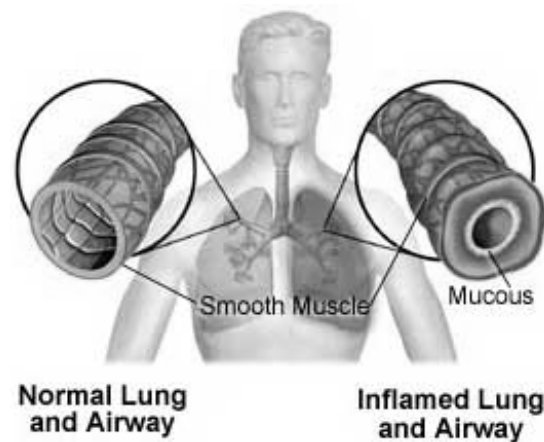


FARM 2129 : Pharmacologie spéciale

L'asthme



Rang: chapitre 22

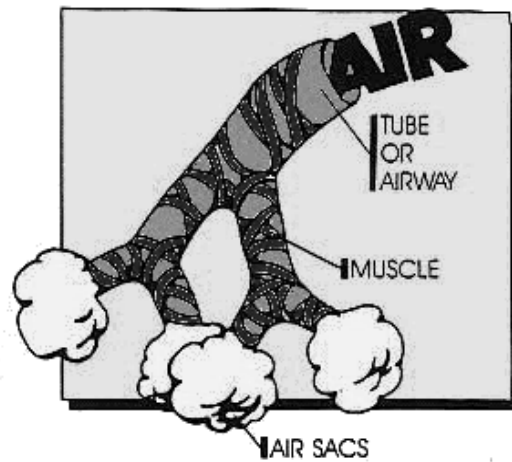
Les voies aériennes normales ...

LUNGS
BEFORE
AN ASTHMA
ATTACK

CROSS SECTION



NORMAL



Entendez-vous-même

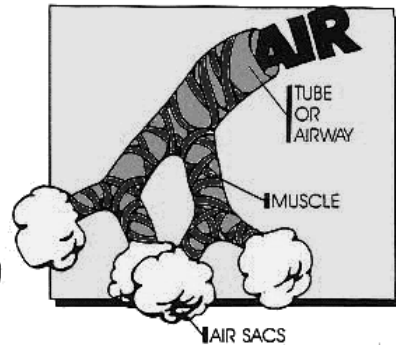
Les voies aériennes normales et celles de l'asthmatique

LUNGS
BEFORE
AN ASTHMA
ATTACK

CROSS SECTION



NORMAL



LUNGS
DURING
AN ASTHMA
ATTACK

CROSS SECTION



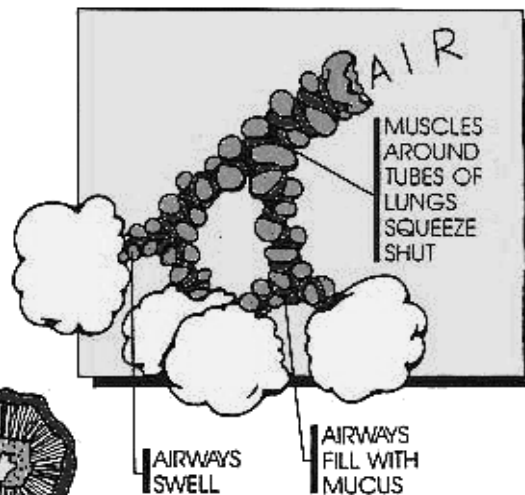
SPASM



SPASM and EDEMA



SPASM, EDEMA and MUCUS



Entendez vous-même ...

Et maintenant...

- Spasme
- oedème
- mucus

L'asthme vous étreint, vous fait tousser, étouffer, ...
et vous fait peur si vous êtes un enfant ...

Ecoutez la ...



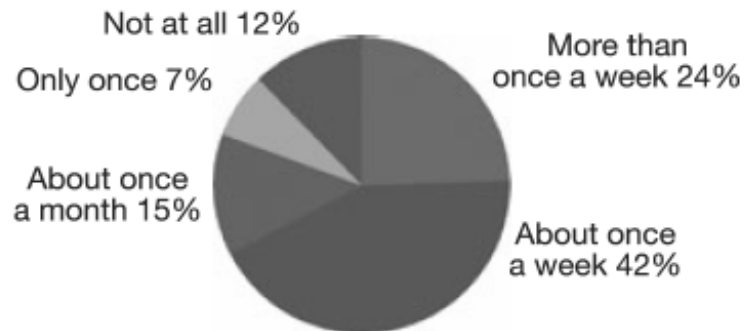
Ecoutez la aussi si vous pouvez ...



L'asthme de
l'enfant devra être
traité ...

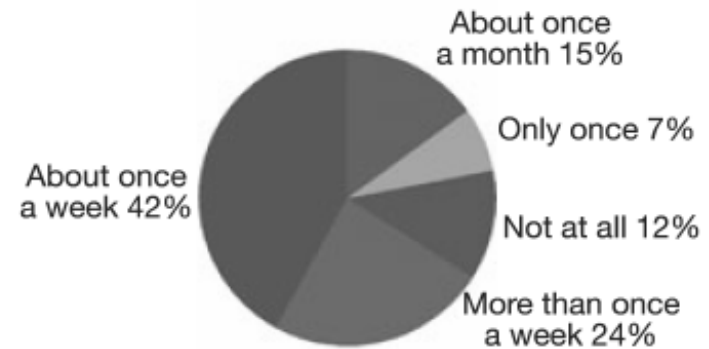
Et si vous êtes un adulte ?

(a) Disturbed sleep



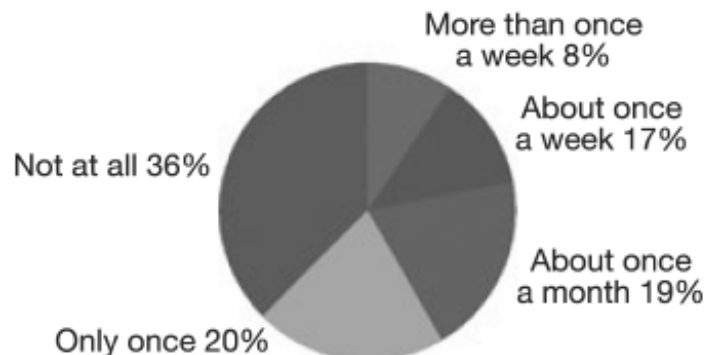
Question: In the last year, how frequently has your asthma disturbed your sleep?

(b) Wheezing attacks



Question: In the last year, how often have you had an attack of wheezing?

(c) Speech-limiting attacks



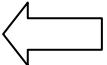
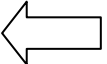
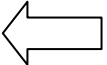
Dockerell et al. The limitations of severe asthma: the results of a European survey. *Allergy* 2007; 62: 134–141

disponible sur i-campus

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.

Il faut mesurer ...

Lung function indices

Overview of spirographic indices

VC | IVC | EVC | FVC | FIVC | FEV1 and FEV1%VC | FIV1 and FIV1%VC
PEF | MEFx%, FEFx% | MMEF, FEF25-75% | MIFx% | RV | FRC | TLC

FEV1 - forced expiratory volume in 1 second, FEV1%VC

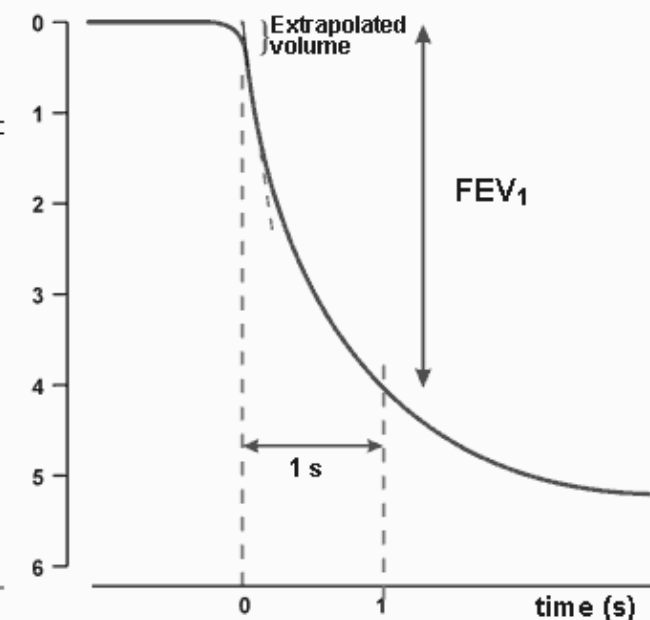
The FEV1 is the volume exhaled during the first second of a forced expiratory maneuver started from the level of total lung capacity.

- report the largest value of three technically satisfactory maneuvers.
- the start of the forced expiration is obtained by linear extrapolation of the steepest part of the volume-time diagram.
- the extrapolated volume should not be more than 5% of the FVC or 150 mL, whichever is greater.
- the FEV1 reported should not differ by more than 150 mL from the next largest FEV1, or 100 mL if the FVC is 1.0 L or less (procedures, ref. 3) If the difference is larger up to 8 maneuvers (ref. 1) should be performed.
- if more than 8 maneuvers would be required to satisfy the criteria, then report the largest FEV1 with a note that reproducible measurements could not be obtained.

FEV1 is by far the most frequently used index for assessing airway obstruction, bronchoconstriction or bronchodilatation; FEV1 expressed as a percentage of the VC is the standard index for assessing and quantifying airflow limitation. In adults, but not in children and adolescents ☹, FEV1%VC declines with age ☹.

As $IVC > EVC > FVC$ in patients with obstructive lung disease, the VC should be specified when using the FEV1/VC ratio, hence FEV1%FVC or FEV1%IVC. The Tiffeneau-index is FEV1%IVC (ref. 2).

Expired volume (L)



Measurements of **lung function** provide an assessment of the severity, reversibility, and variability of airflow limitation, and help confirm the diagnosis of asthma.

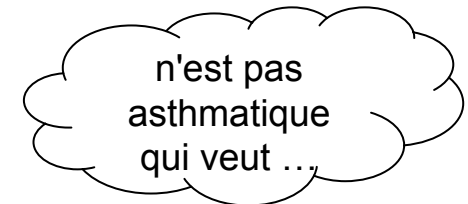
Spirometry is the preferred method of measuring airflow limitation and its reversibility to establish a diagnosis of asthma.

- An increase in FEV₁ of $\geq 12\%$ (or ≥ 200 ml) after administration of a bronchodilator indicates reversible airflow limitation consistent with asthma. (However, most asthma patients will not exhibit reversibility at each assessment, and repeated testing is advised.)

<http://www.spirxpert.com/indices7.htm>

Ethiopathogénie de l'asthme

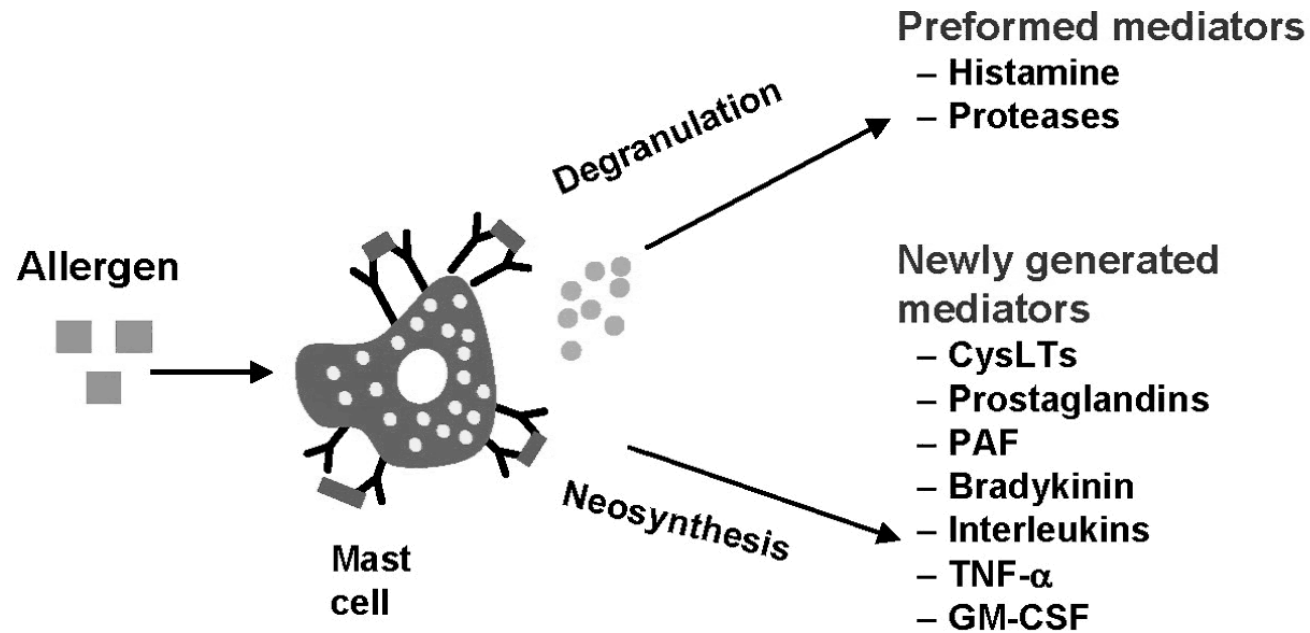
- réaction de type immédiat médiée par les IgE avec libération de médiateurs bronchoconstricteurs et chimiotactiques favorisant un œdème inflammatoire
- réaction semi-retard (type phénomène d'Arthus * / complexes immuns solubles)
- réactions de type inflammatoire (polynucléaires, éosinophiles...)
- inflammation 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 **)



* 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 oedème 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.

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.)

Aspect biphasique de l'asthme: constriction - inflammation

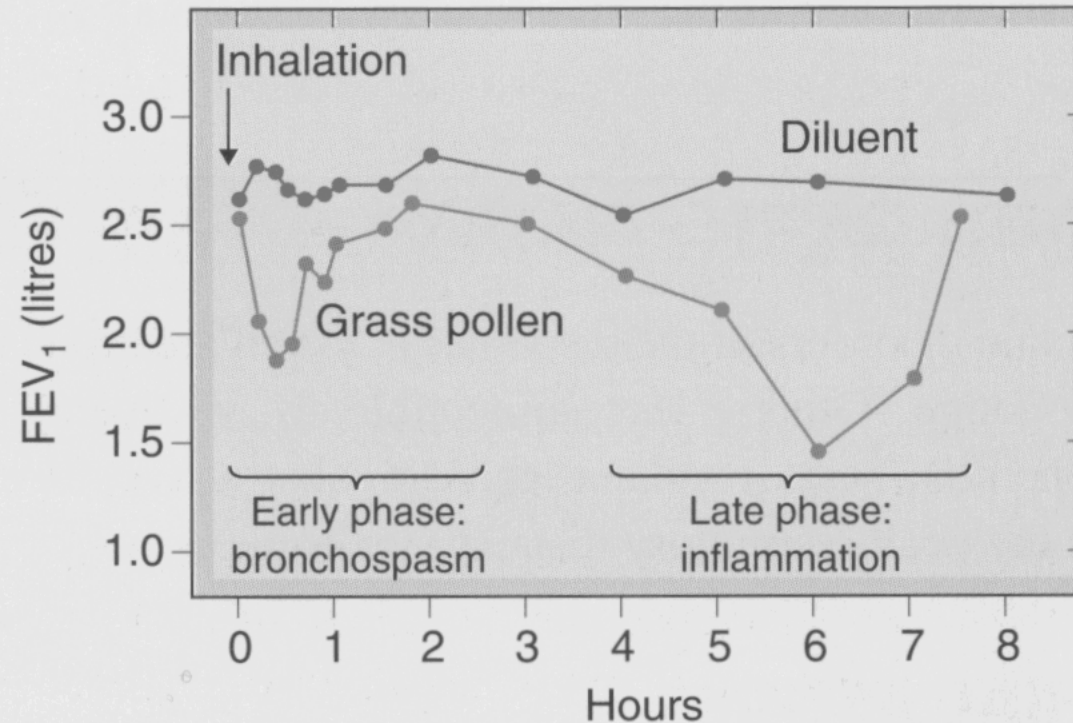
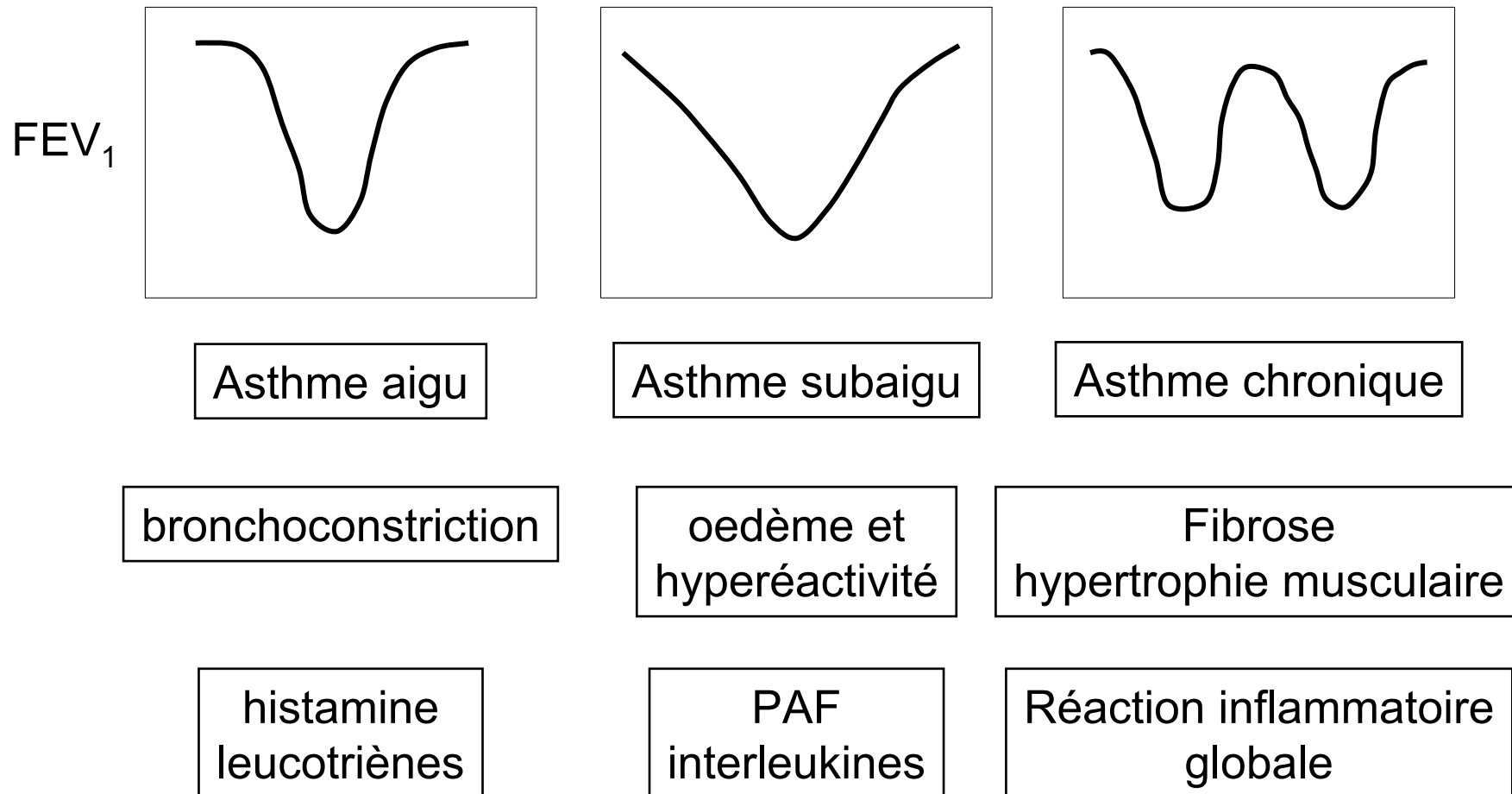


Fig. 22.1 The two phases of asthma as demonstrated by the changes in the forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) after inhalation of grass pollen in an allergic subject. (From: Cockcroft D W 1983 Lancet ii: 253.)

Rang 2003 p 342

L'asthme est une maladie qui montre des formes aiguës
mais présente en fait un fond chronique ...



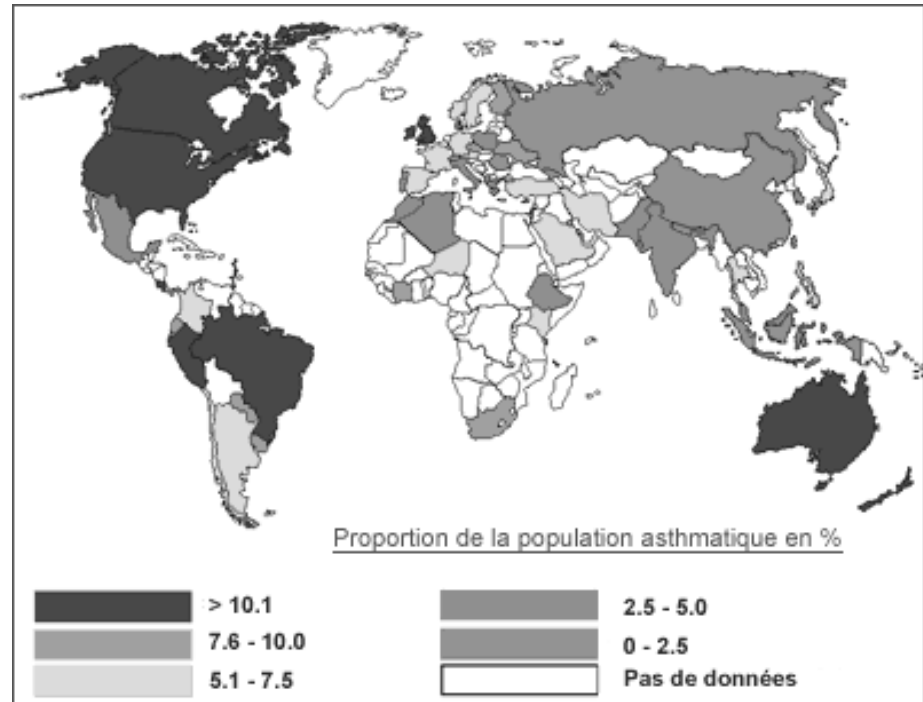
Principaux agents pouvant causer des crises d'asthme

- Infections respiratoires
 - virus respiratoire syncytial, rhinovirus, influenza, parainfluenza, Mycoplasma pneumoniae
- Allergènes
 - pollens, poussières de maison, poils d'animaux, insectes, spores fongiques
- Stimuli environnementaux
 - air froid, brouillard, fumées, ozone, NO₂, SO₂...
- Emotions
 - anxiété, stress, rire, ...
- Exercice
 - particulièrement dans les climats froids et secs
- Médicaments
 - acide acétylsalicylique, les AINS, les β-bloquants
- Préservatifs / antiseptiques
 - sulfite, chlorure de benzalkonium
- Allergènes liés à la profession
 - farine et la poussière de céréales, champignons et moisissures, épices et enzymes, etc...

Adapté de DiPiro, 2005, p 504

Prévalence de l'asthme ...

- L'Organisation mondiale de la santé estime que plus de 180 000 décès par an sont dus à cette affection.
- 8 % de la population suisse souffrent d'asthme, contre 2 % seulement il y a 25 ou 30 ans ;
- Dans l'ensemble de l'Europe occidentale, selon un institut belge, l'Institut de l'Allergologie l'UBC, l'incidence de l'asthme a doublé en dix ans ;
- En Australie, un enfant de moins de 16 ans sur six est touché.



Prévalence mondiale de l'asthme clinique © Gina
<http://www.ginasthma.com/>

Biologie et pharmacologie de l'asthme

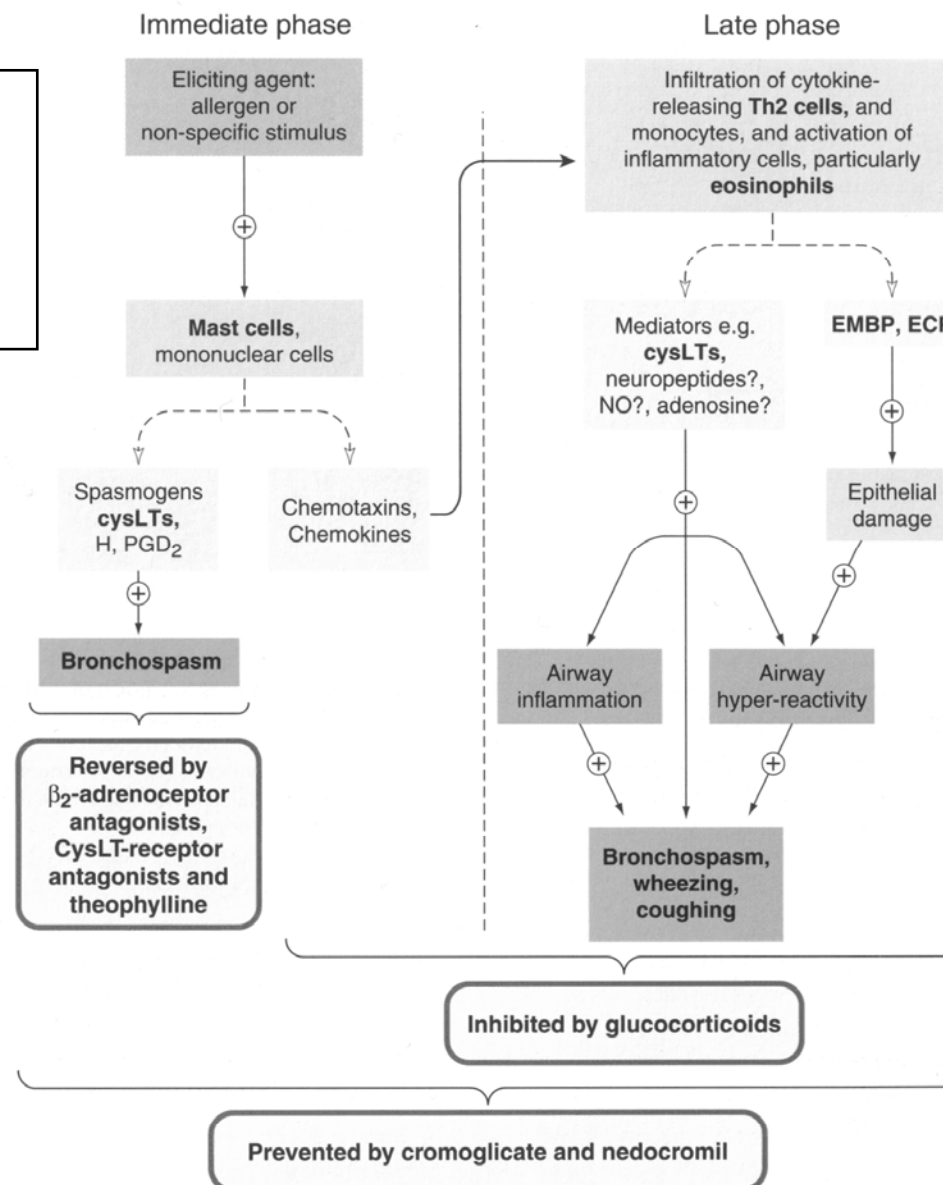


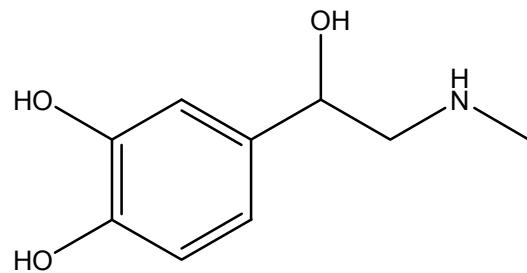
Fig. 22.3 Outline of the reactions thought to occur in asthma, with the actions of the main drugs. Important mediators and cells are emphasised. (CysLTs, cysteinyl-leukotrienes (leukotrienes C₄ and D₄); H, histamine; EMBP, eosinophil major basic protein; ECP, eosinophil cationic protein; iNO, induced 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 cromoglicate or nedocromil, and that theophylline and the cysteinyl-leukotriene receptor antagonists are only second-line drugs.

Médicaments de l'asthme...

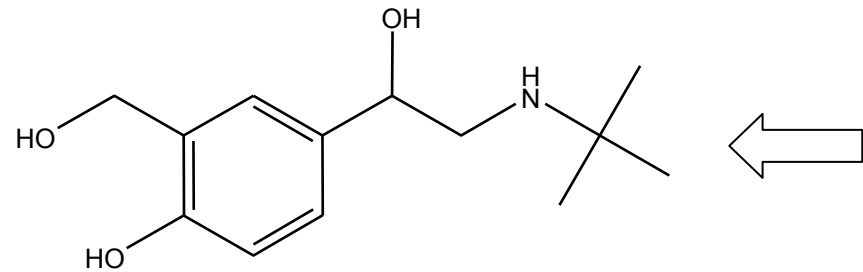
- à visée principalement bronchodilatatrice
 - β -2 agonistes
 - courte durée d'action
 - longue durée d'action
 - xanthines
 - antagonistes des récepteurs aux leucotriènes
 - antagonistes muscariniques
 - antagonistes H_1 *
- à visée principalement anti-inflammatoire
 - glucocorticoïdes
 - cromoglycates
- associations β -2 agonistes-corticoïdes

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

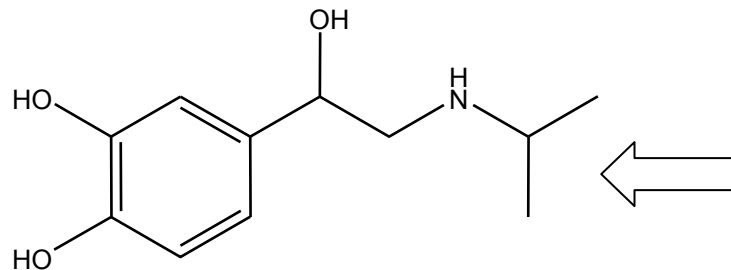
de l'adrénaline aux β -2 agonistes sélectifs à courte durée d'action



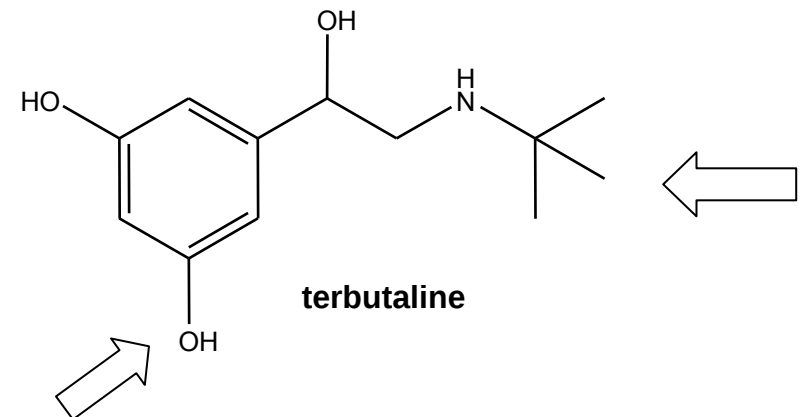
adrenaline



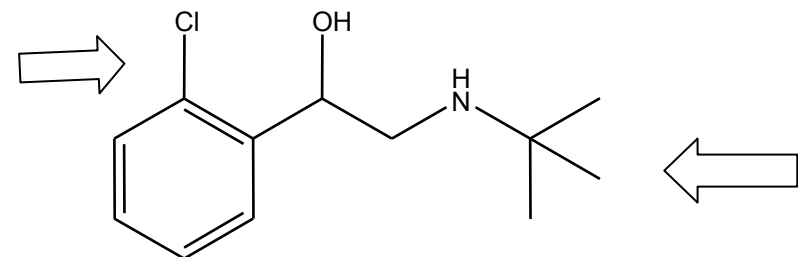
salbutamol



isoprénaline



terbutaline



tulobuterol

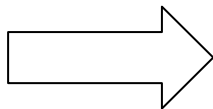
actions pharmacologiques des β -2 agonistes

- 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 mucociliaire et du transport du Cl^- à partir des glandes vers la lumière bronchique
- diminution de la libération des médiateurs bronchoconstricteurs à partir des éosinophiles

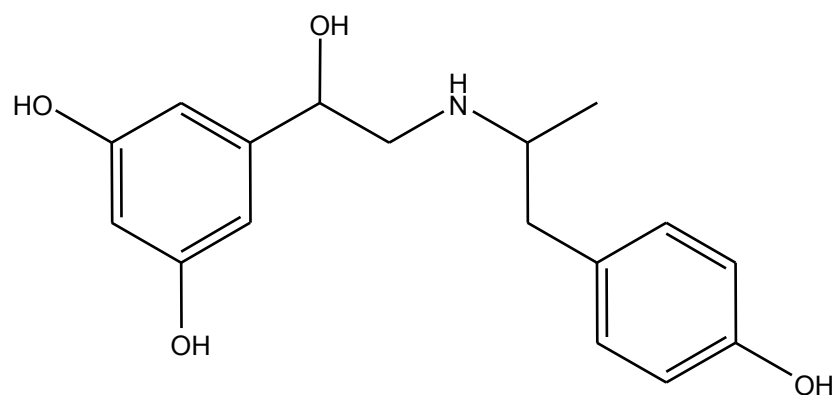
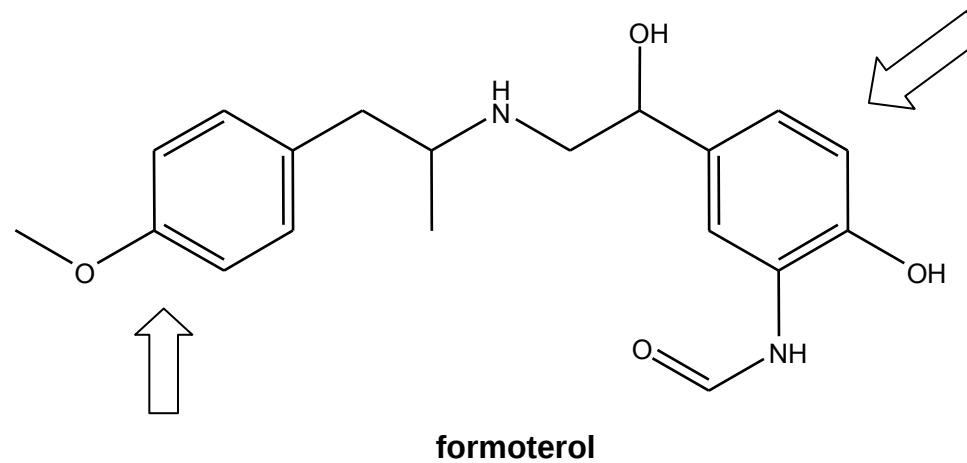
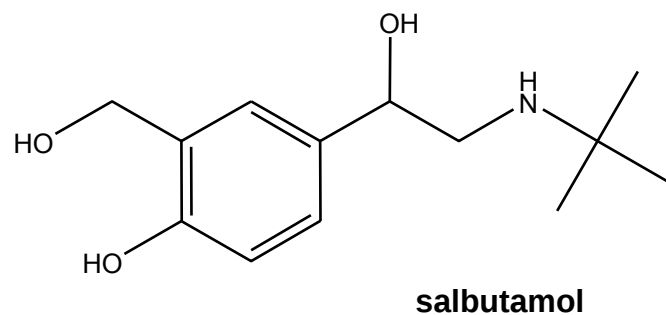
- Effets indésirables

- 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)

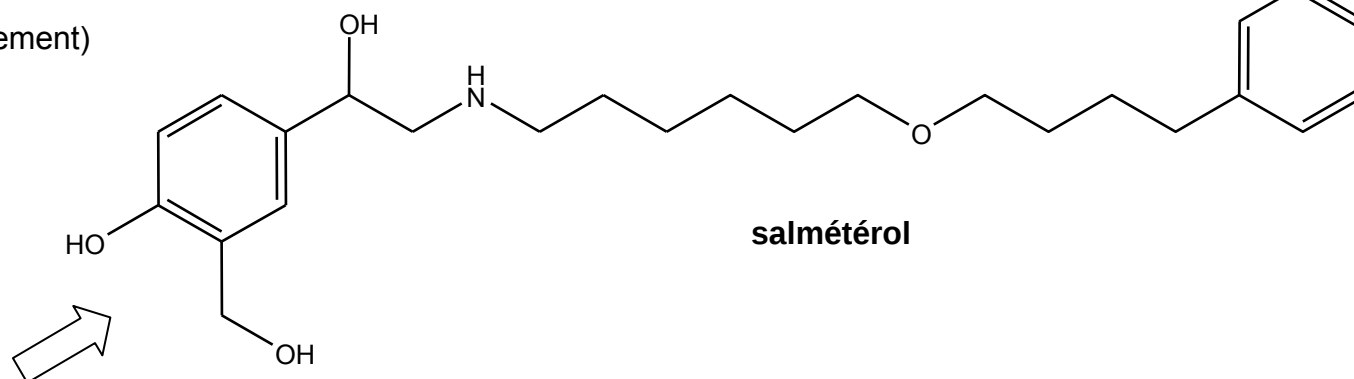


administration locale (aérosols) préférée....

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



(usage interne uniquement)



Xanthines (théophylline et dérivés)

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

- **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 de 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

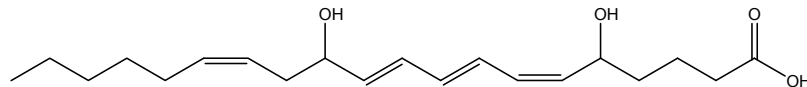
Xanthines (théophylline et dérivés): conditions d'usage

- 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*...).

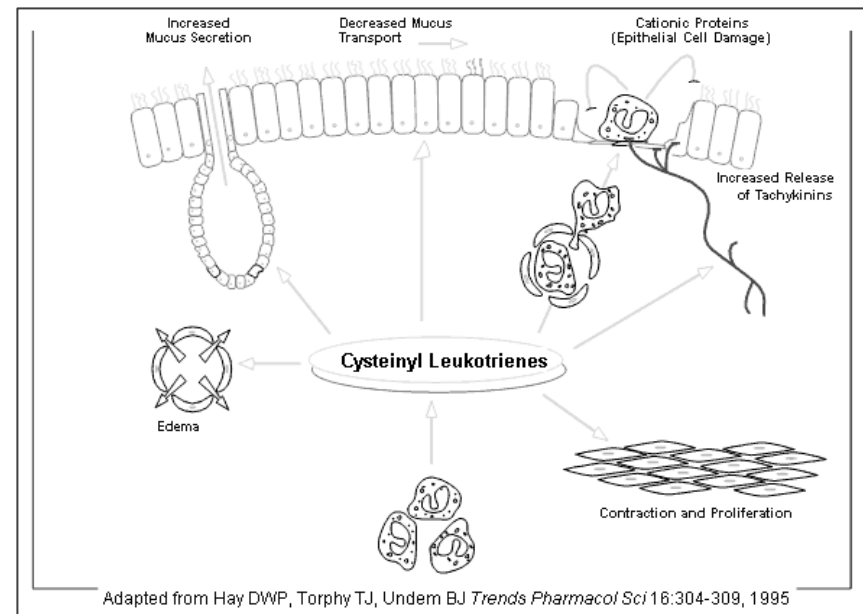
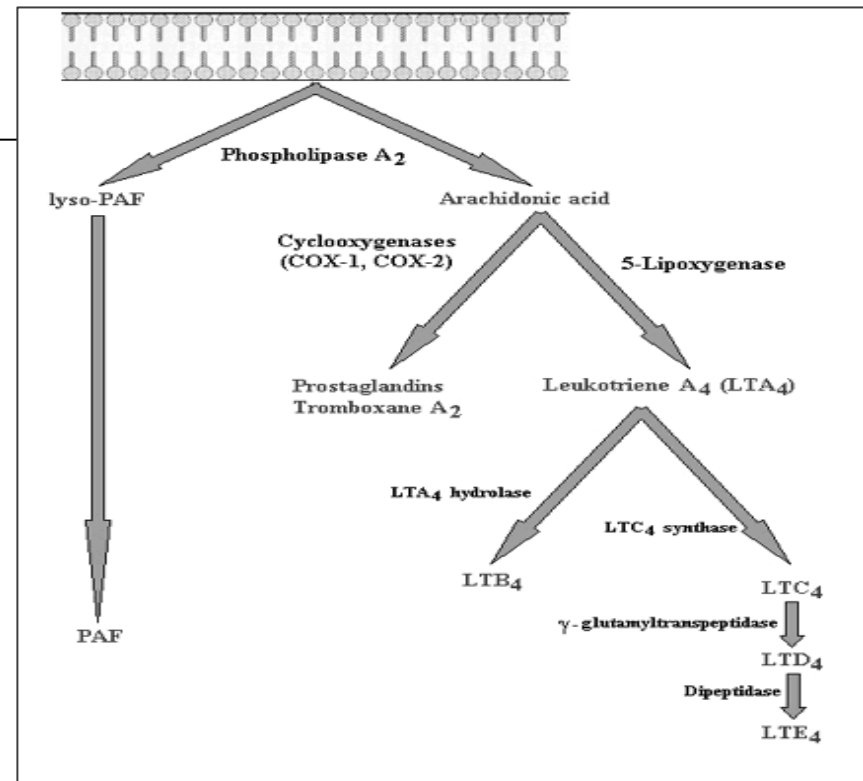
Leucotriènes...

- 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-leukotriènes (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.



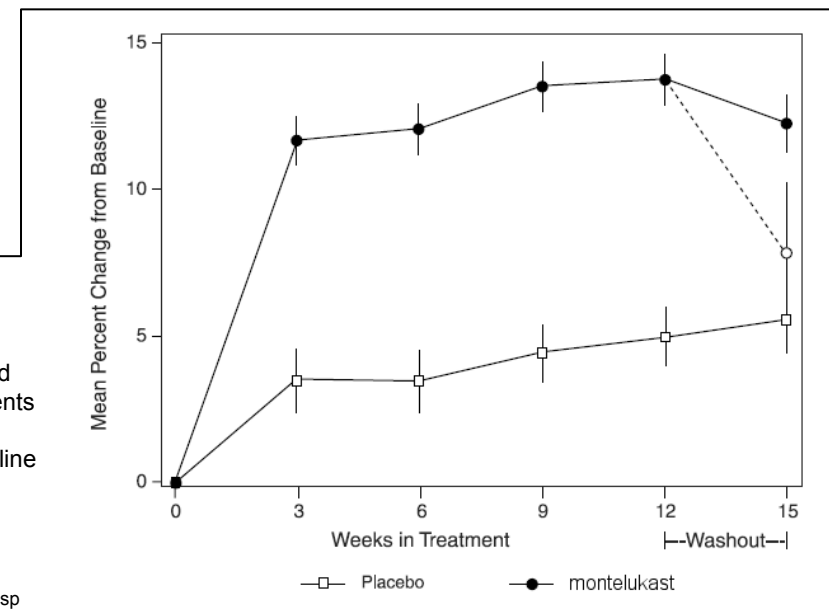
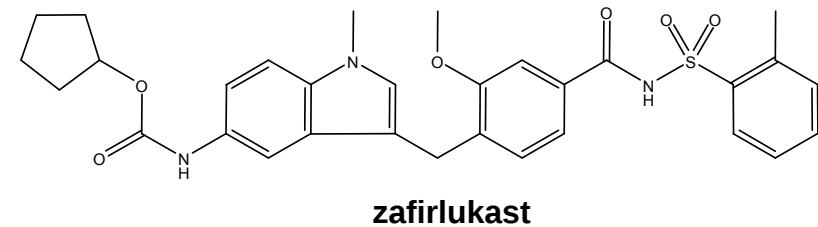
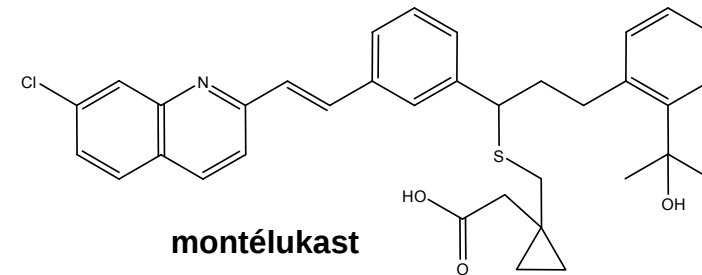
Antagonistes des leucotriènes...

- 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

Exemple: augmentation du FEV₁ après traitement au montélukast:

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%).

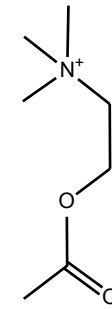
Source: notice américaine du SINGULAIR®
http://www.singulair.com/montelukast_sodium/singulair/consumer/allergies/for_adults/product_information/pi/index.jsp



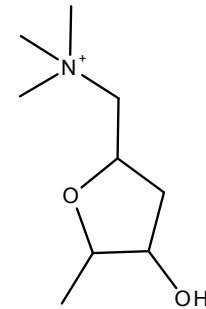
Antagonistes muscariniques...

Le système cholinergique joue peu de rôle dans l'asthme (à l'inverse de la bronchopneumopathie obstructive chronique [BPCO])!!

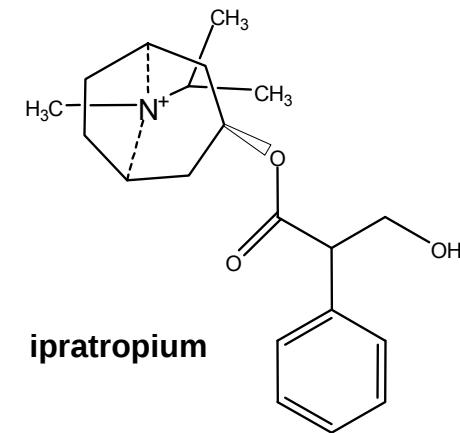
- ipratropium: antagoniste non-spécifique (récepteurs M1, M2 et M3) et à courte durée d'action :
 - peu efficace dans les asthmes allergiques
 - utilisé uniquement en aérosol pour éviter les effets anticholinergiques généraux
 - rarement utilisés seuls mais plutôt en complément des β -2 agonistes (association fixes avec le salbutamol ou le fénotérol)
- tiotropium: antagoniste spécifique et à action prolongée (se dissocie rapidement du récepteur M2 [récepteurs de rétrocontrôle; ceci évite la libération réactionnelle d'acétylcholine) mais lentement des récepteurs M1 et M3 [broncholidation prolongée])
 - indication uniquement dans le traitement bronchopneumopathie obstructive chronique [BPCO]



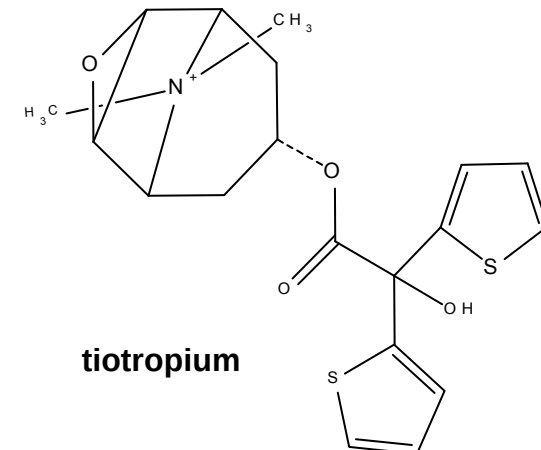
acétylcholine



muscarine



ipratropium



tiotropium

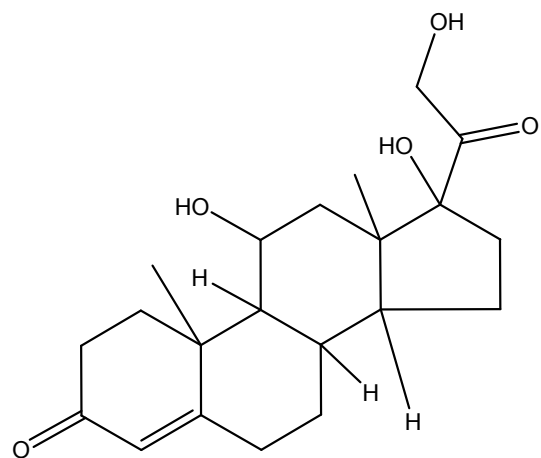
Glucocorticoïdes

- Ne sont pas bronchodilatateurs et ne 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 formation des PGE₂ et PGI₂ (vasodilatatrices)
 - la formation des leucotriènes et du PAF
 - la formation d'IL-3 (qui recrute les mastocytes)

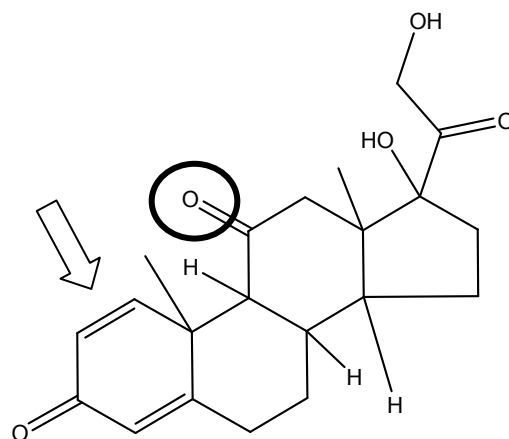
➔ Traitement de fond de l'asthme !!

- 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).

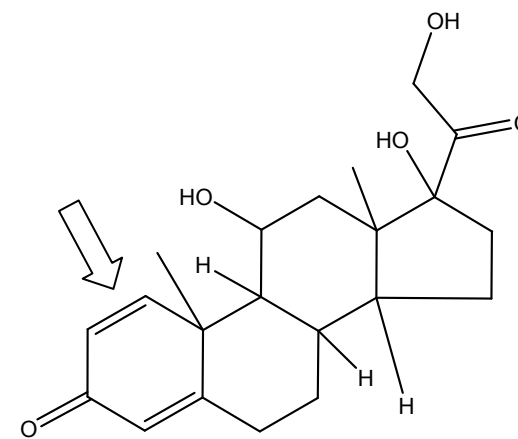
Glucocorticoïdes pour le traitement de l'asthme: de l'hydrocortisone vers ...



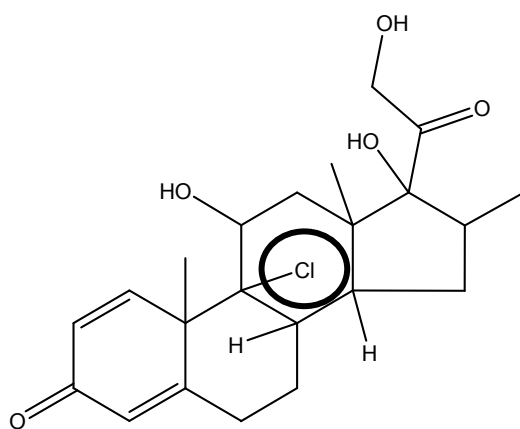
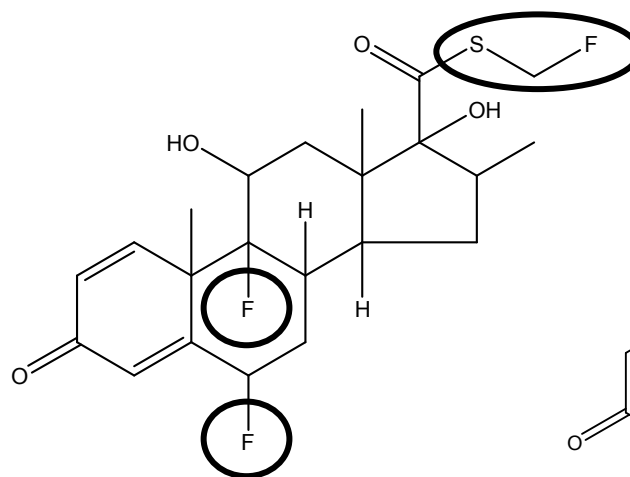
hydrocortisone



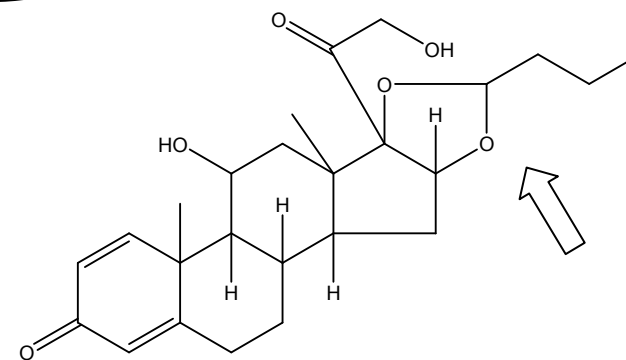
prednisone



prednisolone

béclométasone

fluticasone



budénoside

Glucocorticoïdes pour inhalation: équivalences thérapeutiques

Tableau 3. Doses équivalentes des corticostéroïdes à inhaler selon GINA 2006

	Posologie journalière faible (µg)	Posologie journalière moyennement élevée (µg)	Posologie journalière élevée (µg)
Dipropionate de béclométhasone			
- Adultes	200 – 500	> 500 – 1000	> 1000 – 2000
- Enfants	100 – 200	> 200 – 400	> 400
Budésonide			
- Adultes	200 – 400	> 400 – 800	> 800 – 1600
- Enfants	100 – 200	> 200 – 400	> 400
Fluticasone			
- Adultes	100 – 250	> 250 – 500	> 500 – 1000
- Enfants	100 – 200	> 200 – 500	> 500

Folia Pharmacotherapeutica **34**, janvier 2007 • <http://www.cbip.be>

Associations β -2 agonistes - corticoïdes ...

fluticasone + salmétérol / budénoside / formotérol,

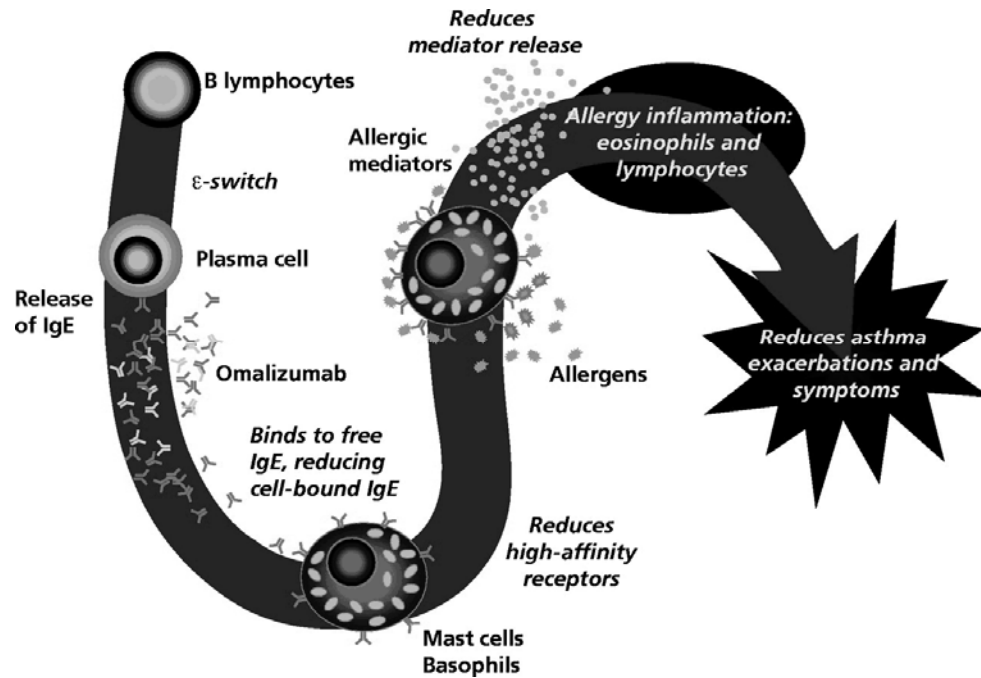
soit un β -2 agoniste à longue durée d'action avec un corticoïde ... de la firme correspondante

- 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

Vers les nouveaux médicaments ...

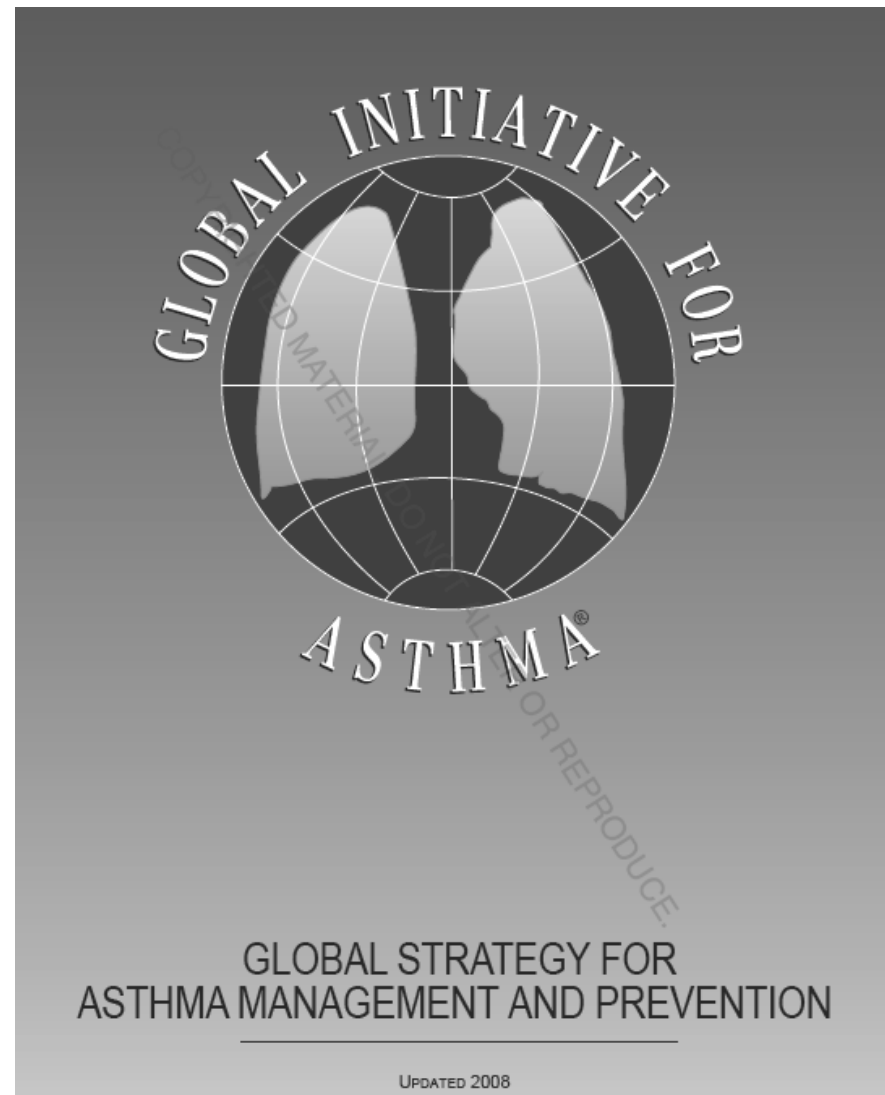


L'omalizumab: anticorps monoclonal humanisé recombinant anti-IgE

- 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

disponible sur i-campus



<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.

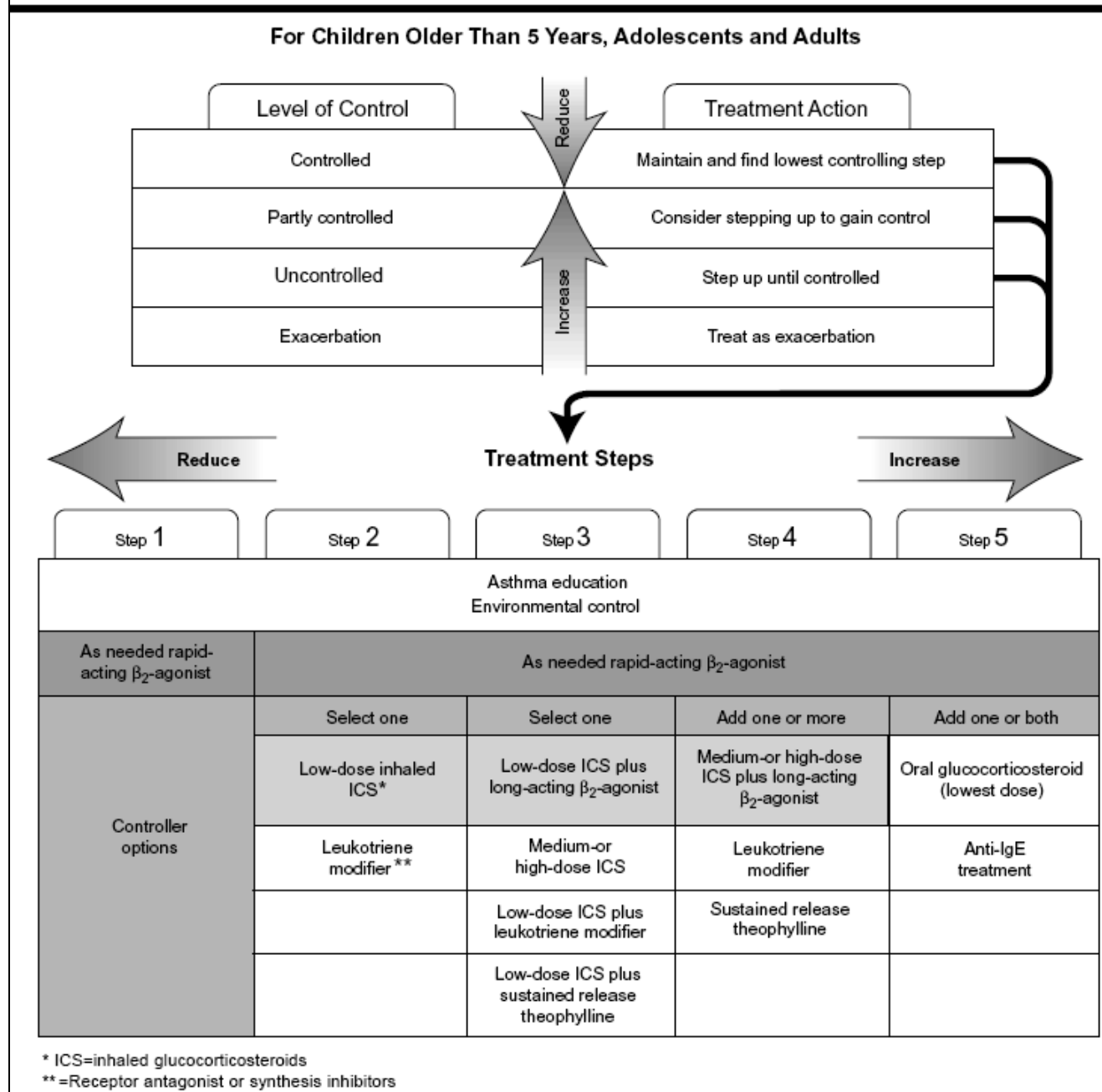
† By definition, an exacerbation in any week makes that an uncontrolled asthma week.

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

<http://www.ginasthma.org>

Ensuite
agir

Figure 5. Management Approach Based On Control



<http://www.ginasthma.org>

Situations particulières

Adulte

Alternative reliever treatments include inhaled anticholinergics, short-acting oral β_2 -agonists, some long-acting β_2 -agonists, and short-acting theophylline. Regular dosing with short and long-acting β_2 -agonist is not advised unless accompanied by regular use of an inhaled glucocorticosteroid.

Enfant

The available literature on treatment of asthma in children 5 years and younger precludes detailed treatment recommendations. The best documented treatment to control asthma in these age groups is inhaled glucocorticosteroids and at Step 2, a low-dose inhaled glucocorticosteroid is recommended as the initial controller treatment.

<http://www.ginasthma.org>

Et en Belgique ... voir:

- le tableau résumé des recommandations thérapeutiques (INAMI)
- l'Arrêté ministériel du 7 octobre 2008 (Moniteur belge)

disponibles
sur i-campus