

# Place des nébulisations de corticostéroïdes inhalés

Rola Abou Taam

Pneumologie et allergologie pédiatriques  
Centre de référence des maladies respiratoires rares  
Hôpital Necker Enfants Malades – Paris

5<sup>ème</sup> Congrès Francophone Pédiatrique de Pneumologie et d'Allergologie  
7 novembre 2009



# Place des nébulisations de CSI

- Rationnel: les études
- Les recommandations internationales:  
GINA, NAEPP, BTS
- Les recommandations françaises:  
GRAPP, HAS
- Prescription en pratique

# Place des nébulisations de CSI

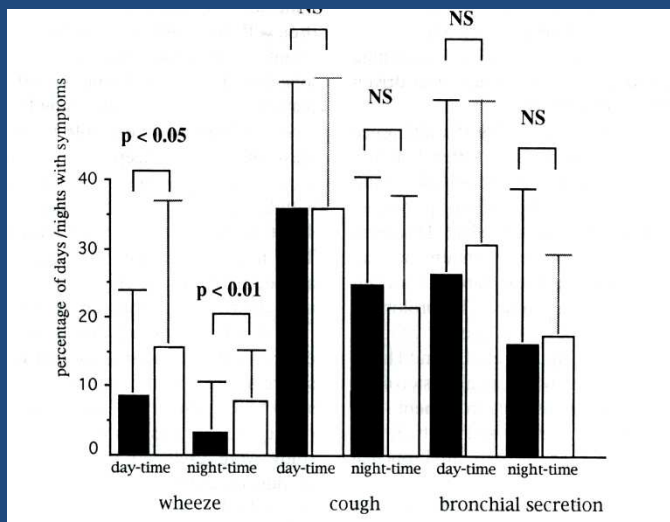
- **Rationnel: les études**
- Les recommandations internationales:  
GINA, NAEPP, BTS
- Les recommandations françaises:  
GRAPP, HAS
- Prescription en pratique

# Efficacy of budesonide nebulized in infant asthma

- ECR
- 40 nourrissons: âge moyen 17 mois (6-30)
- Asthme Sévère
  
- Budesonide nébulisé 1mg/bid
- 12 semaines

# Efficacy of budesonide nebulized in infant asthma

(median)	Placebo	Budesonide	p
Patient with at least 1 exacerbation	83	40	<0.01
Patient without exacerbation at 12 w	8	55	<0.05
Duration of oral CS treatment	14.5	0	<0.05
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



*J de Blic JACI 1996*

Efficacy of Inhaled Corticosteroids in Infants and Preschoolers With Recurrent Wheezing and Asthma: A Systematic Review With Meta-analysis  
Jose A. Castro-Rodriguez and Gustavo J. Rodrigo  
*Pediatrics* 2009;123:e519-e525  
DOI: 10.1542/peds.2008-2867

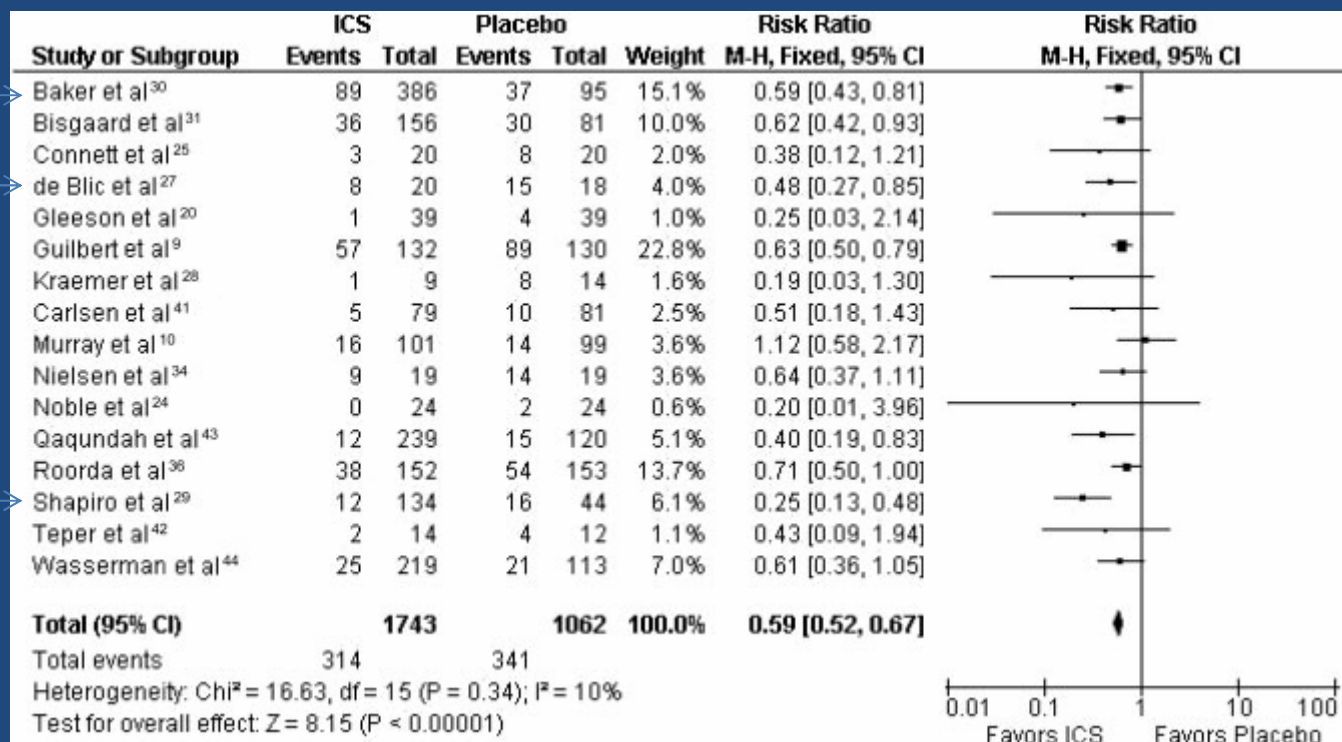
## Efficacité des CSI chez les nourrissons et enfants d'âge pré-scolaire ayant un wheezing récurrent et un asthme

- Revue systématique et méta-analyse
- Objectif: comparer l'efficacité des CSI chez les « siffleurs » et chez les asthmatiques
- ECR jan 1996 à mars 2008
- Critère primaire d'évaluation: exacerbations
- Résultat:
  - 29 études retenues, n=3592
  - Moins d'exacerbations chez les enfants traités (18%) par rapport aux enfants sous placebo (32%)

# Études retenues

Reference	Study Design	n	Age, Mean (Range), mo	Treatment	Jadad Score	Duration Therap wk
Webb et al <sup>18</sup>	R, DB, CO	16	41 (23–60)	BDP 150 µg Neb	2	8
Carlsen et al <sup>19</sup>	R, DB, PG	44	16 (6–24)	BUD 400 µg MDI	4	8
Gleeson and Price <sup>20</sup>	R, DB, CO	39	51 (26–71)	BUD 400 µg MDI	3	6
Greenough et al <sup>21</sup>	R, DB, CO	19	51 (24–60)	BUD 400 µg MDI	2	6
Bisgaard et al <sup>22</sup>	R, PG	77	24 (11–36)	BUD 800 µg MDI	2	12
van Bever et al <sup>23</sup>	R, DB, CO	23	10 (3–17)	BUD 1 mg Neb	4	4
Noble et al <sup>24</sup>	R, DB, CO	24	11 (4–17)	BUD 300 µg MDI	3	6
Connett et al <sup>25</sup>	R, DB, PG	40	22 (12–36)	BUD 400 µg MDI	3	24
llangovan et al <sup>26</sup>	R, DB, PG, M	3	27 (10–60)	BUD 2 mg Neb	3	8
de Blic et al <sup>27</sup>	R, DB, PG	38	17 (6–30)	BUD 2 mg Neb	3	12
Kraemer et al <sup>28</sup>	R, DB, PG	23	12 (2–25)	BDP 300 µg MDI	3	6
Shapiro et al <sup>29</sup>	R, DB, PG, M	178	80 (48–108)	BUD 0.5–2 mg Neb	3	12
Baker et al <sup>30</sup>	R, DB, PG, M	481	55 (7–108)	BUD 0.25–3 mg Neb	3	12
Bisgaard et al <sup>31</sup>	R, DB, PG	237	28 (12–47)	FLUT 100–200 µg MDI	3	12
Kemp et al <sup>32</sup>	R, DB, PG, M	359	56 (5–107)	BUD 0.25–1 mg Neb	4	12
White et al <sup>33</sup>	R, DB, PG, M	481	55 (7–108)	BUD 0.25–1 mg Neb	4	12
Nielsen and Bisgaard <sup>34</sup>	R, DB, PG	38	53 (35–71)	BUD 800 µg MDI	3	8
Chavasse et al <sup>35</sup>	R, DB, PG	37	9 (3–12)	FLUT 300 µg MDI	5	12
Roorda et al <sup>36</sup>	R, DB, PG	305	28 (12–47)	FLUT 400 µg MDI	3	12
Barrueto et al <sup>37</sup>	R, DB, PG	36	16	BDP 400 µg MDI	3	8
Pao and McKenzie <sup>38</sup>	R, DB, CO	61	16	FLUT 200 µg MDI	4	6
Teper et al <sup>39</sup>	R, DB, PG	30	13 (6–24)	FLUT 250 µg MDI	4	24
Hofhuis et al <sup>40</sup>	R, DB, PG	62	11 (4–24)	FLUT 200 µg MDI	5	12
Carlsen et al <sup>41</sup>	R, DB, PG, M	160	28 (12–47)	FLUT 200 µg MDI	4	12
Teper et al <sup>42</sup>	R, DB, PG	28	13 (7–20)	FLUT 250 µg MDI	4	24
Guilbert et al <sup>9</sup>	R, DB, PG	262	36	FLUT 176 µg MDI	5	24
Murray et al <sup>10</sup>	R, DB, PG	200	30 (12–47)	FLUT 200 µg MDI	4	36
Qaqundah et al <sup>43</sup>	R, DB, PG	359	30 (12–47)	FLUT 176 µg MDI	4	12
Wasserman et al <sup>44</sup>	R, DB, PG	332	36 (24–48)	FLUT 88–176 µg MDI	4	12

## Risque relatif d'exacerbation pour les études sélectionnées comparant CSI et placebo



**TABLE 2** Sensitivity Analysis of WAEs

Subgroup Comparison	RR (95% CI)	Interactive Test, <sup>10</sup> RR (95% CI)	P
Wheeze vs asthma	0.65 (0.55–0.80) vs 0.50 (0.41–0.61)	0.76 (0.58–0.99)	.04
Infants vs preschoolers	0.59 (0.40–0.86) vs 0.59 (0.51–0.67)	1.00 (0.66–1.50)	.99
Atopic vs nonatopic	0.64 (0.54–0.76) vs 0.59 (0.42–0.73)	0.92 (0.66–1.27)	.62
Study quality (Jadad score: <4 vs ≥4)	0.55 (0.47–0.66) vs 0.63 (0.52–0.76)	1.12 (0.86–1.45)	.37
MDI vs nebulizer	0.62 (0.53–0.72) vs 0.49 (0.38–0.63)	0.79 (0.58–1.06)	.12
Budesonide MDI vs fluticasone MDI	0.47 (0.28–0.79) vs 0.65 (0.55–0.73)	1.38 (0.80–2.36)	.24
Duration of study (<12 vs ≥12 wk)	0.47 (0.27–0.80) vs 0.61 (0.53–0.70)	1.29 (0.74–2.27)	.36

# Efficacité du budésonide nébulisé

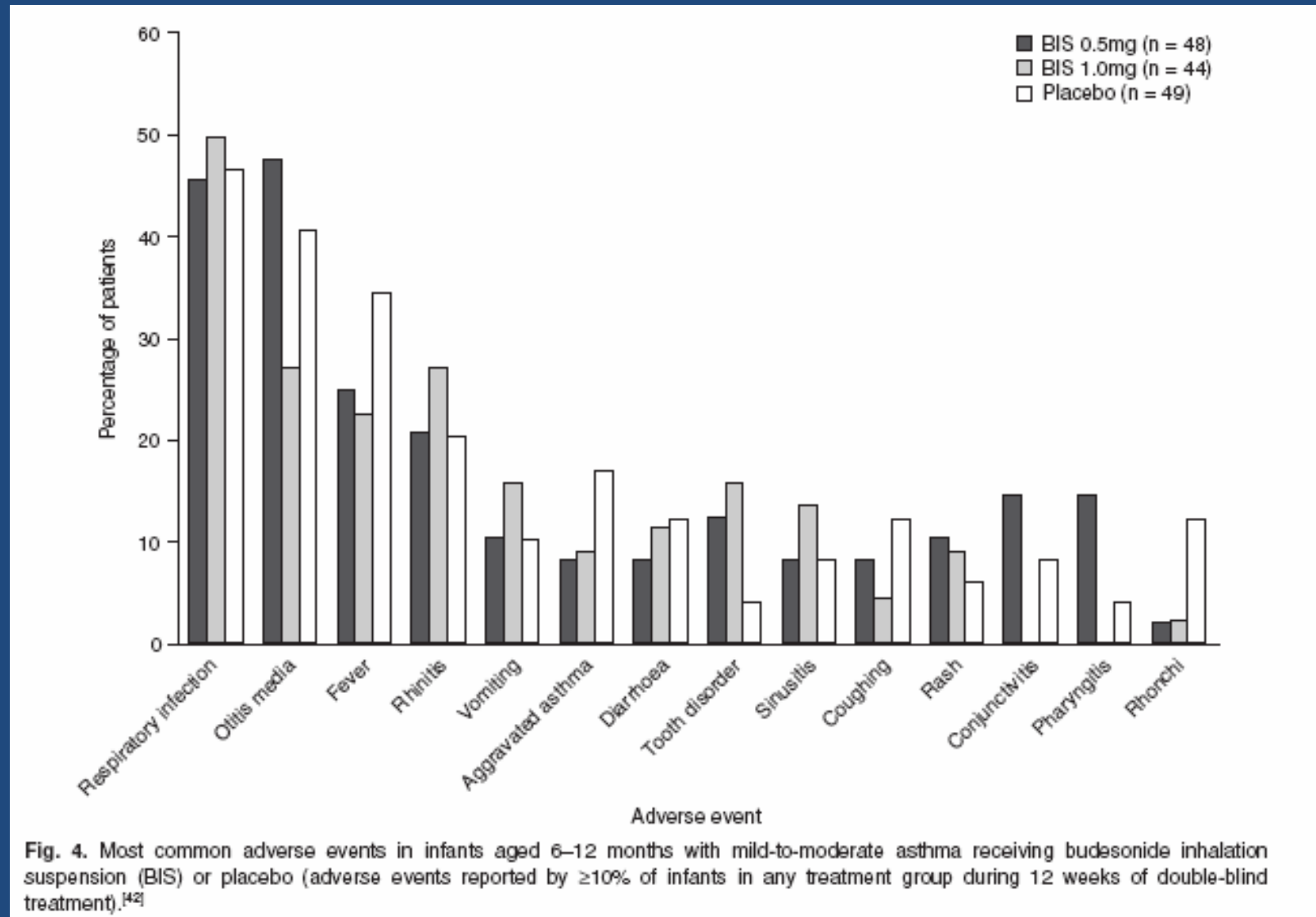
## 3 études pivot américaines : 1018 enfants de 6 mois à 8 ans

### durée 12 semaines

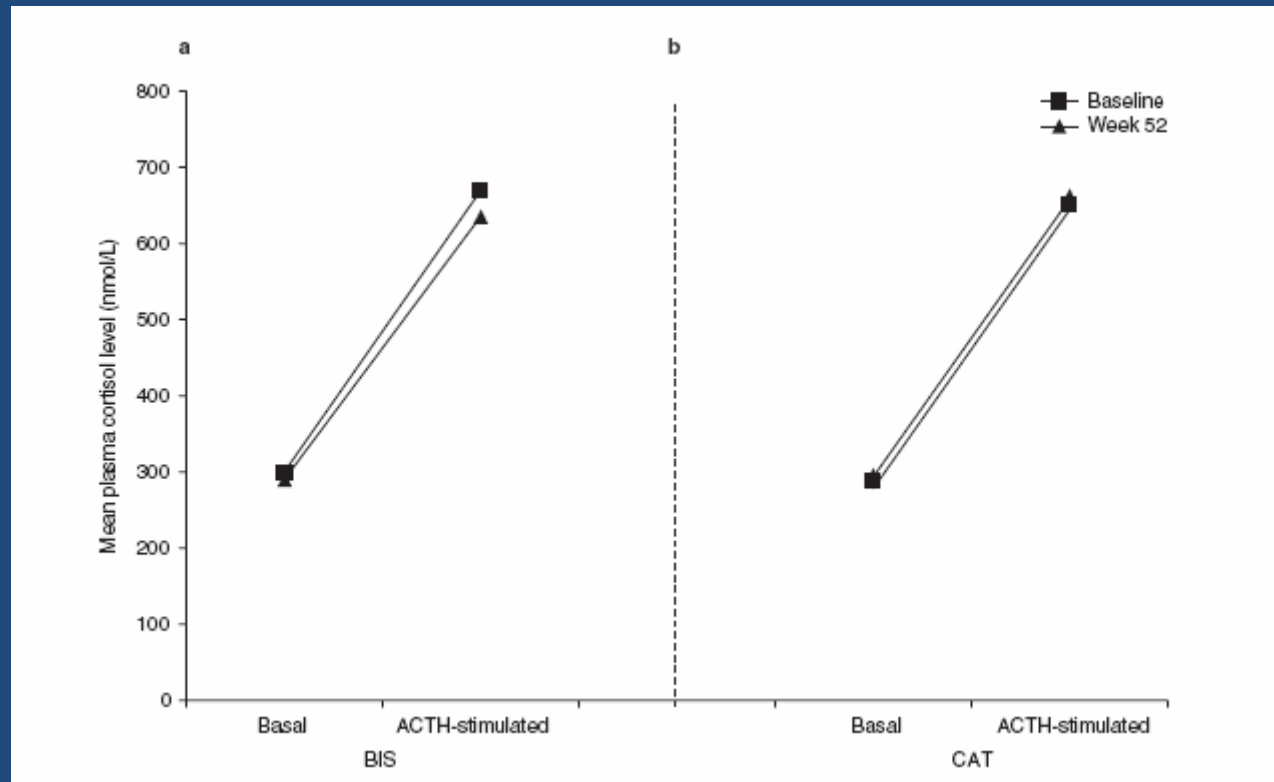
Table II. Mean changes from baseline in efficacy variables during the three 12-week US pivotal randomised, placebo (PL)-controlled studies of budesonide inhalation suspension (BIS) in infants and children

Study <sup>a</sup>	Patient age	Treatment group (total no. of patients)	Asthma symptom score <sup>b</sup> (no. of patients)		Rescue medication use [days/2 weeks] (no. of patients)	PEF [L/min] <sup>c</sup> (no. of patients)		FEV <sub>1</sub> <sup>c</sup> (L) (no. of patients)
			daytime	night-time		morning	evening	
AAAI 1999	6mo–8y	BIS 0.25mg od (91)	-0.57** (91)	-0.49*** (91)	-6.26* (91)	14.4 (44)	NR	-0.01 (29)
		BIS 0.5mg od (83)	-0.46* (83)	-0.42** (83)	-6.31* (83)	6.5 (41)	NR	0.03* (28)
		BIS 1.0mg od (93)	-0.50* (93)	-0.42** (93)	-5.98* (93)	10.9 (55)	NR	0.03* (33)
		PL (92)	-0.26 (92)	-0.16 (92)	-4.19 (92)	7.1 (55)	NR	-0.07 (38)
Pediatrics 1999	6mo–8y	BIS 0.25mg od (94)	-0.28 (92)	-0.28 (93)	-4.4* (94)	10.9 (32)	16.8* (32)	0.07 (31)
		BIS 0.25mg bid (99)	-0.40* (97)	-0.49*** (97)	-5.2* (99)	23.0** (34)	19.2* (34)	0.08 (33)
		BIS 0.5mg bid (98)	-0.46** (96)	-0.42** (96)	-4.9* (98)	24.8** (29)	21.0** (29)	0.17* (29)
		BIS 1.0mg od (95)	-0.37* (93)	-0.40** (93)	-4.4* (95)	17.1* (34)	14.1 (34)	0.11 (34)
		PL (95)	-0.19 (92)	-0.13 (92)	-2.4 (95)	-0.20 (32)	1.9 (32)	0.04 (28)
JACI 1998	4–8y	BIS 0.25mg bid (47)	-0.45* (47)	-0.36* (47)	Decrease <sup>cd</sup> (47)	15.3** (47)	14.9* (47)	0.05 (47)
		BIS 0.5mg bid (42)	-0.53** (42)	-0.37* (42)	Decrease*** (42)	11.8* (42)	11.6 (42)	0.08* (42)
		BIS 1.0mg bid (45)	-0.55** (45)	-0.36* (45)	Decrease <sup>cd</sup> (45)	10.4* (45)	13.2 (45)	0.07 (45)
		PL (44)	-0.11 (44)	-0.08 (44)	Decrease (44)	-1.3 (44)	3.0 (44)	-0.01 (44)

# Tolérance à 12 semaines du budésonide chez les nourrissons de 6 à 12 mois



# Test au synacthène avant et après 52 semaines de traitement



Budésonide nébulisé  
N= 447

Traitement conventionnel  
N=223

*Irani, AAI 2002*

# Tolérance à un an du budésonide chez les enfants des études pivot (âge: 6 mois à 8 ans)

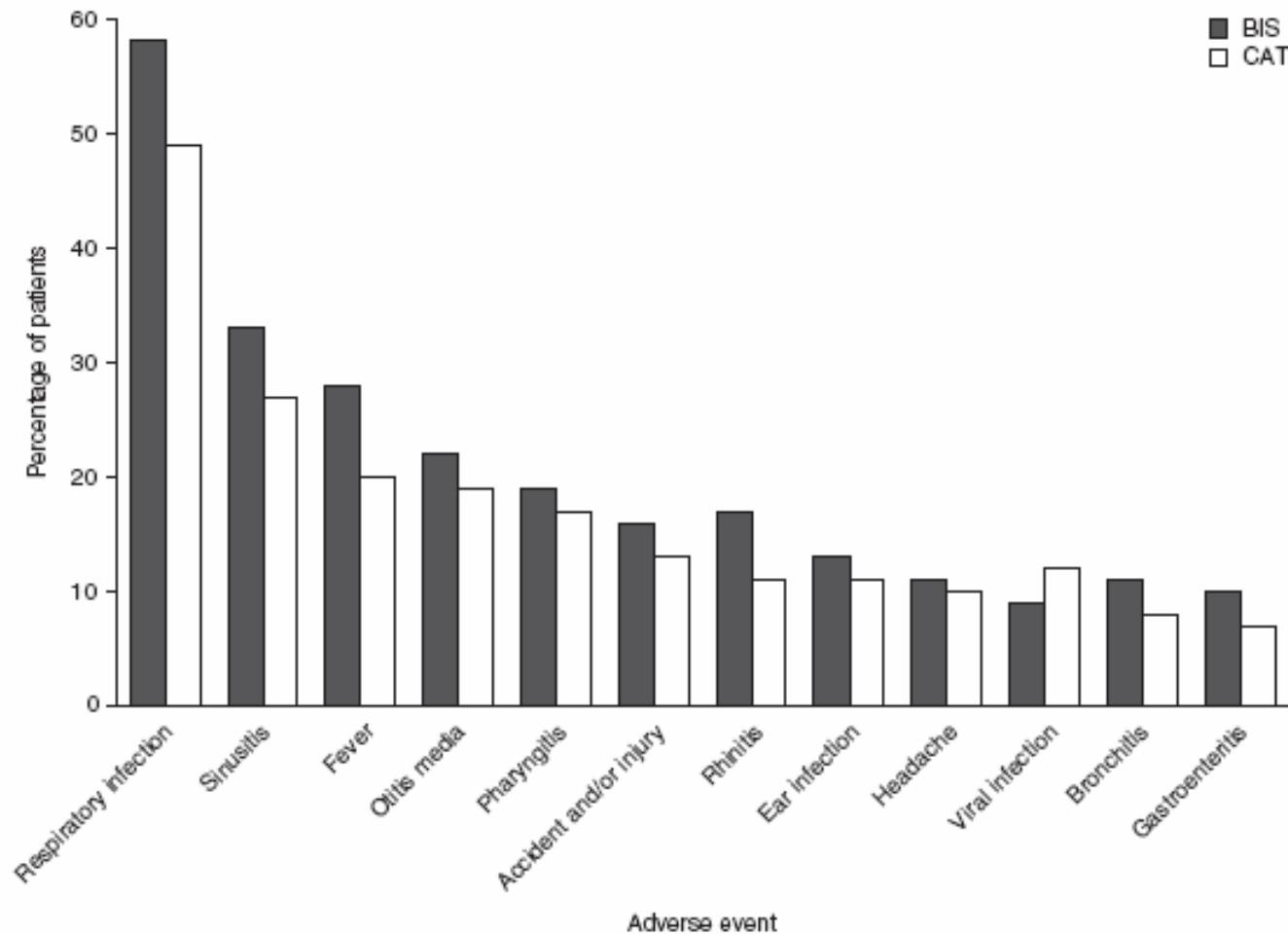


Fig. 3. Most common adverse events in children aged 6 months to 8 years receiving budesonide inhalation suspension (BIS) or conventional asthma therapy (CAT) [adverse events reported by  $\geq 10\%$  of children in any treatment group during the 1-year extensions of the BIS pivotal studies].<sup>[40]</sup>

## Efficacité et tolérance des nébulisations chez le jeune enfant : beclométhasone versus budésonide

- ECR multicentrique, 14 semaines
- 130 enfants de 6 mois à 6 ans, asthme sévère
- Budé 0,75 mg/j ou beclo 0,8 mg/j en 2 nébu
- Critère primaire d'efficacité: exacerbations sévères
- → Résultats d'efficacité et de tolérance comparables:
  - Enfants sans exacerbation : 51,7 vs 40,4% (p 0,22)
  - Moins de recours aux CSO, au salbutamol, moins de symptômes dans les deux groupes
- Bonne tolérance dans les deux groupes

- Pas d'étude comparant :
  - CSI forte dose AD + CI
  - Versus nébulisation

# Place des nébulisations de CSI

- Rationnel: les études
- Les recommandations internationales:  
GINA, NAEPP, BTS
- Les recommandations françaises:  
GRAPP, HAS
- Prescription en pratique

# NAEPP 2007

- Nébulisations: patients de tous âges qui ne peuvent pas utiliser les autres systèmes
- Nébulisations de budésonide chez l'enfant: approuvées FDA de 12 mois à 8 ans
- Nébulisations de budésonide:
  - Peuvent être utilisées de 1 à 3 ans
  - De 3 à 5 ans si le contrôle n'est pas obtenu avec AD+CI
- De 0,5 à 2 mg/j
  - the efficacy studies did not demonstrate a clear or consistent doseresponse,
  - although the high dose of 2.0 mg was effective in a placebo-controlled study in 40 infants who had severe asthma (de Blic et al. 1996) ».

# GINA décembre 2008

- Nébulisations sont une alternative aux autres systèmes d'inhalation chez l'enfant
- Posologie de budésonide: 0,25 à > 1 mg/j

# GINA 2009 enfant de moins de 5 ans

- <4ans:
  - Choix n°1: AD+CI+masque
  - Choix N°2: nébu avec masque
- 4 à 5 ans:
  - Choix n°1: AD+CI+embout buccal
  - Choix N°2:
    - AD+CI+masque
    - Ou nébu avec masque ou embout buccal
- Budésonide: commencer à 0,5 mg/j, doubler en cas de non contrôle

# BTS juin 2009

- Enfant de 0 à 5 ans :
  - pas de données robuste comparant nébulisation et autres systèmes
  - Nébulisation à utiliser si échec des autres systèmes
- Enfant de 5 à 12 ans:
  - aucune recommandation sur la nébulisation ne peut être donnée.

# Place des nébulisations de CSI

- Rationnel: les études
- Les recommandations internationales:  
GINA, NAEPP, BTS
- Les recommandations françaises:  
GRAPP, HAS
- Prescription en pratique

# Du bon usage des corticoïdes inhalés chez l'enfant

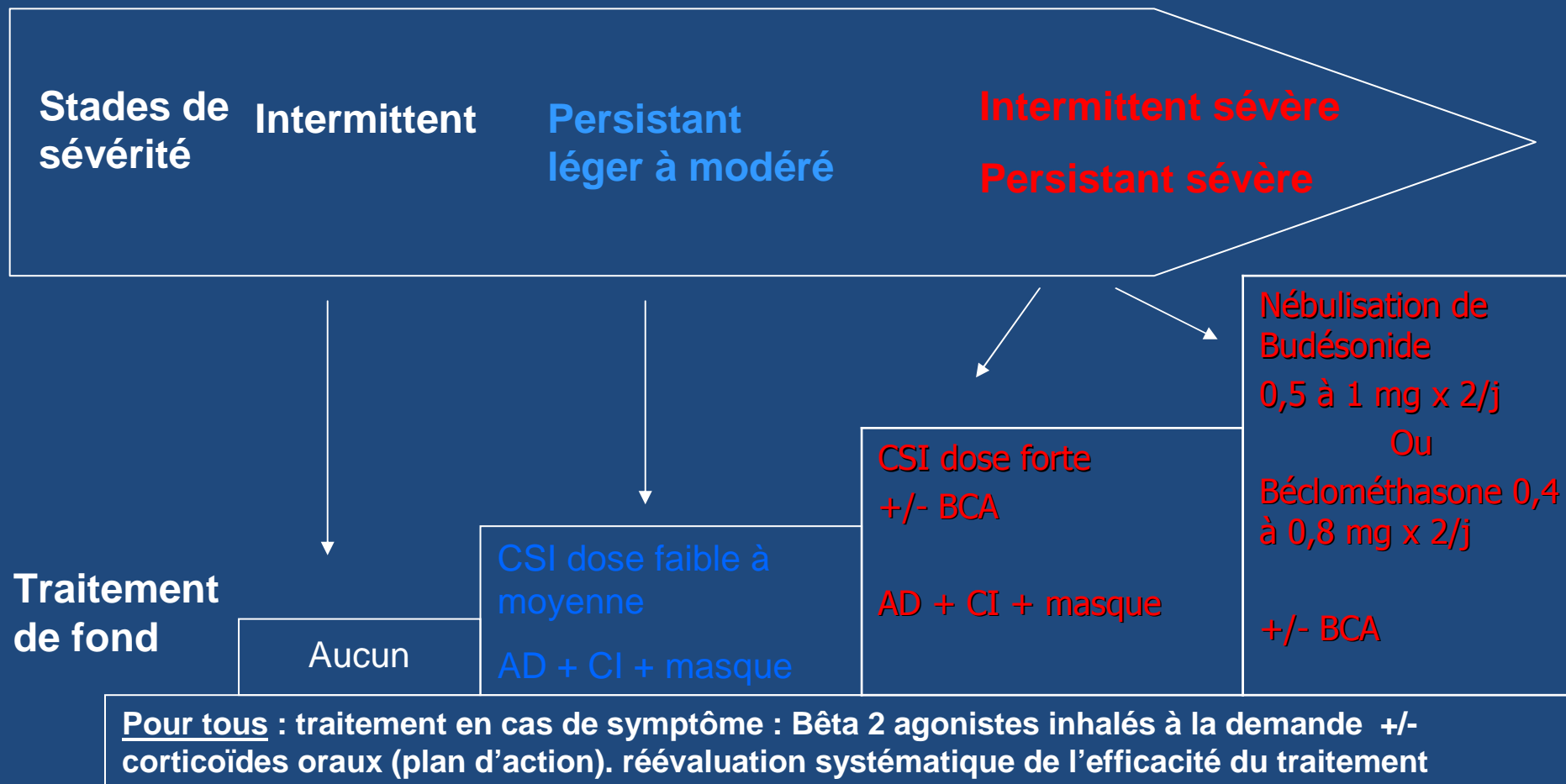
## asthmatique (nourrisson inclus)

Groupe de Recherche sur les Avancées en Pneumo-Pédiatrie (GRAPP)


Revue des maladies respiratoires 2004


- Les nébulisations de budésonide étaient recommandées chez les nourrissons en cas d'échec des CSI en AD+CI:
  - Budésonide 0,5 à 1 mg x 2/j

# Stratégie thérapeutique initiale en fonction du stade de sévérité (adaptée de Bacharier, ERS, GINA, GRAPP, NHLBI)



# Adaptation thérapeutique en fonction du **CONTROLE** (adaptée de Bacharier, ERS, GINA, GRAPP, NHLBI)

 Asthme contrôlé pendant 3 à 6 mois : décroissance thérapeutique

 Asthme non contrôlé sur les 3 à 6 derniers mois : augmentation thérapeutique

Consultation spécialisée  
Diagnostics différentiels  
Facteurs associés  
Observance ?

Stades de  
sévérité

Intermittent

Persistant léger  
à modéré

Intermittent sévère  
Persistant sévère

Traitement  
de fond

Aucun

CSI dose faible à  
moyenne  
AD + CI + masque

CSI dose forte  
+/- BCA  
AD + CI + masque

Nébulisation de  
Budésonide  
0,5 à 1 mg x 2/j

ou  
Béclométhasone  
0,4 à 0,8 mg x 2/j  
+/- BCA

Pour tous : traitement en cas de symptôme : Bêta 2 agonistes inhalés à la demande +/- corticoïdes oraux (plan d'action)

# Équivalence des doses des CSI

	Doses « faibles à moyennes » ( $\mu\text{g}/\text{j}$ )	Doses « fortes » ( $\mu\text{g}/\text{j}$ )	Doses maximales ( $\mu\text{g}/\text{j}$ )
Béclométasone AD*	250-500	> 500	1000
Budésonide AD*	200-400	> 400	800
Fluticasone AD*	100-200	> 200	400
Budésonide nébulisé		1000-2000	
Béclométasone nébulisée		800-1600	

# Place des nébulisations de CSI

- Rationnel: les études
- Les recommandations internationales:  
GINA, NAEPP, BTS
- Les recommandations françaises:  
GRAPP, HAS
- Prescription en pratique

# Prescription des nébulisations par les pédiatres: enquête NUAGES

Enquête réalisée en 2004  
514 pédiatres

Tableau II

Mélanges de médicaments nébulisés comprenant des corticoïdes prescrits par les pédiatres (enquête NUAGES).

Mélanges de médicaments nébulisés	Pourcentage de pédiatres (n = 319)
Corticoïde + bronchodilatateur	68
Corticoïde + antibiotique	4
Corticoïde + mucolytique ou fluidifiant	3
Corticoïde + antibiotique + mucolytique ou fluidifiant	1
Corticoïde + antibiotique + bronchodilatateur	1
Corticoïde + autres	10

Tableau III

Spécifications techniques précisées sur les ordonnances des pédiatres lors de prescription d'une nébulisation (enquête NUAGES).

Spécification technique	Pourcentage de pédiatres (n = 514)
Type de nébuliseur	85
Embout buccal ou masque facial	66
Marque ou modèle spécifique	32
Non aux 3 items	5
Sans réponse	5

R, vIdentification du prescripteur

Service de Pneumologie et  
d'Allergologie Pédiatriques  
Hôpital Necker-Enfants Malades  
149 rue de Sèvres 75743 Paris Cedex 15

Identification du malade

---

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)  
(AFFECTION EXONERANTE)

---

Location d'un compresseur pneumatique .....

avec nébulisateur .....

Avec embout buccal / masque facial  
pour 6 mois

Date : 05/11/2009

+ Ordonnance séparée pour les médicaments

# Conclusion

- Utilisation préférentielle de l'aérosol-doseur avec chambre d'inhalation et masque facial ou embout buccal (à partir de 3 ans)
- Indications des corticoïdes nébulisés: population cible limitée
  - intolérance au masque facial
  - asthme sévère
- Prescription de la nébulisation:
  - Choix du nébuliseur, masque facial ou embout buccal
  - éducation
- Deux molécules ont l'AMM pour la nébulisation en France:
  - Budesonide 0,5 à 2 mg/j
  - Beclométhasone 0,8 à 1,6 mg/j