

# Traitement de l'asthme par corticostéroïdes inhalés, intermittent versus continue?

Travail d'érudition mai 2014

Présenté par:  
Laurie-Ève Marceau, R1  
Simon Pedneault, R1

UMF de Trois-Rivières

# Asthme

- Epidémiologie:
  - Maladie chronique mondiale
    - la plus commune chez l'enfant
  - 6-8% des enfants canadiens et américains souffrent d'asthme

# Type asthme:

- Asthme intermittent
- **Asthme persistant léger (mild)**
  - Jours avec sx + utilisation de  $\beta$ 2-agoniste (+ de 2 par semaine et – de 1 par jour)
  - 2-3 réveils nocturne / mois
  - Interférence mineur avec activité N
  - VEMS N
  - 2 ou plus exacerbations (avec cortico oral) / an
- Asthme persistant modéré
- Asthme persistant grave:

# Choix du sujet

- Différents milieux de stage
  - Hôpital régional CSSS-TR
  - UMF de Trois-Rivières
  - Différents stages à l'externat (CHUS, CSSS Chicoutimi, Hôpital Moncton, CSSS Arthabaska)
- Différents intervenants
  - Médecins de famille en cabinet
  - Urgentologues
  - Pédiatres
- **Pas de consensus clair observé entre les différents intervenants inter/intra-établissements!**
- Nécessité de clarification!

# Objectifs

- Question PICO
  - Est-ce que le traitement de **l'asthme persistant léger** chez les enfants et les adultes par la prise de **corticostéroïdes inhalés** en régime intermittent est aussi efficace que la prise continue?

# Méthode

- Recherche dans Pubmed, Cochrane et Google
- Termes utilisés: “asthma”, “inhaled corticosteroids”, “children”, “adults”, “intermittent”, “persistent”
- 10 articles trouvés
  - 3 articles retenus après lecture
  - 1 article supplémentaire obtenu à partir des références des articles retenus
- **4 articles analysés au total**

# Présentation des articles

- 4 articles
  - 3 randomisées contrôlées
    - Boushey & Sorkness 2005
    - Turpeinen & Pelkonen 2008
    - Martinez & Chinchilli 2011
  - 1 méta-analyse
    - COCHRANE (Chauhan & Chartrand) 2013

# 1 Daily versus As-Needed Corticosteroids for Mild Persistent Asthma

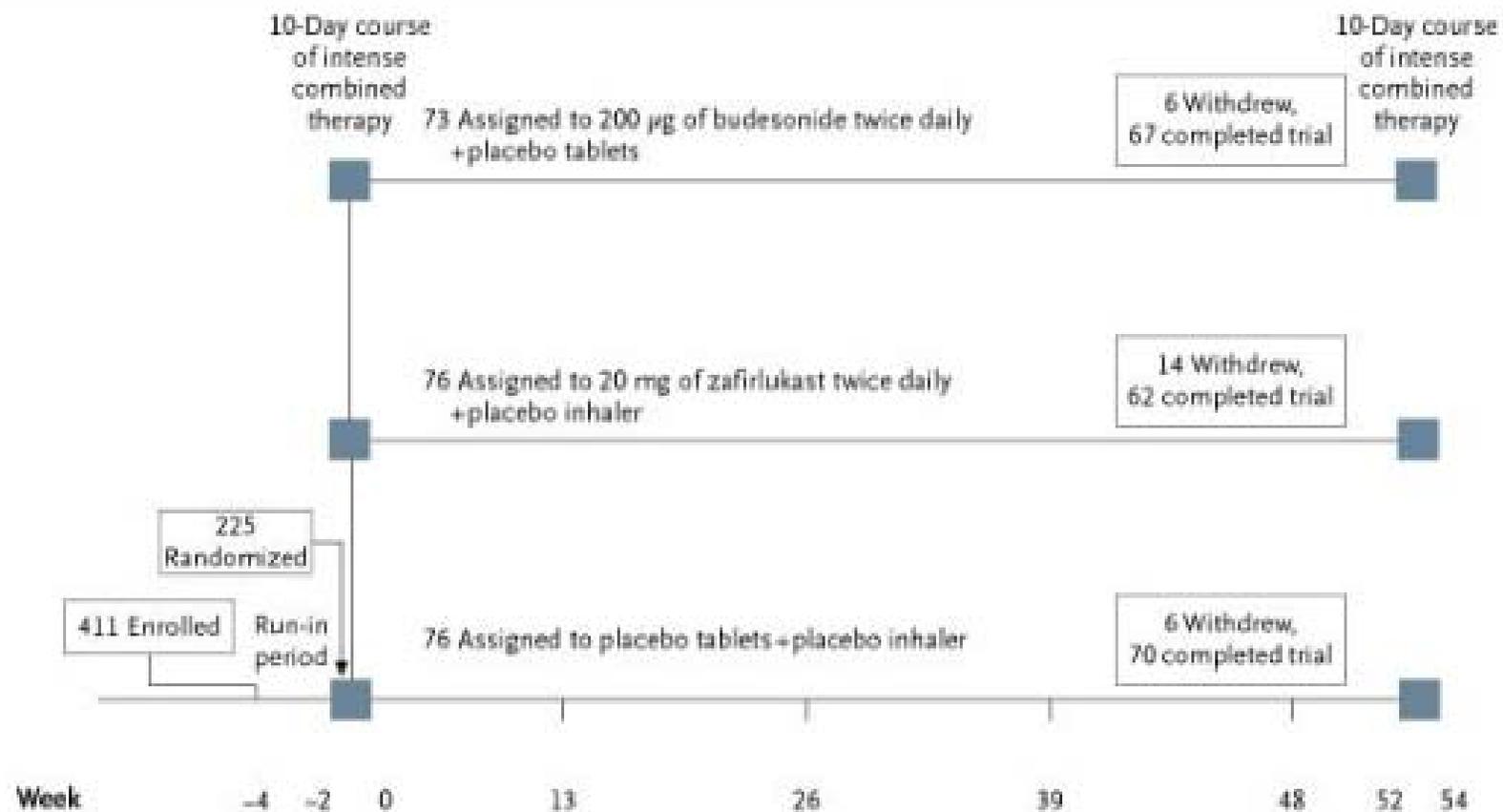
Boushey & Sorkness 2005

- Présentation
  - *New England Journal of Medicine*, avril 2005
  - Étude randomisée contrôlée à double-insu
  - Population adulte (18-65 ans), 225 personnes
  - Durée de 54 semaines

## Boushey & Sorkness 2005

- Méthode
  - Enrôlement des différents patients (411)
  - Période d'enseignement des techniques de prise Rx, prise de Peak Flow et tenue de journal
  - Enseignement du plan de tx basé sur les Sx, (budesonide 800 mcg BID x 10j ou Prednisone 0,5mg/kg x 5j) pour tous les patients
  - **Randomisation (225 patients)**
    - **Groupe #1: Budesonide inhalé (73)**
    - **Groupe #2: Zafirlukast p.o. + inhalateur placebo (76)**
    - **Groupe #3: Inhalateur placebo + comprimés p.o. placebo (76)**
  - Chaque patient a par la suite reçu 10 jours de tx combinés intensifs (Budesonide + Zafirlukast + Prednisone p.o.)
  - Phase de traitement ( 52 sem)
  - Seconde période de 10j de tx combinés (idem)

## Boushey & Sorkness 2005



## Boushey & Sorkness 2005

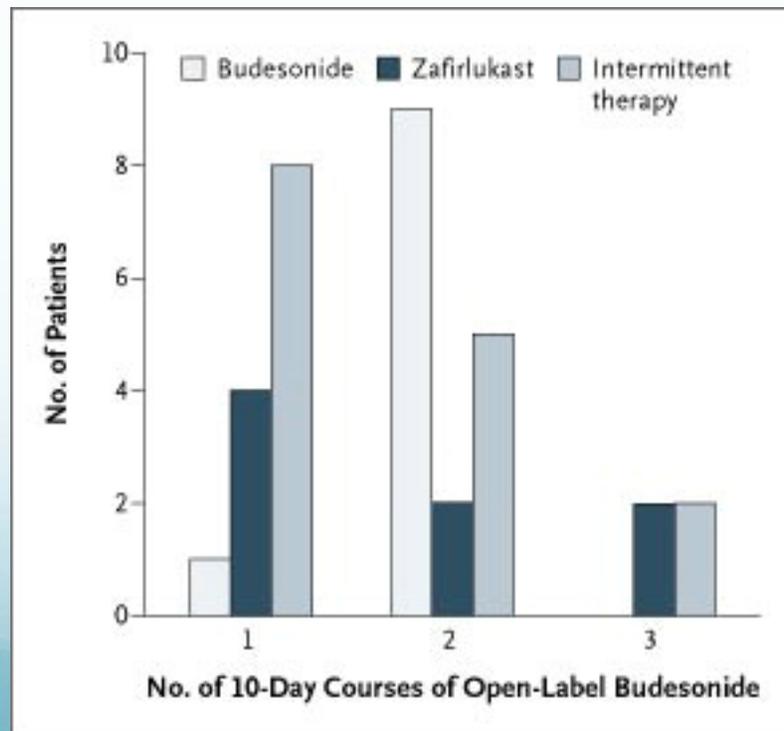
- Résultats
  - Issue primaire: ⊘ **différence significative de débit de pointe expiratoire entre les trois groupes**
  - Issues secondaires:
    - **VEMS pré-bronchodilatateur a davantage augmenté dans le groupe budesonide** ( $4,0 \pm 1,2$ , vs  $0,7 \pm 1,1$   $p=0,005$ )
    - ⊘ différence entre VEMS post-bronchodilatateur

## Boushey & Sorkness 2005

- Résultats (suite)
  - Issues secondaires:
    - **Plus grandes améliorations des marqueurs inflammatoires pour le groupe budesonide**
      - NO expiré
      - Éosinophiles dans le sputum
    - Meilleur score de contrôle de l'asthme pour le groupe budesonide
    - **Moins de jours sans asthme pour le groupe budesonide (rapporté sur une année = 26 jours de moins)**

## Boushey & Sorkness 2005

- Résultats (suite)
  - Issus secondaires:
    - ⊘ différence qualité de vie
    - ⊘ **différence du nombre d'exacerbations**



# Boushey & Sorkness 2005

- Discussion
  - ⊖ différence sur débit de pointe expiratoire ni sur nb. exacerbations
  - Tx intermittent donc acceptable chez certains patients
  - Ne font pas de recommandations formelles
- Forces
  - **Type d'étude**
  - **Contrôle des variables par tx combiné intensif pré et post période d'observation**
  - Bonne adhérence observée, peu de perte de patients au suivi
- Faiblesses
  - **Étude pas conçue comme une étude de non-infériorité**
  - Par rapport à la qualité de vie, les critères d'inclusion/exclusion font que les patients sont à la base peu affectés par leur maladie (versus asthme sévère)

## 2 Continuous vs intermittent inhaled corticosteroid(budesonide) for mild persistent asthma in children- not too much, not too little

Turpeinen 2008

- Présentation

- *Archives of Disease in Childhood*, août 2008
- Étude randomisée contrôlée (double aveugle)
- Population pédiatrique scolaire (176 patients âgés entre 5-10 ans avec nouveau Dx asthme)
- Enfants finlandais, recrutés à Helsinki
- Durée de l'étude : 18 mois

# Turpeinen 2008

- Méthode
  - Répartition aléatoire en 3 groupes
    - **#1 CSI pour 18 mois** 400ugBID pour 1 mois puis 200 BID pour le 2-6 mois puis 100 BID
    - **#2 CSI intermittent (donné en continu x 6 premiers mois)**  
\*identique 6 premiers mois avec groupe #1
    - **#3 Placebo** Montelukast 10 mg TID pour 18 mois
  - Critère exclusion:
    - Utilisation de  $\beta$ 2-agoniste longue action
    - CSI dans les 2 mois précédant l'étude

- Résultats à 1 an (mois 7 à 18):
  - Différence statistiquement significative:
    - ↓ **exacerbation pour CSI** continu (0,97 exacerbations par pt en continu et 1,69 en intermittent)
    - **Vélocité de croissance** (6,2 cm pour intermittent vs 5,6 cm continu) ( $p=0,016$ )
  - ⊘ différence statistiquement significative:
    - Nb. de jours sans Sx
    - VEMS et peak flow matinal

## Turpeinen 2008

- Discussion:
  - LA CSI intermittent : alternative intéressante :
    - Effets secondaires sur croissance
    - Majorité des enfants seront bien contrôlé avec Tx intermittent (post 6 mois régulier)
  - **Si enfant présente des exacerbations fréquentes, les bénéfices d'un traitement par CSI continu l'emporte sur les effets 2e.**

## Turpeinen 2008

- Force:
  - Type étude / méthodologie
  - Recommandations claires
  - Groupe âge ciblé
  
- Faiblesse:
  - ⊘ de données pour long terme (fonction pulmonaire)
  - ⊘ de données sur nouvelles molécules (ciclésotide)

### 3 Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double blind, placebo-controlled trial

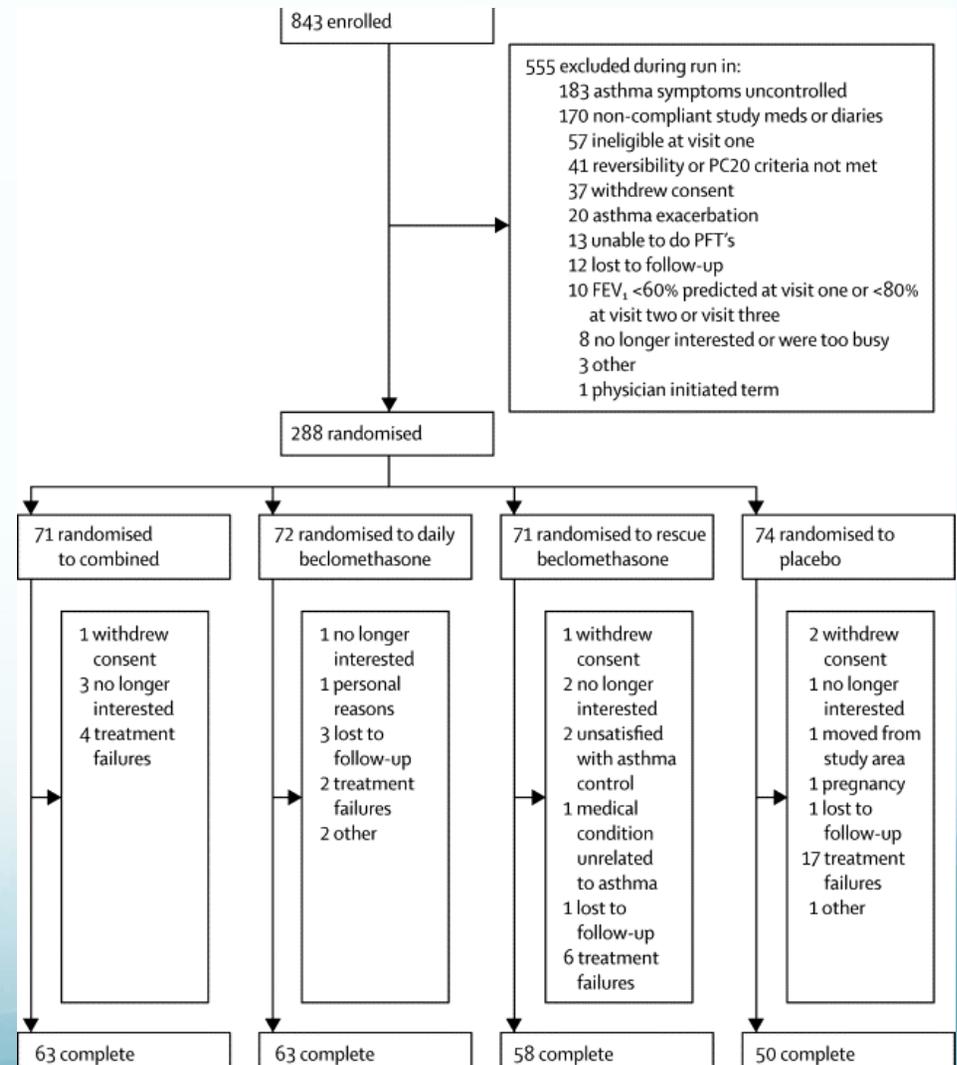
Martinez & Chinchilli 2011

- Présentation
  - *The Lancet*, février 2011
  - Étude randomisée contrôlée à double-insu
  - Population d'enfants/adolescents de 6-18 ans
    - 843 enrôlés, 288 retenus
  - Issus de 7 hôpitaux aux É-U
  - Durée de 44 semaines

# Martinez & Chinchilli 2011

- Méthode

- Des 843 enrôlés, seulement **288 randomisés**
- Sujets subdivisés dans 4 groupes aléatoirement
  - CSI reg + (CSI + SABA)  
PRN : **COMBINED**
  - CSI reg + (placebo SABA)  
PRN : **DAILY**
  - Placebo reg + (CSI+ SABA)  
PRN : **RESCUE**
  - Placebo reg + (placebo + SABA) PRN : **PLACEBO**



- Résultats
  - **Issue primaire: Nb d'exacerbations**
    - Comparaison de chaque groupe avec le groupe placebo
    - **Diminution significative d'exacerbations pour le COMBINED et DAILY**
    - ⊖ significatif pour le RESCUE

	<b>Hazard ratio<sup>*</sup> (95% CI)</b>	<b>Unadjusted p value</b>
Daily beclomethasone main effect	0·66 (0·44–0·99)	0·033
Rescue beclomethasone main effect	0·84 (0·56–1·26)	0·280
Combined vs placebo	0·56 (0·32–0·96)	0·033
Daily beclomethasone vs placebo	0·49 (0·28–0·85)	0·011
Rescue beclomethasone vs placebo	0·62 (0·37–1·05)	0·073

## Martinez & Chinchilli 2011

- Résultats
  - Issues secondaires
    - **Participants COMBINED et DAILY ont eu croissance de 1.1 cm de moins que PLACEBO et RESCUE** ( $p < 0.0001$ )
    - ⊗ différence gain de poids
    - ⊗ différence jours sans SX
    - ⊗ différence qualité de vie
    - ⊗ différence VEMS
    - ⊗ différence débit de pointe
    - ⊗ différence complications sévères (seulement 2 observées)

# Martinez & Chinchilli 2011

- Discussion
  - Leur conclusion : CSI sur une prise quotidienne diminue de moitié exacerbations. Prise de CSI en intermittent diminuerait du tiers les exacerbations (⊖ significatif), mais que ce pourrait tout de même être considéré chez patients bien contrôlés pour éviter effets secondaires
- Forces
  - Type d'étude + randomisation efficace
  - Échantillon considérable
- Faiblesses
  - Étude initialement conçue pour comparer 2 x 2 (le comparatif devait être le rescue CSI), enlève beaucoup de puissance
- Limitations
  - Critères d'exclusion rigoureux

# 4

## Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for persistent asthma in children and adults

Cochrane - Chauhan

- Présentation
  - Méta-analyse: études randomisées contrôlées (avec groupe contrôle, double-aveugle)
    - 4 études pédiatriques (2 préscolaires et 2 scolaire) et 2 adultes
    - Total de 1211 patients
    - Durée moyenne 12 à 52 semaines
    - Utilisation budesonide ou beclométhasone
    - Articles sélectionnés entre 2005 à 2011
- Méthode
  - Biais : Revue par « Cochrane handbook for systematic reviews of interventions »
  - Co intervention permise de  $B_2$ -agoniste ou cortico PO PRN
  - Exclusion si utilisation de  $B_2$ -agoniste de longue durée

## Issues primaire:

- **⊖ différence statistiquement significative dans le nombre d'exacerbations requérant un cortico p.o.**
  - (RR:1,07 IC:95%) (sur 1204 patients)
  - CSI continu= 19 % vs intermittent = 17-25% de risque d'exacerbation
- ⊖ différence pour les complications médicales sévères (RR:082 IC:95%) (sur 1055 pt)

## Cochrane - Chauhan

- Issues 2<sup>e</sup>
  - Différence statistiquement significative pour le groupe intermittent:
    - **PEFR** (augmentation 2,56 % peak flow pour CSI continu)
    - Diminution de jours sans Sx (+9% en continu) (984 pt)
    - ↓ Jour avec control de l'asthme (+7 % en continu) (330 pt)
    - ↑ **utilisation B<sub>2</sub>-agoniste** 0,12 inh/days (442 pt)
    - NO expiré (214 pt)
    - **Pédiatrie : meilleure croissance dans le groupe intermittent** 1,54 cm/an vs continu 1,1 cm/an (532 pt) (sur 44-52 semaines)
  - ⊘ différence entre:
    - **VEMS** (365 pt)
    - Qualité de vie (389 pt)
    - Hospitalisation (1205 pt RR:0,85)/ visite à l'urgence (1055 pt RR: 1,08)
    - Retrait/sevrage des corticos inhalés (1210 pt)
    - Effets 2<sup>e</sup> : candidose oral, IVRS, nausée

## Cochrane - Chauhan

- Discussion:
  - Exacerbations
    - **Intermittent vs continu sont possiblement également efficace, mais ne peuvent être considérés équivalents**
  - Pour contrôle de asthme(entre exacerbation):
    - 7/ 17 des issues 2e sont revenus en faveur des CSI en continu
  - **⊘ utilisation des nouvelles molécules pour la vélocité de croissance (ciclesonide)**

## Cochrane - Chauhan

- Recommandations:
  - **⊘ recommandations claires**
  - Le clinicien doit peser les pour et les contres pour chaque tx amorcé en prenant en compte:
    - Variabilité des patients
    - Âge (suppression vélocité de croissance)
    - Contrôle de l'asthme entre exacerbations
    - Les 2 traitements sont reconnus sécuritaires
    - Impact sur fonction pulmonaire au long terme (inconnu)

## Cochrane - Chauhan

- Force
  - Méta-analyse **récente** (étude entre 2005 et 2011)
  - **Grande population** (1211 pt)
  - **Études randomisées contrôlées** (double-aveugle)
  - Bonne méthodologie
  - Risque de biais faible
- Faiblesse
  - **Étude Zeiger 2011 mauvais recrutement possible**
    - (population pédiatrique avec inclusion asthme intermittent induit par cause viral) venant diluer les effets des CSI intermittents
  - Population **âge varié** (adultes et enfants)
  - Étude ≈1an,
    - ⊖ d'impact sur la croissance pulmonaire
    - le remodelage des voies aériennes des enfants (entre 5-10 ans)

# Conclusions (suite)

- Méta-analyse Cochrane solide et récente, englobant toutefois nos 3 autres études
- Validité externe
  - Population caucasienne et pays industrialisés, échantillon représentatif de la population
  - La classification des différents types d'asthme (à l'intérieur des échantillons ou de la population générale) présente une certaine ambiguïté, ce qui peut entraîner une difficulté à généraliser les résultats à l'individualité du patient qui se trouve devant le clinicien

# Conclusions

- Devis similaires
- Études présentant toute une assez bonne randomisation – échantillon considérable – bonne puissance
- Grande variabilité de population étudiée
- Les conclusions/recommandations de chacunes sont divergentes
- À l'intérieur des différentes études, les résultats tendent à converger selon population pédiatrique vs adulte

# Conclusions (suite)

## Population pédiatrique (5-18 ans):

- CSI en continue diminue la fréquence des exacerbations
- Perte de croissance significative
- Incertitude par rapport à l'effet à long terme
- Impossible d'émettre une recommandation claire, le choix de traitement devant être évalué selon l'individualité clinique de chaque patient

# Conclusions (suite)

## Population adulte:

- CSI en continue ne diminue ⊖ la fréquence des exacerbations
- Peu impact sur contrôle de l'asthme au quotidien
- Choix du tx intermittent sécuritaire
- Impossible d'émettre une recommandation claire, le choix de traitement devant être évalué selon l'individualité clinique de chaque patient

# Références

- Homer A. Boushey, M.D., Christine A. Sorkness, Pharm.D **Daily versus As-Needed Corticosteroids for Mild Persistent Asthma**; National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network, N Engl J Med 2005; 352:1519-1528 April 14, 2005
- Prof Fernando D Martinez, MD, Prof Vernon M Chinchilli, PhD **Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial**; The Lancet Volume 377, 19–25 February 2011, Pages 650–657
- Chauhan BF, Chartrand C, Ducharme FM. **Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for persistent asthma in children and adults**. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 2. Art. No.: CD009611. DOI: 10.1002/14651858.CD009611.pub3

# Références (suite)

- M Turpeinen, K Nikander, A S Pelkonen, P Syvänen, R Sorva, H Raitio, P Malmberg, K Juntunen-Backman, T Haahtela; **Daily versus as-needed inhaled corticosteroid for mild persistent asthma (The Helsinki early intervention childhood asthma study)** *Arch Dis Child* 2008;**93**:8 654-659 Published Online First: 18 July 2007 doi:10.1136/adc.2007.116632
- <http://emedicine.medscape.com/article/296301-overview> (**Asthma** Author: Michael J Morris, MD, FACP, FCC)
- Turgeon Jean, Bernard-Bonin Anne-Claude, Gervais Pascale et coll., *Dictionnaire de thérapeutique pédiatrique Weber*, Gaëtan Morin éditeur: Chenelière Éducation, 2<sup>e</sup> édition, 2008, 185-197.