

L'impact du cyclésonide et de la fluticasone sur la croissance des enfants asthmastiques: une revue de littérature

Yue Lin R1

Introduction

- Les corticostéroïdes inhalés sont utilisés comme traitement de maintien de l'asthme par les cliniciens de première ligne
- Une inquiétude prévalente par rapport aux corticostéroïdes est son effet secondaire potentiellement néfaste sur la croissance
- Le cyclésonide est souvent considéré comme moins à risque d'avoir des effets secondaires systémiques parce qu'il est un prodrogue qui se convertit à sa forme active par les estérases des voies aériennes
- L'efficacité de la fluticasone est équivalente à cyclésonide à un même dosage de 1µg:1µg selon plusieurs études et selon INESSS

PICO

- Le cyclésonide a-t-il moins d'impact négatif sur la croissance que la fluticasone comme traitement asthmatique chez les enfants?
- P: enfants atteints de l'asthme
- I: cyclésonide
- C: fluticasone
- O: croissance (mesurée en différence de taille, vélocité de croissance staturale ou vélocité de croissance de la jambe)
 - Issus secondaires: effet de dose-réponse sur la croissance, potentiel de réversibilité

Ce qu'on sait

- Une revue systématique de Cochrane «Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects on growth» sur les corticostéroïdes inhalés a conclu les corticostéroïdes ont un effet environ de -0.5cm/année sur la vitesse de croissance dans la 1^{ère} année, mais n'a pas de conclusion sur l'efficacité de ciclesonide vs fluticasone
 - Béclo méthasone et budésonide semblent affecter plus la croissance que les autres molécules

Méthodologie

- Dans le moteur de recherche de pubmed, les mots-clés en anglais «ciclesonide growth», «ciclesonide height», «fluticasone growth» et «fluticasone height» ont été utilisés (pas de Mesh utilisé)
- Le filtre des essais cliniques randomisés a été utilisé
- Les études ayant la croissance comme issu primaire ou secondaire sont inclus
- Les études qui ne montrent pas leur résultats de la croissance de façon explicite ont été exclus
- Il n'y a pas de restriction sur le temps de publication des études

Méthodologie

- Après ces critères d'inclusion et d'exclusion initiales, une autre étape de sélection a eu lieu, afin de mieux supporter le but de cette revue de littérature:
 - Les études de comparaison directe entre cyclésonide et fluticasone sont sélectionnées prioritairement avant les études de comparaison contre placebo.
 - Les études qui mesurent la croissance à long terme (un an ou plus) sont sélectionnées prioritairement avant les études à court terme (moins d'un an).
- Considération spéciale:
 - Les études qui mesurent la croissance des enfants après la cessation des traitements réguliers de cyclésonide ou de fluticasone
 - les études qui comparent l'effet des doses différentes de la même molécule

Méthodologie

- Un équilibre entre le nombre d'article portant uniquement sur cyclésonide ou fluticasone est aussi le plus possiblement gardé pour balancer la discussion.

Les études choisies

- Études de comparaison directe:
 - Agertoft 2009
- Études sur ciclesonide seulement:
 - Agertoft 2005
 - Skoner 2008
- Études sur fluticasone seulement:
 - Allen 1998
 - Guilbert 2011
 - Visser 2004

Agertoft 2009

- Essai clinique randomisé portant sur 28 enfants pré-pubertaires âgés de 6-12 ans
- Comparaison entre cyclésonide 320 μ g/J et la fluticasone 330 μ g/J
- Cross-over sur 3 périodes de traitements différents de 2 semaines chaque avec 2 semaines de wash-out entre les périodes de traitement
- Issu: croissance de la jambe droite mesurée par knemomètre

Agertoft 2009 (résultats)

- La vélocité de croissance de la jambe était en moyenne:
 - 0.43mm/sem pour le placebo
 - 0.30mm/sem pour le cyclésonide 320µg/J
 - 0.08mm/sem pour la fluticasone 330µg/J
- Différence significative entre fluticasone et placebo (-0.35mm/sem, IC de 95% : -0.53 à -0.18; p=0.0002)
- Pas de différence significative entre cyclésonide et placebo (p=0.15)
- Différence significative entre cyclésonide et fluticasone en faveur du cyclésonide (+0.23mm/sem, IC de 95% : 0.05 à 0.40; p=0.014)

Agertoft 2005

- Essai clinique randomisé portant sur 24 enfants pré-pubertaires âgés de 7-12 ans
- Comparaison entre cyclésonide 40µg/J, 80µg/J, 160µg/J et placebo
- Cross-over sur 4 périodes de traitements différents de 2 semaines chaque, avec 2 semaines de wash-out entre les périodes de traitement
- Issu: croissance de la jambe droite mesurée par knemomètre

Agertoft 2005 (résultats)

- La vélocité de croissance de la jambe était en moyenne
 - 0.41mm/sem pour le placebo
 - 0.43mm/sem pour le cyclésonide 40µg/J
 - 0.40mm/sem pour le cyclésonide 80µg/J
 - 0.37mm/sem pour le cyclésonide 160µg/J
- Pas de difference significative entre les groupes de cyclésonide et le placebo
- Pas d'effet dose-réponse observé de façon statistiquement significative (p=0.42)

Skoner 2008

- Essai clinique randomisé portant sur 661 enfants pré-pubertaires âgés de 5-8 ans
- Ciclesonide a été comparé au placebo à des doses différentes de 40µg/J et 160µg/J
- Issu: croissance staturale sur une période de 12 mois.

Skoner 2008 (résultats)

- La vélocité de croissance staturale pendant la période de traitement était en moyenne:
 - 5.75cm/année pour le placebo (IC de 95% : 5.59 à 5.90)
 - 5.73cm/année pour le cyclésonide 40µg/J (IC de 95% : 5.57 à 5.89)
 - 5.60cm/année pour le cyclésonide 160µg/J (IC de 95% : 5.44 à 5.76)
- Les différences ne sont pas statistiquement significatives:
 - entre cyclésonide 40µg/J et placebo (-0.02cm/année, IC de 95% : -0.19 à 0.16)
 - entre cyclésonide 160µg/J et placebo (-0.15cm/année, IC de 95% : -0.33 à 0.03)

Allen 1998

- Essai clinique randomisé portant sur 268 enfants pré-pubertaires âgés de 4-11 ans
- La fluticasone a été comparée au placebo à des doses différentes de 50µg/J et 100µg/J
- Issu: croissance staturale sur une période de 12 mois.

Allen 1998 (résultats)

- La vélocité de croissance est en moyenne:
 - 6.10 ± 0.17 cm/année pour le placebo
 - 5.91 ± 0.16 cm/année pour la fluticasone 50 µg/J
 - 5.67 ± 0.13 cm/année pour la fluticasone 100 µg/J
- Le changement moyen de la vélocité de croissance par rapport au niveau de base est:
 - -0.11 ± 0.15 cm/année pour le placebo
 - -0.40 ± 0.20 cm/année pour la fluticasone 50 µg/J
 - -0.46 ± 0.15 cm/année pour la fluticasone 100 µg/J
- Pas de différences statistiquement significatives entre les groupes de traitement pour ces paramètres de croissance

Guilbert 2011

- C'est une extension de 12 mois d'une autre étude (Guilbert 2006)
- L'étude originale:
 - Essai clinique randomisé portant sur 285 enfants âgés de 2 à 3 ans
 - La fluticasone 176µg/J a été comparée au placebo
 - Issu secondaire: la croissance staturale sur une période de traitement de 24 mois et sur une période d'observation de 12 mois après la cessation des traitements.
- L'étude en question:
 - Extension de la période d'observation de 12 mois de plus pour faire le suivi de la croissance
 - 204 enfants parmi les 285 enfants initiaux ont participé à cette extension

Guilbert 2006 (résultats)

- La vitesse de croissance du groupe fluticasone était inférieure par rapport au groupe placebo entre le mois 1 et 8 du traitement ($6.6 \pm 1.0 \text{ cm/année}$ vs $7.3 \pm 1.0 \text{ cm/année}$, $p=0.005$).
- La vitesse de croissance du groupe fluticasone était ensuite similaire par rapport au groupe placebo dans les 12 derniers mois de traitement
- Finalement, la vitesse de croissance du groupe fluticasone devenait supérieure par rapport au groupe placebo dans la période d'observation de 12 mois ($7.0 \pm 0.8 \text{ cm/année}$ vs $6.4 \pm 0.9 \text{ cm/année}$ du mois 24 au mois 32, $p=0.001$).

Guilbert 2006 (résultats)

- L'augmentation de la taille chez le groupe fluticasone était 1.1cm de moins que le groupe placebo à 24 mois de traitement ($p < 0.001$)
- L'augmentation de la taille chez le groupe fluticasone était 0.7cm de moins que le groupe placebo à 12 mois post-traitements ($p = 0.008$)

Guilbert 2011 (résultats)

- L'augmentation de la taille chez le groupe fluticasone était 0.9cm de moins que le groupe placebo à 24 mois de traitement (-0.9cm, IC de 95% : -1.4 à -0.4)
- La différence en augmentation de la taille chez le groupe fluticasone par rapport au groupe placebo n'était plus statistiquement significative 24 mois post-traitements, au mois 48 (-0.2cm, IC de 95% : -1.1 à 0.6)
 - Sauf chez un sous-groupe trouvé avec une analyse post-hoc: les enfants de 2 ans et <15kg (-1.6cm, IC de 95% : -2.8 à 0.4)
- Après l'arrêt de traitement, le groupe fluticasone a grandi significativement plus rapidement que le groupe placebo (6.5cm/année vs 6.2cm/année, $p=0.02$)

Visser 2004

- Essai clinique randomisé portant sur 55 enfants âgés de 6-10 ans
- Comparaison entre la fluticasone à dose constante et la fluticasone à dose décroissante (1000µg/J initialement, puis 500µg/J au mois 2, 200µg/J au mois 4, 100µg/J au mois 6 et plus)
- Issu: la croissance staturale sur une période de 24 mois

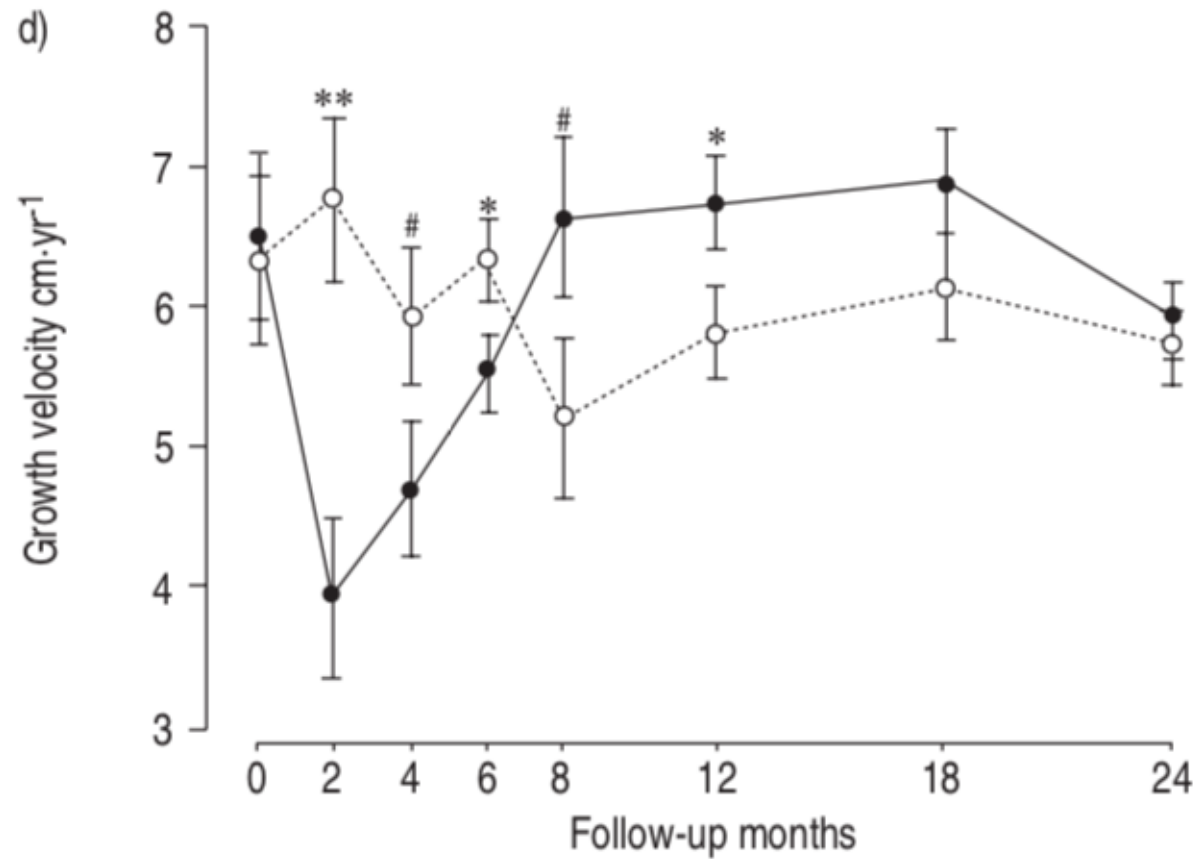
Visser 2004 (résultats)

- La vélocité de croissance était similaire entre les 2 groupes au début de l'étude.
- Au mois 2, la vélocité de croissance du groupe de dose décroissante était inférieure par rapport au groupe de dose constante (fluticasone 1000µg/J vs 200µg/J, $p < 0.01$)
- Au mois 6, la vélocité de croissance du groupe de dose décroissante restait encore inférieure par rapport au groupe de dose constante (fluticasone 200µg/J vs 200µg/J, $p < 0.05$)
- Au mois 12, la vélocité de croissance du groupe dose décroissante était ensuite devenue significativement supérieure par rapport au groupe placebo (fluticasone 100µg/J vs 200µg/J, $p < 0.05$)

Visser 2004 (résultats)

- La vélocité de croissance du groupe de dose décroissante est revenu à son niveau initial pré-traitement au mois 8 avec une dose de 100µg/J, et est ensuite resté stable pendant 12 mois
- Malgré les différences en vélocités de croissance des 2 groupes, il n'y avait pas de différence significative de taille staturale entre les 2 groupes à travers la période de traitement.

Visser 2004 (résultat)



Validité des études

- Les études de cette revue de littérature ont tous en général les caractéristiques suivantes:
 - Des essais cliniques randomisés
 - À double insu
 - Les caractéristiques des groupes de traitements sont similaires au baseline
 - Le nombre de sujets randomisés mais retirés de l'analyse finale était inférieur à 25% dans tous les groupes de traitements
 - Autres corticostéroïdes sont en général non permis pendant la période de traitement; et si permis, leur usage est similaire entre les groupes
 - L'asthme était bien contrôlé pendant les études pour tous les groupes de traitement
 - La compliance aux traitements était bonne et similaire entre les groupes de traitement

Exceptions importantes

- Allen 1998:
 - 34% de sujets dans le groupe placebo sont exclus de l'analyse
 - Mais les caractéristiques de baseline des groupes restent similaires pour l'analyse
- Guilbert 2011:
 - 28% perdus de vu après 48 mois
 - Pas de précision sur la similarité entre les groupes au suivi de 48 mois
 - Mais l'analyse de 48 mois contrôle les covariables de baseline des groupes

Discussion sur les résultats

- Deux études suggèrent que le cyclésonide serait sécuritaire à des doses de $160\mu\text{g}/\text{J}$ ou moins chez les enfants pré-pubertaires d'âge scolaire pour la croissance à court terme (Agertoft 2005 et Agertoft 2009)
- Une étude suggèrent que le cyclésonide serait sécuritaire à des doses de $160\mu\text{g}/\text{J}$ ou moins chez les enfants pré-pubertaires d'âge scolaire pour la croissance à long terme, mais la différence était presque statistiquement significative (Skoner 2008)
- Une étude suggère que le cyclésonide à une dose de $320\mu\text{g}/\text{J}$ serait potentiellement sécuritaire à court terme (Agertoft 2009)

Discussion sur les résultats

- Deux études suggèrent que la fluticasone à une dose de 100µg/J serait sécuritaire à long terme sur 1 an (Allen 1998 et Visser 2004)
- Deux études suggèrent que la fluticasone affecte la croissance négativement à une dose d'environ de 200µg/J (Guilbert 2011 et Visser 2004)

Conclusion

- Le cyclésonide a-t-il moins d'impact négatif sur la croissance que la fluticasone comme traitement asthmatique chez les enfants?
 - Le cyclésonide à une dose de $160\mu\text{g}/\text{J}$ est démontré comme un traitement sécuritaire à court et à long terme dans les études.
 - La fluticasone à $176\mu\text{g}/\text{J}$ a été démontré comme un traitement affectant négativement la croissance à long terme chez les enfants de 2-3 ans mais potentiellement réversible
 - Une seule étude semble suggérer que la fluticasone à $330\mu\text{g}/\text{J}$ a un impact négatif sur la croissance à court terme tandis que le cyclésonide à $320\mu\text{g}/\text{J}$ n'en a pas (Agertoft 2009)
- Le cyclésonide a donc potentiellement moins d'impact sur la croissance par rapport à la fluticasone à un dosage similaire, mais une conclusion définitive est impossible, car les études sont peu nombreuses pour cyclésonide et limitées à des doses légères, évaluées sur une période maximale de 1 an

Conclusion (suite)

- Est-ce qu'il y a un effet négatif de dose-réponse sur la croissance?
 - Aucune étude n'a démontré un effet de dose-réponse pour le ciclesonide
 - Un effet de dose-réponse a été observé dans une étude sur la fluticasone (Vissier 2004) à des doses égales ou supérieures à 200µg/J
- Est-ce qu'il y a une réversibilité de l'effet négatif sur la croissance?
 - Une étude suggère que l'effet négatif de la fluticasone sur la taille est partiellement réversible après 1 an de cessation de traitements réguliers de fluticasone à 176µg/J, et que l'effet est complètement réversible après 2 ans de cessation (Guilbert 2006)
 - Par contre, le sous-groupe de patients âgés de 2 ans et <15kg est potentiellement plus susceptible à un effet négatif plus permanent de la fluticasone sur la croissance

Signification clinique des résultats

- À des doses légères, le cyclésonide 160µg/J et la fluticasone 100µg/J sont sécuritaires pour la croissance sur une période de 1 an
 - Faire attention au groupe d'âge de 2-3 ans; ne pas dépasser 10 µg/kg?
- Des doses plus élevées de cyclésonide ne sont pas étudiées à long terme
- Il faut donc toujours trouver la plus petite dose efficace pour nos patients, et si possible, la diminuer à une dose légère prouvée sécuritaire pour la croissance.
- Il faut ré-évaluer régulièrement les enfants qui prennent fluticasone (ou même un autre corticostéroïde inhalé) et de l'arrêter le plus tôt possible quand ils n'en ont plus besoin.