



CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE & D'ALLERGOLOGIE
PÉDIATRIQUE / 2020

Corticoïdes inhalés : sont-ils tous égaux ?



Jean-Christophe Dubus

Pneumo-allergologie, CRCM, CHU Timone-Enfants

& IHU Méditerranée Infection, AMU, IRD, MEPHI, Marseille





CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE & D'ALLERGOLOGIE
PÉDIATRIQUE / 2020

Liens d'intérêt

Aerogen (board), AstraZeneca (symposium),
Mylan (formation, congrès), Novartis (board, congrès),
Sanofi-Aventis (board, congrès), Zambon (board)

GAT et GRAM

La pierre angulaire ...

- Rôle des CSI
 - Diminution de la mortalité
 - Diminution de la morbidité
 - Amélioration de la fonction respiratoire
 - Mais pas de rôle sur l'histoire naturelle
- Meilleures indications
 - Asthme grave
 - ATCD de séjour aux urgences
 - ATCD d'hospitalisation pour crise
 - Asthme + sensibilisation pneumallergènes



Dès le diagnostic d'asthme persistant léger

Voie inhalée

M.G. Matera, et al.

Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 58 (2019) 101828

- Meilleur compromis !
- 5 (ou plutôt 7??) molécules
 - DP de béclométhasone
 - Conventionnel
 - Ultrafin
 - Budésonide
 - Fluticasone
 - Propionate
 - Furoate
 - Ciclesonide
 - Furoate de mométhasone

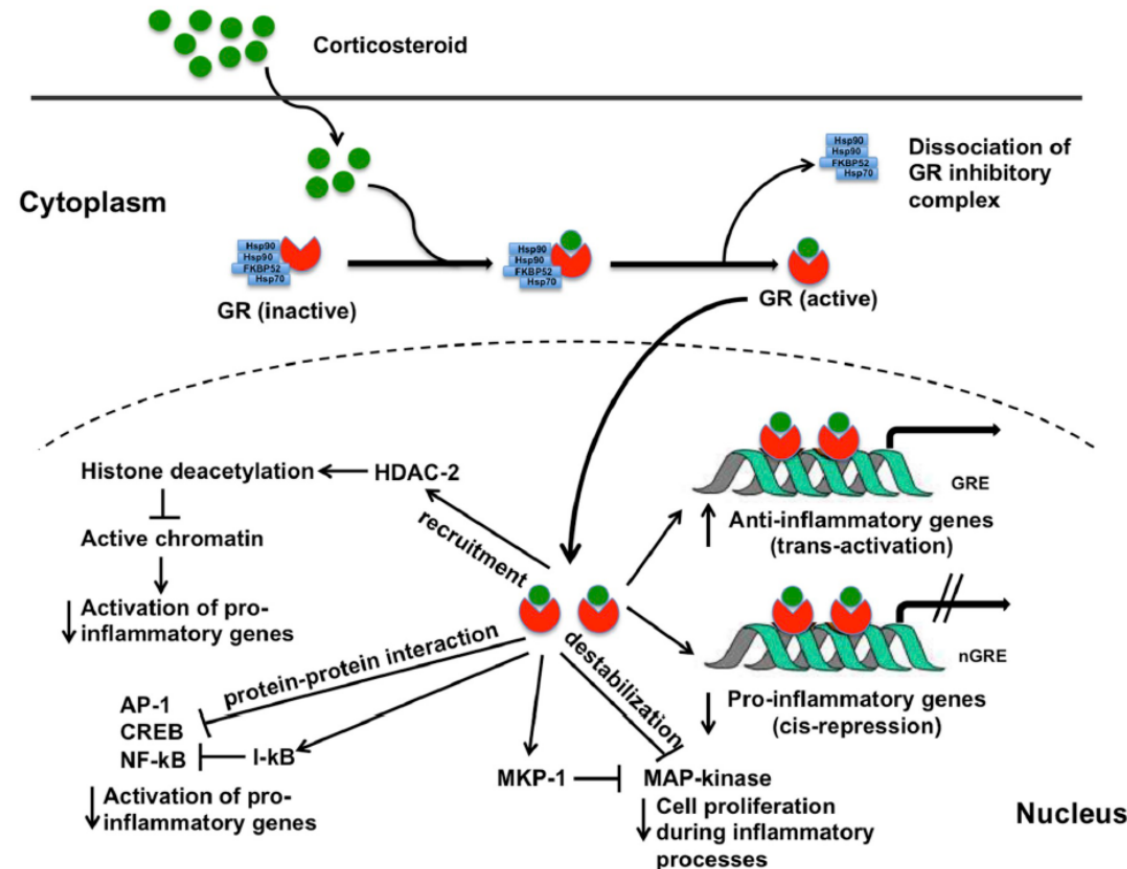


Fig. 2. Corticosteroid signaling pathways. AP-1, activator protein-1; CREB, cyclic AMP-responsive element-binding; FKBP, FK506-binding protein; GR, glucocorticoid receptor; GRE, glucocorticoid response elements; HDAC-2, histone deacetylase-2; Hsp, heat shock protein; κB, inhibitor of κB; MAP kinase, mitogen-activated protein kinase; MKP-1, MAP kinase phosphatase 1; NF-κB, nuclear factor-κB; nGRE, negative glucocorticoid response elements.



Elpenhaler



Tenez l'inhalateur à la verticale.
Pour ouvrir, dévissez le capuchon dans le sens anti-horaire.

Capuchon
Retrait du capuchon, chargement de la dose
Trou de ventilation



	ORL	Asthme	BPCO
DBP conventionnel	Beconase, Beclospray, Beclorhino, Humex, Rhinomaxil, Rinoclenil	- Becotide et génériques (250), Beclojet, Formodual ou Innovair - Bemedrex, Ecobec, Miflasone, Formodual ou Innovair Nexthaler - Beclospin et génériques	- Trimbow (beclo, formo, glycopyrronium)
DBP ultrafin		- QVAR (AD ou autohaler)	
Budésonide	Rhinocort, Budésonide	- Acorspray 200 (non remboursé), Symbicort Rapihaler 200 - Miflonil, Pulmicort Turbuhaler, Novopulmon, Symbicort Turbuhaler, Duoresp Spiromax, Gibiter Easyhaler - Pulmicort nébulisé et génériques	
Propionate fluticasone	Dymista, Fixorinox, Flixonase, Synaze	- Flixotide, Flutiform 50 et 125, Sérétide AD - Sérétide Diskus, Salmeson (A, 250/500, Elpenhaler)	
Furoate fluticasone	Avamys	- Relvar Ellipta (>12 ans, 92/22 ou 184/22), Revinty Ellipta (100/25)	- Revinty Ellipta (100/25), Elebrato et Trelegy Ellipta (vilanterol, bromure d'umécldinium, fluti)
Ciclésouide	Matsuyama S, J Viral 2020 Inhibiteur de la réplication ARN SARS-CoV-2	- Alvesco 80 ou 160 (> 12 ans)	
Furoate mométasone	Nasonex	- Asmanex Twisthaler 200/400 (> 12 ans)	

Paramètres PK/PD différents

Table 1
Pharmacodynamic/pharmacokinetic properties of inhaled corticosteroids.

Drug/dose form	Receptor binding affinity relative to dexamethasone equal to 100	Protein binding (%)	Oral bioavailability (%)	Systemic clearance (L/h)	Distribution volume (L)	Half-Life (h)	
						IV	Inhaled
Beclomethasone dipropionate (BMP) MDI	53 (1345)	99.7	62 ^{CFC} 82 ^{HFA} 41 ^{oral}	120	20 (424)	0.5 (2.7)	Unknown (2.7)
Budesonide	935	91.4	39 ^{DPI} 11 ^{oral}	84	180	2.8	2.0
Ciclesonide (des-CIC) MDI	12 (1200)	98.7	63 ^{HFA} 1 ^{oral}	228	207 (897)	0.36 (3.4)	0.5 (4.8)
Flunisolide MDI	190	61.2	33 ^{CFC} 70 ^{HFA} 20 ^{oral}	58	96	1.6	1.6
Fluticasone propionate DPI	1775	99.	16 ^{DPI} 1 ^{oral}	69	318	7.8	14.4
Fluticasone furoate DPI	2989	99.7	15 ^{DPI} 1 ^{oral}	65	608	15,1	23.7
Mometasone furoate	2100	99.5	11 ^{DPI} 1 ^{oral}	54	332	5.0	Unknown
Triamcinolone acetonide MDI	233	73.2	25 ^{CFC} 23 ^{oral}	37	103	2.0	3.6

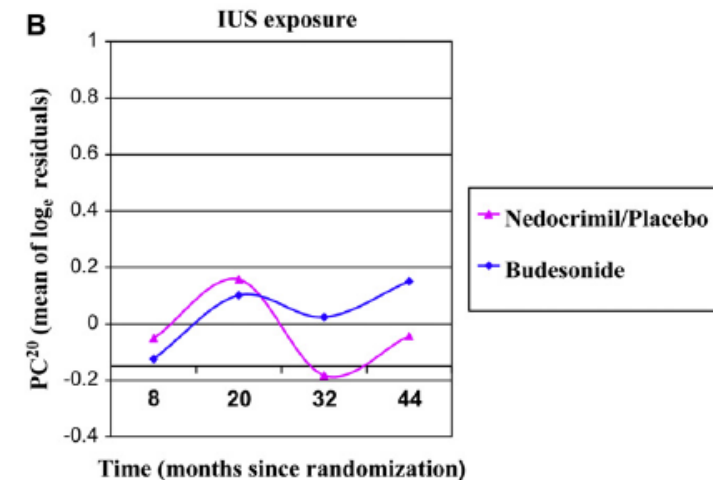
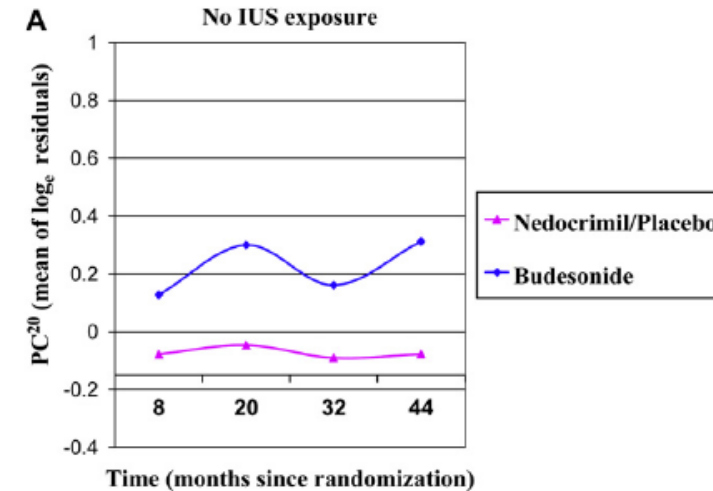
DPB et ciclésone = pro-drogues

Efficacité CSI fonction ...

- Dépôt pulmonaire (MMAD et système différents)
- Temps de rétention pulmonaire
 - Lipophilie : FP, mométasone, cyclésonide, DPB
 - Capacité de liaison aux AG (conjugaison réversible en 21OH) : budé, cyclésonide
- Liaison aux récepteurs intracytoplasmique des glucocorticoïdes
 - Effet anti-inflammatoire ++++++
 - FF > FP = mométasone > 17 MPB > cyclésonide M1 > budé
- Génétique, tabagisme ...

Tabagisme in utero

- Etude CAMP
 - N=1041, 5-12 ans, suivi 4 ans (HRB)
 - Placebo vs nédocromil vs budésonide
- Moins 26% d'amélioration HRB si TIU



En pratique clinique

- Pouvoir anti-inflammatoire
 - Budésonide = DPB conventionnel
 - Propionate fluticasone = DPB ultrafin = cyclésonide (ultrafin) : effet x 2
 - Furoate fluticasone : effet x 5
- Aucune preuve d'une efficacité supérieure à doses équipotentes ++
 - $200\text{ }\mu\text{g budésonide} = 250\text{ }\mu\text{g DPB conv} = 100\text{ }\mu\text{g DBP UF} = 100\text{ }\mu\text{g FP} = 1/5\text{ b FF}$

Tolérance CSI fonction ...

- Biodisponibilité systémique
 - Aucun CSI inactivé par le poumon
 - Passage systémique fonction du temps de rétention, donc biodisponibilité variable

Dipropionate de béclométhasone	20-40%
Budésonide	6-13%
Ciclésone, P/F fluticasone, mométhasone	< 1%

- Clairance plasmatique
- Fixation protéique
- Facteurs génétiques et stress oxydatif

Limiter la biodisponibilité

- Choix du système d'inhalation

Biodisponibilité élevée	Chambre d'inhalation
Biodisponibilité faible	Peu importe le système
Biodisponibilité moyenne	Chambre d'inhalation ou système poudre

- Choix d'une pro-drogue

Effets latéraux

- Biais dans toutes les études
- Expositions multiples aux corticoïdes
 - Voie inhalée pour asthme
 - Eventuellement voie inhalée pour rhinite
 - Ponctuellement voie systémique
- Autres conditions prédisposant aux effets latéraux

Effets locaux

- Plus systèmes - âge - dose que CSI dépendants
 - Toux (40%), enrouement (14%), dysphonie (11%), muguet (11%), dermite péri-orale (1%)
- Moins fréquents avec CSI HFA !
- Myopathie cortisonique



- Ciclésonide moins impactant (idem changement système ou diminution de dose)

Effets systémiques

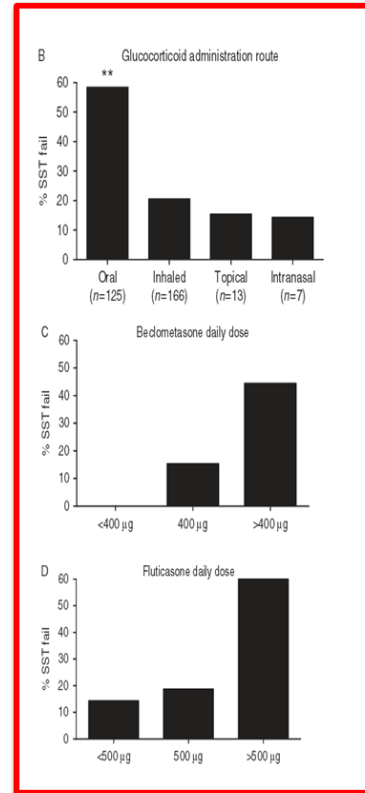
- Axe HTHP-surrénalien

- FR ISA

- Enfants, dose supra-thérapeutique, PF AD

- Freination dose-dépendante

- test synacthène anormal : 9-20%



- Croissance staturale

- Faible retentissement

- Vitesse croissance -0,48 cm/an
- Taille finale -0,61 cm

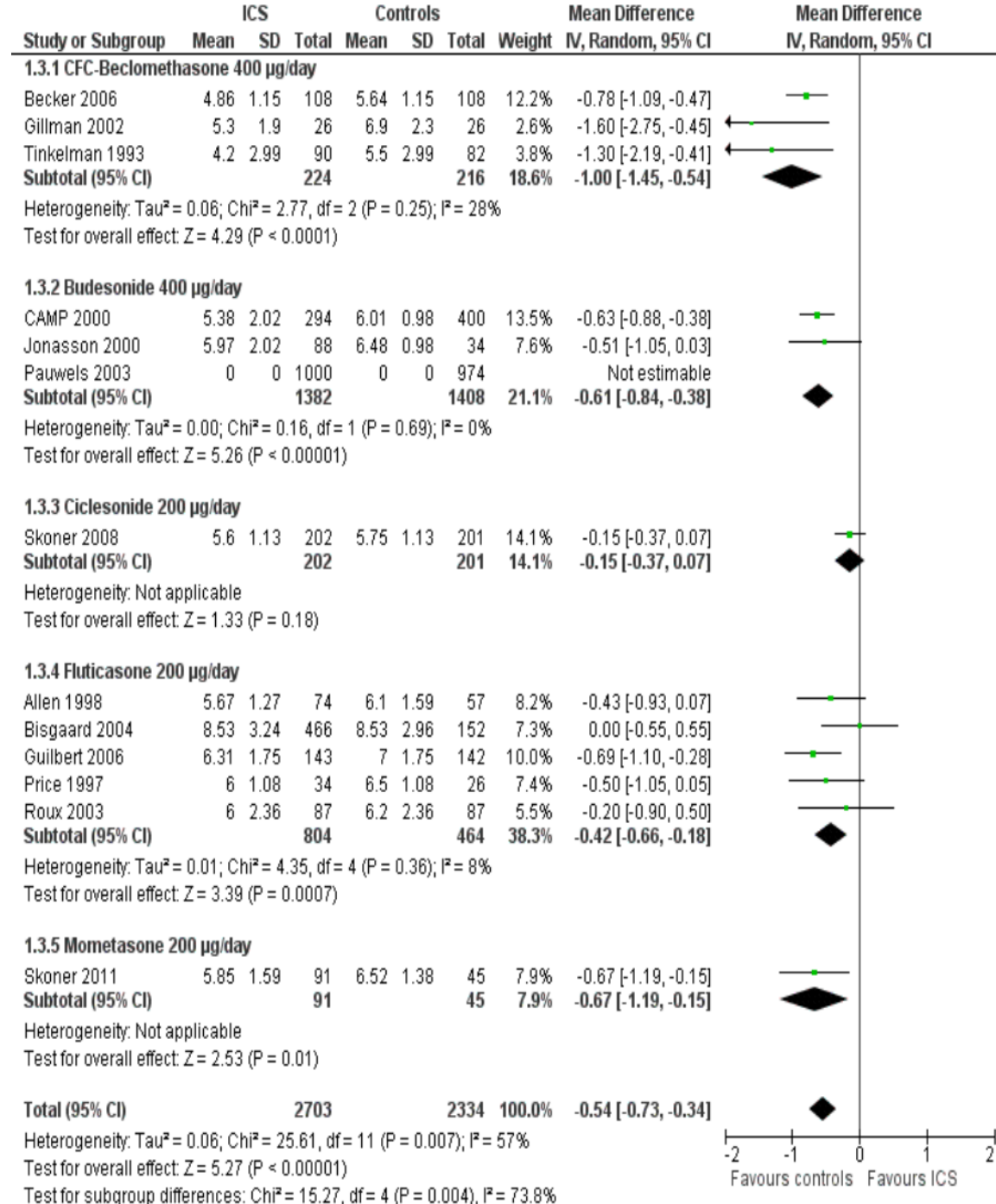
- Pré-pubères +++

- Influence CSI > système ou dose

- Os : RAS

- Vitesse de croissance sur la 1^{ère} année de traitement des patients utilisant 200 µg/j HFA-DPB ou équivalent

- DPB – 0,91 cm/an
- Budésonide – 0,59 cm/an
- Mométasone – 0,41 cm/an
- Propionate fluticasone – 0,39 cm/an
- Ciclésonide – 0,08 cm/an



Conclusion

- PK/PD et effet anti-inflammatoire différents des molécules
- Biodisponibilité et certains effets secondaires CSI-dépendants
- A chaque consultation
 - Mesure et report sur les courbes de taille, poids et IMC
 - Recherche d'effets généraux et locaux
 - Recherche de la dose minimale efficace
 - Redoublement de vigilance chez les pré-pubères