

# À PROPOS DE L'AUTEUR

Jason K Lee, M.D., FRCPC, FAAAAI, FAAAAI

Le Dr Lee est un médecin praticien spécialisé en immunothérapie pour le traitement des maladies allergiques, notamment l'asthme allergique, à la clinique Toronto Allergists de Toronto, en Ontario, au Canada, dont il est aussi directeur et associé directeur. Il est également PDG d'Evidence Based Medical Educator Inc à Toronto, et fondateur et président d'Urticaria Canada, un organisme de défense et de soutien des patients dont l'objectif est d'informer les patients et les professionnels de la santé sur l'urticaire chronique. Le Dr Lee a obtenu son diplôme de doctorat en médecine à la faculté de médecine de l'université de Toronto. Il a ensuite suivi un programme de fellowship en médecine interne à l'Université de la Colombie-Britannique à Vancouver, au Canada, ainsi qu'en immunologie clinique et en allergologie à l'Université de Toronto. Les recherches du Dr Lee portent sur l'asthme, l'urticaire, les polypes nasaux, la toux chronique et la dermatite atopique. Il a notamment participé à l'élaboration des lignes directrices nationales consensuelles sur le traitement substitutif par des immunoglobulines ciblant les déficits immunitaires secondaires, et a été coauteur du premier article original sur l'utilisation du dupilumab pour le traitement de l'urticaire spontanée chronique chez les patients n'ayant pas répondu à l'omalizumab. Le Dr Lee a été chef de la section Asthme de la Société Canadienne d'Allergie et d'Immunologie Clinique, et est actuellement membre du comité des produits biologiques et thérapeutiques de l'American College of Allergy, Asthma, and Immunology.





# PRISE EN CHARGE DE L'ASTHME : SURVOL DES RECOMMANDATIONS DE LA GINA DE 2019

L'asthme est une maladie chronique affectant plus de 3,8 millions de personnes au Canada<sup>1</sup>. S'il n'est pas maîtrisé, l'asthme peut provoquer une morbidité et une mortalité significatives. Il est la principale cause d'absentéisme de l'école, et l'une des principales causes de perte de travail par absentéisme et présentéisme<sup>2</sup>. Les coûts directs de l'asthme (comprenant les hospitalisations, les services de professionnels de la santé et les médicaments) et les coûts indirects (baisse de productivité) sont estimés à 2,1 milliards de dollars par an<sup>3</sup>. Le coût de l'asthme pour l'économie canadienne est censé s'élever à 4,2 milliards de dollars par an d'ici 2030<sup>4</sup>.

Bien que de nombreuses répercussions néfastes de l'asthme soient la conséquence de la maladie elle-même, une proportion significative de la morbidité associée à cette maladie résulte également de l'utilisation de corticostéroïdes à action générale pour le traitement des exacerbations de la maladie. De nombreux facteurs sont à l'origine d'un asthme non maîtrisé, par exemple, un traitement inapproprié et/ou inadéquat de la maladie. L'accès à un traitement approprié offrant une prise en charge réaliste et plausible de la maladie est crucial pour réduire le risque d'exacerbation de l'asthme.

Le Comité scientifique de la Global Initiative for Asthma (GINA) a mis au point un ensemble complexe de procédures permettant d'examiner les publications du monde entier sur la prise en charge de l'asthme et de mettre à jour les documents de la GINA de manière à ce qu'ils reflètent l'information la plus récente sur le sujet<sup>5</sup>. Ce comité a ainsi produit un rapport intitulé *Global Strategy for Asthma Management*

*and Prevention* (stratégie mondiale de prise en charge et de prévention de l'asthme) accompagné de diapositives didactiques et d'un « guide de poche » abrégé présentant les principales recommandations du rapport. Tous ces documents sont accessibles gratuitement sur le site [ginasthma.org](http://ginasthma.org), et comprennent une mise à jour depuis la pandémie de COVID-19. Le rapport de la GINA ne représente pas un ensemble de lignes directrices mais plutôt « une stratégie intégrée fondée sur des données probantes, axée sur l'application de résultats dans la pratique clinique<sup>6</sup> » à l'intention des professionnels de la santé, leur objectif étant de réduire les exacerbations de l'asthme à court et à long termes et les effets indésirables.

Le présent article porte sur les principales modifications apportées à la dernière version des recommandations de la GINA sur la prise en charge de l'asthme (**figure 1**).

## **LES BRONCHODILATEURS À COURTE DURÉE D'ACTION NE SONT PLUS RECOMMANDÉS EN MONOTHÉRAPIE**

Les recommandations de la GINA de 2019 renferment la modification la plus fondamentale concernant la prise en charge de l'asthme. Depuis 2019, la GINA ne recommande plus le traitement des adultes ou des adolescents asthmatiques par des bronchodilatateurs à courte durée d'action ou des bêta-agonistes à courte durée d'action (BACA) en monothérapie. Ces patients doivent plutôt recevoir des corticostéroïdes par inhalation quotidiennement ou sur une base intermittente, en fonction de leurs symptômes (dans les cas d'asthme

léger), afin de réduire le risque d'exacerbations de l'asthme.

De nombreux patients orientés chez un spécialiste reçoivent un diagnostic d'asthme « léger », et seul le salbutamol au besoin leur est prescrit. Il se trouve que les inconvénients de ce traitement sont significatifs. En effet, même les cas d'asthme léger présentent un risque d'exacerbations graves et d'effets indésirables. Par exemple, entre 30 et 37 % des adultes atteints d'asthme aigu, 16 % des patients atteints d'asthme quasi mortel et de 15 à 20 % des adultes décédant de l'asthme avaient présenté auparavant des symptômes moins souvent qu'une fois par semaine au cours des trois derniers mois<sup>7</sup>.

Il s'agit probablement d'une idée fautive sur l'asthme qui est fréquente chez les professionnels de la santé. En fait, il est assez possible pour une personne qui se porte bien d'avoir une fonction respiratoire tout à fait normale, de ne pas présenter de nombreux symptômes de l'asthme et de présenter ensuite une détérioration subite de sa fonction respiratoire se traduisant par des symptômes sévères, laquelle a pu être déclenchée par l'exposition à un virus, à un allergène ou à la pollution, etc.

Dans les années 1960 et 1970, on pensait que l'asthme était essentiellement une maladie liée au bronchospasme. Ainsi, les patients et certains professionnels

de la santé trouvaient que les médicaments de secours, comme les BACA, étaient suffisants pour la maîtrise de l'asthme. Les patients tendaient à obtenir un soulagement rapide des symptômes par un BACA en raison de son très court délai d'action. Bien que les BACA en inhalation aient été un traitement de première intention pour la prise en charge de l'asthme pendant plus de 50 ans, nous devrions sans doute revoir notre méthode de prise en charge de la maladie en 2021 à la lumière des nouvelles données probantes<sup>8</sup>.

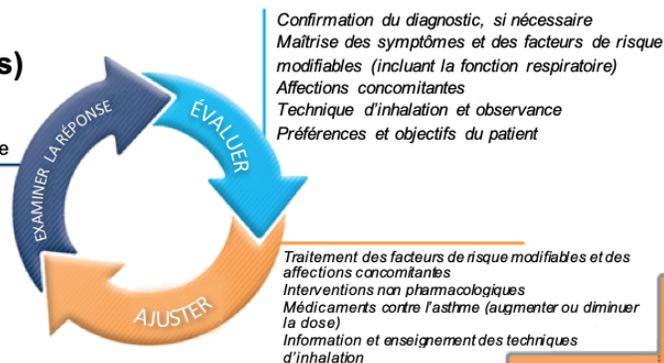
Nous savons à présent que l'utilisation régulière ou fréquente des BACA est associée à :

### Encadré 3-5A

## Adultes et adolescents (12 ans et plus)

### Prise en charge personnalisée de l'asthme :

Évaluer le patient, ajuster le traitement et examiner la réponse



Symptômes  
Exacerbations  
Effets secondaires  
Fonctionnement pulmonaire  
Satisfaction du patient

### Médicaments contre l'asthme :

Ajuster en augmentant et en diminuant les doses en fonction des besoins de chaque patient

	ÉTAPE 1	ÉTAPE 2	ÉTAPE 3	ÉTAPE 4	ÉTAPE 5
<b>TRAITEMENT D'ENTRETIEN</b> Pour prévenir les exacerbations et maîtriser les symptômes	Faible dose de CSI-formatérol* au besoin	Faible dose quotidienne de corticostéroïde par inhalation (CSI), ou faible dose de CSI-formatérol* au besoin	Faible dose de CSI-BALA	Dose moyenne de CSI-BALA	Dose élevée de CSI-BALA
Autres options de traitement	Prise d'un CSI à faible dose à chaque utilisation d'un BACA†	Prise quotidienne d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes (ARL) ou prise d'un CSI à faible dose à chaque utilisation d'un BACA†	CSI à dose intermédiaire ou CSI-ARL à faible dose‡	CSI à dose élevée, tiotropium en appont ou ARL en appont‡	Ajouter une faible dose de CSO, mais envisager les effets secondaires
<b>TRAITEMENT DE SECOURS</b>	Faible dose de CSI-formatérol* au besoin				
Autre option thérapeutique de secours	$\beta_2$ -agoniste à courte durée d'action (BACA) au besoin				

\* On dispose uniquement de données sur l'association budésonide-formatérol.

† CSI et BACA en association ou dans des inhalateurs distincts

‡ L'association CSI-formatérol à faible dose est utilisée comme traitement de secours uniquement chez les patients sous traitement d'entretien et de secours par l'association budésonide-formatérol ou de dipropionate de béclométhasone-formatérol.

# Envisager l'ajout d'un comprimé d'immunothérapie sublingual contenant un extrait d'acariens de la poussière domestique pour les patients qui y sont sensibles et qui présentent une rhinite allergique et un VEMS > 70 % de la valeur théorique

Figure 1. Schéma de la stratégie thérapeutique de la Global Initiative for Asthma (GINA) de 2019 pour les adultes et les adolescents, avec annotation mettant en évidence les principales caractéristiques.

ARL : antagonistes des récepteurs des leucotriènes; BACA :  $\beta_2$ -agonistes à courte durée d'action; BALA :  $\beta_2$ -agonistes à longue durée d'action; CSI : corticostéroïdes par inhalation; CSO : corticostéroïdes par voie orale; DPB : dipropionate de beclométhasone; IL : interleukine; ITSL : immunothérapie par voie sublinguale; VEMS : volume expiratoire maximal par seconde. Figure modifiée avec l'autorisation de la Global Initiative for Asthma (www.ginasthma.org).

1. Une régulation négative des récepteurs bêta-adrénergiques, qui entraîne une baisse de la broncho-protection, une hyperréactivité de rebond et en fin de compte une baisse de la réponse aux bronchodilatateurs<sup>9</sup>
2. Des réactions allergiques accrues et une hausse de l'inflammation à éosinophiles des voies respiratoires<sup>10</sup>
3. L'utilisation de trois cartouches de BACA ou plus par an (moyenne de 1,7 inhalation/jour) est associée à un risque accru de visites aux services d'urgence<sup>11</sup>
4. La distribution de 12 cartouches ou plus par année est associée à un risque accru de décès<sup>12</sup>

Malgré nos connaissances sur ces sujets, les modifications de la prise en charge de la maladie n'ont pas gagné du terrain.

Si l'on tient compte du risque individuel et de son extrapolation à l'échelle de la population, il est possible d'entrevoir un énorme bienfait quant à la réduction du risque chez les patients atteints d'asthme. Cette tendance est analogue à la réduction du risque de coronaropathie et de maladie cardiovasculaire observée après modélisation de l'impact de l'utilisation répandue des statines et des antihypertenseurs dans les algorithmes à l'échelle de populations.

## **L'ASSOCIATION DE STÉROÏDES PAR INHALATION (CSI) ET DU FORMOTÉROL [(UN BÊTA-AGONISTE À ACTION RAPIDE ET À LONGUE DURÉE D'ACTION (BALA)] EST LA MÉTHODE PRÉCONISÉE POUR LA PRISE EN CHARGE DE L'ASTHME LÉGER CHEZ LES ADULTES ET LES ADOLESCENTS.**

Deux études déterminantes (SYGMA 1 et SYGMA 2), publiées dans la revue *New England Journal of Medicine* en 2018, présentent des données probantes à l'appui de cette approche pour la prise en charge de l'asthme léger chez les adultes et les adolescents. Lors de l'étude SYGMA 1, un essai à double insu d'une durée de 52 semaines mené chez des patients âgés de 12 ans ou plus atteints d'asthme léger, les patients ont été répartis aléatoirement à l'un des trois traitements suivants : terbutaline (0,5 mg) au besoin (groupe terbutaline), association budésonide-formotérol (200 µg de budésonide et 6 µg de formotérol) au besoin (groupe budésonide-formotérol), ou budésonide 2 fois par jour (200 µg) associé à la terbutaline au besoin (groupe d'entretien par le budésonide). L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la supériorité de l'association budésonide-formotérol au besoin par rapport à la terbutaline au besoin quant au nombre de semaines d'asthme bien maîtrisé d'après les résultats consignés électroniquement.

Un total de 3 849 patients ont été répartis aléatoirement, et 3 836 ont été inclus dans les ensembles d'analyse de l'innocuité et

d'analyse intégrale (1 277 dans le groupe terbutaline, 1 277 dans le groupe budésonide-formotérol et 1 282 dans le groupe d'entretien par le budésonide). Quant au pourcentage moyen de semaines pendant lesquelles l'asthme était bien maîtrisé par patient, l'association budésonide-formotérol était supérieure à la terbutaline (34,4 % vs 31,1 % de semaines; rapport de cotes : 1,14; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,00 à 1,30; p = 0,046), mais elle était inférieure au traitement d'entretien par le budésonide (34,4 % et 44,4 %, respectivement; rapport de cotes : 0,64; IC à 95 % : 0,57 à 0,73). Le taux annuel d'exacerbations graves était de 0,20 avec la terbutaline, de 0,07 avec l'association budésonide-formotérol, et de 0,09 avec le budésonide comme traitement d'entretien. Le taux d'observance du traitement était de 78,9 % dans le groupe budésonide comme traitement d'entretien. La dose quotidienne médiane de glucocorticoïdes par inhalation en aérosol-doseur dans le groupe budésonide-formotérol (57 µg) équivalait à 17 % de la dose utilisée dans le groupe budésonide (340 µg) comme traitement d'entretien. Chez les patients atteints d'asthme léger, l'association budésonide-formotérol au besoin a entraîné une maîtrise supérieure des symptômes de l'asthme comparativement à la terbutaline au besoin, mais elle a été inférieure au traitement d'entretien par le budésonide. Les taux d'exacerbations de l'asthme étaient similaires avec les deux schémas contenant du budésonide, mais ils étaient inférieurs au taux observé avec la terbutaline. L'association budésonide-formotérol au besoin a entraîné une exposition

considérablement inférieure aux glucocorticoïdes par rapport au budésonide comme traitement d'entretien<sup>13</sup>.

L'étude SYGMA 2 était un essai multicentrique, à double insu d'une durée de 52 semaines mené chez des patients âgés de 12 ans ou plus, atteints d'asthme léger et admissibles au traitement par des glucocorticoïdes par inhalation administrés régulièrement. Les patients ont été affectés aléatoirement pour recevoir l'association budésonide-formotérol (200 µg de budésonide et 6 µg de formotérol) au besoin ou un traitement d'entretien par le budésonide 2 fois par jour (200 µg) associé à la terbutaline (0,5 mg) au besoin. L'analyse principale visait à comparer l'association budésonide-formotérol au besoin avec le traitement d'entretien par le budésonide pour ce qui est du taux annualisé d'exacerbations graves, avec une limite de non-infériorité prédéfinie fixée à 1,2. Les symptômes ont été évalués en fonction des scores à l'échelle ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire-5) allant de 0 (aucune dysfonction) à 6 (dysfonction maximale).

Un total de 4 215 patients ont été répartis aléatoirement, et 4 176 ont été inclus dans l'ensemble d'analyse intégrale (2 089 dans le groupe budésonide-formotérol et 2 087 dans le groupe budésonide comme traitement d'entretien). L'association budésonide-formotérol au besoin a été non inférieure au budésonide comme traitement d'entretien pour ce qui était des exacerbations graves; le taux annualisé d'exacerbations graves était de 0,11 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,10 à 0,13) et de 0,12 (IC à 95 % :

0,10 à 0,14), respectivement (rapport des taux : 0,97; limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % unilatéral : 1,16). La dose quotidienne médiane de glucocorticoïdes par inhalation en aérosol-doseur était inférieure dans le groupe budésonide-formotérol (66 µg) par rapport à celle du groupe budésonide comme traitement d'entretien (267 µg). Le délai précédant la première exacerbation de l'asthme était similaire dans les deux groupes (rapport des risques : 0,96; IC à 95 % : 0,78 à 1,17). La variation du score ACQ-5 a montré une différence de 0,11 unité (IC à 95 % : 0,07 à 0,15) en faveur du traitement d'entretien par le budésonide<sup>14</sup>.

D'après les conclusions de ces études et d'autres, les corticostéroïdes par inhalation (CSI) au besoin associés à des BALA à courte durée d'action sont presque aussi bénéfiques que l'utilisation régulière de CSI et de BALA au besoin. Toutefois, nous savons qu'en réalité les patients asthmatiques n'observent pas leur pharmacothérapie pour diverses raisons, notamment parce que les symptômes de l'asthme sont d'intensité croissante et décroissante, un signe cardinal de la maladie, donnant ainsi aux patients un faux sentiment de sécurité entourant la prise en charge et la maîtrise de l'asthme. Ainsi, l'association CSI-BALA au besoin est une méthode réaliste faisant état de bonnes réductions des taux d'exacerbations de l'asthme, laquelle équivaut à la prise quotidienne de CSI par inhalation. En outre, une association CSI-BALA peut contribuer à réduire la dose totale de CSI.

## LES PRISES DE DÉCISIONS CONJOINTES ET UNE PRISE EN CHARGE PERSONNALISÉE DE L'ASTHME SONT PRIMORDIALES

Chaque patient est unique, tout comme sa réponse à la maladie et aux médicaments. Il est important de se souvenir qu'il est nécessaire de personnaliser la prise en charge de la maladie. En particulier, tout comme les adolescents et les adultes sont visés par un ensemble distinct de recommandations de la GINA, il en est de même pour les enfants de 6 à 11 ans et les enfants de 5 ans et moins.

Il est important que les médecins aient avec leurs patients une bonne relation thérapeutique propice à une discussion ouverte et honnête concernant les objectifs du traitement. Par exemple, il se peut que les patients aient une phobie des stéroïdes ou d'autres idées fausses concernant les effets indésirables des médicaments, qui ne leur permettent pas d'atteindre des résultats optimaux. Si un patient a tendance à faire des oublis ou si son mode de vie n'est pas adapté à un traitement quotidien de l'asthme léger, il ne doit pas hésiter à le signaler afin que des traitements tels que l'utilisation de CSI avec des BALA à courte durée d'action soient envisagés. De même, si un patient est plus discipliné et qu'il peut suivre un plan d'action de l'asthme ou des directives étape par étape, il est possible d'en discuter en partenariat avec le médecin afin d'assurer la réussite optimale du plan thérapeutique.

L'objectif visant de meilleurs résultats de l'asthme dépend d'une confiance et d'un respect mutuels. La bonne approche consiste à donner le choix aux patients. L'objectif est de s'assurer qu'il existe une confiance et un respect mutuels afin qu'en situation réelle, ils puissent trouver une solution praticable mais aussi adaptée. Par ailleurs, une relation fondée sur la confiance permet d'optimiser des changements liés au mode de vie, en particulier en ce qui a trait à la perte de poids, à l'abandon du tabagisme ou à l'intensification de l'activité physique.

## **ASTHME SÉVÈRE NON MAÎTRISÉ**

La définition de l'asthme sévère chez les patients âgés de  $\geq 6$  ans est un asthme nécessitant un traitement par les médicaments proposés dans les lignes directrices des étapes 4-5 de l'asthme selon la GINA (dose élevée de CSI et BALA ou modificateur de la voie des leucotriènes/théophylline) pendant l'année précédente ou un CS à action générale pendant  $\geq 50\%$  de l'année précédente pour ne pas que l'asthme devienne « non maîtrisé » ou qu'il reste « non maîtrisé » malgré ce traitement<sup>15</sup>.

L'asthme non maîtrisé est défini par au moins l'une des situations suivantes :

1) Maîtrise médiocre de l'asthme : Score ACQ constamment  $\geq 1,5$ , ACT  $< 20$  (ou « pas bien maîtrisé » d'après les lignes directrices du NAEPP/de la GINA)

2) Exacerbations graves fréquentes : deux prises ou plus de CS à action générale (3 jours chacune) au cours de l'année précédente

3) Exacerbations graves : au moins une hospitalisation, séjour à l'USI ou ventilation assistée au cours de l'année précédente

4) Limite du débit expiratoire : après une interruption appropriée du bronchodilatateur et un VEMS  $< 80\%$  de la valeur théorique (avec réduction du rapport VEMS/CVF défini comme inférieur à la limite inférieure normale)

Asthme maîtrisé qui s'aggrave lorsque ces doses élevées de CSI ou de CS à action générale (ou d'autres agents biologiques) sont progressivement réduites

Il n'existe aucun moyen fiable et prévisible de choisir un traitement biologique optimal pour des patients atteints d'asthme sévère étant donné que tous les traitements approuvés actuellement pour l'asthme sévère ciblent l'inflammation de type 2. Les réponses immunitaires de type 2 peuvent être provoquées par des helminthes parasites et sont associées à des maladies atopiques telles que les allergies et l'asthme. Les réponses immunitaires de type 2 aux voies respiratoires sont principalement médiées par les éosinophiles, les mastocytes, les basophiles, les lymphocytes TH2, les cellules lymphoïdes innées du groupe 2 (ILC2) et les lymphocytes B producteurs d'IgE. Les réponses immunitaires de type 2 sont caractéristiques de la rhinite allergique dans les voies respiratoires supérieures et de l'asthme dans les voies respiratoires inférieures<sup>16</sup>. L'activation incontrôlée de ce mécanisme de réparation de l'inflammation entraîne de nombreux effets néfastes à long terme au foyer tissulaire.

Actuellement, les résultats aux analyses de sang appelées « analyses des biomarqueurs », servant à déterminer le type d'asthme sévère, se chevauchent et fluctuent chez un même patient, selon le moment auquel l'échantillon est prélevé pour le test. En fait, le même patient peut présenter différentes concentrations de biomarqueurs entre le matin et le soir, en raison des variations diurnes du système immunitaire.

Les patients atteints d'asthme sévère disposent généralement de traitements par inhalation aux doses maximales et de certains traitements par voie orale, mais leur asthme reste non maîtrisé et ils présentent des symptômes et des exacerbations fréquentes. L'utilisation précoce d'un traitement biologique chez ces patients est à la fois adaptée et nécessaire. Ce traitement doit être sélectionné en fonction des affections concomitantes atopiques de chaque patient. Le traitement d'un ensemble de maladies apparentées telles que la rhinite, la dermatite atopique, l'urticaire, la sinusite chronique, la dépression et l'anxiété est primordial pour la prise en charge optimale de l'asthme.

## **LE SYSTÈME IMMUNITAIRE EST COMPLEXE, MAIS NOS CONNAISSANCES PROGRESSENT**

En résumé, nous en apprenons de plus en plus sur l'origine immunitaire commune de nombreuses maladies des poumons et pouvant aussi toucher d'autres systèmes ou appareils. La découverte d'un nouveau type de globules blancs appelés cellules lymphoïdes innées (CLI)

indique que plusieurs types de ces cellules se trouvent dans les poumons, le cerveau, la peau et quasiment tous les systèmes ou appareils. Vivier et ses collaborateurs notent que « la découverte et l'étude des CIL au cours de la dernière décennie ont transformé notre perception de la régulation immunitaire et du rôle du système immunitaire dans le maintien de l'homéostasie tissulaire. Nous savons à présent que des CLI produisant des cytokines contribuent à de multiples voies de signalisation immunitaires, par exemple, en maintenant des réactions immunitaires appropriées aux commensaux et aux pathogènes au niveau des barrières muqueuses, ce qui potentialise l'immunité adaptative et régule l'inflammation tissulaire. Il est crucial de noter que la biologie des CIL s'étend au-delà de l'immunologie classique et qu'elle concerne aussi l'homéostasie métabolique, le remodelage tissulaire et la communication avec le système nerveux<sup>17</sup>. » Cet énorme progrès scientifique dans notre compréhension du système immunitaire nous a permis d'étudier de nouvelles voies de signalisation qui permettront de mettre au point de nouveaux traitements pour les patients.

#### Références :

1. Public Health Agency of Canada. Report from the Canadian Chronic Disease Surveillance System: Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Canada, 2018.
2. 15 Ontario Ministry of Health and Long-Term Care (2000). Taking Action on Asthma: Report of the Chief Medical Officer of Health. <http://www.health.gov.on.ca/en/common/ministry/publications/reports/asthma/asthma2.aspx>
3. Cost Risk Analysis for Chronic Lung Disease in Canada, The Conference Board of Canada, Louis Theriault, Gregory Hermus, Danielle Goldfarb, Carole Stonebridge, Fares Bounajm, March 15 2012 <http://www.conferenceboard.ca/elibrary/abstract.aspx?did=4585>
4. Ibid.
5. <https://ginasthma.org/about-us/>; accessed January 4th, 2021
6. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) ; accessed January 4th, 2021
7. Dusser, D1, et al. "Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations." *Allergy* 62.6 (2007): 591-604.
8. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) ; accessed January 4th, 2021
9. Hancox, R. J., et al. "Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled  $\beta$ -agonist treatment." *Respiratory medicine* 94.8 (2000): 767-771.
10. Aldridge, R. E., et al. "Effects of terbutaline and budesonide on sputum cells and bronchial hyperresponsiveness in asthma." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 161.5 (2000): 1459-1464.
11. Stanford, Richard H., et al. "Short-acting  $\beta$ -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes." *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 109.6 (2012): 403-407.
12. Suissa, Samy, et al. "A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists." *American journal of respiratory and critical care medicine* 149.3 (1994): 604-610.
13. O'Byrne, Paul M., et al. "Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma." *New England Journal of Medicine* 378.20 (2018): 1865-1876.
14. Bateman, Eric D., et al. "As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma." *New England Journal of Medicine* 378.20 (2018): 1877-1887.
15. Chung, Kian Fan, et al. "International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma." *European respiratory journal* 43.2 (2014): 343-373.
16. Fahy, John V. "Type 2 inflammation in asthma—present in most, absent in many." *Nature Reviews Immunology* 15.1 (2015): 57-65.
17. Vivier, Eric, et al. "Innate lymphoid cells: 10 years on." *Cell* 174.5 (2018): 1054-1066.