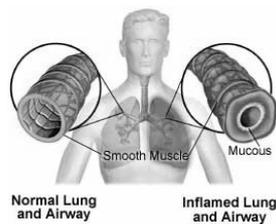


# L'asthme

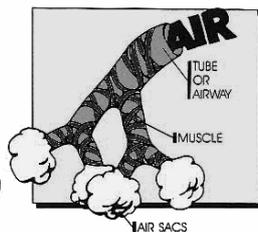


Rang: chapitre 22

## Les voies aériennes normales ...

LUNGS  
**BEFORE**  
AN ASTHMA  
ATTACK

CROSS SECTION



Entendez-vous-même

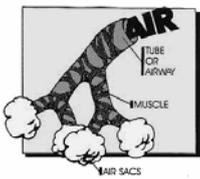
## Les voies aériennes normales et celles de l'asthmatique

LUNGS BEFORE AN ASTHMA ATTACK

CROSS SECTION



NORMAL



**Entendez vous-même ...**

**Et maintenant...**

- Spasme
- oedème
- mucus

LUNGS DURING AN ASTHMA ATTACK

CROSS SECTION



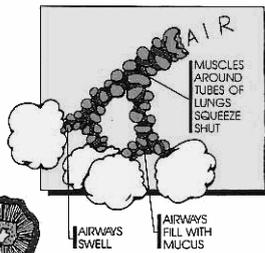
SPASM



SPASM and EDEMA



SPASM, EDEMA and MUCUS



From: <http://www.people.virginia.edu/~smb4v/tutorials/asthma/asthma1.html>

L'asthme vous étreint, vous fait tousser, étouffer, ... et vous fait peur ...

Ecoutez la ...



Ecoutez la aussi si vous pouvez ...



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

## La capacité expiratoire peut se mesurer (pour évaluer l'obstruction bronchique)...

### Lung function indices

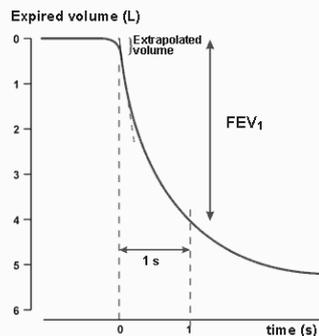
Overview of spirometric indices  
 VC | IVC | EVC | FVC | FIVC | FEV1 and FEV1%VC | FIV1 and FIV1%VC  
 PEF | MEFx% | FEFx% | MMEF, FEF25-75% | MIFx% | RV | FRC | TLC

#### 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.

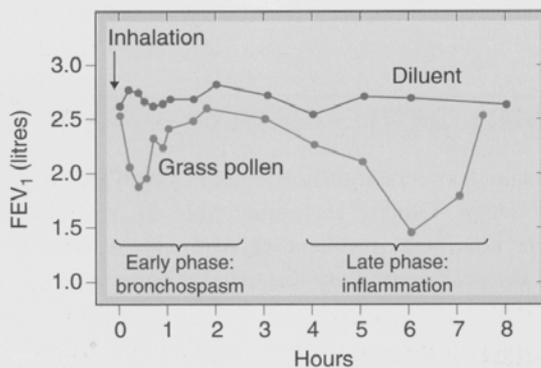
- report the largest value of three technically satisfactory maneuvers.
- the start of the forced expiration is obtained by linear extrapolation of the steepest part of the volume-time diagram.
- the extrapolated volume should not be more than 5% of the FVC or 150 mL, whichever is greater.
- the FEV1 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).



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

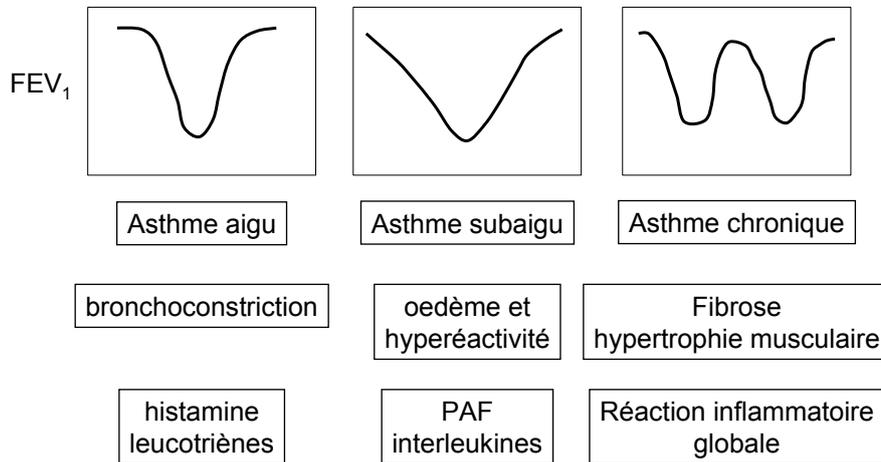
## Aspect biphasique de l'asthme: constriction - inflammation



**Fig. 22.1** The two phases of asthma as demonstrated by the changes in the forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>) 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 ...



## Définition et caractéristiques de l'asthme ...

### Bronchial asthma

- Asthma is defined as recurrent reversible airway obstruction of airflow through the airway. The asthmatic attack comprises wheezing, cough and difficulty in breathing out; the airways resistance is increased—manifest as a decrease in the 'forced expiratory volume in 1 second' (FEV<sub>1</sub>). Severe attacks are life threatening.
- Two characteristic features are:
  - underlying inflammatory changes in the airways
  - underlying bronchial hyper-responsiveness, i.e. abnormal sensitivity to stimuli.
- The development of allergic asthma involves exposure of genetically sensitive individuals to allergens; these cause activation of Th2 lymphocytes, which in turn generate cytokines that promote:
  - differentiation and activation of eosinophils
  - IgE production and release
  - expression of IgE receptors on mast cells and eosinophils.
- In many subjects, the asthmatic attack consists of two phases:
  - an immediate phase on exposure to eliciting agent, consisting mainly of bronchospasm
  - a later phase consisting of a special type of inflammation in the bronchioles comprising: vasodilatation, oedema, mucus secretion and bronchospasm caused by inflammatory mediators released from eosinophils and other cells. Activated, cytokine-releasing Th2 cells have an important role.
- Important mediators include leukotrienes C<sub>4</sub> and D<sub>4</sub>, various chemotaxins and chemokines (in both phases) and tissue-damaging eosinophil proteins (delayed phase).
- In acute severe asthma (status asthmaticus), the airway obstruction can be fatal.
- Anti-asthmatic drugs include:
  - bronchodilators
  - anti-inflammatory agents.

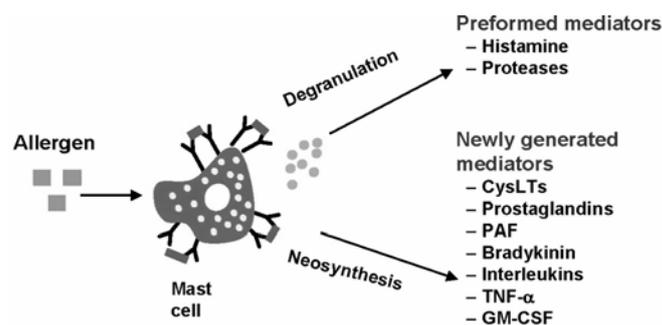
## Etiopathogénie de l'asthme

- 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 - ○ ○ ○ ○ 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.

## Relation allergie – asthme (et libération des médiateurs)



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

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.)

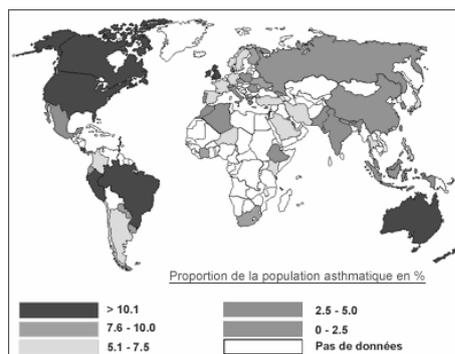
## Principaux agents pouvant causer des crises d'asthme

- 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, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>...
- 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

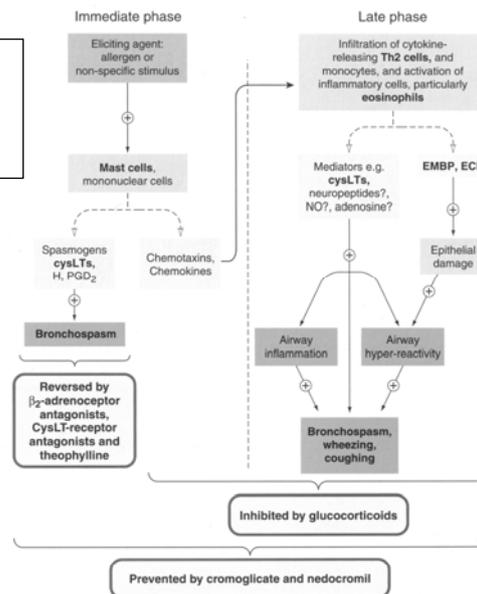


Fig. 22.3 Outline of the reactions thought to occur in asthma, with the actions of the main drugs. Important mediators and cells are emphasised. (CysLTs, cysteinyl-leukotrienes (leukotrienes C<sub>4</sub> and D<sub>4</sub>); H, histamine; EMBP, eosinophil major basic protein; ECP, eosinophil cationic 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.

Asthme 2007

## Médicaments de l'asthme...

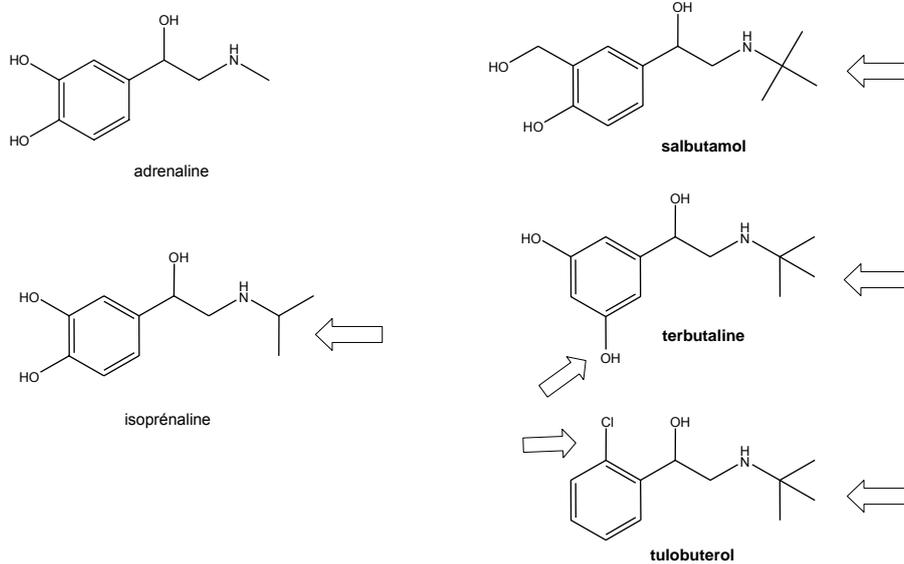
- à visée principalement bronchodilatatrice
  - β-2 agonistes
    - courte durée d'action
    - longue durée d'action
  - xanthines
  - antagonistes des récepteurs aux leucotriènes
  - antagonistes muscariniques
  - antagonistes H<sub>1</sub> \*
- à visée principalement anti-inflammatoire
  - glucocorticoïdes
  - cromoglycates
- associations β-2 agonistes-corticoïdes

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

Asthme 2007

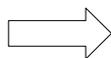
14

## de l'adrénaline aux $\beta$ -2 agonistes sélectifs à courte durée d'action



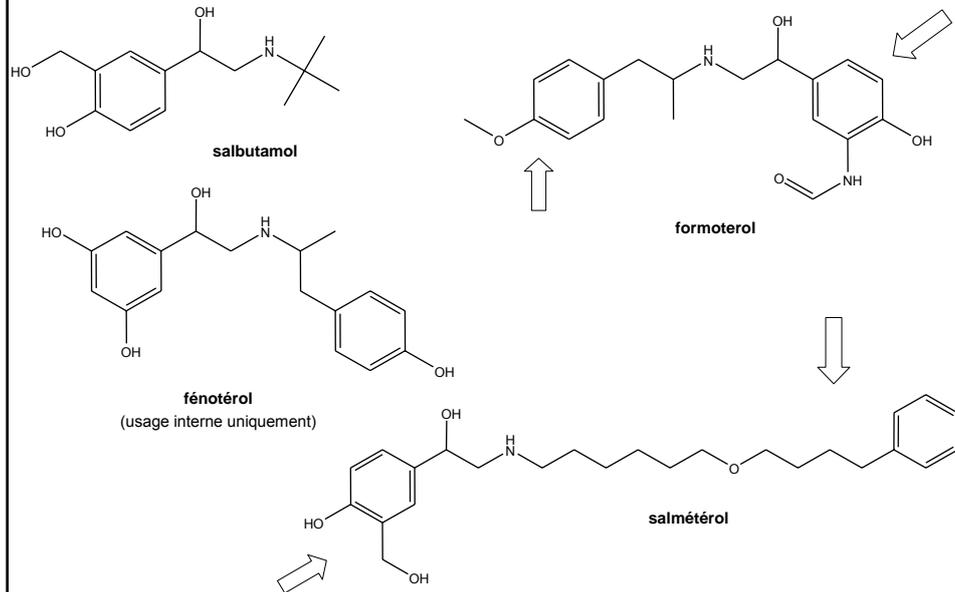
## actions pharmacologiques des $\beta$ -2 agonistes

- **Effets désirables**
  - action directe sur le récepteur  $\beta$ -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  $\beta$ -1 cardiaques (manque de sélectivité))
  - tremblements des extrémités (effets sympathocomimétiques 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 $\beta$ -2 agonistes sélectifs à longue durée d'action



## Xanthines (théophylline et dérivés)

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

- **Marge thérapeutique 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

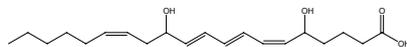
## Xanthines (théophylline et dérivés): conditions d'usage

- 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 phosphodiésterase (démontrable uniquement *in vitro*...).

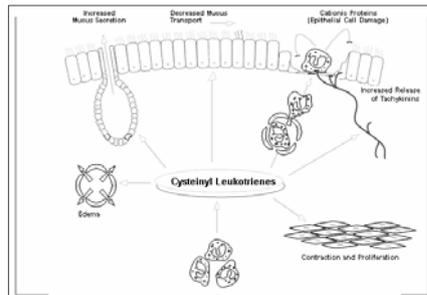
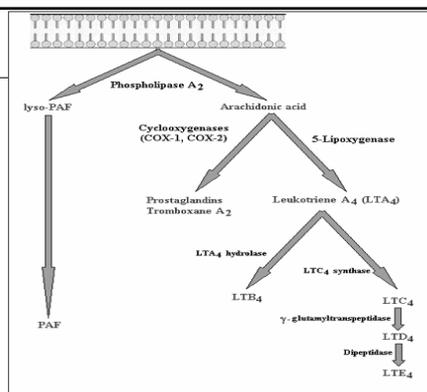
## Leucotriènes...

- 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; LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, and LTE<sub>4</sub>) et de LTB<sub>4</sub>.



LTB<sub>4</sub>

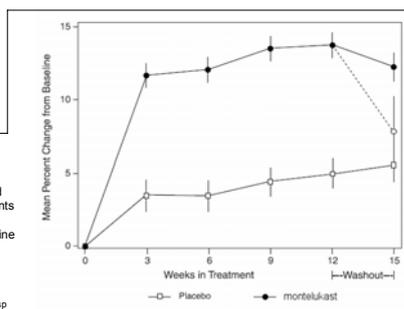
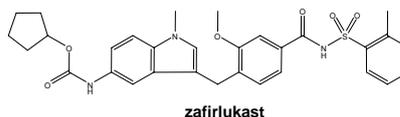
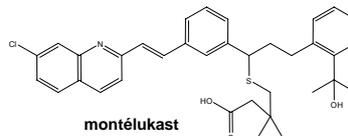
- Ces leucotriènes induisent de l'œdème, de l'hypersécrétion de mucus, la migration de cellules inflammatoires (éosinophilie; avec libération de médiateurs du bronchospasme [hyperréactivité bronchique], et de la contraction musculaire.



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

## 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  $\beta_2$ -agonistes (et permettent de réduire le nombre d'inhalations)
  - en permettant de réduire les doses de corticoïdes



### Exemple: augmentation du FEV<sub>1</sub> après traitement au montelukast:

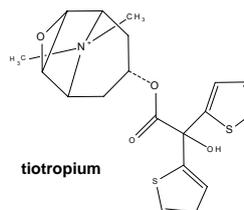
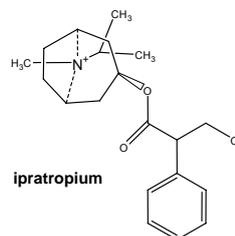
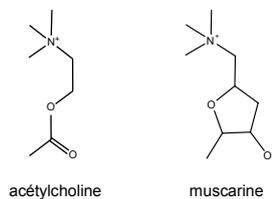
Randomized, 12-week, double-blind, placebo-controlled trials in 1576 patients (795 treated with SINGULAIR, 530 treated with placebo, and 251 treated with active control). The patients studied were mild and moderate, non-smoking asthmatics who required approximately 5 puffs of inhaled  $\beta$ -agonist per day on an "as-needed" basis. The patients had a mean baseline percent of predicted forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>) 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](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 M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub> et M<sub>3</sub>) 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  $\beta_2$ -agonistes (association fixes avec le salbutamol ou le fénotérol)
- tiotropium: antagoniste spécifique et à action prolongée (se dissocie rapidement du récepteur M<sub>2</sub> [récepteurs de rétrocontrôle; ceci évite la libération réactionnelle d'acétylcholine] mais lentement des récepteurs M<sub>1</sub> et M<sub>3</sub> [broncholidation prolongée])
  - indication uniquement dans le traitement bronchopneumopathie obstructive chronique [BPCO]



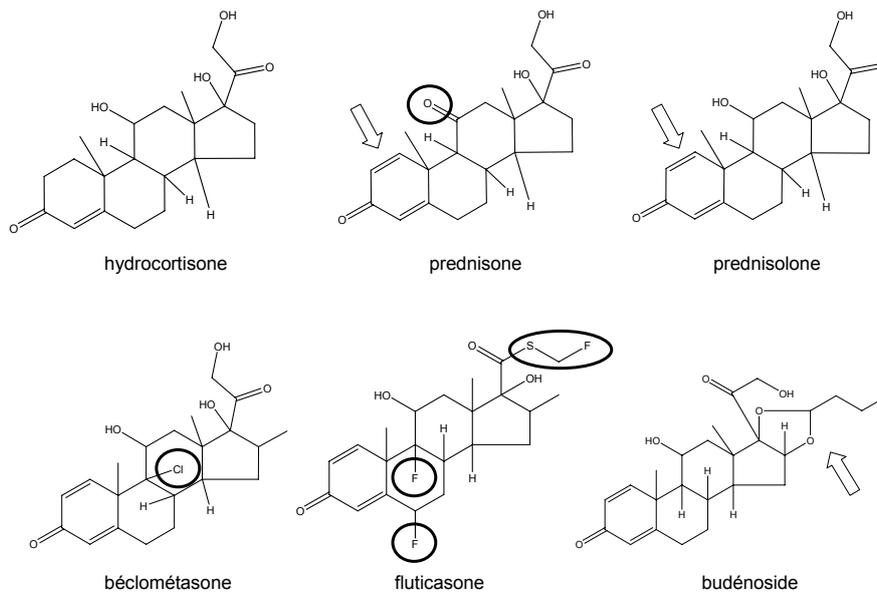
## Glucocorticoïdes

- 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 PGE<sub>2</sub> et PGI<sub>2</sub> (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, budénoïside, 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 (prednisonne / 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 ...



## Associations $\beta$ -2 agonistes - corticoïdes ...

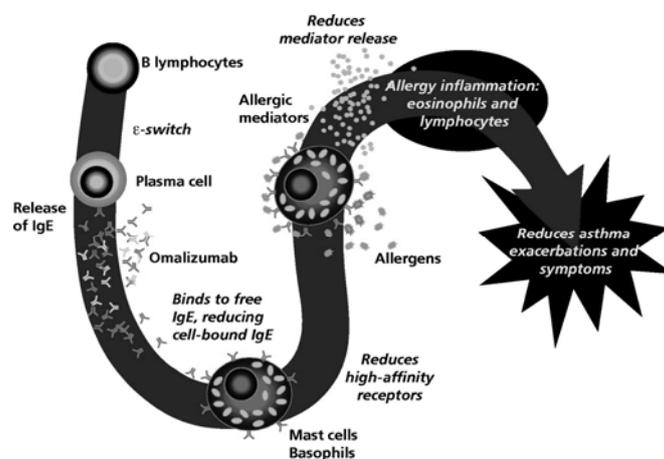
fluticasone + salmétérol / budénoïde / formotérol,  
soit un  $\beta$ -2 agoniste a longue durée d'action avec un corticoïde ... de la firme correspondante

- 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  $\rightarrow$  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 ...



# Traitement de l'asthme (patients ambulants): recommandations

Supplément "Folia Pharmacotherapeutica"  
Septembre 2002  
Volume 29  
Numéro 9

REUNION DE CONSENSUS

27 mars 2001

## L'usage adéquat des médicaments dans l'asthme

Le **texte complet (long)** peut être demandé auprès de Herman Beyers, INAMI, avenue de Tervuren 211, 1150 Bruxelles (fax: (02) 739 77 11, e-mail [herman.beyers@inami.fgov.be](mailto:herman.beyers@inami.fgov.be)). Le rapport du jury peut être consulté sur le website de l'INAMI ([www.inami.fgov.be](http://www.inami.fgov.be); "Dispensateurs de soins – Médecins - Données Pharmanet Données globales – Réunions de consensus").

Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité  
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

## Asthme: subdivision en groupes de gravité croissante

b) Chez l'enfant et l'adulte, conformément aux recommandations de GINA, l'asthme est subdivisé selon sa sévérité en 4 stades :

ASTHME:	Symptomes diurnes	Symptomes nocturnes	DEP (% de la normale)	DEP (variabilité en %)
1. INTERMITTENT	< 1/sem	< 2/mois	> 80	< 20
2. LEGER	< 1/jour	> 2/mois	> 80	20 - 30
3. MODERE	> 1/jour	> 1/sem	60 - 80	> 30
4. SEVERE	continus	fréquents	< 60	> 30

DEP = débit expiratoire de pointe

## Traitement de l'asthme: recommandations

	Prévention et traitement au long cours	Traitement de la crise
<b>Niveau 1</b> Plaintes intermittentes	rien	<input type="checkbox"/> β-2 mimétique à courte durée d'action par inhalation à la demande (< 1 x/semaine) <input type="checkbox"/> chromoglycate avant exposition à un allergène connu
<b>Niveau 2</b> plaintes légères à modérées mais persistantes	<input type="checkbox"/> corticoïdes par inhalation <input type="checkbox"/> Chromoglycate si allergie connue <input type="checkbox"/> théophylline si supportée	<input type="checkbox"/> β-2 mimétique à courte durée d'action par inhalation à la demande (max. 3-4 fois par jour)

## Traitement de l'asthme: recommandations

	Prévention et traitement au long cours	Traitement de la crise
<b>Niveau 3</b> plaintes modérées et persistantes	<input type="checkbox"/> corticoïdes (inhalation) ET <input type="checkbox"/> β-2 mimétique à <u>longue durée d'action</u> ou théophylline) <input type="checkbox"/> antagoniste des leucotriènes (asthme allergique ou d'effort)	<input type="checkbox"/> β-2 mimétique à courte durée d'action par inhalation (max. 3 à 4 X/jour)
<b>Niveau 4</b> plaintes sévères et persistantes	<input type="checkbox"/> corticoïdes (inhalation) ET <input type="checkbox"/> β-2 mimétique à <u>longue durée d'action</u> ou théophylline) ET <input type="checkbox"/> corticoïdes oraux	<input type="checkbox"/> β-2 mimétique à courte durée d'action par inhalation (max. 3 à 4 X/jour)

Une réévaluation a lieu après 3 à 6 mois : le traitement est progressivement réduit lors d'un contrôle clinique favorable, ou renforcé en cas de contrôle insuffisant des symptômes, après avoir vérifié l'éviction des facteurs de risque et l'observance du traitement.