



Le débat des LABA

J de Blic
Hôpital Necker Enfants Malades
Paris

Les origines du débat

- 1993 : Augmentation du risque de mortalité associée à l'introduction du salmétérol (*Castle BMJ 1993*)
- 2006: Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial (*Nelson Chest 2006*)
 - Risque de décès pour 10 000 patients x par 8 par rapport au groupe placebo
- 2006-2009: Méta-analyses
- 2010 : Éditorial de E. Von Mutius (*NEJM 2010*)

Méta-analyses (1)

- **Salpeter 2006** (*Ann Intern Med 2006*)
 - Effets des LABA sur exacerbations sévères et décès par asthme
 - LABA vs placebo
 - 53% avec CSI
 - RR 3,5 (1,3-9,3)
 - MAIS : exclusion des études avec addition de LABA aux CSI sans bras placebo

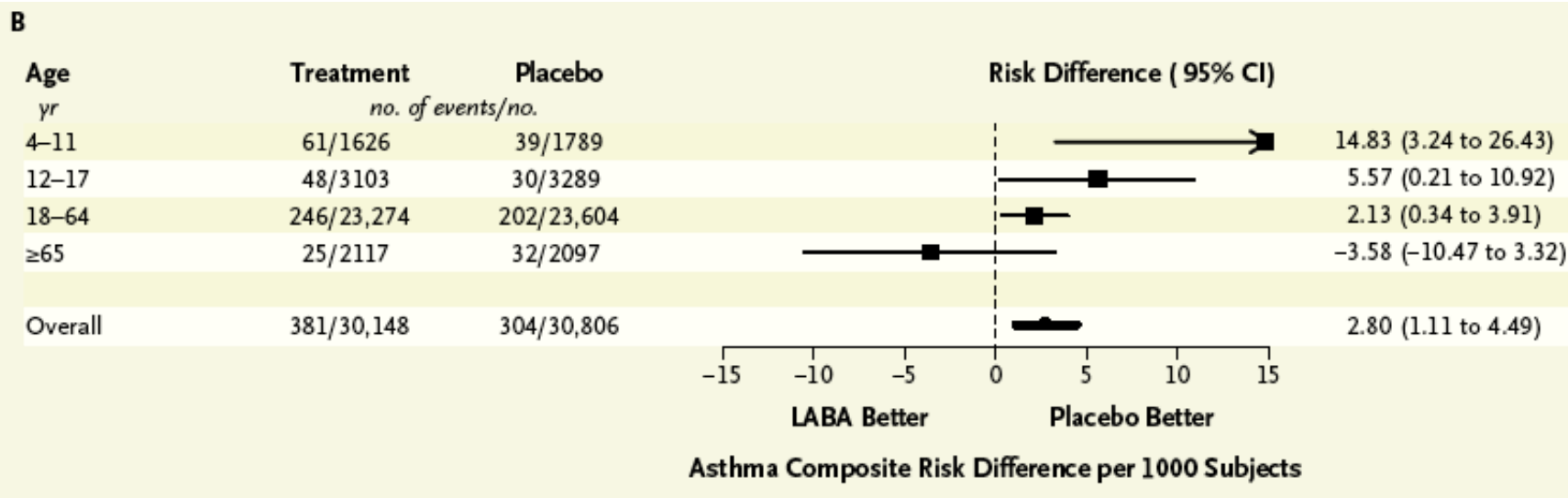
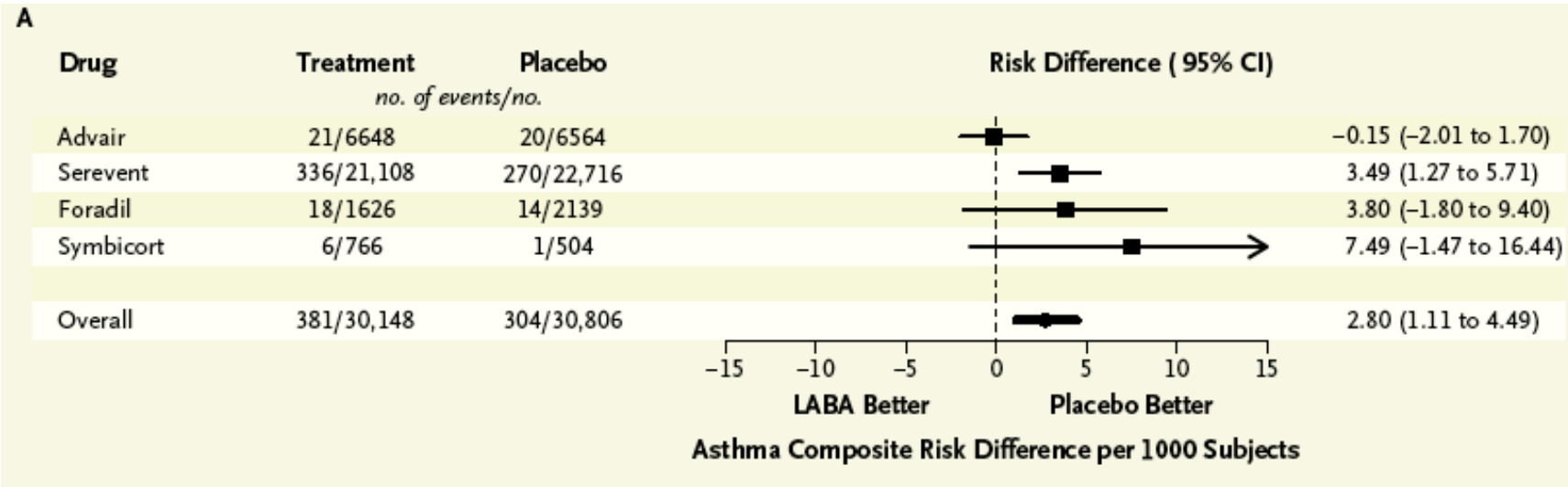
- **Salpeter 2010** (*Am J Med 2010*)
 - Persistance du risque de décès ou d'exacerbations avec intubation y compris dans les études avec doses fixes de CSI (RR 3,65 – 1,39/9,55)
 - MAIS : exclusion des études sans SAE et de durée < 3 mois

Méta-analyses (2)

- Cates CJ et Cates MJ (*Cochrane Database Syst 2008*)
 - Évènements indésirables sévères
 - Salmeterol vs placebo
 - Augmentation des SAE (OR: 1,14 / 1,01-1,28) mais pas des décès
 - Augmentation des décès chez patients ne recevant pas de CSI (OR: 9,52 / 1,24-73,1)
- Cates CJ et Cates MJ (*Cochrane Database Syst 2009*)
 - Etude de l'addition de LABA aux CSI
 - Évènements indésirables et décès par asthme
 - Pas de différence vs CSI seuls

Méta-analyses (3)

- FDA en 2008
 - Analyse de 110 études randomisées
 - 60 954 patients
 - 11 % adolescents 12-17 ans
 - 6 % enfants 4 à 11 ans
 - Résultats
 - 2,8 fois plus d'évènements pour 1000 patients dans le groupe recevant LABA
 - Si stratification selon CSI
 - Pas de CSI : 3,63/1000 patients
 - CSI : 0,25/1000 patients
 - Le risque augmente quand l'âge diminue



Mais les bénéfices l'emportent sur les risques lorsque les LABA sont utilisés de façon appropriée

LABA et consultation aux urgences

- Etude prospective
- Salmétérol et risque d'hospitalisation
- 2236 patients
 - Age 12 à 54 ans
 - 4 groupes
 - Pas de ttt de fond 55%
 - Salmétérol seul 2%
 - CSI seul 35%
 - CSI + Salm 8%
- Analyse multivariée
 - OR 2,2 (1,0-4,9) si Salmétérol seul
 - Pas de risque si traitement par association et CSI seul

Que reproche-t-on aux LABA ?

Masquer l'inflammation

Aggraver l'HRB



Masquer les
symptômes



Retard à
l'ajustement
thérapeutique



Risque
d'exacerbation
sévère

Masquer l'inflammation...

- Etude de la baisse des CSI sous salmétérol vs placebo
 - Suivi symptômes, DEP, PNE expectoration induite, métacholine et ECP sérique
 - Résultats
 - L'augmentation des PNE dans l'expectoration précède l'apparition de l'exacerbation
 - Les LABA peuvent permettre de diminuer les CSI de façon importante sans diminution significative de la perte de contrôle
- Risque de masquer l'inflammation et de retarder le traitement

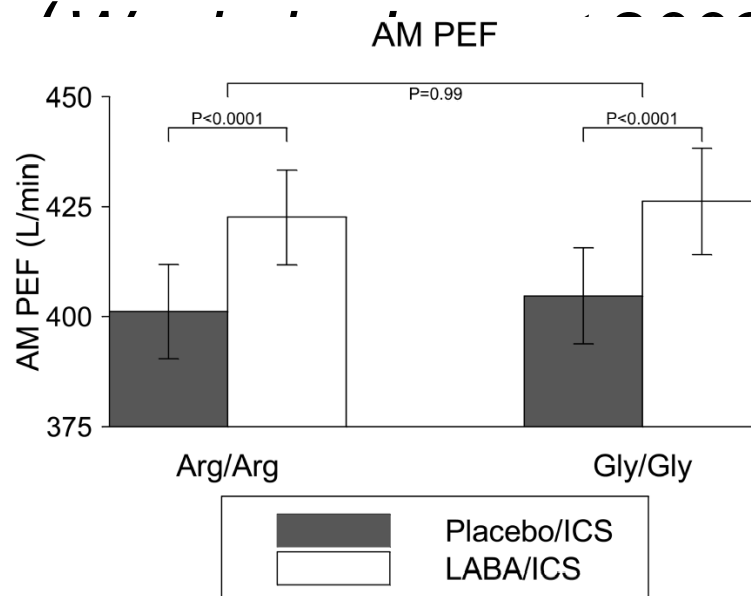
Les LABA ne sont pas anti-inflammatoires

- Un effet épargnant des CSI suggéré par un meilleur contrôle de l'asthme si association (*Greening Lancet 1994*)
- Mais les LABA n'ont pas d'effet anti-inflammatoire relevant (*Sindi Chest 2009*)
 - Etudes avec LABA prenant en compte expectoration induite, LBA, Biopsie bronchique, NO, ECP...
 - Aucun effet LABA enfant/adulte sur les cellules inflammatoires du LBA ou sur biopsie bronchique
 - Diminution modérée du NO chez l'adulte
 - Diminution modérée IL-4 et ECP chez l'enfant

LABA et polymorphisme génétique

- Le polymorphisme Arg-Arg du récepteur des β_2 pourrait diminuer la réponse aux β_2
- Pas de différence de réponse au salmétérol mesurée sur DEP matinal selon le génotype

AJRCCM 2010

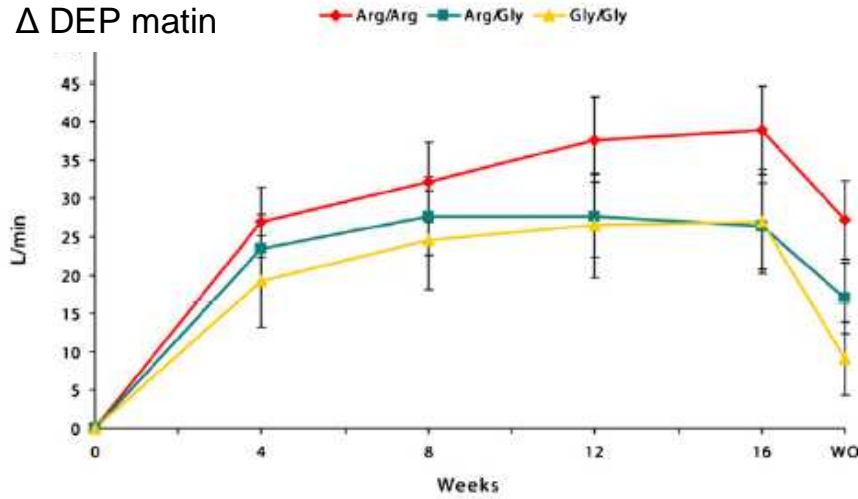


Bleecker

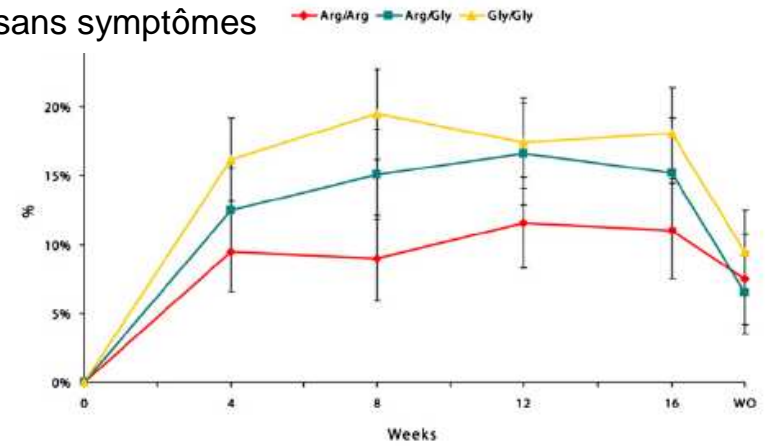
Wechsler Lancet 2009

Polymorphismes des récepteurs $\beta 2$

Δ DEP matin

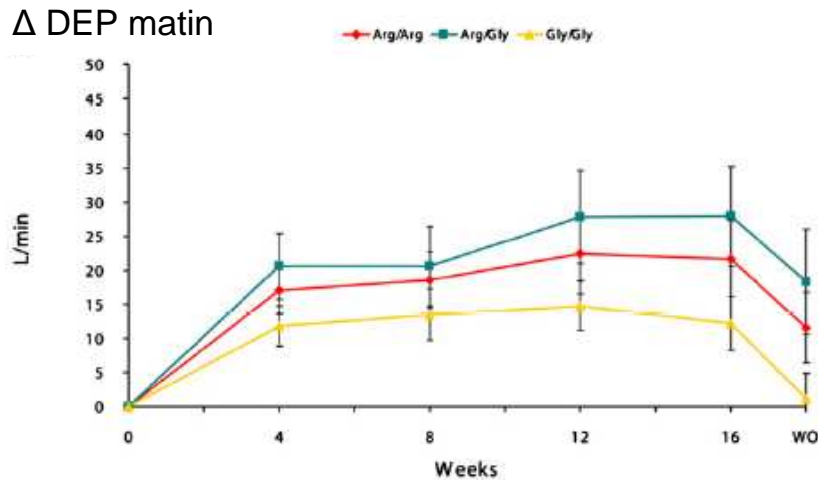


J sans symptômes

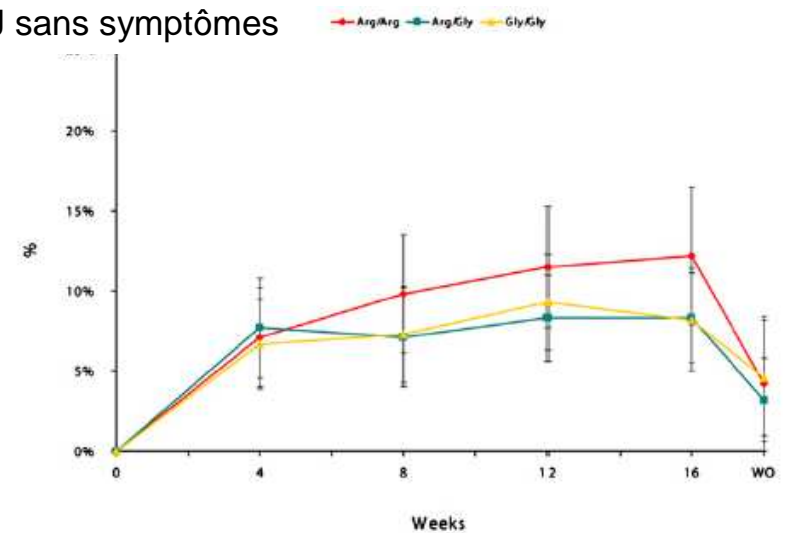


Salm + FLU

Δ DEP matin



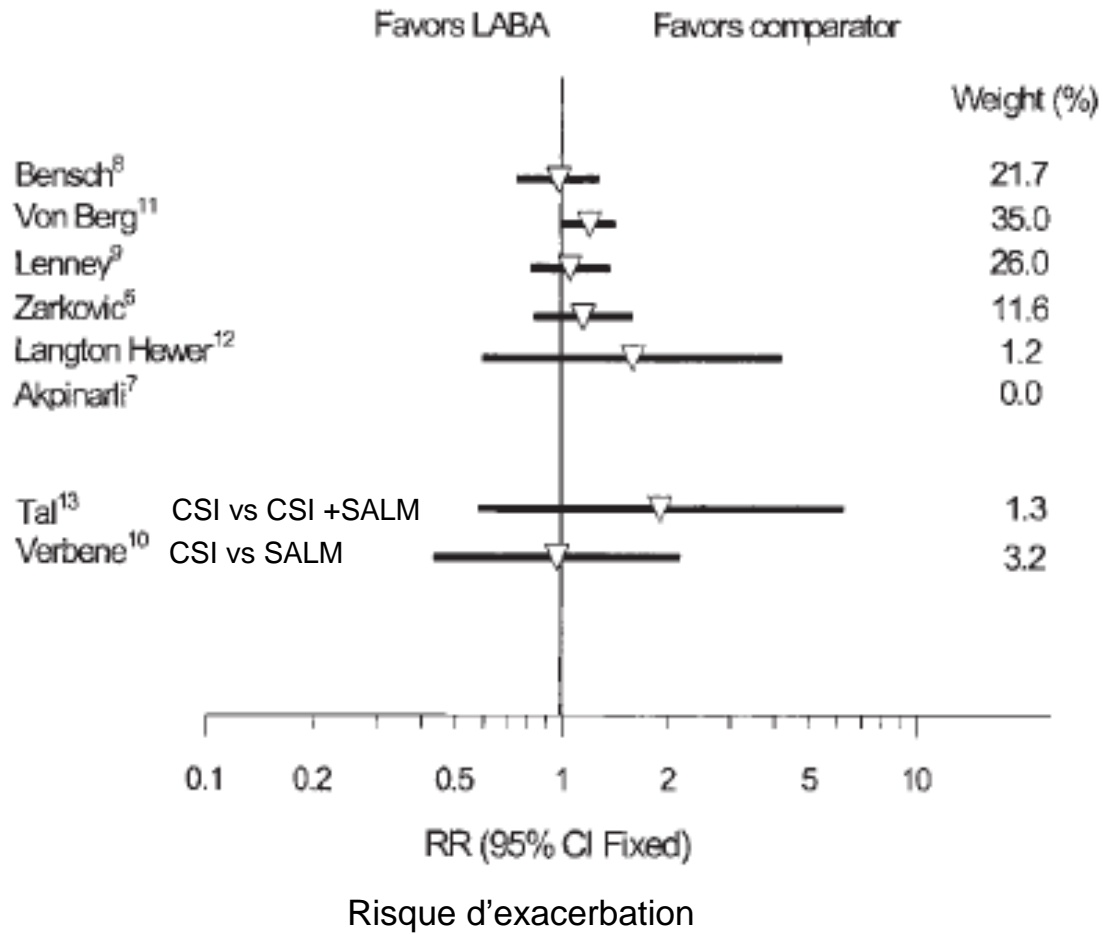
J sans symptômes



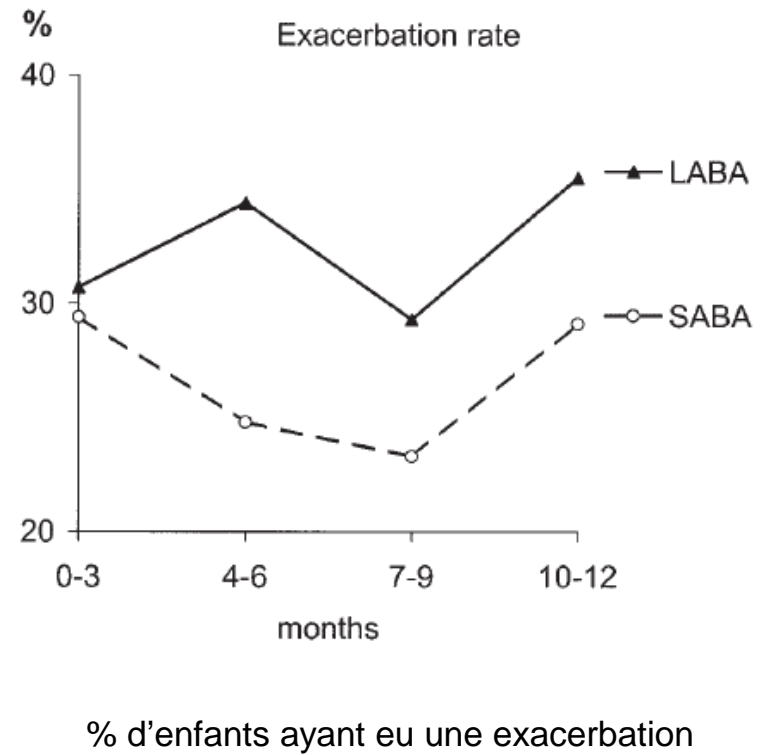
SALM seul

Données chez l'enfant

- Analyse de 8 articles 1995-2002
- Randomisation LABA vs placebo
- 2401 enfants asthmatiques légers à modérés
- Evaluation des exacerbations
 - Pas de protection des exacerbations
 - Risque accru d'hospitalisation (3,3-21,6)
 - Mais pas de vraie de stratification selon CSI vs non CSI



Bisgaard H Pediatr Pulmonol 2003



Lenney ERJ 1995

Addition LABA aux CSI chez l'enfant

- Etudes évaluant l'addition de LABA aux CSI
- 25 études ayant randomisé 5572 enfants
- Durée d'au moins 3 mois
- Soit dose constante soit doublement CSI
- Pas de différence significative
 - Hospitalisation
 - Évènements indésirables
 - Sortie d'essai

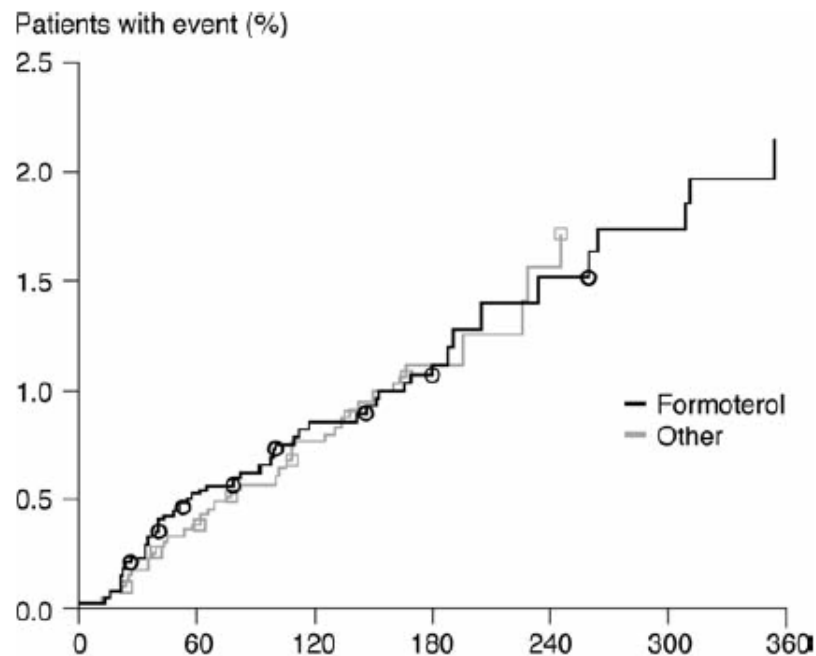
Méta-analyse chez l'enfant (1)

- Etudes avec au moins 5 enfants de 4 -17 ans
- Durée 3-12 mois
- 41 essais cliniques dont 24 directement formoterol vs placebo
- 11849 patients de moins de 18 ans
- Critères
 - SAE avec hospitalisation
 - Décès, intubation, sortie pour SAE

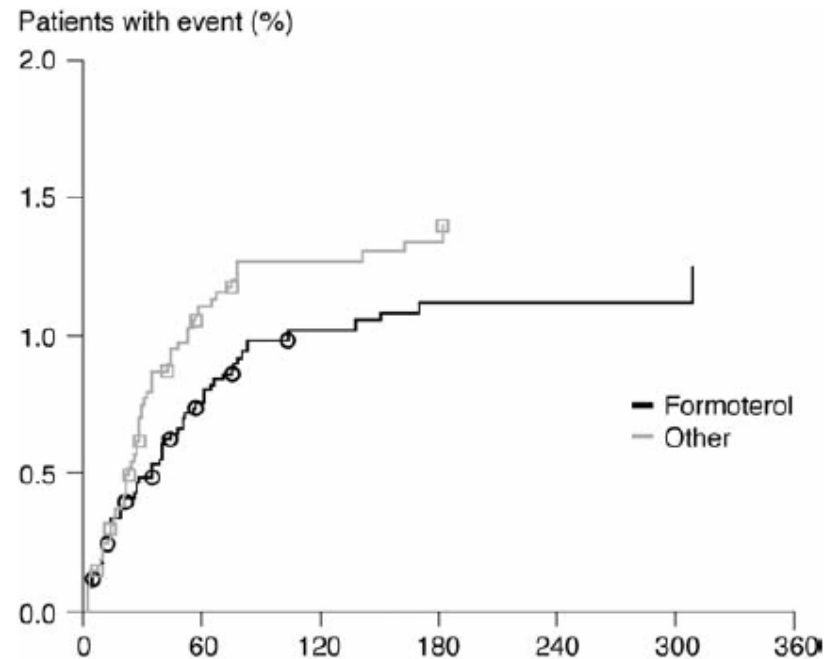
Méta-analyse chez l'enfant (2)

- 7796 Formoterol / 4053 non Formoterol
- Soit 3500 patients années F et 1900 non F
- 18% sans CSI à l'entrée
- Pas de différence pour le risque d'hospitalisation
0,78% (F) vs 0,99% (non F)
- 2 décès sur 7796
 - Taux de décès : 0,57 /1000 patients années dans le groupe Formoterol
 - 1 intoxication CO
 - 1 AAG
- SAE équivalents (2,1 vs 2)

Méta analyse chez l'enfant



Temps jusqu'à l'hospitalisation



Temps jusqu'à la survenue d'un SAE entraînant la sortie d'essai

Etude BADGER

Best Add-on Therapy Giving Effective Responses

- 182 enfants, âgés de 6 à 17 ans
- Asthme non contrôlé avec 100 mcg x 2/j de fluticasone
- Randomisation pendant 3 périodes de 12 semaines
 - soit 250 mcg x 2/j de fluticasone,
 - soit l'addition de salmeterol 50mcg x 2/j,
 - soit l'addition d'un ALTR, le montelukast 5 ou 10 mg/j.
- Un score composite : survenue d'exacerbation nécessitant une CS orale, nombre de jours avec contrôle et VEMS.

Lemanske, NEJM, 2010

SAE et sortie d'essai

- 6 SAE
 - 2 LABA : 1 exacerbation, 1 appendicite
 - 2 MLK : 1 exacerbation, 1 obstruction VAS
 - 2 FLU : 1 exacerbation, 1 trouble du comportement
- 25 échecs
 - 3 hospitalisations (1 dans chaque groupe)
 - 22 exacerbations nécessitant une corticothérapie systémique (3 LABA, 8 FLU, 11 MLK)

« Since any of the three step-up therapies may work in an individual patient, we would base our first choice for a given patient on three things: surety of safety, price, and convenience, in that order. Since we still have lingering concern about the safety of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma,^{2,3} in that they may promote severe exacerbations or fatal asthmatic events, even with concomitant inhaled corticosteroid treatment, our first choice would be either increasing the dose of an inhaled corticosteroid or adding a leukotriene modifier to the therapeutic regimen. »

Conclusions

- Peu d'études ont été réalisées avec pour objectif principal la tolérance des LABA
- Les études chez l'enfant sont encore moins nombreuses
- La réponse aux LABA est peut être bimodale
 - Meilleur contrôle et diminution des exacerbations pour la majorité
 - Risque d'exacerbations et de décès pour une minorité prédéterminée
- En pratique
 - Pas de LABA sans CSI
 - Nécessité de réévaluer régulièrement le contrôle de l'asthme
 - Pour optimiser la stratégie thérapeutique
 - Ne pas passer trop rapidement des associations fixes aux CSI seuls
- Il n'y a pas lieu de changer les recommandations proposées récemment
- Mise en place d'études prospectives dédiées CSI vs