

Systeme respiratoire:

1. Asthme

Paul M. Tulkens, Dr Med. Lic. Sc. Biomed., Agr. Ens. Sup.

Faculté de pharmacie et sciences biomédicales
Faculté de médecine et de médecine dentaire
Université catholique de Louvain
Bruxelles, Belgique

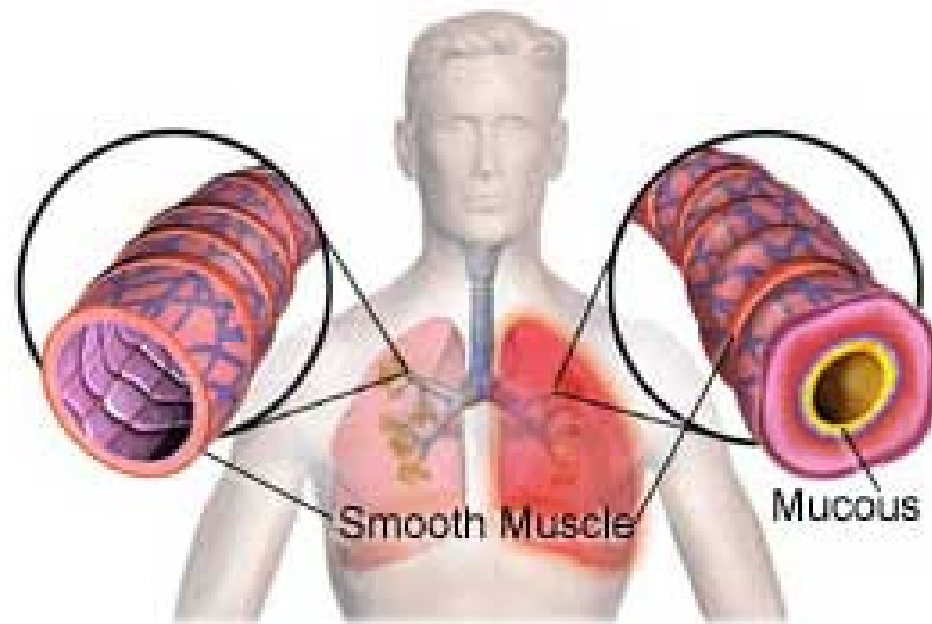


Université d'Abomey-Calavi
Cotonou, Bénin



Ces diapositives sont reprises des cours donnés à l'Université catholique de Louvain par les Prof. F. Van Bambeke et P. Tulkens

L'asthme



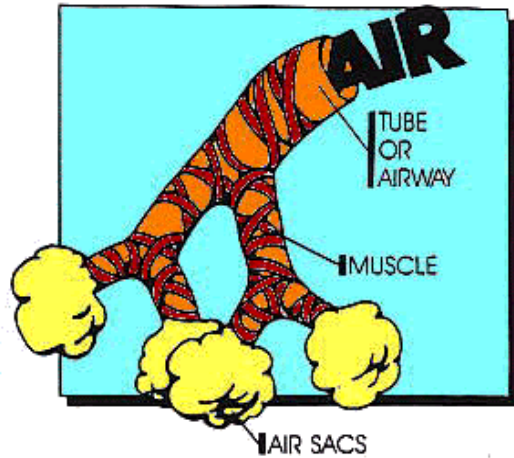
**Normal Lung
and Airway**

**Inflamed Lung
and Airway**

Les voies aériennes normales ...

LUNGS
BEFORE
AN ASTHMA
ATTACK

CROSS SECTION

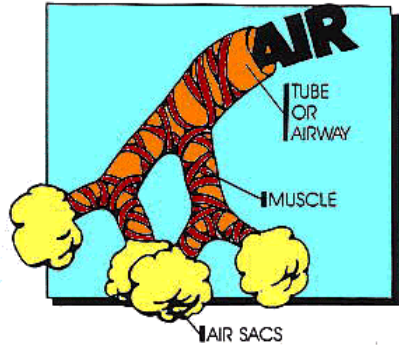


[Entendez-vous-même](#)

Les voies aériennes normales et celles de l'asthmatique

LUNGS
BEFORE
AN ASTHMA
ATTACK

CROSS SECTION

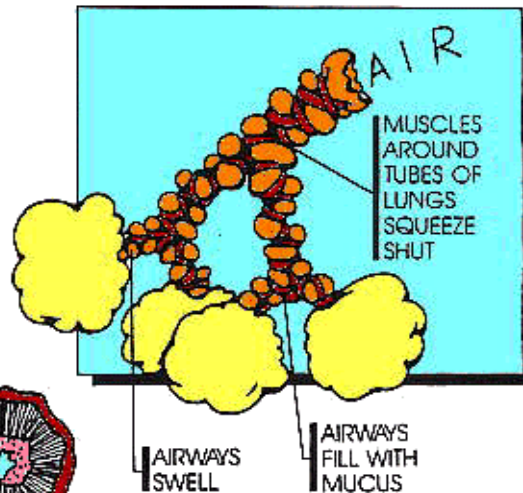
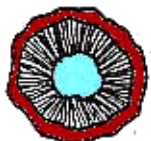


[Entendez vous-même ...](#)

[Et maintenant...](#)

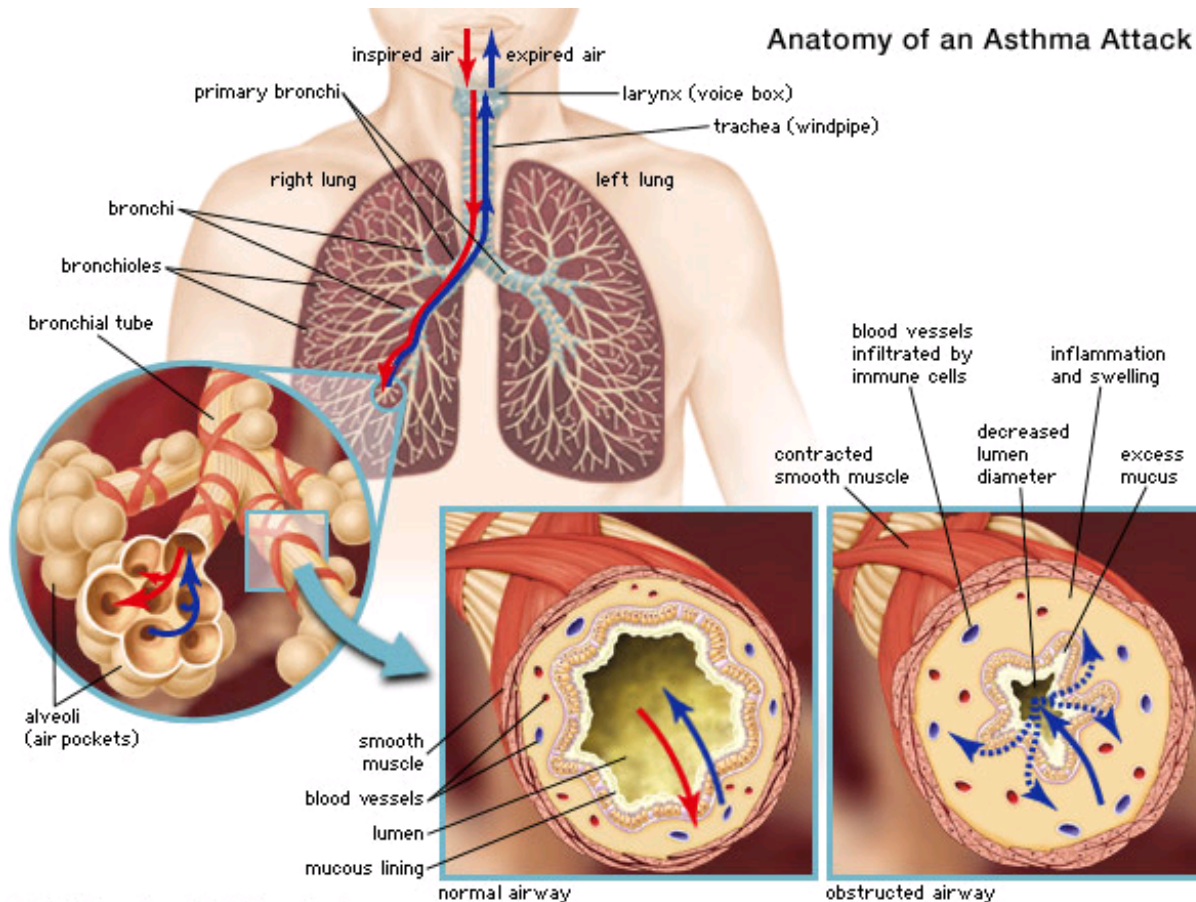
LUNGS
DURING
AN ASTHMA
ATTACK

CROSS SECTION



- Spasme
- oedème
- mucus

Rappel physio-pathologique

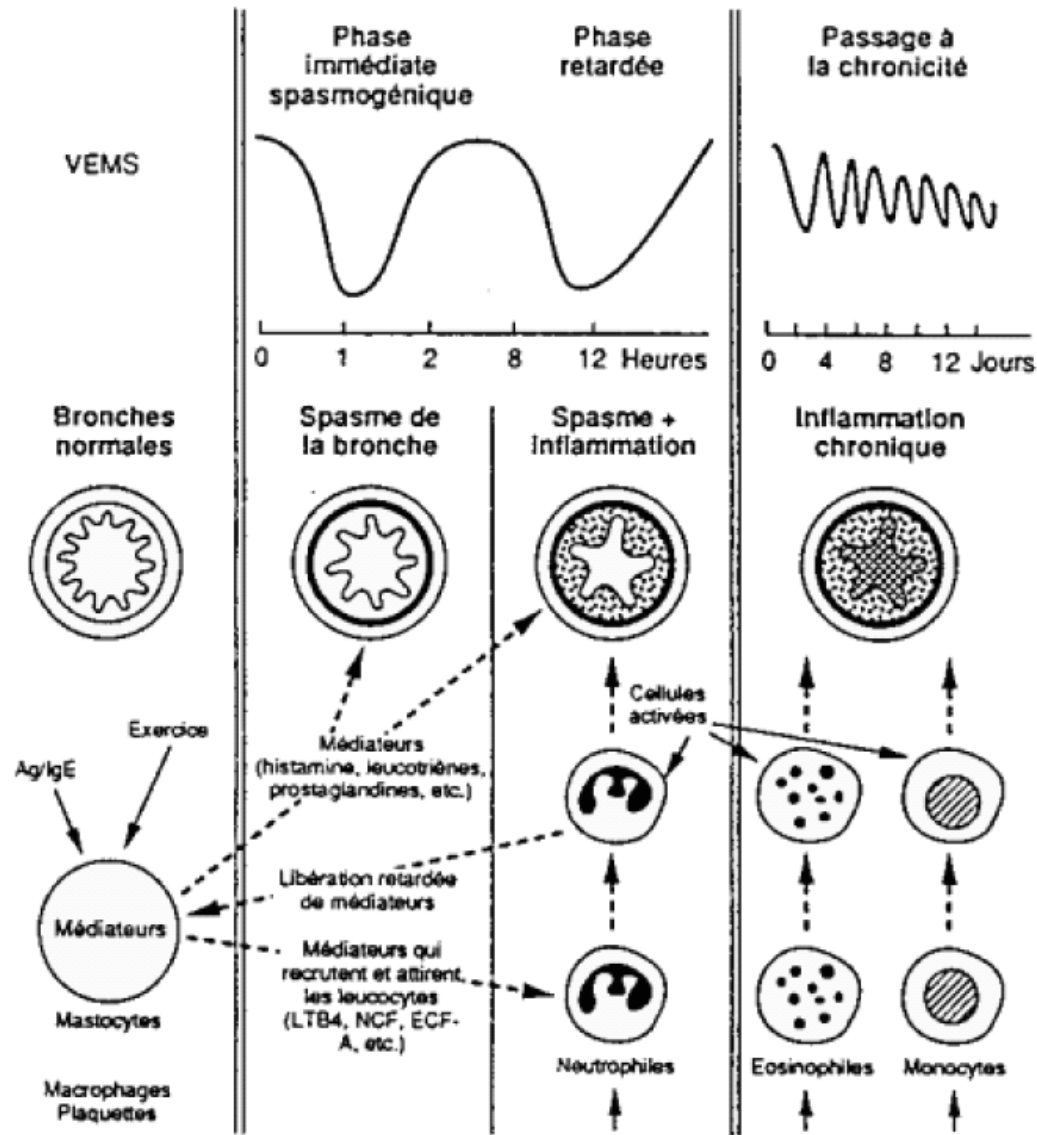


bronchoconstriction
oedème
hyperréactivité bronchique
inflammation
remodelage permanent

© 2001 Encyclopædia Britannica, Inc.

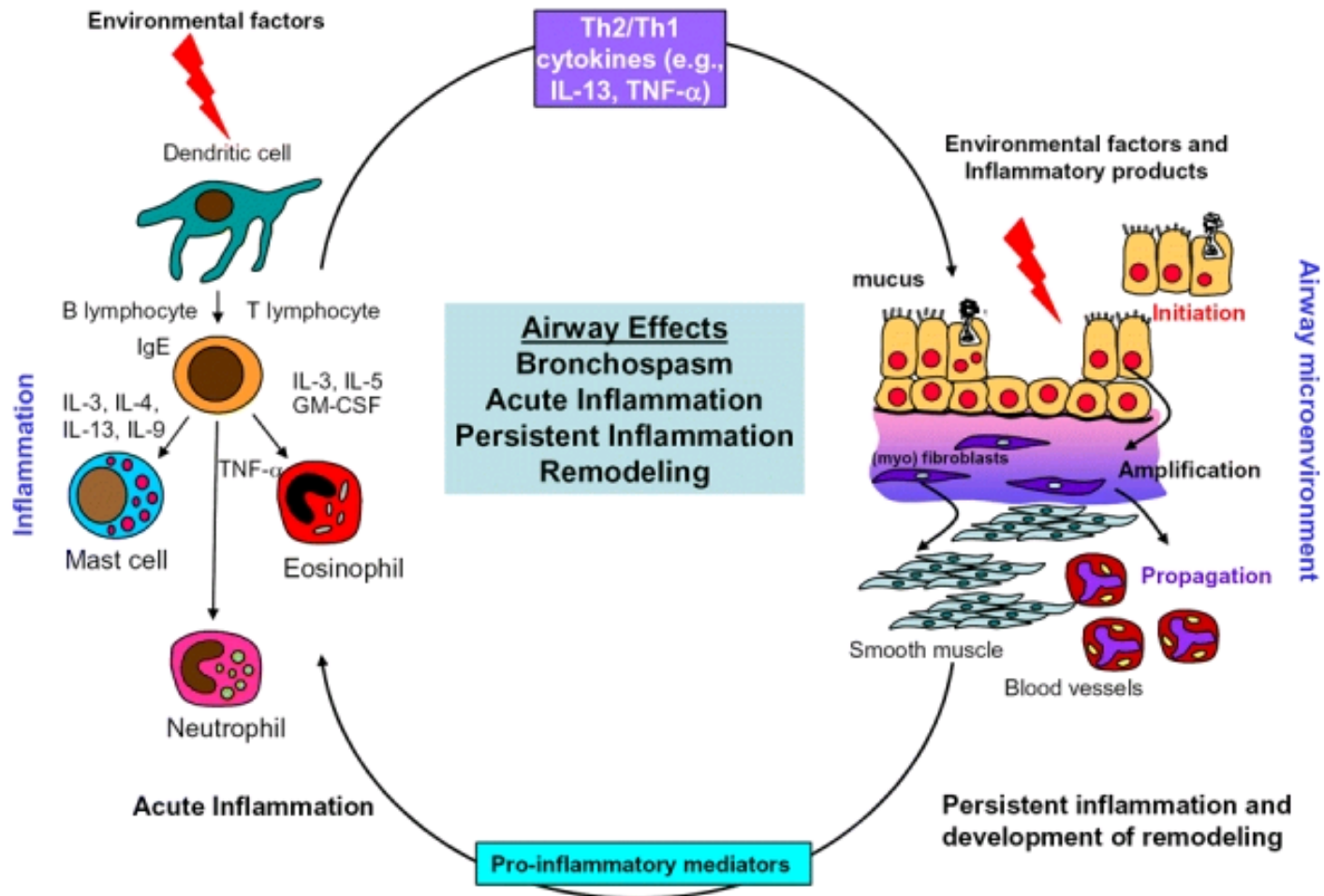


Rappel physio-pathologique



Advenier et al, *La Lettre du Pharmacologue* (1993), 7, 24-28.

Rappel physio-pathologique

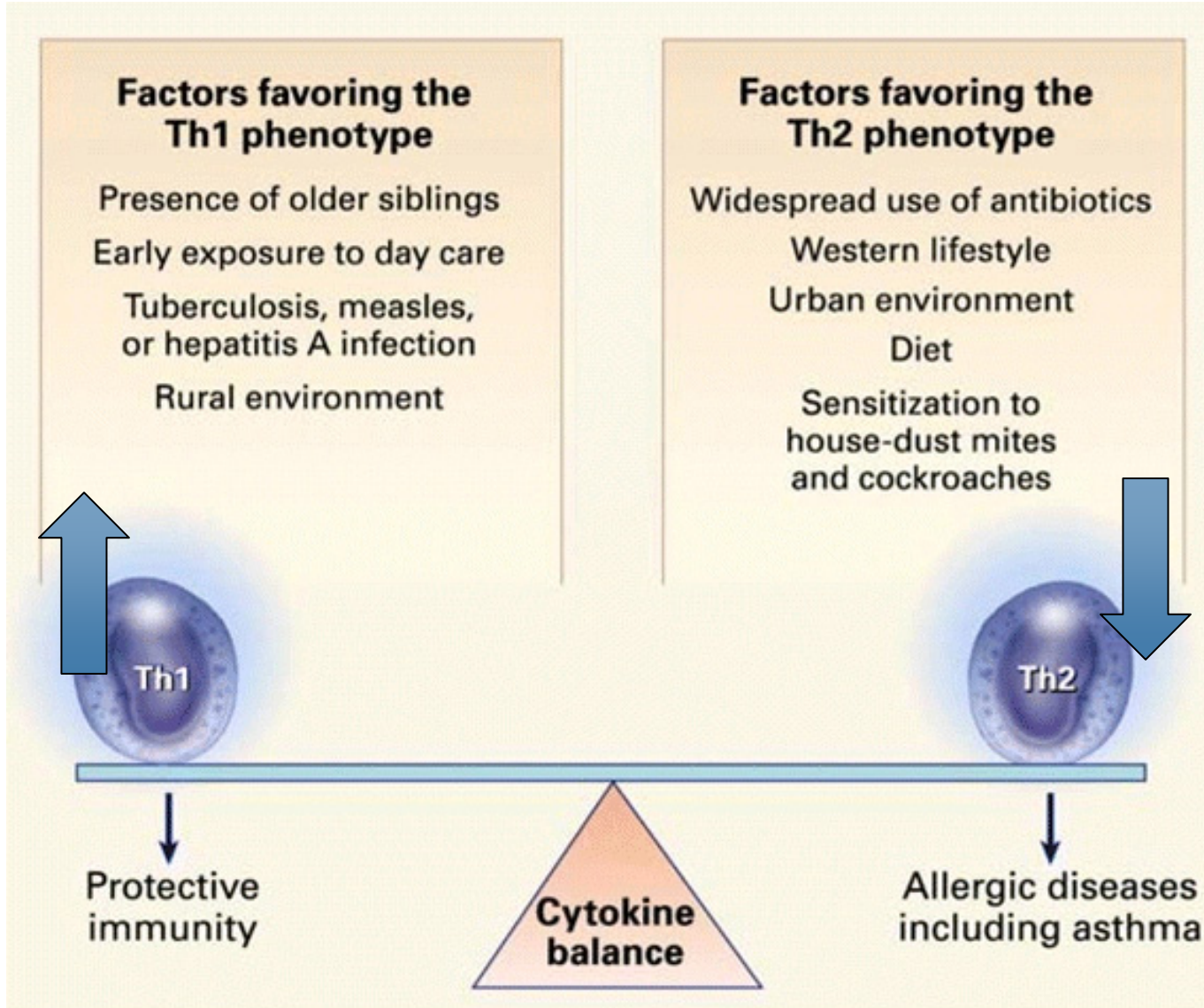


Key: GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IgE, immunoglobulin E; IL-3, interleukin 3 (and similar); TNF- α , tumor necrosis factor-alpha

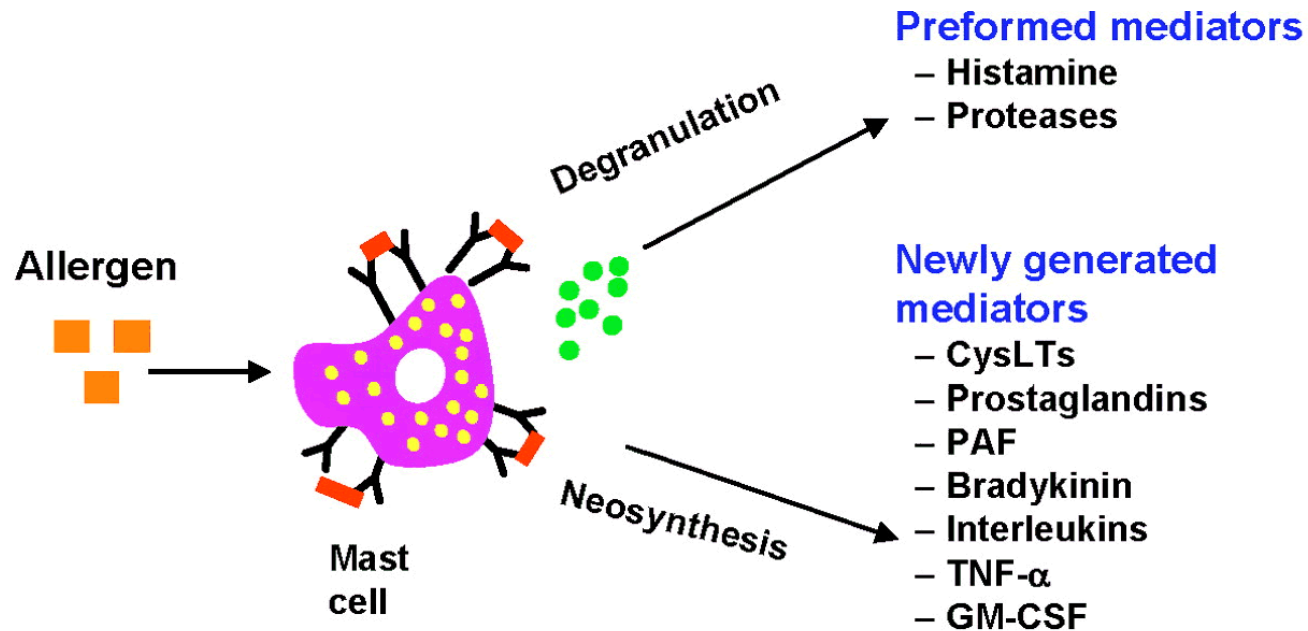
Adapted from *The Lancet*, 368, Holgate ST, Polosa R.

The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults, 780–93

Rappel physio-pathologique




Relation allergie – asthme (et libération des médiateurs)



CysLTs=cysteinyl leukotrienes; GM-CSF=granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; PAF=platelet-activating factor; TNF- α =tumor necrosis factor α .

Young MC. Allergy Asthma Proc. 1998;19:211-218;
Holgate ST et al. J Allergy Clin Immunol. 1996;98:1-13;
Naclerio RM. N Engl J Med. 1991;325:860-869.)

Etiopathogénie de l'asthme

- réaction de type immédiat médiée par les IgE avec libération de médiateurs bronchoconstricteurs et chimiotactiques favorisant un œdème inflammatoire
- réaction semi-retard (type phénomène d'Arthus * / complexes immuns solubles)
- réactions de type inflammatoire (polynucléaires, éosinophiles...)
- inflammation neurogène (substance P, neurokinines, Vasoactive Intestinal Peptide [VIP]).
- perturbation de la régulation neurogène du tonus bronchique (activation du système cholinergique; diminution de l'activité du système bronchodilatateur non-adrénergique non-cholinergique [très probablement médié par le NO])
- réactivité bronchique anormalement élevée (terrain atopique **) 

n'est pas
asthmatique
qui veut ...

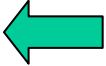
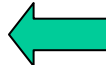

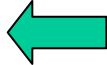
* Maurice Arthus (1862-1945, physiologiste français, a démontré l'existence d'une anaphylaxie locale, par des injections répétées de sérum de cheval au lapin, déclenchant ainsi un œdème local à tendance hémorragique et nécrotique, qui fut baptisé le "phénomène d'Arthus".

** situation familiale, héréditaire, caractérisée par la coexistence chez un même enfant, mais à des âges différents, d'affections qui se succèdent : eczéma constitutionnel, asthme, rhume des foins, urticaire, etc.

Est-ce de l'asthme ?

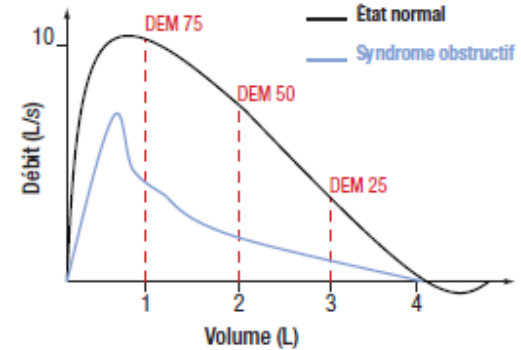
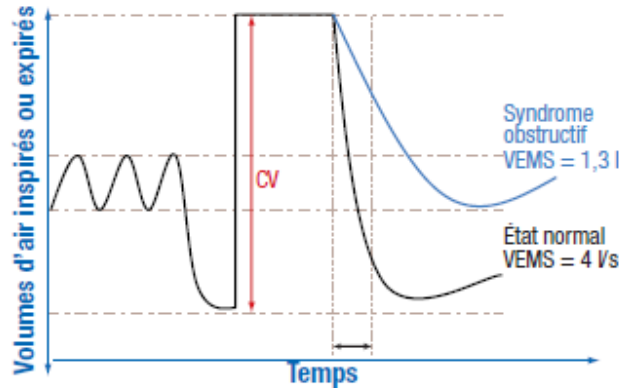
Figure 1. Is It Asthma?

Presence of any of these signs and symptoms should increase the suspicion of asthma:

- Wheezing—high-pitched whistling sounds when breathing out—especially in children.
(A normal chest examination does not exclude asthma.)
- History of any of the following:
 - Cough, worse particularly at night 
 - Recurrent wheeze
 - Recurrent difficult breathing
 - Recurrent chest tightness
- Symptoms occur or worsen at night, awakening the patient. 
- Symptoms occur or worsen in a seasonal pattern. 
- The patient also has eczema, hay fever, or a family history of asthma or atopic diseases.
- Symptoms occur or worsen in the presence of:
 - Animals with fur
 - Aerosol chemicals
 - Changes in temperature
 - Domestic dust mites
 - Drugs (aspirin, beta blockers) 
 - Exercise
 - Pollen
 - Respiratory (viral) infections
 - Smoke
 - Strong emotional expression
- Symptoms respond to anti-asthma therapy.
- Patient's colds "go to the chest" or take more than 10 days to clear up.

Diagnostic de l'asthme: mesure du VEMS et du DEP

Les débits bronchiques



- Spirométrie dynamique.

- Figure 1-A : VEMS (tracé volume-temps pendant une expiration forcée). Syndrome obstructif si le VEMS diminue. La valeur du VEMS quantifie la sévérité du syndrome obstructif.

- Figure 1-B : Courbe débit-volume en expiration forcée. DEP (débit expiratoire de pointe). DEM (débit expiratoire maximal à 75, 50 et 25 % de la capacité vitale forcée). Quand la courbe est concave vers le bas : syndrome obstructif (cas de l'asthme).

VEMS (Volume expiratoire maximum seconde)

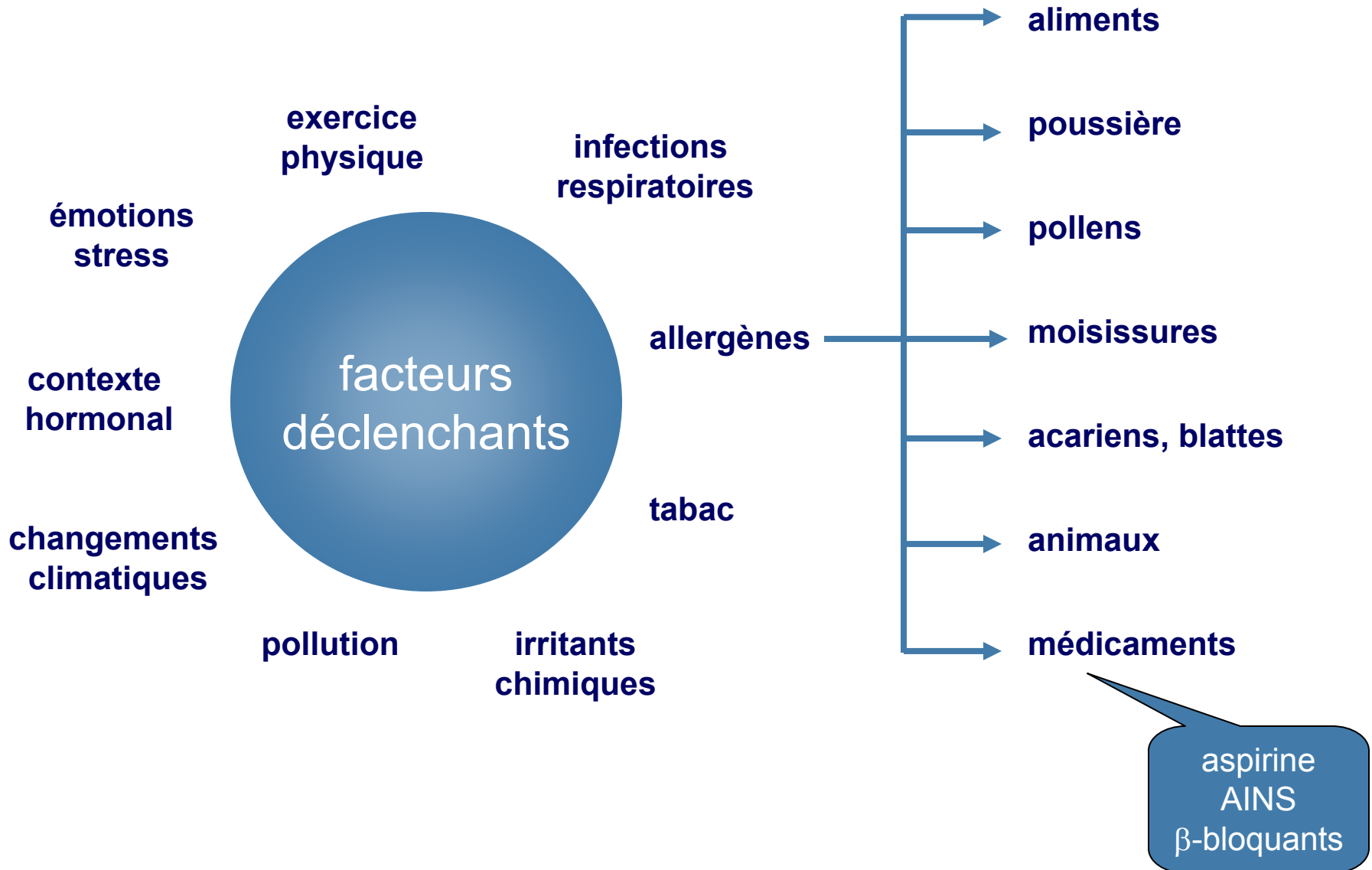
[Volume d'air expiré en une seconde au cours d'une expiration forcée effectuée après une inspiration maximale.

Le sujet gonfle ses poumons au maximum puis expire aussi fort et aussi rapidement qu'il le peut])

DEP (Débit expiratoire de pointe)

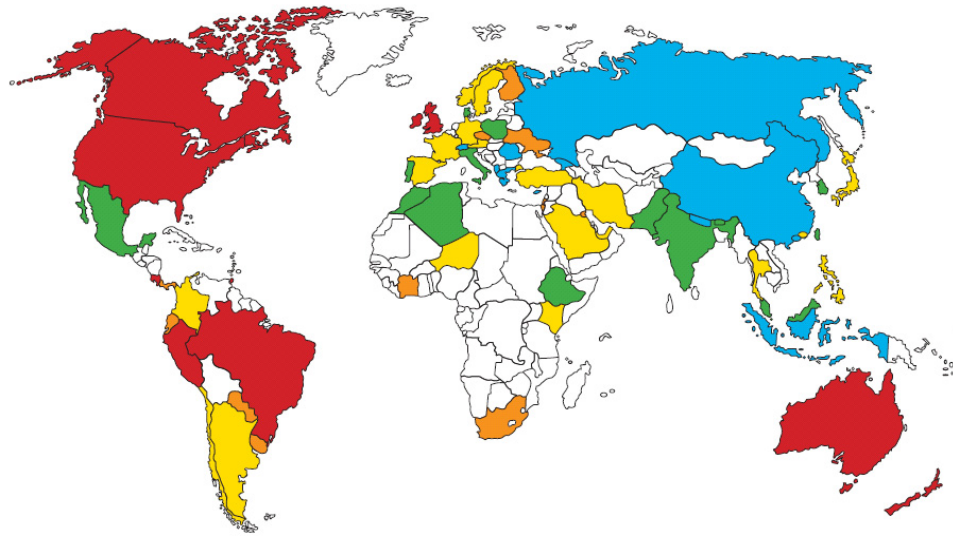
[débit d'air maximal lors de l'expiratoire, qui représente l'expiration d'air expiré des grandes voies aériennes])

Facteurs déclenchants



Epidémiologie

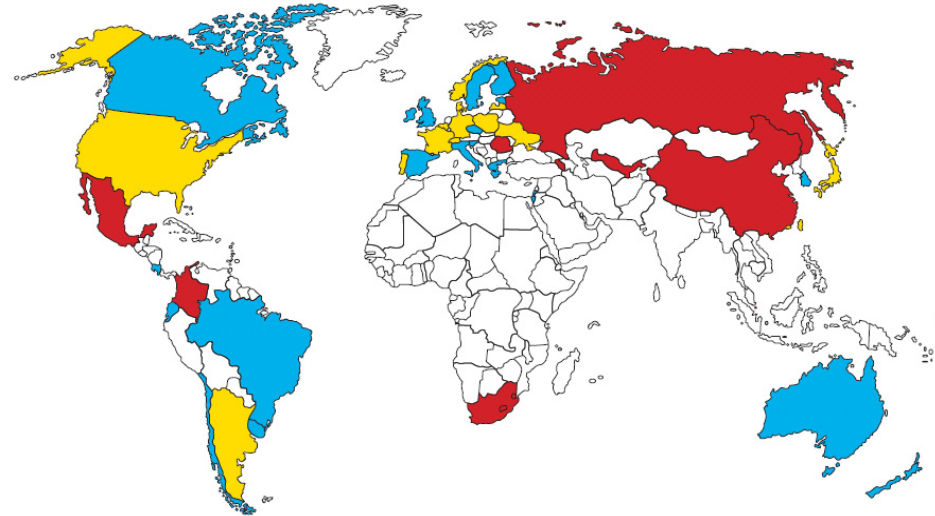
World Map of the Prevalence of Clinical Asthma



Proportion of population (%)*



World Map of Asthma Case Fatality Rates (Asthma deaths per 100,000 asthmatics)



Countries shaded according to case fatality rate (per 100,000 asthmatics)*



Biologie et pharmacologie de l'asthme

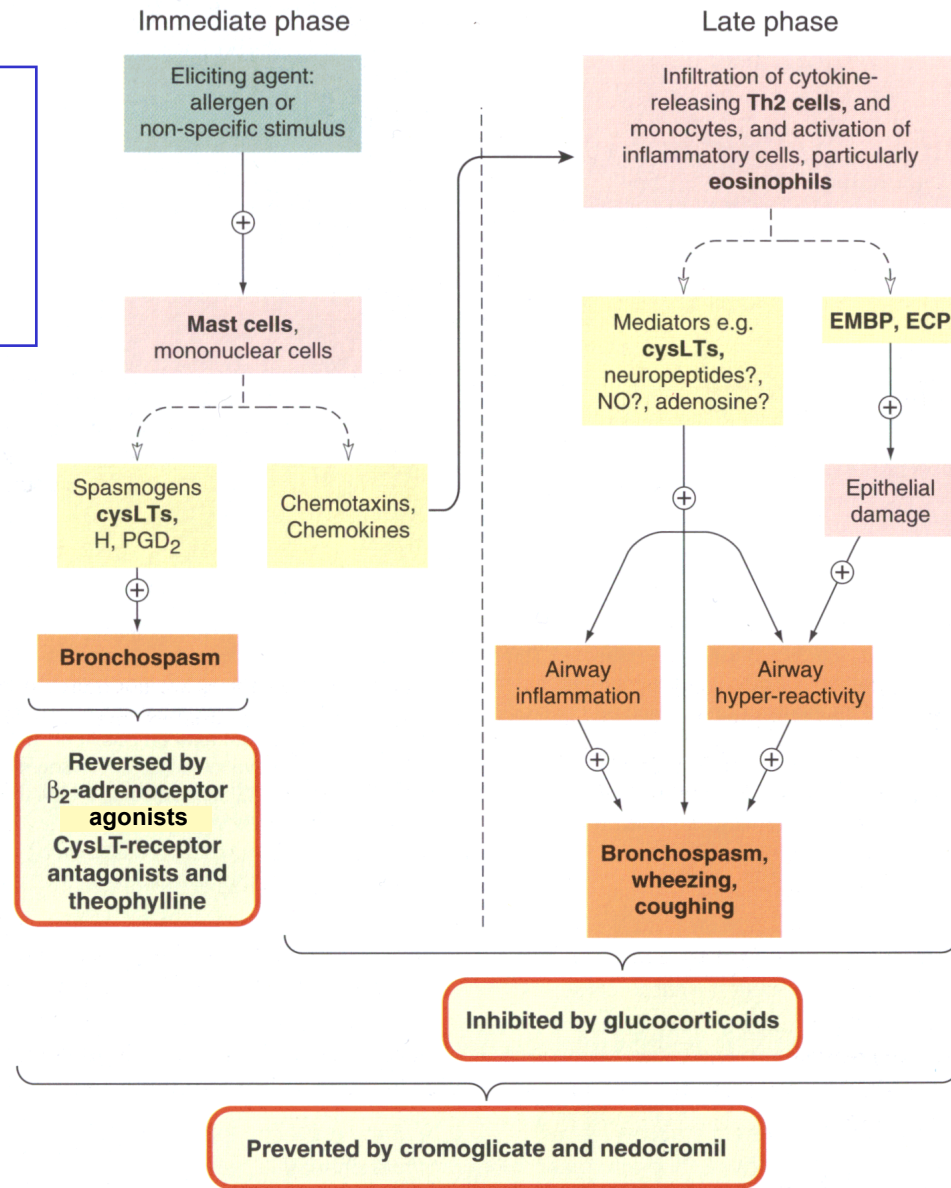


Fig. 22.3 Outline of the reactions thought to occur in asthma, with the actions of the main drugs. Important mediators and cells are emphasised. (CysLTs, cysteinyl-leukotrienes (leukotrienes C₄ and D₄); H, histamine; EMBP, eosinophil major basic protein; ECP, eosinophil cationic protein; iNO, induced nitric oxide.) For more detail of the Th2-derived cytokines and chemokines, see Chapter 15, page 225 and Figure 15.4. Note that not all asthmatic subjects respond to cromoglicic acid or nedocromil, and that theophylline and the cysteinyl-leukotriene receptor antagonists are only second-line drugs.

Médicaments de l'asthme...

- à visée principalement bronchodilatatrice



– **β -2 agonistes**

- **courte durée d'action**
- **longue durée d'action**



– **xanthines**



– antagonistes des récepteurs aux leucotriènes



– **antagonistes muscariniques**



– antagonistes H₁ *

- à visée principalement anti-inflammatoire



– **glucocorticoïdes**

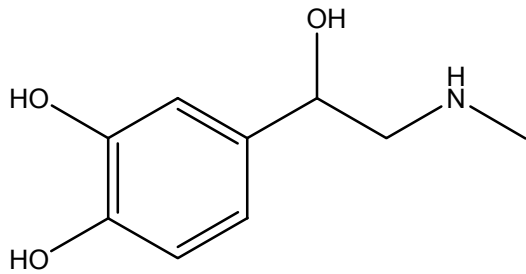


– cromoglycates

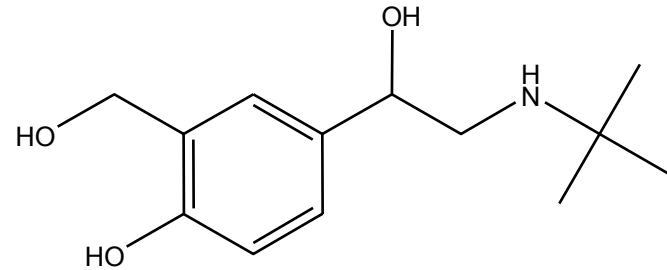
- associations β -2 agonistes-corticoïdes

* n'ont pas de place dans l'asthme car action uniquement sur la première phase (exception: kétotifène)

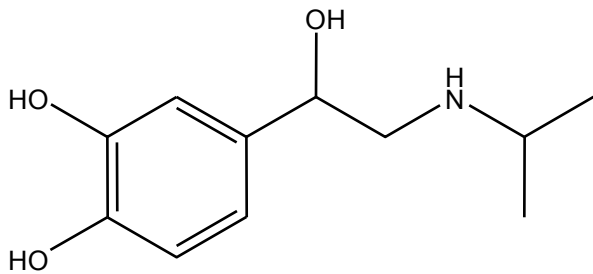
de l'adrénaline aux β -2 agonistes sélectifs à courte durée d'action



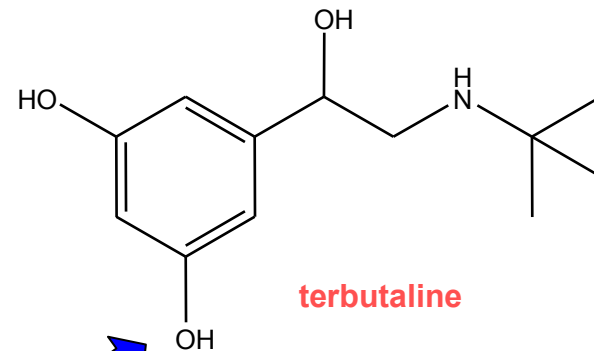
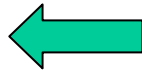
adrenaline



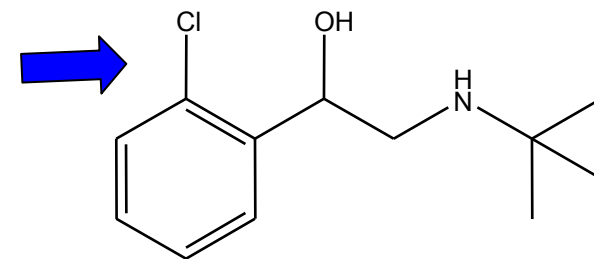
salbutamol



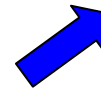
isoprénaline



terbutaline



tulobuterol



actions pharmacologiques des β -2 agonistes

- Effets désirables

- action directe sur le récepteur β -2 des cellules musculaires bronchiques entraînant la **bronchodilatation** par
 - l'activation de l'adénylate cyclase et ensuite l'activation de la protéine kinase A
 - diminution de la sensibilité de la kinase des chaînes légères de la myosine après phosphorylation par la protéine kinase
 - abaissement du taux de Ca^{++} intracellulaire (stimulation de l'efflux par la Ca^{++} -ATPase; inhibition de la libération d' IP_3)
- stimulation de la **clairance mucoiliaire** et du transport du Cl^- à partir des glandes vers la lumière bronchique
- diminution de la **libération des médiateurs bronchoconstricteurs** à partir des éosinophiles

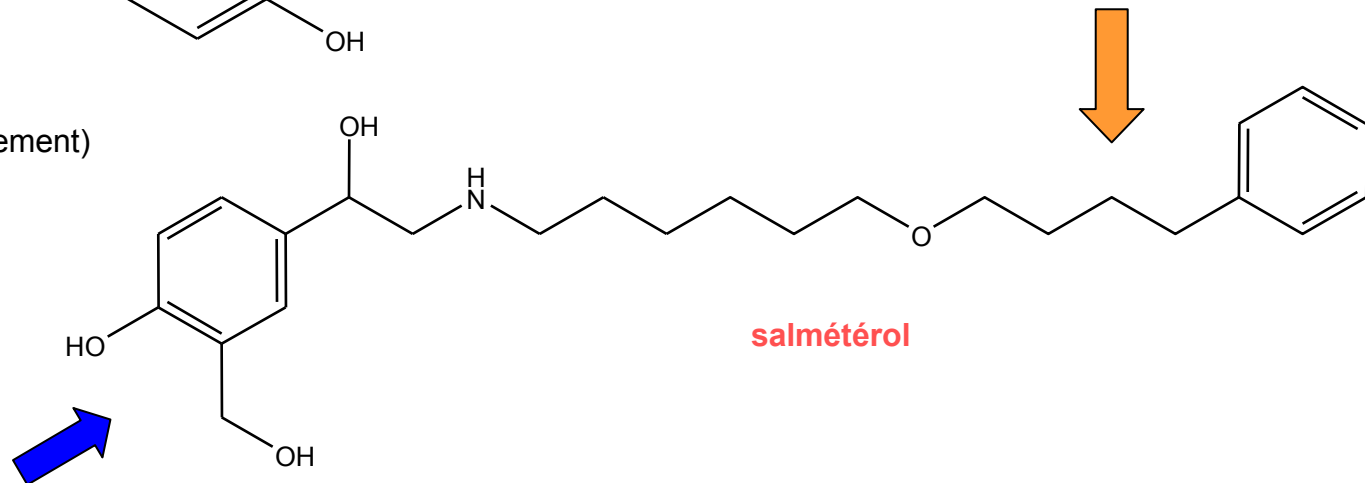
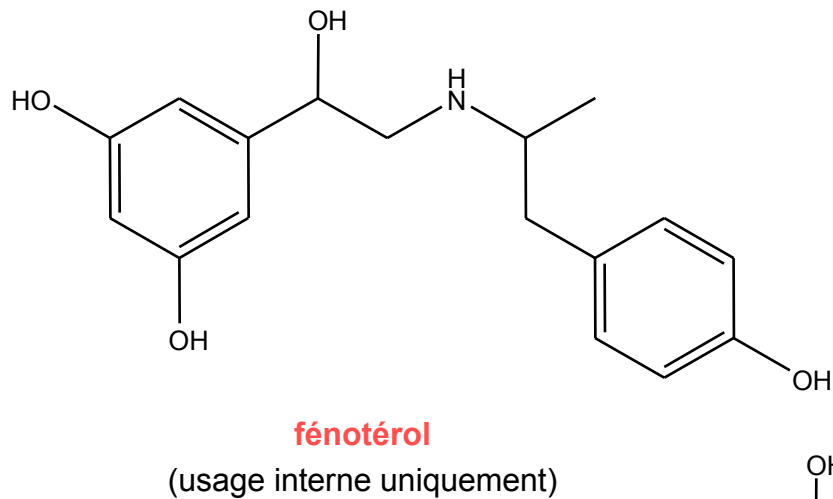
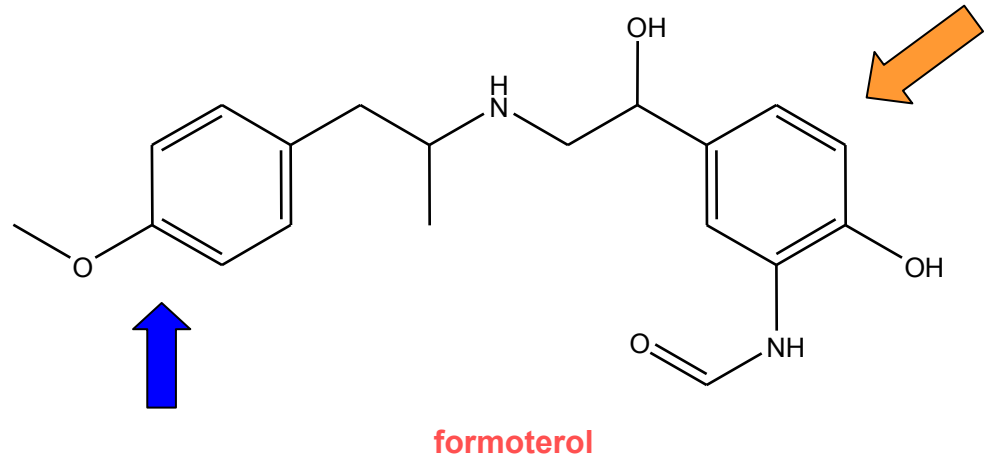
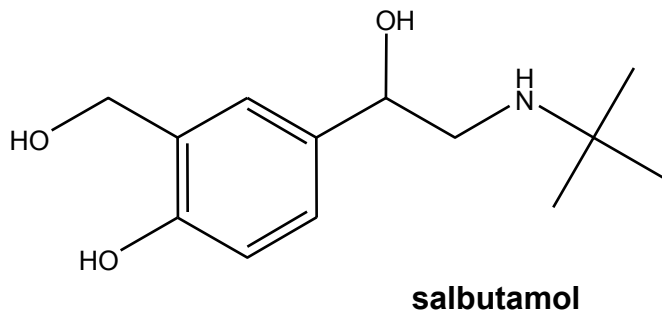
- Effets indésirables

- tachycardie (par action directe sur les récepteurs β -1 cardiaques (manque de sélectivité))
- tremblements des extrémités (effets sympathicomimétiques au niveau des muscles striés)
- hyperglycémie (par stimulation de la glycogénolyse hépatique)
- agitation (stimulation centrale), céphalées, vertiges
- hypokaliémie (par stimulation du transfert du K^+ vers les cellules)



administration locale (aérosols) préférée....

vers les β -2 agonistes sélectifs à longue durée d'action



Historiquement les plus premiers et les plus importants médicaments de l'asthme mais

- **Marge thérapeutiques étroite** (min. 10 mg/L – max. 20 mg/L)
 - ➔ formes orales à libération prolongée (pour éviter les fluctuations importantes des taux sériques; formes intraveineuses réservées à l'asthme sévère; mauvaise diffusion locale et donc PAS de formes par inhalation)
 - ➔ être extrêmement prudent en cas d'utilisation de doses élevées en l'absence de mesure e la théophyllinémie.
- **Nombreux effets indésirables** (liés au surdosage)
 - Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements).
 - Hypokaliémie.
 - Troubles du rythme cardiaque.
 - Convulsions.
 - Parfois, arrêt respiratoire et cardiaque.
- **Interactions principales dues au métabolisme des xanthines par le CYP1A2, et dans une moindre mesure le CYP3A4:**
 - Augmentation des concentrations plasmatiques de théophylline par les inhibiteurs
 - Diminution des concentrations plasmatiques de théophylline par les inducteurs

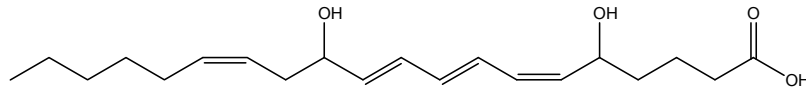
Xanthines (théophylline et dérivés): conditions d'usage

- Dosage à adapter individuellement en fonction de l'effet et des éventuels effets indésirables.
- insuffisants cardiaques, hépatiques et rénaux: doses réduites.
- enfant: adapter la posologie en fonction du poids et de l'âge.
- mise en route du traitement de façon progressive:
 - dose initiale de 16 mg/kg/jour (maximum 400 mg).
 - augmentation de 25% tous les trois jours en se basant sur la théophyllinémie (7,5 à 15 µg/ml) et en l'absence d'effets indésirables.
- dose journalière maximale:
 - enfant de 1 à 9 ans: 24 mg/kg
 - enfant de 9 à 12 ans: 20 mg/kg
 - adolescent de 12 à 16 ans: 18 mg/kg
 - adulte: 13 mg/kg avec un maximum de 900 mg.
- Préparations à libération prolongée: administration deux fois par jour, mais peut devoir être de 3 fois si élimination rapide (enfants ou fumeurs, par .ex.).
- chez les patients qui prennent déjà de la théophylline, il est impératif, en raison du risque de toxicité, de mesurer les taux plasmatiques avant de procéder à une injection intraveineuse.

Note: le mode d'action précis par lequel les xanthines causent une relaxation bronchique est encore inconnu mais ne repose probablement pas sur l'action inhibitrice de la phosphodiesterase (démontrable uniquement *in vitro*...).

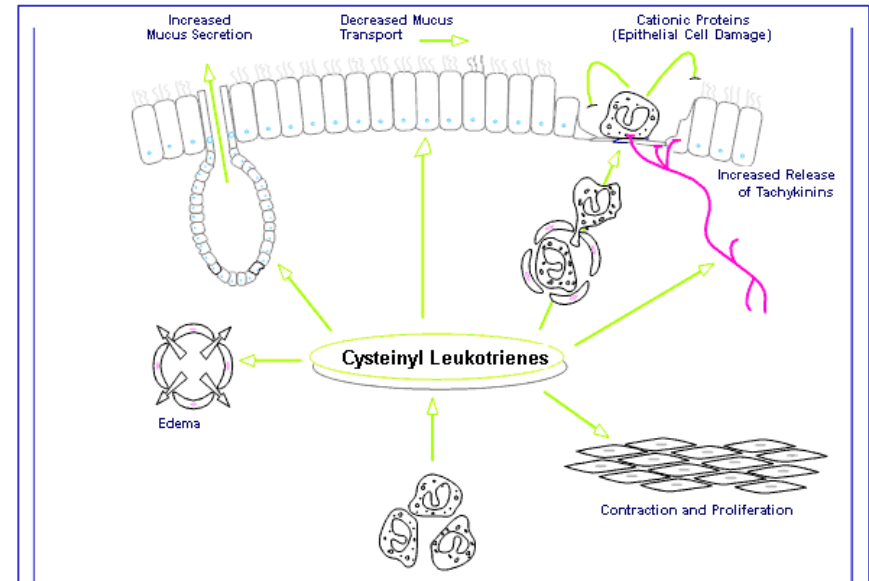
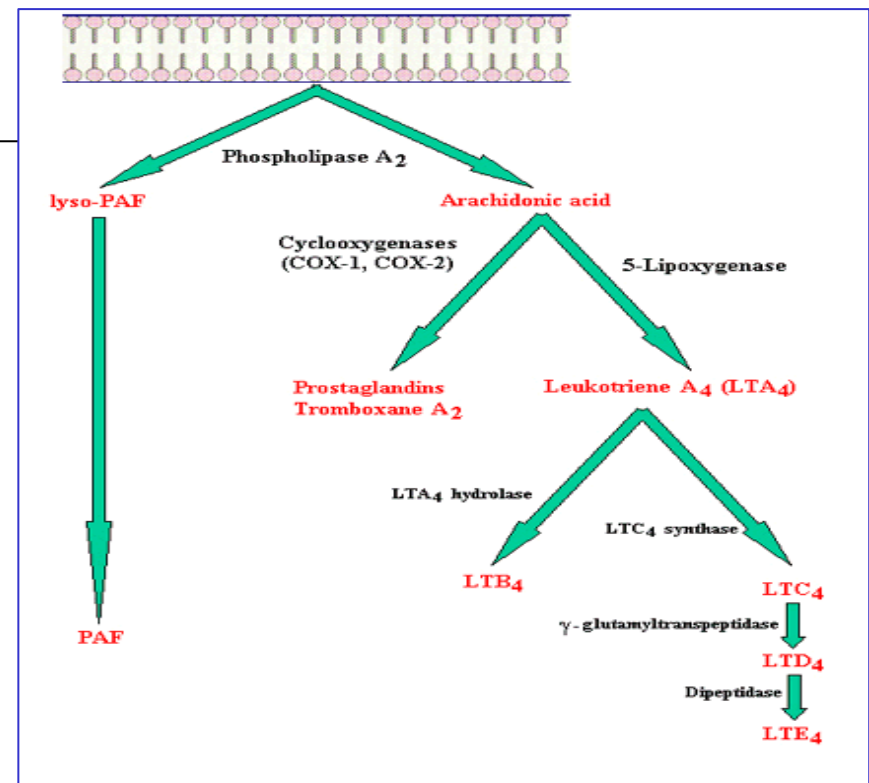
Leucotriènes...

- Les cellules inflammatoires des bronches produisent des leucotriènes à partir de l'acide arachidonique via l'action de la 5-lipoxygénase (cette voie est favorisée si la cyclo-oxygénase est bloquée !!).
- Ceci conduit à la formation de 3 cystéinyl-leucotriènes (LTs; LTC₄, LTD₄, and LTE₄) et de LTB₄.



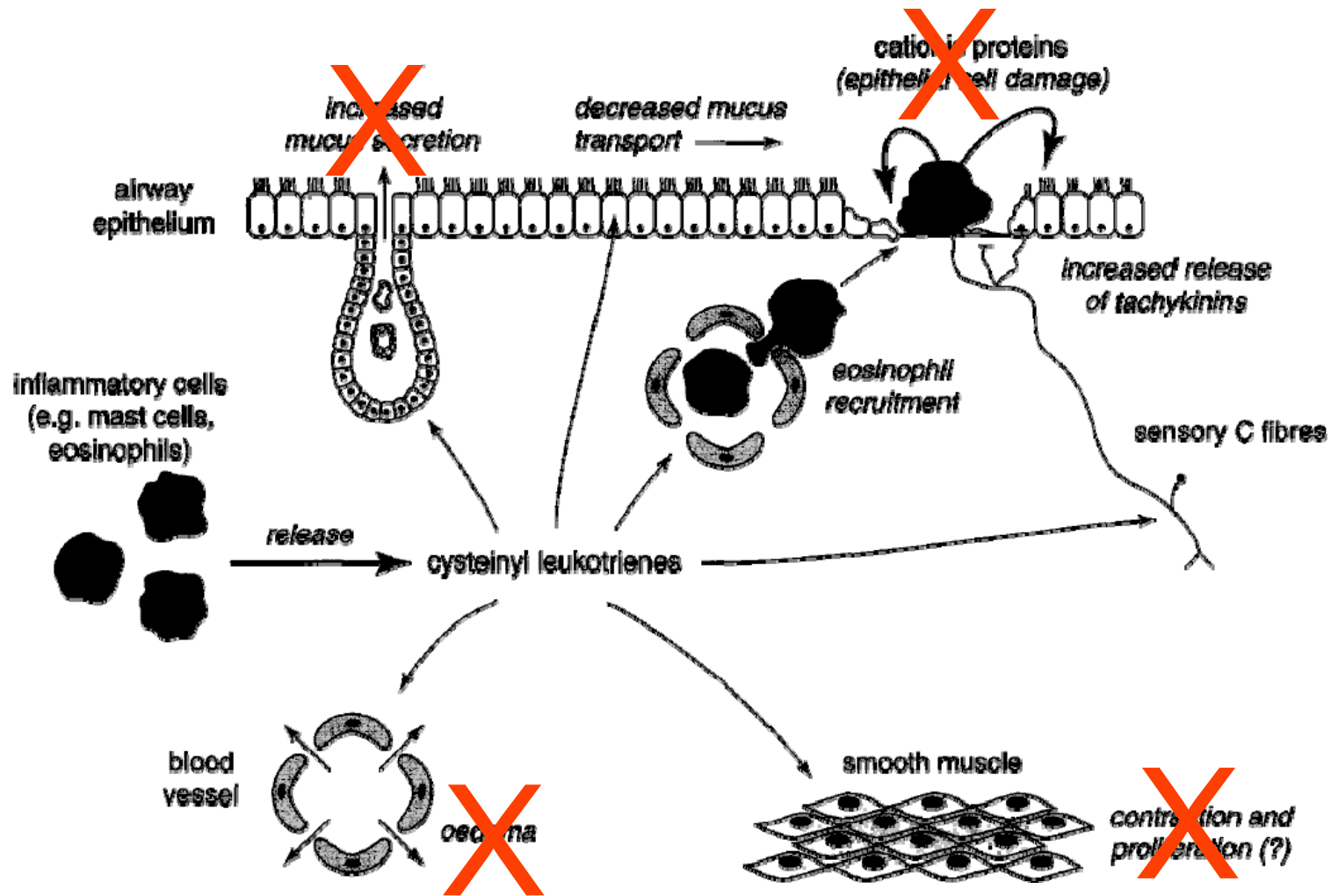
LTB₄

- Ces leucotriènes induisent de l'œdème, de l'hypersécrétion de mucus, la migration de cellules inflammatoires (éosinophilie; avec libération de médiateurs du bronchospasme [hyperréactivité bronchique], et de la contraction musculaire.



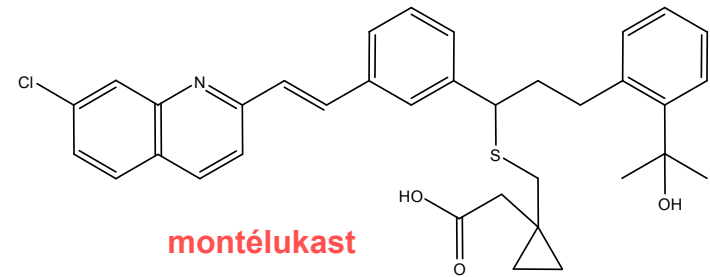
Adapted from Hay DWP, Torphy TJ, Udem BJ *Trends Pharmacol Sci* 16:304-309, 1995

Antagonistes des récepteurs aux leucotriènes

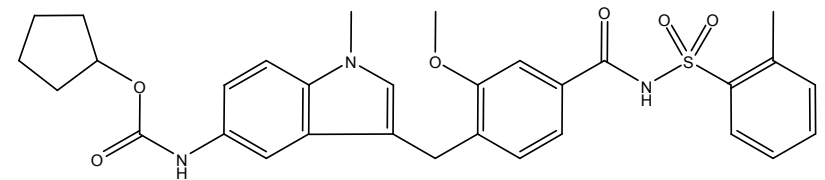


Antagonistes des leucotriènes...

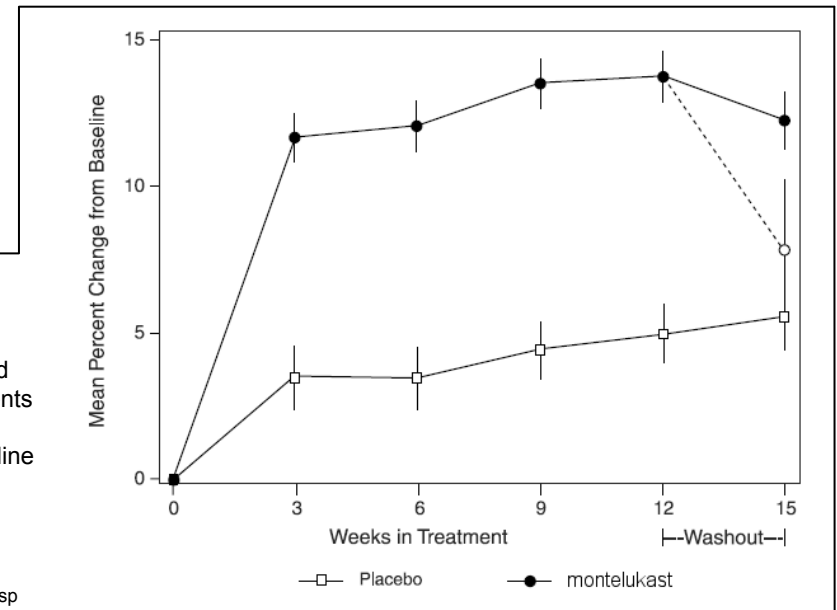
- les antagonistes des récepteurs au leucotriènes (montelukast, zafirlukast) diminuent ou préviennent les effets des leucotriènes
- mais pas de façon rapide ni de façon majeure en ce qui concerne les effets cliniques pertinents (voir exemple) ...
- ils ne peuvent donc pas agir dans le traitement des crises aiguës d'asthme, mais bien uniquement comme traitement de fond (→ formes orales)
- ces antagonistes montrent une efficacité
 - chez environ 50 % des patients souffrant d'asthme léger à modéré, en particulier dans l'asthme d'effort et l'asthme allergique (l'identification à-priori des patients répondeurs est difficile);
 - de façon additive aux β_2 -agonistes (et permettent de réduire le nombre d'inhalations)
 - en permettant de réduire les doses de corticoïdes



montelukast



zafirlukast



Exemple: augmentation du FEV₁ après traitement au montelukast:

Randomized, 12-week, double-blind, placebo-controlled trials in 1576 patients (795 treated with SINGULAIR, 530 treated with placebo, and 251 treated with active control). The patients studied were mild and moderate, non-smoking asthmatics who required approximately 5 puffs of inhaled β -agonist per day on an "asneeded" basis. The patients had a mean baseline percent of predicted forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) of 66% (approximate range, 40 to 90%).

Source: notice américaine du SINGULAIR®
http://www.singulair.com/montelukast_sodium/singulair/consumer/allergies/for_adults/product_information/pi/index.jsp

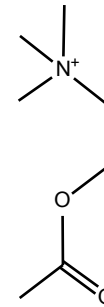
Antagonistes muscariniques...

Le système cholinergique joue peu de rôle dans l'asthme

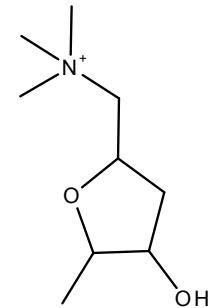
(à l'inverse de la bronchopneumopathie obstructive chronique [BPCO])!!

- **ipratropium**: antagoniste non-spécifique (récepteurs M1, M2 et M3) et à courte durée d'action :

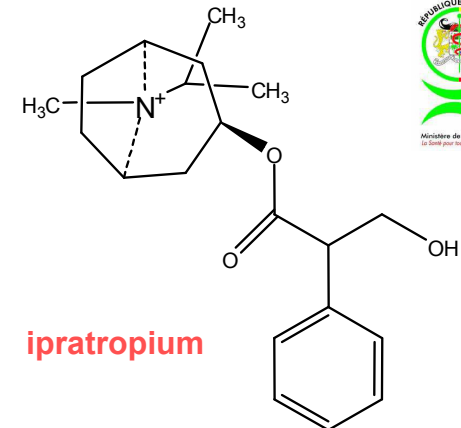
- peu efficace dans les asthmes allergiques
- utilisé uniquement en aérosol pour éviter les effets anticholinergiques généraux
- rarement utilisés seuls mais plutôt en complément des β -2 agonistes (association fixes avec le salbutamol ou le fénotérol)



acétylcholine



muscarine



ipratropium



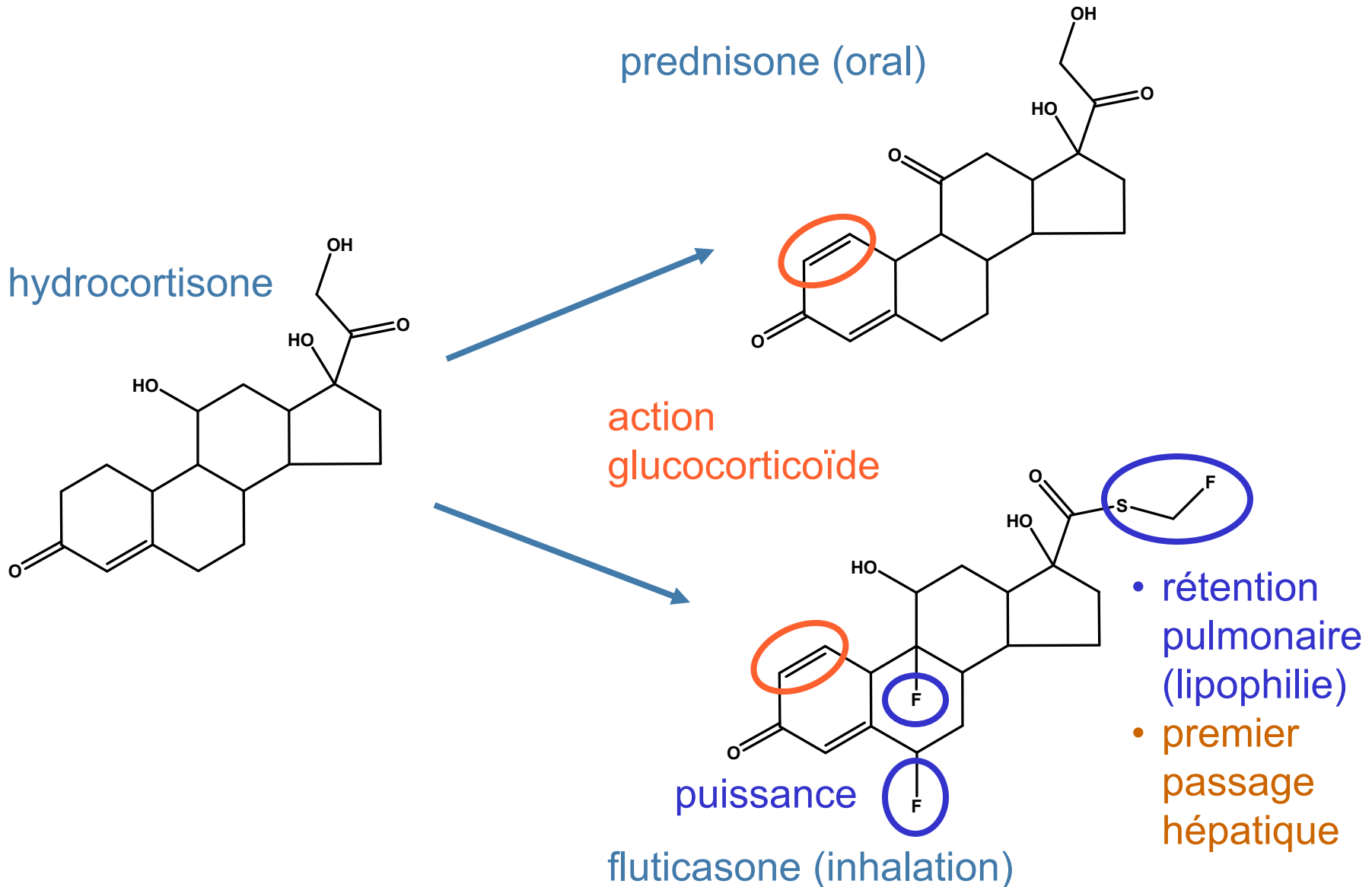
Glucocorticoïdes

- Ne sont pas bronchodilatateurs et de donnent donc pas de réponse immédiate
- Agissent uniquement sur l'inflammation mais de façon très large en diminuant la production de
 - cytokines Th2 (qui recrutent les éosinophiles et augmentent l'expression des récepteurs aux IgE)
 - la formations des PGE₂ et PGI₂ (vasodilatatrices)
 - la formation des leucotriènes et du PAF
 - la formation d'IL-3 (qui recrute les mastocytes)

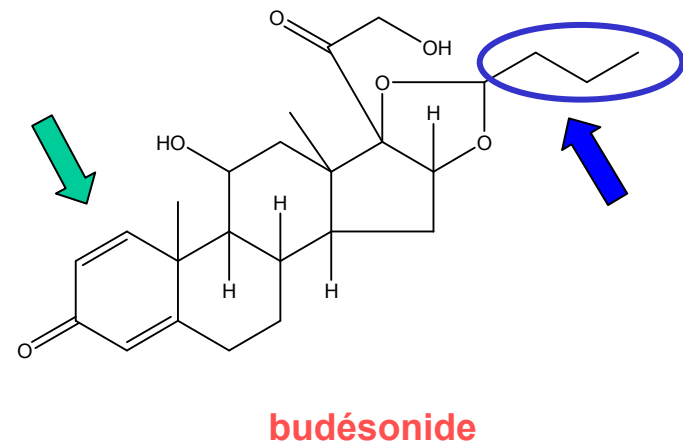
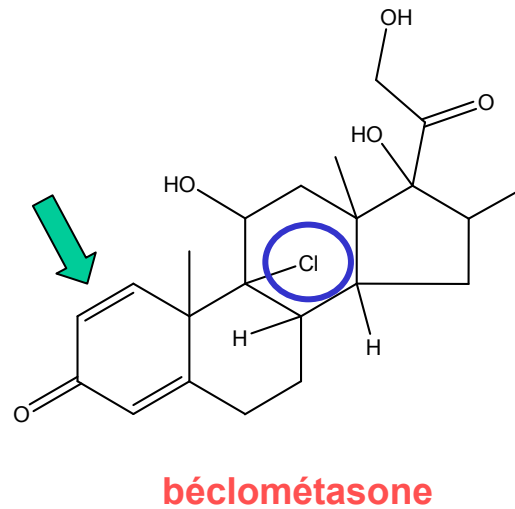
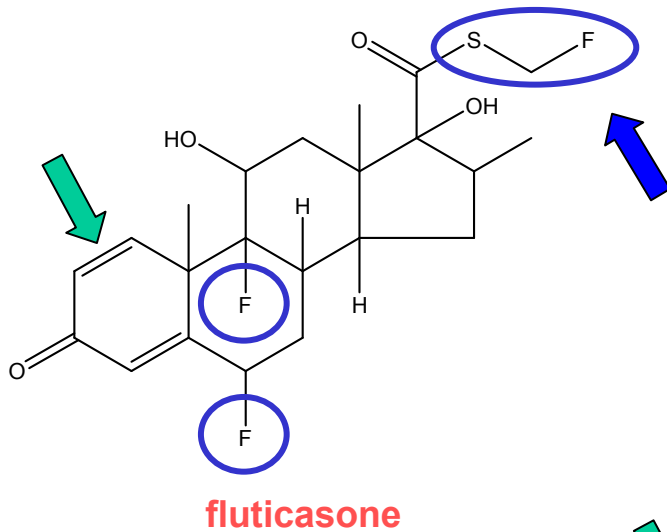
→ Traitement de fond de l'asthme !!

- Administration:
 - par aérosol si la perméabilité bronchique est suffisante (**béclométhasone**, **budénoside**, **fluticasone**)
adaptation individuelle de la posologie: commencer par des doses faibles, et augmenter jusqu'à stabilisation; envisager ensuite une diminution de la dose...
 - par voie orale dans les cas sévères (**prednisone** / **prednisolone**), suivie d'un relai par aérosol (avec diminution progressive des doses orales)
 - par voie intraveineuse dans les cas très graves (**hydrocortisone**)
- Effets indésirables
 - par aérosol: candidose oropharyngée
 - par voie générale et par aérosol si doses trop élevées : Inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénal (voir le cours sur les corticoïdes).

corticostéroïdes: forme orale vs. forme inhalée

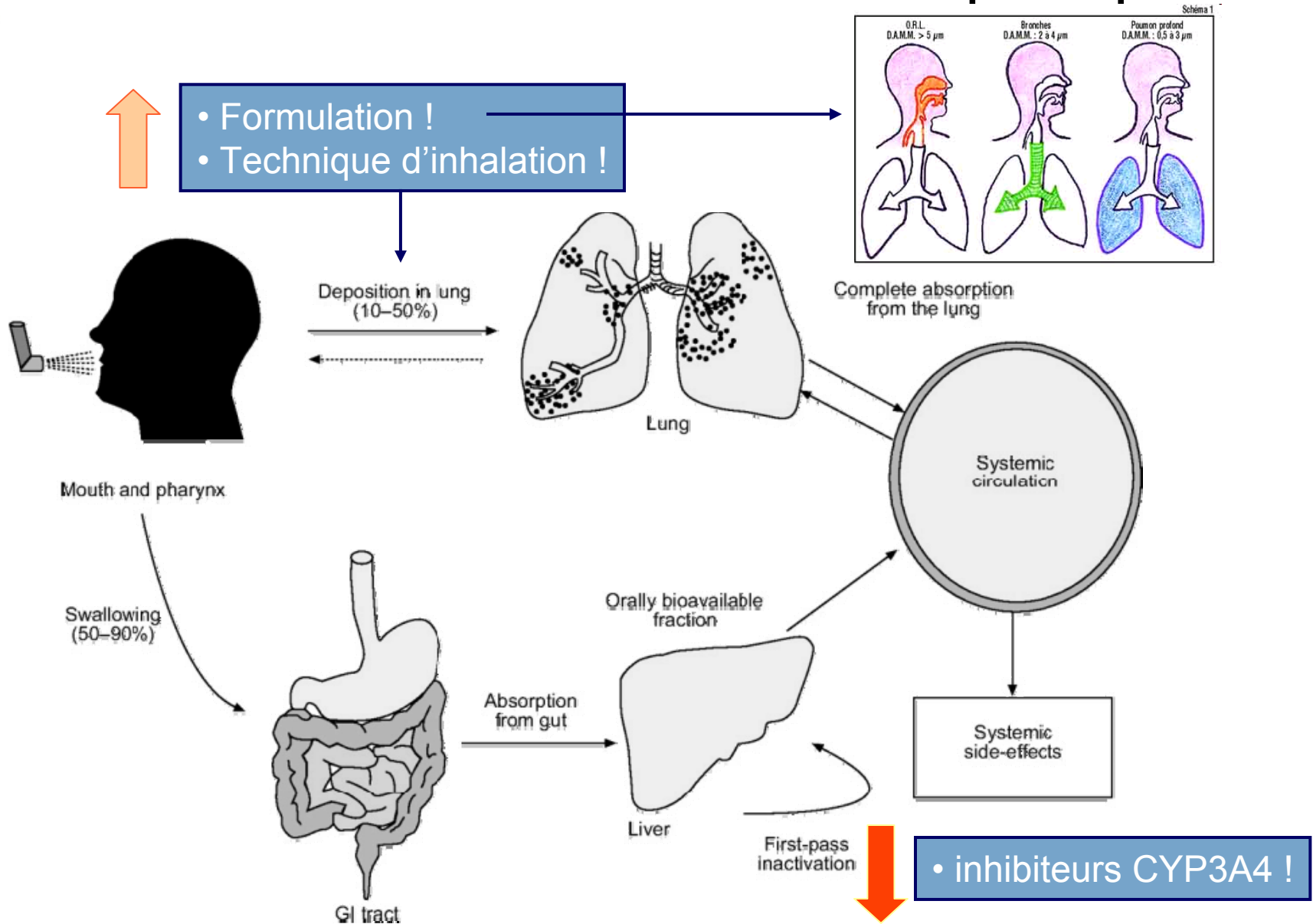


corticostéroïdes: formes inhalées





corticostéroïdes – inhalation en pratique





corticostéroïdes – en pratique

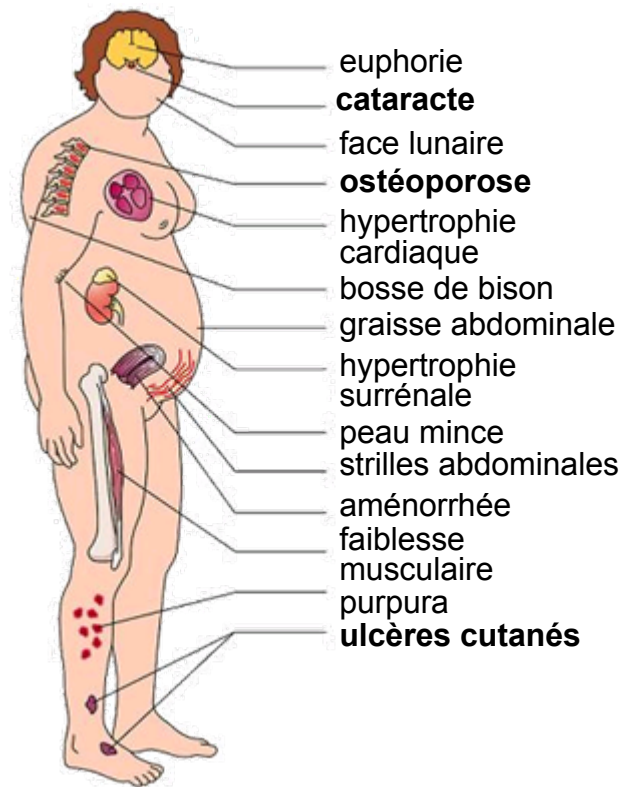
Effets indésirables locaux

- candidose
- bronchospasme
- toux réflexe
- mal de gorge
- dysphonie

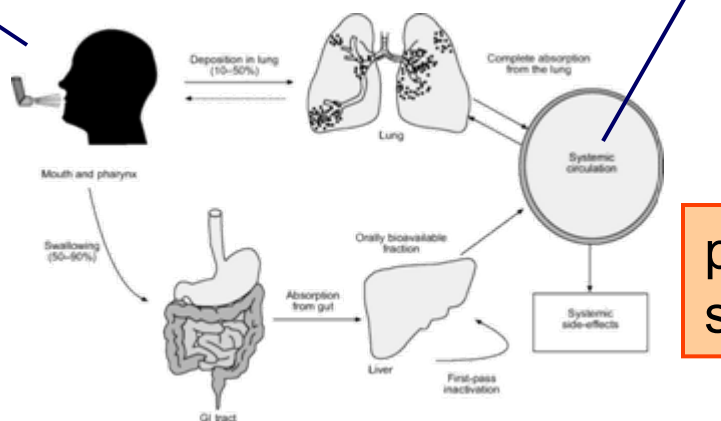
rincer la bouche !

Effets indésirables systémiques (Cushing)

usage oral chronique



prophylaxie ostéoporose !
suivi médical régulier !



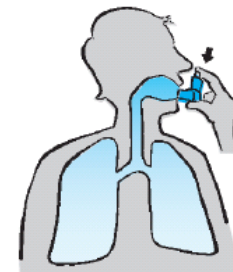
Commentaire: usage des inhalateurs

Aérosols doseurs

Mode d'emploi des aérosols-doseurs



- 1**
Enlever le capuchon
et agiter le flacon



- 4**
Appuyer sur l'embout
tout en inspirant
lentement et
profondément le
produit



- 2**
Expirer
au maximum



- 5**
Bloquer sa respiration
5 à 10 secondes
après la fin de
l'inspiration et le
retrait de l'embout,
puis expirer
normalement



- 3**
Porter à la bouche
en retournant le
flacon tête en bas,
fond vers le haut,
puis fermer la bouche
hermétiquement
autour de l'embout

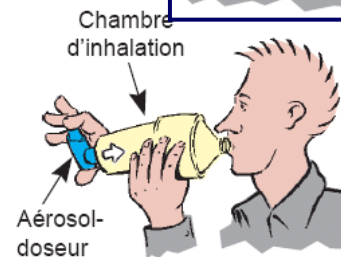
Ainsi, seule une parfaite coordination entre le geste qui déclenche la libération du produit et l'inspiration lente et profonde permet d'absorber la dose fournie.

Les chambres d'inhalation

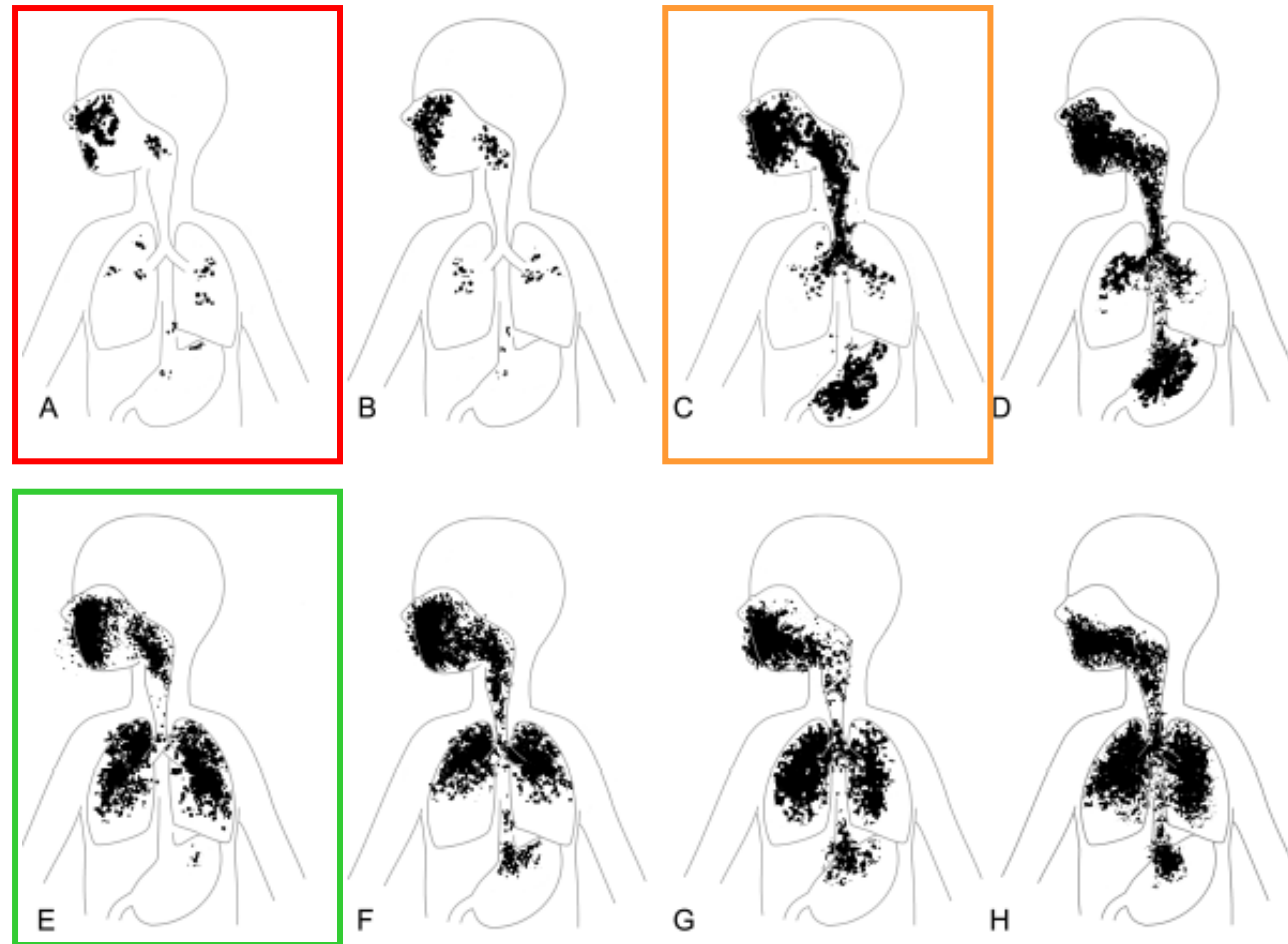
Afin de faciliter l'utilisation de ces dispositifs, un système de chambre d'inhalation a été mis au point. Il doit être interposé entre l'aérosol-doseur et la bouche du patient.

Dans ce cas, le malade peut inhaler le médicament à son rythme au cours de 8 à 10 cycles respiratoires.

Pour les jeunes enfants et nourrissons, des masques respiratoires peuvent être adaptés à ces chambres d'inhalation.



Influence du masque et du type de respiration



- Déposition de Salbutamol
marqué chez un enfant
- (A) Avec un pMDI + spacer et masque non adapté
 - (B) Avec un nébuliseur et un masque non adapté
 - (C) Avec un pMDI + spacer et masque adapté, en criant
 - (D) Avec un nébuliseur et masque adapté, en criant
 - (E) Avec un pMDI + spacer et masque adapté, en respiration calme
 - (F) Idem
 - (G) Avec un nébuliseur et masque adapté, en criant
 - (H) Idem

Associations β -2 agonistes - corticoïdes ...

fluticasone + salmétérol / budénoïde / formotérol,

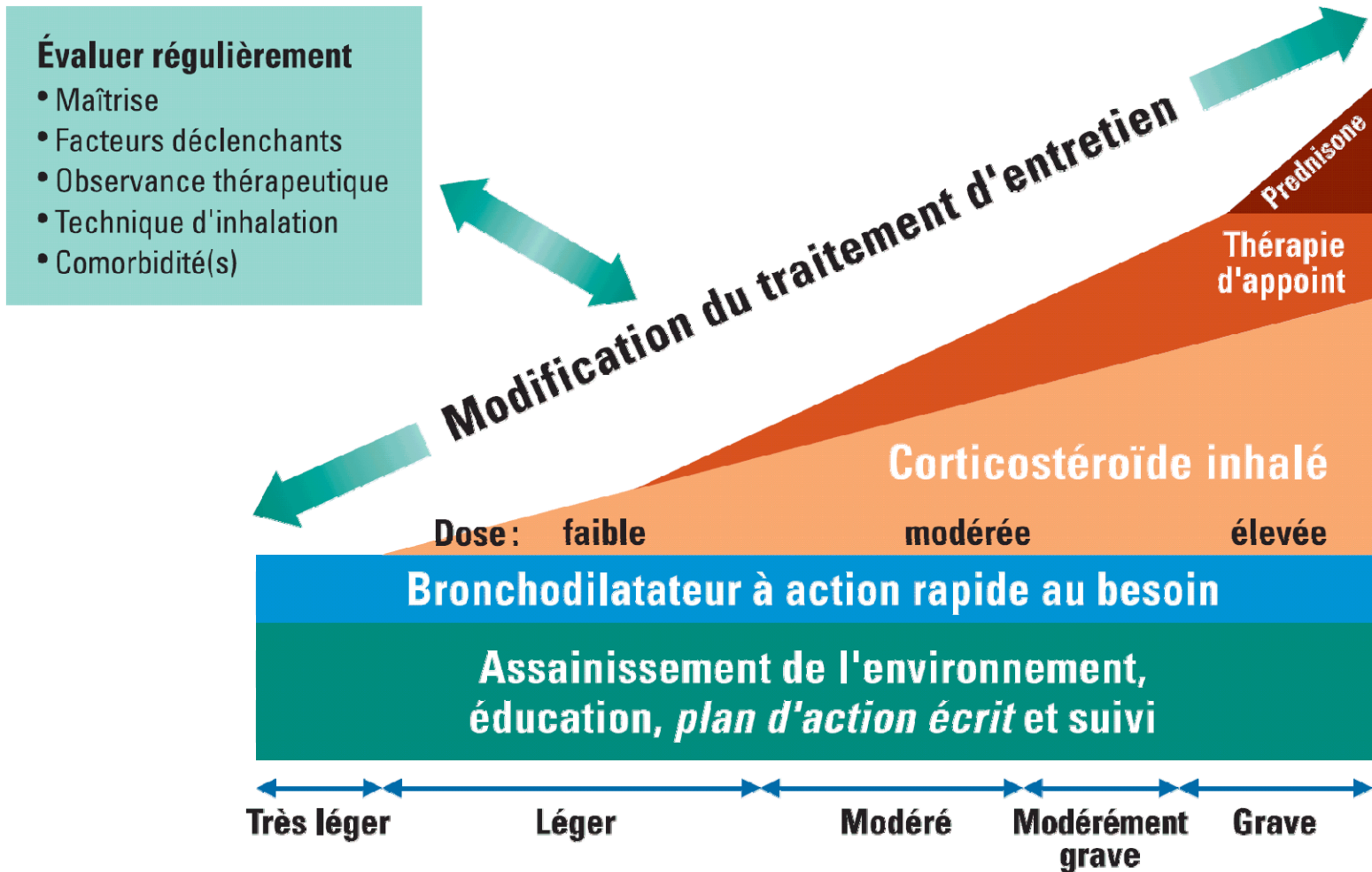
soit un β -2 agoniste a longue durée d'action avec un corticoïde ... de la firme correspondante

- Positionnement
 - peuvent être utilisées pour le traitement d'entretien de l'asthme et de la BPCO sévère à très sévère avec des exacerbations répétitives.
 - pas indiquées pour le traitement de la crise d'asthme aiguë.
- Effets indésirables et précautions principales:
 - celles des substances utilisées séparément

Cromoglycate

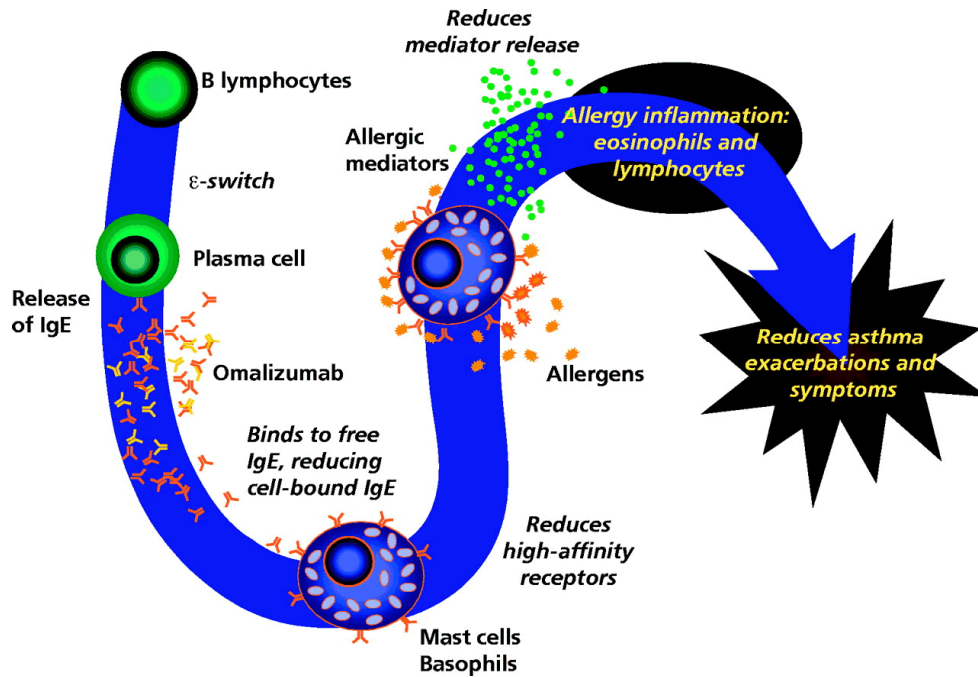
- considéré longtemps comme agissant en stabilisateurs des mastocytes, mais agirait en diminuant la réponse neuronale (aspect neurogène de l'asthme)
- produit quasi-totalement insoluble → inhalation (poudre)
- est efficace à titre prophylactique dans l'asthme allergique (surtout chez les enfants; mais variable et imprévisible) et provoqué par l'air froid et l'effort
- cause de l'irritation locale avec, parfois, des réactions d'hypersensibilité

Approche pharmacologique: en résumé



Adapté de : Lemière C, Bai T, Balter M, et coll. Mise à jour des recommandations de prise en charge de l'asthme chez l'adulte, édition 2003. *Can Respir J* 2004; 11 (Suppl A) : 19A-33A.

Vers les nouveaux médicaments ...



L'omalizumab: anticorps monoclonal humanisé recombinant anti-IgE

- complément au traitement conventionnel dans l'asthme allergique grave persistant (stade IV; voir "GINA")
- si hypersensibilité médiée par des IgE démontrée
- posologie est déterminée en fonction du taux d'IgE.
- effets indésirables: réactions au site d'injection, céphalées, réactions allergiques

Traitement de l'asthme (patients ambulants): recommandations

version 2013 disponible
(full report et pocket guide)
sur la clé USB



<http://www.ginasthma.org>

Asthme: évaluer le niveau de contrôle

Figure 2. Levels of Asthma Control

Characteristic	Controlled (All of the following)	Partly Controlled (Any measure present in any week)	Uncontrolled
Daytime symptoms	None (twice or less/week)	More than twice/week	Three or more features of partly controlled asthma present in any week
Limitations of activities	None	Any	
Nocturnal symptoms/ awakening	None	Any	
Need for reliever/ rescue treatment	None (twice or less/week)	More than twice/week	
Lung function (PEF or FEV ₁) [‡]	Normal	< 80% predicted or personal best (if known)	
Exacerbations	None	One or more/year*	One in any week [†]

* Any exacerbation should prompt review of maintenance treatment to ensure that it is adequate.

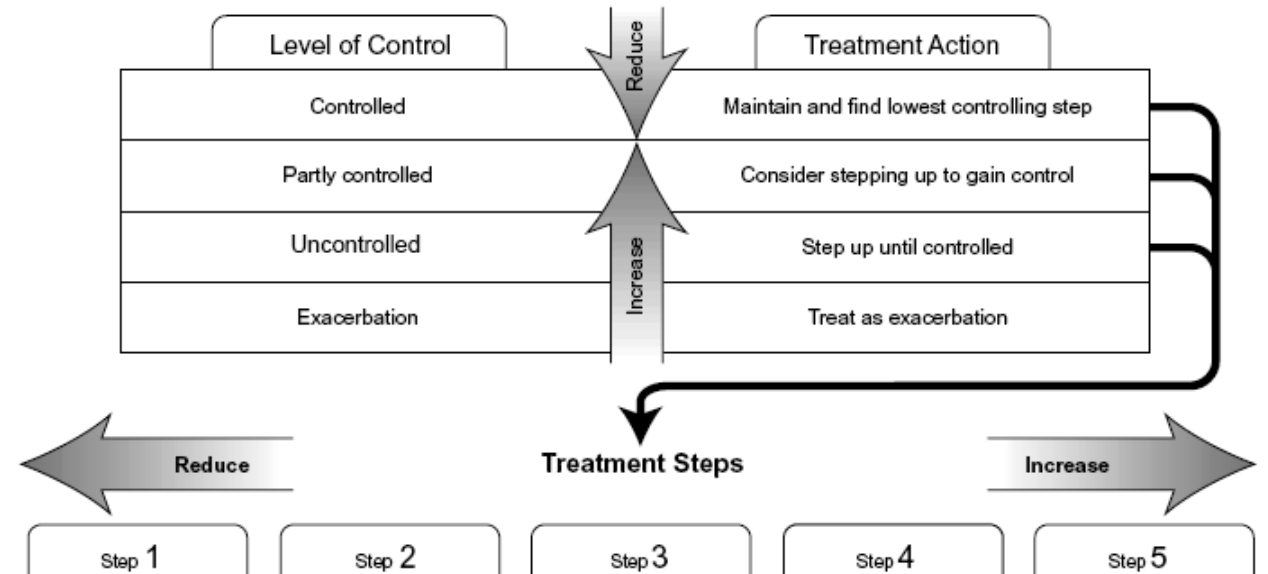
† By definition, an exacerbation in any week makes that an uncontrolled asthma week.

‡ Lung function testing is not reliable for children 5 years and younger.

Ensuite
agir...

Figure 5. Management Approach Based On Control

For Children Older Than 5 Years, Adolescents and Adults



Asthma education Environmental control				
As needed rapid-acting β_2 -agonist	As needed rapid-acting β_2 -agonist			
Controller options	Select one	Select one	Add one or more	Add one or both
	Low-dose inhaled ICS*	Low-dose ICS plus long-acting β_2 -agonist	Medium-or high-dose ICS plus long-acting β_2 -agonist	Oral glucocorticosteroid (lowest dose)
	Leukotriene modifier**	Medium-or high-dose ICS	Leukotriene modifier	Anti-IgE treatment
		Low-dose ICS plus leukotriene modifier	Sustained release theophylline	
		Low-dose ICS plus sustained release theophylline		

* ICS=inhaled glucocorticosteroids

**=Receptor antagonist or synthesis inhibitors