

● Asthme persistant chez l'enfant et l'adolescent : intérêt des LABA

P. Chevalier

Chez des adultes souffrant d'asthme mal contrôlé sous faible dose de corticostéroïdes inhalés (CSI), le praticien a plusieurs choix¹ : augmenter la dose de CSI, ajouter un LABA – les deux choix les mieux évalués – ou un antagoniste des récepteurs des leucotriènes², ou de la théophylline. Qu'en est-il chez les enfants ? Les mêmes guidelines¹ concluaient à l'absence d'évaluation adéquate ou comparative de ces choix chez les enfants âgés de 5 à 11 ans et à l'absence d'évaluation chez ceux de moins de 5 ans.

Une récente méta-analyse³ évalue l'efficacité de l'addition d'un LABA aux CSI versus placebo ou doublement de la dose de CSI chez des enfants. La méthodologie de cette méta-analyse semble rigoureuse mais sur les 25 études incluses, 16 sont intégralement publiées et 9 proviennent des sites des firmes pharmaceutiques. La moyenne d'âge des participants est de 10 ans ; les écarts ne sont pas donnés mais l'analyse des différentes études incluses montre l'absence d'inclusion d'enfant de moins de 4 ans, mais l'inclusion dans plusieurs études d'adolescents (jusque 16, 17, 18 ou 19 ans). Versus placebo, l'ajout de LABA ne réduit pas significativement le nombre d'exacerbations avec recours nécessaire aux stéroïdes systémiques (RR 0,92 ; IC à 95% de 0,60 à 1,40), améliore le VEMS (de 0,08L ; IC à 95% de 0,06 à 0,11), ne modifie ni le nombre de jours sans

symptôme, ni les hospitalisations, ni la qualité de vie, ni les médicaments de recours, ni les effets indésirables. En comparaison avec le doublement des doses de CSI, il n'y a pas de différence significative pour le risque d'exacerbation nécessitant le recours à des corticostéroïdes oraux, ni pour les hospitalisations malgré une amélioration significative du débit expiratoire de pointe (DEP) matinal et vespéral (respectivement Différence Moyenne 7,55 L/min (IC à 95% de 3,57 à 11,53) et 5,5 L/min (IC à 95% de 1,21 à 9,79)). Les données sont insuffisantes pour conclure pour le VEMS, les symptômes, les médicaments de recours et la qualité de vie.

Dans un groupe d'enfants asthmatiques non contrôlés par CSI seuls, âgés d'au moins 4 ans et au plus de 19 ans, l'ajout d'un LABA aux CSI n'est pas prouvé plus efficace qu'un placebo ou que le doublement des doses de CSI, sauf pour certains tests respiratoires.

Références

1. NHLBI National Heart, Lung, and Blood Institute National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Full Report 2007.
2. Chevalier P. Asthme chronique : en ajout aux corticostéroïdes inhalés, LABA ou anti-leucotriènes ? *MinervaF* 2007;6(8):114-5.
3. Ni Chroinin M, Lasserson TJ, Greenstone I, Ducharme FM. Addition of long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 3.

● BPCO : corticostéroïdes inhalés et pneumonie

P. Chevalier

Nous avons déjà évoqué dans *Minerva*¹ une potentielle augmentation du risque de pneumonie en cas d'administration prolongée de corticostéroïdes inhalés (CSI) pour traiter une BPCO. Dans une synthèse systématique de la littérature² seules trois études évaluaient ce risque, études hétérogènes ; dans deux études une augmentation de risque était observée (RR 1,55 ; IC à 95% 1,33 à 1,80). Une méta-analyse³ évaluant ce risque dans des RCTs d'une durée de 24 semaines à 3 ans et mentionnant les cas de pneumonie, recense 18 RCTs incluant un total de 16 996 patients. Les études sont de qualité variable ; les biais sont non évaluables pour 9 d'entre elles. Cette MA montre un risque accru de pneumonie sous CSI versus contrôle : RR 1,60 ; IC à 95% de 1,33 à 1,92 ; p<0,001 ; I² 16%. Ceci représente respectivement 7,4% et 4,7% des patients. Il en est de même versus placebo (N=6) ou pour l'association CSI + LABA versus LABA seuls (N=7). Le risque de pneumonie sévère est également significativement augmenté mais pas la mortalité liée à la pneumonie ni la mortalité globale.

Une méta-analyse plus récente⁴, sur données individuelles, ne concerne que le budésonide, associé ou non avec un LABA, versus contrôle (placebo ou formotérol seul) sur une durée de 6 mois minimum, ce qui est fort peu. L'estimation est faite sur 12 mois maximum pour la méta-analyse. Elle inclut 7 RCTs, 7 042 patients ; 22% au stade GOLD-IV, 52% au stade III, 16% au stade II, et 10% au stade I. Un quart des patients concernés ne devraient donc pas avoir de CSI selon les recommandations. Elle ne montre pas de différence significative d'incidence de pneumonie versus contrôle, l'incidence étant d'environ 3% dans

En usage chronique dans la BPCO, les CSI augmentent très probablement le risque de survenue d'une pneumonie. Une exception pour le budésonide est incertaine.

les deux groupes. L'incidence de pneumonie sévère est cependant plus élevée (2%) en cas de BPCO sévère qu'en cas de BPCO légère à modérée (1%). Les arrêts d'étude sont importants : 30% dans les groupes contrôles, 23% sous CSI. Toutes les limites énoncées appellent à la réserve pour les conclusions de cette méta-analyse qui mentionnent la sécurité du budésonide dans cette indication.

Références

1. Chevalier P. Médicaments inhalés pour le traitement de la BPCO stable. *MinervaF* 2008;7(3):34-5.
2. Wilt TJ, Niewoehner D, MacDonald R, Kane RL. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2007;147:639-53.
3. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169:219-29.
4. Sin DD, Tashkin D, Zhang X, et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2009;374:712-9.