

Folia Pharmacotherapeutica février 2024

## Les corticostéroïdes inhalés accélèrent-ils la guérison des patients COVID-19 ambulatoires ?

### Message clé

L'étude ACTIV-6 a évalué l'effet du furoate de fluticasone administré par voie inhalée chez des patients COVID-19 ambulatoires. Contrairement à l'étude PRINCIPLE, que nous avons abordée dans les Folia d'octobre 2021, l'étude ACTIV-6 ne révèle pas d'effet significatif des corticostéroïdes inhalés sur la résolution des symptômes, ce qui peut s'expliquer par les différences en termes d'âge et de statut vaccinal dans la population étudiée. Sans oublier que l'étude PRINCIPLE n'était ni en aveugle, ni contrôlée par placebo.

Les résultats confortent le message selon lequel, dans le contexte actuel, les corticostéroïdes inhalés n'ont peut-être pas leur place dans le traitement ambulatoire du COVID-19 léger à modéré sans facteurs de risque.

### En quoi cette étude est-elle importante ?

Dans les Folia d'octobre 2021, nous abordions l'étude PRINCIPLE, une étude ouverte réalisée sur l'utilisation de budésonide inhalé chez des patients ambulatoires atteints de COVID-19 symptomatique. Cette étude rapporte que le délai de guérison déclaré pourrait être ramené de 15 jours avec les soins usuels à 12 jours avec l'ajout de budésonide inhalé. L'étude n'a pas révélé d'effet bénéfique sur les hospitalisations ou sur la mortalité. Cette étude comportait toutefois de certaines limites, comme l'absence de procédure en aveugle et de groupe placebo et le fait que le délai de guérison était basé sur de l'autodéclaration. La différence de résultats entre les deux études peut également s'expliquer par les différences d'âge et de statut vaccinal des populations étudiées et par les autres variantes du virus. A contrario, trois RCT ayant évalué l'usage du ciclésionide inhalé n'ont pas montré de changement en termes de durée des symptômes par rapport au placebo<sup>1-3</sup>. Toutes ces études ont principalement inclus des personnes non vaccinées pendant l'épidémie et atteintes du variant alpha, ce qui n'est plus représentatif du contexte actuel.

Dans cet article, nous discutons de l'étude ACTIV-6, qui a été menée dans une population vaccinée, relativement jeune et en bonne santé, pendant une période où les variants delta et omicron étaient actifs<sup>4</sup>.

### Conception de l'étude

- L'étude ACTIV-6 (conduite entre août 2021 et février 2022) est une étude contrôlée randomisée, en double aveugle, réalisée sur 1 407 patients ambulatoires à faible risque, âgés de 30 ans ou plus, atteints d'un COVID-19 confirmé et présentant au moins 2 symptômes d'infection aiguë (cf. Plus d'infos). Le groupe sous traitement actif a reçu 200 µg de furoate de fluticasone inhalé à raison d'une fois par jour pendant 14 jours.



Pour être inclus dans cette étude, les sujets devaient avoir un résultat positif au test COVID-19 et au moins 2 des symptômes suivants : fatigue, dyspnée, fièvre, toux, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs musculaires, frissons, mal de tête, mal de gorge, symptômes nasaux et perte de goût ou d'odorat.

- Le critère d'évaluation primaire était le délai de guérison durable, défini comme 3 jours consécutifs sans symptômes. Ce critère d'évaluation repose sur l'autodéclaration, et n'est donc pas une mesure objective.
- Les critères d'évaluation secondaires comprennent l'hospitalisation ou le décès dans les 28 jours, ainsi qu'un critère combiné associant la consultation des services d'urgence, l'hospitalisation ou le décès dans les 28 jours.

## Résultats en bref

- 715 participants ont pris 200 microgrammes de furoate de fluticasone inhalé par jour pendant 14 jours. 692 participants ont reçu un placebo. L'âge moyen était de 47 ans.
- Le statut vaccinal était élevé, 65 % des participants ayant au moins reçu deux doses du vaccin contre le COVID-19. L'indice de masse corporelle (IMC) moyen des participants était de 28.
- La période écoulée entre le début des symptômes et l'instauration du fluticasone ou du placebo était en moyenne de 5 à 6 jours.
- Le critère d'évaluation primaire de l'étude n'a pas montré de différence statistiquement significative entre le groupe sous traitement et le groupe placebo (HR de 1,01 ; IC à 95 % de 0,91 à 1,12).
- Les critères d'évaluation secondaires, mesurés au jour 28, n'ont pas non plus montré de différence statistiquement significative entre le groupe sous traitement et le groupe placebo. Aucun décès n'a toutefois été recensé et les hospitalisations étaient très rares (3 cas dans les deux groupes), ce qui complique l'interprétation de ces résultats.
- En ce qui concerne la sécurité, l'incidence d'effets indésirables s'est avérée comparable dans le groupe sous traitement actif et dans le groupe placebo.

## Conclusion

- L'étude ACTIV-6 ne montre pas d'effet significatif du furoate de fluticasone inhalé, par rapport au placebo, sur la résolution des symptômes chez les patients COVID-19 ambulatoires à faible risque.
- L'étude PRINCIPLE a, au contraire, démontré un effet. La différence de résultats entre les deux études peut également s'expliquer par les différences d'âge et de statut vaccinal des populations étudiées et par les autres variantes du virus.
- Les corticostéroïdes inhalés n'ont vraisemblablement pas leur place, dans le contexte actuel, pour le traitement d'une forme légère à modérée de COVID-19 chez des patients ambulatoires sans facteurs de risque. C'est la conclusion des auteurs qui est également partagée par le KCE et le NHG.
- Dans les balises belges pour le traitement médicamenteux du COVID-19 non sévère en ambulatoire et en milieu hospitalier, les auteurs adhèrent à la conclusion de l'Agence européenne des médicaments (EMA). Ils estiment que les preuves sont insuffisantes pour recommander l'usage de corticostéroïdes inhalés chez les patients COVID-19 ambulatoires. La NHG-standaard « covid-19 » déconseille de prescrire des corticostéroïdes inhalés pour le traitement du COVID-19. Il convient de noter que ces recommandations ont été élaborées sans tenir compte des résultats de l'étude ACTIV-6. L'étude ACTIV-6 vient donc étayer encore un peu plus la position qui consiste à ne pas conseiller de prescrire de corticostéroïdes inhalés aux patients COVID-19 ambulatoires.
- Cette étude ne permet pas d'exclure des bénéfices éventuels dans les populations présentant davantage de facteurs de risque ou chez des personnes âgées.

## Sources

- 1 Clemency BM, Varughese R, Gonzalez-Rojas Y, et al. Efficacy of inhaled ciclesonide for outpatient treatment of adolescents and adults with symptomatic COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2022;182:42-9.
- 2 Duvignaud A, Lhomme E, Onaisi R, et al. Inhaled ciclesonide for outpatient treatment of COVID-19 in adults at risk of adverse outcomes: a randomised controlled trial (COVERAGE). *Clin Microbiol Infect* 2022;28:1010-6.
- 3 Ezer N, Belga S, Daneman N, et al. Inhaled and intranasal ciclesonide for the treatment of Covid-19 in adult outpatients: CONTAIN phase II randomised controlled trial. *BMJ* 2021;375:e068060.
- 4 Boulware DR, Lindsell CJ, Stewart TG, Hernandez AF, Collins S, McCarthy MW, Jayaweera D, Gentile N, Castro M, Sulkowski M, McTigue K, Felker GM, Ginde AA, Dunsmore SE, Adam SJ, DeLong A, Hanna G, Remaly A, Thicklin F, Wilder R, Wilson S, Shenkman E, Naggie S; ACTIV-6 Study Group and Investigators. Inhaled Fluticasone Furoate for Outpatient Treatment of Covid-19. *N Engl J Med*. 2023 Sep 21;389(12):1085-1095. doi: 10.1056/NEJMoa2209421. PMID: 37733308; PMCID: PMC10597427.

## 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](mailto:redaction@cbip.be))

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

### Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.