

## Mise à jour des connaissances sur le traitement de l'asthme chez les enfants

Thanh-Thao Ngo, Yi Hui Xu

### Résumé

**Objectifs :** Discuter les nouveautés dans la prise en charge de l'asthme en pédiatrie depuis 2003 et mettre à jour les connaissances sur les traitements de maintien et les traitements recommandés en cas d'exacerbations aiguës.

**Sources des données :** Une recherche dans Pubmed de 2003 à 2011 inclusivement a été effectuée avec les mots clés suivants : asthme pédiatrique, traitement, corticostéroïdes inhalés, antagonistes des récepteurs des leukotriènes, ciclésonide, furoate de mométasone, omalizumab et agoniste  $\beta_2$  à longue durée d'action. Les références secondaires et tertiaires ont également été consultées afin de compléter la recherche.

**Analyse des données :** Les instructions sur l'asthme données au patients, la participation active de l'enfant dans son plan d'action écrit et l'observance peuvent tous contribuer à la maîtrise de l'asthme. Les nouvelles recommandations canadiennes, américaines et internationales conseillent de diviser la population pédiatrique en plusieurs sous-groupes en fonction de l'âge. Il existe néanmoins plusieurs divergences entre les diverses recommandations. Malgré tout, les corticostéroïdes inhalés (CSI) demeurent toujours le traitement de première ligne. Les lignes directrices canadiennes recommandent les antagonistes des récepteurs des leukotriènes comme traitement de substitution aux corticostéroïdes inhalés. Les agonistes des  $\beta_2$  à longue durée d'action sont recommandés en guise de thérapie supplémentaire aux corticostéroïdes inhalés.

**Conclusion :** Le pharmacien, en collaboration avec les membres de l'équipe traitante, peut contribuer à la maîtrise de l'asthme en pédiatrie, notamment en instruisant le patient sur sa maladie et en participant à son suivi.

**Mots clés :** Asthme pédiatrique; corticostéroïdes inhalés; antagonistes des récepteurs des leukotriènes; ciclésonide; furoate de mométasone; omalizumab; agoniste  $\beta_2$  à longue durée d'action

### Introduction

L'asthme, tant chez l'enfant que chez l'adulte, est une maladie inflammatoire chronique qui affecte les voies

respiratoires. Elle est associée à une hyperréactivité des bronches lors de l'exposition à différents stimuli exogènes et endogènes. Cette hyperréactivité bronchique et l'inflammation sous-jacente seraient les causes de l'obstruction des voies aériennes que l'on peut observer chez les enfants asthmatiques<sup>1-3</sup>. L'obstruction, l'hyperréactivité et l'inflammation des voies aériennes caractérisent la manifestation clinique, la gravité et l'aspect chronique de l'asthme en pédiatrie<sup>3</sup>.

Contrairement au traitement de l'asthme chez l'adulte, plusieurs aspects du traitement de l'asthme chez l'enfant ne sont pas encore clairement définis. En effet, malgré la publication de plusieurs lignes directrices sur ce sujet, la définition de l'asthme selon l'âge, les objectifs de traitement ainsi que la place de certaines classes médicamenteuses dans l'arsenal thérapeutique sont encore controversés. Le présent article permettra au pharmacien de réviser les données actuelles sur la pharmacothérapie de l'asthme chez les enfants ainsi que de reconnaître les divergences entre les plus récentes recommandations canadiennes (Société canadienne de thoracologie), américaines (*National Asthma Education and Prevention Program ou NAEPP*) et internationales (*Global Initiative for Asthma ou GINA*).

### Épidémiologie

L'asthme est une des maladies chroniques les plus fréquentes dans le monde<sup>3</sup>. Elle est aussi la cause la plus fréquente d'absentéisme des enfants en âge scolaire<sup>2</sup>. Sa prévalence varie de 1 % à plus de 30 % dans les différentes populations et elle est à la hausse, surtout chez les jeunes enfants<sup>3</sup>. Au Canada, 15,6 % des enfants âgés entre quatre et onze ans ont reçu un diagnostic d'asthme alors que parmi les jeunes de 12 à 19 ans, 11,7 % en sont atteints<sup>4</sup>. Par contre, un regard critique sur la prévalence de l'asthme pédiatrique s'impose, puisque ces données sont recueillies selon les autodéclarations du médecin lors du diagnostic. La prévalence réelle de l'asthme chez les enfants au Canada peut donc être différente des données statistiques<sup>4</sup>.

*Thanh-Thao Ngo, B.Pharm, M.Sc., est pharmacienne à l'Hôpital de Montréal pour enfants affilié au Centre universitaire de santé McGill*

*Yi Hui Xu est pharmacienne. Elle était étudiante de 4<sup>e</sup> année en pharmacie (programme Pharm.D) à l'Université de Montréal au moment d'écrire cet article*

Plusieurs facteurs de risque épidémiologiques liés au développement de l'asthme chez les enfants apparaissent dans les rapports :

- le sexe : l'asthme est plus fréquent chez les jeunes garçons. Cette observation pourrait être expliquée par le fait que les voies respiratoires des garçons en bas âge sont plus petites que celles des filles. Les changements hormonaux chez les femmes vont ensuite renverser la proportion à l'âge adulte<sup>3-6</sup>.
- l'ethnie et la race : les enfants afro-américains sont les plus atteints, suivis des hispaniques et des caucasiens<sup>5</sup>.
- le statut socio-économique : les enfants issus d'une famille dont le revenu familial se situe sous le seuil de pauvreté seraient davantage prédisposés à souffrir d'asthme<sup>5</sup>.
- milieu de vie : les enfants qui vivent en ville sont associés à une prévalence accrue comparativement aux enfants en milieu rural<sup>5</sup>.

## Physiopathologie

L'inflammation des voies respiratoires joue un rôle central dans la physiopathologie de l'asthme. Par contre, le mécanisme de la pathogénèse de l'asthme est encore mal compris, notamment concernant le déclencheur de l'inflammation pulmonaire<sup>3</sup>. Durant la phase aiguë de la maladie, c'est-à-dire peu après l'exposition à un stimulus endogène ou exogène, on peut noter une activation rapide des macrophages et des mastocytes<sup>7</sup>. Ces cellules favorisent la libération des médiateurs pro-inflammatoires, tels que l'histamine, les leukotriènes et les prostaglandines D2<sup>8-10</sup>. Ces médiateurs peuvent stimuler les muscles lisses des voies respiratoires et provoquer une contraction. La libération des médiateurs pro-inflammatoire peut également provoquer une vasodilatation et une augmentation de la sécrétion de mucus dans les voies respiratoires, ce qui contribue à leur obstruction<sup>11</sup>. À la suite de cette phase aiguë, il y aurait un recrutement et une infiltration des éosinophiles, des neutrophiles, des CD4+, des basophiles et des cellules T. Les cytokines libérées consécutivement à la présence des cellules T semblent être la cause principale de la phase latente de l'inflammation aiguë des voies aériennes<sup>11</sup>. Chez les patients qui souffrent d'asthme allergique, la présence des IgE dans les poumons peut être la cause de l'hyperréactivité bronchique<sup>3</sup>.

L'aspect chronique de l'asthme peut être expliqué par des modifications subies par des cellules structurales des bronches. Les cellules épithéliales des voies respiratoires vont procéder à un remodelage causant une obstruction partielle et irréversible des bronches. Chez les enfants, l'irréversibilité de l'obstruction bronchique s'exprime par la perte partielle des fonctions pulmonaires en

bas âge<sup>12</sup>. De plus, les médiateurs de l'inflammation peuvent également être présents, souvent à long terme, dans les voies aériennes des asthmatiques<sup>7</sup>.

## Diagnostic

Selon les dernières recommandations du NAEPP publiées en 2007, le diagnostic de l'asthme ainsi que la définition de la gravité de la maladie devraient s'effectuer selon des groupes d'âge, puisque l'asthme est une maladie qui varie avec le temps. On retrouve donc trois catégories<sup>3</sup>:

1. les jeunes enfants de zéro à quatre ans;
2. les enfants de cinq à onze ans;
3. les adolescents et les adultes, c'est-à-dire 12 ans et plus.

Les symptômes qui caractérisent l'asthme en pédiatrie sont récurrents, et on retrouve généralement une respiration sifflante (*wheezing*), de la dyspnée, une oppression thoracique, de la toux (surtout nocturne) et d'autres signes et symptômes d'obstruction des voies aériennes qui répondent aux traitements de l'asthme<sup>1,3,13</sup>.

Le diagnostic de l'asthme s'effectue à l'aide du spiromètre. Cet outil est à privilégier pour mesurer le niveau d'obstruction pulmonaire et sa réversibilité<sup>1,3,13</sup>. Les lignes directrices américaines et internationales recommandent l'utilisation du spiromètre pour les enfants de cinq ans et plus alors que les lignes directrices canadiennes ne le recommandent que pour les enfants de six ans et plus<sup>1,3,13</sup>. Les mesures de la fonction pulmonaire permettant le diagnostic de l'asthme chez les enfants de six ans et plus selon les lignes directrices canadiennes sont présentées dans le tableau I<sup>13</sup>.

Cependant, les enfants de moins de cinq ans présentent souvent des symptômes variables et non spécifiques<sup>2</sup>. Chez les enfants en bas âge, le symptôme le plus fréquent, qui inciterait à une investigation pour l'asthme, est la respiration sifflante. Par contre, il est difficile de poser un diagnostic de façon conventionnelle dans cette population, vu leur incapacité à effectuer les tests pulmonaires<sup>2,3</sup>. Le diagnostic se base surtout sur les antécédents médicaux de l'enfant, les manifestations cliniques, les observations physiques, la réponse aux traitements pharmacologiques et le jugement du clinicien<sup>1,3</sup>. Le reflux gastro-œsophagien, des maladies congénitales (par exemple, fibrose kystique, immunodéficience) et des infections (par exemple, rhino-sinusite, tuberculose) sont parmi les conditions médicales à exclure avant de poser le diagnostic d'asthme<sup>2,14</sup>.

Le GINA, basé sur le *Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children* en 2010, a défini trois phénotypes de respiration sifflante qui pourraient contribuer au diagnostic de l'asthme chez les plus

**Tableau I : Mesures des fonctions pulmonaires permettant le diagnostic de l'asthme chez les enfants de six ans et plus<sup>13</sup> et critères du contrôle de l'asthme<sup>1,2,13,14</sup>**

Mesures de la fonction pulmonaire des enfants (six ans et plus)		
<i>Méthode privilégiée : Spiromètre démontrant la réversibilité de l'obstruction pulmonaire</i>		
Rapport VEMS/CVF réduit		< 0,8 – 0,9*
ET		ET
Augmentation du VEMS après l'administration des bronchodilateurs ou après le traitement de maintien		≥ 12 %
<i>Méthode de substitution : La variation du DEP</i>		
Augmentation après l'utilisation des bronchodilateurs ou d'un traitement de maintien		≥ 20 %
Critères du contrôle de l'asthme		
Paramètres de contrôle	Consensus canadien	Global initiative for Asthma (GINA)
Symptômes diurnes	< 4 jours/semaine	≤ 2 jours/semaine
Symptômes nocturnes	< 1 jour/semaine	aucune
Limitations dans les activités physiques quotidiennes	aucune	aucune
Exacerbations nécessitant l'utilisation de corticostéroïdes oraux	Légères, peu fréquentes	0 – 1 fois/année
Absence du travail, de l'école ou de la garderie due à l'asthme	Aucune	
Fréquence d'utilisation des médicaments de secours	< 4 doses/semaine (non compris une dose par jour lors d'activités physiques)	≤ 2 fois / semaine
Fonctions pulmonaires DEP et VEMS	Normales (N/A chez les enfants de moins de 6 ans)	Normales (N/A chez les enfants de moins de 5 ans)

\*Limite inférieure approximative du ratio normal, selon l'âge, le sexe, la taille et l'ethnie  
 CVF : Capacité vitale forcée; DEP : Débit expiratoire de pointe; VEMS : Volume expiratoire maximum en 1 seconde;

jeunes enfants<sup>2,3</sup>. Le phénotype serait un indice de la durée et de la persistance de l'asthme<sup>14-17</sup>. On discerne :

- respiration sifflante transitoire (apparaît et disparaît avant l'âge de trois ans);
- respiration sifflante persistante (apparaît avant l'âge de trois ans et persiste après l'âge de six ans, parfois jusqu'à l'âge de 12 ans);
- respiration sifflante retardée (apparaît après l'âge de trois ans et peut persister jusqu'à l'âge adulte).

Ces phénotypes sont utiles pour permettre une meilleure compréhension du développement de l'asthme et d'autres maladies respiratoires obstructives infantiles. Les études ont ainsi démontré que les enfants qui ont une respiration sifflante transitoire courent peu de risque de développer de l'asthme une fois adultes<sup>14-16</sup>. Toutefois, il n'a pas été démontré que le phénotypage apportait des avantages aux traitements de l'asthme<sup>17</sup>.

On distingue dans la population préscolaire deux types d'asthme : l'asthme transitoire et l'asthme persistant<sup>14</sup>. L'asthme transitoire est causé par des infections virales et apparaît avant l'âge de trois ans. L'enfant souffrant d'asthme transitoire est asymptomatique entre les épisodes de rhume, ne souffre pas d'atopie et n'a pas de parent du premier degré atteint d'asthme. Des voies respiratoires plus petites que la normale expliqueraient cette condition, qui disparaît habituellement vers l'âge de six ans. Bien que transitoires, les épisodes d'asthme peuvent être importants et fréquents, nécessitant des hospitalisations ou des visites répétées à l'urgence. L'asthme persistant peut débuter avant ou après l'âge de trois ans et est caractérisé par la présence de symptômes entre les exacerbations, telles la toux et la dyspnée excessive induite par l'exercice. L'enfant atteint a également tendance à souffrir de maladies atopiques (eczéma, rhinite allergique). Il est moins probable que ces symptômes disparaissent avec le temps<sup>14</sup>. Le *Modified Asthma Predictive Index* (MAPI), un outil qui été évalué dans

plusieurs populations, permettrait de déterminer les enfants d'âge préscolaire qui sont davantage exposés au risque de souffrir d'asthme persistant<sup>14</sup>.

**Tableau II : Modified Asthma Predictive Index<sup>2,14,19</sup> – Index MAPI**

Un enfant défini comme MAPI positif doit avoir

Au moins quatre épisodes de respiration sifflante durant les trois premières années de vie, dont au moins un de ces épisodes a amené à une consultation chez le médecin. Ce critère de base doit être soit combiné avec :

a. au moins un des facteurs de risque majeurs suivants :

- Antécédents familiaux d'asthme (premier degré);
- Dermatite atopique diagnostiquée;
- Allergie à au moins un des allergènes suivants : acariens, cafards, chiens, chats, moisissures, gazon ou arbres.

b. au moins deux des facteurs de risque mineurs suivants :

- Respiration sifflante sans association avec rhume et grippe;
- Allergie au lait, aux œufs ou aux arachides;
- Éosinophilie sérique  $\geq 4\%$ .

## Facteurs précipitants

On distingue deux grandes catégories de facteurs environnementaux qui peuvent occasionner les symptômes d'asthme chez les enfants : les allergènes et les infections respiratoires virales<sup>2,3</sup>. Plusieurs études ont démontré le lien entre les infections respiratoires virales et la présence de respiration sifflante (*wheezing*) chez les enfants en bas âge<sup>3,18,19</sup>. Les virus impliqués sont principalement le rhinovirus, le virus respiratoire syncytial, le bocavirus et le virus parainfluenza<sup>18,20</sup>. L'infection respiratoire virale est la cause la plus commune des symptômes d'asthme chez les enfants de cinq ans et moins<sup>3</sup>. Par contre, le lien de causalité entre la présence des infections virales respiratoires en bas âge et la fréquence de l'asthme est encore controversé<sup>21,22</sup>.

Les allergènes se retrouvant dans l'environnement de l'enfant sont particulièrement importants dans l'apparition des symptômes respiratoires et les exacerbations de l'asthme<sup>23</sup>. Par contre, l'élimination de ces allergènes ne préviendrait pas nécessairement l'apparition de l'asthme<sup>23</sup>. Les enfants asthmatiques qui sont exposés aux acariens, aux animaux de compagnie et aux moisissures avant l'âge de trois ans sont plus susceptibles de souffrir d'une fonction pulmonaire réduite à l'âge de 13 ans<sup>23,24</sup>. Les enfants asthmatiques qui y sont allergiques

auraient une inflammation des voies aériennes plus grave, des symptômes respiratoires plus importants et une plus grande fréquence d'exacerbations et d'hospitalisations<sup>23</sup>. Plusieurs recommandent d'éviter, à l'aide de différentes mesures non pharmacologiques, ces sources d'allergies chez un enfant asthmatique<sup>1-3,13</sup>.

D'autres facteurs environnementaux ont été associés à l'augmentation de la fréquence de l'asthme chez les enfants. L'exposition de l'enfant à la fumée secondaire liée au tabagisme et à l'air froid sans protection adéquate des voies respiratoires, le tabagisme durant la grossesse et l'exposition à des polluants à l'intérieur ou à l'extérieur (ex. l'ozone, le dioxyde de nitrogène, la fumée du bois et d'autres combustibles domestiques, etc.) avant l'âge de trois ans peuvent tous contribuer à augmenter le risque de développer l'asthme ou de provoquer un épisode d'exacerbation<sup>2</sup>.

La gestion optimale des comorbidités chroniques, tels que le reflux gastrique, l'obésité ou la rhinite allergique chronique, peut contribuer à optimiser la gestion de l'asthme et à réduire les complications lui étant associées<sup>3</sup>.

## Traitements de l'asthme

Les recommandations concernant le traitement pharmacologique de l'asthme chez les enfants ont été mises à jour. On peut lire ces nouvelles recommandations dans les lignes directrices de l'*Expert Panel Rapport 3* publiées par NAEPP en 2007 pour les trois groupes d'âge définis précédemment et dans le *Continuum de la prise en charge de l'asthme de la Société Canadienne de thoracologie* publié en 2010 pour les enfants de six ans et plus<sup>3,13</sup>. Par ailleurs, les lignes directrices internationales, publiées dans le *Global Initiative for Asthma*, ont également été mises à jour en 2010<sup>1,2</sup>. Néanmoins, les critères du diagnostic, la notion de contrôle de l'asthme et le moment où l'on doit entreprendre un traitement de maintien selon les différents groupes d'âge sont encore controversés. Les recommandations canadiennes ne font pas mention des enfants de moins de six ans, et cette lacune peut être comblée par les recommandations américaines et internationales. Malgré les différences retrouvées dans ces nouvelles lignes directrices, les corticostéroïdes inhalés (CSI) demeurent toujours en première ligne de traitement dans le contrôle de l'asthme en pédiatrie<sup>1-3,13</sup>.

## Objectifs de traitement

Dans tous les cas pédiatriques où le diagnostic de l'asthme est confirmé, l'objectif du traitement consiste à maîtriser la maladie et à la stabiliser à long terme, tout en gardant un profil d'innocuité des médicaments acceptable<sup>2</sup>. Le contrôle à long terme de l'asthme est obtenu par la diminution des restrictions des activités de la vie quotidienne du patient et des risques découlant de la maladie et du traitement<sup>3,13</sup>.

La réduction des restrictions implique :

- la prévention de l'apparition des symptômes;
- l'utilisation peu fréquente de médicament de secours;
- le maintien de la fonction pulmonaire (quasi) normale;
- le maintien des activités physiques .

La réduction des risques implique<sup>3,13</sup> :

- la prévention des exacerbations, la réduction maximale du recours aux services des urgences et à l'hospitalisation;
- la prévention du retard dans le développement des poumons;
- L'optimisation des traitements par la réduction des effets indésirables des traitements à long terme.

Plus précisément, tel que le présente le tableau I, il est également possible de définir la notion de contrôle de l'asthme selon l'âge tout en tenant compte des difficultés d'évaluation rencontrées avec les enfants<sup>1,2</sup>.

Notons que les recommandations canadiennes sont moins sévères que les recommandations internationales. Par contre, il n'y a rien qui prouve que des critères plus stricts procurent au patient des avantages plus importants<sup>13</sup>.

Les instructions sur l'asthme données aux parents, l'observance des traitements de maintien et les plans d'action écrits demeurent des éléments essentiels dans le contrôle de l'asthme chez les enfants<sup>25</sup>. Des études ont démontré que ces mesures permettent de réduire le nombre d'hospitalisations et de visites à l'urgence liées aux exacerbations de l'asthme<sup>26,27</sup>. Elles contribuent également à la réduction de l'absentéisme à l'école et de la restriction des activités physiques due à l'asthme<sup>13</sup>. L'efficacité du plan d'action écrit, et non simplement verbal, a été démontrée chez les enfants dans une étude canadienne<sup>28</sup>. En effet, dans cette étude, un plan d'action écrit et donné aux enfants à la suite d'une visite d'urgence favorisait une meilleure observance aux CSI et un meilleur contrôle de leur asthme<sup>28</sup>. Cependant, ce plan d'action devrait être révisé après chaque visite médicale afin d'être mis à jour et adapté au patient<sup>13</sup>.

D'ailleurs, il faut assurer un suivi fréquent (mensuel ou trimestriel après l'évaluation initiale du médecin, jusqu'à la stabilisation de la maladie), car certains enfants asthmatiques peuvent devenir non asthmatiques à la faveur d'une rémission de leur maladie et présenter une fonction pulmonaire préservée à l'âge adulte<sup>1,3</sup>. Par contre, certains autres peuvent avoir une détérioration graduelle de leur fonction pulmonaire, et leur maladie peut persister à l'âge adulte<sup>3</sup>.

## **Les classes médicamenteuses**

### **Les corticostéroïdes inhalés**

Les CSI demeurent la pierre angulaire dans le traitement de l'asthme à long terme. Bisgaard et coll. ainsi que Guilbert et coll. ont démontré l'importance des CSI dans l'arsenal thérapeutique de l'asthme chez les enfants<sup>29,30</sup>. Leur efficacité est illustrée par le soulagement des symptômes, la réduction de l'hyperréactivité bronchique, l'amélioration de la fonction pulmonaire, le contrôle de l'inflammation chronique des voies aériennes, la diminution des épisodes d'exacerbation et l'amélioration de la qualité de vie des patients asthmatiques<sup>2,3,13</sup>. Peu importe l'âge, la dose de CSI devrait être individualisée selon l'état du contrôle de l'asthme. Elle doit être augmentée lors d'une exacerbation (après avoir analysé l'observance au traitement) puis diminuée à la dose minimale efficace lorsque le contrôle est de nouveau obtenu. La plupart des enfants obtiendront un contrôle adéquat de leur asthme à des doses faibles<sup>13</sup>.

La majorité des études portant sur les effets secondaires systémiques à long terme des CSI chez les enfants ont démontré un profil d'innocuité acceptable sur le plan de la croissance de l'enfant et aussi des effets indésirables locaux<sup>30-33</sup>. En ce qui concerne plus précisément la croissance, il a été démontré que tous les CSI peuvent réduire le rythme de croissance et que cet effet dépendrait de la dose<sup>13,30</sup>. Par contre, il ne semble pas y avoir d'incidence sur la taille définitive du patient<sup>13</sup>. Le budésonide et la fluticasone sont utilisés et étudiés depuis plusieurs années; leur biodisponibilité orale est faible (respectivement 11 % et moins de 1 %), ce qui réduit le risque d'effets secondaires à long terme<sup>40</sup>.

Récemment, de nouvelles molécules de CSI de plus petite taille ont été développées, soit la cyclésonide et la mométasone. Théoriquement, ces agents pourraient être plus efficaces et posséderaient un meilleur profil d'innocuité. Une plus petite taille des particules devrait augmenter le dépôt total du médicament plus profondément à l'intérieur des poumons, diminuer le risque d'effets secondaires oropharyngés et augmenter l'efficacité du médicament, puisque de plus petites particules se déposeront dans les bronches de taille plus réduite<sup>34</sup>. Par contre, la seule réduction de la taille des particules est insuffisante pour pouvoir conclure à un avantage des nouveaux CSI à petites particules sur la croissance de l'enfant à long terme, puisque l'absorption systémique de ces particules est minime<sup>35,36</sup>.

Le cyclésonide a suscité beaucoup d'intérêt en pédiatrie. Il est métabolisé en molécule active dans les poumons, le 21-desméthylpropionyl-cyclésonide, un glucocorticoïde puissant qui se lie aux récepteurs des glucocorticoïdes et exerce une activité anti-inflammatoire localisée<sup>37</sup>. Sa faible biodisponibilité orale, sa clairance

**Tableau III : Tableau comparatif de l'administration quotidienne des corticostéroïdes inhalés aux enfants<sup>2,13,14,40</sup>**

Corticostéroïde inhalé	Nom commercial	≤ 5 ans		6 – 11 ans			12 ans et plus		
		Dose faible-moyenne (mcg)	Dose élevée (mcg)	Dose faible (mcg)	Dose moyenne (mcg)	Dose élevée (mcg)	Dose faible (mcg)	Dose moyenne (mcg)	Dose élevée (mcg)
Béclométhasone dipropionate	QVAR <sup>MD</sup>	100-300	400	≤ 200	201- 400	> 400	≤ 250	251-500	> 500
Budésonide	Pulmicort <sup>MD</sup>	N/A	N/A	≤ 400 <sup>(2)</sup>	401-800 <sup>(2)</sup>	> 800 <sup>(2)</sup>	≤ 400	401-800	> 800
	Symbicort <sup>MD(1)</sup>								
Ciclésonide	Alvesco <sup>MD</sup>	N/A	N/A	≤ 200	201- 400	> 400	≤ 200	201- 400	> 400
Furoate de mométasone	Zenhale <sup>MD(1)</sup> Asmanex <sup>MD</sup>	N/A	N/A	200 <sup>(3)</sup>	400 <sup>(3)</sup>	800 <sup>(3)</sup>	200	400	800
Fluticasone	Flovent <sup>MD</sup> (HFA ou diskus) Advair <sup>MD(1)</sup>	100-250	500 <sup>(4)</sup>	≤ 200	201-500	> 500	≤ 250	251-500	

(1) Ces médicaments contiennent une combinaison d'un corticostéroïde inhalé et d'un bronchodilatateur  $\beta_2$ -agoniste à longue durée d'action (salmétérol ou formotérol)

(2) Symbicort<sup>MD</sup> indiqué à partir de 12 ans

(3) Zenhale<sup>MD</sup> indiqué au Canada à partir de 12 ans mais indiqué aux États-Unis à partir de 4 ans

(4) Advair<sup>MD</sup> indiqué à partir de 4 ans, Advair<sup>MD</sup> aérosol doseur indiqué à partir de 12 ans

N/A : non applicable, car indication non reconnue

rapide et sa haute affinité pour les protéines plasmatiques contribuent toutes à la réduction des effets indésirables systémiques. Gelfand et coll. ont démontré l'efficacité significative du ciclésonide dans l'amélioration des symptômes de l'asthme comparé au placebo<sup>38</sup>. Le ciclésonide ne présentait pas d'effet sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien chez les enfants ayant participé à l'étude<sup>38</sup>. Pedersen et coll. ont réalisé en 2008 une étude comparative, à répartition aléatoire et à double aveugle, d'une durée de 12 semaines auprès de 700 enfants âgés entre six et onze ans, qui a comparé le ciclésonide dosé à 100 mcg ou à 200 mcg une fois par jour avec le fluticasone dosé à 100 mcg deux fois par jour. Cette étude a démontré la non-infériorité du ciclésonide dosé à 200 mcg une fois par jour dans le contrôle de l'asthme et l'amélioration des fonctions pulmonaires (par la mesure du volume expiratoire maximal par seconde [VEMS]) par rapport au fluticasone chez les sujets à l'étude. De plus, le ciclésonide ne diminuerait pas la concentration libre de cortisol dans l'urine, contrairement au fluticasone<sup>39</sup>. Ainsi, l'efficacité du ciclésonide est égale mais non supérieure aux autres corticostéroïdes inhalés. Son profil d'innocuité est théoriquement meilleur, vu sa faible biodisponibilité orale, sa clairance rapide et sa haute affinité aux protéines plasmatiques, mais ses effets secondaires restent à être démontrés en clinique<sup>40</sup>.

Le furoate de mométasone a récemment été approuvé au Canada pour le traitement de maintien de l'asthme chez les patients âgés de 12 ans et plus<sup>41</sup>. Ce produit

n'existe à ce jour qu'en association avec le formotérol sous forme d'aérosol pour inhalation (Zenhale<sup>MD</sup> HFA<sup>MD</sup>)<sup>41</sup>. Toutefois, Santé Canada a donné son approbation pour la commercialisation au Canada de la mométasone seule (Asmanex<sup>MD</sup>), qui sera disponible sous peu. Le Zenhale<sup>MD</sup> doit être utilisé deux fois par jour, selon la monographie canadienne, par les patients dont le traitement aux CSI, pris de façon optimale, n'a pas donné les résultats escomptés. La dose maximale de maintien recommandée est de 800 mcg de furoate de mométasone avec 20 mcg de formotérol par jour. La Food and Drug Administration (FDA) l'approuve en monothérapie pour les enfants de quatre ans et plus. La dose recommandée de mométasone seule pour les enfants de quatre à onze ans est de 100 mcg une fois par jour (équivalent à une actuation de 110 mcg). Les enfants de 12 ans et plus peuvent recevoir de 200 mcg à 400 mcg une fois par jour<sup>41</sup>. Navaratman et coll. ont publié une étude en 2011 auprès de jeunes de 12 ans et plus, qui promet un bel avenir pour ce nouveau médicament<sup>42</sup>. Sa biodisponibilité orale a été démontrée à moins d'un pour cent<sup>43</sup>. La mométasone réduirait davantage l'utilisation des agonistes  $\beta_2$  à courte durée d'action et le nombre d'exacerbations comparativement au fluticasone<sup>42</sup>. Ces faits ont également été constatés dans d'autres études<sup>44</sup>. Une revue de la littérature effectuée en 2010 a permis de constater, parmi les études analysées, une amélioration des fonctions pulmonaires et une diminution des médicaments de secours chez les enfants asthmatiques âgés entre quatre et onze ans, avec 110 mcg de mométasone

furoate une fois par jour comparativement au placebo<sup>45-47</sup>. Son profil d'innocuité s'est révélé similaire à celui du groupe placebo, et il n'affecte pas la croissance des enfants âgés de quatre à neuf ans après un an de traitement continu à des doses allant jusqu'à 220 mcg une fois par jour<sup>45,47,48</sup>.

Malgré toutes les études menées sur ces nouvelles molécules, leur supériorité par rapport aux autres CSI n'a pas encore été clairement démontrée en pédiatrie. Leur faible biodisponibilité orale est comparable à celle de la fluticasone<sup>40</sup>. Par ailleurs, les études menées jusqu'à maintenant sont de courte durée, et les paramètres biochimiques étudiés ne permettent pas de prédire leur effet sur la croissance à long terme. De plus, ces molécules ont peu été étudiées sur les enfants d'âge préscolaire.

Certains auteurs recommandent les mesures suivantes pour réduire les effets indésirables des CSI<sup>26</sup> :

- Une fois le contrôle de l'asthme obtenu, diminuer la dose du CSI à la plus faible dose efficace possible (méthode *step-down*);
- Optimiser l'observance;
- Optimiser la prise du CSI en utilisant le dispositif d'inhalation approprié selon l'âge;
- Évaluer et traiter les conditions qui compliquent l'asthme;
- Maximiser les mesures non pharmacologiques comme celles qui consistent à déterminer les facteurs précipitants et savoir comment les éviter.

Le dispositif d'inhalation, en conjonction avec la technique d'administration, sont les facteurs déterminants de la dose de médicament qui sera déposée dans les poumons. Les lignes directrices canadiennes recommandent une chambre d'inhalation avec embout buccal lorsque cela est possible et en tout temps lorsqu'un aérosol doseur est utilisé<sup>49</sup>. L'utilisation d'un aérosol doseur pressurisé (ADP) seul nécessite une bonne coordination main-bouche, qui est souvent difficile et nécessite de la pratique. Il a été démontré que près des deux tiers des professionnels de la santé n'ont pas appris la technique appropriée<sup>50</sup>. L'ajout d'une chambre d'inhalation permet de corriger les techniques d'administration chez la plupart des patients et permet une diminution des dépôts oropharyngés, résultant en une quantité accrue de médicament inhalé et un meilleur dépôt pulmonaire<sup>49</sup>.

Les dispositifs d'inhalation à poudre sèche (Turbuhaler<sup>MD</sup>, Diskus<sup>MD</sup>) sont habituellement plus faciles à utiliser, puisqu'ils sont activés par la respiration et qu'une seule bonne inhalation suffit à l'obtention de la bonne dose; par contre, ils nécessitent un débit inspiratoire minimal. Les lignes directrices canadiennes recom-

mandent d'introduire les dispositifs d'inhalation à poudre sèche à partir de l'âge de six ans, à condition que l'on s'assure de la technique de ces enfants avant de débiter, particulièrement s'ils utilisaient un ADP auparavant<sup>49</sup>.

## Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes (ARLT)

Les leucotriènes sont impliqués dans le processus d'inflammation de l'asthme, et leur liaison à leurs récepteurs peut contribuer à la broncho-constriction<sup>7</sup>. Deux ARLT sont commercialisés au Canada pour le traitement de maintien à long terme de l'asthme : le zafirlukast (Accolate<sup>MD</sup>) et le montélukast (Singulair<sup>MD</sup>).

Le zafirlukast est indiqué pour les enfants de 12 ans et plus et pour l'adulte, à raison de 20 mg deux fois par jour, tandis que le montélukast, dosé à 5 mg une fois par jour au coucher, est indiqué pour les enfants âgés de cinq à quatorze ans, alors que pour les enfants âgés de 15 ans et plus, la dose peut être augmentée à 10 mg<sup>13,51,52</sup>. Cependant, contrairement à la recommandation figurant dans les lignes directrices canadiennes, la monographie du produit mentionne que le montélukast peut être indiqué pour les enfants dès l'âge de deux ans et qu'il existe sous forme croquable de 4 mg<sup>52</sup>.

Les lignes directrices canadiennes et américaines recommandent l'utilisation des ARLT comme alternative aux CSI à dose faible, pour ceux qui ne peuvent pas ou ne veulent pas prendre les CSI, puisque l'efficacité des CSI à faible dose demeure supérieure pour la gestion de l'asthme persistant, notamment pour la réduction du risque d'exacerbations<sup>3,53</sup>. Le groupe GINA précise que l'ajout d'un ARLT à un traitement de CSI pourrait réduire la fréquence des exacerbations chez tous les enfants mais qu'il demeure moins efficace que l'augmentation des doses de CSI jusqu'à des doses modérées<sup>1</sup>. De plus, la combinaison ne permet pas de réduire la dose de CSI pour les enfants atteints d'asthme modéré à grave<sup>1</sup>. Par contre, chez les enfants de deux à cinq ans, les ARLT pourraient en plus réduire la fréquence des exacerbations induites par des maladies virales<sup>1</sup>.

En 2006, Johnston et coll. ont réalisé au Canada une étude comparant le montélukast au placebo entre le 1<sup>er</sup> septembre au 15 octobre, la période de l'année durant laquelle on observe généralement une augmentation de l'exacerbation de l'asthme chez les enfants. Les auteurs ont recruté 194 enfants âgés de deux à quatorze ans<sup>54</sup>. Malgré que la prise régulière d'un traitement de maintien avant l'étude ne soit pas un critère d'inclusion, plus 90 % des sujets utilisaient déjà un CSI dans chacun des groupes évalués. Les enfants sous montélukast avaient 53 % moins de journées avec exacerbation des symptômes asthmatiques que dans le groupe placebo. De plus, le nombre de visites chez le médecin dues à une détérioration de l'asthme est de 78 % de moins chez les sujets

traités. L'effet bénéfique serait plus significatif chez les jeunes garçons âgés entre deux et cinq ans et les filles de 10 à 14 ans, ce qui confirme les observations épidémiologiques sur l'asthme. Finalement, les auteurs ont conclu que le montélukast constituait une option supplémentaire de thérapie par rapport aux CSI pour un enfant asthmatique.

### Les agonistes $\beta_2$ à courte durée d'action (BACA)

Tous les patients asthmatiques devraient avoir accès aux BACA au besoin<sup>1,3,13</sup>. L'action de ces agents portant sur les muscles lisses des bronches, ils constituent la thérapie de prédilection pour le soulagement des symptômes aigus et des bronchospasmes induits par l'effort<sup>3</sup>. Au Canada, plusieurs agents de cette classe thérapeutique sont commercialisés, notamment le salbutamol (Aïromir<sup>MD</sup>, Ventolin<sup>MD</sup>) et la terbutaline (Bricanyl<sup>MD</sup>)<sup>1</sup>. Les lignes directrices canadiennes, américaines et internationales ne semblent pas prioriser un BACA plutôt qu'un autre pour le soulagement rapide des symptômes de l'asthme<sup>1,3,13</sup>. Par contre, comme pour les adultes, une utilisation inadéquate des BACA peut amener à une tolérance aux effets du médicament, à une augmentation de la sensibilité des voies aériennes et à une perte de contrôle de l'asthme<sup>13</sup>. Silver et coll. ont échantillonné 93 604 patients âgés de 6 à 56 ans et ont démontré que les sujets qui utilisent entre six à douze inhalateurs de BACA par année ont un taux plus élevé de visites à l'urgence liées aux exacerbations de l'asthme, comparativement à ceux qui en utilisent moins<sup>55</sup>.

### Les agonistes $\beta_2$ à longue durée d'action (BALA)

Le salmétérol et le formotérol sont les seuls agonistes  $\beta_2$  à longue durée d'action disponibles au Canada. Utilisés seuls, ils ont été associés à une augmentation du risque de décès et d'hospitalisation lié à l'asthme pour tous les groupes d'âge<sup>13,57-60</sup>. Il est donc contre-indiqué d'utiliser un BALA en monothérapie; un traitement avec un CSI doit toujours y être associé.

Le salmétérol seul est approuvé pour les enfants de quatre ans et plus comme traitement d'appoint mais seulement en combinaison avec une corticothérapie. Parmi les dispositifs disponibles au Canada, le salmétérol est combiné avec la fluticasone (Advair<sup>MD</sup>). Seul l'Advair Diskus<sup>MD</sup> est recommandé à partir de l'âge de quatre ans, puisque le dosage de CSI est plus faible (100 mcg de fluticasone et 50 mcg de salmétérol); l'aérosol doseur et les autres dosages de Diskus sont approuvés pour les patients à partir de l'âge de 12 ans. L'Advair<sup>MD</sup> ne peut pas être recommandé comme traitement de secours<sup>56</sup>.

Contrairement au salmétérol, le formotérol seul (Oxeze Turbuhaler<sup>MD</sup>) a une indication approuvée au Canada pour le traitement de maintien de l'asthme<sup>13</sup>. Il

ne peut être prescrit aux patients âgés de six ans et plus que s'ils utilisent également un corticostéroïde inhalé régulièrement et qu'ils répondent à l'un de ces critères<sup>13,58</sup>:

- a besoin d'un traitement d'entretien de l'asthme en régime biquotidien et à long terme;
- a besoin parfois d'un bronchodilatateur malgré son traitement d'entretien;
- présente une bronchoconstriction aiguë;
- souffre d'asthme nocturne;
- présente une bronchoconstriction provoquée par l'effort.

Le formotérol, lorsqu'il est combiné au budésonide (Symbicort Turbuhaler<sup>MD</sup>), est indiqué dans le traitement de maintien et d'appoint des adolescents de 12 ans et plus<sup>13,57</sup>. L'indication de traitement de secours résulte du délai d'action rapide du formotérol. Il a été démontré aussi efficace que les BACA dans le traitement des exacerbations<sup>1</sup>.

Selon les recommandations canadiennes et celles du groupe GINA, lorsque l'utilisation d'un CSI et d'un BACA ne suffit plus (à des doses modérées de CSI chez l'enfant), il est recommandé d'ajouter un BALA à un CSI à faible dose pour les adolescents et les adultes dans le traitement de maintien et de secours de l'asthme<sup>1,13</sup>. Malgré l'absence d'études démontrant que la combinaison de ces agents dans un seul dispositif d'inhalation est supérieure à chaque agent utilisé séparément, la combinaison est plus pratique et permet de maximiser l'observance et de s'assurer que le BALA ne sera pas utilisé en monothérapie<sup>1,13</sup>. Au Canada, seul le Symbicort<sup>MD</sup> a été homologué pour le traitement d'appoint et de maintien, d'où le développement de la posologie SMART<sup>MD</sup> (*Symbicort maintenance and reliever therapy*), approuvée pour les enfants de 12 ans et plus. Ainsi, les patients doivent prendre régulièrement une ou deux inhalations de Symbicort<sup>MD</sup> deux fois par jour ou deux inhalations une fois par jour, puis une inhalation au besoin peut suffire à soulager rapidement les symptômes. Si les symptômes persistent après quelques minutes, il y a lieu de prendre une autre inhalation. Toutefois, il ne faut pas prendre plus de six inhalations à la fois, et la dose quotidienne maximale est de huit inhalations. Cette posologie s'est démontrée aussi efficace pour réduire la fréquence des exacerbations et pour améliorer le contrôle de l'asthme que l'utilisation de chacun des agents dans des dispositifs séparés<sup>1,57,59</sup>. De plus, puisque cette combinaison procure un effet additif, des doses faibles de CSI suffisent généralement à contrôler l'asthme; on peut augmenter la dose de CSI si l'asthme n'est pas contrôlé après trois ou quatre mois<sup>1</sup>.

Chez les enfants, particulièrement ceux de moins de cinq ans, cette combinaison a été peu étudiée, et l'ajout d'un BALA ne serait pas aussi efficace que l'augmentation de la dose de CSI pour réduire la fréquence des exacerbations<sup>1,13,58</sup>.

### La pharmacothérapie lors de crises aiguës (exacerbations)

Une exacerbation représente un épisode de détérioration aiguë des symptômes, c'est-à-dire une augmentation de la respiration sifflante et de la toux (surtout nocturne), une diminution de la tolérance aux activités physiques, une limitation des activités quotidiennes ou une réponse partielle aux médicaments de secours<sup>2</sup>. L'intensité de l'exacerbation peut varier de légère à grave, voire même s'avérer menaçante pour la vie de l'enfant. Certains auteurs ajoutent également le critère de visite à l'urgence et d'utilisation de corticostéroïdes oraux pour définir l'exacerbation<sup>1</sup>. Les études menées dans le *Childhood Asthma Management Program Research Group* (CAMP) et dans le *Pediatric Asthma Controller Trial* (PACT) ont démontré que, même avec un traitement de contrôle adéquat, la possibilité d'avoir des exacerbations durant la première année de traitement est d'environ 30 %<sup>32,33</sup>. Comme cette statistique provient d'un contexte d'étude, le risque réel d'exacerbation est probablement sous-estimé<sup>18</sup>.

Plusieurs raisons peuvent expliquer la perte de contrôle de l'asthme chez les enfants : une information insuffisante sur la maladie, une sous-utilisation des tests mesurant le degré de l'obstruction de la voie aérienne, tels que le VEMS et le DEP), une surutilisation du médicament de secours, une sous-utilisation du médicament d'entretien à base de corticostéroïde, l'utilisation inadéquate du dispositif d'inhalation, une inobservance à la pharmacothérapie et un manque de suivi sont tous des facteurs qui peuvent causer l'exacerbation<sup>13</sup>.

Les études en pédiatrie comparant les différents régimes thérapeutiques lors d'une crise d'asthme sont peu concluantes, puisqu'elles définissent la notion d'exacerbation différemment. Selon le clinicien et la gravité de l'exacerbation, les traitements d'urgence peuvent être différents, mais en général, ils comprennent :

- Administration de salbutamol en ADP avec une chambre d'inhalation reliée à un masque ou embout buccal. Cette méthode d'administration est aussi efficace que l'utilisation d'un nébuliseur (même pour des enfants de deux mois) et pourrait théoriquement réduire le risque de transmission d'infections nosocomiales si chaque enfant avait sa propre chambre d'inhalation<sup>61,62</sup>. Les doses sont élevées, car les jeunes enfants respirent principalement par le nez, et la déposition dans les poumons est plus faible. Ainsi, selon les antécédents et l'âge, la dose varie de quatre à douze

inhalations (100 mcg par inhalation) à des intervalles d'une à quatre heures<sup>2</sup>. La fréquence d'administration dépend de la réponse de l'enfant à la première administration<sup>2</sup>. S'il y a lieu de recourir à l'administration en nébulisation, la dose suggérée est de 2,5 mg de salbutamol<sup>2</sup>. Il est recommandé de garder l'enfant sous observation pendant au moins une heure<sup>2</sup>.

- Administration d'un corticostéroïde systémique équivalent, la prednisonne dosée à 1 ou 2 mg/kg/jour pendant trois à cinq jours. La dose journalière maximum recommandée pour les enfants de moins que deux ans est de 20 mg et de 30 mg pour les enfants de deux à cinq ans<sup>2</sup>. Pour les enfants plus âgés et pour les adultes, elle est de 60 mg<sup>3,13</sup>.
- Oxygénothérapie en cas d'hypoxémie et maintien de la saturation en O<sub>2</sub> au-dessus de 95 %<sup>1,2</sup>.
- Poursuite du traitement de maintien<sup>2</sup>.

Certains épisodes d'exacerbation nécessitent une hospitalisation. En règle générale, les critères d'hospitalisation ciblent les enfants qui ont une exacerbation grave, c'est-à-dire qui ont<sup>75</sup> :

- besoin d'un agoniste  $\beta_2$  à courte durée d'action plus souvent que chaque deux à trois heures ou sans soulagement après l'administration fréquente d'un agoniste  $\beta_2$  à courte durée d'action;
- une détresse respiratoire persistante quatre heures après l'administration des corticostéroïdes systémiques;
- besoin d'une oxygénothérapie supplémentaire (saturation O<sub>2</sub> < 90 % à température ambiante).

Les enfants qui ont des antécédents de détérioration rapide et importante de leur maladie, qui sont inobservants de leur traitement de maintien, qui ont peu d'accès aux systèmes de santé et qui manquent de soutien familial peuvent tous être considérés comme des patients devant être hospitalisés en cas d'exacerbation<sup>29,75</sup>. Encore une fois, la gravité de l'exacerbation est définie différemment selon les lignes directrices<sup>1-3</sup>, le jugement du clinicien devrait être sollicité pour la prise de décision de l'hospitalisation d'un enfant asthmatique en état d'exacerbation.

### La pharmacothérapie de maintien

Les CSI demeurent la première ligne de traitement des enfants, malgré les quelques controverses à leur sujet. Tout d'abord, les CSI ne doivent pas être utilisés dans le but de modifier ou d'améliorer la progression naturelle de l'asthme<sup>13,29-31,33,63</sup>. Ils sont par contre recommandés pour maintenir la maîtrise des symptômes et diminuer le nombre d'exacerbations de l'asthme<sup>13,31-33</sup>.

Pour les enfants en âge préscolaire, la Société canadienne de pédiatrie recommande d'utiliser le MAPI comme outil décisionnel de traitement avec un CSI, puisque les lignes directrices canadiennes excluent les enfants de moins de six ans<sup>14</sup>. Ainsi, pour les enfants en âge préscolaire présentant des respirations sifflantes, on recommande les CSI si l'enfant est MAPI positif<sup>3,19,25</sup>. Les lignes directrices américaines et internationales recommandent d'entreprendre un traitement à base de CSI pour les enfants de moins de quatre ans, avec un dispositif d'inhalation approprié selon l'âge<sup>2,3</sup>. Plus précisément, il faudrait entreprendre l'administration d'un CSI si l'enfant a eu quatre épisodes ou plus de respiration sifflante durant l'année écoulée, si chaque épisode dure plus d'une journée et si l'enfant présente des facteurs de risque de développer de l'asthme persistant (c.-à-d. MAPI positif). On doit considérer un traitement d'entretien à long terme pour les enfants asthmatiques âgés de six ans et plus s'ils ont eu une exacerbation durant leur traitement avec un corticostéroïde systémique<sup>13</sup>.

Malgré le fait que l'asthme est une maladie variable avec le temps, plusieurs auteurs recommandent l'utilisation des CSI en continu, et non une utilisation intermittente, pour un enfant symptomatique<sup>30,33</sup>. Dans le *Prevention of Asthma in Childhood*, une étude à répartition aléatoire, comparative et à double aveugle portant sur des enfants de zéro à trois ans, l'administration intermittente de budésonide, seulement lors des épisodes de respiration sifflante, n'a pas démontré de bienfaits dans la prévention de la progression de la respiration sifflante épisodique à persistante comparativement au placebo. Le nombre de jours sans symptômes a été similaire dans les deux groupes (95 % CI = -4,8-6,9). Les auteurs ont

conclu qu'il n'y avait aucun avantage, du moins à court terme, de donner un CSI aux enfants asthmatiques en bas âge seulement durant les épisodes symptomatiques<sup>29</sup>. Une autre étude américaine plus récente appuie également cette conclusion pour les enfants en âge préscolaire, qui souffrent d'asthme léger à modéré<sup>64</sup>.

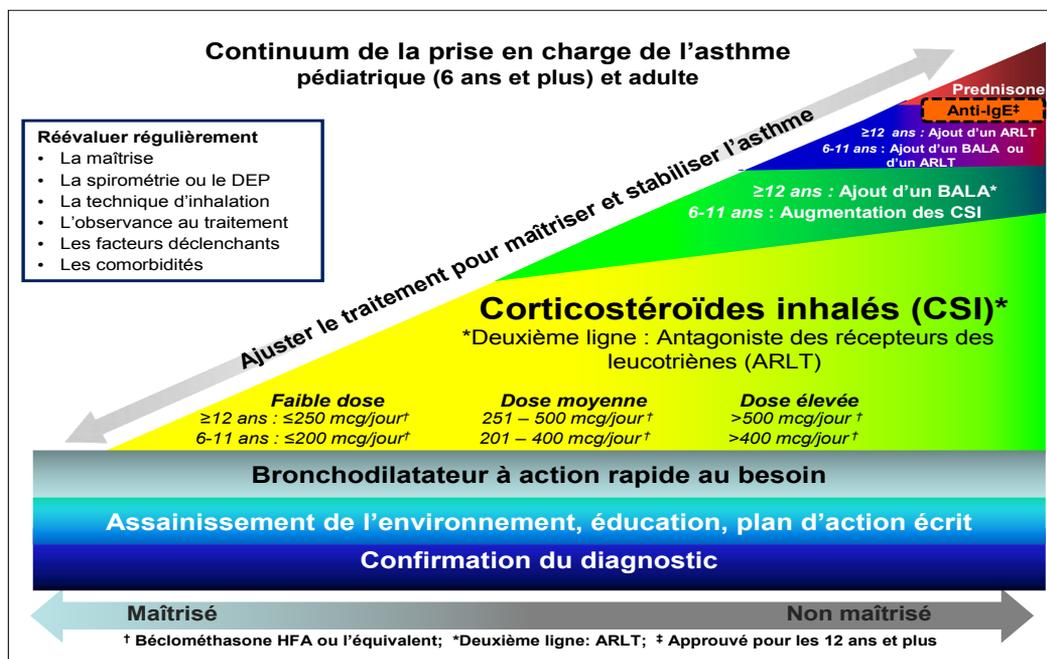
Le *Prevention of Early Asthma in kids*, publié en 2004, a démontré l'efficacité des CSI utilisés en continu dans le contrôle des symptômes chez les enfants en âge préscolaire, qui souffrent d'asthme persistant<sup>31</sup>. Cependant, on observe une détérioration de la maîtrise de l'asthme lors du retrait du CSI. Cette étude prétend qu'une perte de contrôle de l'asthme surviendrait avec l'interruption de l'administration du CSI.

Ainsi, bien que l'utilisation d'un CSI uniquement lors d'exacerbations (ex. : lors d'une infection virale) soit une pratique commune, il a été clairement démontré que cette thérapie est moins efficace, même chez les jeunes enfants souffrant d'épisodes de respiration sifflante<sup>25</sup>. Un traitement de maintenance à long terme avec un CSI à faible dose (de un à deux ans pour les enfants de plus de six ans et de trois à six mois pour les enfants d'âge préscolaire) est nécessaire avant d'envisager une interruption pure et simple<sup>13,25</sup>. Souvent, les symptômes réapparaissent lors du retrait des CSI, qui doivent alors être réinstaurés.

### Algorithmes de traitement

L'algorithme de traitement chez les enfants de six ans et plus selon la plus récente recommandation canadienne en 2010 est présenté dans la figure suivante :

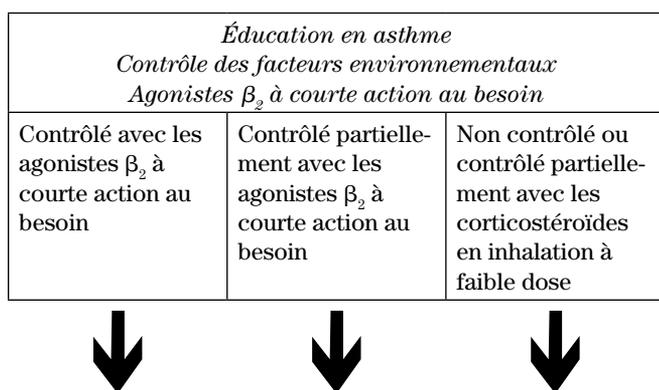
**Figure 1 :** *Algorithme de traitement pour les enfants de six ans et plus<sup>13</sup>*



Les recommandations canadiennes préconisent d'introduire les CSI à faible dose pour les enfants asthmatiques. Les ARLT peuvent être un traitement de remplacement des corticostéroïdes inhalés en monothérapie dans un cas d'asthme léger chez les enfants de plus de six ans<sup>13</sup>. Lors d'une perte du contrôle de l'asthme ou s'il y a une réponse sous-optimale, plusieurs raisons doivent être investiguées avant une augmentation de la dose du CSI, dont les suivantes : un diagnostic erroné, une inobservance au traitement, une mauvaise technique d'utilisation des dispositifs, la présence de comorbidités ou une exposition persistante à des allergènes<sup>13,25</sup>. S'il y a exclusion de ces facteurs, les recommandations canadiennes préconisent d'augmenter le CSI de la dose faible à modérée comme première option à envisager pour les enfants âgés de 6 à 11 ans. Par contre, pour les enfants à partir de l'âge de 12 ans, l'ajout d'un BALA devrait être privilégié, selon la posologie traditionnelle ou la posologie SMART; l'augmentation de la dose de CSI et l'ajout d'un ARLT constituent des options de deuxième et de troisième ligne. Le groupe GINA préconise également l'ajout d'un BALA lorsqu'une thérapie supplémentaire est indiquée, et un ARLT, seulement comme alternative à un BALA<sup>1</sup>.

Puisque les lignes directrices canadiennes n'ont pas encore émis d'algorithme de traitement clair pour les enfants de moins de six ans, les cliniciens peuvent se baser sur les recommandations internationales, qui pourraient les guider dans les étapes à suivre lors du traitement de l'asthme dans cette population. Ainsi, lorsqu'un CSI doit être instauré, le traitement doit débiter par une faible dose. Si l'asthme est partiellement ou n'est pas contrôlé, la dose de CSI doit être doublée. Les ARLT ne constituent qu'un traitement de remplacement des CSI<sup>2,3,14</sup>. Les BALA ne sont pas recommandés pour cette population<sup>2,14</sup>.

**Figure 2 :** Algorithme de traitement pour les enfants de six ans et moins<sup>2</sup>



Options des traitements de contrôle		
Continuer au besoin la thérapie avec les agonistes $\beta_2$ à courte action	Corticostéroïdes en inhalation à faible dose	Doubler la dose du corticostéroïde en inhalation à faible dose
	Antagonistes des récepteurs des leucotriènes	Corticostéroïde à faible dose plus antagoniste des récepteurs des leucotriènes

Figure tirée de : Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 Years and Younger, 2009, utilisée avec la permission du Global Initiative for Asthma, [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). (Référence 2)

### La comparaison entre les différents traitements de maintien

Les lignes directrices canadiennes, américaines et internationales recommandent toutes les CSI comme première option de traitement de maintien. Les ARLT et BALA constituent des options de remplacement. Par contre, en raison de la faible proportion de patients traités dont l'asthme est contrôlé, plusieurs études défendent l'idée d'augmenter l'utilisation des antagonistes des récepteurs des leucotriènes ou des BALA. Une étude observationnelle faite au Québec auprès d'enfants asthmatiques (âgés entre cinq et quinze ans) montre que le risque d'exacerbation est plus élevé parmi ceux qui reçoivent un CSI comparativement à ceux traités en monothérapie avec un ARLT (RR = 2,3; 95 % CI : 1,3 – 4,0)<sup>65</sup>. Les auteurs défendent leur conclusion en expliquant que l'étude a été effectuée dans un contexte de vie réelle, compte tenu de l'observance et des habitudes de prescription sous-optimales des CSI. Toutefois, plusieurs études démontrent l'infériorité des ARLT par rapport à la fluticasone dans leur capacité de contrôler l'asthme<sup>36,66</sup>. Par exemple, dans le *Pediatric Asthma Controller Trial*, 64,2 % des sujets voient leur asthme contrôlé avec la fluticasone en monothérapie comparativement à 52,5 % avec le montélukast en monothérapie ( $p = 0,004$ )<sup>32</sup>.

En 2010, Wang et coll. ont publié une étude qui démontre un meilleur rapport coût-efficacité de la fluticasone par rapport au montélukast<sup>67</sup>. En fait, le fluticasone a permis l'atteinte des résultats thérapeutiques chez les enfants souffrant d'asthme persistant d'intensité légère à modérée, les coûts directs liés aux soins étaient inférieurs de 430 \$ par rapport à ceux du montélukast ( $p < 0,01$ ) durant les 48 semaines de l'étude<sup>67</sup>.

En mars 2010, Lemanske et coll. ont publié une étude à répartition aléatoire, croisée, à double-aveugle sur la démarche à suivre lors d'une perte de contrôle de l'asthme chez les enfants prenant un CSI à faible dose comme traitement de maintien<sup>68</sup>. L'étude comptait 182 sujets âgés de six à dix-sept ans souffrant d'asthme

non contrôlé avec du fluticasone dosé à 100 mcg deux fois par jour. Les trois options thérapeutiques pour atteindre la maîtrise de la maladie étaient : augmentation de la dose du fluticasone à 250 mcg deux fois par jour; ajouter du formotérol dosé à 50 mcg au fluticasone dosé à 100 mcg, deux fois par jour; ajouter du montélukast dosé à 5 ou 10 mg une fois par jour au fluticasone dosé à 100 mcg deux fois par jour. Chaque patient était traité pendant 16 semaines avec chacun des traitements, pour un total de 48 semaines. Le critère principal d'évaluation était la réponse au traitement définie par le besoin de corticostéroïde oral en cas d'exacerbation, le nombre de jours de contrôle d'asthme et le VEMS. Pour les 157 sujets ayant participé à toutes les phases de l'étude, l'ajout d'un  $\beta_2$  agoniste à longue durée d'action était plus efficace pour atteindre le contrôle de l'asthme comparativement à l'ajout du montélukast au fluticasone (52 % contre 34 % ;  $p = 0,02$ ) ou comparativement à l'augmentation de la dose du fluticasone (54 % contre 32 % ;  $p = 0,004$ )<sup>68</sup>. Il est à noter que même si le BALA s'est avéré la meilleure option dans cette étude, le taux de réponse n'était que d'environ 50 % dans une population atteinte d'asthme léger à modéré; le taux de réponse était encore plus faible dans les deux autres groupes de traitement.

Ainsi, malgré le fait que les lignes directrices canadiennes recommandent l'augmentation de la dose des CSI de faible à modérée comme première étape lors d'une perte de contrôle de l'asthme chez les enfants de six ans et plus, certaines études appuient plutôt le recours à d'autres solutions thérapeutiques<sup>13</sup>. Lors de la gestion de l'asthme non contrôlé, on préconise l'individualisation des ces options thérapeutiques de remplacement selon les caractéristiques du patient et une gestion des risques en fonction des bienfaits obtenus.

### Options thérapeutiques futures

Une récente revue Cochrane a fait ressortir l'efficacité de l'immunothérapie dans le traitement de l'asthme<sup>69</sup>. Cette pratique implique l'injection sous-cutanée d'allergènes spécifiques à des doses croissantes afin de produire une désensibilisation aux allergènes qui peuvent causer une exacerbation des symptômes de l'asthme. Plus de la moitié des articles recensés dans cette revue portaient sur une population pédiatrique, variant de 3 à 18 ans. Les auteurs ont déterminé que l'immunothérapie permettait une amélioration des symptômes d'asthme, une diminution de la fréquence d'utilisation des médicaments et une amélioration de l'hyperactivité bronchique. Les auteurs recommandent cette option pour les patients dont les symptômes cliniques à un allergène sont significativement négatifs mais pour qui le recours à ce réactogène ne peut être évité. Par contre, ce traitement demeure controversé compte tenu du risque élevé de réactions allergiques graves et de l'absence d'information sur l'ampleur de son efficacité lorsqu'il est comparé aux traitements conventionnels.

L'omalizumab, un anticorps qui neutralise directement les IgE impliqués dans la pathogénèse de l'asthme allergique, est indiqué seulement en cas d'asthme persistant modéré à grave en présence d'une allergie aux pneumallergènes. Le patient doit également avoir eu une réponse négative aux traitements à base de CSI administrés de façon optimale<sup>70</sup>. Une revue des études récentes portant sur l'omalizumab a relevé l'utilité de cet anti-IgE dans la diminution du nombre de crises d'asthme et l'espace-ment de la fréquence d'utilisation des médicaments de secours par les adolescents et les adultes, pour qui une dose de 0,016 mg/kg/UL/mL chaque deux à quatre semaines suffisait<sup>71</sup>. Cette dose est calculée selon le poids du patient et le niveau d'IgE dans le sang. L'omalizumab permet de réduire la dose des CSI sans risque de rechute et il présente peu d'effets indésirables comparativement au placebo. Dans une autre étude à répartition aléatoire contre placebo d'une durée de 60 semaines portant sur 419 patients âgés de 6 à 20 ans, l'omalizumab a significativement réduit le nombre de jours pendant lesquels les patients avaient des symptômes d'asthme et la proportion de patients ayant souffert d'une exacerbation ou de symptômes plus importants<sup>72</sup>. Par contre, l'analyse de coût-efficacité n'a pas été concluante. Les meilleurs résultats ont été observés dans la population de patients atteints d'asthme aigu et parmi les patients qui avaient été exposés et sensibilisés aux allergènes de cafards. À la suite de ces observations, il serait possible de déterminer des critères de sélection permettant de cibler les patients associés à une plus grande probabilité de réponse au traitement. Les effets secondaires de l'omalizumab sont mineurs et les plus fréquemment rapportés comprennent des réactions au site d'injection, des infections virales, des infections des voies respiratoires (sinusite, pharyngite) et des céphalées<sup>71</sup>. Comme c'est le cas avec n'importe quelle protéine, des réactions allergiques locales ou générales sont possibles. Dans les études cliniques, la fréquence de réaction allergique (y compris de type anaphylactique) était inférieure à 0,1 % tant parmi les patients traités avec l'omalizumab que parmi les sujets témoins<sup>71</sup>. L'omalizumab étant un nouvel agent, des inquiétudes relatives à ses effets secondaires potentiels lors d'une utilisation à plus long terme ont été soulevées. Ces inquiétudes portaient notamment sur une augmentation du risque de cancer et d'accidents cardiovasculaires et cérébrovasculaires après des études menées auprès de patients de 12 ans et plus. Aucun lien de causalité n'a pu être établi, mais le risque potentiel ne peut être négligé, surtout lors de l'administration de l'omalizumab à des enfants<sup>71,73</sup>. Il manque donc des données d'efficacité (portant surtout sur les enfants de moins de 12 ans) et d'innocuité permettant de déterminer adéquatement les bienfaits de l'omalizumab.

## Conclusion

L'asthme est la maladie chronique la plus fréquente chez les enfants. C'est un problème de santé complexe, qui nécessite une collaboration étroite du patient et de son entourage avec l'équipe soignante. Compte tenu des particularités propres à la pédiatrie, il est difficile d'avoir des lignes directrices concordantes entre les différents organismes experts dans le domaine. Malgré ces discordances, il y a unanimité pour affirmer que les corticostéroïdes inhalés demeurent la pierre angulaire du traitement de contrôle de l'asthme. Cependant, les lignes directrices diffèrent sur les critères de base déterminant le début de l'administration d'un CSI et la dose initiale. Contrairement à la pharmacothérapie adulte, pour les enfants de moins de 12 ans, une augmentation de la dose des CSI, c'est-à-dire le passage d'une dose faible à modérée, doit être éprouvée avant l'ajout d'une thérapie supplémentaire lors d'une perte de contrôle de l'asthme. Pour les enfants de 12 ans et plus, l'ajout d'un BALA à un CSI à faible dose est recommandé<sup>2,3,13</sup>. Pour les enfants d'âge préscolaire, on peut envisager l'administration de l'un des ARLT comme traitement de substitution si les parents désirent éviter le recours à un CSI, même si aucune étude n'a démontré leur supériorité par rapport aux CSI; les BALA ne doivent pas être utilisés pour cette population<sup>2,3,14</sup>.

L'instruction des patients, la remise d'un plan d'action écrit et un suivi adéquat peuvent tous contribuer à la réussite du contrôle de l'asthme chez l'enfant. Le rôle du pharmacien dans l'information des parents sur la maladie et les médicaments est crucial afin d'optimiser le contrôle de l'asthme, en collaboration avec les médecins, les inhalothérapeutes, les infirmières et les autres professionnels de la santé concernés.

Pour toute correspondance :

Thanh-Thao Ngo  
Département de pharmacie  
Hôpital de Montréal pour enfants affilié au  
Centre universitaire de santé McGill  
2300, rue Tupper  
Montréal (Québec) H3H 1P3  
Téléphone : 514 412-4400, poste 22280  
Télécopieur : 514 412-4361  
Courriel : thanh-thao.ngo@muhc.mcgill.ca

## Références

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Pocket Guide For Asthma Management and Prevention (for adults and children older than 5 years). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, A Pocket Guide for Physicians and Nurses Update 2010. [en ligne] <http://www.ginasthma.com/GuidelinesResources.asp> (site visité le 18 avril 2011).
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for the diagnosis and management of Asthma in Children 5 years and younger. Global Initiative for Asthma. 2009. [en ligne]. <http://www.ginasthma.org/guidelines-global-strategy-for-the-diagnosis.html> (site visité le 18 avril 2011).
3. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR 3): Guidelines for the Diagnosis and Management of asthma. US Department of Health and Human Services National Institutes of Health. 2007. [en ligne]. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf> (site visité le 30 mai 2011).
4. Anonyme. La vie et le souffle: les maladies respiratoires au Canada, Asthme. Agence de la santé publique du Canada. [en ligne]. <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/2007/lbrdc-vsmrc/asthme-asthma-fra.php#t51> (site visité le 18 avril 2011).
5. Vital And Health Statistics, Summary Health Statistics for U.S Children : National Health Interview Survey, 2009. U.S Department of Health and Human Services 2010. [en ligne] [www.cdc.gov/nchs/data/series/sr\\_10/sr10\\_247.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_10/sr10_247.pdf) (site visité le 18 avril 2011).
6. Thomas EM. Recent trends in upper respiratory infections, ear infections and asthma among young Canadian children. Statistique Canada. [en ligne]. [www.statcan.gc.ca/pub/82-003-x/2010004/article/11364-eng.pdf](http://www.statcan.gc.ca/pub/82-003-x/2010004/article/11364-eng.pdf) (site visité le 18 avril 2011).
7. Kelly WH, Sorkness CA. Asthma. Dans : Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach. 7<sup>e</sup> éd. New York McGraw Hill Medical ; 2008. p. 463-93.
8. Boyce JA. Mast cells: beyond IgE. J Allergy Clin Immunol 2003;11:24-32.
9. Galli SJ, Kalesnikoff J, Grimbaldston MA, Piliponsky AM, Williams CM, Tsai M. Mast cells as «tunable» effector and immunoregulatory cells: recent advances. Annu Rev Immunol 2005;23:749-86.
10. Robinson DS. The role of the mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle? J Allergy Clin Immunol 2004;114:58-65.
11. Kay AB. Allergy and allergic diseases: First of two parts. N Engl J Med 2001;344:30-7.
12. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma: From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1720-45.
13. Loughheed MD, Lemièrre C, Dell SD, Ducharme FM, Fitzgerald JM, Leigh R et coll. Canadian Thoracic Society Asthma Management Continuum – 2010 Consensus Summary for children six years of age and over, and adults. Can Respir J 2010;17:15-24.
14. Kovesi, Schuh S, Spier S, Bérubé D, Carr S, Watson W et coll. Achieving control of asthma in preschoolers. CMAJ 2010;182:E172-82.
15. Henderson J, Granel R, Heron J, Sherriff A, Simpson A, Woodcock A et coll. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. Thorax 2008;63:974-80.
16. Spycher BD, Silverman M, Brooke AM, Minder CE, Kuehni CE. Distinguishing phenotypes of childhood wheeze and cough using latent class analysis. Eur Respir J 2008;31:974-81.
17. Carlsen KC, Carlsen KH. Pharmaceutical treatment strategies for childhood asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2008;8:168-76.
18. Martinez FD. Managing childhood asthma: challenge of preventing exacerbations. Pediatrics 2009;123(suppl. 3):S146-50.
19. Watson W, Ahmet A. Asthma in preschool Children. Pediatr Child Health 2009;14(suppl. SB):3-5.
20. Lee KK, Hegele RG, Manfreda J, Wooldrage K, Becker AB, Ferguson AC et coll. Relationship of early childhood viral exposures to respiratory symptoms, onset of possible asthma and atopy in high risk children: The Canadian Asthma Primary Prevention Study. Pediatr Pulmonol 2007;42:290-7.
21. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE et coll. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:667-72.
22. Wu P, Dupont WD, Griffin MR, Carroll KN, Mitchel EF, Gebretsadik T, et coll. Evidence of a causal role of winter virus infection during infancy in early childhood asthma. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:1123-9.
23. Ahluwalia SK, Matsui EC. The indoor environment and its effects on childhood asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011;11:137-43.
24. Illi S, Von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Gruber C, Wahn U et coll. Perennial allergen sensitization early in life and chronic. Lancet 2006;368:763-70.
25. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. Thorax 2004;59:94-9.
26. Zemek RL, Bhogal SK, Ducharme FM. Systematic review of randomized controlled trials examining written action plans in children: What is the plan? Arch Pediatr Adolesc Med 2008;162:157-63.
27. Teach SJ, Crain EF, Quint DM, Hylan ML, Joseph JG. Improved asthma outcomes in a high-morbidity pediatric population: results of an emergency department-based randomized clinical trial. Arch Pediatr Adolesc Med 2006;160:535-41.
28. Ducharme FM, Zemek RL, Chalut D, McGillivray D, Noya FJ, Resendes S et coll. Written action plan in pediatric emergency room improves asthma prescribing, adherence, and control. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:195-203.
29. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. N Engl J Med 2006;354:1998-2005.
30. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szefer SJ et coll. Long-Term Inhaled Corticosteroids in preschool children at high risk for Asthma. N Engl J Med 2006;354:1985-97.
31. Guilbert TW, Morgan WJ, Krawiec M, Lemanske RF, Jr., Sorkness C, Szefer SJ et coll. The Prevention of Early Asthma in Kids study: Design, rationale and methods for the Childhood Asthma Research and Education network. Control Clin Trials 2004;25:286-310.
32. Sorkness CA, Lemanske RF Jr., Mauger DT, Boehmer SJ, Chinchilli VM, Martinez FD et coll. Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: The Pediatric Asthma Controller Trial. J Allergy Clin Immunol 2007;119:64-72.
33. Szefer S, Weiss S, Tonascia J, Adkinson NF, Bender B, Cherniack R et coll. Long-term effects of budesonide or Nedocromil in Children with Asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. N Engl J Med 2000;343:1054-62.
34. Gentile DA, Skoner D. New Asthma drugs: small molecule inhaled corticosteroids. Curr Opin Pharmacol 2010;10:260-5.
35. Petrisko MA, Skoner JD, Skoner DP. Safety and efficacy of inhaled corticosteroids (ICS) in children with asthma. J Asthma 2008;45:1-9.

36. Pedersen S, Warner J, Wahn U, Staab D, Le Bourgeois M, Van Essen-Zandvilet E et coll. Pediatric Study Group: Growth, systemic safety, and efficacy during 1 year of asthma treatment with different beclomethasone dipropionate formulations: an open-label, randomized comparison of extrafine and conventional aerosols in children. *Pediatrics* 2002 ;109(6):e92. [en ligne]. <http://pediatrics.aappublications.org/content/109/6/e92.full.html> (site consulté le 30 mai 2011).
37. «Alvesco». Dans : L'Association des pharmaciens du Canada. e-cps, Ottawa (ON) : Association des pharmaciens du Canada; c2011. [en ligne] <http://www.e-cps.ca> (site visité le 30 mai 2011).
38. Gelfand EW, Georgitis JW, Noonan M, Ruff ME. Once-daily ciclesonide in children: efficacy and safety in asthma. *J Pediatr* 2006;148:377-83.
39. Pedersen S, Englestat R, Weber HJ, Hirsch S, Barkai L, Emeryk A et coll. Efficacy and safety of ciclesonide once daily and fluticasone propionate twice daily in children with asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2009;22:214-20.
40. Kelly HW. Comparison of inhaled corticosteroids : an update. *Ann Pharmacother* 2009;43:519-27.
41. Merck & Co., Inc. Monographie du mometasone furoate (Asmanex Twisthaler). Whitehouse Station, NJ. Février 2009.
42. Navaratnam P, Friedman HS, Urdaneta E. Treatment with inhaled mometasone furoate Reduces Short-Acting 2 agonist claims and increases adherence compared to fluticasone propionate in asthma Patients. *Value In Health* 2011;14:339-46.
43. Affrime MB, Cuss F, Padhi D, Wirth M, Pai S, Clement RP et coll. Bioavailability and metabolism of mometasone furoate following administration by metered-dose and dry-powder inhalers in healthy human volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000;40:1227-36.
44. Henry M. Mometasone furoate in children with mild to moderate persistent asthma: a review of the evidence. *Pediatr Drugs* 2010;12:213-21.
45. Zeidler M, Corren J, Tashkin DP. Brief review: use of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler in the treatment of asthma. *Curr Medical Res Opin* 2010;26:1295-305.
46. Berger WE, Milgrom H, Chervinsky P, Noonan M, Weinstein SF, Lutsky BN et coll. Effects of treatment with mometasone furoate dry powder inhaler in children with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:672-80.
47. Meltzer EO, Baena-Cagnani CE, Chervinsky P, Stewart II GE, Bronsky EA, Lutsky BN. Once-daily mometasone furoate administered by dry powder inhaler for the treatment of children with persistent asthma. *Pediatr Asthma, Allergy Immunol* 2007;20:67-81.
48. Noonan M, Leflein J, Corren J, Staudinger H. Long-term safety of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler in children: Results of an open-label study comparing mometasone furoate with beclomethasone dipropionate in children with persistent asthma. *BMC Pediatr* 2009;9:43.
49. Becker A, Lemièrre C, Bérubé D, Boulet LP, Ducharme FM, Fitzgerald M. et coll. Summary of recommendations from the Canadian Asthma Consensus Guidelines, 2003. *CMAJ*;13:S1-S55
50. Hanania NA, Wittman R, Kesten S, Chapman KR. Medical personnel's knowledge of and ability to use inhaling devices. Metered-dose inhalers, spacing chambers, and breath-actuated dry powder inhalers. *Chest* 1994;105:111-16.
51. «Zafirlukast (Accolate) ». Dans : L'Association des pharmaciens du Canada. e-cps, Ottawa (ON) : Association des pharmaciens du Canada; c2011. [en ligne] <http://www.e-cps.ca> (site visité le 30 mai 2011).
52. « Montélukast (Singulair) ». Dans : L'Association des pharmaciens du Canada. e-cps, Ottawa (ON) : Association des pharmaciens du Canada; c2011. [en ligne] <http://www.e-cps.ca> (site visité le 30 mai 2011).
53. Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Long-acting beta2-agonists *versus* anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003137.
54. Johnston NW, Mandhane PJ, Dai J, Duncan JM, Green JM, Lamber K et coll. Attenuation of the september epidemic of asthma exacerbation in children : a randomized, controlled trial of montélukast added to usual therapy. *Pediatrics* 2007;120:e702-12.
55. Silver HS, Blanchette CM, Kamble S, Petersen H, Letter MA, Meddis D et coll. Relationship between short-acting 2-adrenergic agonist use and health costs. *Am J Manag Care* 2011;17:19-27.
56. « Salmétérol/Fluticasone (Advair/Advair Diskus) ». Dans : L'Association des pharmaciens du Canada. e-cps, Ottawa (ON) : Association des pharmaciens du Canada; c2011. [en ligne] <http://www.e-cps.ca> (site visité le 30 mai 2011).
57. « Formotérol/Budésonide (Symbicort Turbuhaler) ». Dans : L'Association des pharmaciens du Canada. e-cps, Ottawa (ON) : Association des pharmaciens du Canada; c2011. [en ligne] <http://www.e-cps.ca> (site visité le 30 mai 2011).
58. « Formotérol (Oxeze Turbuhaler) ». Dans : L'Association des pharmaciens du Canada. e-cps, Ottawa (ON) : Association des pharmaciens du Canada; c2011. [en ligne] <http://www.e-cps.ca> (site visité le 30 mai 2011).
59. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM, the SMART Study Group. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual Pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129:15-26.
60. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: Effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med* 2006;144:904-12.
61. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber *versus* nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: A systematic review with meta-analysis. *J Pediatr* 2004;145:172-7.
62. Delgado A, Chou KJ, Silver EJ, Crain EF. Nebulizers vs metered-dose inhalers with spacers for bronchodilator therapy to treat wheezing in children aged 2 to 24 months in a pediatric emergency department. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:76-80.
63. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard P, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y et coll. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 2005;171:129-36.
64. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, Boehmer SJ, Lemanske RF Jr., Mauder DT et coll. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA) : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:650-7.
65. Blais L, Kettani FZ, Lemièrre C, Beauchesne MF, Perreault S, Elftouh N et coll. Inhaled corticosteroids vs. leukotriene-receptor antagonists and asthma exacerbations in children. *Respir Med* 2011;105:846-55.
66. Zeiger RS, Szefer SJ, Phillips BR, Schatz M, Martinez FD, Chinchilli VM et coll. Response profiles to fluticasone and montélukast in mild-to-moderate persistent childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:45-52.
67. Wang L, Hollenbeak CS, Mauder DT, Zeiger RS, Paul IM, Sorkness CA et coll. Cost-effectiveness analysis of fluticasone *versus* montélukast in children with mild-to-moderate persistent asthma in the Pediatric Asthma Controller Trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:161-6.
68. Lemanske RF Jr., Mauder DT, Sorkness CA, Jackson DJ, Boehmer SJ, Martinez FD et coll. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *N Engl J Med* 2010;362:975-85.
69. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy in asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 8: CD001186.
70. « Omalizumab (Xolair) ». Dans : L'Association des pharmaciens du Canada. e-cps, Ottawa (ON) : Association des pharmaciens du Canada; c2011. [en ligne] <http://www.e-cps.ca> (site visité le 30 mai 2011).
71. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: A Systematic Review. *Chest* 2011;139:28-35.
72. Walker S. Omalizumab reduces frequency of asthma exacerbations in children. *J Pediatr* 2011;159:512-3.
73. FDA. Omalizumab (marketed as Xolair) – early communication about an ongoing safety review. 2009. [En ligne]: [www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm172406.htm](http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm172406.htm). (site visité le 5 octobre 2011).

## Abstract

**Objectives:** To discuss new developments in the management of pediatric asthma since 2003 and to provide an update of maintenance treatments and recommended treatments in the case of an acute exacerbation.

**Data source:** A literature search for the period 2003–2011 was done using Pubmed with the following key words: pediatric asthma, treatment, inhaled corticosteroids, leukotriene receptor antagonists, ciclesonide, mometasone furoate, omalizumab, long-acting beta-2 agonist. Secondary and tertiary references were also consulted to complete the search.

**Data analysis:** Compliance, asthma education provided to patients, and active participation of the child in his or her written action plan can all contribute to the control of asthma. Current Canadian, American, and international recommendations state that the pediatric population should be divided into sub-groups according to age. Nonetheless, there is some divergence in these various recommendations. Inhaled corticosteroids still remain first-line treatment. Canadian guidelines recommend leukotriene receptor antagonists as an alternative to inhaled corticosteroids. Long-acting beta-2 agonists are recommended as add-on agents to inhaled corticosteroids.

**Conclusion:** In collaboration with members of the treating team, the pharmacist can contribute to the control of asthma in pediatrics by educating patients about the disease and participating in follow-up.

**Key words :** Pediatric asthma, inhaled corticosteroids, leukotriene receptor antagonists, ciclesonide, mometasone furoate, omalizumab, long-acting beta-2 agonist.