

ETUDE OBSERVATIONNELLE QUANTIFIANT EN VIE REELLE L'APPORT DU MONTELUKAST 4 MG CHEZ LE NOURRISSON AGE DE 6 A 24 MOIS : METHODOLOGIE D'UNE ETUDE SUR L'EGB

Manon Belhassen (MSc)^{1,2}, Marine Ginoux (MSc)¹, Valérie Laigle (PharmD)², Thierry Souchet (MD)², Céline Chanut-Vogel (PharmD)², Liliane Lamezec (MD)², Jacques de Blic (MD)³, Jacques Brouard (MD, PHD)⁴, Brigitte Fauroux (MD, PhD)⁵, Gérard de Pouvourville (MD, PhD)⁶, Laurent Laforest (MD, PhD)¹, Eric Van Ganse (MD, PhD)^{1,7}

¹ Université Claude Bernard-UMR 5558 CNRS, Lyon France

⁴ Hôpital Universitaire pédiatrique Caen

⁶ ESSEC Paris

² MSD France, Paris France

⁵ Hôpital Universitaire pédiatrique Trousseau Paris

⁷ Service de Pneumologie, Hôpital Universitaire Croix Rousse, Lyon France

³ Hôpital Universitaire pédiatrique Necker Paris

CONTEXTE :

Montelukast 4mg (MTL-4) est indiqué en traitement additif des corticoïdes inhalés chez les patients de 6 à 24 mois présentant un asthme persistant, léger à modéré, insuffisamment contrôlé par corticothérapie inhalée (CI), et chez qui les β_2 agonistes à action immédiate et de courte durée d'action (BACDA), administrés à la demande, n'apportent pas un contrôle suffisant de l'asthme. En France, MTL-4 a été mis à disposition des médecins et des patients en mars 2010.

Les Autorités françaises ont demandé une étude d'efficacité en conditions réelles d'utilisation du MTL-4 chez les nourrissons (6 à 24 mois), comparativement aux recommandations existantes. Le SNIIR-AM enregistre de manière exhaustive l'utilisation des ressources médicales de l'ensemble de la population française, soit 65,4 millions de personnes. Comme la grande majorité des nourrissons exposés au MTL-4 depuis 2010 (soit environ 78 000 nourrissons âgés de 6 à 24 mois) sont présents dans le SNIIR-AM, cette base de données peut être une source utile pour tester l'efficacité de cette nouvelle thérapie en conditions réelles d'utilisation.

Avant de procéder à une étude sur le SNIIR-AM, a été testé la faisabilité sur un échantillon représentatif au 1/97ème de l'ensemble des données, l'EGB : l'Échantillon Généraliste de Bénéficiaires.

Les objectifs de l'étude de faisabilité EGB étaient de :

1. Valider l'identification des enfants asthmatiques et les critères de jugement (perte de contrôle de l'asthme et exacerbation)
2. Evaluer la fréquence de l'exposition à MTL-4 et aux CI, et la fréquence des critères de jugement
3. Evaluer la puissance statistique pour la comparaison des deux groupes
4. Evaluer la temporalité des événements
5. Tester la faisabilité de l'appariement sur des variables prédéfinies

MATÉRIELS ET MÉTHODES :

Les critères d'inclusion de la cohorte sont :

Enfants supposés asthmatiques avec au moins 2 dispensations consécutives de traitements respiratoires (code R03 classification ATC), à compter du 8 mars 2010 (mise à disposition de MTL-4 granulés). Ces 2 dispensations de R03 doivent être espacées d'au moins 8 jours et d'au plus 91 jours. Les enfants doivent être âgés de 6 à 24 mois lors de la première dispensation de traitement respiratoire (R03) de sélection.

ET

Présentant dans les 6 mois suivant la première dispensation d'inclusion une exacerbation initiale repérée par un des critères suivants : recours à un corticoïde oral, augmentation du dosage en CI, passage à un C nébulisé, recours à un BACDA en renforcement d'un traitement existant ou par une hospitalisation pour asthme. La date de cette exacerbation initiale a été considérée comme la date index (T_0).

ET

Pour lesquels au moins 6 mois de données de suivi sont disponibles dans la base, à partir de l'exacerbation initiale (T_0).

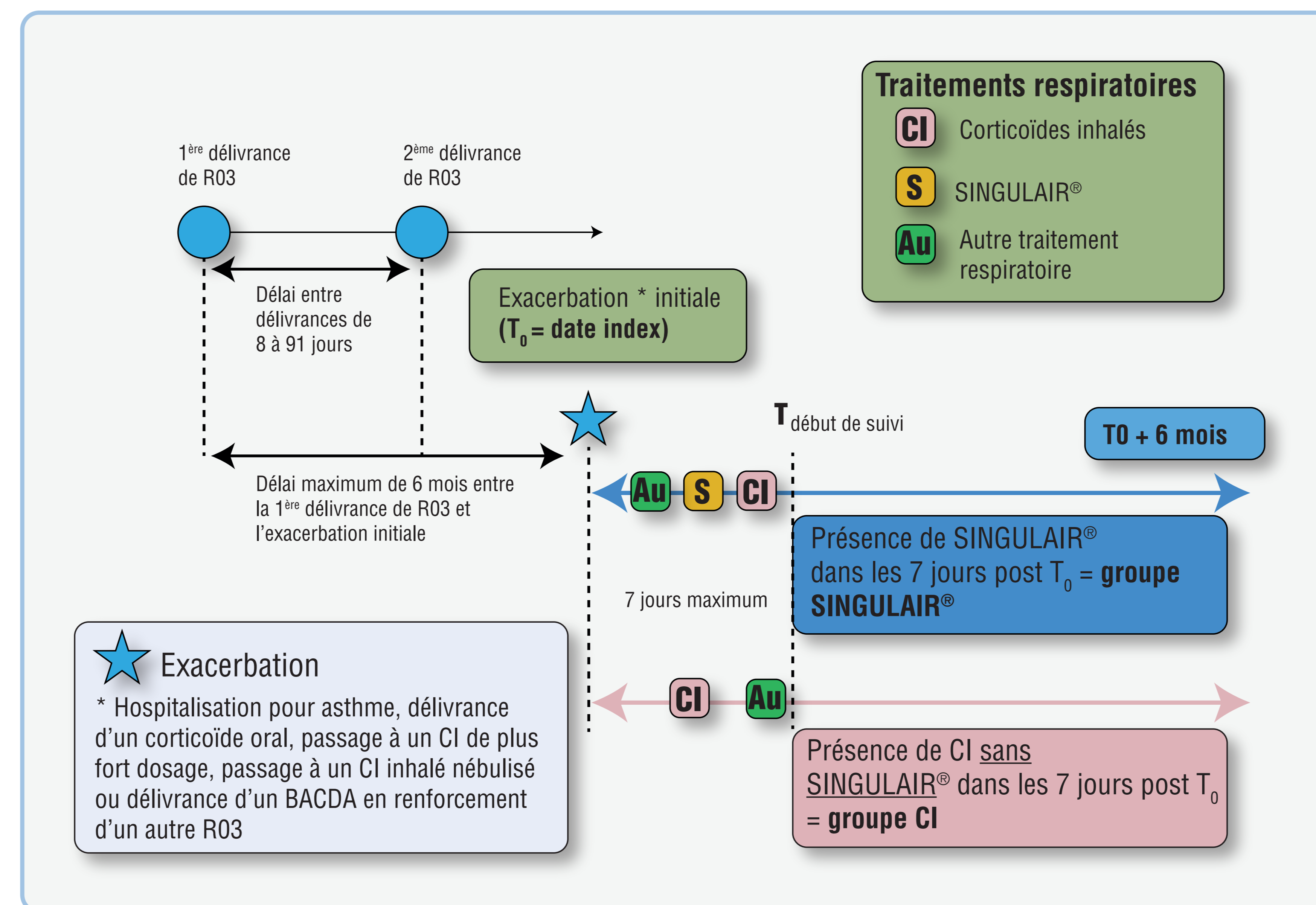


Figure 1 : Design général de l'étude

RÉSULTATS :

L'étude pilote a inclus 1 149 enfants avec un diagnostic potentiel d'asthme et répondant aux critères d'inclusion (âge moyen : 13 mois, 64% de garçons). Parmi eux, 51 et 768 ont respectivement été inclus dans les groupes MTL-4 and CI.

ENFANTS ÂGÉS DE 6 À 24 MOIS	EFFECTIF	POURCENTAGE
Avec 2 dispensations de traitements respiratoires (R03) entre le 8 mars 2010 et le 31 décembre 2011	1 790	100 %
et ayant une exacerbation (T_0)	1 614	90%
avec un suivi de plus de 6 mois à partir de T_0	1149	71%

Tableau 1 : critères d'inclusion.

ENFANTS NON RETENUS DANS L'ANALYSE :

1 176 enfants n'ont pas été inclus dans l'analyse car ils ne présentaient pas de marqueur d'exacerbation initiale au cours de l'intervalle défini. De plus, 465 enfants ne disposant pas de 6 mois de suivi dans la base après la première exacerbation n'ont pas été inclus dans l'analyse.

CARACTÉRISTIQUES DES ENFANTS INCLUS :

	EFFECTIF	POURCENTAGE
Garçons	733	63,8%
Affection de Longue Durée (toutes causes confondues)	47	4,1%
Affection de Longue Durée n°14	9	0,8%
Couverture Médicale Universelle (CMU)	250	21,8%
Enfants sous traitements réguliers (≥ 4 dispensations dans les 6 mois post date index)	1 013	88,2%

MARQUEURS D'EXACERBATIONS :

Les enfants présentant une exacerbation durant la période de suivi étaient respectivement de 78,8% et de 78,4% dans chaque groupe.

DISCUSSION-CONCLUSIONS :

Prévalence de l'asthme :

En se basant sur un nombre annuel de 800 000 naissances en France, soit environ 8 000 dans l'EGB, et sur les 1 149 enfants recrutés à partir des deux dispensations de traitement respiratoire, la prévalence des enfants asthmatiques est de 22% (Herr *et al*, 2007).

Caractéristiques des enfants :

Le sex ratio observé est en accord avec les données publiées chez les enfants âgés de moins de 5 ans. Un faible pourcentage d'enfants avec un statut ALD dans cette population de jeunes enfants est observé. Le pourcentage des enfants bénéficiant de la CMU semble élevé, en comparaison avec les données de la population générale (Ricci *et al*, 2011).

Conclusions de l'étude pilote :

- Concernant les critères de sélection des enfants, les résultats démontrent la pertinence des critères qui ont été définis.
- L'identification des différents critères de jugement dans l'EGB et leurs fréquences respectives montrent que l'étude est réalisable en utilisant les données de remboursement de l'Assurance Maladie.
- Les résultats confirment que le SNIIR-AM contient des effectifs suffisants d'enfants pour répondre aux objectifs de l'étude finale, notamment pour la comparaison des groupes.

L'étude pilote a montré des niveaux faibles de dispensations de traitements respiratoires R03 durant la période pré-exacerbation. Ceci souligne la difficulté d'estimer quantitativement la sévérité de l'asthme en pré date index. Une approche qualitative semble plus adaptée, et a donc été proposée. Celle-ci est basée sur la nature des dispensations de traitements respiratoires et de corticoïdes oraux en pré date index.

Les enfants ont donc été regroupés sous 3 typologies :

- Pas de traitement spécifique de l'asthme : aucun traitement et traitement par antibiotique seul
- Traitement symptomatique de l'asthme : présence de BACDA +/-CO (sans CI et sans C nébulisé)
- Traitement de fond : présence de CI ou de C nébulisé
- Les résultats de cette étude pilote confirment la faisabilité du projet SNIIR-AM. Ces données ont permis de finaliser le protocole de l'étude SNIIR-AM et de l'amender en conséquence.