

Tolérance locale et générale de la fluticasone inhalée au long cours

D. RENON ¹, S. SALMERON ², M. PAPPO ¹

INTRODUCTION

Les corticoïdes inhalés constituent un des piliers du traitement de fond de l'asthme dès le stade persistant léger. Douze ans après la mise à la disposition des cliniciens du dipropionate de béclo-métasone (sous son dosage à 250 µg/bouffée) une large expérience clinique a permis d'en apprécier l'efficacité et la tolérance.

Le propionate de fluticasone est le premier d'une nouvelle génération de corticoïde inhalé. Ses caractéristiques pharmacologiques et pharmacocinétiques originales lui procurent une activité anti-inflammatoire bronchique supérieure à celle d'autres corticoïdes inhalés actuellement disponibles [19].

Un symposium intitulé « Flixotide™ (fluticasone) : une nouvelle dimension de la corticothérapie inhalée », organisé dans le cadre du Premier Congrès de Pneumologie de Langue Française (Cité des Sciences et de l'Industrie, La Villette, février 1997), a permis de faire la synthèse des données actuellement disponibles sur ce nouveau corticoïde inhalé et ainsi d'esquisser sa place future dans l'arsenal thérapeutique de la maladie asthmatique.

Cet article est plus spécifiquement consacré aux données actuelles concernant la tolérance locale et générale de la fluticasone inhalée au long cours.

EFFETS LOCAUX

Les effets indésirables locaux des corticoïdes inhalés sont liés à leur déposition oropharyngée. Pour un corticoïde inhalé donné, leur incidence dépend de la posologie et du nombre de prises quotidiennes. Les candidoses buccales et la raucité de la voix sont les deux effets indésirables locaux des corticoïdes inhalés les plus fréquemment rapportés [1], ils ne nécessitent pas le plus souvent de modification thérapeutique en règle générale.

Dans une étude réalisée chez 274 patients atteints d'asthme modéré à sévère, Fabbri et coll. ont comparé l'efficacité et la tolérance de la fluticasone (1 500 µg/jour) à celle de la béclo-métasone (Bécotide) (1 500 µg/jour) [2]. Alors que la fluticasone s'est avérée significativement plus efficace sur le contrôle de l'asthme, aucune différence significative n'a été observée entre les deux traitements en termes d'effets indésirables locaux. Ainsi, les candidoses buccales et la raucité de la voix étaient rapportées respectivement chez 4 et 6 % des patients traités par fluticasone contre 7 et 3 % chez les patients traités par la béclo-métasone (tableau I) [2]. Ainsi, il apparaît qu'à posologie égale, la tolérance locale de la fluticasone est similaire à celle de la béclo-métasone.

Ces données sur la tolérance locale sont comparables à celles obtenues dans d'autres études, que ce soit versus béclo-métasone [3] ou versus budésonide [9].

1. Laboratoire Glaxo Wellcome, 20, rue Rouget-de-Lisle, 92442 ISSY-LES-MOULINEAUX Cedex.

2. Unité de Pneumologie, Service de Médecine interne, Hôpital de Bicêtre, 78, rue du Général-Leclerc, 94275 LE KREMLIN-BICÊTRE.

Reçu le 5 septembre 1997.

RENON D., SALMERON S., PAPPO M. – Tolérance locale et générale de la fluticasone inhalée au long cours. **Rev. fr. Allergol.**, 1997, 37 (6), 771-775.

Tableau I. – Incidence (%) des effets indésirables locaux sous fluticasone ou béclo-métasone. Étude sur 1 an [2]

	<i>Fluticasone</i> (1 500 µg/j) <i>n = 142</i>	<i>Béclométasone</i> (1 500 µg/j) <i>n = 132</i>
Infection respiratoire	15	11
Bronchite	8	7
Infection ORL	6	5
Infection virale	4	5
Raucité de la voix	6	3
Candidose	4	7

EFFETS SYSTÉMIQUES

Les corticoïdes inhalés ont été développés afin d'éviter les effets systémiques de la corticothérapie orale prolongée dans le traitement de l'asthme. En raison de leur efficacité et de leur tolérance, les corticoïdes inhalés constituent à l'heure actuelle, un des traitements de fond de la maladie asthmatique dès le stade persistant léger. Leur administration parfois pendant de longues périodes (plusieurs mois ou années) justifie la poursuite de l'évaluation de leur tolérance systémique au long cours.

Les effets secondaires généraux des corticoïdes inhalés sont liés à la diffusion systémique d'une partie de la dose inhalée. Cette diffusion systémique s'effectue pour une partie au niveau du poumon et pour une autre partie au niveau du tube digestif [1]. Du fait de sa très faible biodisponibilité par voie orale (< 1 %) et de l'existence d'une importante inactivation lors du premier passage hépatique, le rôle de la diffusion systémique de la fluticasone inhalée à partir du tube digestif est faible [9].

Fonction surrénalienne

De nombreuses études ont comparé les effets de la fluticasone au long cours à ceux de la béclo-métasone ou du budésonide à des posologies variables sur la fonction surrénalienne des patients adultes asthmatiques [2 à 10]. Ces études démontrent qu'après 6 semaines à 12 mois de traitement par fluticasone à des doses de 500 à 2 000 µg/jour, la cortisolémie moyenne reste dans les limites de la normale, montrant l'absence de freination cliniquement significative sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (tableau II).

Par ailleurs, l'évolution des cortisolémies individuelles, montre une tendance à un moindre retentissement sur la fonction surrénalienne du traitement par fluticasone par rapport à la béclo-métasone. Ceci est illustré par l'étude de Barnes et coll. (fig. 1) [3]. Ces auteurs ont comparé l'efficacité

et la tolérance de 1 000 µg/jour de fluticasone à celles de 2 000 µg/jour de dipropionate de béclo-métasone administrés pendant 6 semaines chez des patients adultes atteints d'asthme sévère. Ces deux traitements se sont avérés également efficaces.

En revanche, le retentissement sur la fonction surrénalienne s'est avéré moindre avec la fluticasone, comme en témoigne la comparaison des cortisolémies moyennes avant et après traitement qui sont passées de 293 à 309 nmol/l sous fluticasone contre 256 à 224 nmol/l sous béclo-métasone ($p = 0,026$) [3].

Dans un faible nombre de cas, la fluticasone comme les autres corticoïdes inhalés aux doses élevées peut être responsable d'une diminution modérée de la cortisolémie matinale. Cet effet biologique, n'a pas de traduction clinique et s'accompagne d'une réponse normale aux tests de stimulation. Ceci a été le cas chez 16 % des patients traités par la fluticasone et chez 17 % des patients traités par la béclo-métasone, après un an de traitement à la dose de 1 500 µg/jour, objectivé par une réponse normale au tétracosactide [2].

Chez les patients présentant un asthme corticodépendant, la fluticasone permet le plus souvent de diminuer, voire d'arrêter la corticothérapie par voie générale et ainsi de diminuer significativement l'impact de la corticothérapie sur la fonction surrénalienne. Ceci est bien illustré par l'étude de Noonan et coll. qui ont comparé sur une durée de 16 semaines la fluticasone aux posologies de 1 500 et 2 000 µg/jour à un placebo, chez des patients asthmatiques adultes corticodépendants [11]. Ces auteurs ont observé sous fluticasone, non seulement une amélioration du contrôle de la maladie et de la qualité de vie mais également une nette diminution des besoins en corticothérapie générale. Au terme de l'étude, 69 et 88 % des patients ayant reçu respectivement la fluticasone à la dose de 1 500 ou 2 000 µg/jour étaient complètement sevrés de corticothérapie générale contre seulement 3 % des patients sous placebo. Cette diminution franche de la corticothérapie générale s'accompagnait d'une amélioration de la fonction surrénalienne, comme en témoigne l'évolution des cortisolémies matinales (tableau III).

Croissance chez l'enfant

L'absence d'effet délétère de la fluticasone sur la croissance aux posologies habituellement recommandées chez l'enfant est bien documentée (tableau IV) [12 à 15]. Il s'agit là d'une notion importante puisqu'il avait été rapporté un ralentissement de la croissance chez des enfants présentant un asthme sévère traités par la fluticasone

Tableau II. – Effets du propionate de fluticasone (FP) comparée au dipropionate de béclométazone (BDP) ou au budésonide (BUD) sur la cortisolémie (N = cortisolémie après traitement dans les limites de la normale, $\Delta \rightarrow$: pas de variation significative de la cortisolémie, $\Delta \nwarrow$: diminution de la cortisolémie)

Auteurs	n	Traitements $\mu\text{g/jour}$	Durée	Cortisolémie	Cortisolémie	p
Fabbri 1993 [2]	142 132	FP 1 500 BDP 1 500	12 mois	N (16 % $\nwarrow$) N (17 % $\nwarrow$) test Tétracosactide +	FP/BDP = 1,1	NS
Barnes 1993 [3]	82 72	FP 1 000 BDP 2 000	6 sem.	N N	FP/BDP = 1,27	0,026
Lundback 1993 [4]	227 102	FP 500 BDP 1 000	12 mois	N N	FP/BDP = 1,06	NS
Boe 1994 [5]	71 63	FP 2 000 BDP 1 600	3 mois	$\Delta \nwarrow$ $\Delta \rightarrow$		< 0,001
Lorentzen 1994 [6]	159 54	FP 1 000 BDP 2 000	12 mois	N N	FP/BDP = 1,22	0,01
Bootsma 1995 [7]	21	FP 750 BDP 1 500	6 sem. étude croisée	N $\rightarrow$ N $\rightarrow$	$\frac{\text{FP}}{\text{BDP}} \sim 1$	NS
Pauwels 1995 [8]	306	FP 500, 750, 1 000 BDP 1 000, 1 500, 2 000	6 mois étude croisée	$\Delta \rightarrow$ $\Delta \rightarrow$		NS
Ayres 1995 [9]	225 225 221	FP 1 000 FP 2 000 BUD 1 600	6 sem.	N N N	pré/post 1,04 traitement 0,88 0,97	< 0,001 < 0,01
Ringdal 1996 [10]	256 262	FP 800 BUD 1 600	3 mois	N N	pré/post 1,01 traitement 0,92	

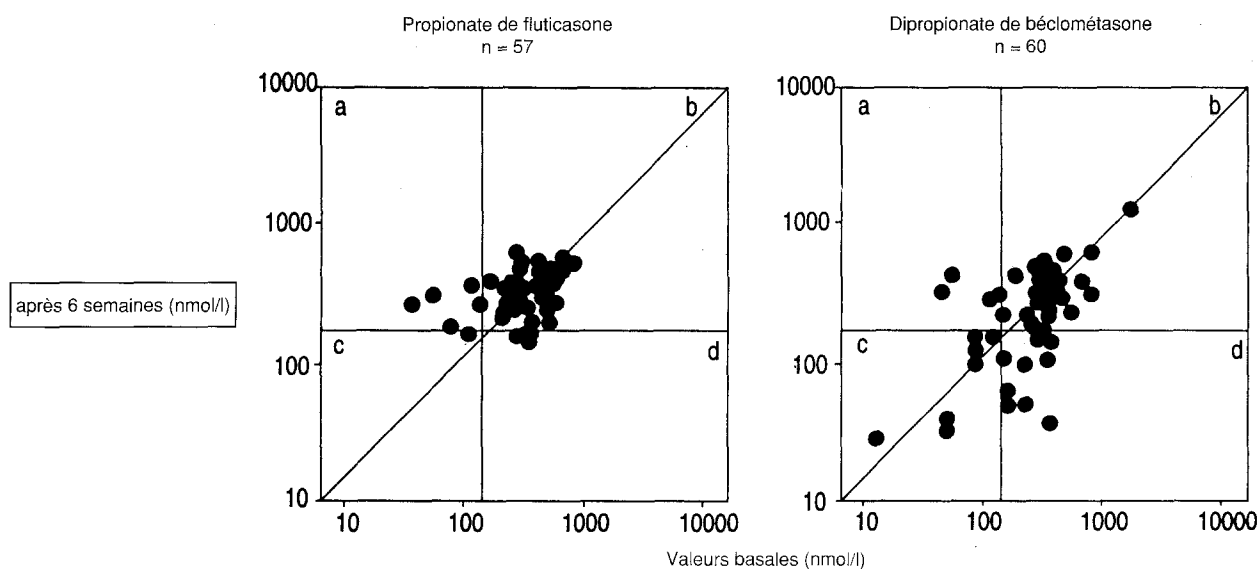


Fig. 1. – Évolution de la cortisolémie (valeurs individuelles) chez des patients atteints d'asthme sévère traités pendant 6 semaines par fluticasone (FP) 1 000 $\mu\text{g/jour}$ (panel de gauche) ou par dipropionate de béclométazone (BDP) 2 000 $\mu\text{g/jour}$ (panel de droite) [3].

à des posologies très largement supérieures aux recommandations habituelles (jusqu'à 2 250 $\mu\text{g/jour}$) [16].

Cette absence d'effet délétère significatif de la fluticasone sur la croissance, aux posologies habituelles est bien illustrée par l'étude de Whitaker et coll. [17]. Ces auteurs ont étudié la vitesse de crois-

sance de 20 jeunes asthmatiques (4 à 10 ans), traités pendant 1 an par fluticasone à des doses permettant le contrôle de l'asthme (100 à 200 $\mu\text{g/jour}$) [17]. Comme le montre la figure 2, la croissance de ces enfants était normale et plutôt plus rapide que celle des enfants traités par des doses équivalentes de béclométazone ou de budésonide.

Tableau III. – Effet d'un traitement de 16 semaines par fluticasone (FP) à 1 500 ou 2 000 µg/jour sur la consommation de corticoïdes par voie générale (prednisone) et sur la cortisolémie chez des patients adultes atteints d'asthme sévère corticodépendant [11]

	Placebo	FP 1 500 (µg/j)	FP 2 000 (µg/j)
n	32	32	32
dose initiale de prednisone (mg/j)	10,2	9,5	10,2
% sévères	3 %	69 %	88 %
Cortisolémie	n = 19	n = 21	n = 22
prétraitement < 7 µg/dl	18 (95 %)	19 (90 %)	20 (91 %)
posttraitement < 7 µg/dl	16 (84 %)	11 (52 %)	16 (73 %)

Métabolisme osseux

L'ostéoporose est une complication fréquente chez des asthmatiques sous corticothérapie prolongée par voie générale [1]. A priori, l'impact de la corticothérapie inhalée sur le métabolisme osseux est très inférieur à celui de la corticothérapie systémique. Cependant, cet impact reste très diversement apprécié du fait de la pertinence clinique mal connue des marqueurs biochimiques du métabolisme osseux habituellement utilisés mais surtout en raison du facteur confondant fréquent que constitue une corticothérapie par voie générale antérieure [1].

Deux études récentes ont évalué les effets sur le métabolisme osseux d'un traitement prolongé par la fluticasone [8, 18]. Egan et coll. ont comparé la fluticasone au dipropionate de bécloéthasone à posologies uniquement équivalentes sur 24 mois (respectivement 1 000 et 2 000 µg/jour) chez 33 patients adultes atteints d'asthme sévère [18].

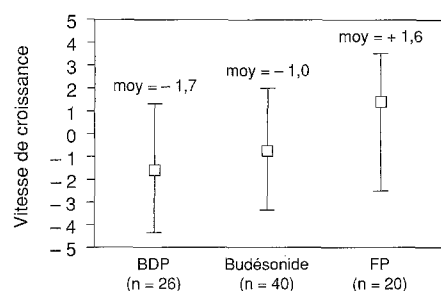


Fig. 2. – Effets de la fluticasone (FP) (100 à 200 µg/jour) sur la croissance d'enfants atteints d'asthme sévère. Comparaison au dipropionate de bécloéthasone (BDP) et au budésonide (BUD) administrés à posologies équivalentes (200 à 400 µg/jour) [17].

Ces auteurs n'ont observé aucune modification des marqueurs biochimiques du métabolisme osseux (ostéocalcine, phosphatases alcalines, calciurie, dérivés pyridiniques urinaires) dans les 2 groupes. À l'inverse, l'évolution de la densité osseuse analysée par absorptiométrie biphotonique et tomographique quantitative était significativement différente entre les 2 groupes : alors que sous bécloéthasone était observée une diminution discrète mais significative de la densité osseuse, aucune modification significative de ce paramètre n'était observée après 24 mois de traitement par fluticasone (tableau V).

Des résultats similaires ont été observés dans une étude multicentrique randomisée croisée, comparant fluticasone et bécloéthasone administrées pendant 6 mois chacun à posologies équivalentes (500 à 1 000 µg/jour et 1 000 à 2 000 µg/jour respectivement) chez 306 patients [8]. L'efficacité antiasthmatique de la fluticasone, à demi dose par rapport à la bécloéthasone, était similaire à celle de la bécloéthasone.

Tableau IV. – Effets de la fluticasone (FP) (100 à 200 µg/jour) sur la croissance d'enfants atteints d'asthme sévère. Comparaison versus dipropionate de bécloéthasone (BDP), budésonide (BUD), cromoglycate de sodium (CGS) et placebo

Auteurs	n	Traitements (µg/j)	Durée	Paramètre de croissance	Vitesse de croissance	p
Wolthers 1993 [12]	19	FP 200 BDP 400 BDP 800	2 sem. croisée	Knémométrie mm/sem.	0,34 0,09 0,06	0,003 < 0,001
Agertoft 1995 [13]	24	FP 200 BUD 200 placebo	2 sem. croisée	Knémométrie mm/sem.	0,38 0,26 0,35	NS NS
Konig 1996 [14]	82 94 85	FP 100 FP 200 placebo	1 an	Taille cm/an	5,94 5,73 6,15	NS NS
Price 1996 [15]	74 48	FP 100 CGS (80 mg/j)	1 an	Taille cm/an	6,1 6,5	NS

CONCLUSION

En conclusion, la tolérance de la fluticasone paraît bonne. Ses effets secondaires locaux sont similaires à ceux d'autres corticoïdes inhalés. Comme pour les autres corticoïdes inhalés, sa tolérance systémique est dépendante de la dose et ne semble pas poser de problème significatif aux doses habituellement efficaces. Cette bonne tolérance, associée à une efficacité accrue [3], procure à la fluticasone un index thérapeutique élevé qui justifie pleinement une place de choix pour ce nouveau corticoïde inhalé dans le traitement de fond de l'asthme persistant de l'adulte. Son utilisation raisonnée, fondée sur une adaptation de la

Tableau V. – Effet d'un traitement de 24 mois par la fluticasone (FP) (1 000 µg/jour) sur la densité osseuse rachidienne évaluée par absorptiométrie biphotonique. Comparaison avec bécloéthasone (BDP) à posologie équivalente (2 000 µg/jour) [18]

	QCT rachis (mg/cc)		
	0	24	mois
BDP 2 000 µg/j (n = 9)	151 ± 17	145 ± 20	p < 0,01
FP 1 000 µg/j (n = 15)	152 ± 29	153 ± 27	NS

posologie à la gravité de l'asthme de l'adulte, doit permettre d'obtenir un rapport bénéfice/risque particulièrement satisfaisant, garant d'une bonne observance au long cours.

RÉFÉRENCES

- Hanania N.A., Chapman K.R., Kesten S. – Adverse effects of inhaled corticosteroids. *Am. J. Med.*, 1995, 98, 196-208.
- Fabbri L., Burge P.S., Croonenborgh L. *et al.* – Comparison of fluticasone propionate with beclomethasone dipropionate in moderate to severe asthma treated for one year. *Thorax*, 1993, 48, 817-823.
- Barnes N.C., Marone G., Di Maria G.U., Visser S., Utama I., Payne S.L., on behalf of an International Study Group. – A comparison of fluticasone propionate, 1 mg daily, with beclomethasone dipropionate, 2 mg daily, in the treatment of severe asthma. *Eur. Respir. J.*, 1993, 6, 877-885.
- Lundback B., Alexander M., Day J. *et al.* – Evaluation of fluticasone propionate (500 µg day⁻¹) administered either as powder via a Diskhaler® inhaler or pressurized inhaler and compared with beclomethasone dipropionate (1 000 µg day⁻¹) administered by pressurized inhaler. *Resp. Med.*, 1993, 87, 609-620.
- Boe J., Bakke P., Rodolen T., Skovlund E., Gulsvik A., for The Research Council of the Norwegian Thoracic Society. – High-dose inhaled steroids in asthmatics : moderate efficacy gain and suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Eur. Respir. J.*, 1994, 7, 2179-2184.
- Lorentzen K.A., Dahl R. on behalf of a European Study Group. – Long-term safety of FP 1 mg daily compared with BDP 2 mg daily in patients with severe asthma. *Eur. Respir. J.*, 1994, 7 (suppl. 18), 366s (Abst 660).
- Bootsma G.P., Dekhuijzen P.N.R., Festen J., Mulder P.G.H., van Herwaarden C.L.A. – Comparison of fluticasone propionate and beclomethasone dipropionate on direct and indirect measurements of bronchial hyperresponsiveness in patients with stable asthma. *Thorax*, 1995, 50, 1044-1050.
- Pauwels R.A., Demedts M.G., Yernault J.C., Geusens P., Roosen W.A. on behalf of the Belgian Multicentre Study. – Comparison of long-term safety and efficacy of fluticasone propionate and beclomethasone dipropionate in combination with salmeterol in patients with moderate to severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, 151 (part 2), A276 (Abst).
- Ayres J.G., Bateman E.D., Lundback B., Harris T.A.J. – High dose fluticasone propionate, 1 mg daily, versus fluticasone propionate, 2 mg daily, or budesonide 1.6 mg daily, in patients with chronic severe asthma. *Eur. Respir. J.*, 1995, 8, 579-586.
- Ringdal N., Swinburn P., Backman R., Plaschke P., Sips A.P., Tell H.M., Harris T.A.J. – Efficacy and safety of fluticasone propionate 800 µg/d via the Diskhaler® and budesonide 1 600 µg/d via the Turbuhaler®. *Eur. Respir. J.*, 1996, 9 (suppl. 23), 53s (Abst).
- Noonan M., Chervinsky P., Busse W.W. *et al.* – Fluticasone propionate reduces oral prednisone use while it improves asthma control and quality of life. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, 152, 1467-1473.
- Wolthers O.D., Pedersen S. – Short term growth during treatment with inhaled fluticasone propionate and beclomethasone dipropionate. *Arch. Dis. Child.*, 1993, 68, 673-676.
- Agertoft L., Pedersen S. – Short term lower leg growth in children during treatment with fluticasone propionate and budesonide. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, 151, A150 (Abst).
- Konig P., Ford L., Galant S. *et al.* – A 1-year comparison of the effects of inhaled fluticasone propionate (FP) and placebo on growth in prepubescent children with asthma. *Eur. Respir. J.*, 1996, 9 (suppl. 23), 294s (Abst).
- Price J.F., Russell G., Hindmarsh P., Heaf D.P., Weller P.H., Williams A.J. – Growth velocity in asthmatic children receiving fluticasone propionate 50 µg BD or sodium cromoglycate 20 mg QDS. *Eur. Respir. J.*, 1996, 9 (suppl. 23), 294s (Abst).
- Todd G., Dunlop K., McNaboe J., Ryan M.F., Carson D., Shields M.D. – Growth and adrenal suppression in asthmatic children treated with high-dose fluticasone propionate. *Lancet*, 1996, 348, 27-29.
- Whitaker K., Webb J., Barnes J., Barnes N.D. – Effect of fluticasone on growth in children with asthma. *Lancet*, 1996, 348, 63-64.
- Egan J., Kalra S., Adams J.E., Eastell R., Maden C., Woodcock A. – A two year double-blind randomised study comparing the effects of fluticasone propionate 1 000 µg/day and beclomethasone dipropionate 2 000 µg/day on bone mineral density and bone metabolism in asthma patients. *Eur. Respir. J.*, 1996, 9 (suppl. 23), 52s (Abst).
- Johnson M. – Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled glucocorticoids. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 97, 169-176.

