



Traitement de l'asthme chronique chez l'enfant : ajout de bêta2-mimétiques à longue durée d'action (LABA) aux corticostéroïdes inhalés (CSI) ?

Référence

Chauhan BF, Chartrand C, Ni Chroinin M, et al. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. Cochrane Database Syst Rev 2015, Issue 11.

Analyse de

Alain Van Meerhaeghe, service de pneumologie et GERHPAC, CHU-Vésale, Charleroi

La revue Minerva a précédemment analysé (1) une synthèse méthodique avec méta-analyse de la Cochrane Collaboration publiée en 2009 (2) sur l'efficacité et la sécurité de l'ajout d'un LABA aux CSI en traitement initial d'un asthme persistant. Aucun bénéfice probant n'avait été montré en faveur de l'initiation d'un traitement d'entretien d'un asthme léger à modéré par une association LABA avec un CSI versus un CSI seul chez les adultes. Les données chez les enfants ne permettaient pas de conclure car insuffisantes.

Les LABA en combinaison avec les CSI sont cependant de plus en plus prescrits chez les enfants asthmatiques. Une nouvelle synthèse méthodique publiée en 2015 avec méta-analyse de la Cochrane Collaboration (3) évalue l'efficacité et la sécurité de l'ajout d'un LABA à un CSI chez les enfants et les adolescents souffrant d'asthme non contrôlé.

Les auteurs ont inclus les RCT testant la combinaison LABA (formotérol ou salmétérol) + CSI versus la même dose de CSI que celle administrée dans la combinaison ou versus des doses supérieures pendant au moins 4 semaines chez des enfants et adolescents asthmatiques. Le registre d'essais sur l'asthme du « Cochrane Airways Group » a été la base de données consultée. 33 RCT répondaient aux critères d'inclusion et comprenaient 39 comparaisons intervention-témoin pour un total de 6381 enfants randomisés. La plupart des asthmes étaient mal contrôlés avant la randomisation avec leur dose de CSI. Des 39 comparaisons, seules 4 études ne présentaient aucun risque de biais et la plupart étaient sponsorisées par les firmes pharmaceutiques.

- la combinaison LABA + CSI a été comparée dans 28 études versus la même dose de CSI seule : l'âge moyen des participants était de 11 ans dont 59% de sexe masculin ; VEMS $\geq$ 80% de la valeur prédite dans 19 études, compris entre 61 et 79% dans 6 essais et non reporté pour les autres études ; asthme contrôlé insuffisamment dans toutes les études à l'exception de 4 d'entre elles ; aucune différence statistiquement significative pour les exacerbations nécessitant des corticostéroïdes oraux (critère de jugement primaire) n'a été mise en évidence : RR de 0,95 (avec IC à 95% de 0,70 à 1,28 ; N = 12, n = 1669 ; preuve de qualité modérée) ; amélioration du VEMS versus valeur initiale et moindre recours à des bêta2-mimétiques
- la combinaison versus une dose plus élevée de CSI a été comparée dans 11 études (âge moyen de 10 ans dont 64% de sexe masculin) : aucune différence statistiquement significative pour le critère primaire n'a été mise en évidence : RR de 1,69 (avec IC à 95% de 0,85 à 3,32 ; N = 3, n = 581 ; preuve de qualité modérée)
- une analyse en sous-groupes définie a priori ne montre pas d'influence des caractéristiques des patients ou de l'intervention sur les critères de jugement
- comparée à la même dose de CSI ou dose plus élevée, la combinaison LABA + CSI n'apporte pas d'amélioration sur les symptômes
- au niveau des effets indésirables, deux choses sont à noter :
 - une diminution significative de la vitesse de croissance sur 12 mois dans le groupe recevant des doses plus élevées de CSI (différence moyenne de 1,21 cm/année avec IC à 95% de 0,72 à 1,70 ; N = 2). Ceci est en accord avec la relation dose-réponse récemment observée entre la vitesse de croissance et la dose de CSI utilisée (4).
 - un signal non statistiquement significatif pour le risque d'hospitalisation, à la fois dans les groupes comparant la combinaison versus la même (N = 7) ou la double dose de CSI (N = 4) : RR

respectivement de 1,74 (avec IC à 95% de 0,90 à 3,36) et de 1,90 (avec IC à 95% de 0,65 à 5,54). L'étendue des intervalles de confiance calculés pour le risque d'hospitalisation sous LABA quel que soit la dose de CSI réclament des données supplémentaires et sur une durée plus longue afin de distinguer entre le bruit de fond et un signal éventuel.

Conclusion

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse de la Cochrane Collaboration de bonne qualité méthodologique rassemblant les meilleures preuves actuellement disponibles n'apporte que peu de support factuel à l'ajout d'un LABA aux CSI chez les enfants asthmatiques insuffisamment contrôlés par un CSI seul.

Aucune différence quant aux effets indésirables n'a été observée hormis un ralentissement de la croissance dans les groupes utilisant les doses les plus élevées de CSI. Un risque potentiel majoré d'hospitalisation sous LABA mérite une attention particulière à l'avenir.

Références

1. Chevalier P. Asthme persistant: ajout d'un LABA aux CSI en traitement initial ? *MinervaF* 2010;9(4):44-5.
2. Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ, Ducharme FM. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naïve adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 4.
3. Chauhan BF, Chartrand C, Ni Chroinin M, et al. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 11.
4. Pruteanu A, Chauhan BF, Zhang L, et al. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: dose-response effects on growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 7.