Minerva - Analyse - 8/05/2026

Le salbutamol ou une combinaison de budésonide et de formotérol pour le traitement à la demande chez les jeunes enfants atteints d'asthme léger ?

Référence
Hatter L, Holliday M, Oldfield K, et al; CARE study team. Budesonide-formoterol versus salbutamol as reliever therapy in children with mild asthma (CARE): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. Lancet 2025;406:1473-83. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)00861-X

Analyse de
Roxanne De Geeter, student derde master geneeskunde, UGent; Bram Van Sassenbroeck, student derde master geneeskunde, UGent ; Tom Poelman, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent.
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet

Question clinique

Par rapport au salbutamol, quelle est la sécurité d'emploi de la combinaison de budésonide et de formotérol pour le traitement à la demande et quel est son effet sur le nombre annuel de crises d'asthme chez les enfants âgés de 5 à 15 ans atteints d'asthme léger qui n'ont pas de traitement d'entretien mais qui utilisent à la demande des β_2-mimétiques à courte durée d'action ?

Contexte

Chez les adolescents et les adultes atteints d'asthme léger, le guide de la GINA (*Global Initiative for Asthma*) recommande, comme traitement à la demande, des corticoïdes inhalés en association avec du formotérol (1). Cette recommandation est étayée par deux études dans lesquelles le nombre de crises d'asthme a été réduit de plus de moitié par rapport à la monothérapie par β_2-mimétiques à courte durée d'action (*short-acting beta-agonist*, SABA) comme traitement à la demande chez des adultes (2,3) ainsi que dans un sous-groupe de jeunes de 12 à 17 ans (3). Il n'existe actuellement aucune preuve scientifique permettant de recommander ce traitement pour des enfants de moins de 12 ans. C'était donc l'objectif d'une récente étude randomisée contrôlée qui a été menée chez des enfants atteints d'asthme léger (4).

Résumé

Population étudiée

- recrutement via les bases de données médicales, les médecins généralistes, les services d'urgence, les envois postaux et les publicités ciblées (en ligne)
- critères d'inclusion : enfants âgés de 5 à 15 ans, chez qui un diagnostic d'asthme a été posé par un médecin et signalé par un parent ou un tuteur, qui utilisaient uniquement un inhalateur SABA et qui remplissaient au moins un des critères suivants : (1) utilisation d'un SABA pendant au moins trois jours consécutifs au cours de l'année écoulée, (2) utilisation moyenne de SABA d'au moins deux jours par mois au cours de l'année écoulée, (3) consultation médicale urgente en raison d'une aggravation des symptômes d'asthme au cours de l'année écoulée
- critères d'exclusion : utilisation de médicaments autres que des SABA pour le traitement de l'asthme au cours des 6 mois précédents ; utilisation d'au moins six inhalations SABA au cours des 12 mois précédents ; hospitalisation de plus de 24 heures pour asthme au cours des 12 mois

précédents ou hospitalisation en soins intensifs en raison d'une crise d'asthme menaçant le pronostic vital

- au total, 360 enfants néo-zélandais ont été inclus ; âge moyen : 10 ans (écart-type 2,9 ans) ; autant de filles que de garçons ; le **score moyen au questionnaire de contrôle de l'asthme (*Asthma Control Questionnaire 5*, ACQ-5)** était de 1,05 (écart-type 0,82) ; 21% ont eu au moins une crise d'asthme sévère au cours de l'année écoulée ; 20% ont utilisé un SABA moins de deux fois par semaine au cours du mois précédent ; environ 80% avaient des antécédents d'atopie.

Protocole de l'étude

Étude randomisée, contrôlée, multicentrique, pragmatique, menée en ouvert, avec deux groupes en parallèles :

- groupe intervention (n = 154) : 2 inhalations de budésonide + formotérol 50/3 µg comme traitement à la demande (étape 1) ; puis, en cas de crise grave, budésonide + formotérol 50/3 µg 1 inhalation deux fois par jour + 2 inhalations supplémentaires à la demande (étape 2) et, en cas de deuxième crise grave, budésonide + formotérol 50/3 µg 2 inhalations deux fois par jour + 2 inhalations supplémentaires à la demande (étape 3)
- groupe témoin (n = 141) : 2 inhalations de salbutamol 100 µg comme traitement à la demande (étape 1) ; puis, en cas de crise grave, fluticasone 50 ou 100 µg (en fonction de l'âge) deux fois par jour (étape 2) et, en cas de deuxième crise grave, fluticasone + salmétérol 50/25 µg ou 100/50 µg (en fonction de l'âge) deux fois par jour
- durée de l'étude : 52 semaines avec un suivi lors de cinq consultations (semaines 0, 13, 26, 39 et 52), les deuxième et quatrième visites ayant eu lieu par téléphone en raison des restrictions imposées par la pandémie de covid-19 ; à chaque visite, les chercheurs ont posé des questions sur l'asthme, sur l'utilisation de médicaments, sur la survenue d'effets indésirables (graves), et ils ont également vérifié la technique d'inhalation.

Mesure des résultats

- principal critère de jugement : nombre de crises d'asthme par enfant et par an, définies comme une aggravation de l'asthme (augmentation de la respiration sifflante lors d'une infection respiratoire, utilisation accrue de médicaments à la demande, aggravation reconnue par l'enfant ou le parent), entraînant une consultation non planifiée chez le médecin généraliste ou aux urgences, ou une hospitalisation non planifiée, sans nécessité de corticoïdes administrés par voie systémique (crise modérée) ou avec nécessité de corticoïdes systémiques (crise sévère)
- critères de jugement secondaires : nombre de crises d'asthme sévères par enfant et par an, pourcentage d'enfants ayant présenté au moins une crise d'asthme sévère, pourcentage d'enfants par étape de traitement (1, 2, 3), délai avant la première crise d'asthme sévère, nombre de jours d'hospitalisation pour asthme, fraction d'oxyde nitrique dans l'air expiré (**FeNO**), valeur du VEMS pendant le traitement, score au questionnaire de contrôle de l'asthme ACQ-5, jours d'absence scolaire pour cause d'asthme, nombre de jours de travail perdus pour le parent/tuteur, dose totale de corticoïdes systémiques, taux de croissance, effets indésirables (graves)
- analyse de supériorité en intention de traiter.

Résultats

- résultats du principal critère de jugement : le nombre de crises d'asthme était plus faible, et ce de manière statistiquement significative, dans le groupe budésonide + formotérol que dans le groupe salbutamol seul comme traitement à la demande : 0,23 par patient et par an avec la combinaison budésonide + formotérol contre 0,41 par patient et par an avec le salbutamol ; RR de 0,55 avec IC à 95% de 0,35 à 0,86 ; p = 0,012
- résultats des critères de jugement secondaires :
    - pas de différence statistiquement significative entre le groupe intervention et le groupe témoin quant au nombre de crises d'asthme sévères
    - le pourcentage d'enfants ayant eu au moins une crise d'asthme était plus faible, et ce de manière statistiquement significative, dans le groupe intervention que dans le groupe témoin (17% contre 32% ; OR de 0,43 avec IC à 95% de 0,24 à 0,75)

- pas de différence statistiquement significative concernant le pourcentage d'enfants avec une crise d'asthme sévère
- le pourcentage de participants dont l'asthme était sous contrôle à la fin de l'étude avec le traitement de l'étape 1 était plus élevé, et ce de manière statistiquement significative, dans le groupe intervention que dans le groupe témoin : 81% (145/179) contre 70% (126/181) ; RC de 1,86 avec IC à 95% de 1,07 à 3,22 ; p = 0,031
- le délai jusqu'à la première crise d'asthme était plus long, et ce de manière statistiquement significative, dans le groupe intervention que dans le groupe témoin ; HR de 0,48 avec IC à 95% de 0,31 à 0,74 ; p = 0,001
- pas de différence statistiquement significative entre le groupe intervention et le groupe témoin quant au délai jusqu'à la première crise d'asthme sévère
- on a observé une FeNO significativement plus élevée dans le groupe budésonide + formotérol que dans le groupe salbutamol ; pas de différence statistiquement significative au niveau du score ACQ-5 et de la valeur du VEMS pendant le traitement
- pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant le nombre de jours d'absence scolaire et le nombre de jours de travail perdus
- pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes quant à l'utilisation de corticoïdes par voie systémique
- pas de différence statistiquement significative en termes de taux de croissance et d'évènements indésirables (graves) entre le groupe intervention et le groupe témoin.

Conclusion des auteurs
Chez les enfants âgés de 5 à 15 ans atteints d'asthme léger, la monothérapie par budésonide+formotérol est supérieure au salbutamol comme traitement à la demande pour prévenir les crises d'asthme, avec un profil de sécurité similaire.

Financement de l'étude
Plusieurs organisations ont financé l'étude (Health Research Council of New Zealand, Cure Kids New Zealand et le Barbara Basham Medica Charitable Trust), mais les auteurs déclarent dans l'article qu'elles n'ont exercé aucune influence sur la conception de l'étude, sur la collecte et l'analyse des données, ni sur la rédaction de l'article.

Conflits d'intérêt des auteurs
L'un des auteurs a reçu une compensation personnelle de la part d'AstraZeneca, la société qui commercialise les inhalateurs de budésonide+formotérol (Symbicort®).

Discussion

Évaluation de la méthodologie
Dans cette étude randomisée contrôlée, la randomisation a été effectuée en aveugle via un système informatique avec stratification en tenant compte de la tranche d'âge (un groupe de 5 à 11 ans et un groupe de 12 à 15 ans) et de la survenue ou non d'une crise d'asthme au cours de l'année écoulée. Les chercheurs ont également veillé à préserver le secret de l'attribution. Comme la randomisation a été correctement effectuée, un biais de sélection est peu probable dans cette étude. Si deux participants ou plus appartenaient à la même famille, les autres membres de la famille étaient également affectés au même groupe de traitement en fonction de l'attribution aléatoire d'un traitement spécifique au premier membre de la famille. Cette randomisation par grappes au niveau familial a permis d'éviter une influence mutuelle entre le groupe intervention et le groupe témoin et de renforcer la validité des résultats. Une fois les participants répartis entre les groupes, l'insu n'était plus en vigueur pour les chercheurs, les participants et les statisticiens. Cette conception en ouvert peut avoir entraîné un biais de performance et un biais de détection, notamment pour les résultats subjectifs tels que les crises d'asthme. La taille de l'échantillon a été calculée pour démontrer avec une puissance de 90% une réduction de moitié du nombre de crises d'asthme dans le groupe intervention. Les sorties de l'étude étaient limitées et réparties

de manière à peu près égale entre les deux groupes. Une analyse en intention de traiter a été réalisée, préservant ainsi les avantages de la randomisation.

Evaluation des résultats
Le protocole de l'étude ne précise pas dans quelle proportion les participants ont été recrutés par l'intermédiaire des hôpitaux ou par l'intermédiaire des médecins généralistes, mais les résultats pourraient être pertinents pour la première ligne. L'étude a été menée de manière pragmatique dans un environnement peu contrôlé (à domicile) et avec une option de recours (nécessaire du point de vue éthique) pour le traitement tant dans le groupe intervention que dans le groupe témoin. Cela renforce la validité externe de cette étude. Selon le nombre de crises d'asthme, le risque était réduit de 45% en moyenne avec la combinaison budésonide + formotérol par rapport au salbutamol comme traitement à la demande. En chiffres absolus, cela représente toutefois une réduction modeste du risque absolu de 0,18 crise par patient et par an (0,23 contre 0,41), soit 45 crises au lieu de 80 chez environ 180 jeunes patients. De plus, il est également clair qu'environ 7 patients doivent être traités avec la combinaison budésonide + formotérol au lieu du salbutamol comme traitement à la demande pour prévenir au moins une crise d'asthme (17% contre 32%, soit une réduction absolue du risque (RAR) de 15% et un nombre de patients à traiter (*number needed to trea*t, NNT) de 100/15 = 6,7).
Il est intéressant de noter que les chercheurs ont effectué plusieurs analyses de sous-groupes. Ainsi, une différence statistiquement significative a été observée chez les garçons uniquement, pas chez les filles. Une diminution statistiquement significative des crises d'asthme a également été observée dans le groupe d'âge de 12 à 15 ans, mais pas dans celui de 5 à 11 ans. Les auteurs expliquent cela en affirmant que les enfants plus âgés, comme ils ne dépendent pas d'un parent pour utiliser leur inhalateur, peuvent avoir plus rapidement leur traitement pour soulager leurs symptômes. Une autre explication possible d'après eux serait que, l'asthme éosinophilique étant plus fréquent chez les plus âgés, les corticoïdes inhalés sont plus efficaces dans cette tranche d'âge. Par ailleurs, une autre analyse de sous-groupes a permis d'observer qu'une valeur de FeNO ≥ 44,35 ppm était déterminante pour un effet statistiquement significatif. Ces analyses de sous-groupes doivent bien sûr être testées plus en profondeur. Il n'y avait pas de différence quant aux effets indésirables (graves) ni quant au retard de croissance. Concernant ce dernier point, il convient toutefois de noter qu'une durée d'un an n'était peut-être pas suffisante pour établir une différence statistiquement significative. De plus, le taux de croissance d'un enfant diffère de manière assez significative entre 5-11 ans et 12-15 ans, et il aurait peut-être été intéressant d'effectuer une analyse de sous-groupes également.

Que disent les guides de pratique clinique ?
Dans le guide de pratique du NHG « Asthme chez l'enfant » (dernière révision en juillet 2025), la première étape pour les enfants à partir de l'âge de 6 ans consiste uniquement à utiliser un SABA en cas de symptômes. Les corticoïdes inhalés ne sont débutés qu'à la deuxième étape, lorsqu'un SABA est nécessaire plus de deux fois par semaine (5). Les guides de la GINA recommandent d'instaurer les corticoïdes inhalés déjà à la première étape et de les utiliser chaque fois qu'un enfant aurait besoin d'un inhalateur SABA pour soulager ses symptômes (1). Cette recommandation s'appuie sur des études concernant des enfants âgés de plus de 12 ans, mais pas des enfants plus jeunes.

Conclusion de Minerva
Cette étude randomisée, contrôlée, en ouvert, multicentrique, pragmatique, qui a été correctement conçue, menée chez des enfants de 5 à 15 ans atteints d'asthme léger montre que la combinaison de budésonide et de formotérol utilisée en monothérapie à la demande est supérieure au salbutamol pour la prévention des crises d'asthme. Bien qu'une réduction d'environ la moitié du nombre de crises d'asthme ait été observée, le gain absolu par enfant reste plutôt modeste. Aucune différence en termes d'effets indésirables ou de retard de croissance n'a pu être observée, mais la durée de l'étude était peut-être trop courte pour mettre en évidence une telle différence.

Références

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2024 GINA main report. URL : https://ginasthma.org/2024-report/
2. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, et al; Novel START Study Team. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. N Engl J Med 2019;380:2020-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1901963
3. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. N Engl J Med 2018;378:1865-76. DOI: 10.1056/NEJMoa1715274
4. Hatter L, Holliday M, Oldfield K, et al; CARE study team. Budesonide-formoterol versus salbutamol as reliever therapy in children with mild asthma (CARE): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. Lancet 2025;406:1473-83. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)00861-X
5. Bhogal-Statham MJ, Bindels PJ, Boelman L, et al. NHG-standaard astma bij kinderen. (M24.) Gepubliceerd: mei 2022. Laatste aanpassing: juli 2025.