

Le ciclésonide et la fonction surrénalienne de l'enfant : Est-il sécuritaire?

Christian Héroux

Exposé de la question

Les corticostéroïdes inhalés demeurent encore la thérapie de prédilection pour le traitement de l'asthme de l'enfant malgré le fait qu'ils soient disponibles depuis le début des années 70¹. La sécurité des corticostéroïdes inhalés continue d'inquiéter les parents et les professionnels de la santé pour l'intégrité de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien. Cette vieille préoccupation semble avoir refait surface à la suite de l'apparition sur le marché d'un nouveau corticostéroïde inhalé : le ciclésonide. Cette molécule est-elle réellement plus sécuritaire?

Réponse à la question

Fonction surrénalienne

La sécrétion de cortisol par les surrénales est contrôlée par une rétroaction menée par le cortisol lui-même sur l'hypothalamus et l'hypophyse². Un état de stress peut outrepasser cette rétroaction pour répondre à un besoin temporairement plus important². L'administration de corticostéroïdes exogènes exerce aussi une rétroaction négative sur l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, pouvant provoquer l'atrophie des surrénales².

L'insuffisance surrénalienne aiguë ou la crise surrénalienne est caractérisée par la présence de diarrhée, de vomissements, de déshydratation, d'état de choc, de confusion et de coma². Les manifestations cliniques de l'insuffisance surrénalienne chronique secondaire aux corticostéroïdes ne sont pas spécifiques : lassitude, fatigue, faible croissance, perte de poids². L'hypoglycémie est possible mais rarement objectivée². Aussi longtemps qu'un patient prend un corticostéroïde exogène, la diminution de production de cortisol sera masquée². Toutefois, s'il est exposé à un stress, les taux de cortisol requis pourraient surpasser les apports exogènes, les surrénales seraient alors incapables de synthétiser suffisamment de cortisol, et une crise surrénalienne pourrait être précipitée². L'observance ou l'interruption de la prise d'un stéroïde exogène pourraient causer une réaction semblable². Hormis cela, le patient atteint d'insuffisance surrénalienne secondaire aux corticostéroïdes inhalés semblera en bonne santé, présentant tout au plus les symptômes non spécifiques mentionnés précédemment^{2,3}.

La mesure du cortisol, plasmatique, salivaire ou urinaire, ou encore la mesure de l'adrénocorticotrophine plasmatique nous renseignent sur la sécrétion basale en

cortisol et sur la quantité de corticostéroïde inhalé atteignant la circulation sanguine². Elles n'étudient pas la capacité des surrénales à répondre à une demande accrue et ne reflètent donc pas le degré d'insuffisance surrénalienne². Les épreuves dynamiques, comme le test de tolérance à l'insuline ou le test de stimulation à la cosyntrophine, permettent quant à elles d'étudier la réactivité des glandes surrénales et donc de prédire des retombées cliniques^{2,3}.

Corticostéroïdes en inhalation et fonction surrénalienne

Une affinité importante pour les récepteurs des stéroïdes, une longue demi-vie, un faible taux de premier passage hépatique, un faible taux de liaison aux protéines plasmatiques et une importante liposolubilité sont des caractéristiques qui favorisent les effets systémiques attribuables à un corticostéroïde inhalé³. De plus, le choix du dispositif d'inhalation affecte la biodisponibilité des corticostéroïdes inhalés³. Plus la dose pulmonaire est importante, plus les taux sanguins le seront, et la portion du médicament se rendant aux poumons est absorbée par la circulation systémique^{3,4}. Comme la biodisponibilité orale de la fluticasone est presque nulle, les effets systémiques obtenus sont presque exclusivement attribuables à l'absorption pulmonaire³.

L'incidence de l'insuffisance surrénalienne secondaire aux corticostéroïdes inhalés apparaît relativement faible, bien que peu d'études soient disponibles. Une étude française a estimé 598 cas d'insuffisance surrénalienne entre 2000 et 2005 pour 10 millions d'unités de corticostéroïdes inhalés³ vendues annuellement en France⁵. Des quelques séries de cas publiées, il est possible de dégager certaines similitudes⁵⁻⁹. La majorité des enfants atteints d'insuffisance surrénalienne l'ont été pendant un traitement à la fluticasone plutôt qu'à un autre corticostéroïde inhalé⁵⁻⁹. De plus, les doses quotidiennes utilisées étaient dans une forte proportion supérieures à 500 mcg de fluticasone, soit des doses considérées comme élevées⁵⁻⁹.

Ciclésonide

Le ciclésonide est un promédicament qui doit être métabolisé par des estérases pulmonaires en desisobutyrylciclésonide, une molécule possédant 100 fois plus

Christian Héroux, B.Pharm., M.Sc., est pharmacien au Centre hospitalier universitaire de Québec

d'affinité pour les récepteurs des corticostéroïdes¹⁰. La portion de cyclésonide avalée est donc quasi inactive¹⁰. Le temps de résidence pulmonaire du desisobutyryl-cyclésonide étant relativement long, les doses devant être administrées sont réduites¹⁰. Une fois absorbé par les poumons et dirigé vers la circulation sanguine, le desisobutyryl-cyclésonide est très peu disponible pour exercer des effets systémiques, étant donné son taux de liaison aux protéines plasmatiques de 99 % et sa courte demi-vie¹⁰.

La majorité des études pédiatriques menées avec le cyclésonide ont inclus dans leurs critères une évaluation de l'impact de la molécule sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien¹¹⁻¹⁸. Lors de la comparaison entre le cyclésonide à des doses variant de 50 à 200 mcg/jour et un placebo, aucune différence de la fonction surrénalienne n'a été notée^{11,13,14,18}. Des doses quotidiennes de fluticasone de 200 mcg ont quant à elles eu un effet significatif sur les taux de cortisol urinaire comparativement au cyclésonide à des doses équivalentes^{12,17}. Une telle différence a aussi été notée en faveur du cyclésonide dosé de 200 à 400 mcg/jour lorsqu'il a été comparé au budésonide dosé de 400 à 800 mcg/jour^{15,16}. Toutes ces études ont été réalisées auprès d'enfants d'âge scolaire sauf l'une d'entre elles, qui s'est intéressée à une population âgée de deux à six ans¹³.

Quelques biais importants méritent d'être mentionnés au regard de ces études. Tout d'abord, seulement deux études ont été effectuées sur des périodes de plus de 12 semaines, soit 24 et 52 semaines^{13,14}. La courte durée des études pourrait empêcher la détection d'effets plus tardifs du cyclésonide. De plus, seulement la moitié des études comportaient l'utilisation d'une chambre d'espacement^{13,15,18}. Toutefois, dans une autre étude, l'ajout ou non d'une chambre d'espacement n'a eu aucune conséquence sur le plan de la sécurité du cyclésonide¹⁸.

Dans tous les cas sauf un, le monitoring de la fonction surrénalienne a été effectué à l'aide de tests basaux, soit la mesure du cortisol urinaire ou plasmatique¹²⁻¹⁸. Ces tests nous renseignent sur le taux d'absorption systémique des corticostéroïdes inhalés mais ne permettent pas de détecter d'effet clinique². La seule étude utilisant un test de provocation, soit l'administration de 1 mcg de cosyntrophine, n'a noté aucune différence entre le cyclésonide et un placebo¹¹. Finalement, il importe de mentionner que les patients n'étaient pas toujours naïfs aux corticostéroïdes inhalés et que la prise de corticostéroïdes nasaux ou systémiques n'était pas permise dans la majorité des études, ce qui a eu pour effet d'éloigner les résultats obtenus de ceux attendus dans la vraie vie.

Récemment, cinq cas d'insuffisance surrénalienne liée aux corticostéroïdes inhalés et renversée par un passage au cyclésonide ont été décrits. Ces enfants recevaient de la fluticasone dosée à 250 mcg deux fois par jour (un cas

sous 125 mcg deux fois par jour) et un seul avait reçu un corticostéroïde oral au cours de la dernière année. Une normalisation de la fonction surrénalienne a été notée après une période de quatre à 12 mois ultérieure au remplacement de la fluticasone par le cyclésonide^{19,20}. Finalement, aucun cas d'insuffisance surrénalienne secondaire au cyclésonide n'a été décrit à ce jour.

Conclusion

La réponse à cette question a été réalisée en tenant compte de la littérature disponible au 2 septembre 2011, soit lors de la soumission de l'article. Les données actuellement disponibles, bien qu'elles soient rassurantes, ne nous permettent pas d'affirmer que le risque d'insuffisance surrénalienne secondaire au cyclésonide est nul. Par ailleurs, une seule étude du cyclésonide a été menée auprès d'enfants d'âge préscolaire, et il est approuvé pour les enfants âgés de six ans et plus¹. Les caractéristiques pharmacologiques du cyclésonide en font toutefois une option attrayante pour les enfants nécessitant une dose élevée de corticostéroïdes inhalés ou présentant des facteurs de risque additionnels d'insuffisance surrénalienne, comme la prise de plusieurs stéroïdes (topiques, nasaux, systémiques). Finalement, tout enfant recevant des doses élevées de corticostéroïdes inhalés devrait faire l'objet d'une évaluation périodique de la fonction surrénalienne³.

Financement

Aucun financement n'a été déclaré par l'auteur.

Conflit d'intérêts

L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Pour toute correspondance :

Christian Héroux

Centre d'information sur le médicament

Centre hospitalier universitaire de Québec

Pavillon Centre hospitalier de l'Université Laval

2705, boulevard Laurier, local 318

Québec (Québec) G1V 4G2

Téléphone : 418 654-2200

Télécopieur : 418 654-2201

Courriel : christian.heroux@chuq.qc.ca

Références

1. Loughheed MD, Lemièrre C, Dell SD, Ducharme FM, Fitzgerald JM, Leigh R et coll. Canadian Thoracic Society Asthma Committee. Canadian Thoracic Society Asthma Management Continuum -2010 Consensus Summary for children six years of age and over, and adults. *Can Respir J* 2010;17:15-24.
2. Zöllner EW. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatic children on inhaled corticosteroids: part 1. Which test should be used? *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:401-9.
3. Allen DB. Safety of inhaled corticosteroids in children. *Pediatr Pulmonol* 2002;33:208-20.
4. Allen DB. Effects of inhaled steroids on growth, bone metabolism, and adrenal function. *Adv Pediatr* 2006;53:101-10.

5. Molimard M, Girodet PO, Pollet C, Fourrier-Réglat A, Daveluy A, Haramburu F et coll. Inhaled corticosteroids and adrenal insufficiency: prevalence and clinical presentation. *Drug Saf* 2008;31:769-74.
6. Drake AJ, Howells RJ, Shield JP, Prendiville A, Ward PS, Crowne EC. Symptomatic adrenal insufficiency presenting with hypoglycaemia in children with asthma receiving high dose inhaled fluticasone propionate. *BMJ* 2002;324:1081-2.
7. Wong JY, Zacharin MR, Hocking N, Robinson PJ. Growth and adrenal suppression in asthmatic children on moderate to high doses of fluticasone propionate. *J Paediatr Child Health* 2002;38:59-62.
8. Todd GR, Acerini CL, Buck JJ, Murphy NP, Ross-Russell R, Warner JT et coll. Acute adrenal crisis in asthmatics treated with high-dose fluticasone propionate. *Eur Respir J* 2002;19:1207-9.
9. Todd GR, Acerini CL, Ross-Russell R, Zahra S, Warner JT, McCance D. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child* 2002;87:457-61.
10. Derendorf H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled ciclesonide. *J Clin Pharmacol* 2007;47:782-9.
11. Gelfand EW, Georgitis JW, Noonan M, Ruff ME. Once-daily ciclesonide in children: efficacy and safety in asthma. *J Pediatr* 2006;148:377-83.
12. Pedersen S, Engelstätter R, Weber HJ, Hirsch S, Barkai L, Emeryk A et coll. Efficacy and safety of ciclesonide once daily and fluticasone propionate twice daily in children with asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2009;22:214-20.
13. Brand PL, Luz García-García M, Morison A, Vermeulen JH, Weber HC. Ciclesonide in wheezy preschool children with a positive asthma predictive index or atopy. *Respir Med* 2011;105:1588-95.
14. Skoner DP, Maspero J, Banerji D; Ciclesonide Pediatric Growth Study Group. Assessment of the long-term safety of inhaled ciclesonide on growth in children with asthma. *Pediatrics* 2008;121:e1-14.
15. von Berg A, Engelstätter R, Minic P, Sréckovic M, Garcia Garcia ML, Lato T et coll. Comparison of the efficacy and safety of ciclesonide 160 microg once daily vs. budesonide 400 microg once daily in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:391-400.
16. Vermeulen JH, Gyurkovits K, Rauer H, Engelstätter R. Randomized comparison of the efficacy and safety of ciclesonide and budesonide in adolescents with severe asthma. *Respir Med* 2007;101:2182-91.
17. Pedersen S, Garcia Garcia ML, Manjra A, Theron I, Engelstätter R. A comparative study of inhaled ciclesonide 160 microg/day and fluticasone propionate 176 microg/day in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:954-61.
18. Pedersen S, Potter P, Dachev S, Bosheva M, Kaczmarek J, Springer E et coll. Efficacy and safety of three ciclesonide doses vs placebo in children with asthma: the RAINBOW study. *Respir Med* 2010;104:1618-28.
19. Heller MK, Laks J, Kovesi TA, Ahmet A. Reversal of adrenal suppression with ciclesonide. *J Asthma* 2010;47:337-9.
20. Goldbloom E, Ahmet A. Adrenal suppression: An under-recognized complication of a common therapy *Paediatr Child Health* 2010;15:411-2.