

BUDESONIDE/FORMOTEROL

Date de l'évaluation: septembre 2021

La Global Initiative for Asthma (GINA) a émis en 2021 une directive concernant le traitement de l'asthme, en se basant sur les évidences actuelles (1). Deux options sont désormais proposées en ce qui concerne les options pour soulager les symptômes aigus ainsi que le traitement de fond.

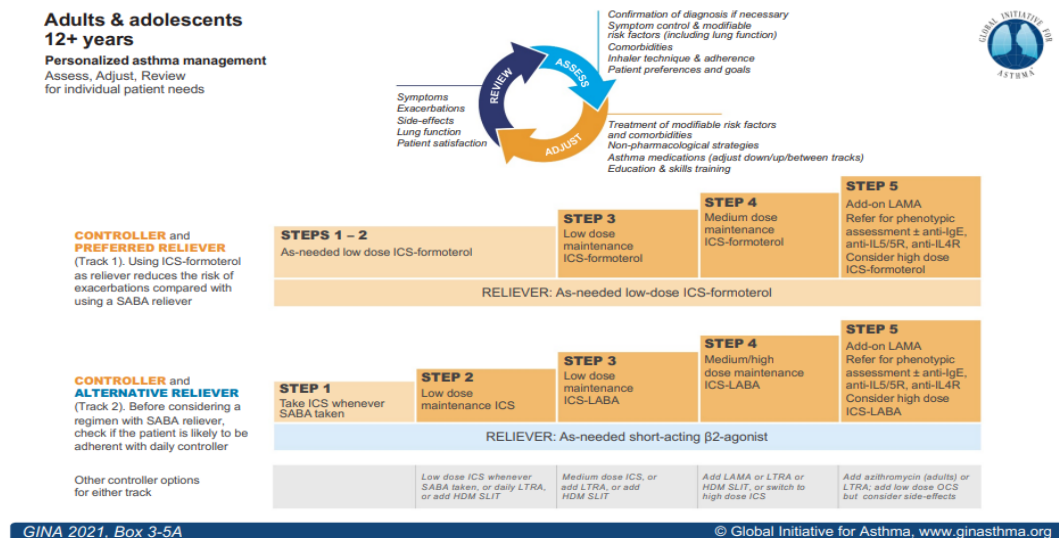
Option 1 (préférée) :

Corticoïde inhalé (ICS)+formotérol pour traitement urgent sur demande (stade 1-2) ; dès stade 3, utilisation quotidienne de cette association ainsi que sur demande (MART – maintenance and reliever therapy).

Bénéfice : réduction des récives (en comparaison avec les bêta-2-stimulants à courte durée d'action sur demande), diminution de la dose des ICS (en comparaison avec ICS seul en traitement de fond).

Option 2 (alternative) :

L'utilisation des bêta-2-stimulants à courte durée d'action pour les symptômes aigus, ICS à faible dose dès stade 2. Association ICS — bêta-2-stimulants à longue durée d'action dès stade 3.



L'association d'un corticoïde inhalé (ICS) à faible dose avec le formotérol est proposée en première ligne, permettant de réduire le risque de récive.

L'intérêt de la comparaison de budésonide/formotérol sous forme aérosol/doseur (Vannair®) avec l'association salmétérol/fluticasone (Seretide®) se pose.

Vannair® est une association budésonide (100 µg ou 200 µg + formotérol 6 µg) (2) sous forme d'aérosol-doseur. Son indication est :

Asthme : Patients atteints d'affections obstructives des voies respiratoires telles que l'asthme bronchique et chez lesquels un traitement combiné avec un corticostéroïde inhalé et bronchodilatateur est indiqué, si les glucocorticoïdes inhalés faiblement dosés, utilisés seuls, ne suffisent pas.

BPCO : Vannair 200/6 est indiqué pour le traitement symptomatique chronique des patients souffrant d'une BPCO (broncho-pneumopathie chronique obstructive) sévère (VEMS <50%) avec des symptômes fréquents et des exacerbations par le passé.

Pharmacocinétique

Budésonide : pénétration pulmonaire 25-30%. Après l'inhalation d'une dose unique de 800 µg de budésonide, la concentration plasmatique maximale se monte à environ 4 nmol/l; elle est atteinte en l'espace de 30 minutes. Après administration au moyen de l'aérosol-doseur, la biodisponibilité systémique du budésonide se monte à 38% environ de la dose administrée. La cinétique du budésonide est dose-dépendante pour l'intervalle posologique cliniquement significatif. Le budésonide est soumis à un effet de premier passage hépatique important (90%); il est dégradé en des métabolites dotés d'une moindre action glucocorticoïdienne. Les métabolites principaux du budésonide déploient un effet glucocorticoïdien qui représente moins de 1% de celui du budésonide. Le budésonide est essentiellement métabolisé par le CYP3A4.

Formotérol : le formotérol inhalé est rapidement absorbé et le pic plasmatique est atteint environ 10 minutes après l'inhalation. La biodisponibilité systémique totale après inhalation se monte à environ 46%. Le formotérol est métabolisé par glucuronidation directe et par O-déméthylation. Les métabolites sont essentiellement des conjugués inactifs.

Seretide: Association fluticasone (nébuliseur-doseur : 50 µg, 125 µg ou 250 µg ; Diskus : 100 µg, 250 µg ou 500 µg) et salmétérol (nébuliseur-doseur : 25 µg ; Diskus : 50 µg). Les indications sont :

Diskus/Nébuliseur-doseur: Traitement de longue durée de l'asthme bronchique chez les adultes et les enfants à partir de 4 ans chez lesquels un traitement associé (bronchodilatateur et corticostéroïde inhalé) est indiqué

Diskus: Traitement symptomatique à long terme des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et qui, malgré un traitement régulier par un bronchodilatateur, souffrent de symptômes.

Pharmacocinétique :

Propionate de fluticasone: Chez les sujets sains, la biodisponibilité du propionate de fluticasone administré en inhalation varie de 10 à 30% de la dose nominale, selon la forme galénique utilisée. L'absorption systémique de la substance est essentiellement pulmonaire, cette absorption étant assez rapide initialement, puis plus lente. Le reste de la dose inhalée

peut être dégluti, mais ne contribue que très peu à l'exposition systémique en raison de la faible solubilité dans l'eau et de l'important effet de premier passage.

Salmétérol: Il n'existe que peu d'études concernant la pharmacocinétique du salmétérol inhalé, car les concentrations plasmatiques atteintes aux doses thérapeutiques sont très faibles (inférieures à 200 pg/ml), ce qui rend un dosage techniquement difficile.

	Vannair / Symbicort		Seretide	
	Budésonide	Formotérol	Fluticasone	Salmétérol
Biodisponibilité	38%	Env. 46%	10-30% Diskus: 18%	?
Métabolisme	Effet de premier passage important (90%) Métabolites avec faible effet corticoïde CYP3A4/5	Foie, glucuroconjugaison O-déméthylation	Foie, CYP3A4 Métabolite inactif	Foie, hydroxylation CYP3A4/5
interactions	Inhibiteurs CYP3A4/5		Inhibiteurs CYP3A4/5	Inhibiteurs CYP3A4/5
AUC avec ketoconazole	x4.2	Pas d'interaction?	x1.9	x16
Symptômes avec inhibition CYP3A	Rapports de cas de Cushing	Aucun	Suppression de l'axe hypothalamus-hypophyso-surrénalien chez 83% (vs 17% sans inhibiteur)	QTc allongé, palpitations
Effet thérapeutique rapide	Absent	Présent (1 à 3 minutes, pic à 2h, durée 8 à 12 heures)	Absent	Absent (début 15 minutes, durée 12 heures)
Galénique	Aérosol-doseur / Turbuhaler		Aérosol-doseur / Diskus	
Doses par jour	Vannair : 2 à 4 (jusqu'à 8) Symbicort : 2 à 4 (jusqu'à 12)		Aérosol-doseur : 4 Diskus : 2	

Etudes comparatives (efficacité/sécurité) : budésonide/formotérol vs fluticasone/salmétérol

L'efficacité comparative des associations budésonide/formotérol et fluticasone/salmétérol a été évaluée dans différentes études dont notamment deux études suggérant une réduction de l'utilisation des services de santé sous budésonide/formotérol : une comparaison head-to-head de cohorte chez les patients nouvellement traités (réduction des visites aux urgences, adjusted RR = 0.72; 95% CI: 0.54–0.96) (3), ainsi qu'une étude randomisée en double aveugle (analyse post-hoc) chez 2866 adultes avec asthme ayant trouvé un risque d'hospitalisations/visites aux urgences 28% plus bas (RR 0.72, 95% CI 0.53–0.98) sous budésonide/formotérol (4). Les études à disposition indiquent par ailleurs une efficacité comparable entre les deux traitements en termes d'examen fonctionnels pulmonaires, qualité de vie, jours avec bon contrôle de l'asthme. Dans la BPCO, certaines études ont retrouvé une incidence plus basse d'exacerbations sous budésonide/formotérol en comparaison avec salmétérol/fluticasone (5,6).

Sécurité : La sécurité des traitements réguliers de ICS-formotérol et de ICS-salmétérol a été analysée par une revue Cochrane (7). La revue systématique a inclus 21 études avec 11,572 adultes et adolescents, ainsi que 2 études chez 723 enfants. Il n'a pas été possible de détecter de différences nettes entre l'association formotérol/corticostéroïdes en inhalation et l'association salmétérol/corticostéroïdes en inhalation pour la mortalité toutes causes confondues, ni pour les effets indésirables non fatals toutes causes confondues ou liés à l'asthme. Les études incluses comptaient suffisamment de participants pour évaluer les bénéfices du traitement, mais elles n'incluaient pas suffisamment de sujets pour déterminer comparativement la sécurité de ces traitements.

En revanche, des études chez les patients avec une BPCO ont détecté une incidence élevée de pneumonies chez les patients sous salmétérol/fluticasone. Selon une étude rétrospective des cohortes matchés (2734 patients par cohorte) (7), le risque de pneumonie était augmenté de 73% chez les patients avec BPCO sous fluticasone/salmétérol (11 vs 6.4 per 100 patient-years), le risque d'hospitalisation pour la pneumonie était augmenté de 74% (7.4 vs 4.3 per 100 patient-years), la mortalité en lien avec la pneumonie était augmentée de 76%. Une revue systématique a inclus 8 études du salmétérol/fluticasone et 4 études du budésonide/formotérol (8). Le risque de pneumonie chez les patients avec BPCO sous association budésonide/formotérol était significativement plus bas que chez les patients sous salmétérol/fluticasone (OR 0.47 ; 95% CI 0.28–0.80).

CONCLUSION

L'efficacité et la sécurité de l'association formotérol/budésonide a été comparée avec l'association de salmétérol/fluticasone dans 7 études. Les données à disposition parlent en faveur d'une efficacité équivalente voire supérieure de l'association budésonide/formotérol en comparaison avec l'association fluticasone/salmétérol dans l'asthme et la BPCO (une réduction du risque d'hospitalisations et d'admissions aux urgences a été identifiée dans certaines études). La sécurité de ces associations est globalement comparable, mais un risque diminué de pneumonie, d'hospitalisation pour pneumonie et de mortalité en raison d'une pneumonie a été détecté pour l'association budésonide/formotérol.

Références :

1. Global strategy for Asthma Management and Prevention (2021 update). Disponible au : <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>
2. Information sur le médicament. [Swissmedicinfo.ch](https://www.swissmedicinfo.ch)
3. Blais L, Beauchesne MF, Forget A. Acute care among asthma patients using budesonide/formoterol or fluticasone propionate/salmeterol. *Respir Med.* 2009 Feb;103(2):237-43.
4. Kuna P. Treatment comparison of budesonide/formoterol with salmeterol/fluticasone propionate in adults aged > or =16 years with asthma: post hoc analysis of a randomized, double-blind study. *Clin Drug Investig.* 2010;30(9):565-79
5. Larsson K, Janson C, Lisspers K, et al: Combination of budesonide/formoterol more effective than fluticasone/salmeterol in preventing exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: the PATHOS study. *J Intern Med* 2013; 273(6):584-594 ;
6. Perrone V, Sangiorgi D, Buda S, Degli Esposti L. Comparative analysis of budesonide/formoterol and fluticasone/salmeterol combinations in COPD patients: findings from a real-world analysis in an Italian setting [published correction appears in *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017 Jan 10;12 :227]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:2749-2755
7. O'Shea O, Stovold E, Cates CJ. Regular treatment with formoterol and an inhaled corticosteroid versus regular treatment with salmeterol and an inhaled corticosteroid for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Apr 14;4(4):CD007694
8. Janson C, Larsson K, Lisspers KH, et al: Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting B2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS). *BMJ* 2013; 346:f3306
9. Halpin DM, Gray J, Edwards SJ, Morais J, Singh D. Budesonide/formoterol vs. salmeterol/fluticasone in COPD: a systematic review and adjusted indirect comparison of pmg-product-specific-bioequivalence-guidance_en.pdf