

LE MÉDICAMENT DU MOIS

L'association budésonide 160 µg/formotérol 4.5 µg (Symbicort TH®)

R. LOUIS (1)

RÉSUMÉ : L'association budésonide 160 µg/formotérol 4.5 µg (Symbicort TH®) dans le même inhalateur à poudre sèche, combine de puissantes propriétés anti-inflammatoires bronchiques, bronchoprotectrices et bronchodilatatrices. Le Symbicort TH® est indiqué à partir de l'âge de 12 ans dans le traitement de fond de l'asthme modéré à sévère et dans l'asthme qui reste léger persistant malgré de faibles doses de corticoïdes inhalés. Grâce aux propriétés intrinsèques de ses deux composants, le Symbicort TH® améliore rapidement le contrôle de l'asthme en réduisant les symptômes et la consommation de β2-agonistes en même temps qu'il améliore la fonction respiratoire. De façon importante, le Symbicort TH® réduit la fréquence des exacerbations légères et sévères. La posologie doit être ajustée en fonction de la sévérité de la maladie asthmatique et peut fluctuer de 2 × 1/ 24 h à 4 × 2/ 24 h. La simplicité et l'efficacité du traitement devraient améliorer la compliance thérapeutique des asthmatiques dans la réalité.

INTRODUCTION

L'asthme est une maladie inflammatoire des bronches dont la prévalence s'est accrue de façon substantielle au cours des dernières décades. Sa prévalence actuelle avoisine 5 % chez les adultes et 10 % chez les enfants des pays occidentaux (1). La maladie asthmatique est caractérisée sur le plan clinique et fonctionnel respiratoire par une double variabilité. Il existe d'abord une variabilité à court terme liée à la présence d'une hyperréactivité bronchique non spécifique. Cette hyperréactivité bronchique non spécifique fait en sorte qu'un sujet asthmatique, en dépit parfois d'une fonction pulmonaire de base normale, peut développer une crise bronchospastique en quelques minutes en réponse à des stimuli variés tels que l'inhalation d'air froid, l'effort physique, l'inhalation de fumée ou encore un rire intense (2). L'hyperréactivité bronchique peut être révélée et quantifiée par un test de provocation bronchique à la méthacholine dans un laboratoire de fonction respiratoire. Elle peut aussi être démontrée par l'existence d'une variabilité excessive des débits expiratoires de pointe mesurés au domicile du patient sur une période d'observation de 2 semaines. Ces variations soudaines du calibre bronchique résultent principalement d'une contraction de la tunique musculaire lisse bronchique. Elles peuvent être prévenues par l'inhalation d'un agoniste β2-adrénergique (3). Cette

Symbicort TH®

SUMMARY : The combination of budesonide 160 µg/formoterol 4.5µg (Symbicort TH®) in the same dry powder inhaler (turbohaler) results in a drug that possesses powerful bronchial anti-inflammatory, bronchoprotective and bronchodilating activities. Symbicort TH® is registered as a maintenance treatment for asthma from the age of 12 years. This drug is indicated in the treatment of moderate and severe persistent asthma as well as in asthma which remains mild persistent despite the regular use of low doses of inhaled corticoids alone. Symbicort TH® rapidly improves asthma control by reducing symptoms, relief medication consumption and by improving lung function. Importantly, when taken regularly over a prolonged period, the drug reduces the number of mild and severe exacerbations. The dose of Symbicort TH® is adjustable according to the disease severity and generally fluctuates between 2 × 1/24 h and 4 × 2/24 h. Symbicort TH® is a simple and a efficient treatment likely to improve the compliance of asthmatics to their treatment in real life.

KEYWORDS : *Budesonide - Formoterol - Combination - Asthma - Exacerbation*

classe de médicaments est également très efficace pour lever la crise bronchospastique avérée. L'inflammation bronchique sous-jacente favorise, mais n'explique qu'une part limitée de cette hyperréactivité non spécifique (4). A côté de ces variations soudaines, et parfois brutales, de la lumière bronchique, le sujet asthmatique peut présenter des détériorations plus progressives de ses débits expiratoires s'étalant sur 1 à 2 semaines. Ces dégradations sont généralement accompagnées d'une recrudescence de symptômes et d'une consommation accrue de médicaments de secours (β2-agonistes). Ces lentes variations sont définies comme étant des exacerbations (5) et leur base physiopathologique correspond à une augmentation de l'inflammation bronchique et, en particulier, à une infiltration éosinophilique des voies aériennes (6). La prévention de ces exacerbations est devenue aujourd'hui un des objectifs majeurs du traitement de l'asthme et les corticoïdes sont les médications les plus efficaces à cet égard (7).

En fonction de ces données, on comprend pourquoi l'association du budésonide 160 µg (corticoïde) et du formotérol 4.5 µg (β2-agoniste) dans le même inhalateur (Symbicort TH®) est particulièrement intéressante dans le traitement de l'asthme.

Nous revoyons ici les principales propriétés pharmacologiques du formotérol et du budésonide et les résultats obtenus par leur utilisation conjointe dans quelques grandes études cliniques.

(1) Professeur de Clinique, Chef de Clinique associé, Service de Pneumologie du CHU Sart Tilman, Liège.

FORMOTÉROL

Le formotérol est un β_2 -agoniste qui, lorsqu'il est administré en inhalation (8), combine un délai d'action rapide (3 à 5 min) et une longue durée d'action (12 h) (9). Il possède de puissantes propriétés bronchodilatatrices et bronchoprotectrices. L'intensité et, dans une moindre mesure, la durée de l'effet bronchodilatateur sont proportionnelles à la dose administrée dans un intervalle allant de 6 à 48 μg (10). De façon similaire, l'effet bronchoprotecteur à l'égard d'un bronchospasme induit par la méthacholine est proportionnel à la dose inhalée dans un intervalle de 12 à 120 μg (11). Étonnamment, alors que l'effet bronchodilatateur est de longue durée, les effets systémiques sont de courte durée et comparables à ceux d'une molécule comme la terbutaline (12). Enfin l'inhalation expérimentale de hautes doses de formotérol allant jusqu'à 120 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ est bien tolérée en ce qui concerne les variations de la fréquence cardiaque, l'intervalle QT à l'ECG et le taux de potassium sérique (12).

BUDÉSONIDE

Le budésonide est un corticoïde qui peut être administré en inhalation. Lors d'un traitement de fond, ce traitement est très efficace pour diminuer le niveau de l'hyperréactivité bronchique non spécifique (13). Contrairement à celle d'un β_2 -mimétique à courte durée d'action telle que la terbutaline, l'inhalation régulière de budésonide chez l'asthmatique permet de réduire la symptomatologie ainsi que la consommation de bronchodilatateurs et améliore la fonction respiratoire (14). En cela, le corticoïde inhalé est la médication de choix dans le traitement de fond de l'asthme. Il est vraisemblable que ses effets cliniques bénéfiques soient liés à ses propriétés anti-inflammatoires bronchiques. Parmi celles-ci, on peut citer une réduction du nombre et de l'activation des éosinophiles, des mastocytes et des lymphocytes T CD4 des voies aériennes, associée à une restauration de l'intégrité épithéliale (15). Contrairement à ce que l'on a longtemps pensé, l'inhalation d'un corticoïde inhalé produit déjà des effets significatifs sur l'inflammation et l'hyperréactivité bronchique après quelques heures seulement (16). Chez des asthmatiques non traités par corticoïdes et présentant un déficit spirométrique, l'inhalation de budésonide améliore la valeur du VEMS proportionnellement à la dose inhalée pour une gamme allant de 200 à 800 $\mu\text{g}/24\text{ h}$. Par contre, aucun gain supplémentaire ne peut être obtenu au-delà de

800 μg (17). Cette observation rejoint la récente méta-analyse de Holt et coll. montrant que chez les asthmatiques non traités par corticoïdes, la fluticasone inhalée produit 85 % et 94 % de ses effets maximaux aux doses respectives de 200 et 500 $\mu\text{g}/24\text{ h}$, le gain étant minimal au-delà de 500 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ (18). Par contre, lorsque les asthmatiques déjà traités par budésonide (200 $\mu\text{g}/24\text{ h}$) présentent une exacerbation, le fait de quadrupler la dose (800 $\mu\text{g}/24\text{ h}$) pendant une semaine permet un contrôle de l'exacerbation et diminue le recours aux corticoïdes par voie orale (19).

L'ASSOCIATION BUDÉSONIDE/FORMOTÉROL EN INHALATEUR SÉPARÉ

L'étude FACET dans les asthmes modérés à sévères (20) et l'étude OPTIMA (21) dans les asthmes légers ont toutes deux démontré le grand intérêt à combiner le formotérol au budésonide dans le but d'améliorer le contrôle de l'asthme et de réduire la fréquence des exacerbations. L'étude FACET montre que la combinaison du formotérol (2 \times 12 $\mu\text{g}/24\text{ h}$) à de faibles (200 $\mu\text{g}/24\text{ h}$) ou de fortes doses (800 $\mu\text{g}/24\text{ h}$) de budésonide, améliore les valeurs spirométriques, réduit la symptomatologie et réduit la consommation de médicaments de secours. De plus, et c'est là l'apport original de l'étude, le nombre d'exacerbations tant légères que sévères est également diminué. A cet égard, il est intéressant d'observer que l'addition de formotérol à de petites doses de budésonide (200 $\mu\text{g}/24\text{ h}$) est légèrement plus efficace que l'accroissement de la dose de budésonide jusqu'à 800 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ pour lutter contre les exacerbations légères. La constatation est inverse lorsqu'on envisage les exacerbations sévères. L'étude OPTIMA montre que l'adjonction de formotérol à de faibles doses de budésonide (200-400 $\mu\text{g}/24\text{ h}$) chez des patients présentant toujours un asthme léger persistant malgré le traitement par corticoïdes inhalés, réduit la fréquence des exacerbations sévères.

ASSOCIATION BUDÉSONIDE/FORMOTÉROL (SYMBICORT TH®) DANS LE MÊME INHALATEUR

Grâce au formotérol, l'inhalation de Symbicort TH® produit un effet bronchodilatateur rapide dont le patient asthmatique ressentira les effets en quelques minutes (22). Chez des asthmatiques modérés à sévères traités par corticoïdes inhalés, l'inhalation régulière de Symbicort TH® 2 \times 2/24 h apporte un bénéfice clinique supplémentaire en ce qui concerne la

valeur du VEMS, la symptomatologie, la consommation de médication de secours et la fréquence des exacerbations par rapport au maintien du seul budésonide à la dose de 800 µg/24 h. De façon intéressante et pour des raisons encore mal élucidées, l'amélioration fonctionnelle respiratoire et symptomatique est plus rapide avec le Symbicort TH® que lorsque le budésonide et le formotérol sont administrés à des doses similaires à l'aide de deux inhalateurs séparés (23). Le Symbicort TH® est bien toléré avec des taux d'effets secondaires similaires à ceux observés dans le groupe budésonide seul ou budésonide et formotérol en inhalateurs séparés.

LE SYMBICORT TH® EN FONCTION DES RECOMMANDATIONS DU GINA 2002

Les nouvelles recommandations thérapeutiques du GINA (Global INitiative for Asthma), insistent sur la nécessité d'associer β2-mimétiques à longue durée aux corticoïdes inhalés, dès qu'une faible dose de corticoïdes inhalés ne suffit pas à contrôler l'asthme. Ainsi le Symbicort TH® est indiqué comme traitement d'entretien dans les asthmes qui restent symptomatiques ou associés à un déficit spirométrique malgré la prise régulière de faibles doses de corticoïdes inhalés (< 500 µg/24h béclo méthasone, < 400 µg/24h budésonide ou < 250 µg/24h fluticasone). Il est indiqué dans les asthmes nouvellement diagnostiqués dès lors que leur stade est d'emblée modéré ou sévère. La posologie recommandée du Symbicort TH® dépend de la sévérité de la maladie. Une dose de 2 × 1/24h peut être proposée dans les asthmes légers persistants malgré la prise de faibles doses de corticoïdes inhalés. Une dose initiale de 2 × 2/24 h peut être recommandée dans les asthmes modérés à sévères mais celle-ci doit être modulée en fonction de la réponse clinique dans les semaines et les mois suivants. Parce que les deux composants du Symbicort TH® ont des effets rapides et proportionnels à la dose administrée, ce produit permet une flexibilité dans la dose d'entretien particulièrement bien adaptée à l'évolution clinique naturelle de l'asthme faite de vagues d'exacerbations et de périodes de rémission.

CONCLUSION

Parce qu'il combine dans le même inhalateur deux molécules extrêmement efficaces et tout à fait complémentaires, le Symbicort TH® représente assurément un traitement de choix dans l'asthme bronchique dès que celui-ci atteint le stade modéré. La conjonction d'un corticoïde inhalé à un bronchodilatateur à action rapide

devrait améliorer la compliance au traitement par corticoïdes dont on sait qu'elle est médiocre lorsque le corticoïde est administré seul comme l'a révélé une récente enquête européenne (24). En cela on peut espérer que le Symbicort TH® permettra un meilleur contrôle de l'asthme dans la réalité.

RÉFÉRENCES

1. Tattersfield AE, Knox AJ, Britton JR, Hall IP.— Asthma. *Lancet*, 2002, **360**, 1313-1322.
2. Louis R, Corhay JL, Bury T, Radermecker MF.— L'hyper-réactivité bronchique non spécifique : données épidémiologiques et signification clinique. *Rev Med Liege*, 1993, **48**, 213-219.
3. Bel EH, Zwinderman AH, Timmers MC, et al.— The protective effect of a beta 2 agonist against excessive airway narrowing in response to bronchoconstrictor stimuli in asthma and chronic obstructive lung disease. *Thorax*, 1991, **46**, 9-14.
4. Louis R, Sele J, Henket M, et al.— Sputum eosinophil count in a large population of patients with mild to moderate steroid-naïve asthma: distribution and relationship with methacholine bronchial hyperresponsiveness. *Allergy*, 2002, **57**, 907-912.
5. Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ, et al.— Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. The FACET International Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, **160**, 594-599.
6. Pizzichini MM, Pizzichini E, Clelland L, et al.— Sputum in severe exacerbations of asthma: kinetics of inflammatory indices after prednisone treatment. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, **155**, 1501-1508.
7. Suissa S, Ernst P.— Inhaled corticosteroids: impact on asthma morbidity and mortality. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, **107**, 937-944.
8. Lofdahl CG, Svedmyr N.— Formoterol fumarate, a new beta 2-adrenoceptor agonist. Acute studies of selectivity and duration of effect after inhaled and oral administration. *Allergy*, 1989, **44**, 264-271.
9. Palmqvist M, Persson G, Lazer L et al.— Inhaled dry-powder formoterol and salmeterol in asthmatic patients: onset of action, duration of effect and potency. *Eur Respir J*, 1997, **10**, 2484-2489.
10. Ringdal N, Derom E, Wahlin-Boll E, Pauwels R.— Onset and duration of action of single doses of formoterol inhaled via Turbuhaler. *Respir Med*, 1998, **92**, 1017-1021.
11. Palmqvist M, Ibsen T, Mellen A, Lotvall J.— Comparison of the relative efficacy of formoterol and salmeterol in asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, **160**, 244-249.
12. Totterman KJ, Huhti L, Sutinen E, et al.— Tolerability to high doses of formoterol and terbutaline via Turbuhaler for 3 days in stable asthmatic patients. *Eur Respir J*, 1998, **12**, 573-579.
13. Juniper EF, Kline PA, Vanzielegem MA, et al.— Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *Am Rev Respir Dis*, 1990, **142**, 832-836.

14. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, et al.— Comparison of a beta 2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med*, 1991, **325**, 388-392.
15. Barnes PJ.— Inhaled glucocorticoids for asthma. *N Engl J Med*, 1995, **332**, 868-875.
16. Gibson PG, Saltos N, Fakes K.— Acute anti-inflammatory effects of inhaled budesonide in asthma : a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, **163**, 32-36.
17. Busse WW, Chervinsky P, Condemi J, et al.— Budesonide delivered by Turbuhaler is effective in a dose-dependent fashion when used in the treatment of adult patients with chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 1998, *101*(4 Pt 1), 457-463.
18. Holt S, Suder A, Weatherall M, et al.— Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: meta-analysis. *BMJ*, 2001, **323**, 253-256.
19. Foresi A, Morelli MC, Catena E.— Low-dose budesonide with the addition of an increased dose during exacerbations is effective in long-term asthma control. On behalf of the Italian Study Group. *Chest*, 2000, **117**, 440-446.
20. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, et al.— Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med*, 1997, **337**, 1405-1411.
21. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, et al.— Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, **164**(8 Pt 1), 1392-1397.
22. Palmqvist M, Arvidsson P, Beckman O, et al.— Onset of bronchodilation of budesonide/formoterol vs. salmeterol/fluticasone in single inhalers. *Pulm Pharmacol Ther*, 2001, **14**, 29-34.
23. Zetterstrom O, Buhl R, Mellem H, et al.— Improved asthma control with budesonide/formoterol in a single inhaler, compared with budesonide alone. *Eur Respir J*, 2001, **18**, 262-268.
24. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC.— Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J*, 2000, **16**, 802-807.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. R. Louis, Service de Pneumologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.