

Les interventions préventives réduisent-elles le nombre d'exacerbations d'asthme chez les enfants durant l'automne ?

Référence

Pike KC, Akhbari M, Kneale D, Harris KM. Interventions for autumn exacerbations of asthma in children. Cochrane Database Syst Rev 2018, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD012393.pub2

Analyse de

Frans De Baets, Longziekten, infectieziekten en aangeboren immuunstoornissen bij kinderen, UZ Gent

Question clinique

Chez les enfants atteints d'asthme, quel est l'effet de la pharmacothérapie et des interventions comportementales visant à réduire le nombre d'exacerbations d'asthme durant l'automne ?

Contexte

Chaque année, l'incidence des exacerbations d'asthme atteint un pic durant les premiers mois de l'année scolaire (de septembre à novembre) après les vacances d'été (1). Plusieurs causes peuvent être identifiées : diminution de l'observance parce que les symptômes sont généralement rares durant les mois d'été (2), taux d'infections virales plus élevé entraînant des infections respiratoires, qui sont des facteurs déclenchants de l'asthme (2), plus forte exposition aux allergènes des acariens au début de l'automne (3). Comme ce pic de fréquence est prévisible, des interventions préventives durant cette période peuvent se justifier pour réduire le nombre d'exacerbations d'asthme. Augmenter la posologie des médicaments existants pour l'asthme, ajouter des médicaments ou encourager l'observance sont des stratégies qui ont déjà été examinées dans ce contexte.

Résumé

Méthodologie

Synthèse méthodique avec méta-analyses

Sources consultées

- Cochrane Airways Group's Trials Register (avec enregistrement hebdomadaire ou mensuel de la littérature via CENTRAL, MEDLINE Ovid, Embase Ovid, PsycINFO Ovid, CINAHL EBSCO, AMED EBSCO, rapports des congrès), ClinicalTrials.gov, la plate-forme internationale d'enregistrement des essais cliniques de l'Organisation mondiale de la santé ; jusqu'au 1^{er} décembre 2017
- listes de références des études primaires et des revues, sites Internet des firmes Merck, Novartis et Ono Pharmaceutical
- pas de restriction quant à la langue de publication.

Études sélectionnées

- études randomisées contrôlées comparant la prise en charge standard et des interventions préventives visant à réduire le nombre d'exacerbations d'asthme pendant l'automne
- parmi les 546 études identifiées, 5 ont finalement été sélectionnées : 3 études examinant l'effet des antagonistes des récepteurs aux leucotriènes, une étude examinant l'influence d'une lettre pour encourager l'observance, et une dernière étude examinant l'effet de l'omalizumab ou d'une augmentation de la dose de corticoïdes inhalés.

Population étudiée

- au total, 14252 enfants de moins de 18 ans (1 an à 17 ans selon l'étude) atteints d'asthme ; le VEMS était en moyenne de 90% dans deux études (4,5) ; l'utilisation de corticoïdes inhalés

allait de 90% dans une étude (6) à $\geq 50\%$ dans deux autres études (4,7) ; la seule étude de première ligne incluait des patients ayant un asthme léger (8).

Mesure des résultats

- critère d'évaluation primaire : nombre d'enfants avec au moins une exacerbation d'asthme pendant l'automne, définie comme une aggravation des symptômes de l'asthme ayant nécessité un traitement avec des corticoïdes administrés par voie orale ou une hospitalisation.
- critères d'évaluation secondaires : nombre d'enfants avec exacerbations d'asthme ayant nécessité une hospitalisation ou l'admission en soins intensifs pédiatriques, nombre de décès liés à l'asthme, degré de contrôle de l'asthme, qualité de vie liée à l'asthme, nombre de jours d'école manqués, effets indésirables
- méta-analyse suivant le modèle à effets aléatoires.

Résultats

- critère d'évaluation primaire : le nombre d'enfants avec, pendant l'automne, au moins une exacerbation de l'asthme ayant nécessité un traitement avec des corticoïdes par voie orale ou une hospitalisation, était plus petit, et ce de manière statistiquement significative chez les enfants qui, durant 90 jours après le début de l'année scolaire, recevaient de l'*omalizumab* au lieu du placebo (11,3% versus 21,0% ; rapport de cotes (RC) 0,48 avec IC à 95% de 0,25 à 0,92 ; N = 1 étude (5) ; n = 513 enfants)
- sur la base des critères d'évaluation primaires définis par les différentes études incluses, on a observé :
 - une diminution de 53% du nombre de jours avec aggravation des symptômes de l'asthme (plus sévère que d'habitude, visite imprévue chez le médecin, besoin d'un supplément de médicaments contre l'asthme, traitement avec des corticoïdes par voie orale) durant un traitement par *montélukast*, par rapport au placebo, pendant 45 jours (3,9% contre 8,3% ; p = 0,02 ; N = 1 étude (6) ; n = 194 enfants)
 - pas de différence quant à l'aggravation des symptômes de l'asthme (symptômes accrus pendant la journée et pendant la nuit, augmentation de l'utilisation de bêta₂-mimétiques et de corticoïdes inhalés, traitement avec corticoïdes par voie orale, visite imprévue chez le médecin, admission aux urgences ou hospitalisation pour asthme) au cours d'un traitement par *montélukast* par rapport au placebo pendant 8 semaines (N = 1 étude (4) ; n = 998 enfants)
 - pas de différence quant au score total de l'asthme (sur la base des symptômes de l'asthme, de l'augmentation de l'utilisation des médicaments contre l'asthme, de l'utilisation de corticoïdes par voie orale, des visites imprévues chez le médecin) au cours d'un traitement par *pranlukast*, par rapport au placebo, pendant 60 jours (N = 1 étude (7) ; n = 121 enfants)
 - pas de différence quant au nombre de visites imprévues chez le médecin (pour affection des voies respiratoires) de septembre à décembre après un courrier du médecin généraliste envoyé aux parents le 29 juillet pour les encourager à prévoir suffisamment de traitement d'entretien par inhalation contre l'asthme avant la reprise de l'année scolaire, par comparaison avec le groupe témoin (N = 1 étude (8) ; n = 10481 enfants)
- critères d'évaluation secondaires : pas de résultats séparés pour l'hospitalisation, l'admission en soins intensifs pédiatriques, les décès dus à l'asthme, le contrôle standard des symptômes de l'asthme, la qualité de vie, les jours d'école manqués
- effets indésirables : pas de différence quant aux effets indésirables (graves) entre le groupe intervention et le groupe témoin (N = 4 études pharmacologiques).

Conclusion des auteurs

La conclusion des auteurs est qu'un traitement par omalizumab durant quatre à six semaines après le début de l'année scolaire peut limiter le nombre d'exacerbations d'asthme pendant l'automne. Mis à part de la douleur au niveau du site d'injection, il n'y a pas de preuve qu'un plus grand nombre d'effets indésirables soient associés à cette stratégie coûteuse. Il n'y a pas de données concernant l'effet de ces interventions saisonnières et d'autres interventions sur le contrôle de l'asthme, la qualité de vie et la

mortalité liée à l'asthme. Les études futures devraient utiliser une unique définition des exacerbations d'asthme, et si possible une définition qui soit uniformisée. Pour pouvoir examiner les éventuelles différences entre les sous-groupes quant à l'effet, il faudra que les participants des études futures soient bien caractérisés en termes d'âge, de sexe, de sévérité de l'asthme et d'antécédents d'exacerbations d'asthme.

Financement de l'étude

Financement interne par le National Institute for Health Research (NIHR), par le biais du Comprehensive Clinical Research Network et du centre de recherche biomédicale NIHR à l'hôpital pédiatrique Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust et University College Londres, Royaume-Uni et un emploi (Katharine Pike). Katherine Harris a reçu un financement pour son doctorat du NIHR Collaboration for Leadership in Applied Health Research and Care (CLAHRC) North Thames au Bart's Health NHS Trust. Les avis exprimés sont ceux des auteurs et ne reflètent pas nécessairement ceux du NHS, du NIHR ou du Département de la Santé.

Conflits d'intérêt des auteurs

Il n'y a pas de conflits d'intérêt connus.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Parmi les 546 études trouvées dans les différentes sources, deux chercheurs indépendants ont sélectionné par consensus (avec un troisième chercheur en cas de désaccord) seulement cinq études sur la base des critères d'inclusion prédéfinis. Deux chercheurs ont évalué le risque de biais pour chaque étude suivant le **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions** (9). Toutes les études étaient correctement randomisées, bien que, pour trois études, le secret d'attribution (*concealment of allocation*) n'était pas suffisamment concluant. L'étude randomisée contrôlée menée **en ouvert** avec le pranlukast présentait un risque élevé de **biais de performance, de détection et de migration (attrition bias)**. Seule l'étude randomisée contrôlée portant sur l'omalizumab (5) avait des résultats pour le critère d'évaluation primaire défini par les auteurs de la revue. Les autres études utilisaient toutes des définitions différentes pour les exacerbations de l'asthme. Les études portant sur le montélukast utilisent le pourcentage de jours avec aggravation des symptômes de l'asthme comme unique critère d'évaluation. La subjectivité sera fortement impliquée dans l'interprétation. L'étude portant sur le pranlukast a utilisé un score d'asthme non validé. Il convient de noter qu'aucune étude n'a utilisé le test validé de contrôle de l'asthme chez l'enfant (*childhood Asthma Control Test (cACT)*) (10). Du fait de ces différences dans les critères d'évaluation, ainsi que des fortes différences dans la population d'étude en termes d'âge, de sévérité de l'asthme et de stratégie thérapeutique, l'**hétérogénéité clinique** est importante. On a quand même essayé de regrouper les deux études portant sur le montélukast, mais, du fait de l'hétérogénéité clinique, il restera difficile d'interpréter les résultats correctement. Il n'a pas été possible d'effectuer une analyse de sensibilité et de sous-groupes étant donné le petit nombre d'études et l'importante variation des critères d'inclusion, des interventions et des critères d'évaluation.

Interprétation des résultats

Deux des quatre études pharmacologiques ont rapporté un effet positif des médicaments préventifs sur les exacerbations de l'asthme. L'omalizumab administré par voie sous-cutanée toutes les deux à quatre semaines à partir de 4 à 6 semaines avant jusqu'à 90 jours après le début de l'année scolaire a réduit le nombre d'exacerbations de l'asthme chez les enfants atteints d'asthme allergique léger à sévère avec IgE > 30 UI/ml. Une analyse de sous-groupes de l'étude a même montré que l'effet n'était statistiquement significatif que chez les enfants atteints d'asthme sévère (5). On ne sait pas non plus dans quelle mesure cette diminution des exacerbations de l'asthme se traduira par un meilleur contrôle de l'asthme, une meilleure qualité de vie liée à l'asthme et une diminution du nombre de jours d'école manqués.

Les deux études portant sur le montélukast ont donné des résultats contradictoires. Avec le pranlukast (non disponible en Belgique), on n'a pas non plus observé d'effet sur le score de l'asthme. D'autres études ont montré que les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes ont peu d'effet en cas d'exacerbation d'asthme (11,12), et il n'est donc peut-être pas étonnant que ces produits ne donnent également que peu de résultats en prévention.

Dans une étude (5), on n'a observé, dans un sous-groupe d'enfants atteints d'asthme léger, aucune différence quant au nombre d'exacerbations entre l'augmentation préventive de la dose de corticoïdes en inhalation et un placebo. Dans de précédentes études, on n'a aussi noté que peu de résultats avec cette stratégie dans le cadre du traitement des exacerbations de l'asthme (13-15).

La courte durée du suivi ne permet pas une estimation correcte des effets indésirables de ces interventions pharmacologiques préventives.

Dans l'étude qui a examiné l'effet d'un courrier aux parents pour agir sur l'observance, le seul critère d'évaluation utilisé était la différence du nombre de visites imprévues chez le médecin. On ignore le degré d'exactitude de la mesure de ce critère d'évaluation.

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique, qui a été correctement menée, de cinq études randomisées contrôlées avec, dans l'ensemble, un faible risque de biais, montre que l'utilisation préventive d'omalizumab après les vacances d'été réduit le nombre d'exacerbations d'asthme en automne chez les enfants atteints d'asthme allergique modéré à sévère. On ne connaît pas bien l'effet des antagonistes des leucotriènes. L'effet de l'exhortation à une meilleure observance au moyen d'un courrier adressé aux parents demande une étude plus poussée.

Pour la pratique

Les mesures préventives pour éviter les exacerbations de l'asthme chez les enfants durant l'automne ne sont pas mentionnées dans les guides de bonne pratique belges et néerlandais (16,17). Une récente mise à jour de la directive du GINA (*Global Initiative for Asthma*, initiative globale pour l'asthme) reconnaît que l'automne est une période à risque pour les exacerbations d'asthme mais ne recommande pas non plus de mesure préventive pour cette période (18). La synthèse méthodique ci-dessus nous permet de conclure que seul un traitement préventif par omalizumab réduit le nombre d'exacerbations chez les enfants atteints d'asthme léger à sévère durant les mois d'automne. Cette approche n'est toutefois pas d'application en Belgique du fait que l'utilisation d'omalizumab n'est indiquée que pour le traitement des patients âgés de plus de 6 ans atteints d'asthme allergique sévère persistant (avec hypersensibilité aux IgE prouvée) sous hautes doses de corticoïdes inhalés et de β_2 -mimétiques à longue durée d'action.

Dénomination des médicaments

- Omalizumab = Xolair®

Références voir site web