

ASSOCIATION FIXE FORMOTÉROL-BUDÉSONIDE COMME TRAITEMENT DE FOND ET DE SECOURS DANS L'ASTHME DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT

G. DE BILDERLING (1), D. SMAL (2), E. BRADATAN (2)

RÉSUMÉ : La prise en charge de l'asthme se base sur des schémas résumés dans des recommandations internationales. En pratique, la mise en place de ces recommandations se heurte à de nombreux problèmes dont la méconnaissance du milieu médical, mais aussi l'observance, en particulier chez l'enfant et l'adolescent. Une nouvelle approche, appelée SIT (pour Single Inhaler Therapy) ou SMART (pour Symbicort Maintenance And Reliever Therapy) a démontré son efficacité chez l'adulte sur base de plusieurs études, résumées dans deux revues Cochrane. Nous présentons trois cas cliniques où ce traitement a été appliqué à des enfants et adolescents avec une efficacité certaine dans deux cas et une mauvaise réponse dans l'autre. Nous suggérons que ce schéma pourrait être efficace chez l'enfant et l'adolescent, notamment vu les problèmes de compliance dans cette tranche d'âge. En outre, il est possible que certains phénotypes d'asthme soient plus à même de répondre à ce schéma. Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité de ce type de schéma dans cette tranche d'âge, des études complémentaires sont cependant indispensables.

MOTS-CLÉS : Asthme - Traitement - Enfants - Adolescents - SIT

FORMOTEROL-BUDESONIDE COMBINATION FOR MAINTENANCE AND RELIEF IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH ASTHMA

SUMMARY : International guidelines have been edited to standardize asthma management. These guidelines are often difficult to translate to clinical practice because of gaps in the knowledge of clinical practitioners but also because of compliance issues, particularly in children and adolescents. A new approach named SIT (for Single Inhaler Therapy) or SMART (for Symbicort Maintenance and Reliever Therapy) has demonstrated its safety and efficacy in numerous studies of adults with asthma summarized in two Cochrane reviews. We present here three clinical cases from our clinic where this approach was applied to children and adolescents with a clear clinical and functional response for two of them. We suggest that the SIT regimen can be used in some children and adolescents with asthma and has the potential to reduce compliance issues. Moreover asthma phenotypes have been described and it is possible that only some of these phenotypes respond to this regimen. However to confirm the efficacy and safety of the SIT regimen in children and adolescents more studies are needed.

KEYWORDS : Asthma - Treatment - Children - Adolescents - SIT

INTRODUCTION

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique du système respiratoire responsable d'une morbidité importante, notamment dans la population pédiatrique. La prise en charge de cette affection repose sur des recommandations thérapeutiques internationales qui ont été proposées tant pour l'adulte que pour l'enfant (1-3). Le schéma thérapeutique est décliné en paliers, qui ont été déterminés en fonction de la sévérité de la maladie, sur base de critères définis. Les recommandations plus récentes insistent cependant davantage sur la notion de contrôle de la maladie (1). L'objectif est d'obtenir un contrôle optimal, c'est-à-dire une absence d'exacerbation sévère, un contrôle des symptômes tant diurnes que nocturnes et une fonction respiratoire normale, tout en limitant au maximum les effets secondaires liés au traitement, en visant la dose minimale efficace.

Le schéma thérapeutique classique distingue le traitement de fond (traitement à long terme,

anti-inflammatoire, comprenant les corticoïdes inhalés, associés ou non à des bêta-2-mimétiques à longue durée d'action et/ou des antagonistes des récepteurs aux leucotriènes) et le traitement de crise («à la demande») basé principalement sur l'utilisation de bêta-2-mimétiques à courte durée d'action (1, 2).

En pratique, cette prise en charge idéale se heurte, notamment, à une mauvaise connaissance des schémas thérapeutiques (par exemple, utilisation trop large de corticoïdes inhalés, durant une période trop courte, voire en association avec des antibiotiques) (4, 5), mais également à des problèmes de mode d'administration (utilisation inadéquate des chambres d'inhalation et/ou choix d'un dispositif inadéquat pour l'âge) et d'observance. Les raisons de non-observance ou non-adhérence au traitement sont multiples, et peuvent être liées au soignant ou au patient. Parmi ces dernières, il y a les raisons non intentionnelles (confusion sur le traitement, oublis) et intentionnelles (pas d'effet immédiat ressenti, difficultés d'utilisation, schémas trop complexes, craintes d'effets secondaires, déni, gêne par rapport aux condisciples, ...). Ce problème de non-observance du traitement de fond a été clairement identifié dans la prise en charge des maladies chroniques

(1) Chef de Service Adjoint, (2) Pédiatre, Unité de Pneumoallergologie pédiatrique, Service de Pédiatrie, CHR Namur, 5000 Namur, Belgique.

de l'enfant et de l'adolescent. L'utilisation de plans écrits a été proposée, mais l'adhérence à ces plans est mauvaise et d'une efficacité limitée (1-5). La mise en place de cliniques pluridisciplinaires de l'asthme est aussi utile, mais ne permet pas de solutionner tous les problèmes d'observance.

Dans la prise en charge de l'asthme, une nouvelle approche thérapeutique a été proposée et largement étudiée chez l'adulte. Cette approche, appelée SIT (pour «Single Inhaler Therapy») ou SMART (pour «Symbicort Maintenance and Reliever Therapy») propose d'utiliser l'association fixe d'un bêta-2 mimétique à longue durée d'action mais à efficacité immédiate (le formotérol) et d'un corticoïde inhalé (le budésonide) dans le Symbicort®, tant pour le traitement de fond (quotidien) que pour la prise en charge des exacerbations (à la demande) (6-8). Le Symbicort® est l'association du formotérol et du budésonide dans le Turbohaler (inhalateur à poudre sèche). Chez l'adulte, l'Inuvair® a également été proposé, qui associe le même bêta-2 mimétique à longue durée (formotérol) à un autre corticoïde inhalé (la béclaméthasone) dans un système à poudre sèche différent (le Nexthaler).

Plusieurs études en double-aveugle, contrôlées *versus* placebo, ont été réalisées chez l'adulte et résumées dans deux revues Cochrane parues en 2013 (9, 10). Elles ont démontré l'efficacité de ce type de schéma, notamment, dans la réduction du nombre de patients développant des exacerbations d'asthme nécessitant une cure de stéroïdes oraux, une hospitalisation ou une visite en salle d'urgence. L'application du schéma SIT permet également une réduction de la dose cumulative de corticoïdes inhalés et donc, potentiellement, une réduction des effets secondaires à long terme associés à l'utilisation de ces molécules. L'intérêt de ce schéma repose sur la grande flexibilité d'utilisation, mais également sur une meilleure observance thérapeutique grâce à l'utilisation d'un seul et même inhalateur, tant pour le traitement de fond que pour la prise en charge des exacerbations. Les auteurs soulignent, cependant, le manque d'études chez l'enfant plus jeune.

Une étude européenne récente concernant 4.581 patients adultes a confirmé ces résultats (11). Les auteurs ont pu démontrer que l'application de ce schéma permettait d'obtenir un meilleur contrôle de l'asthme, défini comme une haute proportion de jours sans utilisation de médication de secours. Une étude similaire,

réalisée en Belgique (12), avait également démontré une réduction de la quantité de corticoïdes inhalés dans le groupe traité selon ce schéma, avec une amélioration du contrôle de l'asthme, définie par une amélioration du score de contrôle de l'asthme (ACT) dans le groupe traité par le schéma SIT, et une réduction du rapport coût/bénéfice.

En Belgique, le Symbicort Turbohaler® (TH) est autorisé pour les adolescents au-delà de 12 ans et le schéma SMART n'est préconisé que pour des adultes, au-delà de 18 ans. L'utilisation de ce système à poudre sèche (Turbohaler) pourrait, pourtant, être efficace dès l'âge de 6 ans (13).

L'utilisation de cette association «à la demande», c'est-à-dire pour soulager les symptômes aigus, n'est possible que parce que ce bêta-2-mimétique à longue durée d'action a également un court délai d'action, similaire au salbutamol (Ventolin®). Dès lors, ce schéma n'est pas transposable à d'autres associations utilisant des bêta-2 mimétiques à longue durée d'action mais à effet retardé, comme le salmétérol dans le Seretide®.

Nous décrivons ici trois enfants et adolescents de moins de 18 ans, suivis à la consultation de pneumologie pédiatrique, chez qui ce schéma a été testé.

CAS CLINIQUES

Cas N° 1

DM, jeune homme de 12 ans, est suivi à la consultation pour un asthme avec polysensibilisation allergénique (acariens, animaux, pollens de bétulacées, arachides), associé à une dermatite atopique modérée à sévère. Le papa souffre d'un asthme allergique. L'environnement est sain. Il présente un asthme dans un premier temps bien contrôlé sous Seretide® 25-50, 2 puffs 2 x/jour, dans un volumatic. Il est revu en consultation un mois après une visite en salle d'urgences pour crise d'asthme modérée. Depuis cette visite, il décrit une utilisation fréquente, quasi quotidienne, de Ventolin®. L'examen clinique est normal, hormis un eczéma lichénifié. La spirométrie est également normale (VEMS 105 %, débits distaux normaux, absence d'amélioration significative après bronchodilatation). La mesure du NO dans l'air expiré est élevée à 98 ppb (norme : 5-30 ppb). Du Symbicort TH® une pulvérisation 2 x/jour, avec des suppléments à la demande, est pres-

crit. Un contrôle clinique est programmé après 3 mois. L'évolution clinique est excellente. L'utilisation du Symbicort «à la demande» est limitée. La spirométrie est normale et la mesure du NO dans l'air expiré est normalisée à 8 ppb. Le traitement est poursuivi.

CAS N° 2

LL, jeune fille de 9 ans, souffre d'un asthme allergique mal contrôlé et d'une dermatite atopique modérée. Le traitement consiste en Seretide® 25-125, 1 puff 2 x/jour dans une aérochambre avec masque, administré irrégulièrement. L'utilisation de Ventolin® est quotidienne et du Xyzall®, un anti-histaminique H1, est également administré régulièrement. La tolérance à l'effort, même minime, est mauvaise. Dans ses antécédents personnels, on retrouve une détresse respiratoire néonatale sévère, nécessitant une ventilation invasive durant 10 jours et l'utilisation de NO pour hypertension artérielle pulmonaire. Les parents signalent également des hospitalisations à répétition pour complications respiratoires les trois premières années de vie. Les deux parents souffrent d'asthme allergique. L'environnement est peu favorable (tabagisme passif, animaux). L'examen clinique est normal. A la fonction respiratoire, on note un syndrome obstructif distal à la spirométrie (Volume Expiratoire Maximum par Seconde ou VEMS 92 %, ou Débits Distaux (DD) 45 %, partiellement réversible). Il persiste une inflammation résiduelle (NO dans l'air expiré élevé à 77 ppb). Les tests allergiques cutanés sont positifs pour les acariens, de la poussière de maison et les phanères de chat et de chien. En fin de consultation, le traitement proposé consiste en Seretide® 25-50, 2 puffs 2 x/jour dans un volumatic et Ventolin® à la demande. Une consultation de contrôle est proposée après 3 mois. A l'anamnèse, l'administration du traitement de fond semble relativement régulière (oubli avoué 3 à 4 x/semaine). La tolérance à l'effort est variable. Le Ventolin® est administré après l'effort, à l'apparition des symptômes. La fonction respiratoire montre une amélioration partielle (VEMS 100 %, DD 51 %). Il persiste une réversibilité significative (VEMS + 17 %). Nous proposons un essai de Symbicort TH®, une pulvérisation 2 x/jour de façon systématique, et avant un effort programmé. Une nouvelle consultation de contrôle est réalisée après 3 mois. La patiente décrit une impression d'oppression respiratoire, des sifflements, et un essoufflement rapide au moindre effort sous

traitement par Symbicort TH®. Le médicament a été stoppé après quinze jours et la patiente a repris spontanément du Seretide® 25-50, à raison de 2 puffs, 2 x/jour dans un volumatic, avec une bonne réponse clinique.

CAS N° 3

VL, jeune homme de 11 ans, souffre d'asthme d'apparition précoce et de dermatite atopique sévère. Dans les antécédents familiaux, on note une rhinoconjonctivite pollinique chez la mère. L'environnement est favorable. Une sensibilisation allergénique aux acariens a été mise en évidence. Il bénéficie d'un traitement antihistaminique par Rupatall® et Zyrtec®, prescrit par la dermatologue (en plus d'un traitement local). Il reçoit également une puvathérapie en hiver. Le traitement de fond consiste en Seretide® 25-125, 2 puffs le matin dans un volumatic, et l'administration semble régulière. Il signale une exacerbation mensuelle de ses symptômes respiratoires, dans le décours de viroses respiratoires. Une hospitalisation a été nécessaire sur les 12 derniers mois, dans le décours d'une grippe. La tolérance à l'effort est correcte. L'utilisation du bêta-2-mimétique à courte durée d'action (Ventolin®) est épisodique. A l'examen clinique, on note un eczéma inflammatoire des avant-bras et en région périombilicale. L'auscultation pulmonaire est normale. Aux épreuves fonctionnelles respiratoires, on note une obstruction distale à la spirométrie (VEMS 98 %, DD 50 %), non réversible. Les résistances sont augmentées (230 %) et réversibles (diminution de -40 %). Le NO dans l'air expiré est fortement élevé, à 194 ppb (Normale : 15-30 ppb). Du Symbicort TH®, une pulvérisation 2 x/jour et à la demande, est prescrit. Une consultation de contrôle est réalisée après 2 mois. L'enfant décrit une seule et brève exacerbation de ses symptômes respiratoires sur cette période, répondant bien à l'augmentation du Symbicort TH®. La tolérance à l'effort est meilleure. L'examen clinique est normal, hormis l'eczéma qui est stable. Aux épreuves fonctionnelles respiratoires, la spirométrie est en amélioration (VEMS 99 %, DD 60 %). Les résistances sont normales (125 %). La mesure du NO dans l'air expiré confirme l'inflammation résiduelle, cependant également en amélioration (75 ppb). Nous proposons la poursuite du traitement inchangé.

DISCUSSION

Le schéma SIT (ou SMART) est un principe de traitement de l'asthme simplifié, basé sur l'utilisation d'un seul et même inhalateur comme traitement de fond et traitement des exacerbations de la maladie. Ce schéma a démontré son efficacité chez l'adulte, en permettant un meilleur contrôle de l'asthme en dépit de l'utilisation d'une dose plus faible de corticoïdes inhalés en comparaison avec une prise en charge standard. On le propose, en général, dans l'asthme modéré à sévère de l'adulte, à une dose initiale de 160/4,5 mcg (Symbicort Turbohaler® (une pulvérisation deux fois par jour), le même inhalateur pouvant servir à la demande, dès que des symptômes apparaissent. Chez l'adulte, d'autres associations sont parfois proposées (Inuvair Nexthaler®).

Bisgaard et coll. ont publié une étude pédiatrique en 2006 (14). Cette étude était réalisée chez 341 enfants de 4-11 ans avec une histoire d'asthme mal équilibré sous corticoïdes inhalés. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir un diagnostic d'asthme posé depuis au moins 6 mois et au minimum une exacerbation cliniquement significative dans les 12 mois précédant l'entrée dans l'étude. Ils devaient également avoir reçu au moins 8 inhalations de bêta-2 mimétiques à courte durée d'action à la demande durant la période de «run-in». Les auteurs ont pu démontrer une nette réduction du nombre d'exacerbations d'asthme, une augmentation du délai avant la première exacerbation et une réduction des symptômes nocturnes avec l'utilisation du schéma SIT par rapport à un traitement conventionnel. L'étude suggérait également une réduction des manifestations indésirables (amélioration de la croissance).

Notre impression clinique est que l'utilisation de ce type de schéma chez l'adolescent (12-18 ans), voire chez l'enfant plus jeune (en s'assurant cependant d'avoir un mode d'administration adapté à l'âge de l'enfant), permettrait également d'obtenir un meilleur contrôle de l'asthme. Nous l'avons prescrit à plusieurs enfants et adolescents suivis à notre consultation de pneumologie pédiatrique, qui ont démontré une très bonne évolution clinique et fonctionnelle, et même, souvent, une réduction du taux d'inflammation résiduelle évalué par la mesure du NO dans l'air expiré. Certains patients ont, cependant, montré une mauvaise réponse clinique ou une mauvaise tolérance au traitement.

Dans la prise en charge de l'asthme chez l'adolescent, l'observance au traitement est souvent un problème (1, 5). Le schéma SIT permettrait de réduire une partie des problèmes d'adhésion au traitement de par sa simplicité, n'utilisant qu'un seul inhalateur, une à 2 x/jour en traitement de fond et en traitement des exacerbations. Le court délai d'action du formotérol permet à l'adolescent de ressentir rapidement les effets du traitement et pourrait ainsi favoriser la prise du médicament au long cours.

En outre, chez l'enfant, voire chez l'adolescent, l'asthme est principalement viro-induit et donc souvent saisonnier, à prédominance automno-hivernale (15). Par une adaptation rapide des doses, ce type de schéma permet de prendre également en compte cet aspect de la maladie, typique de ce groupe d'âge.

On peut constater, sur base des cas illustratifs décrits ci-dessus, que la réponse au traitement est variable d'un enfant à l'autre. Dans notre cas clinique numéro 2, la réponse est mauvaise et la patiente reprend spontanément son traitement précédent. Il est difficile de tirer des conclusions sur quelques cas cliniques. Cependant, il est possible que l'asthme de la patiente du cas n° 2 soit plus sévère, nécessitant des doses de corticoïdes inhalés plus élevées, ce qui ne lui permettrait pas de rentrer dans les critères d'utilisation du schéma SIT. Malgré les conseils donnés et répétés à la consultation, les facteurs environnementaux peuvent ne pas avoir été pris en charge de manière optimale et, par conséquent, peuvent avoir contribué au maintien d'une inflammation et à l'aggravation de la symptomatologie. Enfin, vu le jeune âge de la patiente, malgré les explications détaillées et répétées à la consultation, la technique d'administration pourrait ne pas avoir été optimale.

Sur base d'études de plusieurs groupes (16), on sait qu'il existe différents phénotypes de l'asthme présentant une réponse différente aux diverses classes médicamenteuses (corticoïdes, bêta-2 mimétiques, antagonistes des récepteurs aux leucotriènes). On peut imaginer que la réponse au schéma SIT soit également différente d'un phénotype à l'autre. Il serait, dès lors, intéressant de pouvoir définir les patients qui seraient les plus à même de répondre à ce schéma pour leur proposer en priorité.

L'impression clinique est que ce schéma permet une meilleure observance thérapeutique, en particulier chez les adolescents, voire chez les enfants, et un meilleur contrôle de l'asthme, au niveau de l'état clinique, de la fonction respi-

ratoire et de l'inflammation résiduelle (évaluée par la mesure du NO dans l'air expiré). Les études futures devraient, cependant, confirmer l'efficacité et la sécurité d'un tel schéma chez l'enfant et le jeune adolescent.

CONCLUSION

Le schéma de traitement utilisant l'association de formotérol et budésonide dans un seul et même inhalateur est efficace chez l'adulte. Notamment par l'amélioration de l'observance, il permet un meilleur contrôle de l'asthme, avec une utilisation réduite de corticoïdes inhalés.

Ce schéma est potentiellement efficace chez l'adolescent et même chez l'enfant, mais il manque clairement d'études pour confirmer sa bonne tolérance, son efficacité, définir la dose optimale, voire pour préciser les phénotypes d'asthme et les profils de patients les mieux à même d'y répondre dans cette classe d'âge.

BIBLIOGRAPHIE

- GINA.— Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2014. <http://www.ginasthma.org>
- British guidelines on the management of asthma.— Updated October 2014. <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btssign-asthma-guideline-2014/>
- Horner CC, Bacharier LL.— Diagnosis and management of asthma in preschool and school-aged children : focus on the 2007 NAEPP guidelines. *Curr Opin Pulm Med*, 2009, **15**, 52-56.
- De Boeck K, Vermeulen F, Meyts I, et al.— Coprescription of antibiotics and asthma drugs in children. *Pediatrics*, 2011, **127**, 1022-1027.
- Milgrom H, Bender B, Ackerson L, et al.— Noncompliance and treatment failure in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 1996, **98**, 1051-1057.
- Barnes PJ.— Scientific rationale for using a single inhaler for asthma control. *Eur Respir J*, 2007, **29**, 587-595.
- O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, et al.— Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, **171**, 129-136.
- Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ, et al.— Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med*, 2007, **101**, 2437-2446.
- Kew KM, Karner C, Mindus SM, et al.— Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, **12**.
- Cates CJ, Karner C.— Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaler steroids maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, **4**.
- Stillberg B, Naya I, Ekelund J, et al.— Real-life use of budesonide/formoterol in clinical practice : a 12-month follow-up assessment in a multinational study of asthma patients established on single inhaler maintenance and reliever therapy. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2015, **53**, 447-453.
- Louis R, Joos G, Michils A, et al.— A comparison of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy vs conventional best practice in asthma management. *Int J Clin Pract*, 2009, **63**, 1479-1488.
- Atkins PJ.— Dry powder inhalers : an overview. *Respir Care*, 2005, **50**, 1304-1312.
- Bisgaard H, LeRoux P, Bjamer D, et al.— Budesonide/Formoterol maintenance plus reliever therapy : a new strategy in pediatric asthma. *Chest*, 2006, **130**, 1733-1743.
- Just J, Saint Pierre P, Amat F, et al.— What lessons can be learned about asthma phenotypes in children from cohort studies ? *Pediatr Allergy Immunol*, 2015, **26**, 300-305.
- Jackson DJ, Sykes A, Mallia P, et al.— Asthma exacerbations. Origins, effects and prevention. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, **128**, 1165-1174.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr G. de Bilderling, Unité de Pneumoallergologie Pédiatrique, Service de Pédiatrie, CHR Namur, Avenue Albert 1er, 185, 5000 Namur, Belgique.
Email : georges.debilderling@chrnamur.be