

# Tolérance des corticoïdes inhalés : toutes les molécules se valent-elles ?

**RÉSUMÉ :** Les effets secondaires systémiques principaux des corticoïdes inhalés (CI) portent sur la croissance, le métabolisme osseux et la fonction surrénalienne. Ils dépendent des propriétés des molécules choisies, de la dose réellement délivrée, de l'observance et de la susceptibilité individuelle.

Les effets systémiques des différents CI ont été étudiés principalement à des doses faibles à modérées, en poudre sèche, sur des durées de quelques mois et dans un nombre limité d'études. Les CI affectent la taille. Le déficit de taille s'installerait au cours des premiers mois, avant de se rattraper partiellement. Il serait de l'ordre de -1 cm à l'âge adulte après 5 années de traitement à doses modérées. Après un an de traitement l'effet sur la taille serait moindre pour la fluticasone propionate que pour le budésonide ou la béclo méthasone dipropionate. Le retentissement osseux semble léger, les données sont insuffisantes pour conclure à une différence d'effet osseux entre les différents CI. L'effet freinateur surrénalien n'est pas cliniquement significatif et serait comparable entre les CI.



→ G. LEZMI

Service de Pneumologie  
et d'Allergologie Pédiatriques,  
Hôpital Necker-Enfants malades,  
PARIS.

**L**es corticoïdes inhalés (CI) sont le traitement de première intention de l'asthme persistant. Les CI les plus utilisés chez l'enfant en France sont la fluticasone propionate (FP), le budésonide (BUD) et la béclo méthasone dipropionate (BDP). Les principaux effets secondaires systémiques des CI chez l'enfant concernent la croissance, le métabolisme osseux et la fonction surrénalienne [1].

L'objectif de cet article est de faire le point sur les effets indésirables systémiques principaux des différents CI chez l'enfant. Les effets secondaires locaux des CI ainsi que les complications de la corticothérapie orale ne sont pas traités dans ce chapitre.

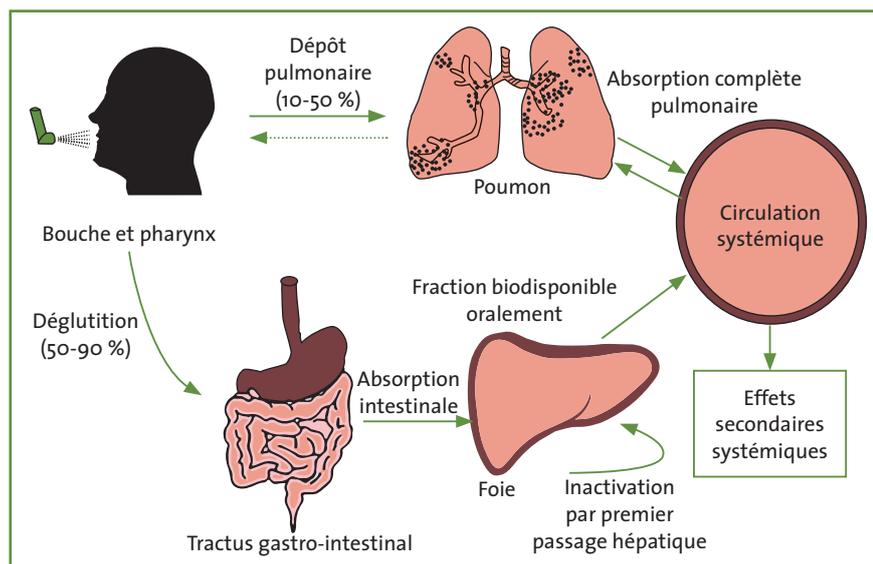
## Propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

L'activité systémique des CI, responsable de leurs effets secondaires,

dépend de plusieurs facteurs : leur formulation (solution ou suspension), leurs propriétés pharmacocinétiques, leur posologie, la dose effectivement délivrée (elle-même dépendant des modalités d'inhalation, de la technique d'inhalation, de l'observance), la puissance de la molécule choisie (FP > BUD > BDP) ainsi que de facteurs génétiques (susceptibilité individuelle aux corticoïdes) [1, 2].

La pharmacocinétique des CI est schématisée sur la **figure 1** (page suivante). Les effets secondaires systémiques résultent du passage dans le sang de la molécule, sous sa forme active, depuis l'oropharynx et le tractus digestif (fraction déglutée) et le poumon.

Approximativement, 50-90 % de la dose inhalée se dépose dans la bouche et l'oropharynx. En l'absence de rinçage, une fraction importante est déglutée, absorbée via le tube digestif puis transportée jusqu'au foie où elle est inactivée (effet de premier passage



**FIG. 1** : Pharmacocinétique des CI. Les effets systémiques résultent du passage dans la circulation générale de la forme active du corticoïde, depuis l'oropharynx et le tractus digestif (fraction déglutie) et le poumon (d'après [2]).

hépatique), avant d'atteindre la circulation générale. La fraction non inactivée par le foie atteignant la circulation générale peut provoquer des effets secondaires systémiques. La biodisponibilité orale (proportion déglutie disponible pour absorption systémique) est  $\leq 1\%$  pour la FP, d'environ 10 % pour le BUD, d'environ 40 % pour la BDP. Par ailleurs, l'effet de premier passage hépatique est plus important pour la FP et le BUD que pour la BDP. En général, les sprays (*Metered-dose inhaler*) délivrent moins de 10 % de la dose aux voies aériennes ; l'utilisation d'une chambre d'inhalation augmente la fraction de la dose atteignant le poumon à 20 % environ. La plupart des poudres sèches déposent 70-90 % de la dose dans l'oropharynx, le Turbuhaler semble en déposer moins (40 %).

Globalement, 10-50 % de la dose inhalée atteint le poumon, avant d'être absorbée dans la circulation générale où elle peut induire des effets secondaires. Une forte biodisponibilité pulmonaire augmente donc l'effet bénéfique du CI, mais expose à plus d'effets indésirables.

### Effets sur la croissance

Les CI ralentissent la vitesse de croissance de la taille, et affectent la taille à court et à long terme. Une méta-analyse récente indique que la vitesse de croissance est ralentie de 0,48 cm/an après 1 an de traitement chez les enfants asthmatiques traités avec des doses légères à modérées de CI par rapport à des enfants ayant pris une molécule contrôle [3]. Les enfants traités par CI à des doses équivalentes à 200  $\mu\text{g}/\text{jour}$  de BDP-HFA mesurent 0,61 cm de moins que les contrôles après 1 an de traitement. Une seule étude randomisée contrôlée a évalué la taille à l'âge adulte de patients ayant reçu des CI dans l'enfance, il s'agit de l'étude CAMP [4]. Dans cette étude, 1 041 patients de 5-13 ans avec un asthme persistant léger à modéré ont été traités pendant 4-6 ans par BUD poudre sèche à des doses modérées (400  $\mu\text{g}/\text{jour}$ ) ou par une molécule contrôle. À l'âge de 25 ans, les patients traités par BUD mesuraient 1,2 cm de moins que ceux traités par le placebo. Ce déficit de taille était acquis au bout de 2 ans de traitement, et ne se

rattrapait pas après. L'effet sur la taille prédominait chez les filles, les enfants atopiques et prépubères.

Bien que peu d'études aient comparé les différents CI entre eux à dose et voie d'inhalation équivalentes, l'effet sur la vitesse de croissance semble molécule-dépendant [3]. De Benedictis *et al.* ont montré, chez 343 enfants asthmatiques de 4-11 ans, que la vitesse de croissance après 1 an de traitement était plus faible dans le groupe traité par BDP 400  $\mu\text{g}/\text{jour}$  poudre sèche (+ 4,10 cm) que dans le groupe traité par FP 400  $\mu\text{g}/\text{jour}$  poudre sèche (+ 5,01 cm) [5]. De même, Ferguson *et al.* ont montré, chez 233 enfants asthmatiques de 6-9 ans, que la vitesse de croissance était plus faible après 1 an de traitement dans le groupe traité par BUD poudre sèche 400  $\mu\text{g}/\text{jour}$  (+ 4,6 cm) que dans celui traité par FP poudre sèche 200  $\mu\text{g}/\text{jour}$  (+ 5,5 cm) [6]. Dans une étude portant sur 325 enfants asthmatiques prépubères, la vitesse de croissance et la taille étaient identiques après 1 an de traitement par FP poudre sèche 100 ou 200  $\mu\text{g}/\text{jour}$  ou placebo [7]. En revanche, plusieurs études ont montré que la BDP et le BUD à doses faibles et modérées ( $\leq 400$   $\mu\text{g}/\text{jour}$  poudre sèche) ralentissent la croissance de la taille (8-10). L'effet sur la croissance semble identique pour les doses faibles et modérées, et semble indépendant de la formulation (CFC, HFA, poudre sèche) [3].

Aucune étude n'a comparé entre eux les CI à fortes doses. L'effet sur la vitesse de croissance à 1 an semble plus important pour les fortes doses de CI, mais l'effet à long terme est inconnu. Une étude portant sur 177 enfants de 6-16 ans avec un asthme persistant modéré, a montré que les patients traités par BP 800  $\mu\text{g}/\text{j}$  avaient, après 1 an de traitement, une vitesse de croissance de la taille plus ralentie que les patients traités par BDP 400  $\mu\text{g}/\text{j}$  [11]. Dans une étude portant sur 55 patients de 6-10 ans traités par FP poudre sèche à fortes doses pen-

## REVUES GÉNÉRALES

### Pneumologie

dant 4 mois (1 000 µg/j 2 mois, puis 500 µg/j 2 mois), puis à des doses faible pendant 18 mois (100 µg/j), la taille finale après de 2 ans était la même que chez les patients ayant pris 200 µg/j de FP en continu pendant 2 ans [4]. La vitesse de croissance était diminuée de 40 % initialement, puis a accéléré dans les mois suivant l'arrêt des fortes doses, avant de se stabiliser. Il existe donc un effet-dose, mais également un effet-durée pour que les CI aient un impact sur la taille finale.

#### Effet sur l'os

Les CI inhalés ont un effet modeste sur l'os. Les résultats de l'étude CAMP ont montré qu'après 7 ans de traitement par BUD 400 µg/j poudre sèche, la croissance annuelle de la densité minérale osseuse (DMO) était légèrement ralentie chez les garçons mais pas chez les filles, qu'une ostéoporose était observée dans 4 cas et que le nombre de fracture était de 11-12 pour 1 000 patients-année [12]. Dans une autre étude sur 174 patients de 6-14 ans avec asthme persistant traités par FP 200 µg/j vs contrôles pendant 2 ans, la croissance de la DMO était identique entre les deux groupes à la fin de l'étude [13]. De même, le métabolisme osseux et la DMO étaient comparables chez 40 asthmatiques de 5-19 ans traités par fortes doses de FP (771 µg/j en moyenne, en spray avec chambre d'inhalation) depuis au moins 6 mois et chez 32 contrôles non asthmatiques [14]. Dans une étude épidémiologique ayant comparé près de 100 000 enfants de 4-17 ans traités par CI à plus de 300 000 contrôles, le risque absolu de fracture était plus élevé chez les enfants sous CI; mais après ajustement à la sévérité de l'asthme, ce surrisque disparaissait [15]. Le risque fracturaire semblait donc davantage lié à la maladie sous-jacente qu'à l'utilisation de CI.

Peu d'études ont comparé l'effet sur l'os des différents CI à doses et moda-

#### POINTS FORTS

- ↳ Les principaux effets secondaires systémiques des CI portent sur la croissance, l'os et la fonction surrénalienne.
- ↳ Les CI affectent la taille. Pour des doses modérées, le déficit de taille serait de -0,6 cm après un an de traitement, et de l'ordre de -1 cm à l'âge adulte après 5 années de traitement. La FP semble avoir moins d'effet sur la taille que le BUD ou la BDP.
- ↳ Les CI ont peu d'effet sur l'os; les données sont insuffisantes pour conclure qu'un CI a moins d'effet sur l'os qu'un autre CI.
- ↳ L'effet freinateur surrénalien n'est pas cliniquement significatif pour les doses standards, et semble comparable entre les CI.
- ↳ Minimiser les risques : prescrire la dose minimale efficace.

lités d'inhalation équivalentes. Rao *et al.* ont montré que la croissance de la DMO chez 23 asthmatiques de 5-10 ans, traités 20 mois par FP 200 µg/j ou BDP 400 µg/j en spray avec chambre d'inhalation (Volumatic), était comparable à celle du groupe placebo [16]. Dans l'étude de Ferguson *et al.* (cf. supra), les variations de DMO chez les patients traités 1 an par FP 200 µg/j ou BUD 400 µg/j étaient identiques [6].

#### Effet freinateur surrénalien

L'axe surrénalien est freiné par la prise CI de façon dose-dépendante. Dans une étude portant sur 28 asthmatiques de 6-12 ans, le traitement par FP 375 µg/j pendant 15 jours induisait une réduction du cortisol libre urinaire (CLU) par rapport au placebo [17]. La cortisolémie après test au synacthène était diminuée chez des enfants de 5,5-15 ans après 2 mois de traitement par BUD 800 µg/j, ou FP 500 µg/j en poudre sèche, par rapport à celle mesurée avant traitement [18]. En revanche, dans une étude portant sur 178 asthmatiques de 4-8 ans traités par aérosols de BUD de 0,5 à 2 mg/jour ou placebo, les cortisolémies basales et après test au synacthène étaient identiques avant et après 3 mois de traitement entre les groupes BUD et placebo [19].

Peu d'études ont comparé chez l'enfant l'effet freinateur surrénalien des différents CI à doses et modalités d'inhalation équivalentes. Dans une étude portant sur 17 patients de 7-14 ans, traités de façon séquentielle par FP 200 µg/j, BDP 400 µg/j, BDP 800 µg/j en poudre sèche, le cortisol libre urinaire était plus bas après traitement par BDP 400 µg/j ou 800 µg/j qu'après FP 200 µg/j [20]. Dans l'étude de Benedictis *et al.* (cf. supra), le CLU était identique après 1 an de traitement par BDP 400 µg/j ou FP 400 µg/j [5]. Dans l'étude de Fergusson *et al.* (cf. supra), le CLU n'était pas modifié après 1 an de traitement par des doses modérées de FP ou de BUD [6]. En revanche, Rao *et al.* (cf. supra) ont montré que la cortisolémie matinale était plus basse dans le groupe BDP 400 µg/j que dans le groupe FP 200 µg/j après 20 mois de traitement [16].

Le risque d'insuffisance surrénalienne aiguë est faible. Une série a été rapportée chez 28 enfants de 3,3-10 ans (23 avec hypoglycémie symptomatique et 5 avec symptômes insidieux), près de 90 % étaient traités par FP [21]. Les patients recevaient tous de fortes doses de CI (500-2 000 µg/j), et la surveillance thérapeutique était inadaptée: absence d'évaluation de l'efficacité du traitement et de tentative de réduction de

doses de CI, absence d'avis pneumopédiatrique malgré l'utilisation de posologie élevée de CI.

## Conclusion

La FP aurait moins d'effet sur la taille que la BUD ou la BDP. Les données disponibles actuellement ne permettent pas de conclure qu'un CI a moins d'effet sur l'os qu'un autre. L'effet freinateur surrénalien semble comparable entre les trois molécules. Les rares cas d'insuffisance surrénalienne aiguë ont été principalement rapportés sous FP à forte dose.

En pratique, il convient de prescrire les CI à dose minimale efficace et de réévaluer régulièrement leur posologie. Il faut préférer les CI à index thérapeutique élevé: FP > BUD > BDP. Il convient de mesurer la taille régulièrement et de la reporter sur une courbe de croissance. Lorsque l'asthme n'est pas contrôlé: vérifier l'observance et la technique d'inhalation, l'existence de FDR de mauvais contrôle (environnement, allergie, RGO, rhinite, tabac), et préférer (à partir de 4 ans) l'association à un bronchodilatateur de longue durée d'action plutôt que l'augmentation des doses de CI. Il convient également de rassurer les patients et les familles: les bénéfices des CI sont supérieurs aux risques.

## Bibliographie

- FUHLBRIGGE AL, KELLY HW. Inhaled corticosteroids in children: effects on bone mineral density and growth. *Lancet Respir Med*, 2014;2:487-496.
- DERENDORF H, NAVE R, DROLLMANN A *et al*. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur Respir J*, 2006;28:1042-1050.
- ZHANG L, PRIETSCH SO, DUCHARME FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects on growth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014;7:CD009471.
- KELLY HW, STERNBERG AL, LESCHER R *et al*. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med*, 2012;367:904-912.
- DE BENEDICTIS FM, TEPER A, GREEN RJ *et al*. Effects of 2 inhaled corticosteroids on growth: results of a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2001;155:1248-1254.
- FERGUSON AC, VAN BEVER HP, TEPER AM *et al*. A comparison of the relative growth velocities with budesonide and fluticasone propionate in children with asthma. *Respiratory Med*, 2007;101:118-129.
- ALLEN DB, BRONSKY EA, LAFORCE CF *et al*. Growth in asthmatic children treated with fluticasone propionate. Fluticasone Propionate Asthma Study Group. *J Pediatr*, 1998;132:472-477.
- TINKELMAN DG, REED CE, NELSON HS *et al*. Aerosol beclomethasone dipropionate compared with theophylline as primary treatment of chronic, mild to moderately severe asthma in children. *Pediatrics*, 1993;92:64-77.
- PAUWELS RA, PEDERSEN S, BUSSE WW, TAN WC, CHEN YZ, OHLSSON SV *et al*. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet*, 2003;361:1071-1076.
- MARTINEZ FD, CHINCHILLI VM, MORGAN WJ *et al*. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2011;377:650-657.
- VERBERNE AA, FROST C, DUIVERMAN EJ *et al*. Addition of salmeterol versus doubling the dose of beclomethasone in children with asthma. The Dutch Asthma Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998;158:213-219.
- KELLY HW, VAN NATTA ML, COVAR RA *et al*. Effect of long-term corticosteroid use on bone mineral density in children: a prospective longitudinal assessment in the childhood Asthma Management Program (CAMP) study. *Pediatrics*, 2008;122:e53-e61.
- ROUX C, KOLTA S, DESFOUGERES JL *et al*. Long-term safety of fluticasone propionate and nedocromil sodium on bone in children with asthma. *Pediatrics*, 2003;111:e706-e713.
- GRIFFITHS AL, SIM D, STRAUSS B *et al*. Effect of high-dose fluticasone propionate on bone density and metabolism in children with asthma. *Pediatric Pulmonology*, 2004;37:116-121.
- VAN STAA TP, BISHOP N, LEUFKENS HG *et al*. Are inhaled corticosteroids associated with an increased risk of fracture in children? *Osteoporosis International*: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 2004;15:785-791.
- RAO R, GREGSON RK, JONES AC *et al*. Systemic effects of inhaled corticosteroids on growth and bone turnover in childhood asthma: a comparison of fluticasone with beclomethasone. *Eur Respir J*, 1999;13:87-94.
- AGERTOFT L, PEDERSEN S. Lower-leg growth rates in children with asthma during treatment with ciclesonide and fluticasone propionate. *Pediatric Allergy and Immunology*: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology. 2010;21:e199-e205.
- KANNISTO S, KORPPI M, REMES K *et al*. Adrenal suppression, evaluated by a low dose adrenocorticotropic test, and growth in asthmatic children treated with inhaled steroids. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000;85:652-657.
- SHAPIRO G, MENDELSON L, KRAEMER MJ *et al*. Efficacy and safety of budesonide inhalation suspension (Pulmicort Respules) in young children with inhaled steroid-dependent, persistent asthma. *J Aller Clin Immunol*, 1998;102:789-796.
- WOLTERS OD, HANSEN M, JUUL A *et al*. Knemometry, urine cortisol excretion, and measures of the insulin-like growth factor axis and collagen turnover in children treated with inhaled glucocorticosteroids. *Pediatric Research*, 1997;41:44-50.
- TODD GR, ACERINI CL, ROSS-RUSSELL R *et al*. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child*, 2002;87:457-461.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.