

4ème Journée de  
Pneumo-Allergologie  
Pédiatrique  
de Midi-Pyrénées  
Jeudi 19 Septembre 2019



Centre d'Enseignement et de Congrès  
Hôpital Pierre-Paul Riquet  
CHU Purpan Toulouse



GRoupe  
Aérosols et  
Mucoviscidose

Jean-Christophe Dubus

Pneumo-allergologie, CRCM, CHU Timone-Enfants  
& IHU Méditerranée Infection, AMU, IRD, MEPHI, Marseille

**CORTICOTHÉRAPIE INHALÉE**  
*place de la nébulisation en  
pratique de ville ...*

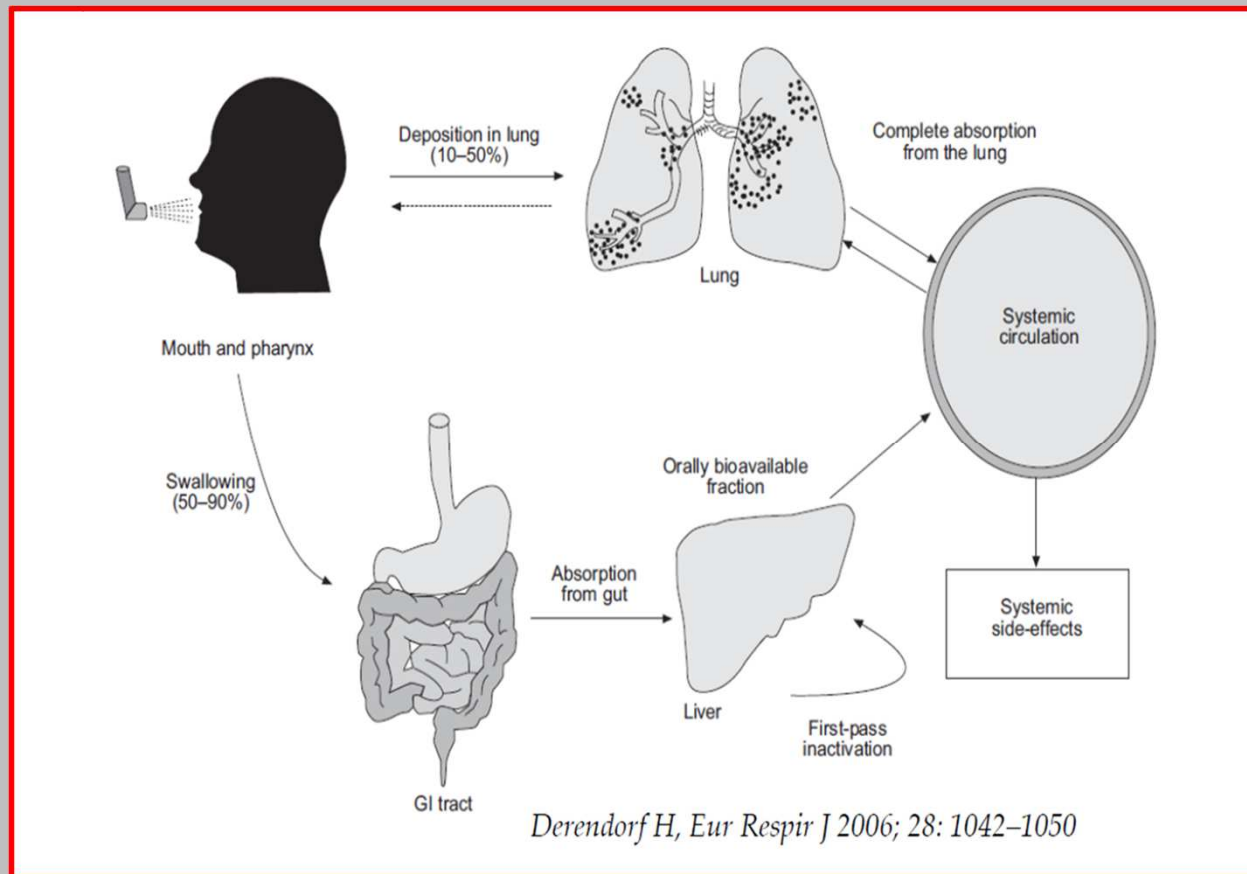
# Conflits d'intérêt ...

- AstraZeneca
- GlaxoSmithKline
- Mylan
- Novartis

## Un dossier (presque) vrai ...

- Le petit Sernin âgé de 3 ans présente un asthme essentiellement déclenché par les rhumes. Il a en moyenne depuis 2 ans, une exacerbation par mois, surtout en hiver, avec besoin de beta2 et corticoïdes oraux. Il tousse aux rires et efforts, été comme hiver. Il suit un traitement de fond par Flixotide 50µg spray à raison de 2 bouffées x 2 par jour avec une chambre d'inhalation équipée d'un masque facial. Les parents n'en peuvent plus et vous disent que leur neveu, qui a le même souci, a été mis sous un appareil qui fait de la fumée, avec de la cortisone, et que depuis il va vraiment beaucoup mieux ...
- Ils vous demandent ce que vous en pensez ...

# 1. Les corticoïdes inhalés à quoi ça sert ?



# Pierre angulaire du traitement de l'asthme

- Les corticoïdes inhalés
  - Diminuent mortalité et symptômes
  - Améliorent la fonction respiratoire
  - Ont un rôle beaucoup moins évident sur l'histoire naturelle
  - Ont un rôle beaucoup moins évident chez les pré-scolaires (virus)
- Dès le stade d'asthme persistant léger

## 2. Que pensez du traitement de Servin ?

- Le petit Sernin âgé de 3 ans présente un asthme essentiellement déclenché par les rhumes. Il a en moyenne depuis 2 ans, une exacerbation par mois, surtout en hiver, avec besoin de beta2 et corticoïdes oraux. Il tousse aux rires et efforts, été comme hiver. Il suit un traitement de fond par Flixotide 50µg spray à raison de 2 bouffées x 2 par jour avec une chambre d'inhalation équipée d'un masque facial.

- Inter crise positive
- Nombreuses exacerbations

### SP2A, GINA ...

- Doses inadaptées
- Interface

Doses en $\mu\text{g}/\text{j}$	Faibles à moyennes	Fortes	Maximales
<u>Aérosol-doseur et inhalateur de poudre</u>			
- Béclométhasone "classique"	<b>250-500</b>	<b>&gt; 500</b>	<b>1000</b>
- Budésonide	<b>200-400</b>	<b>&gt; 400</b>	<b>800</b>
- Béclométhasone "ultrafine" et fluticasone	<b>100-200</b>	<b>&gt; 200</b>	<b>400</b>
<u>Nébuliseur</u>			
- Béclométhasone		<b>1000-2000</b>	
- Budésonide		<b>800-1600</b>	

### 3. Quelles options thérapeutiques discuter ?





## Pour rester dans l'AMM ...

- Ajout d'un anti-leucotriène
- Augmentation des doses de CSI

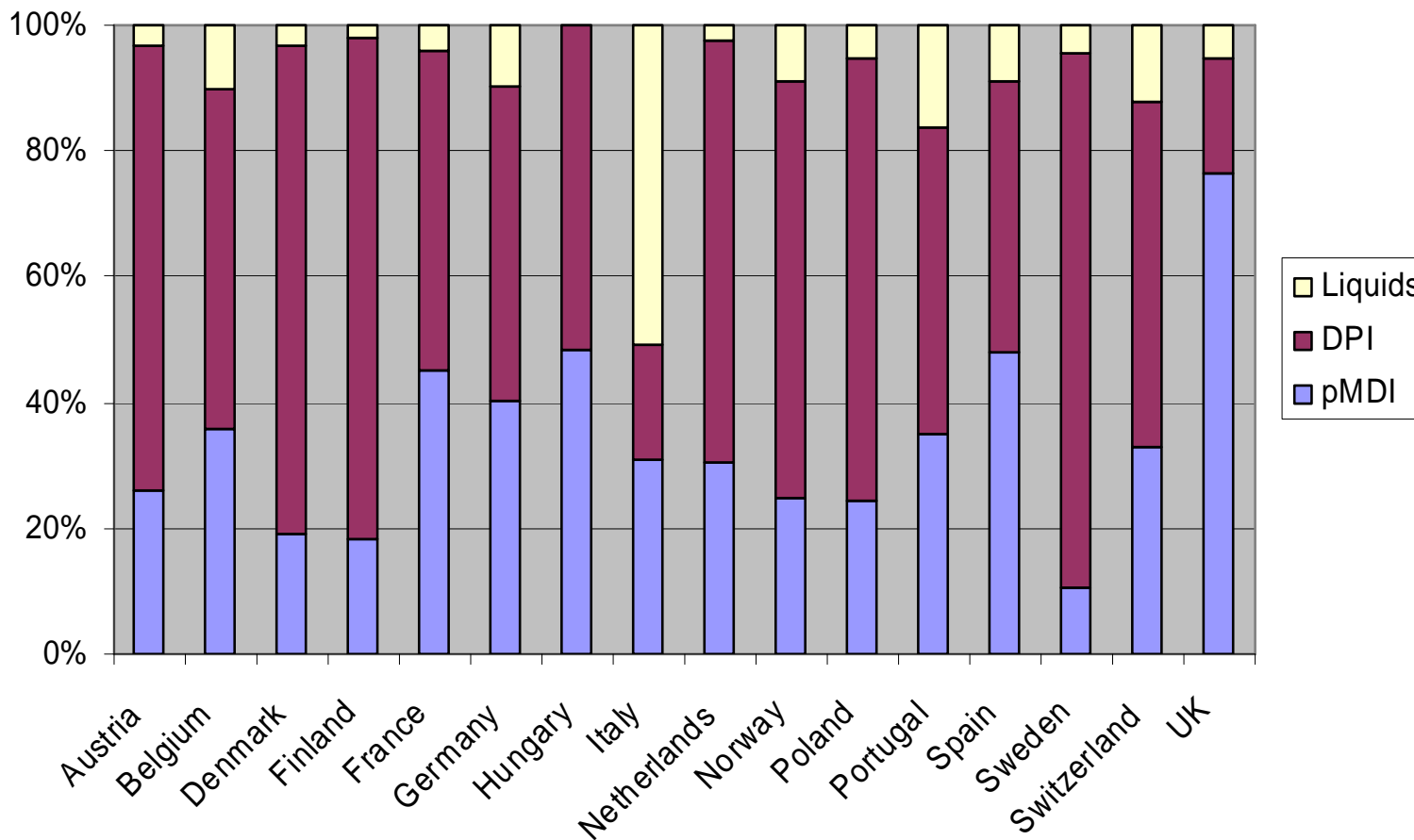
## Pour sortir de l'AMM ...

- Ajout d'un beta2-retard

## 4. Pourquoi envisageriez-vous la voie nébulisée?

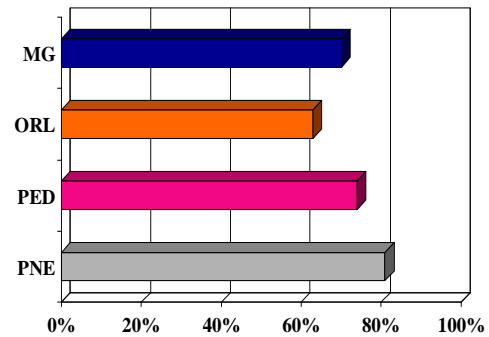


### European Inhaler retail sales data (2006)

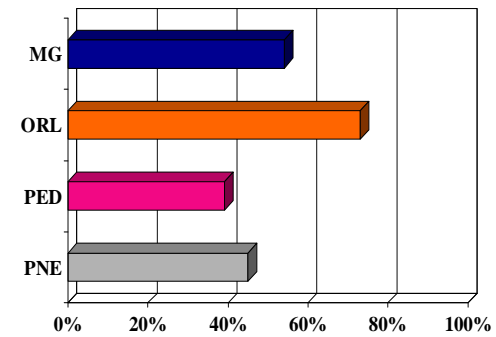


## Quand vous avez recours à la nébulisation, quelles sont les raisons de votre choix ?

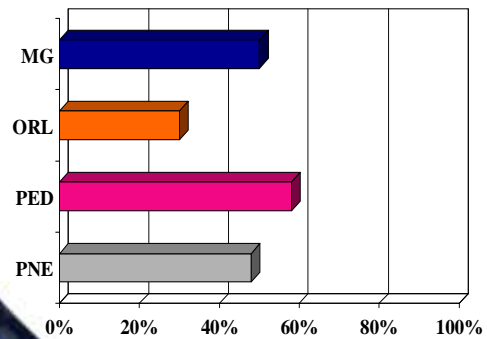
**Recherche de gain d'efficacité par rapport aux autres modes d'administration**



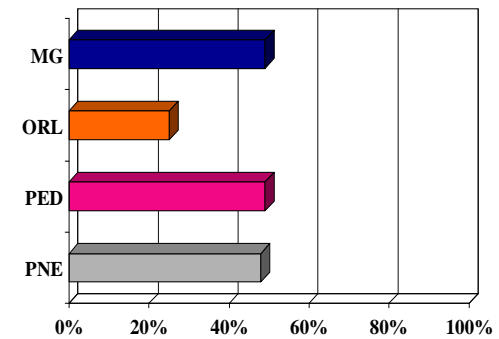
**Action locale en amont de la résorption systémique**



**Utilisation possible, quel que soit l'âge**



**Épargne du nombre de cures de corticothérapie orale**



Age (ans)	AD + chambre (antistatique)	Autohaler (QVAR)	Inhalateur PS (Turbuhaler)	Nébulisation
< 4	<b>0.1 à 16%</b>			<b>1 à 12%</b>
4				<b>10%</b>
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
<i>Adulte</i>	<b>Sans : 1-10%</b> <b>Avec : 11-30%</b>	<b>60%</b>	<b>13 à 30%</b>	<b>10-20%</b>

# Bennet, JAM 1991; 4: 223-7

	Aérosol doseur	Nébuliseur
Dose inhalée	90%	34%
Dose thoracique (post larynx)	10%	35%
	<b>9%</b>	<b>12%</b>
Dose respirable (dose active)	??	??

# Indication Vidal®

## Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant sévère (APS) de l'enfant

L'APS se définit par l'existence de symptômes permanents, de crises fréquentes, de symptômes d'asthme nocturne fréquents, une activité physique limitée par les symptômes d'asthme, un DEP ou un VEMS inférieur à 60 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP supérieur à 30 %

**Pour Sernin, pas d'indication réelle ...**

# Molécules disponibles en France

- Budésonide suspension
  - 0.5 et 1 mg
  - *Pulmicort® et génériques (Arrow, Biogaran, Sandoz, Teva)*
- Dipropionate de béclo méthasone suspension
  - 400 et 800 µg
  - *Beclospin®*



# Nombreuses indications hors AMM

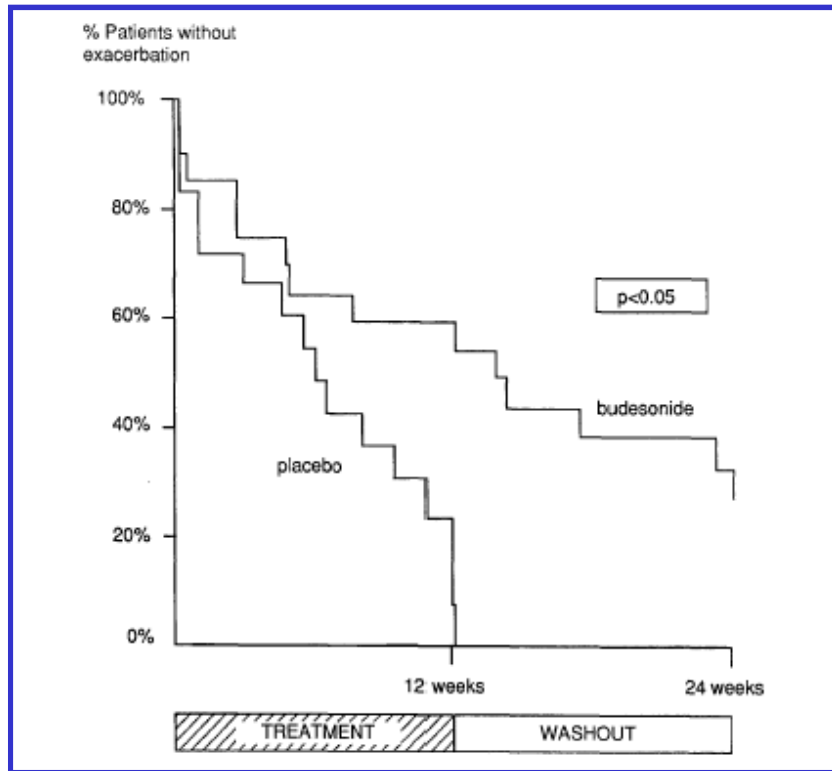
- Réseau de MG de la CNAM (2004)
  - Pulmicort® prescrit à 24076 patients
    - 27,3% < 11 ans, dont 81% < 4 ans
  - Indications
    - Asthme 30% !! Bronchite ou infection ORL aiguë (sinusite, laryngite), BPCO ...
- Pédiatres (n=514)
  - 25% hors AMM mais 18% forme IV et 62% mélanges
  - 25-30% de prescription système inhalation inadaptée

*M Salles, Arch Pédiatr 2008;15:1520-24*

**ATTENTION CPAM !!**

*de Blic, JACI 1996; 98: 14-20*

- N=38 nourrissons  
(33 garçons; 6 à 30 mois)
- 1 crise / mois avec CO ou symptômes 15j / mois
- 1 mg x 2 ou placebo 12 sem  
(de Vilbiss 646 + CR60)



**TABLE II.** Efficacy of nebulized budesonide (1 mg twice daily) and placebo on control of asthma

	Placebo group	Budesonide group	p Value
No. of exacerbations per patient*	1 (0-3)	0 (0-4)	=0.13
Patients with at least 1 exacerbation (%)	83	40	<0.01
Duration of oral corticosteroid therapy (%)	14.5	0	<0.05
Patients without exacerbation of asthma at 12 wk (%)	8	55	<0.05
Improvement of asthma, parent's assessment (%)	44	89	<0.005
Incidence of daytime wheezing (%)*	11.6 (0-91)	2.2 (0-56)	<0.05
Incidence of nighttime wheezing (%)*	6.5 (0-24)	0.6 (0-30)	<0.01

\*Median values are given with ranges in parentheses.

- **Enfant sous corticoïdes oraux**

Ilangovan P, Pedersen S, Godfrey S, Nikander K, Noviski N, Warner JO. Treatment of severe steroid dependent preschool asthma with nebulised budesonide suspension. *Arch Dis Child* 1993;68:356-9.

N=36 (1 à 5 ans, 48% < 2 ans). Réduction de la corticothérapie orale

- **Adulte sous corticoïdes oraux**

Otulana BA, Varma N, Bullock A *et al.* High dose nebulised steroid in the treatment of chronic steroid-dependent asthma. *Respir Med* 1992; **86**: 105–108.

N=18 (19-62 ans), > 7,5 mg/j CO + 1200 DPB ou 1600 BUD  
Ajout de 4 à 8 mg BUD nébulisé = 14 sevrages, 1 baisse, 1 échec

# Equivalence des corticoïdes nébulisés

Delacourt, Respir Med 2003; 97: s27-33

– DPB 800 = BUD 750 (6 ms - 6 ans, APS, 14 sem)

Terzano, Respir Med 2003; 97: s35-40

– DPB 2400 = fluticasone 2000 (18-65a, APS, 12 sem)

Kantar, Allergy Asthma Proc 2007; Epub

– flunisolide et BUD ?

2 fois / jour = 1 fois / jour (BUD ou DPB ...)

La Grutta, Monaldi Arch Chest Dis 2007; 67: 30-8

(N=65, 8.6 ans, 12 sem, BDP 400 x 2 vs 800 x 1)

# « Voie » supérieure ?

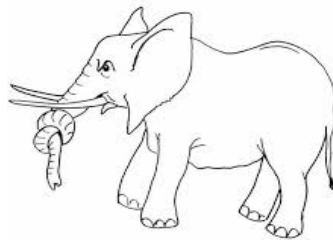
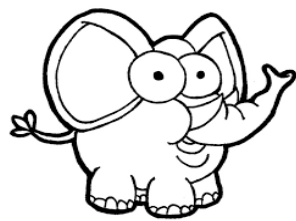
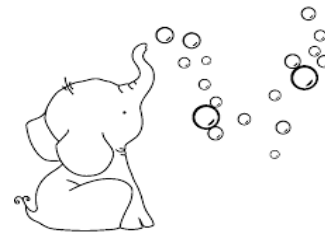
- Bisgaard, Respir Med 1998; 92: 44-9 ++
  - Pop ciblée : 26 adultes, ICS 400-1000, VEMS 63%
  - BUD 1600 + Nebuhaler vs BUD 2000 ou 8000 pdt 4 sem
  - Double aveugle (VEMS, DEP, symptômes, beta2)
  
  - VEMS : idem
  - DEP matin : BUD 8000 > BUD 2000 (30 lpm !) = chambre
  - DEP soir : neb > chambre (25 lpm)
  - Beta2 : BUD 8000 > chambre; BUD 2000 = chambre
  - Symptômes : neb > chambre (importance clinique ?)

# Nébulisation vs AD / IPS

- Conclusion difficile sur une seule étude
  - Cates, Cochrane 2006, CD001491
    - » Avantages très modérés de la nébulisation
    - » Relevance clinique ?
    - » Effet du dispositif ? Effet de la masse inhalée ?

<i>Bisgaard</i>	Pari
<i>de Blic</i>	deVilbiss 646 / CR60
<i>Delacourt</i>	PariBoy Junior
<i>Grzelewska-Rzymowska</i>	Pari LC+ / PariTurboBoy
<i>Murphy</i>	PariLC+
<i>O'Reilly</i>	?
<i>Terzano</i>	Clenny Aerosol Nebulizer

## 5. Quel nébuliseur proposez-vous?



# Etude CODE

(corticosteroids and device efficiency)

- Compresseur/Nebuliseur
  - Clenny Aerosol Nebulizer
  - TurboBoy / LC Plus
  - Nebula Nuovo / MB5
  - Maxaer / Sidestream
- Corticoïdes nébulisés
  - BUD
  - DBP
  - Flunisolide
  - FLU

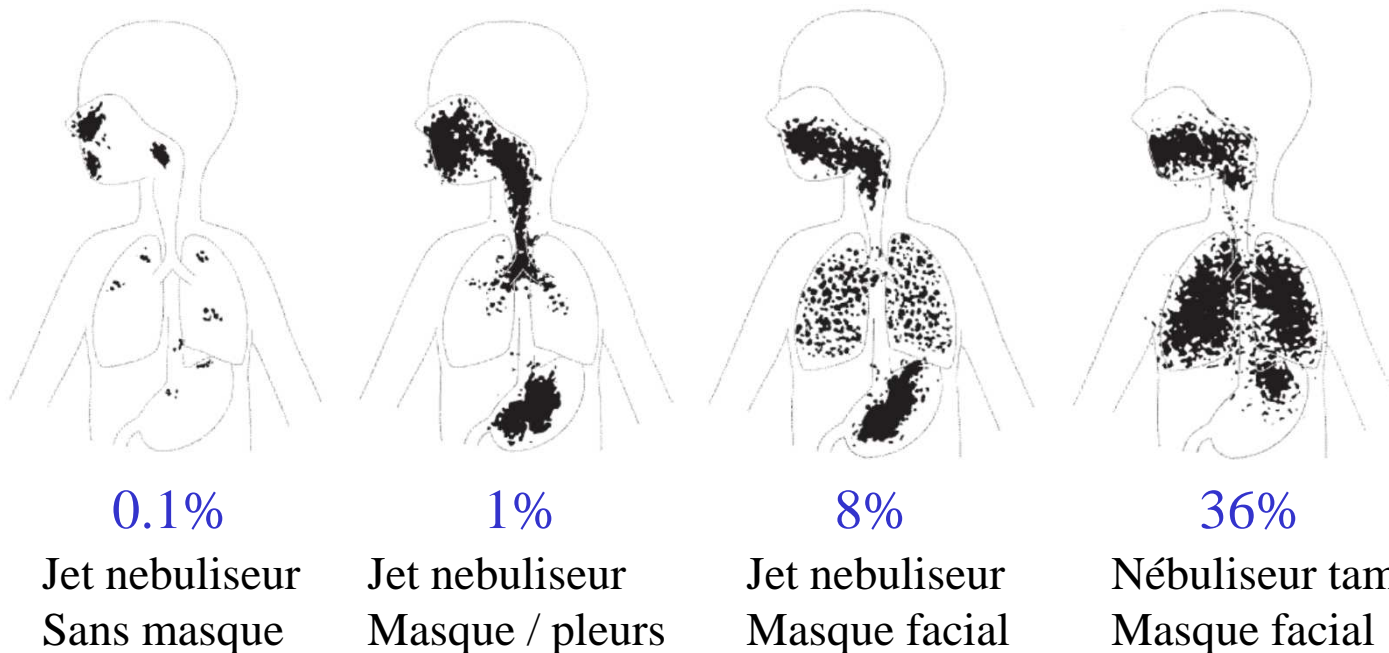
→ temps de nébulisation et MMAD différents

→ 90%  $<5\mu\text{m}$  : BUD et DBP n= 4, FLU n=3, flunisolide n=1



# Budésouide et e-Flow Baby

N=6; 3 ans; MMAD : jet nébuliseur 4.2  $\mu\text{m}$ , e-Flow 2.5  $\mu\text{m}$



*Schuepp KG, Swiss Med Wkly 2004; 134: 198-200*

## En pratique

- MMAD entre 2 et 5  $\mu\text{m}$
- Nébuliseur pneumatique à effet Venturi ou membrane vibrante
- Jamais de nébuliseur ultrasonique
- Interface selon l'âge : embout buccal dès 3-4 ans
- Bonne position ++, bonne technique, bon entretien ...

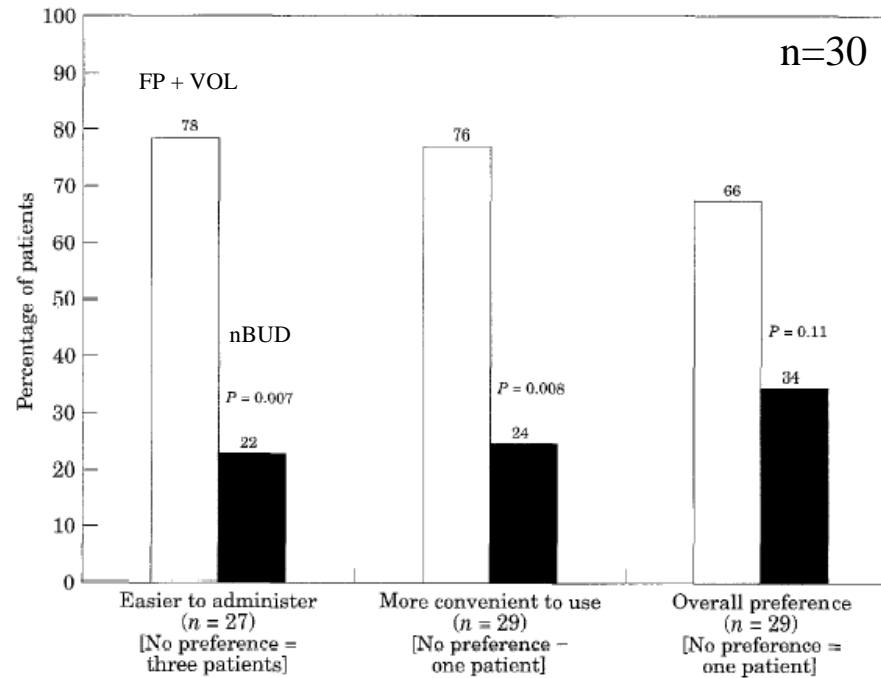
# Coût de la nébulisation

TABLE 5. Cost analysis

Type of medication	Treatment		
	Fluticasone propionate (n=24)	2 mg (n=16)	4 mg (n=8)
Medication used during study			
Costs per patient	£77.57	£134.36	£272.06
Relative cost ratio per patient (nBUD/FP)		1.7	3.5

# Préférence des patients

1) O'Reilly  
*Respir Med* 1998  
92: 111-7



2) Iqbal  
*Pediatr Pulmonol* 2004  
37: 311-7

n=14 (11-36 mois), Aerchamber préférée à Halolite

# Effets locaux

<b>61.5% (n=639, 3m-15a)</b>	<b>Chambre</b>	<b>Nébulisation</b>	<b>Autres</b>
<b>Toux (40%)</b>	+++++		
<b>Enrouement (14%)</b>	++	++	++
<b>Dysphonie (11%)</b>	++	++	
<b>Muguet (11%)</b>	++	++	++
<b>Dermite périorale (3%)</b>		+++	
<b>Langue (0.1%)</b>		+++	

Allergy 2001; 56: 944-8  
Fundam Clin Pharmacol 2003; 17: 627-31

## Au total ...

- Corticoïdes nébulisés efficaces
- Etudes comparatives inexistantes
- Limites liées
  - Au coût
  - Aux effets latéraux
  - A la préférence des patients

# Pour info ... et hors AMM !

- Nébulisations de corticoïdes et exacerbation modérée
  - Demirca, Respir Med 2015;109:1120-4
    - N=81 (12m-16a) : fluticasone nébulisée 2mg vs CO 1 mg/kg/j 1 semaine
    - Clinique idem à J7 et diminution IL4, IL5, IL17 plus importante si nébulisation
  - Saito, Eur Ann Allergy Clin Immunol 2017;49:22-7
    - N=50 (<3 ans) : budésonide nébulisé 2mg/j vs CO 1.5 mg/kg/j 5 jours
    - Evolution idem