**BUDESONIDE PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : adrénergiques et autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes (code ATC : R03AK07 ; R : système respiratoire).

***Mécanismes d'action et propriétés pharmacodynamiques :***

Budésonide/formotérol contient 2 principes actifs de mécanisme d'action différent (formotérol et budésonide) exerçant un effet additif sur la diminution des exacerbations d'asthme.

Les propriétés spécifiques du budésonide et du formotérol permettent à l'association d'être utilisée dans l'asthme soit, à la fois en traitement continu de fond et « à la demande » pour soulager les symptômes d'asthme (Budésonide/formotérol Turbuhaler 100/6 µg/dose et 200/6 µg/dose), soit seulement pour le traitement continu de fond (Budésonide/formotérol Turbuhaler 100/6 µg/dose, 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose).

*Budésonide :*

Le budésonide est un glucocorticoïde qui, lorsqu'il est inhalé, exerce un effet anti-inflammatoire dose-dépendant au niveau des voies aériennes, résultant en une diminution des symptômes et des exacerbations d'asthme. Le budésonide par voie inhalée a moins d'effets indésirables sévères que les corticoïdes administrés par voie générale. Le mécanisme d'action exact à l'origine de l'effet anti-inflammatoire exercé par les glucocorticoïdes n'est pas connu.

*Formotérol :*

Le formotérol est un agoniste sélectif des récepteurs bêta-2-adrénergiques qui, lorsqu'il est inhalé, entraîne une relaxation rapide et de longue durée des muscles lisses bronchiques chez les patients présentant une bronchoconstriction réversible. L'effet bronchodilatateur est dose-dépendant et se produit dans les 1 à 3 minutes. La durée de l'effet après administration d'une dose unique persiste pendant au moins 12 heures.

*Budésonide/formotérol Turbuhaler :*

* Asthme :
	+ Efficacité clinique de Budésonide/formotérol en traitement continu de fond de l'asthme :
	Au cours des essais cliniques réalisés chez l'adulte, il a été mis en évidence une amélioration du contrôle de l'asthme et de la fonction respiratoire, et une réduction des exacerbations lorsque le formotérol était ajouté au traitement par le budésonide.
	Dans deux études de 12 semaines, l'effet de Budésonide/formotérol sur la fonction respiratoire était comparable à celui d'un traitement associant budésonide et formotérol, administrés séparément, et supérieur à celui d'un traitement par budésonide seul. Dans tous les groupes de patients comparés, un bêta-2-mimétique courte durée d'action était utilisé à la demande. Il n'a pas été observé d'épuisement de l'effet thérapeutique du traitement au cours du temps.
	Dans une étude pédiatrique de 12 semaines, 85 enfants âgés de 6 à 11 ans ont reçu un traitement continu de fond par Budésonide/formotérol (2 inhalations de Budésonide/formotérol 100/6 µg/dose deux fois par jour) et en cas de besoin, par un bêta-2-mimétique courte durée d'action. La fonction respiratoire a été améliorée et le traitement a été bien toléré en comparaison à un traitement par Pulmicort Turbuhaler à doses équivalentes.
	+ Efficacité clinique de Budésonide/formotérol utilisé à la fois en traitement continu de fond et en cas de besoin pour soulager les symptômes aigus d'asthme (dosages 100/6 µg/dose et 200/6 µg/dose) :
	Un total de 12 076 patients asthmatiques a été inclus dans 5 études cliniques d'efficacité et de tolérance, en double aveugle, pendant 6 à 12 mois (4447 ont été randomisés et ont reçu Budésonide/formotérol en traitement de fond et de la crise). Pour être inclus, les patients devaient être symptomatiques malgré l'utilisation de glucocorticoïdes inhalés.
	Comparativement aux autres traitements, dans les 5 études, Budésonide/formotérol , administré en traitement de fond et « à la demande » pour soulager les symptômes d'asthme, a significativement réduit le nombre d'exacerbations sévères d'un point de vue statistique et clinique. Les traitements comparateurs étaient, entre autres : Budésonide/formotérol en traitement de fond à une dose plus élevée avec la terbutaline comme traitement de secours (étude 735) et Budésonide/formotérol à la même dose, avec formotérol ou terbutaline comme traitement de secours (étude 734) ; voir tableau 1. Dans l'étude 735, la fonction respiratoire, le contrôle des symptômes et l'utilisation du traitement de la crise étaient similaires dans tous les groupes de traitement. Dans l'étude 734, les symptômes et la consommation de médicaments de « secours » étaient réduits, la fonction respiratoire améliorée, pour le schéma Budésonide/formotérol utilisé à la fois en traitement continu de fond et « à la demande » pour soulager les symptômes d'asthme, par rapport aux deux traitements de comparaison. Sur les 5 études regroupées, les patients recevant Budésonide/formotérol à la fois en traitement continu de fond et pour soulager les symptômes n'ont pas consommé de médicaments de secours sur en moyenne 57 % du temps de traitement. Il n'y a eu aucun signe de développement de tachyphylaxie au cours du temps.

|  |
| --- |
| Tableau 1 : Récapitulatif des exacerbations sévères au cours des études cliniques  |
| Traitements  | N  | Exacerbations sévères(a)  |
| Nb d'exacerbations  | Exacerbations/patient-année  |
| Étude 735 (6 mois)  |
| S(1) 200/6 µg 2 fois/j+ S(1) 200/6 µg à la demande  | 1103  | 125  | 0,23(b)  |
| S(1) 400/12 µg 2 fois/j+ Ter(2) 0,4 mg à la demande  | 1099  | 173  | 0,32  |
| Salm(3)/Flu(4) 2 × 25/125 µg 2 fois/j + Ter(2) 0,4 mg à la demande  | 1119  | 208  | 0,38  |
| Étude 734 (12 mois)  |
| S(1) 200/6 µg 2 fois/j+ S(1) 200/6 µg à la demande  | 1107  | 194  | 0,19(b)  |
| S(1) 200/6 µg 2 fois/j+ For(5) 6 µg à la demande  | 1137  | 296  | 0,29  |
| S(1) 200/6 µg 2 fois/j+ Ter(2) 0,4 mg à la demande  | 1138  | 377  | 0,37  |

* + (a)  Définies comme hospitalisation/recours aux services d'urgences ou traitement par glucocorticoïdes oraux.

	(b)  La réduction du taux d'exacerbations est statistiquement significative (p < 0,01) pour les deux comparaisons.

	(1)  Budésonide/formotérol .

	(2)  Terbutaline.

	(3)  Salmétérol.

	(4)  Fluticasone.

	(5)  Formotérol.
	Dans 2 autres études réalisées chez des patients présentant une crise d'asthme aiguë, Budésonide/formotérol a montré un soulagement rapide et efficace de la bronchoconstriction similaire au salbutamol et au formotérol.
* Bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO) [Budésonide/formotérol 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose] :
Deux études cliniques de 12 mois ont évalué l'effet sur la fonction ventilatoire et sur la survenue d'exacerbations (définies dans les études comme les épisodes de corticothérapie orale, et/ou d'antibiothérapie, et/ou d'hospitalisation) chez des patients présentant une BPCO sévère. La valeur médiane du VEMS à l'inclusion était de 36 % de la valeur théorique.
Le taux d'exacerbations (telles que définies précédemment) pendant l'année était significativement réduit dans le groupe traité par Budésonide/formotérol par rapport aux groupes recevant formotérol seul ou placebo (taux moyen pendant l'année : 1,4 par rapport à 1,8-1,9 dans les groupes placebo et formotérol seul respectivement).
Le nombre moyen de jours sous corticoïdes oraux par patient au cours des 12 mois était légèrement réduit dans le groupe Budésonide/formotérol (7-8 jours/patients/an par rapport à, respectivement, 11-12 et 9-12 jours dans les groupes placebo et formotérol).
En ce qui concerne les paramètres de la fonction ventilatoire tels que le VEMS, il n'a pas été mis en évidence d'effet supérieur dans le groupe Budésonide/formotérol par rapport au groupe recevant le formotérol seul.