le même principe :

- Adapter l'environnement et utiliser un traitement afin de contrôler la maladie et un traitement de secours pour les symptômes persistants ou les exacerbations
- Réévaluer fréquemment le contrôle de la maladie
- Intensifier le traitement si le contrôle est insuffisant, réduire la pression thérapeutique si la maladie est bien contrôlée.

### 2.1 Notion de contrôle de l'asthme

L'objectif des traitements est de réduire le retentissement de la maladie. La notion de contrôle de l'asthme correspond à l'évaluation du niveau de manifestation de la maladie à un instant donné chez un patient. Ce contrôle doit être envisagé dans trois dimensions : l'amélioration de la qualité de vie et la réduction du handicap ainsi que la réduction du risque d'événements indésirables (exacerbations sévères, obstruction bronchique persistante, effets indésirables des traitements).

L'intensité des symptômes doit être évaluée de façon régulière (2). Cette évaluation se base sur la fréquence des symptômes rapportés par le patient au cours des 4 dernières semaines, tant diurnes que nocturnes, la limitation des activités quotidiennes, ou le recours au traitement de secours. La GINA propose un outil d'évaluation utilisable rapidement en consultation (**tableau 1**) (5).

<b>Dans les 4 semaines précédentes, le patient a-t-il :</b>		Contrôle optimal	Contrôle partiel	Non contrôlé
- des symptômes diurnes d'asthme plus de 2 fois par semaine ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Aucun	1 ou 2	3 ou 4
- un réveil nocturne dû à l'asthme ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>			
- utilisé un BDCA plus de deux fois par semaines ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>			
- limité son activité à cause de l'asthme	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>			

**Tableau 1 :** Contrôle de l'asthme d'après l'évaluation des symptômes (5)

Une évaluation plus précise du contrôle de l'asthme peut être réalisée à l'aide de scores dédiés, pour lesquels une bonne corrélation avec les données cliniques a été démontrée. Ces scores quantitatifs, initialement introduits pour des essais cliniques, permettent de suivre la progression de l'état de santé du patient au gré des modifications des traitements.

*L'Asthma Control Test* (ACT) est composé de 4 questions qui évaluent les symptômes et d'une question d'auto-évaluation du contrôle, et ce, sur les quatre dernières semaines. Il permet d'établir un score entre 5 et 25. L'asthme est ainsi considéré comme contrôlé pour un score entre 20 et 25, partiellement contrôlé entre 16 et 19 et non contrôlé entre 5 et 15. Une différence cliniquement significative est admise pour une différence d'au moins 3 points (29). *L'Asthma Control Questionnaire* (ACQ) est une autre option validée. Seuls ces deux scores sont repris dans les recommandations de la SPLF pour évaluer l'effet des traitements (2).

Des échelles spécifiques et validées ont été développées pour essayer de quantifier le handicap lié à l'asthme. *L'Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ) a été validé chez les patients de 17 à 70 ans pour mesurer les problèmes fonctionnels liés à l'asthme selon 4 sphères : physique, émotionnelle, sociale et professionnelle (30). Il se compose d'une série de 32 questions. Pour chaque item, une réponse sur 7 points est proposée, le score final étant la moyenne. Une variation de 0,5 point de ce score est considérée comme cliniquement significative. Sa durée de mise en œuvre en fait un outil utilisé dans les essais cliniques mais peu utilisable en consultation. Une version alternative, le mini-AQLQ est ainsi réalisable en 4 – 5 minutes, avec le même seuil de significativité (31).

D'après la GINA, les principaux facteurs de risque d'exacerbation à rechercher et à améliorer sont (5) :

- Un mauvais contrôle des symptômes
- Une augmentation du recours aux BDCA
- Une baisse de certains paramètres spirométriques
- L'exposition environnementale : tabagisme, pollution, allergènes
- Les comorbidités : obésité, sinusite chronique, Reflux Gastro-Œsophagien (RGO)
- La grossesse
- L'existence de marqueurs inflammatoires : hyperéosinophilie sanguine ou dans les crachats, augmentation de la Fraction expirée du monoxyde d'azote (FeNO)
- L'existence d'exacerbations sévères dans les 12 derniers mois ou ayant nécessité une prise en charge réanimatoire.

Ces recommandations mettent en lumière que les éléments cliniques sont prépondérants dans l'évaluation du contrôle de l'asthme. Par ailleurs, ces données sont mal corrélées aux mesures spirométriques (32). Dans cette perspective, les essais visant à valider une stratégie thérapeutique devraient intégrer des critères d'évaluation direct comme le nombre d'exacerbation, l'intensité des symptômes ou la qualité de vie.

## 2.2 Les mesures non-pharmacologiques

Les principaux facteurs de risque liés au fardeau de l'asthme sont l'obésité, le tabagisme et les facteurs environnementaux professionnels. Ils peuvent également conduire à des difficultés de contrôle et sont fréquents dans les asthmes « difficiles à traiter » ou sévères.

L'asthme est plus fréquent chez les patients obèses et son contrôle est plus difficile (33,34). D'après le GBD, ce facteur de risque contribue le plus à l'altération de la qualité de vie, à hauteur de 18 % des DALYs liées à l'asthme (35). Inversement une perte de poids, secondaire à un régime ou à une chirurgie bariatrique, permet d'améliorer le contrôle de l'asthme, la qualité de vie et de réduire le recours au traitement de crise (36). Le traitement des comorbidités communes, tels que le Syndrome d'apnée d'obstructive du sommeil (SAOS) ou le RGO, doit être envisagé (37).

Le tabagisme est responsable d'environ 10 % des DALYs liées à l'asthme (35). Le sevrage tabagique permet une amélioration du contrôle de l'asthme et de limiter les risques

d'exacerbation (38). Le tabagisme passif est le principal polluant intérieur et augmente le risque d'asthme (39). L'utilisation de la cigarette électronique semble également être associée à une augmentation de l'incidence de l'asthme par rapport à une population de non-fumeurs (40).

L'activité professionnelle peut exposer à des allergènes ou à des agents irritants respiratoires. Ces substances peuvent alors contribuer au développement d'un asthme ou aggraver un asthme déjà existant. Les interventions permettant de soustraire les patients à ces agents (ou à défaut les réduire) sont à envisager (41). Maintenir ces expositions peut conduire à des exacerbations de sévérités croissantes et à une dégradation progressive des capacités respiratoires (5,41).

Une enquête allergologique est recommandée lors du diagnostic d'asthme (2,42). Il est en effet observé que les visites aux urgences et les hospitalisations sont plus fréquentes chez les patients asthmatiques sensibilisés et exposés à des niveaux élevés d'allergènes (43). La prise en compte de ces allergies passe avant tout par l'éviction des allergènes, dans la mesure du possible. L'immunothérapie allergénique peut également constituer une option dans certains cas.

## 2.3 Traitements pharmacologiques disponibles

### 2.3.1 Les bronchodilatateurs

Les  $\beta$ 2-agonistes sont des bronchodilatateurs puissants. Leurs formes inhalées sont à distinguer selon leur durée d'action soit courte (BDCA), soit longue (BDLA). Le **tableau 2** regroupe les principaux  $\beta$ 2-agonistes inhalés utilisés en pratique clinique et leurs propriétés pharmacocinétiques (44).

$\beta$ 2-agoniste	Délai d'action (minutes)	Durée de la bronchodilatation (heures)	Forme
Salbutamol/Albuterol <sup>°</sup>	3	4-6	Aérosol, poudre sèche
Terbutaline <sup>°</sup>	3	4-6	Aérosol, poudre sèche
Formotérol*	3	12	Aérosol, poudre sèche
Salmétérol*	10-15	12	Aérosol, poudre sèche
Indacatérol*	3-5	24	Poudre sèche
Vilantérol*	10-15	24	Poudre sèche

<sup>°</sup>BDCA \*BDLA

**Tableau 2 :** Caractéristiques pharmacologiques et galéniques des  $\beta$  2-agonistes inhalés disponibles, d'après (45)

Compte tenu de leur efficacité rapide et de leur bonne tolérance, les BDCA constituent un traitement de secours de premier choix. Ils permettent une amélioration rapide des symptômes (5). Le délai d'action rapide du formotérol en fait également une option viable comme traitement de secours (45).

L'utilisation des BDLA en monothérapie dans l'asthme n'est pas recommandée du fait d'un surcroît du risque d'exacerbation (46). En association avec un CSI, ces molécules sont largement utilisées pour les asthmes non contrôlés par un CSI seul.

Les anticholinergiques inhalés d'action rapide ne sont pas recommandés en première intention comme traitements de secours dans l'asthme du fait d'un délai d'action supérieur aux BDLA (5).

### 2.3.2 Les corticostéroïdes inhalés (CSI)

Introduits dans les années 1970, les corticostéroïdes inhalés ont complètement modifié le traitement de l'asthme. Leur prescription a permis de réduire efficacement les effets indésirables de la corticothérapie systémique au long cours tout en assurant un meilleur contrôle des symptômes et des exacerbations (47–49).

De fait, l'utilisation de CSI à faible dose permet le contrôle de l'asthme dans 90 % des cas, les plus prévalents en médecine générale (50,51). Plusieurs molécules sont disponibles en France (**tableau 3**). Si les recommandations n'attribuent pas d'efficacité supérieure à l'une ou l'autre des molécules, elles précisent les posologies pour lesquelles un effet clinique équivalent est attendu (**tableau 3**). Du point de vue de la pharmacocinétique, la SPLF relève toutefois que les doses faibles et moyennes du budésonide et ciclesonide peuvent s'administrer une fois par jour à l'opposé des autres CSI (2).

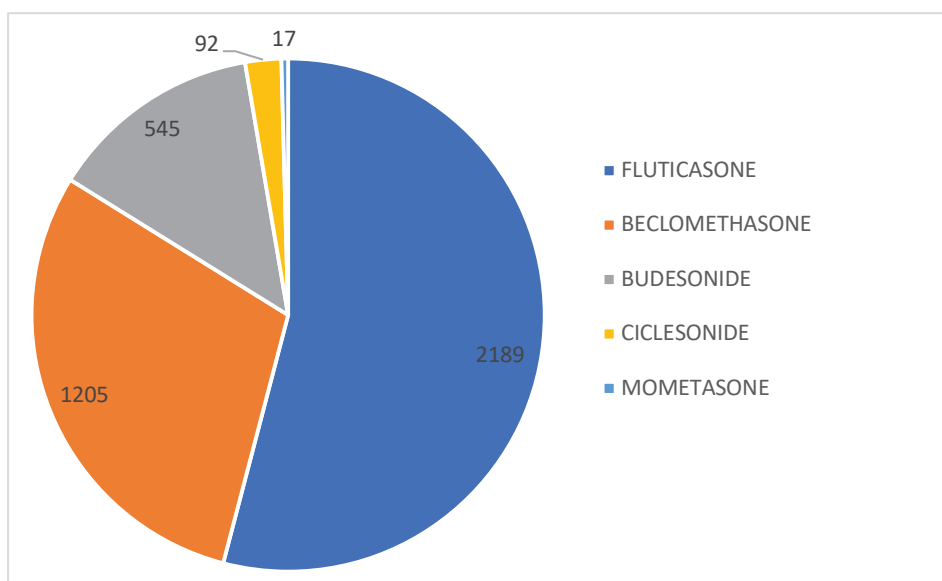
En µg/jour	Dose faible	Dose moyenne	Dose forte	Forme
<b>Béclométhasone</b>	200-500	> 500-1000	> 1000	pMDI / DPI
<b>Béclométhasone</b>	100-200	> 200-400	> 400	pMDI / BA-pMDI particules extra-fines
<b>Budésonide</b>	200-400	> 400-800	> 800	DPI
<b>Ciclésonide</b>	80-160	> 160-320	> 320	pMDI particules extrafines
<b>Fluticasone (furoate)</b>	100		> 200	pMDI / DPI
<b>Fluticasone (propionate)</b>	100-250	> 250-500	> 500	pMDI / DPI
<b>Mométasone</b>	200-400		> 400	pMDI

*BA-pMDI : aérosol doseur pressurisé auto-déclenché ; pMDI : aérosol doseur pressurisé ; DPI : inhalateur de poudre sèche*

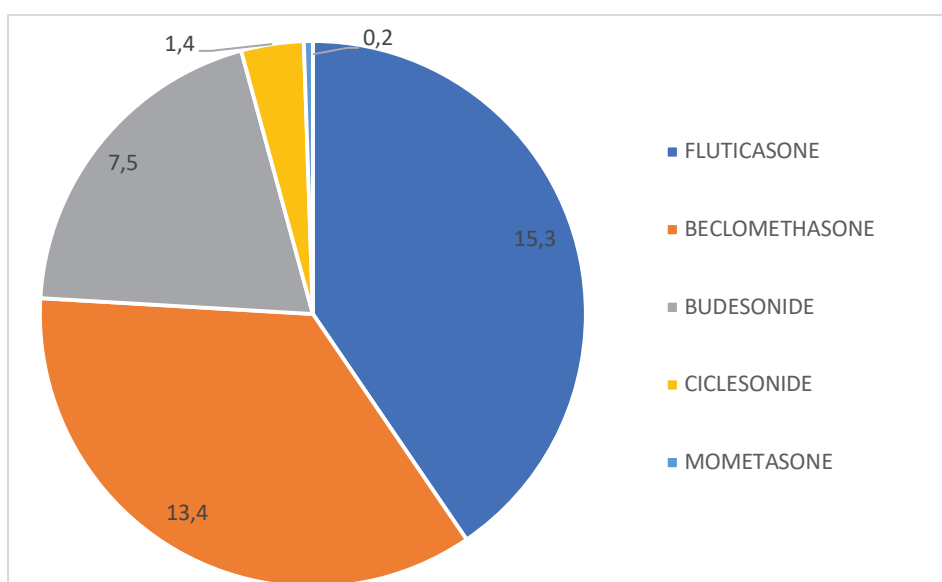
**Tableau 3 :** Équivalence des doses de CSI (5,52)

Selon la SPLF le profil de sécurité des traitements serait équivalent à efficacité comparable. Les CSI exposent habituellement peu aux effets indésirables systémiques de la corticothérapie au long cours : ostéoporose, syndrome de Cushing, glaucome cortisonique et cataracte, insuffisance surrénalienne. Les patients les plus à risque sont ceux pour lesquels de fortes doses prolongées sont nécessaires au contrôle de l'asthme, ou prenant un inhibiteur du cytochrome P450. Les effets locaux spécifiques au CSI sont la survenue d'une candidose oropharyngée et la dysphonie. Le principal facteur de risque est une mauvaise technique de prise (53).

Les CSI les plus prescrits en ambulatoire en France, après exclusion des formes nébulisées, sont la fluticasone et la béclométhasone. En 2021, la Caisse Nationale d'Assurance Maladie a remboursé 2,2 M de boîtes de fluticasone et 1,2 M de boîtes de béclométhasone (**figure 1**), soit respectivement 54 % et 30 % du nombre total de boîtes de CSI remboursées. Le coût s'élevait à 15,3 M€ et 13,4 M€ respectivement (**figure 2**) (54).



**Figure 1 :** Nombres de boîtes vendues en 2021 pour les différents corticostéroïdes inhalés, en milliers de boîtes (54)



**Figure 2 :** Coût total du remboursement des différents corticostéroïdes inhalés vendus en 2021, en millions d'euros (54)

La très nette prédominance de la fluticasone et de la béclométhasone nous incite à évaluer plus spécifiquement leur efficacité.

### 2.3.3 Les anti-leucotriènes

Le montelukast est un traitement oral qui dispose d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France comme complément d'un traitement inhalé ou en prévention de l'asthme



d'effort et est présenté dans les recommandations comme une alternative pour les asthmes légers et modérés (2).

#### 2.3.4 Les traitements de l'asthme sévère

Dans une stratégie déterminée par le pneumologue, d'autres traitements peuvent être proposés en cas d'asthme sévère :

- L'adjonction d'azithromycine
- L'utilisation de biothérapies basées sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux adaptés à des caractéristiques phénotypiques particulières
- La thermoplastie bronchique
- La corticothérapie orale prolongée à faible dose

### 2.4 Stratégie thérapeutique

Les recommandations internationales et françaises proposent des stratégies reposant sur le même principe. Le contrôle de l'asthme est obtenu par un traitement de fond et les symptômes résiduels ou les exacerbations sont traités par un traitement de secours (2,5). La pression thérapeutique nécessaire au contrôle de l'asthme définit le palier du traitement qui reflète la sévérité. Le **tableau 4** résume ces propositions et les différences entre les recommandations de la GINA et de la SPLF.

#### 2.4.1 Paliers 1 et 2

Le schéma thérapeutique historique a longtemps consisté en l'administration d'un BDCA en cas de symptômes pour les asthmes les plus légers intermittents (palier 1) en association avec un CSI faible dose pris quotidiennement en cas de persistance des symptômes (palier 2). Cependant, ce schéma historique commence à être remplacé par l'utilisation d'une association fixe de « CSI-formotérol » à la demande. Toutefois, pour la SPLF, l'utilisation d'un CSI seul en traitement de fond reste la stratégie de premier choix par rapport à la prise d'une association « CSI-formotérol » à la demande qui se révèle être une nouvelle option possible (2). Cette position repose sur les constats suivants :

- Le score de contrôle de l'asthme (ACQ-5) est légèrement inférieur dans le groupe CSI faible dose (55)
- L'association budésonide-formotérol ne dispose pas d'AMM pour l'utilisation en traitement de secours en France

- Il n'y a pas de différence dans la survenue d'effets indésirables liés aux traitements dans les différents groupes
- Les stratégies récentes reposent sur des études concernant des patients palier 2 de la GINA (55,56). La preuve de l'efficacité des traitements pour les patients du palier 1 est obtenue par extrapolations de ces résultats
- Il n'existe à l'heure actuelle pas de données sur la prévention du remodelage bronchique et la dégradation des paramètres spirométriques à long terme avec les stratégies « CSI-formotérol » à la demande

La GINA place plutôt en première intention l'utilisation d'une association « CSI-formotérol » à la demande pour le traitement des asthmes paliers 1 et 2. Les arguments rapportés en faveur de cette stratégie sont les suivants :

- Les BDCA ne devraient pas être prescrits en monothérapie du fait du risque accru d'exacerbation, contrairement aux recommandations antérieures pour le palier 1. D'une part, l'existence de symptômes d'asthme est en effet en soi un marqueur du risque d'exacerbation et justifie le recours aux CSI. D'autre part le recours régulier aux BDCA favorise l'hyperréactivité bronchique, l'inflammation des voies aériennes et réduit la réponse aux bronchodilatateurs
- L'utilisation intermittente de CSI permet théoriquement de réduire l'exposition aux effets indésirables de la corticothérapie prolongée
- L'observance d'un traitement à la demande est généralement meilleure qu'un traitement quotidien, notamment chez les patients n'ayant que des symptômes intermittents
- Le formotérol présente un délai d'action comparable aux BDCA
- Les études SYGMA 1 (56), SYGMA 2 (55) et Novel START (57) démontrent que les stratégies « budésonide-formotérol à la demande » et « CSI en continu à faible dose » présentent une efficacité équivalente en termes de prévention des exacerbations sévères. L'étude PRACTICAL, réalisée en ouvert mais dans des conditions plus proches de la vie réelle, rapporte une efficacité supérieure de l'association « budésonide-formotérol à la demande » par rapport à « budésonide quotidien » (58).

L'utilisation systématique d'un CSI faible dose en cas d'utilisation d'un BDCA est également une option proposée. Cette stratégie permet de limiter le risque d'exacerbations (59).

Concernant l'asthme d'effort, la GINA relève qu'il est possible d'utiliser l'association budésonide-formotérol à titre préventif avant l'exercice. L'efficacité sur des données spirométriques de cette association semble équivalente à celle de la stratégie « CSI faible dose régulier + BDCA à la demande » et supérieure à « BDCA à la demande » (60).

Dans ces deux stratégies thérapeutiques, l'utilisation d'un CSI reste centrale et l'évaluation de leur efficacité clinique est indispensable.

L'utilisation d'un anti-leucotriène est également une option de traitement pour le palier 2 dans les deux recommandations. Cette solution est toutefois moins performante que les CSI en termes de prévention du risque d'exacerbation (61).

#### 2.4.2 Paliers 3 et 4

Une intensification du traitement est proposée aux patients insuffisamment contrôlés. Les recommandations de la SPLF et de la GINA préconisent l'usage d'une association CSI-BDLA en traitement de fond (**tableau 4**). Pour les deux guides, l'augmentation de la dose de CSI est également une option à une association. Ces deux approches semblent équivalentes pour prévenir les exacerbations mais l'utilisation d'une association est plus efficace pour réduire les symptômes (62). Le traitement de secours peut reposer soit sur un BDCA seul soit sur une association « CSI-formotérol ».

		Palier 1	Palier 2	Palier 3	Palier 4	Palier 5
<b>SPLF</b> 1 <sup>er</sup> choix	Traitement de contrôle		Faible dose CSI <u>OU</u> CSI-formotérol à la demande	Faible dose CSI-BDLA	Moyenne dose CSI-BDLA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CSI forte dose-BDLA</li> <li>• Ajout tiotropium</li> <li>• Ajout anti IgE ou antiIL5/IL5R</li> <li>• Azithromycine</li> <li>• Thermoplastie</li> </ul>
	Traitement de secours	BDCA OU CSI-formotérol à la demande				
<b>GINA</b> 1 <sup>er</sup> choix	Traitement de contrôle	Faible dose CSI-formotérol à la demande		Faible dose CSI-formotérol	Moyenne dose CSI-formotérol	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rajouter tiotropium</li> <li>• Forte dose CSI-formotérol</li> <li>• Anti-IgE, antiIL5/5R, anti IL4R, antiTSLP</li> </ul>
	Traitement de secours	Faible dose CSI-formotérol à la demande				

Anti IgE : Anti Immunoglobulines de type E ; Anti IL4R : Anticorps anti récepteur de l'interleukine 4 ; AntiIL5/IL5r : Anti Interleukine 5/récepteur de l'interleukine 5 ; AntiTSLP : Anticorps anti lymphopoïétine stromale thymique ; CSI : Corticostéroïdes inhalés ; BDCA : Bronchodilatateur de Courte durée d'Action ; BDLA : Bronchodilatateur de Longue Durée d'Action ; GINA : Global Initiative for Asthma ; SPLF : Société de Pneumologie de Langue Française

**Tableau 4 :** Comparaison des stratégies thérapeutiques proposées par la GINA et la SPLF

### 2.4.3 Le traitement de l'asthme doit être révisé régulièrement

La notion de désescalade thérapeutique permet de prendre en compte le risque d'effet indésirable lié à l'utilisation régulière des traitements, notamment des CSI. Le coût supporté par l'assurance maladie est également un facteur incitant à la recherche de la dose minimale. La GINA recommande donc des réévaluations rapprochées tous les 1 à 3 mois au début du traitement, puis tous les 3 à 12 mois (5). En l'absence de symptômes et d'exacerbation, il est licite de réduire la dose de CSI progressivement ou d'arrêter le BDLA (2).

Cette stratégie d'intensification ou de désescalade repose donc avant tout sur des critères cliniques et finalement peu sur des résultats de spirométrie. Il paraît donc important de s'assurer que les CSI, dont la place reste centrale dans le traitement de l'asthme, ont bien fait la preuve de leur efficacité pour améliorer ces paramètres.

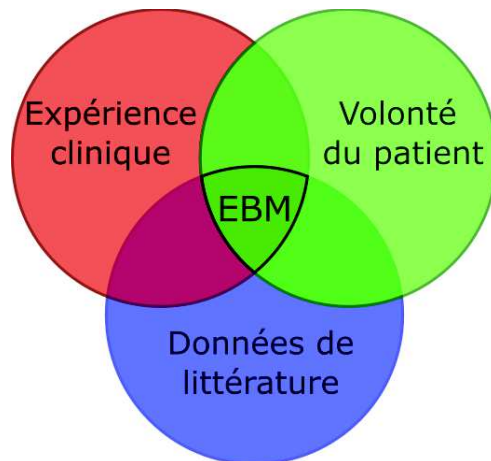
## 3. Nécessité d'une preuve clinique de l'efficacité des CSI dans l'asthme

### 3.1 REB (Reconstruire l'Evidence Based) : Une méthode au service de la pratique clinique

#### 3.1.1 *L'Evidence-Based Medicine* : EBM

Initialement à destination des étudiants, cette méthode de raisonnement est devenue une méthode pour les praticiens. Le terme développé par le médecin canadien Gordon Guyatt est apparu dans la littérature scientifique au début des années 1990. L'EBM est définie comme « l'utilisation consciencieuse, explicite et judicieuse des meilleures preuves actuelles dans la prise de décisions concernant les soins de chaque patient » (63).

La pratique de la médecine fondée sur les preuves signifie l'intégration de l'expertise clinique individuelle avec les meilleures preuves cliniques externes disponibles issues de la recherche systématique (63). La décision médicale doit donc se baser à la fois sur les données de la science, sur l'expérience clinique et sur les préférences du patient (**figure 3**).



**Figure 3 :** Prise de décision selon l'EBM

Pour arriver à cette décision, cette méthode se déroule en quatre étapes (64) :

- La formulation d'une question claire et précise à partir du problème médical
- La recherche dans la littérature des articles les plus pertinents
- L'évaluation de la fiabilité et de l'applicabilité des conclusions extraites des articles retenus et la pertinence clinique
- L'intégration des conclusions retenues pour répondre à la question initiale

Cette procédure sera à répéter pour chaque prise de décision clinique.

Pour évaluer le niveau de preuve d'une étude, la HAS a édité des grades de recommandations allant de C (faible niveau de preuve) à A (preuve scientifique) (65).

Ce sont les essais contrôlés randomisés et les méta-analyses qui apportent les preuves les plus robustes.

### 3.1.2 Remise en cause de l'EBM

Cependant, cette démarche commence à faire l'objet de quelques critiques. Tout d'abord cette démarche rationnelle s'appuie sur une connaissance approfondie des données scientifiques. Cependant, leur connaissance détaillée et exhaustive paraît difficile à réaliser (66,67). Aussi un premier niveau de synthèse, plus accessible aux praticiens a été mis en œuvre : les recommandations. Toutefois, ces dernières se fondent le plus souvent sur des essais cliniques exclusivement et font l'impasse sur d'autres éléments tels que les préférences et le vécu des patients (68). De plus, des analyses de ces recommandations montrent qu'elles reposent parfois sur des études de faible niveau de preuve, sans toujours le

mentionner (69,70). Il paraît donc nécessaire de proposer d'autres outils, plus synthétiques et qui décrivent le niveau de preuve disponible ainsi que les bénéfices et les risques attendus.

Par ailleurs, dans un contexte d'enjeux financiers, des biais peuvent conduire à des conclusions erronées, même pour des essais d'apparente bonne qualité (71). Le choix du critère d'évaluation doit par exemple être cliniquement pertinent. Une étude portant sur 400 revues de la littérature a montré que seuls 8 % des traitements ont démontré une efficacité clinique sur des critères jugés comme importants pour les patients avec un haut niveau de preuve (72). L'exemple de l'utilisation de la metformine dans le diabète de type 2 peut être cité car si des études montrent une baisse de l'hémoglobine glyquée par rapport à un placebo, la preuve de la baisse de la mortalité n'a jamais été faite (73). L'utilisation de critères de substitution doit donc être interprétée avec prudence et remplacée par des critères cliniques : réduction de la morbi-mortalité, réduction cliniquement significative d'un symptôme, *etc.*

Un autre biais retrouvé dans certains essais cliniques est lié à une interprétation erronée du résultat statistique. On parle de « spins » qui décrivent des situations où un résultat est statistiquement non significatif mais est décrit comme positif (74). Cette tendance s'explique d'une part par les intérêts financiers des industriels qui financent les recherches et d'autre part, par les revues et les auteurs qui peuvent y voir un fort potentiel de citations (74). La lecture des seuls résumés et conclusions ne garantissent donc pas au lecteur une information impartiale sur la réalité des données obtenues. En 2019, une revue d'essais cliniques randomisés dont le critère de jugement principal n'était pas significatif retrouvait ainsi que 54 articles sur 93 (57 %) présentaient un « spin » dans le résumé et 50 dans la conclusion (54 %) (75). Les principales stratégies mises en œuvre consistent à conclure sur des critères secondaires ou des résultats d'analyse en sous-groupe. Ainsi la multiplication des analyses statistiques doit être maîtrisée pour limiter le risque d'erreur de type I, par des méthodes d'ajustement statistique et en pré-spécifiant les critères de jugement.

Enfin, les biais de publications désignent la tendance à publier davantage les résultats positifs que ceux ne démontrant pas l'efficacité. Cette différence contribue à surreprésenter les données favorables au traitement dans les méta-analyses.

En réaction à certaines de ces remarques, Heneghan et *al.* a publié en 2017 un article où il préconise de s'appuyer sur des preuves formelles, reproductibles, pertinentes et accessibles

pour produire des recommandations fiables (76). Elles doivent ainsi permettre de diminuer les biais et les conflits d'intérêts, en s'assurant notamment que la réglementation en lien avec les médicaments est transparente et indépendante. Ces références doivent servir de support aux professionnels de santé, aux décideurs politiques et aux patients afin de faire *in fine* un choix éclairé.

Or pour les médecins généralistes, comme pour les patients, il n'existe pas de base de données référençant l'effet attendu d'un traitement pour une situation clinique précise. C'est dans ce contexte qu'est apparu le projet *Rebuild Evidence-based* (ou Reconstruire l'*Evidence-based*, REB) (71).

### 3.1.3 Objectif du projet REB

Ce projet, coordonné par le Collège National des Généralistes Enseignants (CNGE), vise à une meilleure connaissance des effets attendus pour les traitements d'intérêt en médecine générale.

Dans ce cadre, une méthode a été développée afin de faciliter l'accès et l'interprétation de données issues de la littérature scientifique pour les médecins. Au terme d'une démarche standardisée, les données issues d'essais contrôlés randomisés (ECR) et de méta-analyses d'ECR sont analysées (71). Une sélection stricte des études basée sur l'analyse systématique des biais doit permettre d'aboutir à une preuve de qualité, si elle existe.

Plusieurs essais REB ont été menés, dans le cadre de thèses de médecine générale notamment.

Un travail concernant l'efficacité des antiacides à base d'alginates dans le reflux, semble montrer un effet bénéfique sur les symptômes de reflux, sans qu'une méta-analyse n'ait pu être réalisée, devant une faible quantité de preuves (77). Des travaux ont montré l'absence d'études de bonne qualité évaluant l'efficacité des benzodiazépines dans l'insomnie (78–82).

Une étude réalisée en 2017 concluait à l'absence de haut niveau de preuves pour l'ensemble des molécules antispasmodiques musculotropes prescrites en France (83). Dans une évaluation de l'efficacité de l'acétylleucine dans les vertiges et les étourdissements, les auteurs n'avaient trouvé aucune étude contrôlée randomisée répondant à la question (84). L'application de cette stratégie aux antihypertenseurs de la famille des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II a au contraire permis de démontrer les bénéfices en termes de réduction de la mortalité cardio-vasculaire (85). Des



fiches synthétiques réalisées à partir de ces résultats éclairent prescripteurs et patients sur les bénéfices et les risques propres à ces molécules.

Nous appliquons dans ce travail cette démarche aux traitements de fond de l'asthme. Le choix des molécules à étudier s'est porté sur les CSI les plus prescrits c'est-à-dire la fluticasone et la bécloéthasone.

Un autre travail de thèse réalisé de façon concomitante s'intéresse aux BDCA : salbutamol et terbutaline.

### 3.2 Données de la littérature disponibles pour la fluticasone

La fluticasone est apparue après la bécloéthasone et de nombreux articles évaluent son efficacité dans l'asthme. Cependant, beaucoup de ces études s'intéressent à des critères paracliniques tels que le VEMS ou le *peak flow* (86). Ces critères sont le plus souvent des critères de jugement principaux. Peu d'études se penchent sur des critères cliniques. Aussi, nous pouvons noter que les populations étudiées regroupent à la fois des adolescents, des adultes et des personnes plus âgées, sans analyse en sous-groupe. Or, nous savons que la population âgée présente des caractéristiques différentes concernant l'asthme, que cela soit du point de vue de la physiopathologie, des symptômes, des traitements, de la sévérité ou des comorbidités associées (87–89).

De plus, il existe de nombreuses études s'intéressant à des données de pharmacodynamie comme par exemple la fonction surrénalienne avec mesure du cortisol plasmatique (90–92) qui ne sont pas des critères pertinents concernant l'efficacité clinique du traitement. C'est également le cas des études qui évaluent l'effet anti-inflammatoire de la fluticasone par l'analyse de biopsies ou de lavage bronchoalvéolaire (93).

Une revue Cochrane a été réalisée en 2008, comparant la fluticasone au placebo, par l'intermédiaire de 86 études (94). Le critère de jugement principal s'intéressait aux données de spirométrie. L'utilisation de BDCA était l'un des critères de jugement secondaire. Les résultats étaient en faveur de la fluticasone, quelle que soit la dose pour le critère de recours aux BDCA. Cependant, les données sont anciennes car l'étude a été publiée il y a 15 ans. Les populations adultes étudiées regroupaient des patients âgés de 12 à plus de 65 ans et les comorbidités respiratoires n'étaient pas toujours exclues dans les études sélectionnées. Enfin, une méta-analyse de 2022 s'est intéressé à la réponse dose-effet de la fluticasone, et

également à l'efficacité *versus* placebo. Cependant, il n'y avait pas d'analyse systématique des biais sur les critères cliniques et le critère de jugement principal était le VEMS (95).

Dans ce contexte, il semble donc nécessaire de réaliser une revue de la littérature s'intéressant à des critères cliniques, utilisables en pratique quotidienne de médecine générale, et non pas des données de spirométrie.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité clinique de la fluticasone chez le patient atteint d'asthme, âgé de 16 à 65 ans.

# MATÉRIEL ET MÉTHODES

---

Revue systématique de littérature avec possibilité de méta-analyse réalisée selon les critères PRISMA 2020 (**cf. Annexe 1**).

Cette étude s'inscrit dans le cadre du projet REB. Le protocole REB n'ayant pas été validé au début de l'étude, des divergences existent avec la méthode rapportée dans le protocole REB (71).

Cette revue n'a pas fait l'objet d'un enregistrement.

## 1. Sources de données

Une première collection des données a été réalisée sur les bases de données MedLine® via PubMed® et Cochrane Library® le 21/10/2020 et sur Embase® le 02/12/2020. Une recherche supplémentaire sur les bases MedLine® et Cochrane® a été réalisée le 18/04/2023 pour compléter les données qui auraient pu être publiées entre la recherche initiale et la rédaction du manuscrit.

## 2. Stratégie de recherche

### 2.1 Équations de recherche

Les équations de recherches ont été formulées de sorte à rechercher les articles incluant dans leur contenu :

- Le nom de la molécule : « fluticasone »
- Le nom « *asthma* » ou « asthme »

Les termes Mesh n'ont pas été utilisés afin de ne pas méconnaître les articles les plus anciens non référencés dans ce système.

L'équation de recherche utilisée dans les moteurs de recherche PubMed® a été :

- *“Fluticason\*” AND “asthm\*” AND “randomized controlled trial”*

L'équation de recherche utilisée dans Cochrane Library<sup>®</sup> a été :

- "Fluticasone" AND "asthma" AND "randomized controlled trial"

Un minimum de filtres a été utilisé sur les résultats issus de cette recherche pour obtenir une collection exhaustive des articles :

- Sur Cochrane Library<sup>®</sup> : filtre « *Trials* »
- Sur PubMed<sup>®</sup>: filtres « *Clinical Trial* » et « *Randomized Controlled Trial* »

La recherche sur la base Embase<sup>®</sup> a nécessité la rédaction d'une équation de recherche à l'aide d'une syntaxe adaptée (**cf. annexe 2**). Cette extraction des données a été réalisée par le service de documentation de l'Université de Rouen.

## 2.2 Critères d'éligibilité

Les critères d'inclusion des études dans la revue de littérature ont été :

- Essais cliniques randomisés contre placebo en double ou simple aveugle
- Études évaluant l'efficacité de la fluticasone en monothérapie uniquement
- Études ayant inclus des patients :
  - Avec d'asthme diagnostiqué sur des critères cliniques et/ou paracliniques
  - Âgés de 16 à 65 ans
- Articles en français ou en anglais

Les critères d'exclusion ont été :

- Administration par des dispositifs d'inhalation non disponibles en soins ambulatoires (nébulisation, formulation sous forme de nano-particules), formes per os
- Autres types d'études : pharmacocinétiques, méta-analyses
- Études ne rapportant aucun critère de jugement clinique
- Existence de comorbidités respiratoires (BPCO)

Les méta-analyses n'ont pas été incluses dans la revue de littérature mais ont été relues séparément pour inclure les articles qui n'auraient pas été pris en compte dans la recherche documentaire.

### 3. Sélection des études

Une fois l'extraction réalisée sous format CSV (*Comma-separated Values*) pour chacune des trois bases, les données ont été colligées dans des tableaux Excel® avec pour chaque référence le nom du premier auteur, l'année de publication, le nom de l'étude et un numéro d'identification unique. Ce numéro d'identification a permis d'éliminer les doublons présents.

Une fois cette fusion opérée, il a été convenu que 400 références (environ 25 % du total des références) seraient traitées en double lecture pour vérifier les critères d'inclusion. En cas de discordance, un troisième relecteur devrait permettre d'inclure ou non l'étude en question. Il a été convenu a priori qu'en cas d'adéquation > 80 % entre les deux relecteurs, les autres références seraient traitées en simple lecture. Les références ont été classées par ordre chronologique, le panel de 400 références a été réparti en quatre blocs de 100 sur l'ensemble des données afin d'essayer d'être le plus représentatif possible.

La sélection des articles s'est faite à la lecture des titres, puis des résumés et enfin, à la lecture intégrale de l'article ce qui a permis d'inclure ou non la référence.

Pour les articles dont le contenu n'était pas disponible, les auteurs dont les coordonnées étaient disponibles ont été contactés par courriel.

Les études présentes dans les revues de littérature retrouvées lors de la sélection des articles ont été évaluées. Celles qui respectaient nos critères d'inclusion ont été rajoutés à notre étude.

### 4. Critères de jugement

Les critères de jugement étudiés dans l'étude devaient présenter un intérêt clinique et relever des critères primaires ou secondaires :

- Score de symptômes validé : ACT, ACQ
- Mesure de la qualité de vie : DALYs, AQLQ
- Consommation de traitement de secours : BDCA, recours à une corticothérapie orale
- Nombre d'exacerbations
- Nombre d'hospitalisations, mortalité

L'extraction de ces données a été réalisée en simple lecture.

## 5. Évaluation du risque de biais

Conformément aux préconisations du protocole REB, seuls les articles présentant un faible risque de biais devaient être inclus dans l'analyse finale. Cette analyse des biais a été réalisée avec l'outil d'analyse « *A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* » proposé par Cochrane Methods (96). Pour les essais en *cross-over*, l'outil « Rob2 for cross-over trial » a été utilisé. Lorsque plusieurs critères cliniques pertinents ont été retenus dans une étude, l'analyse des biais a été effectuée pour chacun d'eux.

L'évaluation des biais a été réalisée en double aveugle par deux évaluateurs. En cas de désaccord, un consensus était recherché. En cas d'absence de consensus, un troisième relecteur a permis d'arbitrer la décision.

L'analyse des biais portait sur 5 domaines (6 pour les études en *cross-over*)

- D1 : processus de randomisation
- S : pour les essais en *cross-over*, risque de biais spécifiques à ces études (groupes déséquilibrés avec un risque d'effet de période)
- D2 : écarts par rapport aux interventions prévues
- D3 : gestion des données manquantes
- D4 : mesure du critère de jugement
- D5 : interprétation des résultats

Chaque domaine permettait d'estimer un niveau de risque de biais entre « Faible », « Intermédiaire » et « Haut ».

Puis une évaluation du risque global de biais était finalement proposée entre « Bas », « Intermédiaire » et « Haut » en se fondant sur l'évaluation de chaque domaine.

## 6. Analyses

### 6.1 Analyse qualitative

Une synthèse qualitative des résultats a été réalisée selon les critères PRISMA (97).

## 6.2 Analyse statistique

Conformément au protocole REB (71), une méta-analyse ne pouvait être réalisée que si au moins deux études avec un risque global de biais « Faible » étaient disponibles. Cette évaluation était faite pour chaque critère de jugement indépendamment. Les autres facteurs intervenant dans le choix de faire une méta-analyse étaient :

- Populations étudiées comparables (données démographiques, gravité de l'asthme, exposition aux facteurs de risque)
- Posologie comparable
- Équivalence du critère de jugement

## 7. Dimension éthique

Il n'a pas été nécessaire d'obtenir l'accord d'un comité d'éthique pour la réalisation de cette étude.

Cette étude ne bénéficie d'aucun soutien de firme pharmaceutique. Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt à déclarer.

# RÉSULTATS

---

## 1. Recherche bibliographique

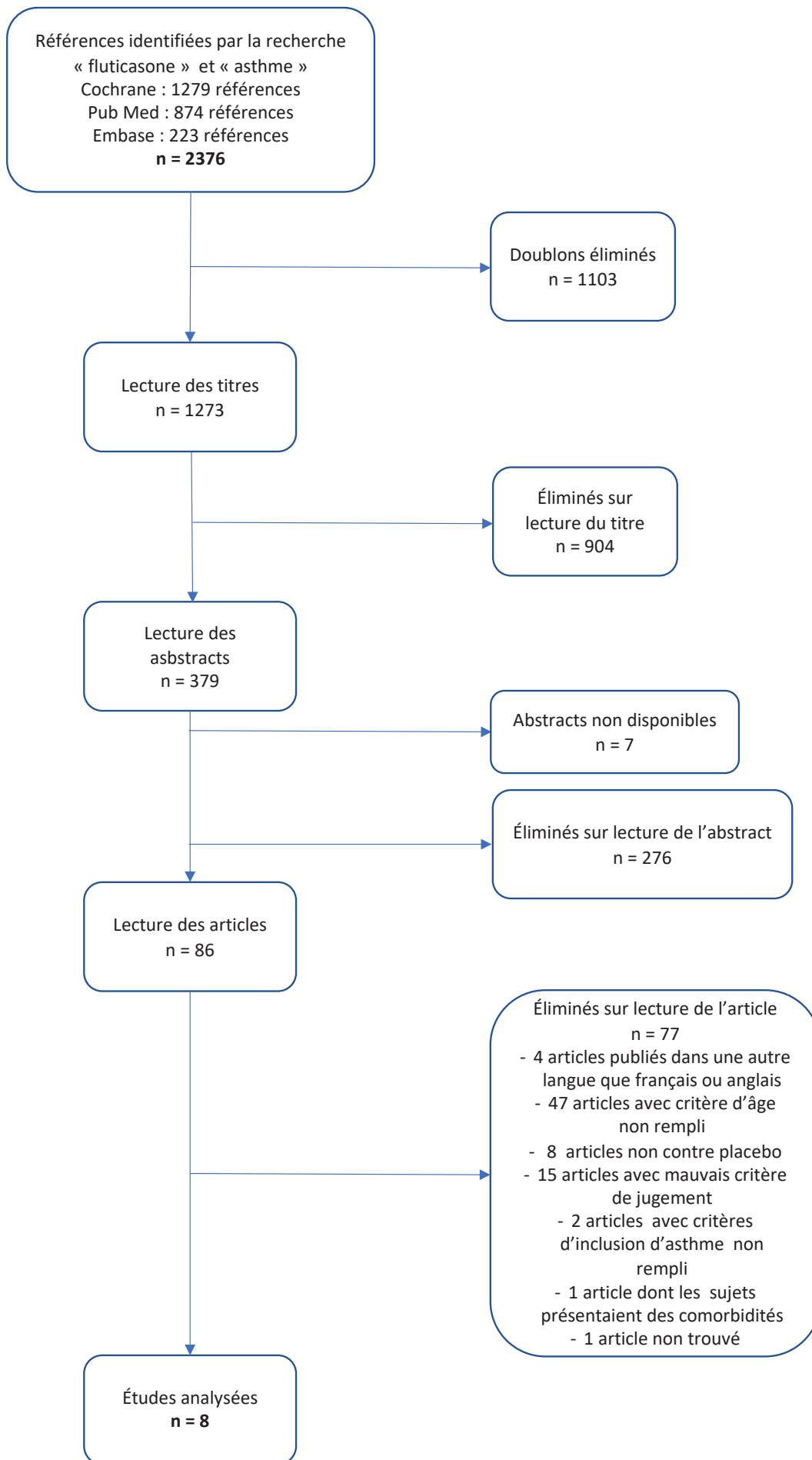
La recherche bibliographique a permis de retrouver 2376 articles publiés entre 1990 et 2020. 1103 doublons ont été éliminés permettant d'inclure 1273 articles dans la revue. La lecture des titres a permis l'élimination de 904 articles. La lecture des abstracts a permis d'éliminer 276 articles. Pour 7 études, aucune donnée n'a été trouvée. Les auteurs ont été contactés, aucune réponse n'a été obtenue.

Sur les 86 articles restants :

- 4 articles étaient en chinois, en japonais, en espagnol ou en russe
- 47 articles avaient des populations dont l'âge s'étendait de 12 à 85 ans ou sans limite mentionnée
- 8 articles n'étaient pas contre placebo
- 15 articles étudiaient exclusivement des critères paracliniques (critères spirométriques, pharmacocinétiques, hématologiques, anatomo-pathologiques ou physiologiques)
- 2 articles n'incluaient pas que des patients définis comme cliniquement asthmatiques : le premier incluait des patients uniquement positifs à un test à la métacholine ; le second incluait des patients présentant des signes d'obstruction respiratoire, sans faire de distinction entre asthme et BPCO
- 1 article présentait des patients avec des comorbidités
- 1 article n'était pas trouvé. Les auteurs ont été contactés, sans réponse

Ce processus de recherche a permis d'obtenir *in fine* 8 articles. Les résultats de la recherche bibliographique sont présentés dans le diagramme de flux (**figure 4**).





**Figure 4 :** Diagramme de flux

## 2. Résultats par étude

Après le processus de sélection, 8 articles ont été retenus. Trois études étaient multicentriques. Une a été menée dans 12 pays différents et les 2 autres comportaient plusieurs sites, au sein du même pays. Les caractéristiques des études sont présentées dans le **tableau 5** et une synthèse de leurs résultats est présentée dans le **tableau 6**.

Auteur, année de publication	Nombre de sujets	Age, moyenne (années)	Type d'essai	Critères d'asthme	Posologie traitement (hors placebo)	Durée de l'étude	Critères de jugements
Lanz, 2001 (98)	18	35	Cross-over	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asthme selon la définition ATS</li> <li>Asthme modéré persistant</li> <li>Réversibilité : Augmentation VEMS &gt; 12 % après BD</li> <li>Pas de CSI ou CTO dans le mois précédent</li> </ul>	FP MDI 44 µg 2 pulvérisations x 2/jour	2 phases de 4 semaines + wash-out de 4 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consommation de salbutamol</li> <li>Qualité de vie</li> <li>Score de symptômes</li> </ul>
Langley, 2002 (99)	48	32,6	Cross-over	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antécédent d'asthme documenté</li> <li>VEMS ≥ 60 % de la valeur prédite</li> <li>Test à la métacholine : PD<sub>20</sub> VEMS ≤ 3,2 mg</li> <li>Pas de CSI ou CTO dans le mois précédent</li> </ul>	FP 100 µg Diskhaler® x 2/jour FP 100 µg HFA-134a pMDI x 2/jour	3 phases de 4 semaines sans wash-out	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consommation journalière de salbutamol</li> </ul>
Lindqvist, 2003 (100)	80	36,6	Parallèle	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asthme récemment diagnostiqué (&lt; 2 ans), selon la définition ATS</li> <li>VEMS 60 à 100 % de la valeur prédite</li> <li>Hyperréactivité bronchique modérée à sévère à l'histamine</li> <li>Pas de CSI ou CTO dans les 2 mois précédents</li> </ul>	Fluticasone Diskhaler® 250 µg x 2/jour Salmétérol Diskhaler® 50 µg x 2/jour Disodium cromoglycate pMDI 5 mg x 4/jour	16 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consommation journalière de salbutamol</li> <li>Score de symptômes</li> </ul>
Sovijärvi, 2003 (101)	26	36,5	Parallèle	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnostic d'asthme basé sur ≥ 1 critère parmi : Réversibilité VEMS ou DEP d'au moins 15 %, variation diurne DEP ≥ 20 % ou diminution VEMS ou DEP induite par exercice &gt; 15 %</li> <li>VEMS ≥ 65% de la valeur prédite</li> <li>Hyperréactivité bronchique à l'histamine</li> <li>Pas de CSI ou CTO dans les 2 mois précédents</li> </ul>	FP 250 µg MDI x2/jour	Traitement : 6 semaines Suivi : 2 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consommation de salbutamol</li> <li>Score de symptômes</li> </ul>
Phillips, 2004 (102)	23	43	Cross-over	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnostic d'asthme et symptômes compatibles d'asthme</li> <li>Hyperréactivité bronchique à l'AMP</li> <li>VEMS &gt; 60 % de la valeur prédite</li> <li>Pas de CSI dans le mois précédent, pas de CTO dans les 3 mois précédents</li> </ul>	FP 750 µg x 2/jour Budésonide 800 µg x 2/jour	3 phases de 4 semaines + wash-out ≥ 14 jours	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consommation de BDCA</li> <li>Symptômes</li> <li>Nuits sans symptômes</li> </ul>

Auteur, année de publication	Nombre de sujets	Age, moyenne (années)	Type d'essai	Critères d'asthme	Posologie traitement (hors placebo)	Durée de l'étude	Critères de jugements
<b>Boulet, 2009 (103)</b>	69	26,5	Parallèle	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asthme léger stable avec des symptômes intermittents (&lt;2/semaine sur les 3 derniers mois)</li> <li>PC<sub>20</sub> VEMS entre 0,5 et 16 mg/mL</li> <li>VEMS &gt; 70 % de la valeur prédite</li> <li>Exposition actuelle à un allergène d'intérieur</li> <li>Utilisation de BDCA &lt; 3/semaine uniquement</li> </ul>	FP 250 µg/jour pendant 3 mois puis 100 µg/jour pendant 9 mois	12 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>Score de symptômes</li> <li>Exacerbations</li> </ul>
<b>Ehrs, 2010 (104)</b>	70	38	Parallèle	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asthme léger diagnostiqué par un médecin</li> <li>1 test positif parmi : test provocation à la méthacholine, hyperventilation à l'air sec, réversibilité aux bronchodilatateurs, test au FeNO</li> <li>Patients se considérant asymptomatiques</li> <li>Pas de CSI dans les 3 mois précédents</li> </ul>	FP diskus® 250 µg x 2/jour	3 mois	AQLQ
<b>Medley, 2012 (105)</b>	578	36,6	Parallèle	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asthme persistant depuis au moins 6 mois</li> <li>DEP 50 à 90 % de la valeur prédite</li> <li>Réversibilité : Augmentation DEP ≥ 15 % après 400 µg de salbutamol</li> <li>Score de symptôme (diurne et nocturne) &gt;1 sur 4 des 7 derniers jours</li> <li>Pas de CSI dans les 4 semaines précédentes et pas de CTO dans les 8 semaines précédentes</li> </ul>	FF Rotadisk® 100 µg le matin FF Rotadisk® 100 µg le soir FF Rotadisk® 250 µg le soir	4 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>Périodes journalières asymptomatiques, jours et nuit sans symptômes</li> <li>Périodes journalières sans traitement de secours, jours et nuits sans traitement de secours</li> <li>Nuits sans réveils</li> </ul>

AMP : Adénosine MonoPhosphate ; AQLQ : Asthma Quality of Life Questionnaire ; ATS : Asthma Thoracic Society ; BD : Bronchodilatateur ; BDCA : Bronchodilatateur de Courte Durée d'Action ; CSI : Corticostéroïdes inhalés ; CTO : Corticothérapie Orale ; DEP : Débit Expiratoire de Pointe ; FeNO : Fraction Expirée du Monoxyde d'azote ; FF : Fluticasone furoate ; FP : Fluticasone propionate ; PC<sub>20</sub> VEMS : concentration de méthacholine entraînant une diminution de 20% du VEMS ; VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde

**Tableau 5 :** Caractéristiques des études

**L'étude de Lanz** publiée en 2001 (98) s'intéressait à l'efficacité de la fluticasone et du zafirluskast comparé au placebo chez des patients âgés de 17 à 63 ans, avec un asthme modéré persistant.

Cette étude en *cross-over* se composait d'une première phase de 2 périodes de 4 semaines pour évaluer la fluticasone 44 µg deux fois par jour contre placebo avec un *wash-out* de 4 semaines. Une seconde phase indépendante évaluait le zafirluskast. Les critères de jugement secondaires retenus pour notre étude étaient : la qualité de vie évaluée grâce au questionnaire *Quality Of Life* (QOL), le recours au traitement de secours par BDCA et le score de symptômes.

Dix patients ont reçu la fluticasone puis le placebo et 8 patients ont reçu le placebo puis la fluticasone. Il n'y avait pas d'effet de séquence.

Concernant le recours au BDCA, il y avait une diminution significative du nombre de bouffées sur deux semaines dans le groupe fluticasone : 37 bouffées  $\pm$  10 avant traitement contre 11  $\pm$  4 après traitement ( $p < 0,01$ ). Dans le groupe placebo, le nombre de bouffées passait de 42  $\pm$  12 à 28  $\pm$  18 ( $p > 0,05$ ).

Le score de qualité de vie était amélioré avec la fluticasone, avec un score avant traitement de 146  $\pm$  14 et un score après traitement de 167  $\pm$  11 ( $p < 0,05$ ). Dans le groupe placebo, le score était de 146  $\pm$  12 avant traitement et 157  $\pm$  12 après traitement ( $p > 0,05$ ).

Le score de symptômes diminuait de façon significative dans le groupe fluticasone : 82  $\pm$  24 avant traitement contre 41  $\pm$  18 après le traitement ( $p < 0,05$ ). Dans le groupe placebo, il n'y avait pas de différence significative avant et après traitement.

Les résultats ont montré que les changements pré et post traitement étaient comparables entre le groupe fluticasone et placebo ( $p > 0,10$ ), concernant les mesures subjectives.

**L'étude de Langley** publiée en 2002 (99) comparait la fluticasone propionate Diskhaler<sup>®</sup> 100 µg deux fois par jour, la fluticasone propionate HFA-134 pMDI 100 µg deux fois par jour au placebo.

Il y avait 48 patients, avec un âge moyen de 32,6 ans. Il s'agissait d'une étude en *cross-over* à 3 bras. Les périodes de traitement étaient de 4 semaines, sans *wash-out*. Le critère de

jugement d'intérêt était l'usage quotidien de salbutamol entre les semaines 3 et 4. Les patients devaient remplir un agenda électronique pour rapporter cette donnée.

La médiane de l'usage quotidien de salbutamol était de 0 entre les semaines 3 et 4 pour chaque traitement. Les auteurs rapportaient une différence significative de la distribution de la consommation médiane de salbutamol entre la fluticasone HFA-pMDI et le placebo ( $p = 0,015$ ). En revanche, il n'y avait pas de différence significative entre la fluticasone Diskhaler<sup>®</sup> et le placebo ( $p = 0,073$ ). Les paramètres de dispersion de ces résultats n'étaient pas fournis.

L'étude de **Lindqvist**, publiée en 2003 (100) comparait la fluticasone propionate 250 µg deux fois par jour, le salmétérol et le disodium cromoglycate au placebo.

Les patients étaient âgés entre 18 et 60 ans, et souffraient d'asthme depuis au moins 2 ans. La durée de traitement était de 16 semaines. Les critères de jugement retenus étaient le nombre de bouffées de traitement de secours et le score de symptômes.

L'analyse statistique montrait une diminution du recours au traitement de secours entre la période avant traitement et les semaines 14 à 15 après traitement pour le salmétérol, la fluticasone et le disodium cromoglycate ( $p < 0,036$ ), alors que le traitement avec le placebo ne montrait pas de diminution significative. Le score de symptôme diminuait de façon significative entre le début de l'étude et les semaines 14 et 15 avec le salmétérol, la fluticasone et le disodium cromoglycate ( $p < 0,036$ ). Les résultats complets n'ont pas pu être récupérés.

L'étude de **Sovijärvi** publiée en 2003 (101) comparait l'effet de la fluticasone propionate au placebo sur l'hyperréactivité bronchique après le début du traitement, puis à l'arrêt du traitement.

Il s'agissait de 26 patients souffrant d'asthme léger, n'ayant pas de traitement par corticostéroïdes inhalés et âgés de 21 à 59 ans. Il était retrouvé une différence significative à l'inclusion entre les 2 groupes concernant le *peak-flow* : la moyenne quotidienne du *peak-flow* le matin était de 81 % de la valeur prédite (64-99) dans le groupe fluticasone et 92 % (71-112) dans le groupe placebo ( $p < 0,02$ ). Pour le soir, les chiffres étaient de 83 % (63-99) dans le groupe fluticasone et 95 % (72-116) dans le groupe placebo ( $p < 0,02$ ). La fluticasone 250 µg

deux fois par jour était comparé au placebo deux fois par jour. La durée de traitement était de 6 semaines, puis 2 semaines de suivi.

Il n'était pas retrouvé de différence significative concernant le recours au traitement de secours et les symptômes pendant ou après le traitement entre les deux groupes sans que des résultats chiffrés ne soient rapportés.

L'étude de **Phillips**, publiée en 2004 (102) a comparé la fluticasone 750 µg deux fois par jour au budésonide et au placebo, chez des patients âgés de 28 à 63 ans, avec un asthme léger. L'objectif était de déterminer le délai d'action des traitements, par l'intermédiaire du test d'hyperréactivité bronchique.

Il s'agissait d'une étude en *cross-over* de 4 semaines pour chaque traitement et une période de *wash-out* de 14 jours (prolongée si nécessaire). Dix-huit patients étaient inclus dans l'analyse statistique. Les critères de jugement retenus étaient les symptômes et le recours au traitement de secours. Il était demandé aux patients de remplir un agenda, deux fois par jour, concernant les symptômes, l'utilisation de traitement de secours et le *peak flow*.

Tous les résultats n'étaient pas rapportés. Les symptômes diurnes ne changeaient pas significativement, alors que les symptômes nocturnes diminuaient avec la fluticasone et le budésonide. À 4 semaines, le pourcentage médian de nuits sans symptômes était de 100 % à la fois avec le budésonide et la fluticasone, comparativement au placebo où le résultat était de 63 % ( $p = 0,001$ ). Il n'y avait pas de résultats rapportés concernant le recours au traitement de secours.

L'article de **Boulet**, publié en 2009 (103), s'intéressait aux effets de la fluticasone comparé au placebo, chez des patients avec un asthme léger, non traités par des corticostéroïdes inhalés, avec des symptômes intermittents.

Soixante-neuf patients étaient randomisés et âgés de 18 à 45 ans. Le groupe traitement était traité pendant 3 mois par de la fluticasone 250 µg/jour puis par de la fluticasone 100 µg/jour pendant 9 mois. La durée totale de l'étude était donc de 1 an. Le critère de jugement principal était la réactivité bronchique à la métacholine. Les critères de jugement d'intérêt étaient les exacerbations d'asthme et les symptômes, il s'agissait de critères de jugement secondaires.

Les exacerbations étaient décrites comme les périodes de symptômes nécessitant un recours ou une augmentation du traitement de l'asthme. Seul un traitement par BDCA était autorisé pendant l'étude.

Un patient du groupe témoin a été exclu du fait d'une exacerbation d'asthme ayant nécessité un traitement par corticostéroïdes inhalés. Il n'y a pas eu d'exclusion concernant ce motif dans le groupe fluticasone. Il n'y avait pas d'autres résultats rapportés concernant les exacerbations.

Comparés au début de l'étude, les symptômes respiratoires n'étaient pas modifiés de façon significative dans le groupe témoin, ni dans le groupe fluticasone après le premier traitement (fluticasone 250 µg/jour) ( $p > 0,05$ ), ni avec le traitement de maintenance (fluticasone 100 µg/jour) ( $p > 0,05$ ). Il n'y avait pas de résultats comparant la fluticasone au placebo.

L'étude de **Ehrs** publiée en 2010 (104) avait pour objectif d'évaluer l'effet de la fluticasone sur les marqueurs de l'inflammation et sur la qualité de vie.

Les patients étaient issus d'une étude transversale publiée en 2006 qui s'intéressait à la corrélation entre la qualité de vie et les marqueurs de l'inflammation, tels que le taux de monoxyde d'azote expiré ou l'hyperréactivité bronchique à des stimuli. Les patients étaient âgés de 18 à 63 ans et présentaient un asthme léger, non traité par corticoïdes inhalés. Ils se déclaraient asymptomatiques. La fluticasone 250 µg 2 fois par jour était comparé au placebo, pendant 3 mois. Il y avait 70 patients. Trois visites étaient réalisées avant le début du traitement et trois visites étaient réalisées à la fin. Le questionnaire AQLQ était rempli lors de la première visite, et lors de la 4<sup>ème</sup> visite.

Dans le groupe fluticasone, la moyenne du score global de la qualité de vie est passée de 5,62 (sur 7 points maximum) avant traitement à 6 points après, soit une amélioration de 6,8 %. Quant au groupe contrôle, le score est passé de 5,74 avant traitement à 6 points après, soit une amélioration de 4,5 %. On observait une amélioration du score de plus de 0,5 points chez 42 % des patients du groupe fluticasone et chez 38 % dans le groupe placebo. Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe fluticasone et le groupe témoin.

**L'étude de Medley** publiée en 2012 (105) avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la fluticasone furoate 100 µg le matin, de la fluticasone 100 µg le soir et de la fluticasone



250 µg le soir contre placebo. Les patients étaient âgés de 16 et 55 ans et présentaient un asthme diagnostiqué depuis au moins 6 mois. L'objectif principal s'intéressait aux variations du *peak-flow*.

578 patients étaient inclus dans l'étude et 575 dans la population en intention de traiter (ITT). L'étude comportait 1 à 3 semaines avant le début de l'introduction du traitement pour évaluation de l'éligibilité, 4 semaines de traitement et 1 semaine de suivi après la fin du traitement. Les critères de jugement secondaires étaient : la proportion de périodes de 24 heures asymptomatiques, les jours et nuits sans symptômes, la proportion de nuits sans réveils nocturnes, la proportion de périodes de 24 h sans traitement de secours, les jours et nuits sans traitement de secours et le retrait dû à un manque d'efficacité

La fluticasone, quelle que soit la posologie, était associée à une réduction significative de la proportion de périodes sans symptômes, du nombre de réveils nocturnes et de la consommation de traitement de secours ( $p < 0,01$ ).

Les résultats étaient présentés sous forme d'histogramme, avec des résultats non précisés.

Il y avait eu 3 retraits pour manque d'efficacité (hors exacerbation) : 2 dans le groupe placebo, et 1 dans le groupe fluticasone 100 µg le matin. Cette différence était rapportée comme non significative sans précision. Dans l'étude de sécurité, 3 patients avaient signalé un effet indésirable grave : 2 avaient rapporté une exacerbation d'asthme (1 dans le groupe contrôle et 1 dans le groupe fluticasone 100 µg le soir).

### 3. Résultats par critères de jugement

Dans cette revue, les critères de jugements retrouvés ont été :

- Le recours au traitement de secours
- Les exacerbations
- Les symptômes diurnes et nocturnes
- Des scores de qualité de vie : AQLQ – QALYS

Concernant le recours aux traitements de secours par BDCA :

- 2 études (99,105) retrouvaient une réduction significative dans le groupe fluticasone comparé au groupe placebo
- 2 études (98,101) ne retrouvaient pas de différence significative, dont une ne rapportait pas de résultats chiffrés (101)
- 1 étude retrouvait une diminution entre le début et la fin de l'étude dans le groupe fluticasone, mais ce résultat n'était pas comparé au placebo (100)
- 1 étude ne rapportait pas les résultats (102)

Concernant les exacerbations :

- 1 étude retrouvait un retrait pour exacerbation nécessitant un traitement par corticoïdes inhalés (103)

Concernant les symptômes :

- 2 études (98,100) retrouvaient une différence significative entre le début et la fin du traitement dans le groupe fluticasone. La différence avec le placebo n'était pas significative pour l'étude de Lanz et *al.* (98). Pour l'étude de Linqdvist et *al.*, il n'y avait pas comparaison directe avec le placebo (100)
- 1 étude (103) ne rapportait pas de différence significative entre le début et la fin de l'étude pour le groupe fluticasone et le groupe placebo. Il n'y avait pas de comparaison entre les 2 groupes
- 1 étude (101) ne décrivait pas de différence significative entre la fluticasone et le placebo, sans *p-value* rapportée
- 1 étude (102) décrivait une absence de changement significatif pour le symptômes diurnes, et une modification des symptômes nocturnes, sans rapporter de résultats chiffrés, ni de *p-value*

- 1 étude (105) retrouvait une différence significative entre la fluticasone (toute dose) et le placebo concernant les périodes sans symptômes

Concernant les nuits sans réveils :

- 1 étude (105) retrouvait une différence significative entre la fluticasone et le placebo

Concernant la qualité de vie :

- 1 étude (98) retrouvait une amélioration significative du score de qualité de vie entre le début et la fin du traitement dans le groupe fluticasone. Cependant, les changements étaient comparables entre le groupe fluticasone et le groupe placebo ( $p > 0,10$ )
- 1 étude (104) ne retrouvait pas de différence significative sur le score AQLQ entre le groupe fluticasone et le placebo

Auteur, année de publication	Critère de jugement	Nombre de sujets groupe fluticasone	Nombre de sujets groupe placebo	Résultats groupe fluticasone	Résultats groupe placebo	p
<b>Lanz, 2001 (98)</b>	Consommation de salbutamol * (sur les 2 semaines précédentes)	18 ( <i>cross-over</i> )		37 ± 10 <sup>†</sup> (pré-FP) 11 ± 4 <sup>†</sup> (post-FP)	42 ± 12 <sup>†</sup> (pré-PB) 28 ± 18 <sup>†</sup> (post-PB)	> 0,10
	Qualité de vie : AQLQ (somme)	18 ( <i>cross-over</i> )		146 ± 14 <sup>†</sup> (pré-FP) 167 ± 11 <sup>†</sup> (post-FP)	146 ± 12 <sup>†</sup> (pré-PB) 157 ± 12 <sup>†</sup> (post-PB)	> 0,10
	Score de symptômes	18 ( <i>cross-over</i> )		82 ± 24 <sup>†</sup> (pré-FP) 41 ± 18 <sup>†</sup> (post-FP)	72 ± 17 <sup>†</sup> (pré-PB) 62 ± 21 <sup>†</sup> (post-PB)	> 0,10
<b>Langley, 2001 (99)</b>	Consommation moyenne journalière de salbutamol semaines 3 à 4 *	48 ( <i>cross-over</i> )		0 <sup>#</sup>	0 <sup>#</sup>	0,015 <sup>§</sup> (FP HFA pMDI) 0,073 <sup>§</sup> (FP Diskhaler <sup>®</sup> )
<b>Lindqvist, 2003 (100)</b>	Consommation journalière de salbutamol * entre début de l'étude et semaines 14-15	20	20	NA p < 0,036 <sup>‡</sup>	NA	NA
	Score de symptômes** entre le début de l'étude et les semaines 14-15	20	20	NA p < 0,036 <sup>‡</sup>	NA	NA
<b>Sovijärvi, 2003 (101)</b>	Consommation journalière de salbutamol*	13	13	NA	NA	« absence de différence significative »
	Score de symptômes**	13	13	NA	NA	« absence de différence significative »
<b>Phillips, 2004 (102)</b>	Consommation journalière de BDCA * (sur les 7 jours avant chaque visite)	18 ( <i>cross-over</i> )		NA	NA	NA
	Symptômes	18 ( <i>cross-over</i> )		NA	NA	NA
	Pourcentage de nuits sans symptômes à 4 semaines	18 ( <i>cross-over</i> )		100 %	63 %	0,001

Auteur, année de publication	Critère de jugement		Nombre de sujets groupe fluticasone	Nombre de sujets groupe placebo	Résultats groupe fluticasone	Résultats groupe placebo	p
<b>Boulet, 2009 (103)</b>	Score de symptômes (moyenne)	Visite 3 (3 mois) (FP 250 µg/jour)	24	33	0,3 ± 0,2 <sup>†</sup>	0,5 ± 0,7 <sup>†</sup>	NA
		Visite 4 (6 mois) (FP 100 µg/jour)	20	24	0,3 ± 0,3 <sup>†</sup>	0,3 ± 0,6 <sup>†</sup>	
		Visite 5 (9 mois) (FP 100 µg/jour)	16	22	0,4 ± 0,4 <sup>†</sup>	0,3 ± 0,6 <sup>†</sup>	
		Visite 6 (12 mois) (FP 100 µg/jour)	13	18	0,1 ± 0,2 <sup>†</sup>	0,2 ± 0,2 <sup>†</sup>	
<b>Ehrs, 2010 (104)</b>	Variation AQLQ (moyenne)		36	34	+ 0,38	+ 0,25	« absence de différence significative »
<b>Medley, 2012 (105)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jours et nuits asymptomatiques</li> <li>• Jours et nuits sans traitement de secours</li> <li>• Nuits sans réveils</li> </ul>	FF 100 µg le matin	144	143	NA	NA	<0,001
		FF 100 µg le soir	146		NA	NA	<0,001 <sup>†</sup>
		FF 250 µg le soir	142		NA	NA	<0,001 <sup>‡</sup>

AQLQ : Asthma Quality of Life Questionnaire ; BDCA : Bronchodilatateur de courte durée d'action ; CSI : corticostéroïdes inhalés ; FF : fluticasone furoate FP : fluticasone propionate ; pMDI : Aérosol doseur pressurisé

<sup>†</sup> : moyenne ± erreur type, \* : nombre de bouffées, \*\* : Échelle de 0 à 5 le jour, 0 à 4 la nuit, # : résultat relatif à la consommation médiane, § : résultat relatif à la distribution médiane, ¥ : p-value concernant la différence avant et après traitement † : sauf p=0,002 pour la proportion de périodes sans traitement de secours et p= 0,001 pour la proportion de jours sans symptômes, ‡ : sauf p= 0,006 pour les nuits sans symptômes

**Tableau 6 :** Résultats des études sélectionnées

## 4. Évaluation du risque de biais

Concernant les études en groupe parallèle : 1 étude était à haut risque de biais, 4 études étaient à risque intermédiaire et 1 étude était à bas risque.

Concernant les études en *cross-over* : 2 études étaient à risque intermédiaire et 1 étude était à haut risque de biais.

Les résultats sont présentés de façon synthétique dans le **tableau 7**.

Auteur, année de publication	Études Évènement d'intérêt	Évaluation du risque de biais secondaire lié :						Évaluation globale du risque de biais
		Au processus de randomisation (domaine 1)	Au cross-over (domaine 5)	A des déviations avec les interventions prévues (domaine 2)	A des données manquantes (domaine 3)	A la mesure du critère de jugement (domaine 4)	A la sélection du résultat présenté (domaine 5)	
Lanz, 2001 (98)	Consommation de BDCA	!	+	-	!	+	+	-
	Qualité de vie (AQLQ)	!	+	-	!	+	+	-
	Score de symptômes	!	+	-	!	+	+	-
Langley, 2001 (99)	Consommation de BDCA	!	!	+	!	+	+	!
Lindqvist, 2003 (100)	Consommation de BDCA	+		!	+	+	!	!
	Score de symptômes	+		!	+	+	!	!
Sovijärvi, 2003 (101)	Consommation de BDCA	+		!	!	+	+	!
	Score de symptômes	+		!	!	+	+	!
Phillips, 2004 (102)	Consommation de BDCA	+	!	!	!	+	!	!
	Symptômes	+	!	!	!	+	!	!
	Nuits sans symptômes	+	!	!	!	+	!	!
Boulet, 2009 (103)	Score de symptômes	+		!	-	+	+	-
Ehrs, 2010 (104)	Qualité de vie (AQLQ)	+		!	+	+	+	!

Auteur, année de publication	Études Évènement d'intérêt	Évaluation du risque de biais secondaire lié :					A la sélection du résultat présenté (domaine 5)	Évaluation globale du risque de biais
		Au processus de randomisation (domaine 1)	Au cross- over (domaine S)	A des déviations avec les interventions prévues (domaine 2)	A des données manquantes (domaine 3)	A la mesure du critère de jugement (domaine 4)		
<b>Medley, 2012 (105)</b>	Périodes journalières asymptomatiques, jours et nuits	+		+	+	+	+	+
	Périodes sans traitement de secours, jours et nuits	+		+	+	+	+	+
	Nuits sans réveils	+		+	+	+	+	+

AQLQ : Asthma Quality of Life Questionnaire ; BDCA : Bronchodilatateur de courte durée d'action

⊕ Faible risque de biais

⊕! Risque de biais intermédiaire

⊖ Risque de biais élevé

**Tableau 7 :** Synthèse du risque de biais via ROB2



## 5. Analyse statistique

Une méta analyse n'a pas pu être réalisée pour différentes raisons. En effet, même si les critères d'asthme, l'absence de traitement antérieur par corticoïdes (oraux ou inhalés) et certaines données de critère de jugement (recours aux BDCA déclaratif et même score utilisé pour l'évaluation de la qualité de vie) étaient similaires, il existait des disparités ne nous permettant pas de comparer les études entre elles.

Tout d'abord, les posologies de la fluticasone variaient : deux études s'intéressaient à des posologies faibles de fluticasone (< 250 µg/jour) (98,99), 3 à des posologies moyennes (250 à 500 µg/jour) (100,101,104) et 1 à des posologies fortes (> 500 µg/jour) (102). Une étude s'intéressait à des posologies faibles et moyennes (103) et une étude s'intéressait à des posologies moyennes et fortes (105). Il y avait aussi des différences entre les études sur les durées de traitement qui s'étendaient de 9 semaines à 12 mois en fonction des études ou sur les caractéristiques de la population telles que le statut tabagique ou la notion d'allergie.

Ensuite, l'évaluation des critères de jugement différait également. Concernant le recours au traitement de secours : 4 études rapportaient des résultats journaliers (99–102) et 1 étude la consommation sur les 2 dernières semaines (98). Concernant le score de qualité de vie AQLQ : dans l'étude de Lanz et *al.*, les patients remplissaient un questionnaire se basant sur les symptômes d'asthme des 2 semaines précédentes (98). Dans l'étude de Ehrs et *al.*, ils répondaient au questionnaire après les 3 mois de traitement (104).

Concernant les scores de symptômes, ils étaient variables :

- 2 études utilisaient la même cotation : symptômes diurnes notés entre 0 et 5, symptômes nocturnes notés entre 0 et 4 (100,101)
- 1 étude utilisait un score avec 5 symptômes (essoufflement, toux, oppression thoracique, intolérance à l'effort et réveils nocturnes), côtés de 0 à 3. Le score correspondait à la somme des 5 symptômes 2 fois par jour (98)
- 1 étude utilisait un score avec 5 symptômes (toux, essoufflement, oppression thoracique, sifflement, et expectorations) notés de 0 à 5 exprimé par la moyenne journalière (103)
- 1 étude ne détaillait pas le score utilisé (102)
- 1 étude s'intéressait aux périodes sans symptômes et aucun score n'était utilisé (105)

De plus, la majorité des études rapportaient soit des résultats partiels, soit une absence de résultats.

Pour finir, l'analyse du risque de biais n'a fait apparaître qu'un seul article à faible risque et seules les études à faible risque de biais pouvaient être incluses dans la méta-analyse selon notre protocole.

## DISCUSSION

---

Notre étude n'a pas mis en évidence de preuve robuste quant à l'efficacité de la fluticasone dans l'asthme chez l'adulte, concernant les critères cliniques précédemment définis, du fait d'études à risque de biais et de résultats peu exploitables.

Seule une étude était à faible risque de biais et retrouvait une différence statistiquement significative en faveur de la fluticasone, concernant les périodes asymptomatiques, les périodes sans recours au traitement de secours et les nuits sans réveils, quelle que soit la dose.

### 1. Critique des études

#### 1.1 Critères de jugement

Dans la majorité des cas, les critères de jugement qui ont été retenus étaient des critères de jugement secondaires. En effet, on retrouvait souvent des critères principaux concernant des données de spirométrie ou de pharmacodynamie.

##### 1.1.1 Recours au traitement de secours

Le recours au traitement de secours était un des critères de jugement le plus souvent retrouvé. Lorsque cela était spécifié, il s'agissait toujours d'un critère secondaire.

Dans l'étude à faible risque de biais (105), il existait une différence significative concernant les périodes sans traitement de secours en faveur de la fluticasone. Il existait aussi une différence non significative, en faveur de la fluticasone 250 µg le soir par rapport à la fluticasone 100 µg le soir. Seule une étude rapportait une différence significative entre la fluticasone et le placebo sur les 5 autres études étudiant ce critère (99). Par ailleurs, la différence n'était significative qu'avec la fluticasone HFA pMDI. Il existait une diminution significative de la consommation de BDCA dans le groupe fluticasone entre l'avant et l'après traitement pour 2 études (98,99).

La méta-analyse de la Cochrane de 2008 (94) s'est intéressée à ce critère de jugement et les résultats retrouvés sont les suivants : concernant les études en parallèle, quelle que soit la dose de fluticasone (de 100 µg/jour à 1500 µg/jour) et que les patients soient dépendants aux

corticoïdes oraux ou pas, il existait une diminution significative du recours au traitement de secours par rapport au début de l'étude en faveur de la fluticasone.

Ces résultats sont concordants avec les résultats de l'étude à faible risque de biais. Les 5 autres études comportaient des échantillons de petite taille, ayant pu conduire à un manque de puissance statistique pour montrer une différence.

### 1.1.2 Score de qualité de vie

Le score de qualité de vie était évalué dans 2 études à l'aide du score AQLQ. Il n'était pas retrouvé de différence significative entre le groupe fluticasone et le groupe placebo. Concernant l'étude de Ehrs et *al.* (104), le score de qualité de vie était élevé au début de l'étude avec des scores de 5,62 dans le groupe fluticasone et 5,74 dans le groupe témoin. Ce score élevé ne permettait probablement qu'une augmentation modérée et donc pourrait avoir limité la significativité.

Il est à noter que l'étude de Lanz et *al.* (98) rapportait le résultat AQLQ sous forme de la somme des items, alors qu'il est usuellement rapporté sous la forme d'une moyenne des 32 questions, comme c'est le cas dans l'étude de Ehrs et *al.* (104).

Dans l'étude de Ehrs et *al.* (104), la différence entre le début et la fin de l'étude dans le groupe fluticasone et le groupe témoin était inférieure à la MID (différence minimale significative) qui est de 0,5 points (106).

Apparue dans les années 1980, la MID a connu de nombreuses définitions, et en 2000, Guyatt la décrit comme « la plus petite différence dans le score dans le domaine d'intérêt que les patients perçoivent comme important que cela soit bénéfique ou néfaste, et qui pourrait mener le clinicien à considérer des changements dans la prise en charge du patient » (107).

Cette différence est donc un marqueur de l'amélioration ressentie par le patient. Ainsi, l'étude de Ehrs et *al.* (104) n'a pas montré d'amélioration cliniquement significative de l'AQLQ. On retrouve cependant que la MID est atteinte dans le groupe fluticasone pour deux domaines de l'AQLQ : les symptômes et les émotions.

Il existait une augmentation cliniquement significative du score AQLQ pour 42 % des patients dans le groupe fluticasone contre 38 % dans le groupe placebo, il n'a pas été fait d'évaluation statistique sur cette différence (104).

L'étude de Lanz et *al.* (98) rapportait une amélioration statistiquement significative du score total avant et après traitement par la fluticasone. La différence n'était pas statistiquement significative dans le groupe placebo. Si l'on rapporte les résultats au score moyen comme dans l'étude de Ehrs et *al.* (104), il existe une augmentation du score de 0,65 points dans le groupe fluticasone, et 0,35 points dans le groupe placebo. Soit une amélioration cliniquement significative dans le groupe fluticasone. Cependant, la différence entre chaque groupe n'était pas cliniquement significative.

Ces résultats n'étaient pas en adéquation avec ceux de la méta-analyse de Zhong (95), ni ceux de la méta-analyse Cochrane (94) qui retrouvaient une amélioration du score AQLQ dans le groupe fluticasone comparé au placebo. Cette différence peut s'expliquer par l'AQLQ élevé à l'inclusion dans une étude (104) ainsi qu'à un manque de puissance.

#### 1.1.3 Score de symptômes

Concernant les scores de symptômes, 2 études rapportaient une absence de différence statistiquement significative entre le placebo et la fluticasone (98,101) et 3 autres études ne rapportaient pas de données statistiques (100,102,103).

Parmi ces 5 études, trois retrouvaient une différence significative avant et après traitement dans le groupe fluticasone (98,100,103), mais les scores utilisés n'étaient pas les mêmes, raison pour laquelle nous ne pouvons comparer de façon aisée ces résultats.

Seules 2 études utilisaient le même score (100,101), mais elles ne rapportaient pas de résultats chiffrés, ce qui empêche toute comparaison.

La revue Cochrane (94) rapportait une amélioration significative des symptômes avec la fluticasone. Cependant le score de symptôme évalué était différent de celui retrouvé dans les études de notre revue.

Aucune étude ne rapportait de score de symptômes validés tels que l'ACT ou l'ACQ.

#### 1.1.4 Périodes sans symptômes

L'évaluation des périodes sans symptômes était retrouvée dans 2 études. Dans l'étude à faible risque de biais, les périodes sans symptômes étaient statistiquement plus longues dans le groupe fluticasone comparé au groupe témoin, tout comme les proportions de nuits sans réveils qui étaient augmentées, quelle que soit la dose de fluticasone (100 µg/jour ou

250 µg/jour). Dans l'étude de Phillips et *al.* (102), la médiane des proportions de nuits sans symptômes était statistiquement plus élevée dans le groupe fluticasone.

Ces données sont concordantes avec les résultats de la méta-analyse de 2022 de Zhong et *al.*, qui retrouvait une différence significative en faveur de la fluticasone concernant les périodes de 24h asymptomatiques (95).

#### 1.1.5 Exacerbations

Concernant les exacerbations : les seuls résultats obtenus concernaient des retraits pour exacerbation. Dans l'étude de Boulet et *al.* (103), il y avait 1 retrait pour exacerbation ayant nécessité un recours aux CSI, dans le groupe placebo. Dans l'étude de Medley et *al.* (105), le flow chart rapportait des exacerbations ayant entraîné un retrait prématuré de l'étude : 6 dans le groupe témoin, 4 dans le groupe fluticasone 100 µg le matin et 5 dans le groupe fluticasone 100 µg le soir. Il n'y avait pas de retrait pour exacerbations dans le groupe fluticasone 250 µg le soir. Dans l'étude de sécurité, 3 patients avaient reporté un effet indésirable grave, dont 2 exacerbations (1 dans le groupe témoin, et 1 dans le groupe fluticasone 100 µg le soir). Cependant, aucune analyse statistique n'était réalisée dans les 2 études.

La méta-analyse de Zhong et *al.* (95) a retrouvé une efficacité supérieure de la fluticasone concernant le nombre d'exacerbations. Nous pouvons noter qu'une grande partie des études ne rapportaient pas individuellement une différence significative. Par ailleurs, une méta-analyse en sous-groupe concernant les posologies de traitement a été réalisée et il n'était pas retrouvé de différence significative entre les différents dosages.

Nous pouvons constater qu'aucune étude n'a été trouvée évaluant le taux d'hospitalisations ou de décès. Cela peut s'expliquer par la courte durée des études (6 des 8 études duraient 4 mois ou moins) et par le manque de puissance (moins de 100 patients pour 7 des 8 études).

## 1.2 Caractéristiques des populations étudiées et de l'intervention

Sept études étudiaient une population relativement restreinte (< 100 patients). Seule une étude comptait 575 patients (105).

Le calcul du nombre de sujets nécessaires n'était pas fourni pour 3 études. Lorsqu'il était présenté, le calcul était réalisé sur les critères de jugements principaux qui n'étaient pas les

critères étudiés. Cela a entraîné un manque de puissance pour les événements que nous avons étudiés.

### 1.3 Étude des biais

Seule une étude a rapporté un faible risque de biais et 7 études étaient à risque de biais intermédiaire ou élevé.

Ce sont les domaines 2 (déviations avec les interventions prévues) et 3 (données manquantes) qui présentaient le plus souvent des risques intermédiaires voire élevés.

Le domaine 2 questionne sur la notion d'aveugle et sur les déviations par rapport au protocole initial. Dans notre cas, les études ne précisait pas quelle analyse était réalisée et comment étaient pris en compte les perdus de vue ou les retraits prématurés de l'étude. Cela pouvait entraîner une perte de comparabilité des groupes ainsi qu'une perte de puissance. De plus, il manquait des données concernant les écarts aux protocoles.

Le domaine 3 questionne sur les données manquantes. Dans notre cas, cela était en lien avec le manque d'information pour les perdus de vue (la proportion et la raison de la perte de vue).

## 2. Forces et faiblesses de l'étude

### 2.1 Forces

Cette revue de la littérature a été réalisée à partir de 3 bases de données et présente des résultats exhaustifs sur une période s'étendant de 1990 à 2023.

Elle complète les deux dernières méta-analyses sur ce sujet. En effet, la dernière revue Cochrane a été publiée en 2008 (94), notre étude a permis de rechercher des articles plus récents. La méta-analyse de Zhong et al. (95) a été publiée dernièrement et intégrait des articles publiés entre 2009 et 2019, mais il n'y avait pas d'analyse des biais, contrairement à notre étude.

Un croisement des références avec ces deux publications n'a pas permis d'inclure de nouvelles références, ce qui est en faveur de notre exhaustivité.

Aussi, la sélection des références a été faite en double lecture et une adéquation de plus de 80 % a été obtenue entre les 2 relecteurs concernant 400 références. Un consensus a été

trouvé à 100 % après triple lecture. Les autres références ont donc pu être traitées en simple lecture.

Notre travail a étudié des critères cliniques et non paracliniques. En effet, l'amélioration des critères paracliniques n'est pas toujours corrélée à une amélioration des critères cliniques. Les résultats que nous avons obtenus, notamment concernant le score de qualité de vie, confirment cette absence de corrélation. Dans l'étude de Ehrs et *al.* (104), nous avons retrouvé une amélioration du VEMS et une diminution du FeNO statistiquement significatives dans le groupe fluticasone, comparé au placebo. Cependant, il n'y avait pas de corrélation entre la variation de l'AQLQ et la variation des données de spirométrie ou d'hyperréactivité bronchique.

Or, beaucoup d'études ont étudié en premier lieu les données de spirométrie. C'est également le cas de la revue Cochrane qui utilisait le VEMS comme critère de jugement principal (94).

Notre revue semble être la première s'intéressant aux critères cliniques comme critère de jugement principal.

Enfin, cette revue a été réalisée selon les critères PRISMA (**cf. Annexe 1**) avec notamment, une analyse en double lecture des risques de biais pour chaque article.

## 2.2 Limites

Le premier point faible de notre étude est de ne pas avoir pu récupérer tous les articles : 8 articles n'ont pas pu être trouvés, publiés entre 1997 et 2013. Les auteurs ont été contactés. Cependant, aucune réponse n'a été obtenue. À noter que ces 8 articles n'ont pas été retrouvés non plus dans la revue Cochrane et la méta-analyse publiée en 2022.

La sélection sur la langue de rédaction de l'article a été responsable de l'exclusion de quatre articles.

Nous n'avons pas effectué de recherche dans ClinicalTrials.gov, cela a pu entraîner un biais de publication.

De nombreuses études ont été exclues car elles ne respectaient pas les limites d'âge ou ne fournissaient pas assez de données permettant de s'assurer du respect de ce critère, ce qui correspondait à 54 % des motifs d'exclusion.



En effet, notre étude s'intéressait aux données chez l'adulte, excluant de ce fait la population âgée de moins de 16 ans.

Bien que les recommandations, notamment de la GINA, proposent le même algorithme de diagnostic et de prise en charge chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans, et que des études existent concernant les patients plus jeunes, nous avons fixé le seuil à 16 ans pour évaluer l'efficacité du fluticasone uniquement dans la population adulte.

Par ailleurs, il pourrait sembler légitime de questionner l'inclusion des enfants de plus de 12 ans dans la population dite « adulte », alors que nous savons que le mode de vie, l'exposition environnementale ou l'observance peuvent différer avec la population adulte (108).

Concernant la limite d'âge supérieure à 65 ans, plusieurs arguments peuvent justifier notre décision. Tout d'abord, la physiopathologie semble un peu différente avec une obstruction non seulement liée à l'asthme, mais aussi au vieillissement et moins de mécanismes d'atopie. Certains symptômes comme la dyspnée, notamment nocturne peuvent être en lien avec l'asthme et l'insuffisance cardiaque chez des patients avec antécédents cardiovasculaires. Aussi, certaines pathologies peuvent donner des symptômes similaires à l'asthme, comme dans la BPCO, l'emphysème ou le reflux gastro-œsophagien (87).

De plus, ces patients présentent des comorbidités ainsi que des effets secondaires liés à la polymédication. Aussi, l'étude de Sin et *al.* (109) a montré que les patients âgés ayant plus de 3 comorbidités avaient 3,45 fois plus de risque de ne pas recevoir de corticostéroïdes inhalés que les patients sans comorbidité.

Enfin, l'asthme est souvent sous diagnostiqué et sous-traité : les patients mettent la gêne respiratoire en premier lieu sur l'âge ou ont tendance à avoir une moindre perception de l'obstruction respiratoire. De cela découle un asthme le plus souvent plus sévère et une altération de la qualité de vie plus importante (88,110,111).

De nombreuses études réalisées chez des patients âgés de 12 ans jusqu'à plus de 65 ans ont été retrouvées (112–116). Elles ont montré une diminution statistiquement significative de la consommation de BDCA entre la fluticasone et le placebo (112–116). Les symptômes étaient statistiquement améliorés dans deux études (114,116).

Le critère de jugement principal était toujours la spirométrie. Concernant les critères cliniques, les 5 études rapportaient des résultats chiffrés et la comparaison au placebo était systématique. Cependant le score de symptôme différait (114,115). Une étude (115) évaluait de fortes doses de fluticasone (1 000 µg/jour).

Ces résultats semblent cohérents avec ceux de notre travail. Cependant, du fait des différences de méthodes, il semble qu'une méta-analyse n'aurait pas été possible.

### 3. Implications et conséquences

Notre revue de la littérature n'a pas permis de conclure à l'efficacité du fluticasone dans l'asthme chez l'adulte entre 16 et 65 ans Il s'agit pourtant du corticostéroïde inhalé le plus prescrit en France.

Les études que nous avons analysées étaient des essais contrôlés randomisés qui sont le gold standard pour l'évaluation d'une intervention, dans le domaine de la santé. Cependant, le manque de rigueur méthodologique peut mener à des résultats biaisés.

Dans ce contexte, la « *consolidated standard of reported trial* » (CONSORT) a été créée en 1995 pour aider les auteurs, relecteurs et lecteurs dans la rédaction et la lecture des articles. La dernière mise à jour a été publiée en 2010 (117) et en 2022 une extension de 17 items a été proposée (118). Il s'agit d'une checklist de 25 items concernant les informations à rapporter dans l'article. Ces informations portent sur la conception, l'analyse et l'interprétation de l'essai. Cela permet de s'assurer de l'exhaustivité des données présentées dans l'article. Cela a permis une amélioration des rapports sur les essais contrôlés randomisés (119).

Malheureusement, bien qu'environ 600 revues suivent les recommandations CONSORT, cela ne représente qu'une faible proportion du nombre total de revues médicales existantes. De plus, une revue Cochrane publiée en 2012 a montré qu'une amélioration significative n'était retrouvée que pour 5 des 27 items entre une revue « adhérent » à CONSORT et une revue « n'adhérant pas » à CONSORT (120).

Dans les articles étudiés pour cette revue, aucun ne mentionnait l'utilisation de la grille CONSORT ou d'autre grille de rédaction. De plus, nous pouvons voir que la détermination de

la taille de l'échantillon, les effectifs analysés ou bien les résultats rapportés par exemple n'étaient pas mentionnés de façon systématique, ce qui a engendré un risque de biais.

D'autres scores ont été développés tels que le score JADA en 1996, qui se base sur 3 items que sont la randomisation, l'aveugle et les données concernant les perdus de vue et retraits d'étude (121).

Cependant, cela ne suffit pas à obtenir des études de bonne qualité pour évaluer l'effet d'un traitement. En effet, El Dib et *al.* a analysé 1016 revues systématiques parues dans la *Cochrane Library*<sup>®</sup>. Seulement 1,38 % des revues concluaient à un effet bénéfique de l'intervention, 43,01 % à un effet susceptible d'être bénéfique, tandis que 47,83 % des études revues concluaient à une insuffisance de preuve pour la pratique clinique. Au total, 95,96 % des revues recommandaient des investigations supplémentaires (122).

Une autre analyse de 2016 ne retrouvait un haut niveau de preuve concernant le critère de jugement principal que dans seulement 13,5 % des revues systématiques (121).

Ce manque de niveau de preuve est également retrouvé dans notre revue : tout d'abord, les critères de jugements d'intérêt étaient des critères de jugement secondaires. Ensuite, la seule étude à faible risque de biais ne rapportait pas de résultats chiffrés concernant les critères de jugement, bien qu'une différence significative existait.

Enfin, une étude de 2013 retrouvait que parmi 3 000 traitements couramment utilisés, seulement 11 % étaient définis comme efficaces et que pour 50 % des traitements l'efficacité était inconnue car aucune donnée probante n'avait été obtenue à partir d'essai clinique contrôlé randomisé (124).

Nous pouvons également noter que toutes les études présentaient des liens d'intérêt avec des firmes pharmaceutiques. En effet, l'industrie pharmaceutique sponsorisait 4 essais (98,99,101,103) et fournissait les traitements testés pour 2 autres (102,104). L'étude de Medley et *al.* était conçue, financée et analysée par un groupe pharmaceutique (105). Deux auteurs de cette étude étaient employés par la firme et en détenaient des actions. Seules 2 de ces études mentionnaient des conflits d'intérêts (103,105).

Cela démontre que des progrès restent encore à faire autant sur le plan de la qualité des études, que sur le crédit apporté aux résultats. Il faut faire preuve d'analyse critique pour

décider quelle est l'option thérapeutique ayant fait le plus preuve de son efficacité, le tout en accord avec les préférences du patient.

Aussi, nous avons pu constater que de nombreuses études étudient des critères paracliniques, et spirométriques en particulier et non cliniques.

L'initiation du traitement, telle que proposée par la GINA, repose sur des stades, eux-mêmes se fondant sur des symptômes. L'adaptation thérapeutique se fonde sur le contrôle de l'asthme, évalué par le patient et le médecin à l'aide de questionnaires, notamment l'ACT facilement réalisable en consultation et qui utilise des critères cliniques et non spirométriques.

La GINA propose de réaliser une spirométrie au diagnostic, puis 3 à 6 mois après l'initiation du traitement et ensuite, de la faire de façon régulière tous les un à deux ans, comme outil d'évaluation du risque d'exacerbation (5).

Cependant, la corrélation entre les tests spirométriques et les mesures dites subjectives telles que la qualité de vie ou les symptômes est à considérer avec précaution. En effet, il existait des données discordantes à ce propos : alors que dans l'étude de Ozoh et *al.*, il existait une corrélation entre le VEMS et score ACT (125), l'étude de Cowie et *al.* retrouvait quant à elle une corrélation entre le VEMS et recours aux BDCA, mais sans corrélation entre le VEMS et les réveils nocturnes ou l'absentéisme (126). Ces données sont contradictoires avec l'étude de Ehrs et *al.* (104) qui ne retrouvait pas de corrélation entre la spirométrie et le score AQLQ.

Cela souligne de nouveau l'importance d'études s'intéressant aux critères cliniques, comme la revue que nous avons réalisée, en s'affranchissant d'une recherche d'efficacité spirométrique, la corrélation n'étant pas démontrée de façon certaine.

Par ailleurs, un des piliers de la médecine EBM est également la prise en compte des préférences du patient.

Or, nous savons que l'adhésion au traitement, notamment aux CSI, est mauvaise chez les patients asthmatiques. L'étude observationnelle de Laforest et *al.*, retrouvait qu'un tiers des patients interrompaient volontairement leur traitement, tandis qu'un quart oubliaient de le prendre. 23,7 % des patients pensaient que la poursuite d'un traitement par CSI au long cours était « mauvaise pour la santé ». Ce comportement était moins retrouvé chez des patients plus vieux, et chez ceux qui prenaient des traitements de fond additionnels (127). Une autre étude de 2015 retrouvait que l'arrêt était motivé dans 50 % par la résolution des

symptômes (128). L'étude de Halm et *al.* a étudié les croyances liées à l'asthme chez une population d'asthmatiques hospitalisés pour asthme. Il y est rapporté la notion de croyance du « pas de symptômes pas d'asthme ». Ces patients étaient décrits comme ceux se disant asthmatiques seulement quand ils avaient des symptômes, ils représentaient 53 % des patients. Cette croyance était associée de façon significative à une moins bonne adhésion au traitement par CSI (129).

Nous pouvons voir que l'observance est intimement liée au ressenti du patient quant au contrôle de son asthme. Les questionnaires ACT ou ACQ reprennent les symptômes pour évaluer le contrôle de l'asthme.

Dans notre revue, les symptômes étaient évalués dans 6 études. Cependant, les scores de symptômes différaient d'une étude à l'autre, que cela soit sur l'échelle du score ou bien sur la durée d'évaluation des symptômes, ce qui rendait la comparaison difficile et donc à une conclusion impossible quant à une efficacité de la fluticasone sur les symptômes.

Seule une étude mentionnait la compliance au traitement via le compteur de doses. Les auteurs rapportaient que chez quelques patients des doses occasionnelles avaient été oubliées (105). Les autres études ne faisaient pas référence à l'adhésion au traitement.

Nous pouvons donc émettre l'hypothèse que si l'adhésion est liée aux symptômes, alors l'évaluation de l'efficacité devrait se concentrer sur les symptômes, notamment par le biais d'études les évaluant en tant que critère de jugement principal.

La notion de EBM inclut, au-delà des données de la science, les préférences du patient, et cela semble primordial dans l'asthme où nous savons que la compliance est mauvaise, et se fait surtout sur des critères cliniques ressentis par le patient.

Les CSI restent toujours une molécule de choix dans le traitement de fond de l'asthme, bien que l'association CSI-formotérol soit également proposée. Une revue Cochrane de 2019 n'avait pas retrouvé de preuve d'effets indésirables graves plus importants dans le groupe CSI-formotérol comparé aux CSI seuls. Cependant la conclusion des auteurs rapportait qu'ils n'étaient pas en mesure d'affirmer avec certitude que l'ajout du formotérol aux CSI ne risquait pas d'augmenter le nombre de décès par rapport aux CSI seuls (130). Une étude canadienne publiée en 2023 s'est intéressée à la prescription médicamenteuse dans 5 pays dont la France. Les résultats finaux retrouvaient une prédominance du traitement par CSI-BDLA avec

traitement de secours par BDCA comparé à l'association CSI-formotérol (131). Actuellement, aucune association CSI-formotérol n'a l'AMM pour le traitement de secours. En 2021, 2,5 M de boîtes de béclométhasone-formotérol et 3,1 M de boîtes de budésonide-formotérol ont été vendues, soit un chiffre plus important que la fluticasone et la béclométhasone (54). Cependant, les associations sont aussi un traitement de la BPCO et il est impossible de savoir la part de boîtes remboursées liée à l'asthme ou à la BPCO. Il est donc difficile de savoir actuellement quelle est la stratégie adoptée par les médecins généralistes et spécialistes.

Cependant, les résultats de notre revue interrogent quant à ces récentes recommandations.

Comment justifier une préférence pour l'association CSI-formotérol alors que l'efficacité clinique de la fluticasone n'est pas démontrée ? Il semble donc primordial que l'efficacité de la fluticasone soit prouvée, pour ensuite pouvoir s'intéresser à l'utilisation d'un traitement combiné.

De plus, dans le cadre de l'association CSI-formotérol, seule l'association formotérol-budésonide a fait l'objet d'études publiées. Est-ce que le budésonide est plus efficace que les autres CSI ?

Une revue Cochrane a été publiée en 2007 comparant la fluticasone à la béclométhasone et au budésonide. Il n'y avait pas de distinction d'âge. Une analyse de biais était réalisée concernant la génération de la séquence de randomisation, l'assignation secrète et l'aveugle. Les autres biais n'étaient pas évalués (132).

Les symptômes, l'utilisation de BDCA, la qualité de vie et les exacerbations étaient des critères de jugement secondaires. Cependant, tous ces critères présentaient des mesures différentes, pour lesquels il était difficile de faire des comparaisons. Au final, il n'était pas possible d'homogénéiser les résultats et de conclure.

Une autre revue a montré une efficacité supérieure ou au moins similaire de la fluticasone comparé à la béclométhasone et au budésonide (133).

Dans notre revue, nous nous sommes concentrés sur la comparaison de la fluticasone au placebo en premier lieu. Une piste de recherche pourrait être la réalisation d'un essai contrôlé randomisé, comparant tous les CSI au placebo en utilisant des critères de jugement cliniques.

Enfin, l'intérêt thérapeutique d'un traitement doit également prendre en considération la balance bénéfique/risque. Les effets secondaires des CSI sont locaux (dysphonie, candidose

oropharyngée) et systémiques (cataracte, ostéoporose, retard de croissance chez l'enfant, insuffisance surrénale, fragilisation cutanée). Seule 1 étude de notre revue rapportait des résultats relatifs à la sécurité (105). Une étude a été publiée en 2017 et s'est intéressée au profil de sécurité de la fluticasone, mais à partir de l'analyse de résultats d'études de phase II et III (134).

Il pourrait également être intéressant d'évaluer les hospitalisations et la mortalité, par le biais d'études de longues durées avec des échantillons plus importants.

## CONCLUSION

---

Notre revue de la littérature n'a permis d'obtenir qu'une seule étude à faible risque de biais, et aucune méta-analyse n'a pu être réalisée. L'utilisation de la fluticasone dans le traitement de fond de l'asthme ne repose pas sur des études de bonne qualité. Des études présentant moins de biais et construites pour obtenir des résultats sur des données cliniques devraient être réalisées.

Ce travail montre qu'il reste, semble-t-il encore beaucoup de travail à effectuer, dans le domaine si vaste qu'est la médecine avec son évolution perpétuelle, mais sans oublier de se concentrer autour du patient, de ses préférences et de son ressenti.



## RÉFÉRENCES

---

1. Mims JW. Asthma: definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol.* sept 2015;5 Suppl 1:S2-6.
2. Raheison-Semjen C, Guilleminault L, Billiard I, Chenivresse C, De Oliveira A, Izadifar A, et al. Update of the 2021 recommendations for the management and follow-up of adult asthmatic patients under the guidance of the French Society of Pulmonology and the Paediatric Society of Pulmonology and Allergology. Long version. *Rev Mal Respir.* déc 2021;38(10):1048-83.
3. Padem N, Saltoun C. Classification of asthma. *Allergy Asthma Proc.* 1 nov 2019;40(6):385-8.
4. 7ème édition du Référentiel du Collège des Enseignants de Pneumologie (CEP) pour la préparation des ECN – CEP [Internet]. [cité 20 janv 2023]. Disponible sur: <http://cep.splf.fr/edition-2021-du-referentiel-du-college-des-enseignants-de-pneumologie-cep-pour-la-preparation-des-ecn-7eme-edition/>
5. 2022 GINA Main Report [Internet]. Global Initiative for Asthma - GINA. [cité 20 janv 2023]. Disponible sur: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
6. Dempsey TM, Scanlon PD. Pulmonary Function Tests for the Generalist: A Brief Review. *Mayo Clin Proc.* juin 2018;93(6):763-71.
7. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J.* déc 2012;40(6):1324-43.
8. Guillien A, Soumagne Th, Regnard J, Degano B. Les nouvelles équations de référence du Global Lung Function Initiative (GLI) pour les explorations fonctionnelles respiratoires. *Revue des Maladies Respiratoires.* déc 2018;35(10):1020-7.
9. Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, Ainslie M, Gupta S, Lemièrre C, et al. Reevaluation of Diagnosis in Adults With Physician-Diagnosed Asthma. *JAMA.* 17 janv 2017;317(3):269-79.
10. Heffler E, Crimi C, Mancuso S, Campisi R, Puggioni F, Brussino L, et al. Misdiagnosis of asthma and COPD and underuse of spirometry in primary care unselected patients. *Respir Med.* sept 2018;142:48-52.
11. Asthma - Level 3 cause. *The Lancet.* 17 oct 2020;396:S108-9.
12. Asthme. Santé publique France. Données [Internet]. 2022 [cité 7 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/asthme>

13. Raheison-Semjen C, Izadifar A, Russier M, Rolland C, Aubert JP, Touboul C, et al. Self-reported asthma prevalence and management in adults in France in 2018: ASTHMAPOP survey. *Respiratory Medicine and Research*. nov 2021;80:100864.
14. Afrite A, Allonier C, Com-Ruelle L, Guen NL. L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants [Internet]. Institut de recherche et documentation en économie de la santé; 2011 janv [cité 7 mars 2023] p. 1-122. (Rapport Irdes). Report No.: 549. Disponible sur: <http://www.irdes.fr/Publications/Rapports2011/rap1820.pdf>
15. Lailler G, Piffaretti C, Fuentes S, Nabe HD, Oleko A, Cosson E, et al. Prevalence of prediabetes and undiagnosed type 2 diabetes in France: Results from the national survey ESTEBAN, 2014–2016. *Diabetes Research and Clinical Practice*. juill 2020;165:108252.
16. Vallée A, Gabet A, Grave C, Sorbets E, Blacher J, Olié V. Patterns of hypertension management in France in 2015: The ESTEBAN survey. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 24 févr 2020;22(4):663-72.
17. Kharaba Z, Feghali E, El Hussein F, Sacre H, Abou Selwan C, Saadeh S, et al. An Assessment of Quality of Life in Patients With Asthma Through Physical, Emotional, Social, and Occupational Aspects. A Cross-Sectional Study. *Front Public Health*. 2022;10:883784.
18. Doz M, Chouaid C, Com-Ruelle L, Calvo E, Brosa M, Robert J, et al. The association between asthma control, health care costs, and quality of life in France and Spain. *BMC Pulm Med*. déc 2013;13(1):15.
19. The Global Asthma Report 2022. *Int J Tuberc Lung Dis*. 25 nov 2022;26(1):1-104.
20. ALD n° 14 - Insuffisance respiratoire chronique grave secondaire à un asthme [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2018 [cité 7 mars 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_452137/fr/ald-n-14-insuffisance-respiratoire-chronique-grave-secondaire-a-un-asthme](https://www.has-sante.fr/jcms/c_452137/fr/ald-n-14-insuffisance-respiratoire-chronique-grave-secondaire-a-un-asthme)
21. Effectif, prévalence et caractéristiques des bénéficiaires d'une ALD - 2008 à 2021 | L'Assurance Maladie [Internet]. Assurance maladie. 2023 [cité 19 avr 2023]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/prevalence-beneficiaires-ald>
22. Programme d'actions, de prévention et de prise en charge de l'asthme 2002-2005. Ministère de l'emploi et de la solidarité .pdf.
23. Roche N, Fabry-Vendrand C, Nadif R, Pillot L, Thabut G. Asthma burden according to treatment steps in the French population-based cohort CONSTANCES. *Respir Med*. 2022;206(107057):1-8.
24. Roche N, Garcia G, de Larrard A, Cancalon C, Bénard S, Perez V, et al. Real-life impact of uncontrolled severe asthma on mortality and healthcare use in adolescents and adults: findings from the retrospective, observational RESONANCE study in France. *BMJ Open*. 24 août 2022;12(8):e060160.

25. Schuers M, Chopinaud PA, Guihard H, Mercier A. Prévalence des consultations pour asthme en médecine générale. *Revue des Maladies Respiratoires*. nov 2016;33(9):781-8.
26. Com-Ruelle L, Grandfils N, Midy F, Sitta R. Les déterminantes du coût médical de l'asthme en Île-de-France. Paris: CREDES; 2002. Report No.: 516.
27. The European Lung White Book [Internet]. ERS - European Respiratory Society. [cité 9 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ersnet.org/the-european-lung-white-book/>
28. Géodes - Santé publique France - Indicateurs : cartes, données et graphiques [Internet]. Géodes. 2020 [cité 7 mars 2023]. Disponible sur: <https://geodes.santepubliquefrance.fr/#view=map2&c=indicator>
29. Schatz M, Kosinski M, Yaras AS, Hanlon J, Watson ME, Jhingran P. The minimally important difference of the Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol*. oct 2009;124(4):719-723.e1.
30. Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, Ferrie PJ, Jaeschke R, Hiller TK. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax*. févr 1992;47(2):76-83.
31. Juniper EF, Guyatt GH, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. *Eur Respir J*. juill 1999;14(1):32-8.
32. Kerstjens HA, Brand PL, de Jong PM, Koeter GH, Postma DS. Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation to airway hyperresponsiveness and symptoms. The Dutch CNSLD Study Group. *Thorax*. 1 nov 1994;49(11):1109-15.
33. Boulet LP. Asthma and obesity. *Clinical & Experimental Allergy*. 2013;43(1):8-21.
34. Sutherland ER, Camargo CA, Busse WW, Meltzer EO, Ortega HG, Yancey SW, et al. Comparative effect of body mass index on response to asthma controller therapy. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31(1):20-5.
35. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 17 oct 2020;396(10258):1204-22.
36. Adeniyi FB, Young T. Weight loss interventions for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 11 juill 2012;(7):CD009339
37. Serrano-Pariente J, Plaza V, Soriano JB, Mayos M, López-Viña A, Picado C, et al. Asthma outcomes improve with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Allergy*. mai 2017;72(5):802-12.
38. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Lafferty J, Fraser I, Spears M, et al. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juill 2006;174(2):127-33.

39. Heinrich J. Influence of indoor factors in dwellings on the development of childhood asthma. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 1 janv 2011;214(1):1-25.
40. Wills TA, Soneji SS, Choi K, Jaspers I, Tam EK. E-cigarette use and respiratory disorders: an integrative review of converging evidence from epidemiological and laboratory studies. *Eur Respir J*. janv 2021;57(1):1901815.
41. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, Burge PS, Heederik D, Henneberger P, et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur Respir J*. mars 2012;39(3):529-45.
42. Recommandations de la SPLF sur Asthme et Allergie. *Revue des Maladies Respiratoires*. févr 2007;1306(2):103.
43. Dick S, Doust E, Cowie H, Ayres JG, Turner S. Associations between environmental exposures and asthma control and exacerbations in young children: a systematic review. *BMJ Open*. 1 févr 2014;4(2):e003827.
44. Béta-2-stimulants à courte et longue durée d'action [Internet]. [cité 6 mars 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-2-stimulants-a-courte-et-longue-duree-d-action>
45. Welsh EJ, Cates CJ. Formoterol versus short-acting beta-agonists as relief medication for adults and children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 8 sept 2010;2010(9):CD008418.
46. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, Chinchilli VM, Lemanske RF, Sorkness CA, et al. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *JAMA*. 23 mai 2001;285(20):2583-93.
47. Lal S, Harris DM, Bhalla KK, Singhal SN, Butler AG. Comparison of Beclomethasone Dipropionate Aerosol and Prednisolone in Reversible Airways Obstruction. *Br Med J*. 5 août 1972;3(5822):314-7.
48. Cameron SJ, Cooper EJ, Crompton GK, Hoare MV, Grant IWB. Substitution of Beclomethasone Aerosol for Oral Prednisolone in the Treatment of Chronic Asthma. *Br Med J*. 27 oct 1973;4(5886):205-7.
49. Jenkins CR, Woolcock AJ. Effect of prednisone and beclomethasone dipropionate on airway responsiveness in asthma: a comparative study. *Thorax*. mai 1988;43(5):378-84.
50. Holt S, Suder A, Weatherall M, Cheng S, Shirtcliffe P, Beasley R. Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: meta-analysis. *BMJ*. 4 août 2001;323(7307):253-6.
51. Masoli M, Holt S, Weatherall M, Beasley R. Dose-response relationship of inhaled budesonide in adult asthma: a meta-analysis. *European Respiratory Journal*. 1 avr 2004;23(4):552-8.

52. Laube BL, Janssens HM, Jongh FHC de, Devadason SG, Dhand R, Diot P, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *European Respiratory Journal*. 1 juin 2011;37(6):1308-417.
53. Raissy HH, Kelly HW, Harkins M, Szeffler SJ. Inhaled corticosteroids in lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 avr 2013;187(8):798-803.
54. Médicaments délivrés par les pharmacies de ville par classe ATC - Medic'AM - 2012 à 2022 (série labellisée) | L'Assurance Maladie [Internet]. 2023 [cité 6 mars 2023]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/medicaments-classe-atc-medicam>
55. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. As-Needed Budesonide–Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *New England Journal of Medicine*. 17 mai 2018;378(20):1877-87.
56. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *The New England Journal of Medicine*. 17 mai 2018;378(20):1865-76.
57. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ, et al. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. *N Engl J Med*. 23 mai 2019;380(21):2020-30.
58. Hardy J, Baggott C, Fingleton J, Reddel HK, Hancox RJ, Harwood M, et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *The Lancet*. 14 sept 2019;394(10202):919-28.
59. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D, Pozzi E, et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med*. 17 mai 2007;356(20):2040-52.
60. Lazarinis N, Jørgensen L, Ekström T, Bjermer L, Dahlén B, Pullerits T, et al. Combination of budesonide/formoterol on demand improves asthma control by reducing exercise-induced bronchoconstriction. *Thorax*. févr 2014;69(2):130-6.
61. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 16 mai 2012;2012(5):CD002314.
62. Greenstone IR, Ni Chroinin MN, Masse V, Danish A, Magdalinos H, Zhang X, et al. Combination of inhaled long-acting beta2-agonists and inhaled steroids versus higher dose of inhaled steroids in children and adults with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 19 oct 2005;(4):CD005533.
63. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 13 janv 1996;312(7023):71-2.

64. Guyatt G. Evidence-Based Medicine: A New Approach to Teaching the Practice of Medicine. *JAMA*. 4 nov 1992;268(17):2420.
65. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique - État des lieux [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2013 [cité 9 mars 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1600564/fr/niveau-de-preuve-et-gradation-des-recommandations-de-bonne-pratique-etat-des-lieux](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1600564/fr/niveau-de-preuve-et-gradation-des-recommandations-de-bonne-pratique-etat-des-lieux)
66. Bastian H, Glasziou P, Chalmers I. Seventy-Five Trials and Eleven Systematic Reviews a Day: How Will We Ever Keep Up? *PLOS Medicine*. 21 sept 2010;7(9):e1000326.
67. Fernandez A, Sturmberg J, Lukersmith S, Madden R, Torkfar G, Colagiuri R, et al. Evidence-based medicine: is it a bridge too far? *Health Res Policy Syst*. 6 nov 2015;13:66.
68. Zuiderent-Jerak T, Forland F, Macbeth F. Guidelines should reflect all knowledge, not just clinical trials. *BMJ*. 5 oct 2012;345:e6702.
69. Wagner J, Marquart J, Ruby J, Lammers A, Mailankody S, Kaestner V, et al. Frequency and level of evidence used in recommendations by the National Comprehensive Cancer Network guidelines beyond approvals of the US Food and Drug Administration: retrospective observational study. *BMJ*. 7 mars 2018;360:k668.
70. Fanaroff AC, Califf RM, Lopes RD. High-quality evidence to inform clinical practice. *The Lancet*. 24 août 2019;394(10199):633-4.
71. Bousageon R, Blanchard C, Charuel E, Menini T, Pereira B, Naudet F, et al. Project rebuild the evidence base (REB): A method to interpret randomised clinical trials and their meta-analysis to present solid benefit-risk assessments to patients. *Therapie*. 20 oct 2022;S0040-5957(22)00177-9.
72. Masson E. Quality of evidence of the efficacy of therapeutic interventions on patient-important outcomes in Cochrane's systematic reviews' abstracts: A survey [Internet]. *EM-Consulte*. [cité 18 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1476242/article/quality-of-evidence-of-the-efficacy-of-therapeutic>
73. Gnesin F, Thuesen ACB, Kähler LKA, Madsbad S, Hemmingsen B. Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 5 juin 2020;2020(6):CD012906.
74. Livre blanc - GT méthodologie [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur: <https://sfpt-fr.org/livreblancmethodo/index.htm>
75. Khan MS, Lateef N, Siddiqi TJ, Rehman KA, Alnaimat S, Khan SU, et al. Level and Prevalence of Spin in Published Cardiovascular Randomized Clinical Trial Reports With Statistically Nonsignificant Primary Outcomes: A Systematic Review. *JAMA Network Open*. 3 mai 2019;2(5):e192622.

76. Heneghan C, Mahtani KR, Goldacre B, Godlee F, Macdonald H, Jarvies D. Evidence based medicine manifesto for better healthcare: A response to systematic bias, wastage, error and fraud in research underpinning patient care. *BMJ Evidence-Based Medicine*. 1 août 2017;22(4):120-2.
77. Cabelguyen C, Schneider C. Revue systématique et méta-analyse de l'efficacité et de la sécurité des antiacides à base d'alginates de sodium dans le traitement du reflux gastro-œsophagien. 4 nov 2021;73.
78. Kolhoff S. Evaluation de l'OXAZEPAM comme traitement de l'insomnie : revue systématique de la littérature [Internet]. Université de Rouen; 2021 [cité 17 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.idref.fr/257694560>
79. Binzari E. Evaluation de l'efficacité de l'ALPRAZOLAM dans le traitement de l'insomnie : revue systématique de la littérature. [04/10/2022]: Université de Rouen;
80. Goupille. Evaluation de l'efficacité de la zopiclone dans l'insomnie : revue systématique de la littérature des essais contrôlés randomisés. [28/09/2021]: Université de Rouen;
81. Marino I. Revue systématique de la littérature concernant l'efficacité du lorazepam dans le traitement de l'insomnie, seule et associée à des troubles anxiodépressifs. Université de Rouen; 2021.
82. Vielfaure M. Evaluation de l'efficacité du Lormetazepam dans l'insomnie : revue systématique de la littérature. [28/09/2021]: Université de Rouen;
83. Bousageon R, Layrissé L, Tudrej B, Frèche B, Pouchain D, Rat C, et al. Soins I Douleur abdominale. 2017;
84. Vanderkam P, Blanchard C, Naudet F, Pouchain D, Vaillant Roussel H, Perault-Pochat MC, et al. Efficacy of acetylleucine in vertigo and dizziness: a systematic review of randomised controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 1 mai 2019;75(5):603-7.
85. Cogny J. Efficacité clinique des traitements anti-hypertenseurs : méta-analyse des Inhibiteurs de l'Enzyme de CONversion et Antagonistes des Récepteurs à l'Angiotensine II et réalisation de fiches d'aide à la décision thérapeutique. Université de Poitier; 2017.
86. Woodcock A, Bateman ED, Busse WW, Lötvall J, Snowise NG, Forth R, et al. Efficacy in asthma of once-daily treatment with fluticasone furoate: a randomized, placebo-controlled trial. *Respir Res*. 6 oct 2011;12(1):132.
87. Braman SS. Asthma in the Elderly. *Clinics in Geriatric Medicine*. nov 2017;33(4):523-37.
88. Jones SC, Iverson D, Burns P, Evers U, Caputi P, Morgan S. Asthma and ageing: an end user's perspective--the perception and problems with the management of asthma in the elderly. *Clin Exp Allergy*. avr 2011;41(4):471-81.
89. Dunn RM, Busse PJ, Wechsler ME. Asthma in the elderly and late-onset adult asthma. *Allergy*. févr 2018;73(2):284-94.



90. Li JT, Goldstein MF, Gross GN, Noonan MJ, Weisberg S, Edwards L, et al. Effects of fluticasone propionate, triamcinolone acetonide, prednisone, and placebo on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Allergy Clin Immunol.* avr 1999;103(4):622-9.
91. Li JT, Ford LB, Chervinsky P, Weisberg SC, Kellerman DJ, Faulkner KG, et al. Fluticasone propionate powder and lack of clinically significant effects on hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bone mineral density over 2 years in adults with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol.* juin 1999;103(6):1062-8.
92. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Shirtcliffe P, Beasley R. Inhaled fluticasone propionate and adrenal effects in adult asthma: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* nov 2006;28(5):960-7.
93. Nocker RE, Out TA, Weller FR, de Riemer MJ, Jansen HM, van der Zee JS. Induced sputum and bronchoalveolar lavage as tools for evaluating the effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *J Lab Clin Med.* juill 2000;136(1):39-49.
94. Adams NP, Bestall JC, Lasserson TJ, Jones P, Cates CJ. Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 8 oct 2008;(4):CD003135.
95. Zhong Y, Li L, Chen R, Zheng Q. Quantitative comparison of dose-effect and time-course of fluticasone furoate and fluticasone propionate in adult and adolescent patients with persistent asthma: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* mars 2022;27(3):194-201.
96. The Risk of Bias 2 Strategic Session at the mid-year Cochrane Governance Meeting | Cochrane Community [Internet]. [cité 15 mai 2023]. Disponible sur: <https://community.cochrane.org/news/risk-bias-2-strategic-session-mid-year-cochrane-governance-meeting>
97. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 29 mars 2021;372:n71.
98. Lanz MJ, Eisenlohr C, Llabre MM, Toledo Y, Lanz MA. The effect of low-dose inhaled fluticasone propionate on exhaled nitric oxide in asthmatic patients and comparison with oral zafirlukast. *Ann Allergy Asthma Immunol.* oct 2001;87(4):283-8.
99. Langley SJ, Holden J, Derham A, Hedgeland P, Sharma RK, Woodcock A. Fluticasone propionate via the Diskhaler or hydrofluoroalkane-134a metered-dose inhaler on methacholine-induced airway hyperresponsiveness. *Chest.* sept 2002;122(3):806-11.
100. Lindqvist A, Karjalainen EM, Laitinen LA, Kava T, Altraja A, Pulkkinen M, et al. Salmeterol resolves airway obstruction but does not possess anti-eosinophil efficacy in newly diagnosed asthma: a randomized, double-blind, parallel group biopsy study comparing the effects of salmeterol, fluticasone propionate, and disodium cromoglycate. *J Allergy Clin Immunol.* juill 2003;112(1):23-8.



101. Sovijärvi ARA, Haahtela T, Ekroos HJ, Lindqvist A, Saarinen A, Poussa T, et al. Sustained reduction in bronchial hyperresponsiveness with inhaled fluticasone propionate within three days in mild asthma: time course after onset and cessation of treatment. *Thorax*. juin 2003;58(6):500-4.
102. Phillips K, Osborne J, Lewis S, Harrison TW, Tattersfield AE. Time course of action of two inhaled corticosteroids, fluticasone propionate and budesonide. *Thorax*. janv 2004;59(1):26-30.
103. Boulet LP, Turcotte H, Prince P, Lemièrre C, Olivenstein R, Laprise C, et al. Benefits of low-dose inhaled fluticasone on airway response and inflammation in mild asthma. *Respir Med*. oct 2009;103(10):1554-63.
104. Ehrs PO, Sundblad BM, Larsson K. Effect of fluticasone on markers of inflammation and quality of life in steroid-naïve patients with mild asthma. *Clin Respir J*. janv 2010;4(1):51-8.
105. Medley H, Orozco S, Allen A. Efficacy and safety profile of fluticasone furoate administered once daily in the morning or evening: a randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled trial in adult and adolescent patients with persistent bronchial asthma. *Clin Ther*. août 2012;34(8):1683-95.
106. Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE. Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. *J Clin Epidemiol*. janv 1994;47(1):81-7.
107. King MT. A point of minimal important difference (MID): a critique of terminology and methods. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. avr 2011;11(2):171-84.
108. Bitsko MJ, Everhart RS, Rubin BK. The adolescent with asthma. *Paediatr Respir Rev*. juin 2014;15(2):146-53.
109. Sin DD, Tu JV. Underuse of inhaled steroid therapy in elderly patients with asthma. *Chest*. mars 2001;119(3):720-5.
110. Nanda A, Baptist AP, Divekar R, Parikh N, Seggev JS, Yusin JS, et al. Asthma in the older adult. *J Asthma*. mars 2020;57(3):241-52.
111. Enright PL, McClelland RL, Newman AB, Gottlieb DJ, Lebowitz MD. Underdiagnosis and undertreatment of asthma in the elderly. Cardiovascular Health Study Research Group. *Chest*. sept 1999;116(3):603-13.
112. Chervinsky P, van As A, Bronsky EA, Dockhorn R, Noonan M, LaForce C, et al. Fluticasone propionate aerosol for the treatment of adults with mild to moderate asthma. The Fluticasone Propionate Asthma Study Group. *J Allergy Clin Immunol*. oct 1994;94(4):676-83.
113. Sheffer AL, LaForce C, Chervinsky P, Pearlman D, Schaberg A. Fluticasone propionate aerosol: efficacy in patients with mild to moderate asthma. Fluticasone Propionate Asthma Study Group. *J Fam Pract*. avr 1996;42(4):369-75.

114. Pearlman DS, Noonan MJ, Tashkin DP, Goldstein MF, Hamedani AG, Kellerman DJ, et al. Comparative efficacy and safety of twice daily fluticasone propionate powder versus placebo in the treatment of moderate asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* avr 1997;78(4):356-62.
115. Galant SP, van Bavel J, Finn A, Gross G, Pleskow W, Brown A, et al. Diskus and diskhaler: efficacy and safety of fluticasone propionate via two dry powder inhalers in subjects with mild-to-moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* mars 1999;82(3):273-80.
116. Follows RMA, Snowise NG, Ho SY, Ambery CL, Smart K, McQuade BA. Efficacy, safety and tolerability of GSK2190915, a 5-lipoxygenase activating protein inhibitor, in adults and adolescents with persistent asthma: a randomised dose-ranging study. *Respir Res.* 17 mai 2013;14(1):54.
117. Schulz KF, Altman DG, Moher D, the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Medicine.* 24 mars 2010;8(1):18.
118. Butcher NJ, Monsour A, Mew EJ, Chan AW, Moher D, Mayo-Wilson E, et al. Guidelines for Reporting Outcomes in Trial Reports: The CONSORT-Outcomes 2022 Extension. *JAMA.* 13 déc 2022;328(22):2252-64.
119. Plint AC, Moher D, Morrison A, Schulz K, Altman DG, Hill C, et al. Does the CONSORT checklist improve the quality of reports of randomised controlled trials? A systematic review. *Med J Aust.* 4 sept 2006;185(5):263-7.
120. Turner L, Shamseer L, Altman DG, Weeks L, Peters J, Kober T, et al. Consolidated standards of reporting trials (CONSORT) and the completeness of reporting of randomised controlled trials (RCTs) published in medical journals. *Cochrane Database Syst Rev.* 14 nov 2012;11(11):MR000030.
121. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* févr 1996;17(1):1-12.
122. El Dib RP, Atallah AN, Andriolo RB. Mapping the Cochrane evidence for decision making in health care. *J Eval Clin Pract.* août 2007;13(4):689-92.
123. Fleming PS, Koletsi D, Ioannidis JPA, Pandis N. High quality of the evidence for medical and other health-related interventions was uncommon in Cochrane systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* oct 2016;78:34-42.
124. Attia A. Adaptation of international evidence based clinical practice guidelines: The ADAPTE process. *Middle East Fertility Society Journal.* 1 juin 2013;18(2):123-6.
125. Ozoh OB, Okubadejo NU, Chukwu CC, Bandele EO, Irusen EM. The ACT and the ATAQ are useful surrogates for asthma control in resource-poor countries with inadequate spirometric facilities. *J Asthma.* déc 2012;49(10):1086-91.

126. Cowie RL, Underwood MF, Field SK. Asthma symptoms do not predict spirometry. *Can Respir J*. sept 2007;14(6):339-42.
127. Laforest L, El Hasnaoui A, Pribil C, Ritleng C, Osman LM, Schwalm MS, et al. Asthma patients' self-reported behaviours toward inhaled corticosteroids. *Respir Med*. sept 2009;103(9):1366-75.
128. Laforest L, Van Ganse É, Devouassoux G, Chatté G, Tamberou C, Belhassen M, et al. [Deliberate interruptions and changes of dose of inhaled corticosteroids by asthma patients: « a community pharmacy study »]. *Rev Mal Respir*. janv 2015;32(1):8-17.
129. Halm EA, Mora P, Leventhal H. No symptoms, no asthma: the acute episodic disease belief is associated with poor self-management among inner-city adults with persistent asthma. *Chest*. mars 2006;129(3):573-80.
130. Traitement régulier au formotérol et aux stéroïdes inhalés pour l'asthme chronique : effets indésirables graves [Internet]. [cité 20 mai 2023]. Disponible sur: [https://www.cochrane.org/fr/CD006924/AIRWAYS\\_traitement-regulier-au-formoterol-et-aux-steroides-inhales-pour-lasthme-chronique-effets](https://www.cochrane.org/fr/CD006924/AIRWAYS_traitement-regulier-au-formoterol-et-aux-steroides-inhales-pour-lasthme-chronique-effets)
131. Chapman K, Bosnic-Anticevich S, Cano MC, Besème C, Pg A. Analyse de l'utilisation régulière des CSI/LABA dans l'asthme modéré à sévère chez les médecins : études sur les perspectives des médecins et des patients asthmatiques sur le fardeau et la prise en charge de l'asthme (résultats des études APPaRENT 1 et 2). *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. 1 janv 2023;15(1):86.
132. Adams NP, Lasserson TJ, Cates CJ, Jones P. Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 17 oct 2007;2007(4):CD002310.
133. Yeo SH, Aggarwal B, Shantakumar S, Mulgirigama A, Daley-Yates P. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids relative to fluticasone propionate: a systematic review of randomized controlled trials in asthma. *Expert Rev Respir Med*. oct 2017;11(10):763-78.
134. O'Byrne PM, Jacques L, Goldfrad C, Kwon N, Perrio M, Yates LJ, et al. Integrated safety and efficacy analysis of once-daily fluticasone furoate for the treatment of asthma. *Respir Res*. 24 nov 2016;17(1):157.

## ANNEXES

### ANNEXE 1 : PRISMA Checklist

TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	24
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	25
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	27
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	26
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	26-27
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	28
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	28
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	28
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	27
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	29
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	30
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	

	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	
<b>RESULTS</b>			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	31-32
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	31
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	34-35
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	45-47
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	33-40 ; 43-44
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	33-40; 43-44
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	33-40 ; 48-49
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	48-49
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
<b>DISCUSSION</b>			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	50-54
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	55-57
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	55-57
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	57-62
<b>OTHER INFORMATION</b>			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	

	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	30
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	30
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

Source : Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

## **ANNEXE 2** : Équation de recherche Embase

"((asthm\*:ti,ab,kw OR 'asthma'/exp) AND (fluticason\*:ti,ab,kw OR 'fluticasone'/exp)) AND 'randomized controlled trial'/de AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)"

## SERMENT D'HIPPOCRATE

---

“Au moment d’être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité. Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j’y manque.”





# Efficacité de la fluticasone dans l'asthme de l'adulte : une revue systématique de la littérature

---

## RÉSUMÉ

**Introduction :** L'asthme est une maladie fréquente, affectant 4 millions de personnes en France, responsable d'une altération de la qualité de vie et de coûts socio-économiques importants. Le traitement de fond repose sur les corticoïdes inhalés, dont la fluticasone est la plus prescrite.

**Objectif :** Évaluer l'efficacité de la fluticasone dans l'asthme de l'adulte âgé de 16 à 65 ans.

**Méthodes :** Une revue systématique de la littérature a été réalisée à partir d'essais contrôlés randomisés sélectionnés sur 3 bases de données (*Medline*<sup>®</sup>, *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)*<sup>®</sup> et *Embase*<sup>®</sup>). Les critères de jugement étaient les scores de symptômes (ACT, ACQ), les échelles de qualité de vie (AQLQ, QALYS), la consommation de traitement de secours, les exacerbations et les hospitalisations. Une recherche de risque de biais a été réalisée à l'aide de l'outil ROB2 (*Revised Cochrane Risk-of-Bias tool for randomized trials*). Une méta-analyse était prévue en fonction des résultats de la revue systématique.

**Résultats :** 1273 articles ont été retrouvés dans la littérature et 8 ont été sélectionnés. Seule une étude présentait un risque faible de biais. Aucune méta-analyse n'a pu être réalisée.

**Conclusion :** Notre étude n'a pas mis en évidence d'efficacité de la fluticasone dans l'asthme du fait d'un manque d'essais contrôlés randomisés de bonne qualité.

**MOTS CLÉS :** Asthme – Fluticasone – Adulte – Essais contrôlés randomisés – Revue de la littérature

---

## JURY

**Président :** Monsieur le Professeur Matthieu Schuers, Professeur des Universités de Médecine générale et Médecin Généraliste (PU-MG)

**Membres :**

Monsieur le Docteur François Kermiche, Médecin Généraliste (MG)

Madame le Docteur Lucille Pellerin, Professeur associée à mi-temps et Médecin Généraliste (PA-MG)

Madame le Docteur Charlotte Siefridt, Assistante des universités et Médecin Généraliste (AU-MG)

Monsieur le Docteur Guillaume Mahay, Pneumologue au CHU Rouen (PH)

**Date de soutenance :** 29 juin 2023