Folia Pharmacotherapeutica octobre 2021

Bon à savoir

COVID-19: Étude PRINCIPLE sur le budésonide inhalé chez des patients COVID-19 en ambulatoire : guérison plus rapide mais pas d'effet sur les hospitalisations, ni sur la mortalité

- **Messages clés**
  - **L'étude PRINCIPLE**[1], une étude pragmatique et randomisée menée chez des **patients ambulatoires** présentant des symptômes de COVID-19, montre que **le budésonide inhalé (800 µg 2 x p.j. pendant 14 jours) peut raccourcir de plusieurs jours le délai de guérison selon la déclaration des patients** (délai de 15 jours avec les soins usuels à 12 jours avec le budésonide ajouté aux soins usuels). **Aucune diminution des hospitalisations ou de la mortalité n'a été observée dans le groupe traité.**
  - **Seuls les patients à risque de développer une forme grave (patients âgés de 65 ans ou plus ; patients âgés de 50 ans ou plus présentant des comorbidités), mais dont la maladie ne justifiait pas une hospitalisation**, ont été inclus dans l'étude.
  - **L'étude PRINCIPLE est la plus grande étude randomisée sur les corticostéroïdes inhalés (CSI) dans la COVID-19 à ce jour (plus de 1 800 patients), mais elle présente des limites** : absence de procédure d'aveugle, autodéclaration du délai de guérison, absence de groupe placebo.
- **En quoi cette étude-elle importante?**
  - D'après certaines études épidémiologiques, l'incidence de COVID-19 serait plus faible chez les patients souffrant de BPCO et d'asthme que chez les autres personnes, d'où l'hypothèse que les CSI pourraient jouer un rôle protecteur. Selon l'étude STOIC[2], une étude de petite taille, le budésonide inhalé réduirait le besoin en soins médicaux d'urgence ainsi que le délai de guérison chez les patients ambulatoires atteints d'une forme légère de COVID-19, mais les limites de l'étude (notamment son arrêt prématuré) ne permettent pas de tirer des conclusions.
- **Protocole de l'étude**
  - Étude britannique ouverte (sans procédure d'aveugle), randomisée, menée en première ligne et sponsorisée par le gouvernement britannique. Il s'agit d'une étude pragmatique dans laquelle d'autres traitements sont également évalués (notamment l'ivermectine). Dans l'analyse en question, le budésonide inhalé ajouté aux soins usuels a été comparé aux soins usuels seuls. Les patients étaient âgés de 65 ans ou plus, ou avaient 50 ans ou plus et présentaient des comorbidités.

- **Résultats en bref**
  - L'analyse primaire (cas COVID-19 confirmés par PCR) concernait 787 patients dans le groupe budésonide et 1 069 patients dans le groupe soins usuels.
  - Le **délai de guérison (autodéclaration par le patient, critère d'évaluation pimaire)** était plus court dans le groupe budésonide que dans le groupe soins usuels : 11,8 jours contre 14,7 jours [rapport de hasards 1,21 ; IC à 95% : 1,08 à 1,36].
  - L'**incidence des hospitalisations et des décès après 28 jours (également un critère d'évaluation pimaire)** était de 6,8% dans le groupe budésonide contre 8,8% dans le groupe des soins usuels, une différence statistiquement non significative [rapport de cotes 0,75 ; IC à 95% : 0,55 à 1,03].
  - La sévérité des symptômes (critère d'évaluation secondaire) a été évaluée par les patients sur une échelle allant de 1 (sévérité maximale) à 10 (sévérité minimale). La différence entre les groupes était statistiquement significative en faveur du budésonide, mais tout à fait minime : moins de 0,5 point de différence lors des évaluations à 7 jours (7,0 contre 6,6), 14 jours (7,9 contre 7,5) et 21 jours (8,4 contre 7,9). À 28 jours (8,4 contre 8,2), la différence entre les groupes n'était pas statistiquement significative.
  - La proportion de patients ne présentant plus de symptômes après 28 jours (critère d'évaluation secondaire) était d'environ 82% dans les deux groupes. La mortalité était de 1% dans les deux groupes.

  - Il n'y a pas eu de signal d'effets indésirables graves. L'étude ne rapporte pas les effets indésirables moins graves.
  - Les résultats étaient similaires lorsque l'analyse portait sur tous les patients inclus (y compris ceux sans infection confirmée par PCR)
- **Limites de l'étude** : des biais ne peuvent être exclus pour les raisons suivantes :
  - Absence de procédure d'aveugle.
  - Autodéclaration du délai de guérison.
  - Absence de groupe placebo.
- **Commentaire du CBIP**
  - Dans l'étude PRINCIPLE, le budésonide a été utilisé à forte dose ; il convient de prendre en compte les effets indésirables potentiels (généralement mineurs) (voir Répertoire 4.1.4.).
  - Les commentaires sur cette étude divergent. Selon certains[3,4], les CSI peuvent être recommandés en ambulatoire chez des patients COVID-19 sélectionnés. D'autres[5,6] soutiennent que l'étude PRINCIPLE n'apporte pas de preuves suffisamment solides pour recommander des CSI chez les patients COVID-19 ambulatoires, principalement parce que leur effet sur des critères d'évaluation cliniquement importants (hospitalisation, admission en unité de soins intensifs, nécessité d'une oxygénothérapie et décès) n'est pas suffisamment démontré.
  - **Conclusion** : L'étude PRINCIPLE ne fournit pas suffisamment de preuves pour justifier l'utilisation systématique de CSI chez les patients COVID-19 ambulatoires, y compris ceux de plus de 65 ans ou les patients à risque. Le bénéfice potentiel est seulement symptomatique (guérison plus rapide), sans preuve d'un bénéfice sur les critères d'évaluation cliniques les plus importants. Le budésonide peut être envisagé chez les patients bien informés qui optent pour ce traitement.

Sources spécifiques

1. L-M Yu, Bafadhel M et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. The Lancet, en ligne le 10/08/21. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01744-X

2. Ramakrishnan S, Nicolau DV et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2021;9:763–72. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00160-0, avec éditorial (Agusti A, Torres F en Faner R. Early treatment with inhaled budesonide to prevent clinical deterioration in patients with COVID-19. Lancet Respir Med 2021;9:682-3 https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00171-5)

3. Mangin D en Howard M. The use of inhaled corticosteroids in early-stage COVID-19. The Lancet, en ligne le 10/08/21. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01809-2

4. Budesonide for acute community COVID-19: the lowdown. Red Whale 15/04/21.

5. La Revue Prescrire. COVID-19: fin août 2021, pas d'efficacité démontrée d'un corticoïde inhalé pour éviter une forme grave. Prescrire 24/08/21. site Web La Revue Prescrire

6. SWAB (Stichting Werkgroep Antibioticabeleid). Medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19 (infectie met SARS–CoV-2) . site Web SWAB

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.