



HAL
open science

Revue systématique de la littérature sur l'efficacité du Salbutamol dans l'asthmes de l'adulte

Sarra Hafidi

► **To cite this version:**

Sarra Hafidi. Revue systématique de la littérature sur l'efficacité du Salbutamol dans l'asthmes de l'adulte. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04197352

HAL Id: dumas-04197352

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04197352>

Submitted on 6 Sep 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.

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'état)

Par

Sarra HAFIDI

Née le 02 septembre 1992 à Mont-Saint-Aignan (76)

Présentée et soutenue publiquement le 29 juin 2023

**REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE SUR L'EFFICACITÉ
DU SALBUTAMOL DANS L'ASTHME DE L'ADULTE**

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Matthieu SCHUERS

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Docteur François KERMICHE

MEMBRES DU JURY :

Madame le Docteur Lucille PELLERIN

Madame le Docteur Isabella MARINO

Monsieur le Docteur Guillaume MAHAY

ANNEE UNIVERSITAIRE 2022 - 2023

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

<p>I - MEDECINE</p>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Digestive
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales

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

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

Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Sébastien	CB	Radiothérapie
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HCN	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT	HCN	Virologie
Mr Kévin ALEXANDRE	HCN	Maladies Infectieuses et Tropicales
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mr Damien COSTA	HCN	Parasitologie

Mr Pierre DECAZES	CB	Médecine Nucléaire
Mr Maxime FONTANILLES	GHH	Oncologie Médicale
M. Vianney GILARD	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Sébastien MIRANDA	HCN	Médecine Vasculaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
M. Abdellah TEBANI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

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

II – PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

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

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

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

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

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie officinale
M. Damien SALAUZE	Pharmacie industrielle

PAU-PH

M. Mikaël DAOUPHARS	Pharmacie
M. Pierre BOHN	Radiopharmacie

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

M. Eric BARAT	Pharmacie
M. Guillaume FEUGRAY	Biochimie Générale
M. Henri GONDÉ	Pharmacie
M. Paul BILLOIR	Hématologie

M. Romain LEGUILLON	Pharmacie
M. Thomas DUFLOT	Pharmacologie
Mme Alice MOISAN	Virologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

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

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

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

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

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

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

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 MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med) 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mr Jonathan BRETON (med)	Nutrition
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med) (UMR 1079)	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie PEZZINO	Orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (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 présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

ABBREVIATIONS

ACT : *Asthma Control Test*

ACQ : *Asthma Control Questionnaire*

AMM : Autorisation de mise sur le marché

BDCA : Bronchodilatateurs de courte durée d'action

BDLA : Bronchodilatateur de longue durée d'action

CNGE : Collège National des Généralistes Enseignants

CSI : Corticostéroïdes inhalés

DALY : *Disability-Adjusted Life Years*

EBM : *Evidence Based Medicine* (médecine fondée sur des faits)

GINA : *Global INitiative for Asthma*

LTRA : AntiLeucotriènes

MeSH : *Medical Subject Headings*

PRISMA : *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses*

REB : *Rebuild Evidence Based* (Reconstruire la médecine fondée sur des faits)

RoB 2 : *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*

SPLF : Société de Pneumologie de la Langue Française

VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde

TABLES DES MATIERES

I.	INTRODUCTION	17
1.	L'ASTHME : UNE MALADIE FREQUENTE, HANDICAPANTE ET COUTEUSE	17
2.	EBM ET REB : RECONSTRUIRE L'EVIDENCE BASED MEDECINE	19
3.	LES TRAITEMENTS DE L'ASTHME	20
II.	METHODE.....	23
1.	TYPE D'ETUDE.....	23
2.	SOURCES DE DONNEES.....	23
3.	EQUATION DE RECHERCHE.....	23
4.	CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	24
5.	STRATEGIE DE RECHERCHE	24
6.	EXTRACTION DES DONNEES	25
7.	CRITERES DE JUGEMENT.....	25
8.	EVALUATION DU RISQUE DE BIAIS	25
9.	ANALYSE STATISTIQUE.....	27
10.	DIMENSION ETHIQUE	28
III.	RESULTATS	29
1.	RESULTATS DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE	29
2.	ANALYSE QUALITATIVE DES ETUDES SELECTIONNEES.....	30
3.	EVALUATION DU RISQUE DE BIAIS AVEC ROB2	40
4.	ANALYSE STATISTIQUE.....	42
IV.	DISCUSSION.....	43
1.	PRINCIPAUX RESULTATS	43
2.	COMPARAISON A LA LITTERATURE.....	44

3. FORCES DE L'ETUDE.....	45
4. LIMITES DE L'ETUDE.....	46
5. RECOMMANDATION, PLACE DU SALBUTAMOL DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'ASTHME DE L'ADULTE ET PERSPECTIVES	49
V. CONCLUSION.....	51
VI. REFERENCES	52
VII. ANNEXES	58
1. CHECK-LIST PRISMA.....	58
VIII. SERMENT D'HIPPOCRATE.....	60

I. INTRODUCTION

1. L'ASTHME : UNE MALADIE FREQUENTE, HANDICAPANTE ET COUTEUSE

L'asthme touche quatre millions de personnes en France et cause la mort de 1000 personnes chaque année (1,2). Il s'agit d'une maladie chronique hétérogène, caractérisée par une inflammation chronique des voies aériennes inférieures. Elle se manifeste par des symptômes respiratoires variables dans le temps et en intensité (dyspnée, toux, sifflements), associés à une limitation variable du débit expiratoire (3).

C'est une maladie qui résulte de l'interaction entre une prédisposition génétique et des facteurs environnementaux. Certains agents de l'environnement vont agir comme déclencheurs de la maladie. C'est le cas des infections virales, de l'activité physique, de l'exposition à des allergènes ou des irritants (pollens, acariens, pollution, tabac...). La rencontre entre prédisposition génétique et environnement provoque une cascade de réactions cellulaires à l'origine d'une obstruction et d'un remodelage bronchique. Le remodelage bronchique est lié à un épaississement de la paroi bronchique, une hypersécrétion de mucus et à un mécanisme de bronchospasme. Cette succession de réactions va être à l'origine des symptômes caractéristiques de l'asthme que sont la dyspnée, la sensation d'oppression thoracique, les sifflements et/ou la toux. La présence de ces symptômes, mais surtout leur profil d'apparition orientera vers le diagnostic d'asthme. La probabilité sera ainsi renforcée devant une augmentation des symptômes nocturnes ou au réveil mais aussi devant des symptômes déclenchés par les stimuli externes (infections virales, allergènes, irritants, etc.). La gravité et l'évolution de la maladie sont très variables en fonction des individus (4).

L'asthme est l'une des maladies chroniques les plus fréquentes à travers le monde, elle concernait près de 276 millions de personnes en 2019 (5). En termes de prévalence, l'asthme se place en quatrième position derrière les maladies cardiovasculaires, les cancers et le diabète (6). En France, l'asthme est également l'une des maladies chroniques les plus

fréquentes avec une prévalence en population générale estimée à 6 % (2,7) ce qui le rend aussi fréquent que le diabète (8).

Dans le monde, en 2019, l'asthme serait à l'origine de 461 000 décès et de la perte de 22,6 millions de DALYs (5). Les DALYs pour *Disability-Adjusted Life Years* expriment l'impact d'une maladie en années de vie perdues. Une année de vie peut être perdue par une mortalité prématurée ou par une vie avec une incapacité. En France, les DALYs liés à l'asthme sont d'environ 200 000 par an contre 400 000 pour le diabète. Ainsi, l'asthme se place en quatrième position des maladies les plus handicapantes derrière les cancers, les maladies cardio-vasculaires et le diabète (6,9,10).

L'asthme fait ainsi parti du quotidien du médecin généraliste. La prévalence des consultations pour asthme en soins primaires varierait entre 1,69 % et 2,8 % du total des consultations (11,12). En matière d'impact économique, on estime à 1,5 milliards d'euros par an les dépenses de santé liées à l'asthme en France (13). Ces dépenses sont attribuées à des coûts directs et indirects. Les coûts directs sont représentés par les hospitalisations, la prise en charge médicamenteuse et les différentes consultations médicales. L'asthme est responsable de plus de 60 000 séjours hospitaliers chaque année (2). Les coûts indirects sont liés à une perte de productivité. Cette dernière est soit liée à un absentéisme (scolaire ou professionnel), soit au « *presenteeism* », terme anglais qui signifie une perte de performance en raison d'un état de santé altéré (14). De plus, on estime à 600 euros le surcoût de dépenses annuel en soins ambulatoires d'un sujet atteint d'asthme comparativement à un sujet non atteint (15).

Même si ces dépenses semblent conséquentes, elles sont bien moins importantes que celles liées au diabète qui s'élèvent à presque 9 milliards d'euros par an. Cependant, chez les sujets asthmatiques ces dépenses sont principalement dûes au non contrôle de la maladie. En effet, il existe un surcoût lié au non-contrôle de l'asthme. Ainsi, en France en 2006, les patients atteints d'un asthme non contrôlé avaient une dépense annuelle moyenne deux fois plus importante que les patients présentant un asthme contrôlé (16). L'étude RESONANCE de 2014 confirme ce fardeau économique. Le coût moyen par patient atteint d'asthme sévère non contrôlé était de 14 000 euros pour 2 ans, soit le double des patients atteints d'un asthme contrôlé. Ces dépenses étaient liées à des hospitalisations aux urgences plus nombreuses, plus de consultations médicales et une surconsommation de traitements (17). Ainsi, le bon

contrôle de l'asthme constitue le véritable enjeu mais la validation des traitements efficaces est nécessaire pour permettre de mieux contrôler l'asthme et ainsi limiter son impact économique.

2. EBM ET REB : RECONSTRUIRE L'EVIDENCE BASED MEDECINE

L'*evidence based medicine* est une méthode qui formalise l'utilisation des preuves scientifiques comme fondement de la médecine. Elle propose de résoudre un problème clinique en s'appuyant sur trois principes : les données de la recherche avec un niveau de preuve satisfaisant, l'expérience clinique du médecin et les préférences du patient dans l'optique d'une décision médicale partagée (18).

Mettre en application cette méthode en soins primaires n'est pas toujours aisé. D'une part, car il y a peu de données disponibles sur l'efficacité des médicaments en provenance d'études en soins primaires. D'autre part, la multitude de sources et le nombre exponentiel d'études rendent difficile l'accès rapide aux données par le médecin généraliste par manque de temps, de formation, par son isolement professionnel ou par l'aspect bio-psycho-social de sa pratique médicale. Ainsi la délivrance d'une information claire et fiable aux patients dans l'idée d'une décision médicale partagée est en pratique difficilement applicable.

C'est dans cette optique que s'inscrit le projet REB (*Rebuild Evidence Base*), coordonné par le Collège National des Généralistes Enseignants (19). Il a pour objectif d'évaluer l'efficacité avec un niveau de preuve satisfaisant, des médicaments de l'ensemble de la pharmacopée utilisée en soins primaires.

Pour se faire, REB n'évalue que des critères d'efficacité clinique. Il exclut les critères intermédiaires qui ne se sont pas toujours cliniquement pertinents. En effet, démontrer l'efficacité sur des critères intermédiaires ne signifie pas qu'il y ait efficacité clinique (20,21).

3. LES TRAITEMENTS DE L'ASTHME

La prise en charge thérapeutique de l'asthme repose à la fois sur un traitement de fond pour contrôler la maladie et un traitement de secours pour les exacerbations ou lors d'un contrôle de l'asthme incomplet (4).

A la fin des années 1960, les premiers BronchoDilatateurs de Courte durée d'Action inhalés (BDCA) sont développés (22). Ils constituent depuis le traitement de secours de référence selon les recommandations françaises. En 2021, les recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) se sont alignées partiellement aux recommandations internationales en proposant de manière égale l'utilisation des BDCA ou celle d'un Corticostéroïde Inhalé (CSI) associé au formotérol en traitement de secours (4). Selon le GINA, l'utilisation de BDCA seul (salbutamol ou terbutaline) est déconseillée comme traitement des exacerbations car elle serait liée à un risque d'aggravation et de décès (3).

De plus, un asthme non contrôlé nécessitera la mise en place d'un traitement de fond. Des questionnaires validés scientifiquement comme l'*Asthma Control Test* (ACT) (23) ou l'*Asthma Control Questionnaire* (ACQ) (24–26) permettent d'évaluer le niveau de contrôle et ainsi d'adapter le traitement. La stratégie thérapeutique du traitement de fond s'échelonne sur cinq paliers consécutifs. Pour l'ensemble des paliers, le traitement de secours est soit un BDCA, soit l'association CSI-formotérol (tableau 1).

ÉDUCATION THERAPEUTIQUE, CONTROLE DE L'ENVIRONNEMENT					
	PALIER 1	PALIER 2	PALIER 3	PALIER 4	PALIER 5
TRAITEMENT DE FOND		CSI dose faible ou CSI/Formoterol à la demande	CSI dose faible + BDLA	CSI dose faible + BDLA	CSI dose forte + BDLA Si non contrôle, ajout Tiotropium Ajout anti IgE ou anti-IL5/IL5R Anti- IL4 ou thermoplastie
TRAITEMENT DE SECOURS	BDCA à la demande ou CSI-Formotérol à la demande				
AUTRES TRAITEMENTS DE FOND	CSI dose faible	LTRA	CSI dose moyenne CSI dose faible + LTRA CSI dose faible + théophylline	CSI dose forte CSI dose forte + LTRA CS dose forte+ théophylline	
TRAITEMENT DE SECOURS	BDCA à la demande + ajout ITA si allergie aux acariens				

CSI : CorticoStéroïdes Inhalés. BDCA : BronchoDilatateur de Courte Durée d'action. BDLA : BronchoDilatateur de Longue Durée d'action. LTRA : AntiLeucotriènes. OCS : CorticoStéroïdes Oraux. ITA : ImmunoThérapie Allergénique.

Tableau 1 : paliers des traitement médicamenteux de l'asthme chez l'adulte selon la SPLF (4)

De même, la prise en charge des exacerbations repose sur l'administration de forte dose de BDCA associée ou non à des corticoïdes par voie systémique. Les BDCA constituent à la fois un traitement essentiel de la gestion quotidienne des symptômes du patient atteint d'asthme et un traitement de référence de l'exacerbation (3,4).

Ce sont des médicaments qui sont encore très utilisés. En 2022, l'assurance maladie a dépensé 2 milliards d'euros pour le remboursement des médicaments de l'appareil respiratoire, toutes molécules confondues (27). Le nombre de boîtes de BDCA délivrés en ambulatoire s'élève en 2022 à 15 millions ce qui correspond à un montant de 54 millions d'euros remboursés par la Sécurité Sociale (tableau 2). Ceci correspond à près du triple du nombre de boîtes de CSI remboursé sur la même période pour un montant quasi égal. Par

comparaison, les antileucotriènes (LTRA) représentent seulement 4,4 millions boîtes de médicaments vendus pour une dépense de 30 millions d’euros en 2022 (27).

	BDCA		CSI	LTRA
	SALBUTAMOL	TERBUTALINE		
NOMBRES DE BOITES REMBOURSEES	14 237 505	1 065 985	5 617 178	4 397 933
MONTANT REMBOURSE (en millions d’euros)	47,6	6,5	59,1	30,1

Tableau 2 : Nombre de boîtes et montants remboursés par l’Assurance Maladie en France en 2022 pour les BDCA, les CSI et LTRA (27)

L’objectif de cette étude était d’évaluer l’efficacité clinique du salbutamol dans la prise en charge de l’asthme de l’adulte.

II. METHODE

Cette étude s'appuie sur une version antérieure au protocole REB publié en 2022 (19). Cet écart se justifie car la méthode utilisée pour cette thèse a été arrêtée avant la publication de la version définitive.

1. TYPE D'ETUDE

Il s'agit d'une revue systématique d'essais cliniques randomisés selon les critères et les recommandations PRISMA (28) qui sera complétée d'une méta analyse si les données recueillies le permettent.

2. SOURCES DE DONNEES

Trois bases de données ont été utilisées pour cette étude : Medline[®], Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL[®]) et Embase[®] (22). La vérification des critères PRISMA a été réalisée grâce à la check-list en annexe 1. La date de fin du recueil pour PubMed et Cochrane a été fixée à novembre 2020 et pour Embase à janvier 2021.

Une veille bibliographique a été réalisée de janvier 2021 à février 2023 sur les trois bases de données et n'a pas retrouvé de nouveaux articles pertinents à notre étude.

3. EQUATION DE RECHERCHE

Les équations de recherche ont été élaborées à l'aide de termes du thésaurus MeSH (Medical Subject Headings) sans se limiter à son utilisation.

Pour le salbutamol, l'équation de recherche utilisée dans Medline[®] était :

("albuter*" OR "salbutam*") AND "asthm*" AND "adult*" AND "randomized controlled trials"

L'équation de recherche a été adaptée à la syntaxe de chaque base de données pour CENTRAL[®] et Embase[®].

4. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

Les critères d'inclusion retenus pour notre revue systématique étaient les suivants :

- Essai clinique randomisé, contrôlé contre placebo
- Patients âgés de 16 à 65 ans
- Patients asthmatiques
- Groupe traité par salbutamol ou terbutaline par voie inhalée
- Evènement d'intérêt principal ou secondaire clinique

Les critères d'exclusion retenus étaient les suivants :

- Article publié en une autre langue que l'anglais ou le français
- Etude épidémiologique
- Traitement administré dans un contexte d'urgence
- Association fixe de notre molécule d'intérêt à un autre traitement
- Patients atteints de comorbidités (BPCO, dilatation des bronches...)

5. STRATEGIE DE RECHERCHE

Ce travail a été réalisé en binôme. Tous les articles concernant les deux molécules d'intérêt ont été analysés individuellement par deux investigatrices, en aveugle l'une de l'autre. La lecture s'est d'abord intéressée à l'analyse des titres, puis des résumés et enfin du texte intégral. Seules les études correspondantes à tous les critères d'inclusion et sans critère d'exclusion ont été retenues. Une mise en commun des bases a permis de valider la sélection des articles. Dans les situations litigieuses, l'intervention d'un troisième investigateur permettait l'obtention d'un consensus.

6. EXTRACTION DES DONNEES

Les données suivantes ont été collectées pour chaque essai sélectionné :

- Les caractéristiques générales de l'étude : nom de l'auteur, année de publication, nom de la publication, numéro d'enregistrement de l'étude (PMID), nombre de patients randomisés, durée de suivi, nombre de sites
- Les caractéristiques des patients : âge, genre, caractéristiques pertinentes pour l'étude telles que les comorbidités
- L'intervention : traitement de base, détails de l'intervention et du groupe témoin (dénomination internationale de la molécule, dosage et durée de traitement)
- Comparateur : placebo
- Critères de jugement : description de ces critères, de leurs mesures et de leurs résultats analysés

7. CRITERES DE JUGEMENT

Les critères de jugements retenus étaient cliniques : scores de symptômes de l'asthme, mesure de la consommation d'un traitement de secours, évaluation de la qualité de vie, la fréquence des exacerbations, *etc.* Les critères de jugement d'efficacité paracliniques ont été exclus de notre étude.

8. EVALUATION DU RISQUE DE BIAIS

La qualité méthodologique de notre revue systématique repose sur une évaluation du risque de biais des différentes études sélectionnées. La *Cochrane Collaboration* a développé à partir de 2008 un outil d'évaluation du risque de biais des essais randomisés contrôlés dans les revues systématiques de la littérature et les méta-analyses : il s'agit du Risk of Bias Cochrane Tool (29).

Cet outil a été revisité en 2019 avec des améliorations indispensables, notamment un cadre de lecture plus structuré et des questions plus ciblées (30–32). En effet, une étude de 2012 a été la première à étudier et à montrer le manque de fiabilité des réponses entre les deux évaluateurs, la cause étant le plus souvent la variabilité d'interprétation interpersonnelle (33). L'évaluation de l'outil initial par un groupe d'experts a permis d'identifier des problèmes de fiabilité et de cohérence et de proposer une nouvelle version nommée Risk of Bias 2 (RoB 2) pour limiter ces biais (34). La Cochrane définit quatre objectifs principaux à l'outil RoB 2 (35) :

- 1- Améliorer l'exactitude des évaluations de risque de biais : le RoB 2 dispose d'une structure et de directives plus complètes pour améliorer la cohérence et disposera aussi de versions spécifiques pour les essais contrôlés randomisés en grappes et les essais croisés.
- 2- Améliorer la convivialité de l'outil : RoB 2 contient des directives plus claires et de l'aide pour aider les personnes impliquées dans les revues à évaluer les risques de biais.
- 3- Refléter l'état actuel de la science : le RoB 2 a incorporé les récents développements scientifiques, y compris l'évaluation de l'outil précédent et reflète la réflexion actuelle sur les données manquantes et les essais non aveugles.
- 4- Améliorer l'utilité des outils : RoB 2 inclut le risque global de biais dans les jugements qui alimentent les analyses de sensibilité et les explorations de l'hétérogénéité ; l'outil est également associé à ROBINS-I pour les études non randomisées.

L'évaluation du risque de biais a été réalisée pour chaque article inclus à l'aide de l'outil RoB2. Cinq domaines de biais structurent l'évaluation par RoB 2, à chaque item nous sommes invitées à répondre par « oui », « probablement oui », « probablement non », « non », ou « pas d'information ». Les domaines sont les suivants :

- Domaine 1 : biais émergeant du processus de randomisation
- Domaine 2 : biais dû à des déviations par rapport aux interventions prévues
- Domaine 3 : biais dû à des données manquantes
- Domaine 4 : biais dans la mesure des résultats
- Domaine 5 : biais dans la sélection des résultats rapportés

Dans le cas d'une étude en *cross-over*, une variante du RoB2 intègre un sixième domaine, le domaine S relatif aux biais liés au déroulement de l'étude croisée.

Le risque de biais est évalué par l'algorithme pour chacun des cinq domaines selon trois niveaux : faible, intermédiaire ou élevé. Pour chaque article analysé, un risque de biais global est généré. Le risque général est faible si tous les domaines sont à faible risque. Il est intermédiaire si au moins un domaine est intermédiaire mais qu'aucun n'est à haut risque. Il est à risque élevé de biais si au moins un des domaines est jugé à risque élevé.

Le risque de biais a été évalué individuellement par deux investigatrices, en aveugle l'une de l'autre. Une mise en commun des évaluations a permis de valider le risque de biais des articles. Dans les situations litigieuses, l'intervention d'un troisième investigateur permettait l'obtention d'un consensus.

9. ANALYSE STATISTIQUE

Pour la réalisation d'une méta analyse, deux critères devaient être réunis. Tous les essais cliniques analysés devaient être à risque de biais global faible. De plus, pour chaque critère de jugement d'intérêt les résultats devaient être statistiquement significatifs

Pour inclure les articles dans la méta-analyse, les données recueillies devaient être complètes. Les caractéristiques de chaque étude devaient ainsi être recueillies sous forme de nombres absolus d'évènements dans chaque groupe pour les variables dichotomiques et sous forme de moyennes et d'écart-types pour les variables continues. Cela permettait de calculer un risque relatif avec un intervalle de confiance à 95 % pour les variables binaires et une différence de moyenne standardisées pour les variables continues (19).

Pour réaliser une méta analyse, il fallait, par ailleurs, s'assurer de la comparabilité des données récoltées. Ces dernières devaient correspondre à un même critère de jugement clinique (même définition et même mode de recueil) et elles devaient porter sur une intervention et une population similaire.

Si ces conditions étaient réunies, la méta-analyse pouvait être réalisée. Les résultats de cette méta-analyse étaient considérés comme positifs s'ils étaient statistiquement significatifs pour le traitement testé ($p < 0,05$) (19).

10. DIMENSION ETHIQUE

Pour la réalisation de cette revue de la littérature, il n'était pas nécessaire d'obtenir l'accord d'un comité éthique. Les auteurs n'ont pas été rémunérés et n'ont aucun conflit d'intérêt à déclarer.

III. RESULTATS

1. RESULTATS DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

La recherche bibliographique sur les trois bases de données nous a permis de sélectionner 3008 articles. 1397 doublons ont été exclus. Sur les 1611 articles restants, 675 ont été exclus sur la lecture des titres, 667 sur la lecture des résumés et 261 articles ont été éliminés après la lecture complète de l'article. Finalement, la sélection a retenu 8 articles. Le diagramme de flux (figure 1) reprend en détails les résultats de la recherche bibliographique.

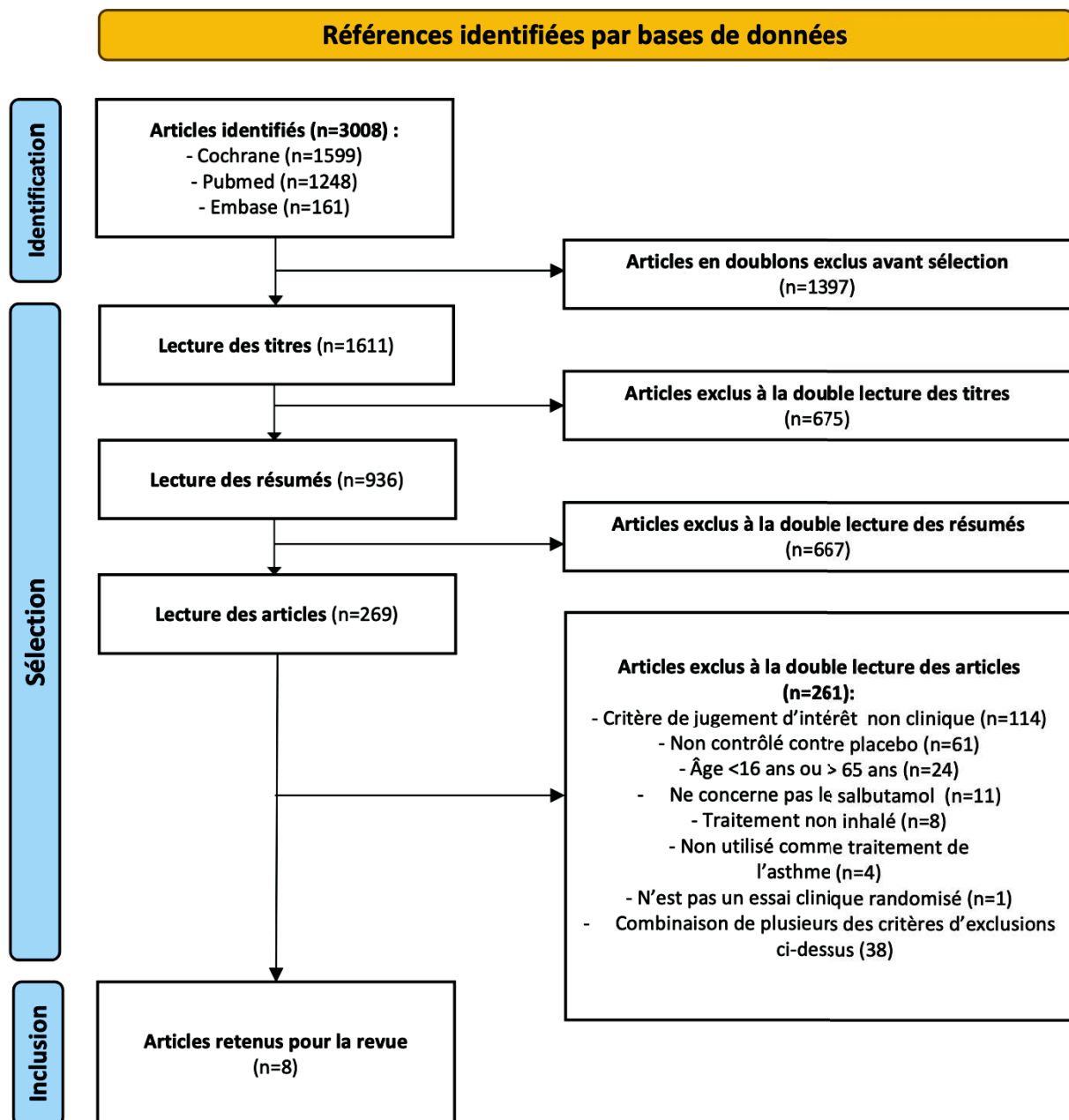


Figure 1 : Diagramme de flux des études sélectionnées

2. ANALYSE QUALITATIVE DES ETUDES SELECTIONNEES

Les caractéristiques principales des 8 articles sélectionnés sont résumées dans le tableau 3 et les principaux résultats sont résumés dans le tableau 4.

Deux études publiées respectivement en 1994 et en 2011 évaluaient l'efficacité des thérapeutiques en utilisant des scores de symptômes (36,37) ; un article datant de 1996

évaluait cette efficacité en mesurant l'utilisation de traitement de secours (38). Pour quatre articles publiés en 1997, 1998 (2 articles) et 2001, on retrouvait comme critère de jugement l'utilisation d'un score de symptômes et l'utilisation de traitement de secours (39–42). Enfin un article de 2004 évaluait en plus de ces deux derniers critères le nombre d'exacerbations survenu au cours de la période de traitement (43).

Concernant l'article publié en 1994 par Robertson et *al.* (36), il s'agissait d'un essai clinique randomisé, en *cross-over*, en double aveugle et contrôlé contre placebo. L'objectif principal de cet essai était d'évaluer l'endurance et la capacité maximale à l'effort de patients asthmatiques traités avant l'effort par 200 µg de salbutamol, 50 µg de salmétérol ou un placebo. L'étude a été réalisée chez 8 hommes non-fumeurs âgés de 21 à 49 ans. Ils présentaient tous une amélioration du VEMS d'au moins 20 % spontanément ou après traitement et tous utilisaient un CSI dont la posologie n'était pas précisée. Le traitement était délivré via un diskhaler® 30 minutes avant l'effort. La capacité maximale à l'effort et l'endurance étaient évaluées grâce à un vélo à freinage électromagnétique. Les critères de jugement d'intérêt retenus pour notre étude étaient la perception de la dyspnée et la perception de l'effort mesurées toutes deux grâce à l'échelle de Borg allant de 0 (aucune perception de dyspnée ou d'effort) à 10 (perception maximale). Cette étude n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les 3 groupes pour ces deux critères. Il n'y avait pas de *p-value* ni d'intervalle de confiance précisés. Concernant la perception de l'effort, la moyenne de ce score était de $8,5 \pm 1,4$ dans le groupe placebo contre $7,9 \pm 2,3$ dans le groupe salbutamol. Concernant la perception de dyspnée, la moyenne de ce score était de $6,1 \pm 2,8$ dans le groupe placebo contre $6,4 \pm 1,5$ dans le groupe salbutamol.

L'étude de Wecshler et *al.* (37) publiée en 2011 était un essai clinique randomisé, en double aveugle, en *cross-over*, contrôlé contre placebo. L'objectif principal était de comparer l'efficacité du salbutamol, de l'acupuncture et de l'absence d'intervention à un placebo. Cette étude a été réalisée chez 46 sujets de 41,5 ans de moyenne d'âge, répondant aux critères diagnostique de l'asthme de l'*American Thoracic Society* (ATS) : ils présentaient tous une amélioration du VEMS d'au moins 12 % suite à l'inhalation de BDCA. Chaque sujet était assigné à une série de chacune des 4 interventions dont l'ordre était attribué de manière aléatoire. Chaque intervention était administrée avec une période de *wash-out* de 3 à 7 jours, cette procédure a été répétée trois fois pour un total de 12 interventions par sujet. A l'issue de

l'étude, 39 patients avaient suivi ce protocole jusqu'au bout et 7 avaient abandonné. Le critère de jugement retenu pour notre étude était un score de symptômes évaluant l'amélioration de la respiration, score allant de 0 (aucune amélioration) à 10 (amélioration totale). Les résultats ont montré une amélioration relative de ce critère de + 50 % dans le groupe salbutamol et de + 45 % dans le groupe placebo. Cette étude n'a pas montré de différence statistiquement significative pour ce critère entre les 2 groupes ($p = 0,12$).

Concernant l'article de Inman MD et *al.* (38) publié en 1996, il s'agissait d'un essai clinique randomisé, en double aveugle, en *cross-over*, contrôlé contre placebo. L'objectif principal était de comparer la bronchoconstriction induite par l'effort chez un groupe de patients utilisant du salbutamol à un groupe témoin utilisant un placebo. L'étude a été réalisée chez 10 sujets (7 hommes et 3 femmes) âgés de 19 à 37 ans. Ces patients étaient diagnostiqués asthmatiques à la suite d'une bronchoconstriction induite par l'effort documentée. Tous les sujets présentaient un asthme stable, contrôlé uniquement par BDCA. Lors de l'étude, tous les patients inhalaient soit du salbutamol (2 bouffées de 100 µg 4 fois par jour, total = 56 bouffées), soit un placebo, pendant 7 jours. Les semaines de traitement étaient attribuées de manière aléatoire et séparées d'une période de *wash-out* de 7 jours minimum. Au 8^{ème} et 9^{ème} jours, des exercices physiques étaient réalisés. Le critère de jugement retenu pour notre étude était le nombre d'inhalations supplémentaires de traitement de secours par salbutamol. Des inhalations supplémentaires ont été requises chez 6 sujets du groupe placebo et chez 5 sujets du groupe de traitement. La moyenne de bouffées de salbutamol (bouffées de base + bouffées supplémentaires) dans le groupe salbutamol était de $57,2 \pm 6,7$ et de $5,3 \pm 6,83$ dans le groupe placebo. La moyenne de bouffées supplémentaires seules n'était pas précisée dans l'étude. Cette étude n'a pas montré de différence statistiquement significative en termes d'inhalations supplémentaires de salbutamol entre les 2 groupes ($p > 0,05$).

L'article de Cloosterman SG et *al.* (39) publié en 2001 était un essai clinique randomisé, en groupe parallèle, en double aveugle et double placebo. L'objectif était d'évaluer les effets secondaires de la consommation régulière de BDCA ou BDLA et si ces effets s'aggravaient face à une forte exposition aux allergènes. L'étude a été réalisée chez 145 patients atteints d'asthme présentant un âge moyen de 34,3 ans. Ils devaient tous présenter : un VEMS > 50% de la valeur prédite ou > 65% après inhalation de 800 µg de salbutamol, un prick test positif

aux acariens et une réversibilité de l'obstruction bronchique d'au moins 15 % après inhalation de 800 µg de salbutamol. Les patients étaient d'abord randomisés en 2 groupes : forte ou faible exposition aux allergènes. Dans le groupe à faible exposition aux allergènes, l'environnement des patients était traité pour limiter la quantité d'allergène. Dans le groupe à forte exposition aux allergènes, les investigateurs imitaient la mise en place d'un traitement hypoallergisant de l'environnement pour maintenir l'aveugle. Au sein de chaque groupe, chaque patient recevait du salbutamol (2 inhalations de 100 µg 4 fois par jour), du formotérol (1 inhalation de 12 µg 2 fois par jour) ou un placebo. La durée de l'étude était de 24 semaines. Les critères de jugement retenus dans notre étude étaient l'utilisation de traitement de secours (prise de corticoïdes oraux et utilisation de l'association fénoterol/ipratropium en poudre à inhaler) et un score de symptômes utilisant l'échelle de Borg allant de 0 (absence de symptômes) à 10 (symptômes sévères). Concernant le score de symptômes, l'étude n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les 3 groupes ($p = 0,15$) sans autres données. Il n'a pas été montré que ces résultats étaient influencés par l'exposition aux allergènes (aucune donnée chiffrée). Concernant l'utilisation de corticoïdes oraux, cela concernait 6,3 % patients du groupe salbutamol, 6 % patients du groupe formotérol et 6,4 % patients du groupe placebo : l'étude n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les 3 groupes (p -value non connue). Enfin, concernant l'utilisation de l'association fénoterol/ipratropium, l'étude n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les 3 groupes avec une médiane de capsules utilisés par jour de 0,07 pour le groupe salbutamol, de 0,04 pour le groupe formotérol et de 0,15 pour le groupe placebo ($p = 0,22$).

Auteur, année	Nombre de sujets	Age moyen (années)	Type d'essai	Critères d'asthme	Posologie salbutamol	Durée de l'étude	Critères de jugements
Robertson 1994 (36)	8	33*	Cross-over	<ul style="list-style-type: none"> Amélioration $\geq 20\%$ du VEMS** spontanément ou après traitement ET utilisation de CSI 	200 μg x 1 par jour	Non connue	Score de symptômes
Wecshler 2011 (37)	39 (46)	41,5*	Cross-over	<ul style="list-style-type: none"> Diagnostic d'asthme selon ATS ET amélioration $\geq 12\%$ du VEMS après BDCA 	Non connue	Non connue	Score de symptômes
Inman 1996 (38)	10	24,5*	Cross-over	<ul style="list-style-type: none"> Bronchoconstriction induite par l'effort documentée 	4 x 200 μg par jour	<ul style="list-style-type: none"> 7 jours par traitement 2 jours d'exercice physique pour chaque groupe 	Utilisation de traitement de secours
Cloosterman 2001 (39)	145 (204)	34,3*	Groupe parallèle	<ul style="list-style-type: none"> VEMS $> 50\%$ de la valeur prédite ou $> 65\%$ après inhalation de 800 μg de salbutamol ET réversibilité $\geq 15\%$ après inhalation de 800 μg de salbutamol. 	4 x 200 μg par jour	<ul style="list-style-type: none"> 4 semaines préparatoires 8 semaines de <i>wash out</i> (arrêt des traitements autre que BDCA/BDLA) 12 semaines par traitement 	<ul style="list-style-type: none"> Score de symptômes Utilisation de traitement de secours
Taylor 1998 (40)	157 (165)	38*	Cross-over	<ul style="list-style-type: none"> Amélioration $\geq 15\%$ du VEMS après BDCA ET $\text{PC}_{20} \geq 8 \text{ mg/ml}$ 	4 x 400 μg par jour	<ul style="list-style-type: none"> 4 semaines préparatoires 24 semaines par traitement 4 semaines <i>wash-out</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Score de symptômes Utilisation de traitement de secours
Tinkelmann 1998 (41)	565	33*	Groupe parallèle	<ul style="list-style-type: none"> Asthme stable ET VEMS [40-80 %] du VEMS prédit ET amélioration VEMS $\geq 15\%$ après BDCA 	4 x 180 μg par jour	<ul style="list-style-type: none"> 1 semaine préparatoire 12 semaines par traitement 	<ul style="list-style-type: none"> Score de symptômes Utilisation de traitement de secours
Tormey 1997 (42)	12	30*	Cross-over	<ul style="list-style-type: none"> Diagnostic d'asthme selon ATS*** ET utilisation d'une dose stable de CSI 	3 x 200 μg par jour	4 semaines par traitement	<ul style="list-style-type: none"> Score de symptômes Utilisation de traitement de secours
Israel 2004 (43)	67 (68)	31*	Cross-over	<ul style="list-style-type: none"> VEMS $\geq 70\%$ de la valeur prédite ET BDCA à la demande uniquement 	4 x 180 μg par jour	<ul style="list-style-type: none"> 6 semaines préparatoires 16 semaines par traitement 8 semaines de <i>wash out</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Score de symptômes Utilisation de traitement de secours Nombre d'exacerbations

* Âge moyen ** VEMS = Volume expiratoire maximal en 1 seconde *** ATS = American Thoracic Society **** BDCA = bronchodilatateur de courte durée d'action. BDLA = bronchodilatateur de longue durée d'action

Tableau 3 : Caractéristiques principales des études sélectionnées

Auteur, année	Critères de jugement	Nombre de sujet groupe salbutamol	Nombre de sujet groupe placebo	Résultats groupe salbutamol	Résultats groupe placebo	p
Robertson 1994 (36)	Score de symptômes : dyspnée*	8	8	7,9 ± 2,3	8,5 ± 1,4	NC
Wecshler 2011 (37)	Score de symptômes : difficulté à l'effort*	8	8	6,4 ± 1,5	6,1 ± 2,8	NC
Inman 1996 (38)	Score de symptômes : amélioration de l'asthme**	117	117	50 %	45 %	p = 0,12
Cloosterman 2001 (39)	Utilisation du traitement de secours* (bouffées par semaine)	10	10	57,2 ± 6,7 [†]	5,3 ± 6,83	p > 0,05
Taylor 1998 (40)	Score de symptômes	48	47	NC	NC	p = 0,15
	Utilisation du corticoïdes oraux**	48	47	6,3 %	6,4 %	NC
	Utilisation fénotérol/ipratropium***	48	47	0,07(0,0-0,75)	0,15(0,0-0,95)	p = 0,22
Tinkelman 1998 (41)	Proportion de jours/nuits avec score = 0	157	157	Jours : 72,3 % Nuits : 77,8 %	Jours : 63,6 % Nuits : 75,6 %	p < 0,05 NC
	Proportion de jours/nuits avec 0 bouffées de traitement de secours	157	157	Jours : 72,5 % Nuits : 86,5 %	Jours : 59,8 % Nuits : 77,8 %	p < 0,05 p < 0,05
Tormey 1997 (42)	Score de symptômes***	CFC : 186	193	NC	NC	NC
Israel 2004 (43)	Utilisation du traitement de secours	HFA : 193	193	NC	NC	p < 0,001
	Score de symptômes***	12	12	2 (0-6)	2 (0-7)	NC
	Utilisation de BDCA*** (bouffées par jour)	12	12	1 (0-7)	2 (1-7)	NC
Israel 2004 (43)	Score de symptômes*			• A/A : + 0,1 • G/G : - 0,1	• A/A : 0 • G/G : 0	• A/A : p = 0,0011 • G/G : p < 0,0001
	Utilisation de BDCA de secours (en moyenne de bouffées par jour)	A/A : 33 G/G : 34	A/A : 33 G/G : 33	• A/A : + 0,4 • G/G : - 0,1	• A/A : 0,1 • G/G : + 0,3	• A/A : p = 0,0186 • G/G : p < 0,0001
	Exacerbation***			• A/A : 6 % • G/G : 5,9 %	• A/A : 12 % • G/G : 11,7 %	• A/A : p = 0,32 • G/G : p = 0,32

NC : résultats non communiqués, [†] dont 56 bouffées de traitement de fond, A/A : génotype Arg/Arg, G/G : génotype Gly/Gly, * Résultats exprimés en moyenne ± écart-type, ** Résultats exprimés en proportion, *** Résultats exprimés en médiane (rang)

Tableau 4 : Résultats des études sélectionnées

L'article de Taylor et *al.* (40) de 1998 était un essai clinique multicentrique, en *cross-over*, en double aveugle et double placebo. L'objectif était d'évaluer le contrôle de l'asthme chez des patients présentant un asthme léger à modéré, pendant une période de traitement par BDCA utilisé en systématique et immédiatement après leur arrêt. L'étude concernait 165 patients âgés de 18-64 ans. Les critères d'inclusion étaient une amélioration du VEMS d'au moins 15 %, 15 minutes après l'inhalation de 200 µg de salbutamol (ou d'un équivalent) et une concentration de méthacholine provoquant la chute d'au moins 20 % du VEMS (PC₂₀), d'au moins 8 mg/ml. Les patients étaient assignés à recevoir 400 µg quatre fois par jour de salbutamol (via un diskaler[®] 8 doses), 50 µg deux fois par jour du salmétérol (via un diskaler[®] 4 doses) ou un placebo. Devant des dispositifs de délivrance de traitements différents, une technique de double placebo a été utilisée pour maintenir l'aveugle. Il existait en effet deux placebos dont l'apparence mimait respectivement les diskaler[®] de salbutamol et de salmétérol. Ainsi, tous les patients recevaient quatre fois par jour un traitement issu d'un dispositif identique au diskaler[®] de salbutamol et deux fois par jour un traitement issu d'un dispositif identique à celui du salmétérol. Les traitements étaient administrés selon une séquence de randomisation croisée à trois reprises. Après une période de préparation de 4 semaines, chaque traitement était donné pendant 24 semaines, suivi d'une période de *wash-out* de 4 semaines avant une nouvelle période avec le traitement suivant. Le premier critère de jugement retenu pour notre étude était un score de symptômes diurnes et nocturnes évaluant 5 critères : le premier associait la sensation d'oppression thoracique, les sifflements et la dyspnée ; les autres éléments de ce score étaient la toux, les expectorations, la limitation de l'exercice physique et les réveils nocturnes. Ce score allait de 0 (aucun symptôme) à 3 (symptômes sévères) pour chaque critère. Les résultats étaient présentés sous forme de proportion de jours et de nuits où le score était égal à 0 sur la période de traitement. Le second critère de jugement retenu était l'utilisation de BDCA de secours exprimés en proportion de jours et de nuits sans utilisation de traitement de secours. Cette étude n'a pas montré de différence statistiquement significative concernant le critère de symptômes évaluant les sifflements respiratoires, la sensation d'oppression thoracique et la survenue de dyspnée ($p < 0,05$). Les auteurs indiquent que 72,3 % de la population présentait un score à 0 dans le groupe salbutamol concernant ce critère contre 63,6 % dans le groupe placebo. L'étude a montré qu'il existait une moindre utilisation de traitement de secours diurne et nocturne dans le groupe salbutamol et cela de manière statistiquement significative

($p < 0,05$). Ainsi c'est 72,5 % de jours et 86,5% de nuits sans utilisation de traitement de secours pour le groupe salbutamol contre 59,8 % et 77,8 % respectivement pour le groupe placebo. Concernant la toux et les expectorations, les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement significative (sans données chiffrées retrouvées dans l'article). Nous ne disposons pas des résultats concernant la limitation de l'exercice physique ou les réveils nocturnes.

L'article de Tinckelman et *al.* (41) de 1998 était un essai clinique randomisé, multicentrique, en groupe parallèle, en double aveugle et double placebo. Il avait pour objectif principal d'évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité de deux dispositifs délivrant du salbutamol à l'aide de gaz propulseurs différents : l'un utilisant du chlorofluorocarbone (CFC-salbutamol) et l'autre utilisant de l'hydrofluoroalcane (HFA-salbutamol) considéré comme plus protecteur de la couche d'ozone. Cette étude a été réalisée chez 565 patients venant de 33 sites différents des États-Unis. Ils étaient âgés de 18 à 65 ans. La moitié d'entre eux consommaient des CSI (sans posologie précisée). Ils présentaient des stades de sévérité variés : 16 % d'entre eux avaient un VEMS < 50% de la valeur prédite et 48 % un VEMS > 70 % de la valeur prédite. Les critères d'inclusion étaient l'existence d'un asthme stable (pas de modifications de traitement ou d'hospitalisations récentes), un VEMS entre 40 et 80 % de la valeur prédite ou une amélioration d'au moins 15 % du VEMS 30 minutes après l'inhalation de 200 µg de salbutamol. Durant l'étude chaque patient devait inhaler 2 bouffées de 90 µg de CFC-salbutamol, 2 bouffées de 90 µg de HFA-salbutamol ou 2 bouffées d'un HFA-placebo, quatre fois par jour pendant 12 semaines. Du fait de l'aspect différent de chaque dispositif, une technique de double placebo a été utilisée pour éviter aux patients d'identifier leur traitement. Concernant les critères de jugement, il existait un score pour chacun des symptômes suivants : gêne respiratoire, oppression thoracique, sifflements respiratoires et toux. Ce score allait de 0 (absence de symptômes) à 5 (symptômes empêchant les activités du quotidien). Les critères de jugement comportaient aussi un score évaluant la perturbation du sommeil allant de 0 (sommeil non perturbé) à 4 (symptômes entraînant une insomnie). Enfin, un score d'évaluation globale du contrôle de l'asthme fondé sur l'ensemble des symptômes précédents était collecté par les investigateurs à l'entrée dans l'essai puis à 1, 2 et 3 mois ; ce score allait de 0 (asthme très bien contrôlé) à 5 (asthme non contrôlé). Un dernier critère de jugement constituait l'utilisation de traitement de secours (salbutamol en poudre pour

inhalation). Concernant les sifflements respiratoires, l'étude montrait une amélioration statistiquement significative pour le groupe HFA-salbutamol sur les semaines 1 à 4 de traitement comparativement au groupe placebo ($p < 0,05$). Elle montrait également une amélioration statistiquement significative de ce score pour le groupe CFC-salbutamol contre placebo sur les semaines 1 et 2 ($p < 0,01$). L'étude n'a pas mis en évidence de différence significative entre les traitements et le placebo sur l'ensemble de la période. Des résultats similaires ont été observés pour la toux en journée, la sensation d'oppression thoracique et la gêne respiratoire. Concernant les perturbations du sommeil, l'étude n'a pas montré de différence significative entre les groupes. Concernant l'utilisation de traitement de secours ce dernier était majoré dans le groupe placebo, et ce de manière statistiquement significative ($p < 0,001$). Enfin, le score d'évaluation globale des investigateurs tendait à être plus faible de manière statistiquement significative dans les groupes de traitements que dans le placebo, en semaine 4 pour HFA-salbutamol et en semaine 4 et 12 pour le CFC-salbutamol. Aucune données chiffrées n'ont été fournies dans l'article et la valeur de significativité statistique n'a été rapportée que pour les données citées précédemment.

Concernant l'article de Tormey VJ et *al.* (42) publié en 1997 il s'agissait d'un essai clinique randomisé, en *cross-over*, en simple aveugle et simple placebo. L'objectif était de comparer l'impact d'une prise régulière de bronchodilatateurs à celui d'une prise intermittente. L'étude a été réalisée chez 12 patients âgés de 18 à 45 ans. Tous répondaient aux critères diagnostiques d'asthme de l'ATS. Tous les patients inclus consommaient des CSI (500 µg de bécloéthasone 2 fois par jour) avec ou sans prise intermittente de salbutamol (200 µg jusqu'à 4 fois par jour si besoin), aucun ne prenait des BDCA en systématique. Lors de l'étude, les patients ont reçu soit du salbutamol (200 µg 3 fois par jour), soit du bromide d'oxitropium (200 µg 3 fois par jour) ou soit un placebo. Ils étaient tous autorisés à utiliser un traitement de secours (salbutamol) : le groupe placebo correspondait à la prise intermittente de traitement. Chaque période de traitement durait 28 jours. Les deux critères de jugement retenus pour notre étude étaient : un score de symptômes allant de 0 à 3 (0 = pas de symptômes, 1 = symptômes légers, 2 = symptômes modérés et 3 = symptômes sévères) et l'utilisation de salbutamol de secours (en nombre de bouffées par jour). Cette étude n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative concernant le score de symptômes entre les 3 groupes avec une médiane de score de symptômes à 2 pour le groupe placebo et

2 pour le groupe salbutamol (*p-value* non précisée). Concernant l'utilisation de traitement de secours, l'étude n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative avec une médiane de 2 bouffées par jour pour le groupe placebo versus 1 pour le groupe salbutamol (*p-value* non précisée).

L'étude de Israel et *al.* (43) publiée en 2004 était un essai clinique randomisé, contrôlé contre placebo, en *cross-over* et stratifié en fonction du génotype. L'objectif principal était d'évaluer l'impact d'une utilisation régulière de salbutamol chez deux groupes de patients au patrimoine génétique différent. L'étude a été réalisée chez 68 patients asthmatiques disposant de génotypes des récepteurs β_2 adrenergiques spécifiques (un génotype arg/arg ou un génotype gly/gly au niveau du locus codant pour le 16^{ème} acide aminé de ces récepteurs). Ils étaient âgés de 18 à 55 ans, utilisaient comme seul traitement de l'asthme des BDCA à la demande (moins de 56 bouffées par semaine) et présentaient un VEMS d'au moins 70 % de la valeur prédite. La durée de l'étude était de 54 semaines : après une période de préparation de 6 semaines, les patients recevaient soit du salbutamol (2 bouffées de 90 μ g 4 fois par jour), soit un placebo pendant 16 semaines, s'ensuivait une période de *wash-out* de 8 semaines puis inversion des traitements. Les critères de jugement retenus pour notre étude étaient : un score de symptômes d'asthme allant de 0 (absent) à 3 (sévère), l'utilisation de traitement de secours (exprimé en moyenne de bouffées de salbutamol par jour) et les exacerbations. L'étude a révélé des différences qui variaient en fonction du génotype. Pour le génotype arg/arg, elle ne montrait pas de différence significative du score de symptômes dans le groupe salbutamol avec une moyenne de +0,1 vs 0 dans le groupe placebo (différence = 0,1 (IC95 = 0 - 0,1)). Les résultats étaient similaires pour l'utilisation de traitement de secours par BDCA dans ce groupe avec une moyenne de bouffées par jour de +0,4 dans le groupe salbutamol contre +0,1 dans le groupe placebo (différence = 0,2 (IC95 = 0 - 0,4)). Pour le génotype gly/gly, il existait une amélioration statistiquement significative pour les deux critères de jugement : une moyenne de score de symptômes de -0,1 dans le groupe salbutamol contre 0 dans le groupe placebo (différence = -0,1 (IC95 = -0,2 - -0,1)) et une moyenne du nombre de bouffées du traitement de secours par BDCA par jour de -0,1 dans le groupe salbutamol contre +0,3 dans le groupe placebo (différence = -0,3 (IC95 = -0,4 - -0,2)). Concernant les exacerbations, les auteurs n'ont pas retrouvé de différence statistiquement significative entre chaque groupe et chaque génotype. Les résultats sont rapportés en

proportion : pour le génotype arg/arg, on compte 6 % d'exacerbations dans le groupe salbutamol et 12 % dans le groupe placebo ($p = 0,32$). Pour le génotype gly/gly, on comptait 5,9 % d'exacerbations pour le groupe salbutamol et 11,7 % pour le groupe placebo ($p = 0,32$).

3. EVALUATION DU RISQUE DE BIAIS AVEC ROB2

L'évaluation du risque de biais a été réalisée grâce à l'outil ROB 2, les résultats de cette évaluation du risque de biais sont résumés dans le tableau 5. Parmi les 8 études, 2 seulement ont été évaluées comme étant à faible risque de biais.

Auteur, année de publication	Evènement d'intérêt	Evaluation du risque de biais secondaire :					A la mesure du critère de jugement (domaine 4)	A une sélection du résultat présenté (domaine 5)	Évaluation globale du risque de biais
		Au processus de randomisation (domaine 1)	Au déroulement de l'étude croisée (domaine S)	A des déviations avec les interventions prévues (domaine 2)	A des données manquantes (domaine 3)				
Roberston, 1994 (36)	Score de symptômes								
Wechsler, 2011 (37)	Score de symptômes								
Inman, 1996 (38)	Traitement de secours								
Cloosterman, 2001 (39)	Score de symptômes		NC						
	Traitement de secours		NC						
Taylor, 1998 (40)	Score de symptômes								
	Traitement de secours								
Tinkelman, 1998 (41)	Score de symptômes		NC						
	Traitement de secours		NC						
Tormey, 1997 (42)	Score de symptômes								
	Traitement de secours								
Israel, 2004 (43)	Score de symptômes								
	Traitement de secours								
	Exacerbations								

: faible risque de biais : risque de biais intermédiaire : fort risque de biais NC : Non concerné (étude en parallèle)

Tableau 5 : Evaluation du risque de biais

4. ANALYSE STATISTIQUE

La méta-analyse n'a pas pu être réalisée malgré l'obtention de deux articles à risque de biais faible. La principale raison était le manque comparabilité des données entre les deux études. Tout d'abord en termes de population, la sévérité de l'asthme entre les groupes était différente. Dans l'étude de Israel et al. (43) les patients utilisaient tous comme seul traitement des BDCA à la demande ; alors que pour l'étude de Weschler et al. (37) les patients présentaient différents stades de sévérité (49 % des patients ne prenaient aucun traitement, 23 % prenaient des CSI, 15 % une association LABA-CSI ou CSI-LTRA, 13 % une association LABA-CSI-LTRA). Le manque d'homogénéité concernait également l'évènement d'intérêt qu'était le score de symptômes. Dans la première étude il s'agissait d'une échelle évaluant la sévérité allant de 0 à 3, nous ne disposons pas de précisions concernant les symptômes en question. Dans la seconde, il s'agissait d'une échelle évaluant l'amélioration subjective globale de la respiration allant de 0 (pas d'amélioration) à 10 (amélioration complète).

IV. DISCUSSION

1. PRINCIPAUX RESULTATS

La revue des 1611 articles sélectionnés a abouti à l'inclusion de 8 articles pour l'étude, dont 2 articles seulement présentant un risque de biais faible. Le manque d'homogénéité des données sur ces deux derniers articles n'a pas permis la réalisation de la méta-analyse. Cette revue de la littérature n'a pas mis en évidence de preuve de l'efficacité clinique du salbutamol dans l'asthme de l'adulte.

Deux articles étaient à faible risque de biais. Le premier n'a pas montré de différence statistiquement significative concernant l'amélioration de la respiration via un score de symptômes entre le groupe salbutamol et le groupe placebo (37). Le second article évaluait un score de symptômes, l'utilisation de traitement de secours et la survenue d'exacerbations chez deux groupes de patients au génotype distinct. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant le score de symptômes et l'utilisation de traitement de secours pour le groupe arg/arg, à la différence du groupe gly/gly pour lequel l'étude a mis en évidence une différence statistiquement significative pour ces deux critères. Concernant les exacerbations, il n'existait pas de différence entre les groupes salbutamol et placebo quel que soit le génotype (43).

D'autres études, qui étaient à risque intermédiaire ou à haut risque de biais, évaluaient précisément certains symptômes mais apportaient des résultats contradictoires. Dans l'article de Taylor et *al.* (40), il n'y avait pas d'effet retrouvé du salbutamol sur la sensation d'oppression thoracique, de sifflement et de toux ; alors que l'étude de Tinckelman et *al.* (41) retrouvait une amélioration statistiquement significative pour ces symptômes.

Il n'a pas été montré de différences concernant les expectorations ou la perturbation du sommeil.

2. COMPARAISON A LA LITTERATURE

Quatre méta-analyses comparant les BDCA aux BDLA dans l'asthme ou comparant différentes modalités de prise des BDCA (systématique ou si besoin) ont été trouvées. Parmi ces analyses, certaines vont dans le sens des résultats en ne montrant pas de preuve d'efficacité du salbutamol en comparaison à d'autres traitements.

En 2010, une méta-analyse (44) évaluait l'efficacité et la sécurité du formotérol en si besoin en comparaison à des BDCA en si besoin. L'étude incluait 8 articles dont 2 évaluaient le salbutamol. Une évaluation du risque de biais a été réalisée à l'aide de l'outil Risk of Bias (RoB). Une étude était à haut risque de biais et une étude à risque intermédiaire.

Une autre méta-analyse (45) évaluait le risque de survenue de mortalité ou d'effets indésirables graves (événement mettant en jeu le pronostic vital, engendrant une invalidité permanente ou nécessitant une hospitalisation prolongée) chez des sujets utilisant du formotérol en systématique, un placebo ou un BDCA. 6 études évaluaient le salbutamol. Une évaluation du risque de biais a été réalisée, aucune étude n'était à faible risque de biais.

Ces deux revues systématiques ne montraient pas une meilleure efficacité du salbutamol comparé à des BDLA.

La revue de la littérature publiée par Hayd Walters et *al.* (46) en 2003 avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de modalité de prise de BDCA dans l'asthme de l'adulte et de l'enfant. Une évaluation du risque de biais était réalisée à l'aide d'un double score (score de Jadad et la gradation Cochrane). Sur les 44 études incluses, seules 8 présentaient un score de risque de biais faible. Sur ces huit, 4 études évaluaient la terbutaline, 1 le fénotérol et 3 le salbutamol. Parmi ces dernières, la première s'intéressait à des nourrissons (47). La deuxième était un essai clinique randomisé en double aveugle en *cross-over* qui évaluait le salbutamol à posologie fixe ou intermittente (48). Il n'y avait pas d'évaluation contre un placebo. La troisième étude était un essai clinique randomisé en double aveugle qui comparait le salbutamol (400 µg x 4 par jour) à un placebo (49). Il n'y avait pas de différence significative sur la survenue d'une exacerbation. Les symptômes diurnes et la consommation de traitement de secours diurne étaient significativement diminués dans le groupe salbutamol. Le nombre de jours sans symptômes était augmenté de 5,7 jours sur 12 mois de suivi (IC95 = 2,0 - 9,3). La consommation de traitement de secours était diminuée de 0,3 bouffées par jour

(IC95 = 0,13 - 0,47). Il n'y avait pas de différence significative concernant la survenue de symptômes nocturnes ou le nombre de jours chômés du fait de l'asthme. En revanche, la consommation de traitement de secours nocturne était aussi diminuée de 0,1 bouffées par nuit (IC95 = 0,18 - 0,03).

Enfin, une autre méta-analyse (50) publiée en 2022 avait pour objectif d'évaluer la sécurité et la tolérance des BDCA en monothérapie chez les adultes et les adolescents asthmatiques. Cette revue incluait des essais cliniques qui évaluaient l'utilisation de BDCA en monothérapie (en fixe ou en si besoin) à l'utilisation d'un BDCA selon d'autre modalité de prise ou à un autre traitement inhalé (exemple : ICS ± LABA) associé à un BDCA à la demande. Sur les 24 études incluses dans l'analyse, seules 4 comparaient le salbutamol au placebo et étaient à risque de biais intermédiaire. Deux se retrouvaient dans notre étude (40,41) La troisième évaluait l'efficacité du formotérol comparé au salbutamol (180 µg x 4 par jour) et au placebo (51). La consommation de traitement de secours était statistiquement diminuée dans le groupe salbutamol par rapport au placebo sans donnée chiffrée rapportée. La quatrième (52) évaluait l'efficacité du salmétérol comparé au salbutamol (180 µg x 4 par jour) et au placebo. L'article ne montrait de différence significative entre le groupe salbutamol et le groupe placebo concernant le score de symptômes, l'utilisation du traitement de secours, le pourcentage de nuits sans réveil et les exacerbations.

L'ensemble de ces études concordent avec nos résultats.

3. FORCES DE L'ETUDE

L'une des principales forces de cette étude est son exhaustivité, elle inclut, en effet, des articles dont les années de publication s'étendent de 1971 à 2021. L'exhaustivité a également été assurée grâce à l'utilisation de 3 bases de données avec l'inclusion de 1611 articles.

Sa force réside également dans sa minutie : ce travail a été réalisé en binôme et a bénéficié d'une lecture croisée dans l'inclusion des articles et de l'aide d'un troisième relecteur en cas de désaccord.

Les critères de jugement cliniques retenus constituent également une force. D'abord ils sont utiles aux patients car plus perceptibles par ces derniers. Ensuite, il s'agit des premiers éléments pris en compte en consultation de médecine générale. Enfin, les critères para cliniques ne sont pas forcément corrélés aux symptômes déclarés par le patient. Des études mettent en exergue la faible corrélation entre les scores de symptômes et le VEMS (53,54).

Cette revue systématique tient surtout sa force dans la rigueur scientifique de son exercice. Elle analyse les articles un à un, s'assurant du respect des critères d'inclusion et d'exclusion. Pour chaque article inclus et pour chaque critère de jugement retenu, elle évalue avec attention son risque de biais grâce à l'outil RoB 2 développé par la Cochrane. Seuls les articles à faible risque de biais étaient sélectionnés dans la réalisation d'une potentielle méta-analyse. De cette façon, elle permet d'évaluer au mieux la qualité méthodologique des articles.

A notre connaissance, aucune autre revue de la littérature associée ou non à une méta-analyse évaluant l'efficacité du salbutamol contre placebo dans la prise en charge de l'asthme de l'adulte n'a été retrouvée. Par ailleurs, au cours de cette revue, peu d'articles comparaient le salbutamol au placebo. La plupart des études comparait une molécule d'intérêt au salbutamol qui était alors considérée comme la référence. Ce dernier constat justifie d'autant plus l'intérêt de notre étude puisque la remise en cause de l'efficacité du traitement de référence remettrait en cause l'efficacité de la molécule évaluée.

4. LIMITES DE L'ETUDE

Une des limites majeures de notre étude était le faible nombre d'articles retenus rendant impossible la réalisation d'une méta-analyse.

Aussi, ce travail n'a pas été déclaré dans Prospero augmentant le risque de doublons ou d'une modification de protocole à posteriori.

De plus, le biais propre à une revue systématique réside dans le fait qu'elle repose sur des articles publiés dans des revues scientifiques spécialisées. Ces revues privilégient la publication d'articles montrant des différences statistiquement significatives au détriment

d'articles n'ayant pas réussi à démontrer le bénéfice d'une molécule. Une analyse supplémentaire *via Clinical Trials* n'a pas été réalisée au cours de cette revue pour pallier à ce biais de publication.

Seuls les articles en anglais et en français ont été inclus, ce qui a pu engendrer un biais de sélection.

La principale limite de l'étude d'Israel et *al.* (43) résidait dans la population étudiée, à l'origine d'un manque de validité externe. En effet, elle évaluait l'efficacité du salbutamol chez une population de patients ayant deux génotypes spécifiques de patients asthmatiques. L'objectif n'évaluant pas ce critère en population générale, l'extrapolation des résultats est rendue difficile. Concernant les résultats en eux-mêmes, l'article montrait une différence statistiquement significative pour le génotype gly/gly alors que les scores observés dans chacun des groupes étaient très proches. Cela interroge alors sur la significativité clinique de cette amélioration. En effet, la consommation de BDCA par rapport au groupe témoin n'était diminuée que de 2,1 bouffées par semaine. Cela correspond à une diminution de consommation d'environ ½ flacon par an. Quant au score de symptômes, l'amélioration moyenne rapportée au score totale était de seulement 3 % par rapport au groupe témoin. Concernant les exacerbations, malgré l'absence de différence significative, il y avait deux fois plus d'exacerbations dans le groupe placebo que dans le groupe salbutamol. L'effectif de 58 patients était sans doute la cause du manque de puissance.

L'article de Wechsler et *al.* (37) présentait un faible effectif (46 sujets), ce qui a entraîné un manque de puissance pour l'évaluation du critère de jugement retenu. Par ailleurs, le score de symptômes évaluant l'amélioration de la respiration était un critère de jugement subjectif donc faiblement reproductible. Les auteurs, eux-mêmes, émettaient des doutes quant à la fiabilité de ce score car cette échelle n'avait fait l'objet d'aucune validation préalable. Néanmoins, pour une maladie telle que l'asthme, la survenue de critères cliniques objectifs (hospitalisation ou décès) est très rare et l'utilisation des critères subjectifs reste un moyen utile d'évaluer la maladie en médecine générale, les scores de contrôle de l'asthme s'appuyant uniquement sur des critères subjectifs. Concernant les résultats, les auteurs n'ont fourni que des données d'amélioration relative sans valeurs absolues, ce qui limite l'évaluation de sa pertinence clinique. Enfin, on note dans cette article un manque de précision sur les âges des patients inclus, seule la moyenne des âges était mentionnée.

Parmi les autres articles sélectionnés, trois présentaient un manque de puissance pouvant en partie expliquer l'absence des résultats significatifs sur les critères de jugement retenus. C'était le cas de l'article de Robertson et *al.* (36) qui concernait seulement 8 patients, de l'article publié par Inman et *al.* (38) qui concernait 10 patients et de l'article de Tormey et *al.* (42) avec un faible effectif de 12 patients.

Il existait un biais de sélection important dans ces trois mêmes articles qui peut limiter la validité externe. La population de l'article de Robertson et *al.* (36) était uniquement masculine et présentait tous un attrait pour l'activité physique. Dans l'article publié par Inman et *al.* (38), la population était masculine à 70 % et tous présentaient un asthme peu sévère. Enfin, dans l'article publié par Tormey et *al.* (42), les patients inclus présentaient tous le même degré de sévérité d'asthme. Par ailleurs nous ne disposons pas de l'ensemble des caractéristiques initiales de la population pour ces articles rendant difficile la vérification d'une validité interne.

Une autre limite commune à plusieurs articles était le manque de données chiffrées concernant les résultats. C'était le cas pour l'article de Tinckelman et *al.* (41) dans lequel aucune information chiffrée n'était fournie. Des données étaient parfois manquantes pour certains critères de jugement notamment dans l'article de Taylor et *al.* (40), dans lequel nous ne disposons pas de données pour la toux, les expectorations et l'exercice physique. Ni la *p-value* ni l'intervalle de confiance n'étaient renseignés dans l'article de Tormey et *al.* (42) rendant l'interprétation des données difficile. Il en était de même dans l'article de Cloosterman et *al.* (39) sur le critère « utilisation de corticoïde oraux » spécifiquement. Enfin dans l'article de Inman et *al.* (38), les données concernant le critère de jugement « nombre d'inhalations supplémentaires » étaient incomplètes. En effet, seul le nombre de bouffées totales était précisé, une approximation des résultats sur le nombre de bouffées supplémentaires aurait pu être possible à condition que les patients aient respecté complètement le protocole ce qui n'était pas précisé.

Certaines études manquaient d'information concernant la construction des scores de symptômes. C'était le cas de l'article de Cloosterman et *al.* (39), de Taylor et *al.* (40) et de Tormey et *al.* (42), limitant la comparabilité des résultats. L'article de Tormey et *al.* (42) a été réalisé en simple aveugle pouvant être responsable d'un biais de mesure.

Enfin on note 72 patients perdus de vue dans l'article de Tinckleman et *al.* (41) sans qu'aucune information n'ait été donnée par les auteurs concernant la gestion des perdus de vue. Nous ne pouvons ainsi affirmer que les résultats n'aient été biaisés par les données manquantes même si l'effectif total des patients dans cette étude était de 565 patients.

Il existait par ailleurs des conflits ou liens d'intérêts entre les auteurs de la plupart des articles retenus et plusieurs groupes de l'industrie pharmaceutique. La seule étude pour laquelle on ne retrouvait pas de conflit d'intérêt était celle d'Inman et *al.* (38).

5. RECOMMANDATION, PLACE DU SALBUTAMOL DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'ASTHME DE L'ADULTE ET PERSPECTIVES

Cette revue n'a pas permis de mettre en évidence une efficacité du salbutamol dans l'asthme de l'adulte, alors que le salbutamol reste une molécule largement prescrite avec 15 millions de boîtes vendues en France en 2022.

Chef de file des BDCA, il constitue encore un traitement de référence, même si les nouvelles recommandations de la SPFL le positionnent désormais à égalité avec l'association CSI-formotérol dans le traitement de secours des patients atteints d'asthme. En effet, selon plusieurs études, l'utilisation de l'association CSI-formotérol en si besoin, retarderait la survenue d'exacerbation comparativement à l'utilisation des BDCA à la demande chez des patients utilisant en traitement de fond l'association CSI-formotérol (55,56). La pertinence de ces études peut être remise en question grâce à notre revue. En effet quelle serait la pertinence de comparer l'association CSI-formotérol au salbutamol alors que la preuve d'une efficacité du salbutamol face à un placebo n'est pas formelle ?

Les recommandations internationales ne préconisent plus depuis 2019 les BDCA en première intention de traitement de secours dans l'asthme. En effet, leur utilisation en monothérapie à la demande serait à l'origine d'une augmentation des exacerbations et d'une augmentation de la mortalité (3). Une étude récente publiée en 2022 et basée sur plusieurs études observationnelles semble confirmer cette hypothèse. Elle impliquait plus d'un million

de patients à travers l'Europe de l'Ouest et l'Amérique du Nord et confirmait ce lien entre forte utilisation de BDCA et survenue d'exacerbations sévères et cela de manière indépendante au traitement de fond (57). Ainsi, l'utilisation de salbutamol de manière régulière serait à l'origine d'un environnement pro-inflammatoire au niveau bronchique. Selon une étude publiée par Gauvreau et *al.* en 1997, cette consommation augmenterait la synthèse de cellules inflammatoires au niveau bronchique, ce qui expliquerait également l'élévation des exacerbations lors de son utilisation régulière (58). D'autres auteurs expliquent cette inflammation par un mécanisme indirect : rapidement soulagés par les BDCA, les patients seraient moins rigoureux sur leur prise de traitement de fond, notamment la prise de CSI, ainsi l'inflammation persisterait et l'asthme serait moins bien contrôlé (59). Selon d'autres études plus anciennes, l'utilisation quotidienne en systématique de BDCA entraînerait l'apparition d'une tolérance ainsi qu'une hyperréactivité bronchique (60,61).

Les conclusions de ces études et de la nôtre semblent devoir faire tendre les recommandations vers une restriction des indications du salbutamol à termes. Cependant, dans les faits, il reste un traitement de référence et un comparateur pour d'autres traitements. Ainsi, valider ou non, son efficacité clinique dans un essai de forte puissance est d'autant plus d'actualité.

V. CONCLUSION

Sur le marché depuis plus de 50 ans, l'utilisation du salbutamol semble désormais faire l'objet de controverse, d'autant que d'autres thérapeutiques semblent plus efficaces et prennent le pas sur sa prescription.

Cette revue de la littérature n'a pas permis d'apporter des preuves d'efficacité clinique du salbutamol dans l'asthme de l'adulte.

La mise en place de nouveaux essais cliniques semble donc indispensable pour enrichir la littérature et répondre au besoin de preuve d'efficacité de cette molécule.

VI. REFERENCES

1. Guilleminault L, Conte C, Mounié M, Camus C, Didier A, Sommet A, et al. Analyse médico-économique de la consommation de soin des patients décédés par asthme en France. *Rev Mal Respir Actual*. 1 janv 2022;14(1):29-30.
2. Asthme [Internet]. [cité 21 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/asthme>
3. 2022 GINA Main Report [Internet]. Global Initiative for Asthma - GINA. [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
4. Raheison-Semjen C, Guilleminault L, Billiard I, Chenivresse C, De Oliveira A, Izadifar A, et al. Mise à jour des recommandations (2021) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adultes sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et de la Société pédiatrique de pneumologie et allergologie (SP2A). Version longue. *Rev Mal Respir*. 1 déc 2021;38(10):1048-83.
5. The Global Asthma Report 2022 [Internet]. [cité 20 nov 2022]. Disponible sur: <http://globalasthmareport.org/burden/burden.php>
6. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Results. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2021. Disponible sur: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>
7. Delmas MC, Bénézet L, Ribet C, Iwatsubo Y, Provost D, Varraso R, et al. Prévalence de l'asthme chez l'adulte en France, données de la cohorte Constances. *Rev Mal Respir*. oct 2021;38(8):797-806.
8. Assurance Maladie. Data Ameli, Pathologie: Diabète en France [Internet]. [cité 13 janv 2023]. Disponible sur: https://data.ameli.fr/pages/pathologies/?refine.patho_niv1=Diab%C3%A8te
9. Ricci P, Chantry M, Detournay B, Poutignat N, Kusnik-Joinville O, Raimond V, et al. Analyse économique des soins des personnes traitées pour diabète (études Entred 2001 et 2007). *Prat Organ Soins*. 2010;41(1):1-10.

10. Ameli.fr. Pathologies — Data pathologies: Diabète [Internet]. [cité 1 mars 2023]. Disponible sur: https://data.ameli.fr/pages/pathologies/?refine.patho_niv1=Diab%C3%A8te
11. Schuers M, Chopinaud PA, Guihard H, Mercier A. Prévalence des consultations pour asthme en médecine générale. *Rev Mal Respir.* nov 2016;33(9):781-8.
12. Observatoire de la médecine générale. Société française de médecine générale; 2010. [Internet]. [cité 20 nov 2022]. Disponible sur: <http://omg.sfm.org/content/donnees/donnees.php>
13. Chouaid C, Vergnenègre A, Vandewalle V, Liebaert F, Khelifa A. Coûts de l'asthme en France : modélisation médico-économique par un modèle de Markov. *Rev Mal Respir.* 1 juin 2004;21(3, Part 1):493-9.
14. GINA Online Appendix. 2020; Disponible sur: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/06/GINA-Appendix-2020_tracked-1-WMS.pdf
15. Roche N, Nadif R, Fabry-Vendrand C, Pillot L, Thabut G, Teissier C, et al. Impact de l'asthme en France sur les comorbidités, la consommation de soins et les coûts dans la cohorte Constances. *Rev Mal Respir Actual.* janv 2021;13(1):11-2.
16. Anissa Afrite, Caroline Allonier, Laure Com-Ruelle, Nelly Le Guen. L'asthme en France en 2006 : prévalence et contrôle des symptômes. *Questions d'économie de la santé - n° 138.* Décembre 2008. Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé (IRDES). Disponible sur: Site : www.irdes.fr
17. Bénard S, Roche N, Garcia G, De Larrard A, Cancalon C, Vieu L, et al. Impact en vie réelle de l'asthme sévère non contrôlé en France sur la mortalité et les consommations de soins des patients âgés de 12 ans et plus—Étude RESONANCE. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique.* 1 sept 2020;68:S70.
18. Rosenberg W, Donald A. Evidence based medicine: an approach to clinical problem-solving. *BMJ.* 29 avr 1995;310(6987):1122-6.
19. Boussageon 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. *Thérapie.* 20 oct 2022;S0040-5957(22)00177-9.
20. Kassai B, Gueyffier F, Boissel JP. Intermediate criteria and criteria of substitution. *Med*

Ther. 1 mars 2006;12:96-103.

21. Prescrire Rédaction. Évaluer les bénéfices d'un traitement : d'abord les critères cliniques utiles aux patients. *Rev Prescrire* 2009 29 312 778-780.
22. Stein SW, Thiel CG. The History of Therapeutic Aerosols: A Chronological Review. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* févr 2017;30(1):20-41.
23. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: A survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 1 janv 2004;113(1):59-65.
24. Jia CE, Zhang HP, Lv Y, Liang R, Jiang YQ, Powell H, et al. The Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire for assessing asthma control: Systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* mars 2013;131(3):695-703.
25. Leite M, Ponte EV, Petroni J, D'Oliveira Júnior A, Pizzichini E, Cruz AA. Evaluation of the asthma control questionnaire validated for use in Brazil. *J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia.* oct 2008;34(10):756-63.
26. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J.* oct 1999;14(4):902-7.
27. Médicaments délivrés par les pharmacies de ville par classe ATC - Medic'AM - 2012 à 2022 (série labellisée) | L'Assurance Maladie [Internet]. 2023 [cité 23 avr 2023]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/medicaments-classe-atc-medicam>
28. 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.
29. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* 2022.
30. Hopewell S, Boutron I, Altman DG, Ravaud P. Incorporation of assessments of risk of bias of primary studies in systematic reviews of randomised trials: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 1 août 2013;3(8):e003342.
31. Savović J, Weeks L, Sterne JA, Turner L, Altman DG, Moher D, et al. Evaluation of the Cochrane Collaboration's tool for assessing the risk of bias in randomized trials: focus groups,

online survey, proposed recommendations and their implementation. *Syst Rev.* 15 avr 2014;3:37.

32. Jørgensen L, Paludan-Müller AS, Laursen DRT, Savović J, Boutron I, Sterne JAC, et al. Evaluation of the Cochrane tool for assessing risk of bias in randomized clinical trials: overview of published comments and analysis of user practice in Cochrane and non-Cochrane reviews. *Syst Rev.* 10 mai 2016;5:80.

33. Hartling L, Hamm MP, Milne A, Vandermeer B, Santaguida PL, Ansari M, et al. Testing the Risk of Bias tool showed low reliability between individual reviewers and across consensus assessments of reviewer pairs. *J Clin Epidemiol.* 1 sept 2013;66(9):973-81.

34. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 28 août 2019;366:l4898.

35. Update on the implementation of Risk of Bias 2 in Cochrane | Cochrane Methods [Internet]. [cité 25 oct 2022]. Disponible sur: <https://methods.cochrane.org/news/implementation-risk-bias-2-cochrane>

36. Robertson W, Simkins J, O’Hickey SP, Freeman S, Cayton RM. Does single dose salmeterol affect exercise capacity in asthmatic men? *Eur Respir J.* nov 1994;7(11):1978-84.

37. Wechsler ME, Kelley JM, Boyd IOE, Dutille S, Marigowda G, Kirsch I, et al. Active albuterol or placebo, sham acupuncture, or no intervention in asthma. *N Engl J Med.* 14 juill 2011;365(2):119-26.

38. Inman MD, O’Byrne PM. The effect of regular inhaled albuterol on exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med.* janv 1996;153(1):65-9.

39. Cloosterman SG, Bijl-Hofland ID, van Herwaarden CL, Akkermans RP, van Den Elshout FJ, Folgering HT, et al. A placebo-controlled clinical trial of regular monotherapy with short-acting and long-acting beta(2)-agonists in allergic asthmatic patients. *Chest.* mai 2001;119(5):1306-15.

40. Taylor DR, Town GI, Herbison GP, Boothman-Burrell D, Flannery EM, Hancox B, et al. Asthma control during long-term treatment with regular inhaled salbutamol and salmeterol. *Thorax.* sept 1998;53(9):744-52.

41. Tinkelman DG, Bleecker ER, Ramsdell J, Ekholm BP, Klinger NM, Colice GL, et al. Proventil HFA and ventolin have similar safety profiles during regular use. *Chest.* févr

1998;113(2):290-6.

42. Tormey VJ, Faul J, Leonard C, Lennon A, Burke CM. A comparison of regular with intermittent bronchodilators in asthma patients on inhaled steroids. *Ir J Med Sci.* déc 1997;166(4):249-52.
43. Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet Lond Engl.* 23 oct 2004;364(9444):1505-12.
44. 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;(9):CD008418.
45. Cates CJ, Cates MJ. Regular treatment with formoterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 avr 2012;4(4):CD006923.
46. Walters EH, Walters J. Inhaled short acting beta2-agonist use in chronic asthma: regular versus as needed treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD001285.
47. Chavasse R, Bastian-Lee Y, Richter H, Hilliard T, Seddon P. Inhaled salbutamol for wheezy infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child.* mai 2000;82(5):370-5.
48. Patakas D, Maniki E, Tsara V, Daskalopoulou E. Intermittent and continuous salbutamol rotacaps inhalation in asthmatic patients. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 1988;54(3):174-8.
49. Dennis SM, Sharp SJ, Vickers MR, Frost CD, Crompton GK, Barnes PJ, et al. Regular inhaled salbutamol and asthma control: the TRUST randomised trial. *The Lancet.* 13 mai 2000;355(9216):1675-9.
50. Sriprasart T, Waterer G, Garcia G, Rubin A, Andrade MAL, Roguska A, et al. Safety of SABA Monotherapy in Asthma Management: a Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Ther.* janv 2023;40(1):133-58.
51. A randomized, 12-week, double-blind, placebo-controlled study comparing formoterol dry powder inhaler with albuterol metered-dose inhaler. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1 janv 2001;86(1):19-27.
52. Kemp J, Wolfe J, Grady J, LaForce C, Stahl E, Arledge T, et al. Salmeterol powder compared with albuterol aerosol as maintenance therapy for asthma in adolescent and adult

patients. *Clin Ther.* 1 mars 1998;20(2):270-82.

53. Kerstjens HA, Brand PL, de Jong PM, Koëter GH, Postma DS. Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation to airway hyperresponsiveness and symptoms. The Dutch CNSLD Study Group. *Thorax.* nov 1994;49(11):1109-15.

54. Liam CK, Goh CT, Isahak M, Lim KH, Wong CM. Relationship between symptoms and objective measures of airway obstruction in asthmatic patients. *Asian Pac J Allergy Immunol.* juin 2001;19(2):79-83.

55. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, Baronio R, Siergiejko Z, Petruzzelli S, et al. Beclometasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 1 mars 2013;1(1):23-31.

56. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Laloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *The Lancet.* 26 août 2006;368(9537):744-53.

57. Quint JK, Arnetorp S, Kocks JWH, Kupczyk M, Nuevo J, Plaza V, et al. Short-Acting Beta-2-Agonist Exposure and Severe Asthma Exacerbations: SABINA Findings From Europe and North America. *J Allergy Clin Immunol Pract.* sept 2022;10(9):2297-2309.e10.

58. Effect of Regular Inhaled Albuterol on Allergen-induced Late Responses and Sputum Eosinophils in Asthmatic Subjects [Internet]. [cité 30 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.atsjournals.org/doi/epdf/10.1164/ajrccm.156.6.96-08042?role=tab>

59. Martin MJ, Harrison TW. Is it time to move away from short-acting beta-agonists in asthma management? *Eur Respir J.* avr 2019;53(4):1802223.

60. Regular inhaled salbutamol and airway responsiveness to allergen. *The Lancet.* 2 oct 1993;342(8875):833-7.

61. Hancox RJ, Cowan JO, Flannery EM, Herbison GP, Mclachlan CR, Taylor DR. Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled β -agonist treatment. *Respir Med.* août 2000;94(8):767-71.

VII. ANNEXES

1. CHECK-LIST PRISMA

		TITLE	Page
Title	1	Identify the report as a systematic review.	1
	ABSTRACT		Page
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	
	INTRODUCTION		Page
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	17, 18, 19
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	22
		METHODS	Page
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	24
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.	23
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	23
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.	23, 24
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.	24
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.	24, 25
	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.	25
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.	25, 26, 27
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.	27
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)).	27
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	27
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	27
	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.	27
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	

Reporting bias assessment Certainty assessment	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	25, 26, 27
	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	25, 26, 27
	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	
RESULTS			Page
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.	30
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	30
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	30-39
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	40, 41
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.	34, 35
	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	34, 35
Results of syntheses	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.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	42
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	41
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
DISCUSSION			Page
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	50
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	46, 47, 48
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	46, 47
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	49, 50
OTHER INFORMATION			Page
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.	28
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	28
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.	23

VIII. SERMENT D'HIPPOCRATE

“Au moment d’être admis(e) 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(e) dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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(e) et méprisé(e) si j’y manque.”

Revue systématique de la littérature sur l'efficacité du Salbutamol dans l'asthme

RESUME

Introduction : L'asthme est une des maladies chroniques les plus prévalentes en population générale. Les dépenses annuelles liées à l'asthme en France sont estimées à 1,5 milliards d'euros. Le salbutamol est le bronchodilatateur de courte durée d'action le plus utilisé en France avec quinze millions de boîtes remboursées par an.

Objectif : Évaluer l'efficacité clinique du salbutamol inhalée dans le traitement de l'asthme chez l'adulte.

Méthode : Revue systématique de la littérature ± méta-analyse d'essais contrôlés contre placebo randomisés en double aveugle dans l'asthme de l'adulte à l'aide des bases de données Medline®, CENTRAL® et Embase®. Les critères de jugement retenus devaient être cliniques. Le risque de biais a été évalué à l'aide de l'outil RoB2. Ce travail s'inscrit dans le projet REB (*Rebuilt Evidence based Medecine*).

Résultats : 1611 articles ont été retrouvés. Huit ont été retenus, dont deux à risque de biais faible. Cependant le manque d'homogénéité de ces deux articles n'a pas permis la réalisation d'une méta-analyse.

Conclusion : Cette étude n'a pas mis en évidence de preuve d'efficacité clinique du salbutamol dans le traitement de l'asthme de l'adulte.

MOTS CLES

Salbutamol - asthme - adulte - revue de la littérature - essai contrôlé randomisé
