

# Corticostéroïdes inhalés pour la bronchoconstriction à l'effort ?

● **Question clinique** Quelle est l'ampleur de l'efficacité de l'administration de corticostéroïdes inhalés versus placebo chez des adultes et des enfants asthmatiques en prévention de la bronchoconstriction à l'effort ?

## Analyse

P. Chevalier

## Référence

Koh MS, Tee A, Lasserson TJ, Irving LB. Inhaled corticosteroids compared to placebo for prevention of exercise induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 3.

## Contexte

Une bronchoconstriction induite par l'effort (exercice induced bronchoconstriction EIB) a une origine multifactorielle, non totalement élucidée. Un processus pathogénique inflammatoire joue un rôle important chez les sujets asthmatiques mais semble moins présent chez des non asthmatiques qui présentent une EIB (10% des cas). Nonante pour cent des asthmatiques montrent une hyperréactivité à l'exercice. Cette synthèse tente d'évaluer l'ampleur de l'efficacité des corticostéroïdes inhalés pour le traitement de cette bronchoconstriction à l'effort.

## Méthodologie

Synthèse méthodique avec méta-analyses

### Sources consultées

Cochrane Airways Review Group Specialised Register of trials, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, synthèses, textbooks, listes de références des articles, experts et firmes productrices de corticostéroïdes inhalés.

### Etudes sélectionnées

- RCTs comparant corticostéroïdes versus placebo
- en prévention d'une bronchoconstriction induite par l'effort
- 7 RCTs localisées, 6 RCTs incluses, 1 exclue en raison de l'expression des résultats (moyenne géométrique)
- intervention : budésonide 50-200 µg/j (N=3), fluticasone 200-1 000 µg/j (N=2), bétaméthasone 800 µg/j (N=1), triamcinolone 300 µg/j (N=1) soit pendant 4 à 12 semaines avant le test à l'effort soit en deux doses uniquement 4 heures et 15 minutes avant ce test
- exclusion des études avec recours à une association fixe de LABA et de corticostéroïdes inhalés, avec critères EIB mal précisés, administration nasale des corticostéroïdes.

### Population étudiée

- adultes (2 RCTs, de 17-45 ans, n=75) et enfants (4 RCTs, de 6-16 ans, n=58) présentant une EIB (chute de VEMS ou de DEP d'au moins 10% lors de l'exercice)

- recrutement des patients mal décrit dans la plupart des études
- asthme stabilisé dans 2 études, status non mentionné dans les autres.

## Mesure des résultats

- test à l'effort sur un tapis roulant, sauf pour une étude sur cycloergomètre
- critère primaire : mesure de la chute maximale du VEMS après l'exercice, DEP dans une étude
- critères secondaires : proportion de patients avec prévention complète (chute maximale < 15%); nombre de patients avec amélioration d'au moins 50%, effets indésirables, résultats subjectifs, mesures de l'inflammation des voies respiratoires
- analyse en modèle d'effets fixes et aléatoires.

## Résultats

- patients : 93 sous corticostéroïdes inhalés, 91 sous placebo; 10 sorties d'étude non reprises dans l'analyse
- résultats des tests respiratoires à l'effort : voir tableau
- pas de différence pour les effets indésirables mentionnés dans deux études seulement
- aucune conclusion possible pour les scores des symptômes et les signes d'inflammation des voies respiratoires.

## Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que l'utilisation de corticostéroïdes inhalés pendant au moins 4 semaines avant un test à l'effort diminue significativement une bronchoconstriction induite par cet effort, chez les enfants et chez les adultes. Un bénéfice comparé à celui d'autres traitements (cromogliclate, nédocromil, salbutamol ou autre anti-inflammatoire) reste à préciser. Pour des traitements plus courts, des conclusions ne sont pas possibles.

**Financement :** Singhealth Health Manpower Development Plan Singapore.

**Conflits d'intérêt :** aucun n'est connu.

Tableau : Résultats des études sommés par type d'étude et outil de mesure, donnés en différence moyenne pondérée (DMP).

Type d'étude durée	Nombre d'études	Outil de mesure	Résultat DMP %	IC à 95%
Groupes parallèles 6 à 12 semaines*	2	VEMS	14,07	11,62 à 16,52
En permutation 4 semaines	1 (2 doses différentes d'ICS)	VEMS	6,90 7,00	1,40 à 12,40 0,15 à 13,85
En permutation 4 semaines	1	DEP	11,50	6,31 à 16,69
En permutation ICS avant l'effort**	2	VEMS	5,04	-6,48 à 16,55

VEMS : volume expiratoire maximal par seconde

DEP : débit expiratoire de pointe

\* hétérogénéité forte (test  $I^2$  74,2%), une étude chez des enfants, l'autre chez des adultes

\*\* hétérogénéité modérée ( $I^2$  41,9%), deux études chez des enfants, prenant des ICS (1 étude) ou non (1 étude) au long cours.

## Considérations sur la méthodologie

Les auteurs font montre dans leur protocole de leurs bonnes intentions de respect d'une méthodologie stricte. La recherche est systématique, exhaustive, l'évaluation de la qualité méthodologique et l'extraction des données est faite par deux chercheurs indépendamment l'un de l'autre. Pour évaluer la qualité des études, les auteurs ont utilisé le score de Jadad, mais ils n'en ont cependant pas tenu compte lors de leurs méta-analyses. Une étude de qualité médiocre (score de Jadad de 2 sur 5) est, en effet, incluse dans deux méta-analyses de 2 études, avec une forte hétérogénéité ( $I^2$  74,2%) et avec, aussi, une mauvaise référence dans le texte (étude exclue de la synthèse méthodique). Il est vrai que si ces auteurs avaient exclu cette étude de leurs méta-analyses, elles auraient toutes porté sur une seule étude. Les auteurs signalent eux-mêmes certaines limites méthodologiques pour leur étude : petit nombre d'études et faible échantillonnage (de 9 à 40 sujets), études en permutation avec risque de persistance de l'effet lors du changement de traitement (carry-over effects), variabilité possible des tests avant l'effort (ce qui influence le calcul du résultat relatif enregistré lors de l'effort), randomisation, secret de l'attribution et insu non correctement mentionnés. Ajoutons que beaucoup d'études ne sont pas récentes et que le protocole de synthèse Cochrane a été arrêté et confié à une autre équipe d'auteurs.

## Interprétation des résultats

Il est fort difficile de tirer des conclusions pour la pratique avec des études sur d'aussi petits nombres de patients et en l'absence d'au moins deux études de bonne qualité non hétérogènes au point de vue clinique évaluant les mêmes critères avec la même méthodologie. Aucune méta-analyse correcte (population homogène) n'est possible avec les études actuelles. Une série de résultats favorables de très petites études sont juxtaposés. La conclusion favorable des auteurs nous paraît donc de faible poids. Vu le petit nombre de sujets, aucune analyse en sous-groupes n'est également possible ce qui ne permet pas de tirer de conclusions réelles pour la pratique.

## Conclusion de Minerva

Cette méta-analyse n'apporte pas de preuves solides de l'intérêt, versus placebo, de l'administration de corticostéroïdes inhalés en prévention de la bronchoconstriction liée à l'effort, ni en administration prolongée ni, certainement pas, en administration avant l'effort uniquement, chez des adultes ou des enfants. Les traitements qui se sont révélés efficaces, en usage pré-exercice, sont les  $\beta_2$ -mimétiques à courte durée d'action ou à longue durée d'action (à ne pas utiliser de manière fréquente ni chronique), ou, dans une moindre mesure, les inhibiteurs de la libération de médiateurs (cromogliccate sodique) ou les antagonistes des récepteurs des leucotriènes (montélukast dans ce cas).

## Autres médicaments

D'autres synthèses Cochrane ont montré l'efficacité de différents traitements. Une première a montré l'efficacité du nédocromil, non commercialisé en Belgique, inhalé avant l'effort, versus placebo (n=280)<sup>1</sup> sur la sévérité et la durée de l'EIB. Une deuxième a montré une efficacité semblable du cromogliccate et du nédocromil inhalés avant l'effort (n=117)<sup>2</sup> sur la chute maximale du VEMS à l'effort. Une troisième compare ces inhibiteurs de la libération de médiateurs (stabilisateurs des mastocytes, nédocromil, cromogliccate) avec d'autres traitements (n=518)<sup>3</sup>. Elle conclut à une supériorité des stabilisateurs des mastocytes sur les anticholinergiques pour la chute maximale de VEMS à l'effort, mais à une supériorité des  $\beta_2$ -mimétiques à courte durée d'action sur les stabilisateurs des mastocytes sans plus-value de l'association des deux derniers médicaments par rapport aux  $\beta_2$ -mimétiques administrés seuls. Plusieurs études, en majorité sur de (très) petits nombres de patients ont montré l'intérêt d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes (montélukast<sup>4-7</sup> ou zafirlukast<sup>6</sup>), avec peut-être une activité plus persistante que celle d'un LABA<sup>7</sup>. Les auteurs d'une méta-analyse<sup>3</sup> insistent sur la variabilité de la réponse individuelle à un médicament et sur l'intérêt de chercher individuellement quel traitement apportera la meilleure réponse.

## Pour la pratique

Cette méta-analyse n'apporte pas d'argument robuste pour l'utilisation des corticostéroïdes inhalés en prévention de la bronchoconstriction induite par l'exercice physique. Un guide de pratique récent<sup>8</sup> recommande les traitements suivants, avec recours aux médicaments uniquement avant l'exercice (dans cette indication) :  $\beta_2$ -mimétiques à courte ou à longue durée d'action avec un **niveau de preuve NHL-BI A**, les antagonistes des récepteurs des leucotriènes (NP B), le cromogliccate ou le nédocromil (NP B), une période d'échauffement avant l'exercice physique (NP C), le port d'un masque ou d'une écharpe devant la bouche en cas d'EIB provoqué par le froid (NP C). Ce guide de pratique indique que moyennant cette prévention et en avertissant les instituteurs et entraîneurs, l'enfant peut participer aux activités (NP D).

Références en page 47