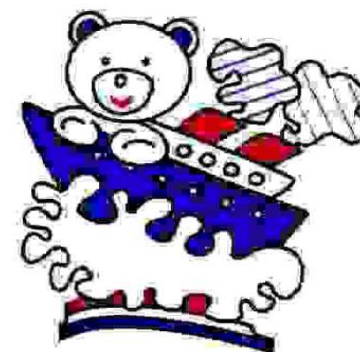




université

**PARIS**  
PARIS 7  
**DIDEROT**



Centre hospitalo-universitaire  
**Robert-Debré**

# **BASES PHARMACOLOGIQUES DU TRAITEMENT DE L'ASTHME**

Dr. Florentia Kaguelidou, Centre d'Investigations Cliniques, Hôpital Robert Debré

UE12, Février 2017

# Plan du cours

---

- ▶ 1. La maladie asthmatique (asthme)
- ▶ 2. Principes du traitement
- ▶ 3. Les médicaments
  - ▶ Bronchodilatateurs
  - ▶ Anti-inflammatoires
- ▶ 4. Stratégies thérapeutiques
  - ▶ Traitement de la crise
  - ▶ Traitement de fond



# A. LA MALADIE ASTHMATIQUE (*asthme*)

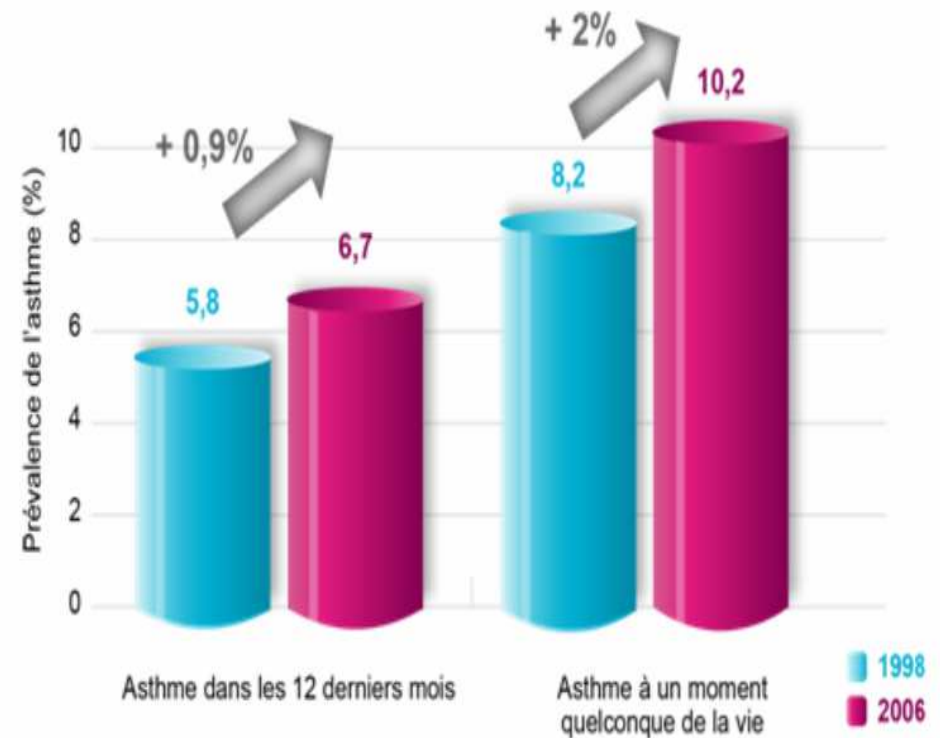
# L'asthme

▶ = maladie inflammatoire chronique des voies aériennes

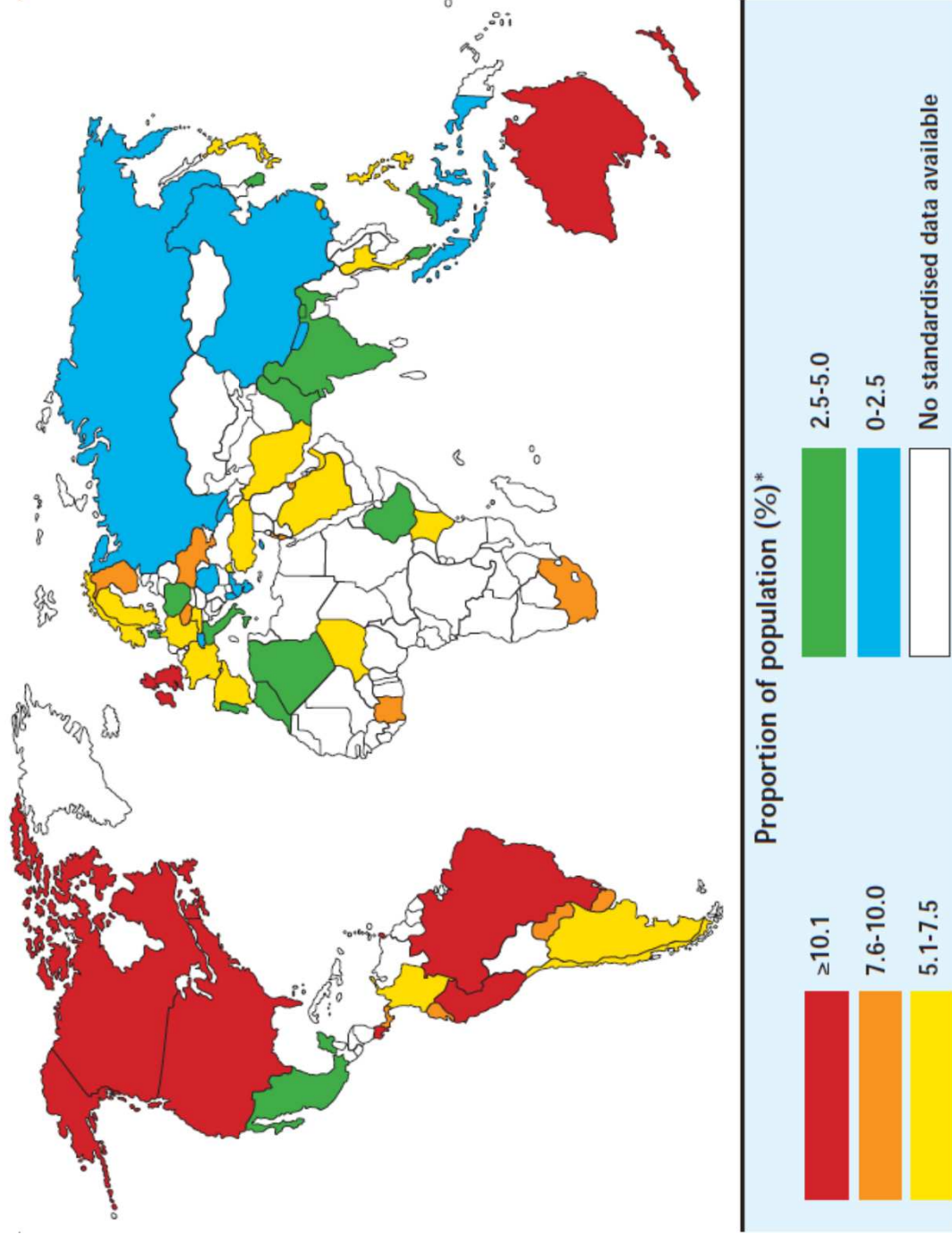
▶ Epidémiologie:

▶ 300 millions dans le monde

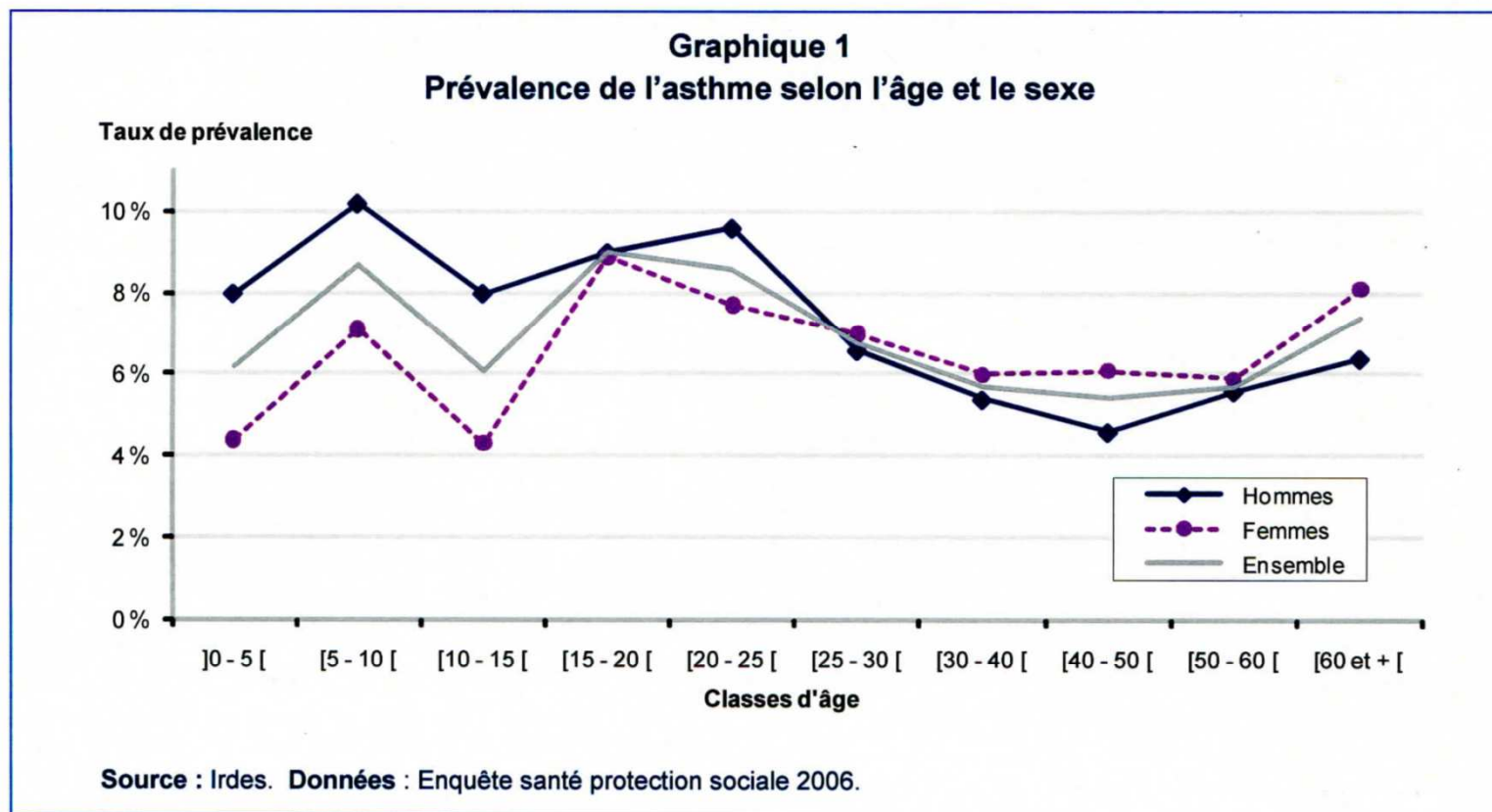
▶ 5 millions en France dont la moitié souffraient d'asthme persistant



# World Map of the Prevalence of Clinical Asthma

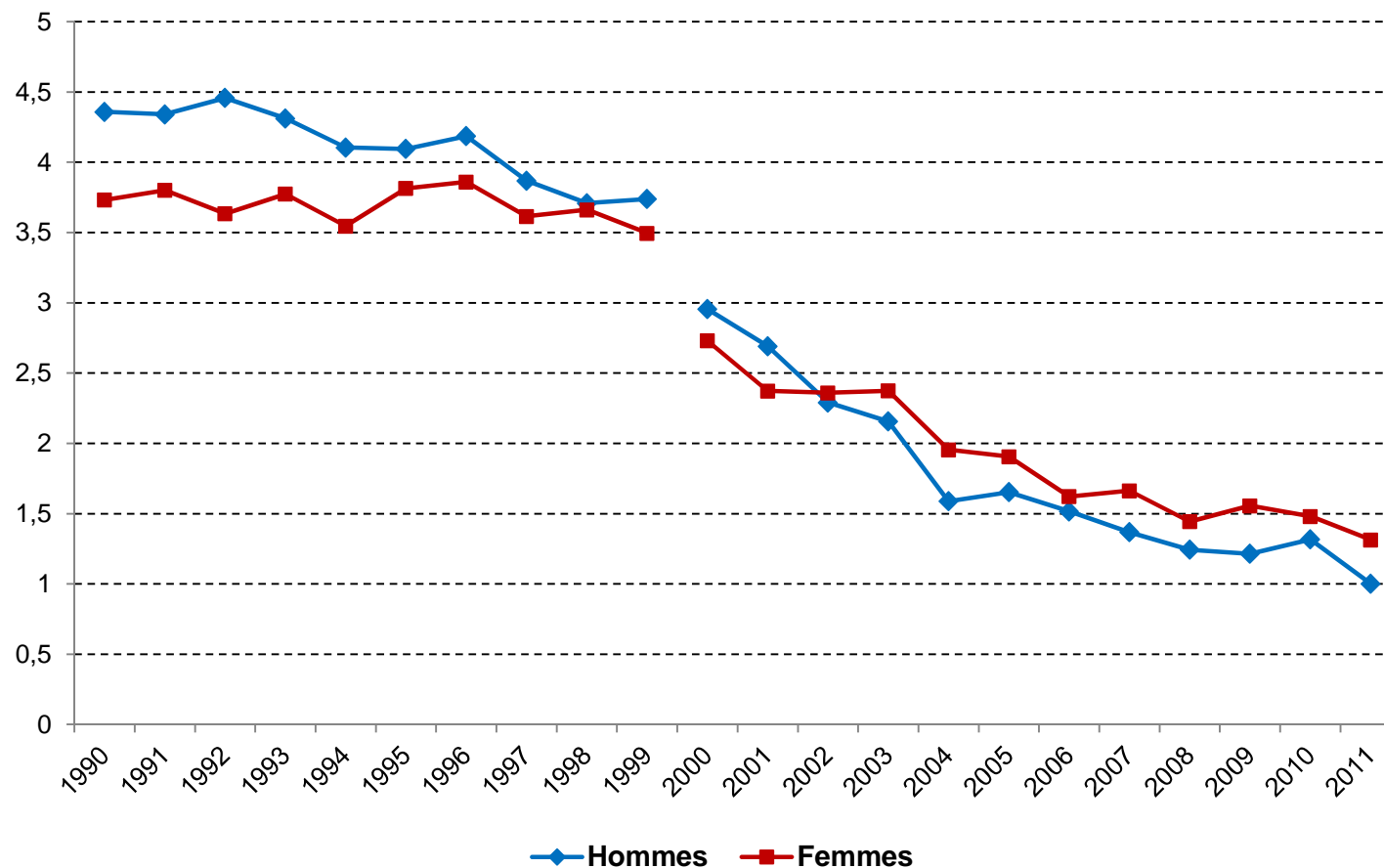


# Asthme: épidémiologie et âge



# Taux standardisés de mortalité par asthme, tous âges, France métropolitaine, 1990-1999 et 2000-2011

Taux/100 000



Source CépiDC-Inserm

Standardisation : population France 2006

# L'asthme

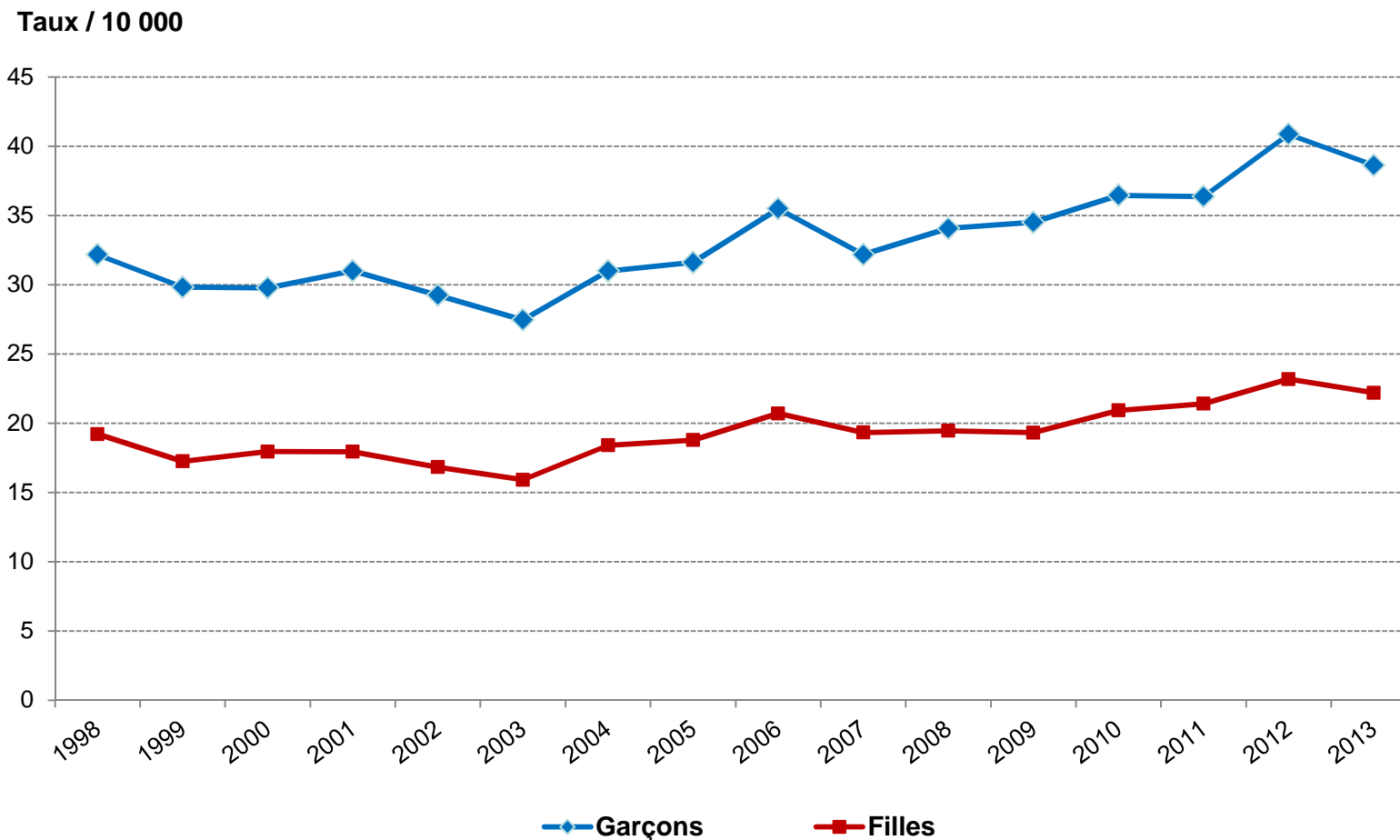
---

- ▶ = maladie inflammatoire chronique des voies aériennes
- ▶ Epidémiologie:
  - ▶ 300 millions dans le monde / 5 millions en France
  - ▶ Mortalité en diminution en France
  - ▶ Morbidité en augmentation
    - ▶ 1/3 asthmatiques est mal ou insuffisamment traité
    - ▶ Coût de la maladie: 1.5 milliards d'euros/an (2004)
      - Hospitalisations
      - Soins d'urgences
      - Retentissement social





## Taux standardisés d'hospitalisation pour asthme, enfants (<15 ans), France métropolitaine, 1998-2013



Source : ATIH  
Standardisation : population France 2006

# Asthme: maladie multifactorielle

---

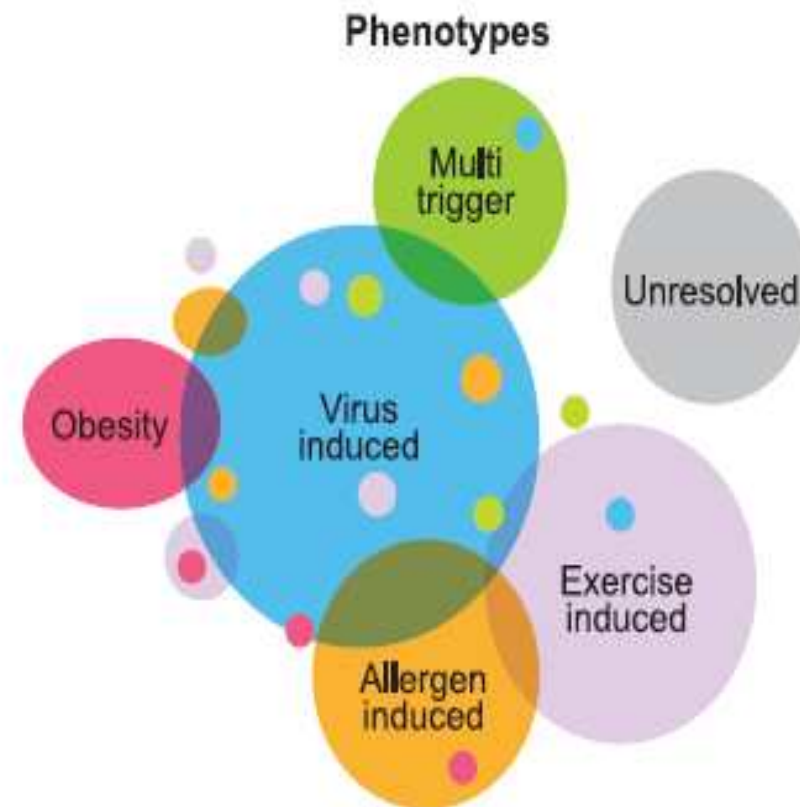
- ▶ Facteur prédisposant: génétique (hérédité) +++
- ▶ Facteurs d'environnement:
  - ▶ Allergènes
  - ▶ Infections, virus
  - ▶ Digestifs (RGO...)
  - ▶ Physiques (effort, froid)
  - ▶ Endocriniens, Obésité
  - ▶ Psychologiques (stress)
  - ▶ Facteurs professionnels
  - ▶ Pollution
  - ▶ Tabagisme
  - ▶ Médicaments...



# Asthme: maladie multifactorielle

---

- ▶ Facteur prédisposant: génétique (hérédité) +++
- ▶ Facteurs d'environnement:
  - ▶ Allergènes
  - ▶ Infections, virus
  - ▶ Digestifs (RGO...)
  - ▶ Physiques (effort, froid)
  - ▶ Endocriniens, Obésité
  - ▶ Psychologiques (stress)
  - ▶ Facteurs professionnels
  - ▶ Pollution
  - ▶ Tabagisme
  - ▶ Médicaments...



# Asthme: physiopathologie

---

- ▶ Pathologie complexe qui associe plusieurs types d'anomalie:

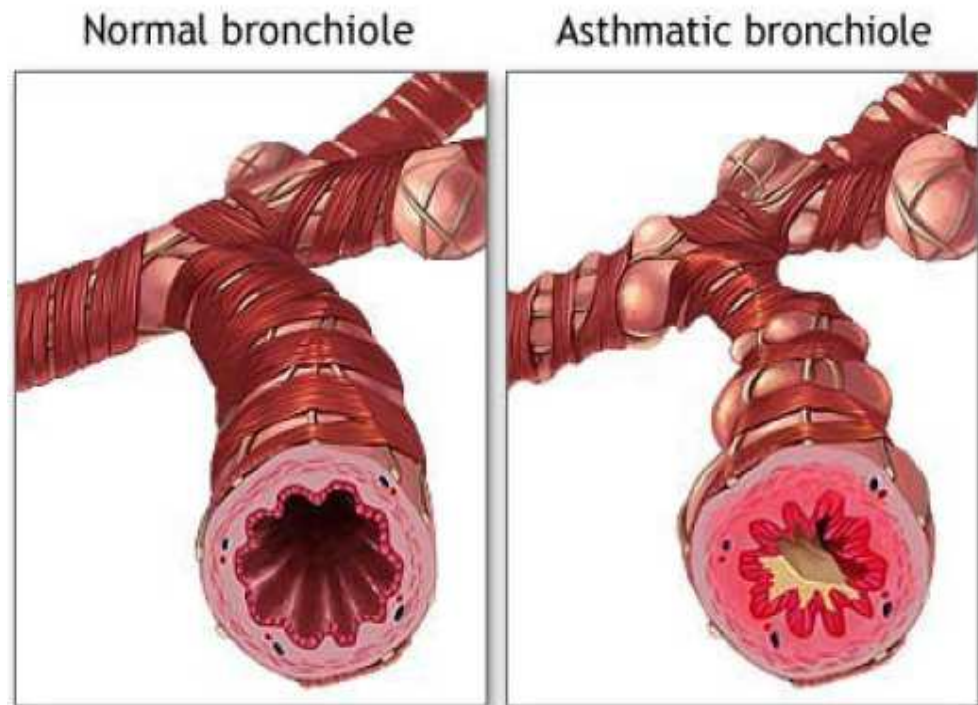
## 1. Inflammation

- ▶ Polynucléaires éosinophiles
- ▶ Mastocytes...

## 2. Spasme du muscle lisse bronchique

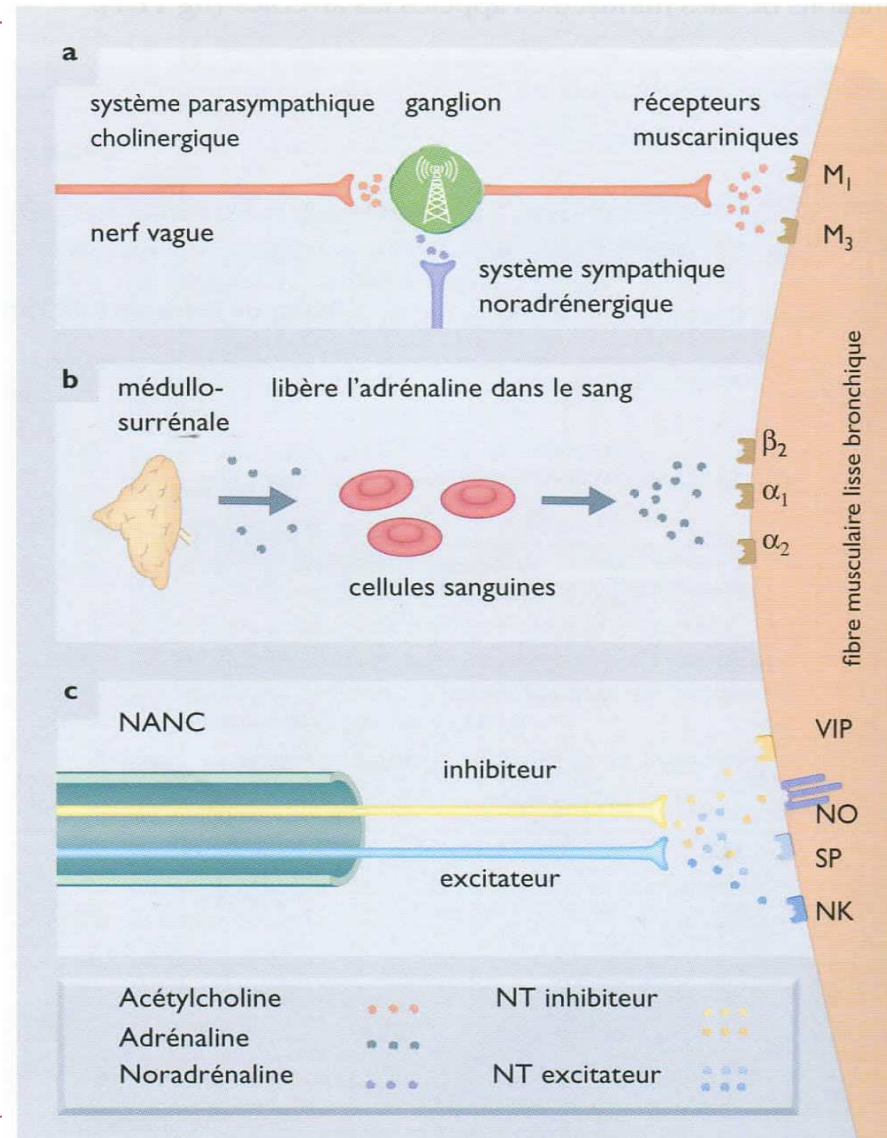
## 3. Hypersécrétion de mucus et hypertrophie des glandes à mucus

## 4. Lésions de l'épithélium bronchique: exposition des terminaisons nerveuses

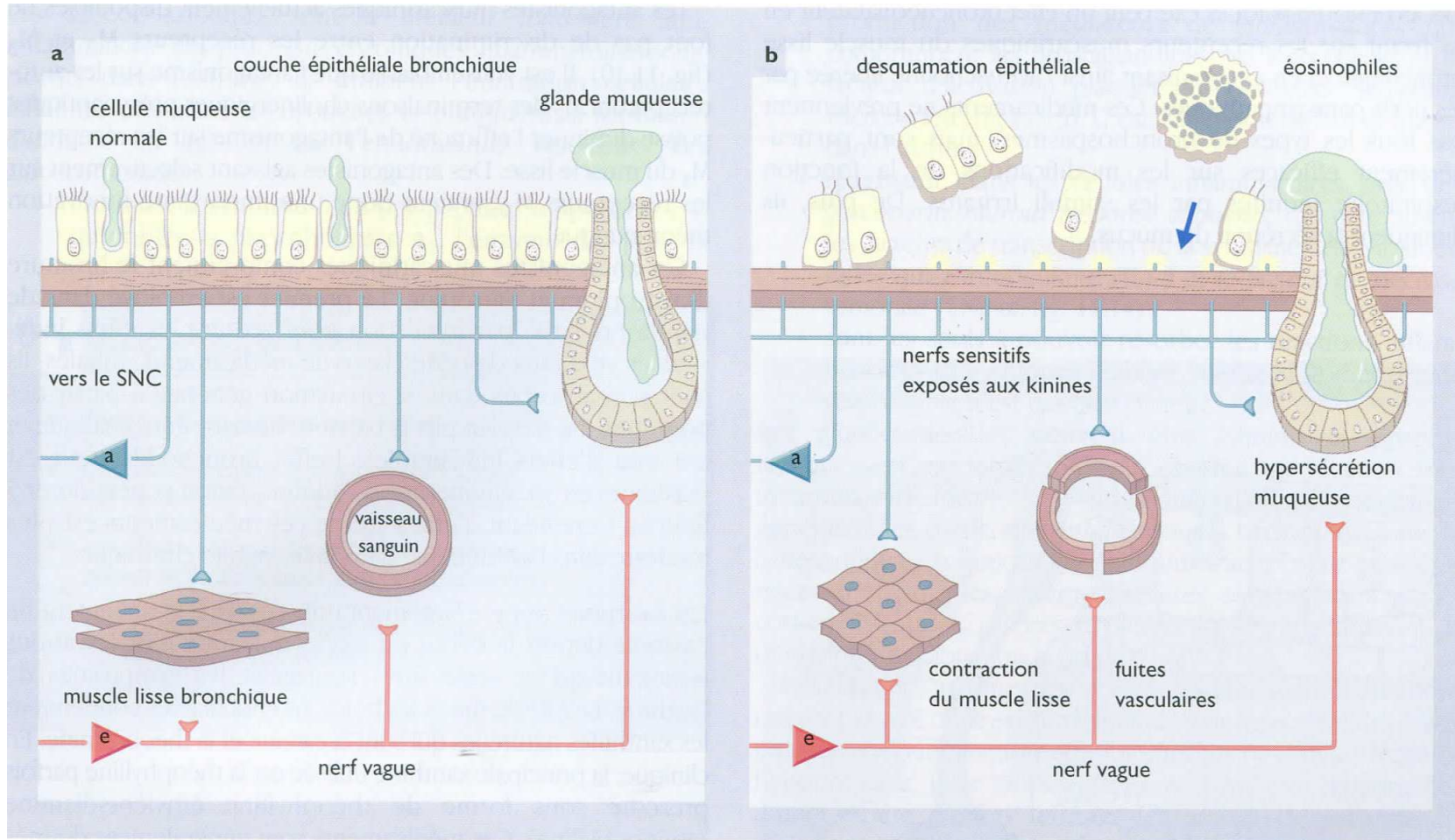


# Asthme: innervation voies aériennes

- ▶ Système cholinergique
  - ▶ Bronchoconstriction
- ▶ Système adrénergique
  - ▶ Pas de terminaisons nerveuses mais adrénaline circulante (R.  $\beta_2$ )
  - ▶ Bronchodilatation
- ▶ « 3<sup>ème</sup> » système
  - ▶ NANC: Neuropeptides
  - ▶ Vasodilatation, Bronchodilatation

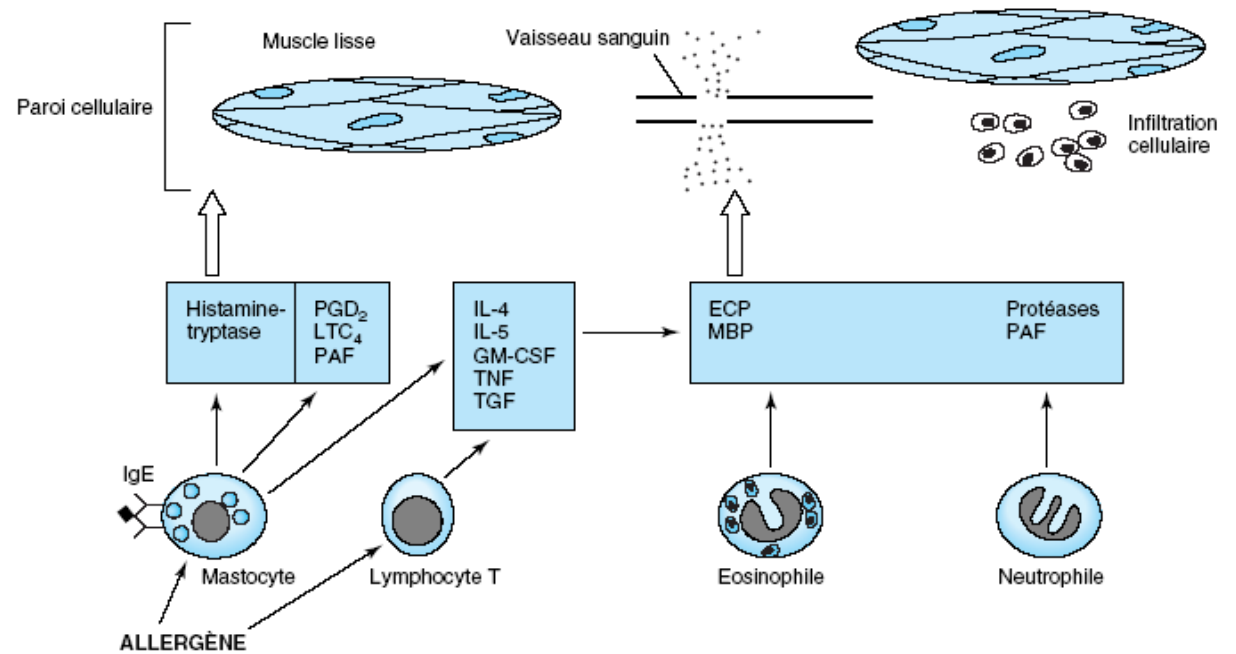
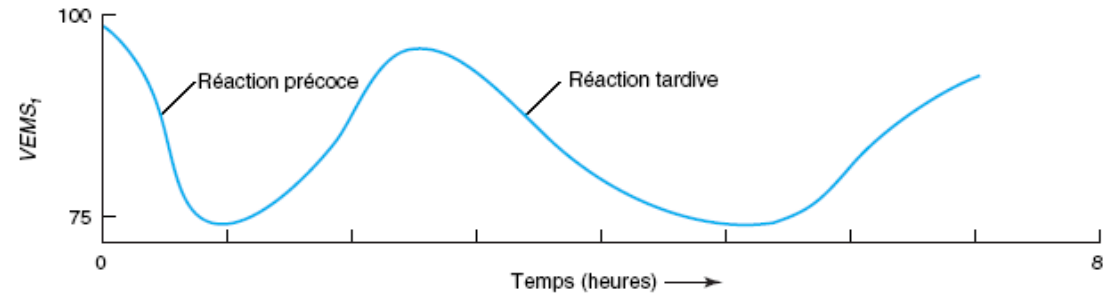
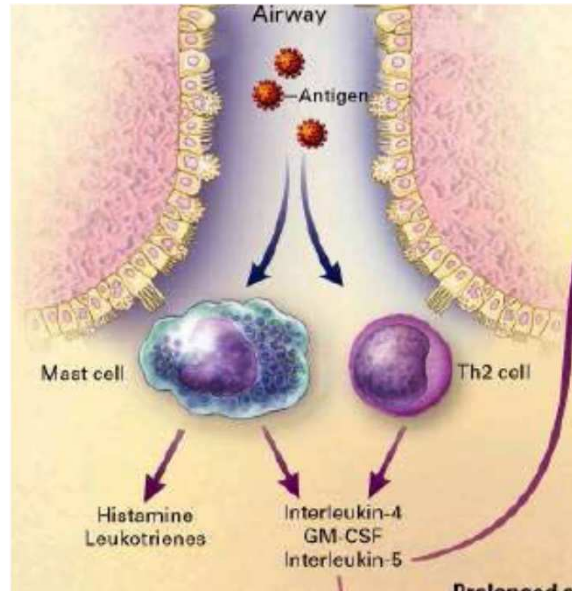


# Asthme: lésions de l'épithélium



**Fig. 11.8 – Mécanismes de l'hyperréactivité bronchique.** Elle résulte de l'exposition des nerfs sensitifs bronchiques à la suite des lésions de l'épithélium cilié par les médiateurs cytotoxiques libérés par les éosinophiles. Ces nerfs, exposés aux médiateurs inflammatoires tels que les prostaglandines et les cytokines, deviennent hypersensibles. (a) Poumon normal. (b) Poumon asthmatique.

# Asthme: phases initiale + tardive



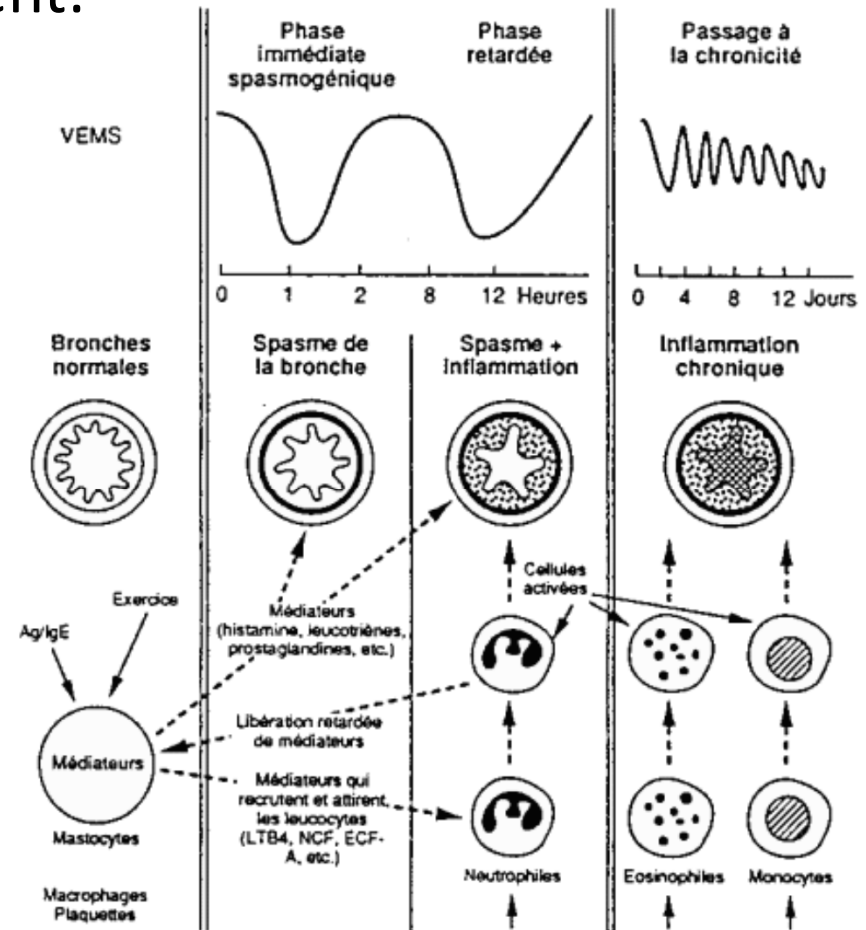
# Asthme: passage à la chronicité

## ▶ Lorsque les crises se succèdent:

### ▶ Hyperréactivité bronchique

### ▶ Détérioration de la fonction respiratoire en dehors des épisodes critiques:

- ▶ Inflammation chronique
- ▶ Fibrose bronchique





# Asthme: clinique

---

▶ Crise d'asthme = apparition +/- brutale de:

▶ **Dyspnée expiratoire:**



▶ Oppression



Essoufflement



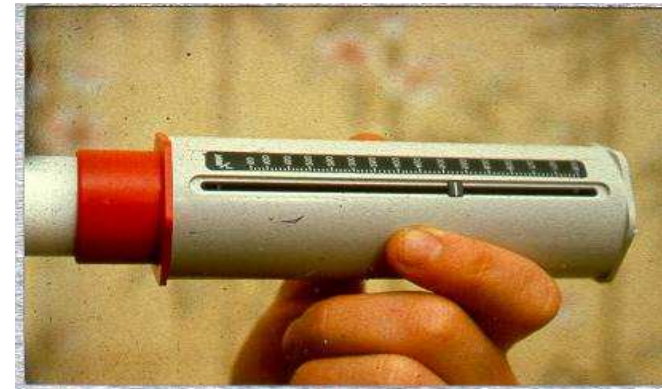
Toux

▶ **Sifflements expiratoires (sibilants)**

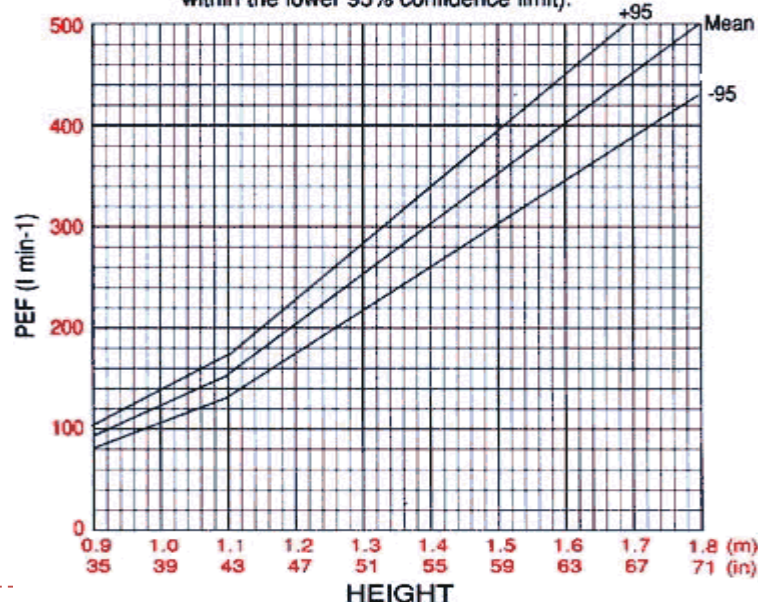


# Asthme: DEP

- ▶ = débit expiratoire de pointe (DEP) maximum (l/min) à l'aide d'un débitmètre de pointe
- ▶ Obstruction réversible



**Mini-Wright**  
**PEAK FLOW METER**  
Peak Expiratory Flow  
in normal children  
(age 6-15 years)  
Residual standard deviation is 13% (i.e. falling  
within the lower 95% confidence limit).

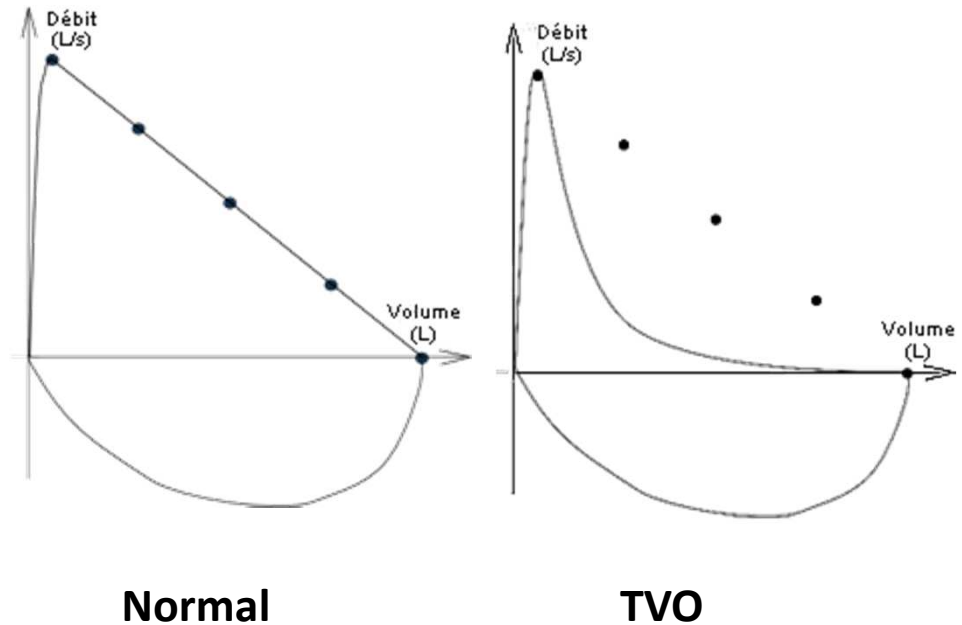


From: Cotes JE 1993 Blackwell Scientific Publications Ltd



# Asthme: EFR

- ▶ = épreuves fonctionnelles respiratoires
  - ▶ CV, VEMS, VR
  - ▶ Existence d'un trouble ventilatoire obstructif (TVO) réversible.

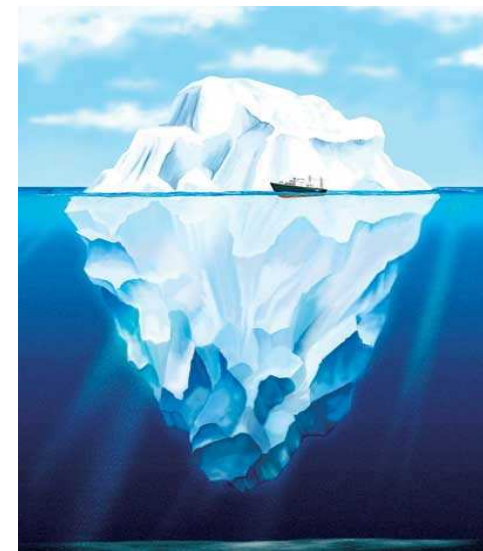


## **B. PRINCIPES DU TRAITEMENT**

# Objectifs du traitement de l'asthme

---

- ▶ Faire disparaître les crises et réduire la symptomatologie clinique par un traitement efficace et bien toléré
- ▶ Permettre au patient d'avoir une vie normale (familiale, professionnelle, sportive)
- ▶ Normaliser la fonction ventilatoire



# Moyens

---

- ▶ Prise en charge des facteurs aggravants ou associés par des mesures sur l'environnement

- ▶ Prise en charge médicamenteuse

- ▶ Composante obstruction → **bronchodilatateurs**

- ▶ Agonistes  $\beta$ 2-adrénergiques
    - ▶ Anticholinergiques
    - ▶ Xanthines: Théophylline + dérivés

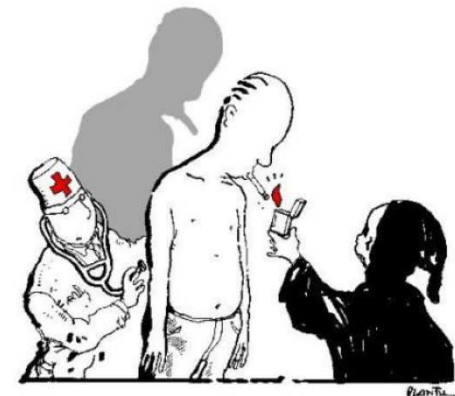


- ▶ Composante inflammatoire et hyperréactivité → **anti-inflammatoires**

- ▶ Corticostéroïdes
    - ▶ Anti-leucotriènes
    - ▶ Cromones

- ▶ **Autres traitements**

- ▶ Anti-IgE
    - ▶ Antihistaminiques



- ▶ Education thérapeutique
- 



# Deux phases du traitement de l'asthme

---

## ▶ **1. Traitement de la crise**

- ▶ Composante obstructive
- ▶ Médicaments à activité rapide
- ▶ Bronchodilatateurs+++

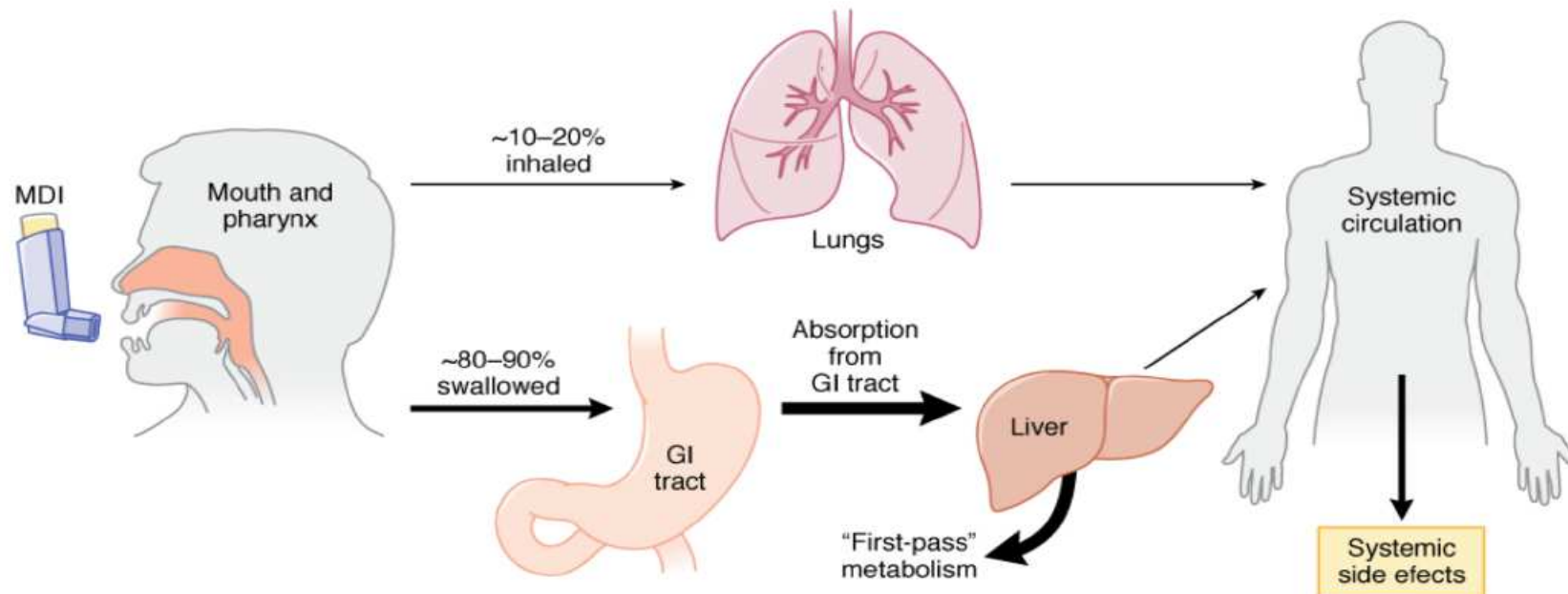
## ▶ **2. Traitement de fond**

- ▶ Composante inflammatoire et hyperréactivité
- ▶ Prévenir la survenue des crises
- ▶ Corticostéroïdes inhalés+++



# Voie locale d'administration des médicaments

- ▶ = voie inhalée
- ▶ Avantages:
  - ▶ Médicament atteint directement le tissu concerné: ∇ doses
  - ▶ Conséquences d'un passage systémique sont moindres



Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition*: [www.accessmedicine.com](http://www.accessmedicine.com)

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



# Voie locale d'administration des médicaments

---

- ▶ = voie inhalée
- ▶ Avantages:
  - ▶ Médicament atteint directement le tissu concerné:  $\searrow$  doses
  - ▶ Conséquences d'un passage systémique sont moindres
- ▶ Pénétration pulmonaire dépend:
  - ▶ Quantité et taille des particules
  - ▶ Débit inspiratoire
  - ▶ Anatomie des voies aériennes

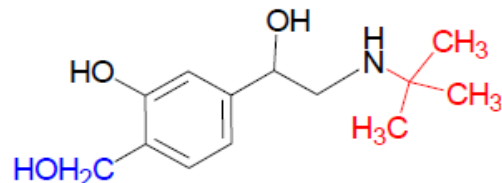


## **C. LES MEDICAMENTS**

**Bronchodilatateurs:**  
Agonistes  $\beta$ 2 adrénergiques

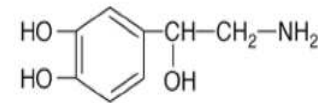
## Généralités

- ▶ Les R.  $\beta_2$  sont les + représentés dans le m. lisse bronchique = relaxation du muscle (grosses bronches  $\rightarrow$  bronchioles)  
mais aussi utérus + vaisseaux
- ▶ Effet intense, rapide (<1 min), sur m. préalablement contracté
- ▶ Antagonisme fonctionnel

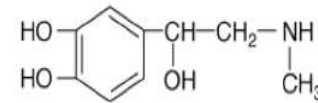


**Salbutamol**  
*agoniste  $\beta_2$*   
*Chef de file des bronchodilatateurs*

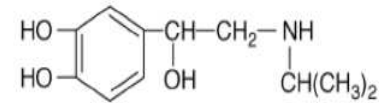
NOREPINEPHRINE



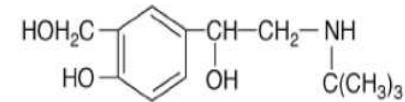
EPINEPHRINE



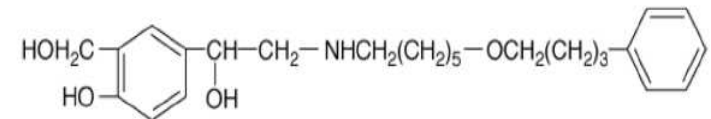
ISOPROTERENOL



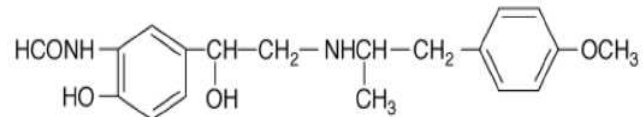
ALBUTEROLOL



SALMETEROL



FORMOTEROL

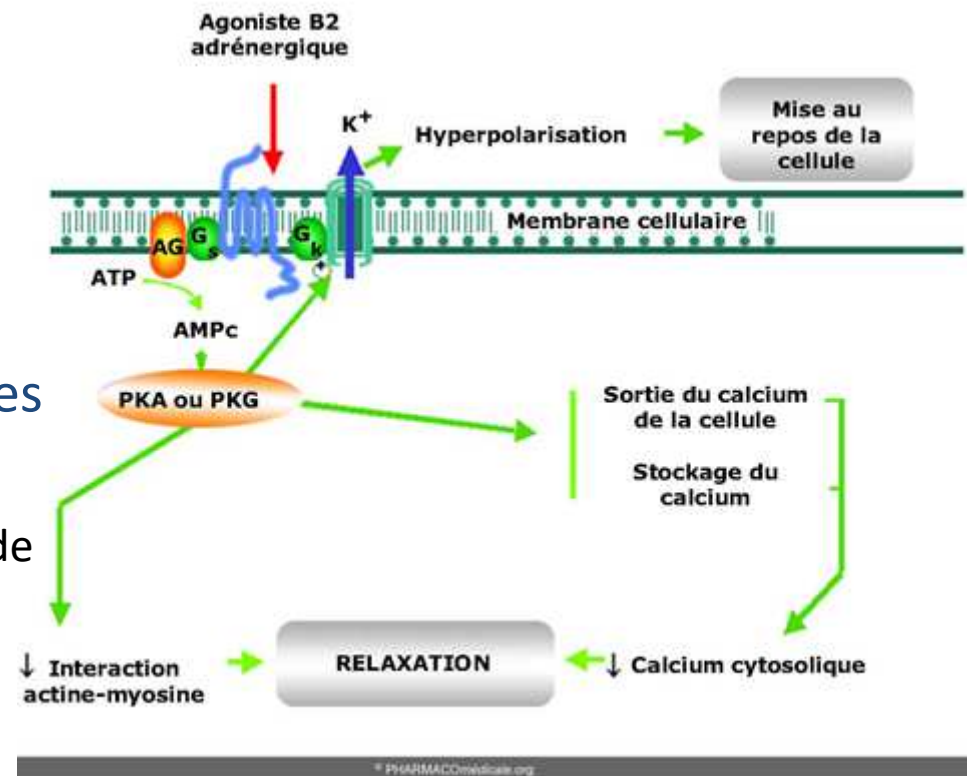


Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition*; www.accessmedicine.com

## Mécanisme d'action

- ▶ Liaison et stimulation des R.  $\beta_2 \rightarrow$  synthèse d'AMPc  $\rightarrow$  activation de protéines kinases:

- ▶  $\searrow$   $\text{Ca}^{++}$  cytoplasmique
- ▶  $\searrow$  interaction actine-myosine
- ▶ Ouverture des canaux potassiques  $\text{Ca}^{++}$ -dépendants
  - ▶ hyperpolarisation et mise au repos de la cellule



## Pharmacodynamie

---

<b>Bronches/parenchyme :</b>	
• <b>Muscle lisse</b>	Relaxation +++
• <b>Innervation cholinergique</b>	Inhibition de la libération d'acétylcholine
• <b>Innervation NANCe</b>	Inhibition de la libération des neuropeptides
• <b>Cellules épithéliales</b>	Augmentation du battement ciliaire
• <b>Glandes à mucus</b>	Augmentation de la sécrétion de mucus
• <b>Pneumocytes de type II</b>	Augmentation de la sécrétion de surfactant
• <b>vaisseaux</b>	Vasodilatation, inhibition de l'extravasation des protéines plasmatiques
<b>Cellules de l'inflammation :</b>	
• <b>Mastocytes</b>	Inhibition de la dégranulation et de la libération des médiateurs néoformés
• <b>Eosinophiles</b>	Inhibition du recrutement et de l'activation (explosion oxydative, libération des médiateurs néoformés)

---



## Les classes

- ▶ 2 classes en fonction de leur latence et durée d'action
  - ▶ Agonistes  $\beta_2$  à action rapide et courte durée d'action
  - ▶ Agonistes  $\beta_2$  à latence et durée d'action longue

Molécule	Délai d'action	Durée d'action	Forme	Indication
sabutamol Ventoline®	1-3 min	4-6h	oral/spray/poudre	asthme/BPCO
terbutaline Bricanyl®	1-3 min	4-6h	oral/spray/poudre	asthme/BPCO
bambuterol Oxeol®	-	24h	oral	asthme/BPCO
fénotérol* Bronchodual®	1 min	3-6 h	spray	asthme/BPCO
formotérol Foradil®	3 min	12h	spray/poudre	asthme/BPCO
salmétérol Serevent®	10-15min	12h	spray/poudre	asthme/BPCO
indacatérol	5 min	24h	poudre	BPCO

\* En association avec l'ipratropium



## Bêta 2 mimétiques d'action rapide et courte

---

- ▶ Délai d'action 1-5 min
  - ▶ Durée d'action: 2-6 heures
- } Traitement à la demande (SABAs)
- ▶ Pharmacocinétique
    - ▶ Pas de corrélation entre les taux sanguins et la courbe d'efficacité
    - ▶ Administrations répétées au cours de la journée
    - ▶ Élimination rénale sous forme active et métabolites inactifs
    - ▶ Voie intraveineuse : pic plasmatique immédiat et plus précoce que la voie orale
  - ▶ Formes galéniques:
    - ▶ Aérosols +++, orale ou injectable (IV, SC, IM)





Agonistes  $\beta_2$  adrénergiques

## Bêta 2 mimétiques d'action longue

---

- ▶ D'action prolongée : 12- 24 heures -> traitement de fond (LABAs)
- ▶ Molécules lipophiles
  - ▶ Dissolution du médicament dans les lipides de la membrane cellulaire → libération progressive → stimulation prolongée du R.
- ▶ Toujours à associer aux corticoïdes inhalés -> jamais seuls+++  
formes couplées:

Formotérol + béclo méthasone	Innovair ®
Formotérol + budésonide	Symbicort Turbuhaler ®
Salmétérol + fluticasone	Seretide ®
- ▶ Formes galéniques
  - ▶ aérosols+++



## Voies d'administration

---

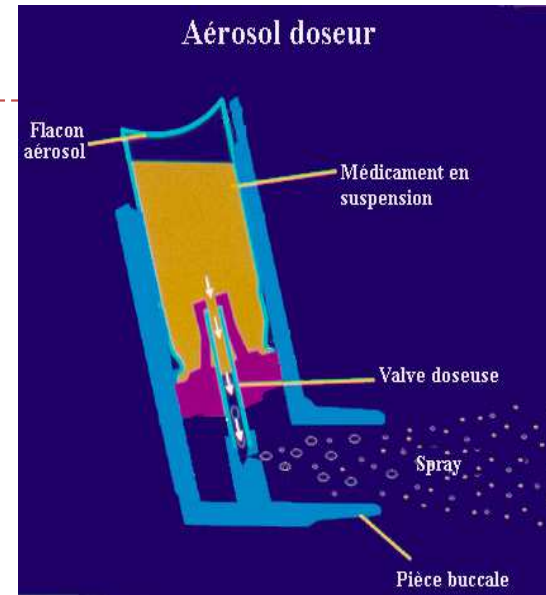
- ▶ Voie injectable (SC ou IV): urgences ou asthmes sévères
- ▶ Voie orale: biodisponibilité faible et variable (premier passage hépatique)
- ▶ Voie inhalée +++
  - ▶ Favorise l'action pulmonaire et limite l'action extra-pulmonaire
  - ▶ Trois procédés pour produire des particules en suspension
    - ▶ Les aérosols-doseurs (AD)
    - ▶ Les inhalateurs de poudre (IP)
    - ▶ Les appareils générateurs d'aérosols (nébulisations)



Agonistes  $\beta_2$  adrénergiques

## Aérosols -doseurs

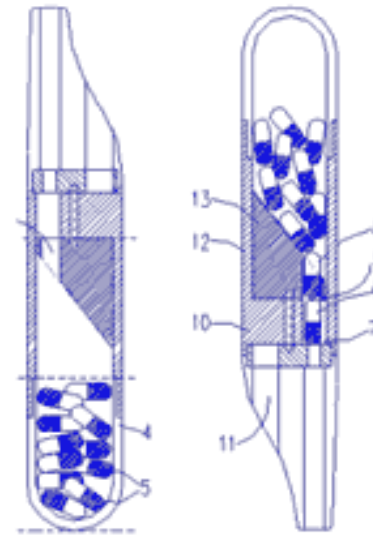
- ▶ Médicament en suspension dans un gaz propulseur inerte, sous forte pression
- ▶ Bonne coordination main-bouche-mouvement inspiratoire +++
  - ▶ Difficultés: chambre d'inhalation



Agonistes  $\beta_2$  adrénergiques

## Inhalateurs de poudre

- ▶ Aspirer lors d'un mouvement inspiratoire le médicament stocké sous forme de poudre (gélule ou disques)
- ▶ Facilité d'emploi +++



Agonistes  $\beta_2$  adrénergiques

## Appareils générateurs d'aérosols (nébuliseurs)

- ▶ Production d'aérosol obtenue par le passage d'un jet d'air (ou  $O_2$ ) comprimé dans la solution (solution pour nébulisation).
- ▶ Ne nécessitent pas la coopération du patient
- ▶ Durée: 10-15 min



# Chez l'enfant: adaptation des dispositifs

Age Group	Preferred Device	Alternate Device
Younger than 4 years	Pressurized metered-dose inhaler <i>plus</i> dedicated spacer with face mask	Nebulizer with face mask
4 – 6 years	Pressurized metered-dose inhaler <i>plus</i> dedicated spacer with mouthpiece	Nebulizer with mouthpiece
Older than 6 years	Dry powder inhaler, <i>or</i> breath-actuated pressurized metered-dose inhaler, <i>or</i> pressurized metered-dose inhaler with spacer and mouthpiece	Nebulizer with mouthpiece

*\*Based on efficacy of drug delivery, cost effectiveness, safety, ease of use and convenience.*



## Indications

---

- ▶ **Bêta 2 mimétiques d'action rapide et courte (SABAs)**
  - ▶ Traitement symptomatique de la crise d'asthme
  - ▶ Traitement symptomatique des exacerbations
  - ▶ Prévention de l'asthme d'effort
  - ▶ Test de réversibilité de l'obstruction bronchique (EFR)
  
- ▶ **Bêta 2 mimétiques d'action longue (LABAs)**
  - ▶ Traitement symptomatique continu de l'asthme *en association* avec un traitement anti-inflammatoire continu comme les corticoïdes inhalés
  - ▶ Prévention de l'asthme d'effort
  
- ▶ **Attention!:** en pas dépasser 12 bouffées par jour



## Effets indésirables

---

- ▶ Voie parentérale/orale >>> inhalée
- ▶ Effets liés à la stimulation des R.  $\beta_1$  et  $\beta_2$  extra-pulmonaires:
  - ▶ Effets cardiovasculaires:
    - ▶ tachycardie, palpitations, arythmie ->effet reflexe secondaire à la vasodilatation périphérique via R. $\beta_2$  + effet direct  $\beta_1$  cardiaques)
    - ▶ Hypotension
  - ▶ Tremblement, crampes des extrémités
    - ▶ présence des R.  $\beta_2$  au niveau du m. strié -> captation du potassium
  - ▶ Céphalées
  - ▶ Effets métaboliques à doses élevées: hyperglycémie chez le diabétique, hypo-K<sup>++</sup>...





## Effets indésirables et précautions d'emploi

Classe	Nature de l'effet indésirable	Gravité	Estimation de la fréquence
Bronchodilatateurs bêta-2 stimulants inhalé	tremblements des extrémités	Faible	Rare
	crampes musculaires	Faible	Rare
	palpitations et tachycardie sinusale	Faible	Rare
	céphalée	Faible	Rare
	bronchospasme paradoxal	grave	Exceptionnell
Bronchodilatateurs bêta-2 stimulants d'action brève injectable	tachycardie sinusale, troubles du rythme	potentiel très grave	Fréquent
	sueurs, céphalées, vomissements, vertiges	Faible	Rare
	tremblements des extrémités	Faible	Fréquent
	crampes musculaires, hypokaliémie	potentiel très grave	Rare
	augmentation de la glycémie	Faible	Exceptionnell
	érythème, allergie cutanée	Faible	

► Précautions:

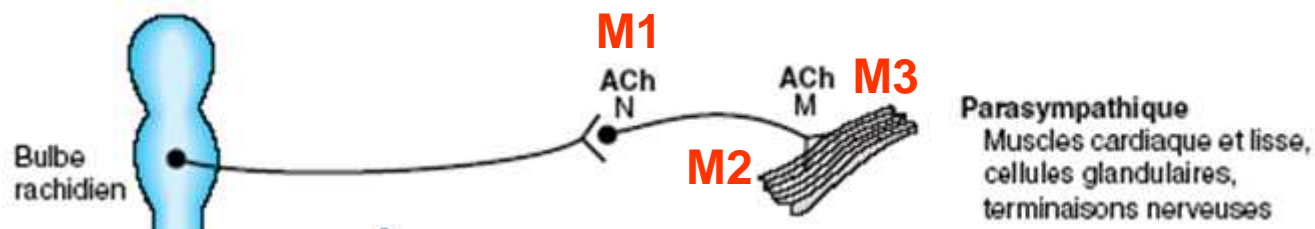
- ▶ Hyperthyroïdie
- ▶ Cardiomyopathie obstructive
- ▶ Troubles du rythme
- ▶ Coronaropathies
- ▶ HTA
- ▶ Diabète type I
- ▶ Infection bronchique et bronchorrhée abondante (inefficace)
- ▶ Sportifs



# **Bronchodilatateurs: Anticholinergiques**

Anticholinergiques

## Mécanisme d'action



- ▶ Agissent par action compétitive préférentielle au niveau des R. muscariniques du m. lisse bronchique
- ▶ Ils entraînent un effet parasympatholytique
- ▶ Les produits commercialisés voie inhalée:
  - ▶ **Courte durée d'action: Ipratropium (Atrovent®)**
    - ▶ antagoniste non spécifique M1, M2, M3
    - ▶ Asthme/BPCO
  - ▶ **Longue durée d'action: tiotropium (Spiriva®)**
    - ▶ antagoniste M3 longue durée d'action, antagoniste M2 courte durée d'action
    - ▶ BPCO



## Pharmacodynamie

---

- ▶ Bronchodilatation +++
- ▶ Action prédomine au niveau des bronches de gros calibre (> 2 mm)
- ▶ Leur effet bronchodilatateur est moins rapide et moins puissant que celui des  $\beta 2$  mimétiques par voie inhalée
- ▶ Asthme avec composante irritative importante: asthme d'effort
- ▶ Les sécrétions bronchiques en semblent pas modifiées de façon significative



## Indications – effets indésirables

---

▶ Indications:

- ▶ Disponibles en aérosol doseur et préparations pour nébulisations
- ▶ Traitement symptomatique de la crise d'asthme et des exacerbations **en complément** d'un  $\beta 2$  mimétique d'action rapide
  - ▶ crises sévères (ou intolérance aux  $\beta 2$  mimétiques)
- ▶ Ne pas dépasser 16 bouffées/jour
- ▶ Spécialité associant anticholinergique et  $\beta 2$  mimétique d'action rapide : Duovent<sup>®</sup> (prévention d'asthme d'effort)

▶ Effets indésirables:

- ▶ Sécheresse de la bouche, irritation pharyngée, toux, bronchospasme paradoxal.
- ▶ Effets systémiques peu importants: faible passage et pas de passage de la BHE



**Bronchodilatateurs:**  
Xanthines: Théophylline

## Mécanisme d'action - Pharmacodynamie - Pharmacocinétique

---

▶ Effets:

- ▶ Action relaxante sur le m. lisse bronchique par inhibition non spécifique des phosphodiesterases (4 et 5)
  - ▶ moins rapide et puissante que les  $\beta$ 2 mimétiques
- ▶ Activité anti-inflammatoire: inhibe la dégranulation des mastocytes
- ▶ SNC: psychostimulante, cardiovasculaires: inotrope +,...

▶ PK:

- ▶ Inactive par voie inhalée => voie orale ou injectable
- ▶ Biodisponibilité orale  $\approx$  100% mais variable pour formes LP (dosages)
- ▶ Métabolisme hépatique ++: risque de surdosage ou sous-dosage par interactions avec d'autres médicaments
- ▶ Marge thérapeutique étroite+++



## Indications – Effets indésirables

---

- ▶ Traitement de fond de 3<sup>ème</sup> ligne
- ▶ Asthme sévère (faible marge de sécurité)
- ▶ Effets indésirables:
  - ▶ dose-dépendants

Classe	Nature de l'effet indésirable	Gravité	fréquence
Théophylline et dérivés	céphalées, excitation, insomnie	Faible	Rare
	nausées, vomissements, douleurs épigastriques	Grave	Rare
	tachycardie, convulsions	Potentiel très grave	Rare

- ▶ Bon marché mais en pratique, exceptionnellement utilisée en France
- 





# Anti-inflammatoires: Corticostéroïdes

## Généralités

---

- ▶ = glucocorticoïdes
- ▶ Action prédomine:
  - ▶ Phase tardive de la réaction asthmatique: 6-8 heures après la provocation allergénique (ou un exercice physique)
  - ▶ Sur les processus physiopathologiques observés au cours de la phase de chronicité (inflammation, fibrose, hyperréactivité)

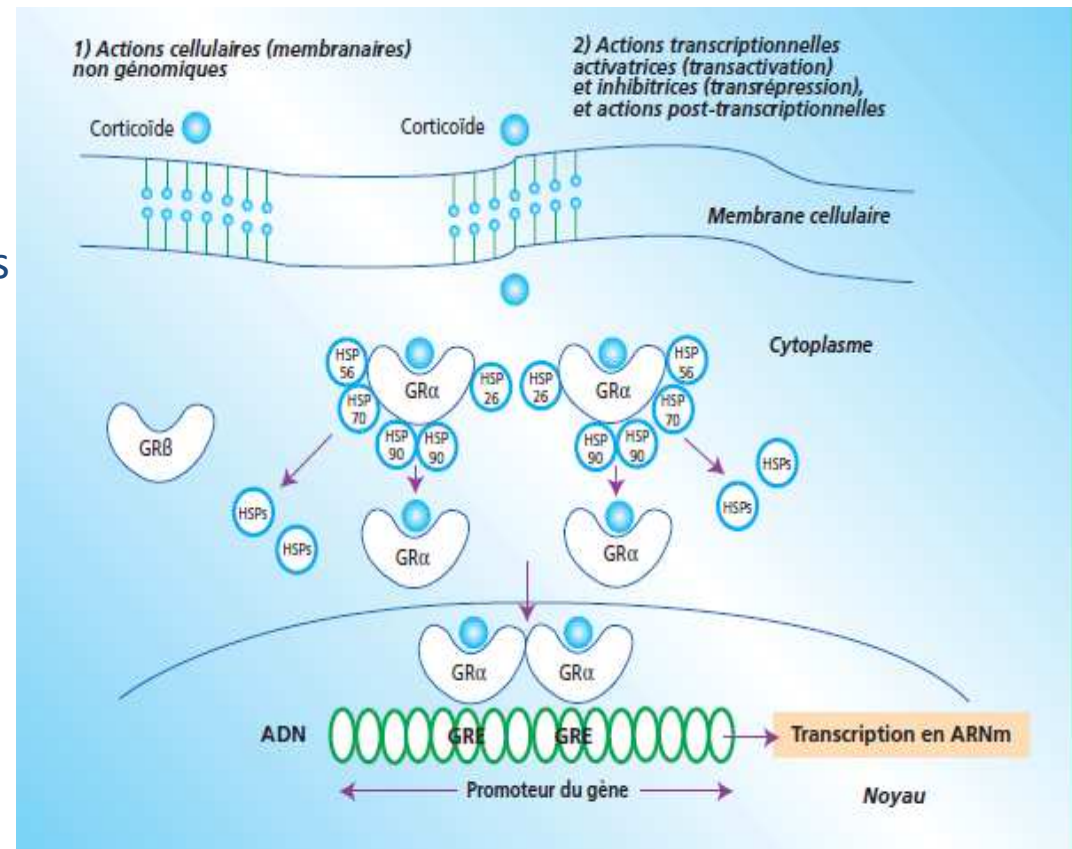


# Mécanisme d'action

- ▶ Effets multiples sur toutes les cellules impliquées dans les phénomènes inflammatoires (lymphocytes, PNE, PNN, macrophages...)

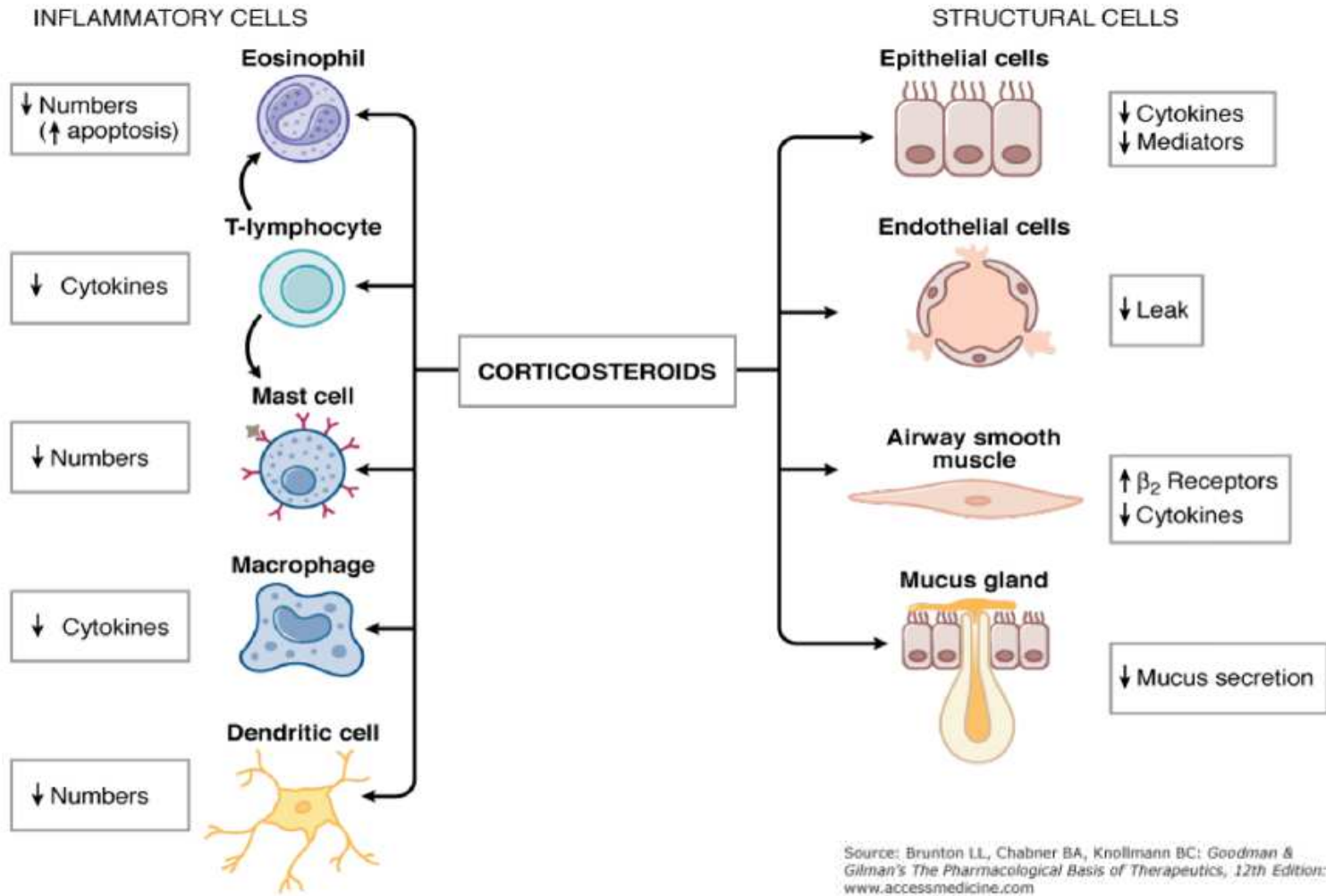
1. Action directe sur la transcription = transactivation  
Augmente la synthèse des facteurs anti-inflammatoires (IL10, lipocortine...)

2. Action indirecte sur la transcription = transrépression  
Diminution de la synthèse des protéines pro-inflammatoires (cytokines, rec. NK1, COX2...)



# Corticostéroïdes

## Mécanisme d'action



## formes galéniques

---

### Inhalés

- béclo­mé­ta­so­ne (Becotide® )
- budé­so­ni­de (Pulmicort®)
- fluti­ca­so­ne (Flixotide®)

*Formotérol + béclo­mé­thasone (Innovair ®)*

*Formotérol + budé­so­ni­de (Symbicort Turbuhaler ®)*

*Salmétérol + fluti­ca­so­ne (Seretide ®)*

### Voie orale

- Bé­ta­mé­thasone (Célestène ®)
- Dexa­mé­thasone (Dectancyl ®)
- Mé­thyl­prednisone (Medrol ®)
- Prednisolone (Solupred®)
- Prednisone (Cortancyl ®)

### Injectables

- bé­ta­mé­thasone
- dexa­mé­thasone
- mé­thyl­prednisone



## Indications

---

- ▶ Les corticostéroïdes inhalés -> traitement anti-inflammatoire de référence pour le traitement de fond de la maladie asthmatique+++
  - ▶ Effets retardé (> 1 semaine) et maximal après +s semaine de traitement
  - ▶ Prise au long cours à dose minimale +++
- ▶ Seuls ou en association avec les  $\beta_2$  stimulants de longue durée d'action
  - ▶ Seretide diskus<sup>®</sup>, Symbicort<sup>®</sup>
- ▶ Autres voies d'administration:
  - ▶ Voie injectable (IM, IV): urgences et asthmes sévères
  - ▶ Voie orale: exacerbations mal contrôlées par la voie inhalée (en cures courtes)



## Effets indésirables

Classe	Nature de l'effet indésirable	Gravité	Estimation de la fréquence
Corticoïdes inhalés	candidose oropharyngée	Faible	Fréquent
	gêne pharyngée	Faible	Rare
	dysphonie, raucité de la voix	Faible	Fréquent
	amaigrissement cutané, hématomes sous-cutanés	Faible	Rare
	dépression des fonctions surrénaliennes	Grave	Exceptionnel
	raréfaction du tissu osseux	Potentiel très grave	Exceptionnel

- ▶ Proportionnels à la dose administrée
- ▶ Retentissement sur l'axe hypothalamo-hypophysaire
  - ▶ limité par voie inhalée mais pas totalement exclu en particulier pour les fortes doses (freination de la croissance ?)
- ▶ Attention sportifs!
- ▶ Infection bronchique et bronchorrhée abondante (inefficace)



**Anti-inflammatoires:**  
Anti-leucotriènes



## Mécanisme d'action - Pharmacodynamie - Pharmacocinétique

---

- ▶ Lors des réactions immuno-allergiques, les leucotriènes induisent:
  - ▶ Bronchoconstriction
  - ▶ ↗ sécrétion du mucus
  - ▶ ↗ perméabilité vasculaire
  - ▶ Favorise le recrutement des PNE
  
- ▶ Antagoniste des R. aux leucotriènes (médiateurs produits par les mastocytes et les PNE)
  - ▶ Montelukast (Singulair®), comprimés à croquer (5 -10 mg)
  
- ▶ Absorption rapide, biodisponibilité 60%, métabolisé par le foie (interaction CYP3A4)



## Indications – effets indésirables

---

- ▶ Traitement de fond de l'asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par corticothérapie inhalée **et** chez qui les bêta-2-mimétiques administrés « à la demande » n'apportent pas un contrôle clinique suffisant de l'asthme
  - ▶ en association avec les corticoïdes inhalés
  - ▶ enfant > 6 ans
- ▶ Prévention de l'asthme d'effort

- ▶ Effets indésirables généralement rares et bénins

Classe	Nature de l'effet indésirable	Gravité	fréquence
Antileucotriènes	douleurs abdominales, nausées, vomissements	Faible	Rare
	sécheresse buccale, myalgies, arthralgies	Faible	Rare
	céphalées, cauchemars, insomnie, agitation	Faible	Rare
	œdème de Quincke, urticaire, prurit	Grave	Rare



**Anti-inflammatoires:**  
Cromones + autres

# Cromones

---

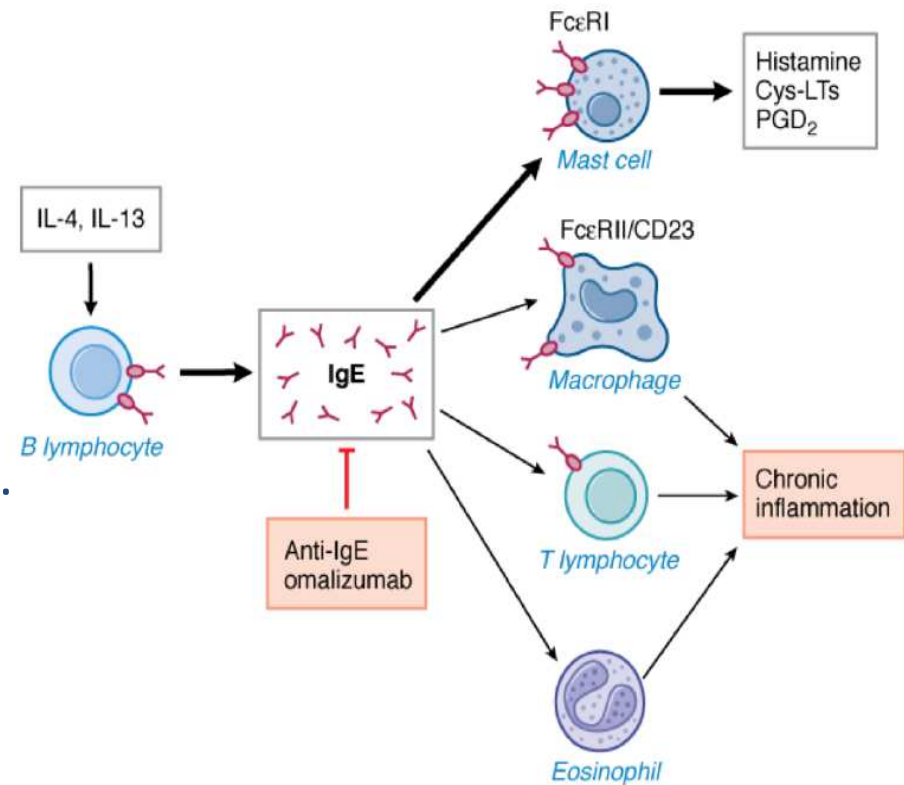
- ▶ Action:
  - ▶ 'stabilisant des mastocytes'
  - ▶ inhibition de la synthèse et de la libération des médiateurs de l'inflammation (bronchoconstricteurs, pro-inflammatoires, chimiotactiques)
- ▶ Indications:
  - ▶ Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant léger
  - ▶ Prévention de l'asthme d'effort
- ▶ Acide cromoglicique (Lomudal®) inhalé
- ▶ Effets indésirables:
  - ▶ Urticaire, irritation pharyngo-laryngée, sécheresse buccale
- ▶ En pratique: peu d'indications à l'heure actuelle, pas recommandé chez l'enfant



## Autres traitements

# Anticorps monoclonal anti-IgE circulants

- ▶ Biotechnologies -> Omalizumab (Xolair®)
- ▶ Anticorps monoclonal se fixant sélectivement aux IgE humaines
  - ▶ Réduction de la quantité d'IgE circulantes
  - ▶ Inhibition fixation des IgE sur le R. mastocytaire
  - ▶ Diminution de la libération d'histamine sous l'effet des allergènes



# Anticorps monoclonal anti-IgE circulants

---

## ▶ Administration

- ▶ par voie SC -> pic plasmatique 7 jours
- ▶ Nécessite 1-2 injections SC/mois -> élimination réticulo-endothéliale
- ▶ Premières injections en milieu hospitalier



- ▶ Prescription spécialiste, réservée aux asthmes allergiques non contrôlées malgré un traitement de fond de niveau élevé et bien conduit (enfant > 6 ans)



# Anticorps monoclonal anti-IL5

---

- ▶ Mérolizumab -> Nucala®
- ▶ Administration
  - ▶ par voie SC
  - ▶ Nécessite 1 injection SC/4 semaines
  - ▶ Premières injections en milieu hospitalier
- ▶ Prescription spécialiste, réservée aux adultes en traitement additionnel dans l'asthme réfractaire à éosinophiles





## Perspectives d'avenir

---

- ▶ Antagonistes des tachykinines (récepteurs NK2)
- ▶ Inhibiteurs sélectifs des phosphodiésterases III et IV
- ▶ ....



## **D. STRATEGIES THERAPEUTIQUES**

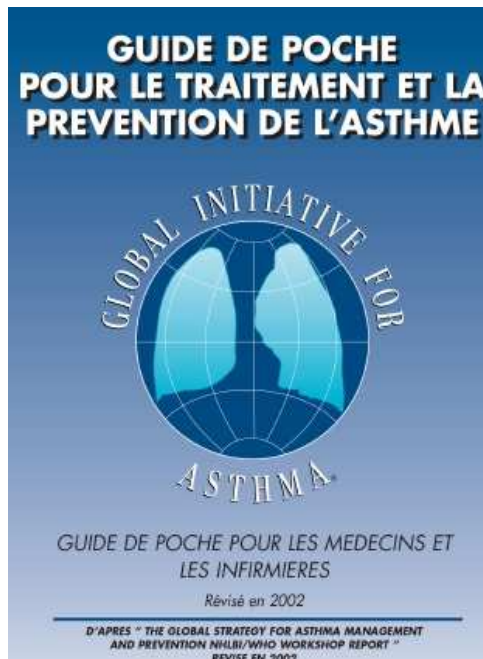
# Traitement de la crise

# Evaluer la gravité

Paramètre	Légère	Modérée	Sévère	Arrêt respiratoire imminent
Difficultés respiratoires	En marchant Peut s'allonger	En parlant Les pleurs des nourrissons sont souvent plus courts, difficulté pour s'alimenter Préfère être assis	Au repos Le nourrisson cesse de s'alimenter Est penché en avant	
Expression orale	Conversation	Phrases	Mots	Somnolent ou confus
Vigilance	Peut être agité	Généralement agité	Généralement agité	
Fréquence respiratoire	Augmentée	Augmentée	Souvent > 30/min.	

Guide des fréquences respiratoires associées à une détresse respiratoire chez les enfants éveillés

Age	Fréquence normale
< 2 mois	< 60/min
2 à 12 mois	< 50/min
1 à 5 years	< 40/min
6 à 8 years	< 30/min



Contraction des muscles accessoires et tirage sus-sternal	Non	Oui, habituellement	Oui, habituellement	Mouvements thoraco-abdominaux paradoxaux
Sibilants	Modérés, souvent en fin d'expiration seulement	Bruyants	Bruyants	Absence de sibilants
Pulsations/min.	< 100	100 à 120	> 120	Bradycardie

\* Guide des limites de fréquence normale du pouls chez l'enfant:

Nourrissons	2 à 12 mois	Fréquence normale < 160/min.
Précolaires	1 à 2 ans	Fréquence normale < 120/min.
Age scolaire	2 à 8 ans	Fréquence normale < 110/min

DEP après bronchodilatateur initial (% des valeurs prédites ou de la meilleure valeur personnelle)	> 80 %	60 à 80 % environ	< 60 % (100/min. chez l'adulte) ou réponse aux bronchodilatateurs < 2 heures	
PaO <sub>2</sub> (sous air)* et/ou Pa/CO <sub>2</sub> **	Normale Test non nécessaire habituellement  < 45 mm Hg	> 60 mm Hg  < 45 mm Hg	< 60 mm Hg  cyanose possible  > 45 mm Hg : Insuffisance respiratoire possible (voir le texte)	
SaO <sub>2</sub> % (sur air)*	> 95 %	91 à 95 %	< 90 %	

L'hypercapnie (hypoventilation) se développe plus facilement chez le jeune enfant que chez l'adulte et l'adolescent.

Last update 2015

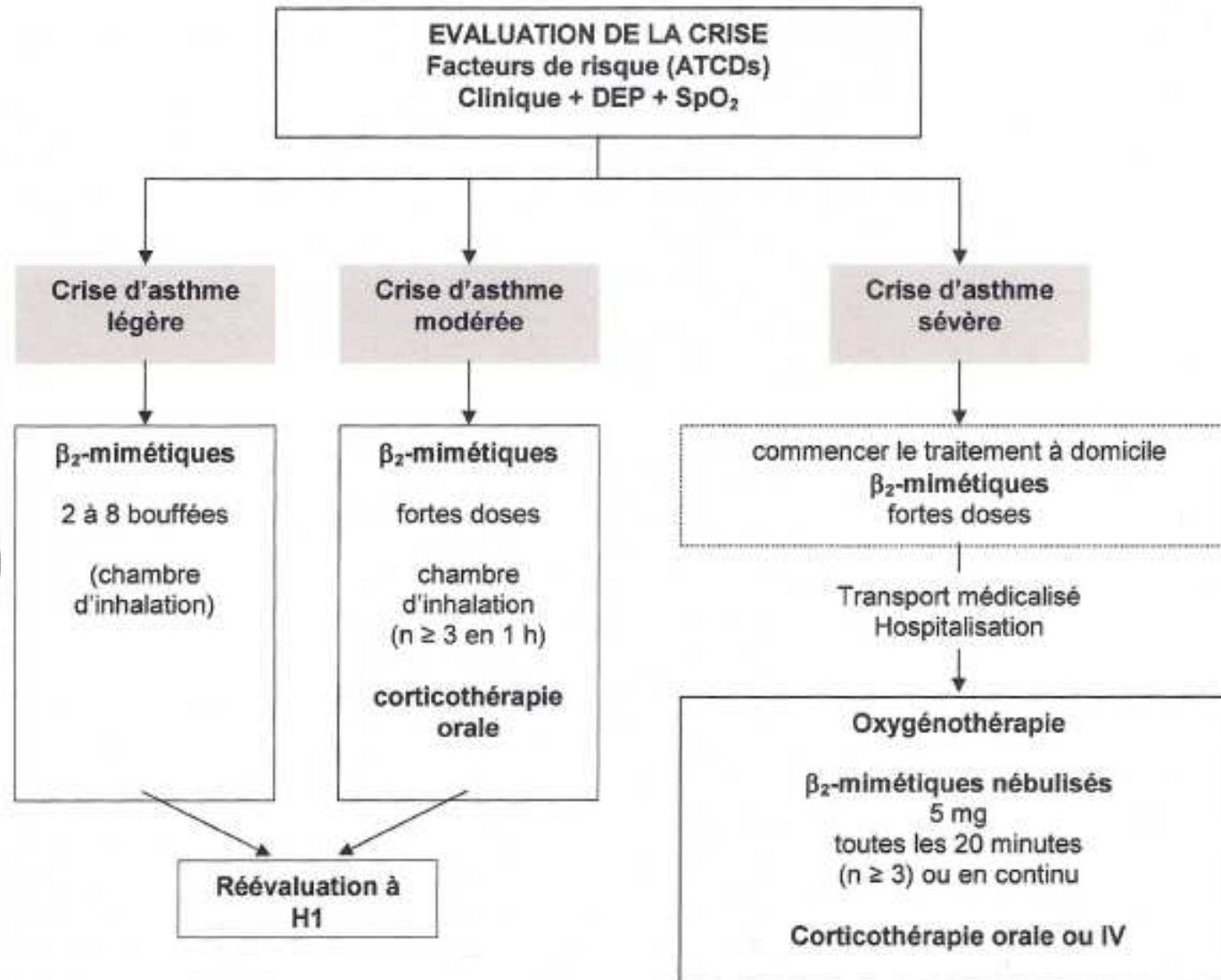
# Traitements

---

- ▶ Bronchodilatateurs:  $\beta$ 2 mimétiques à action rapide +++
  - ▶ Voie inhalée puis nébulisations puis voie injectable
- ▶ Anticholinergiques:
  - ▶ en alternance avec nébulisations de  $\beta$ 2 mimétiques
- ▶ Corticoïdes voie orale (systémique):
  - ▶ Délai d'action d'au moins 4 heures
  - ▶ Permettent d'éviter une rechute précoce de la crise



# Algorithme de la prise en charge initiale de la crise



Traitement de fond

# Les grands principes

---

1. Mettre en place un traitement de fond selon sévérité/contrôle de l'asthme
2. Evaluer le contrôle de l'asthme en fonction des paramètres cliniques et des données de l'EFR

3. Supprimer les facteurs d'aggravation

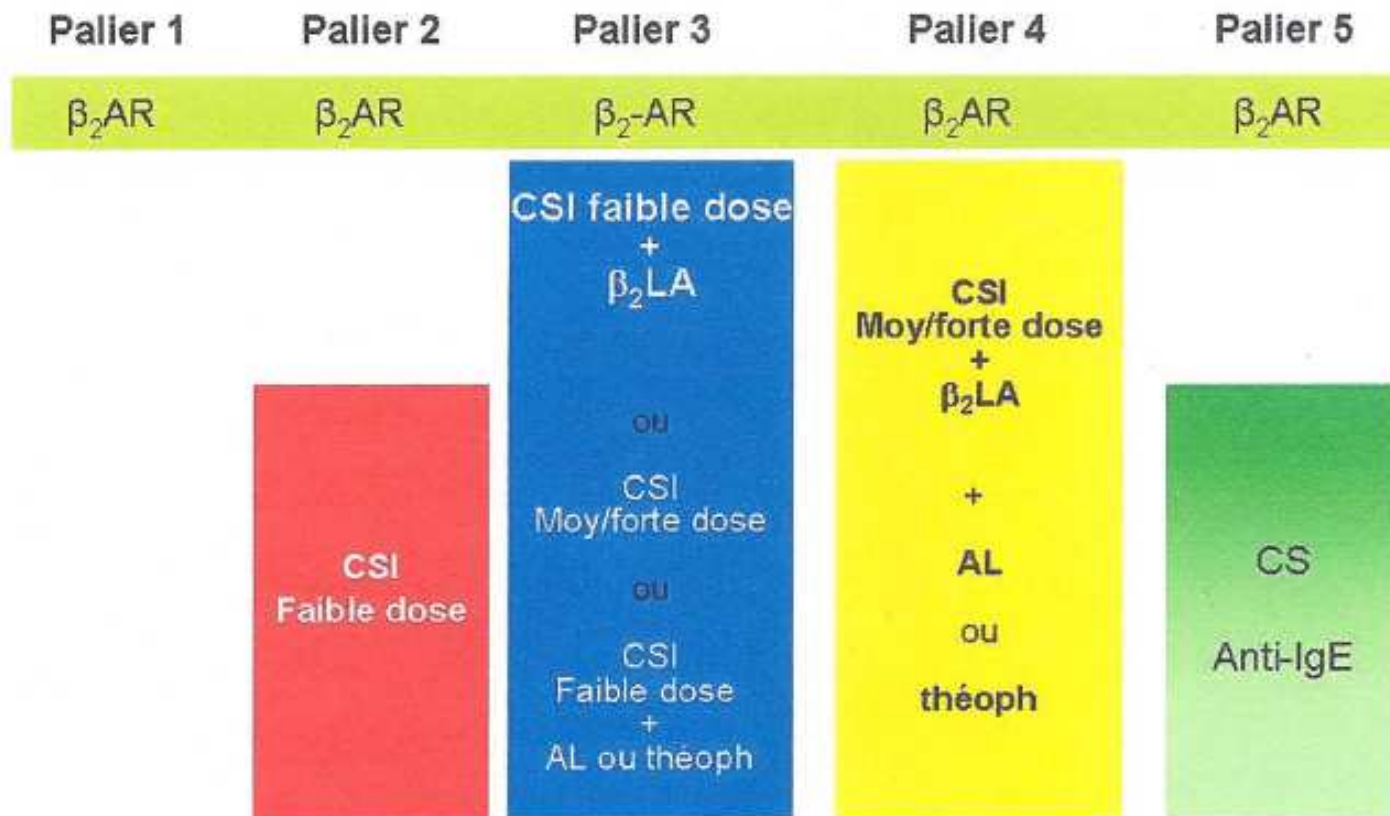


4. Privilégier les formes inhalées, en 1<sup>er</sup> lieu les **corticostéroïdes inhalés**
5. Réévaluer régulièrement l'efficacité clinique et l'évolution des EFR
6. En cas d'échec, avant de mettre en route une corticothérapie par voie générale prolongée, vérifier l'observance et la prise correcte des thérapeutiques inhalées





# 5 paliers de traitement



En fonction du niveau de contrôle, on augmente progressivement la pression thérapeutique. Les choix les plus efficace sont en caractère gras (CSI = corticostéroïde inhalé,  $\beta_2$ AR =  $\beta_2$ -agoniste d'action rapide;  $\beta_2$ LA =  $\beta_2$ -agoniste de longue durée d'action ; CS = corticostéroïde systémique)

# Traitement selon le contrôle de l'asthme

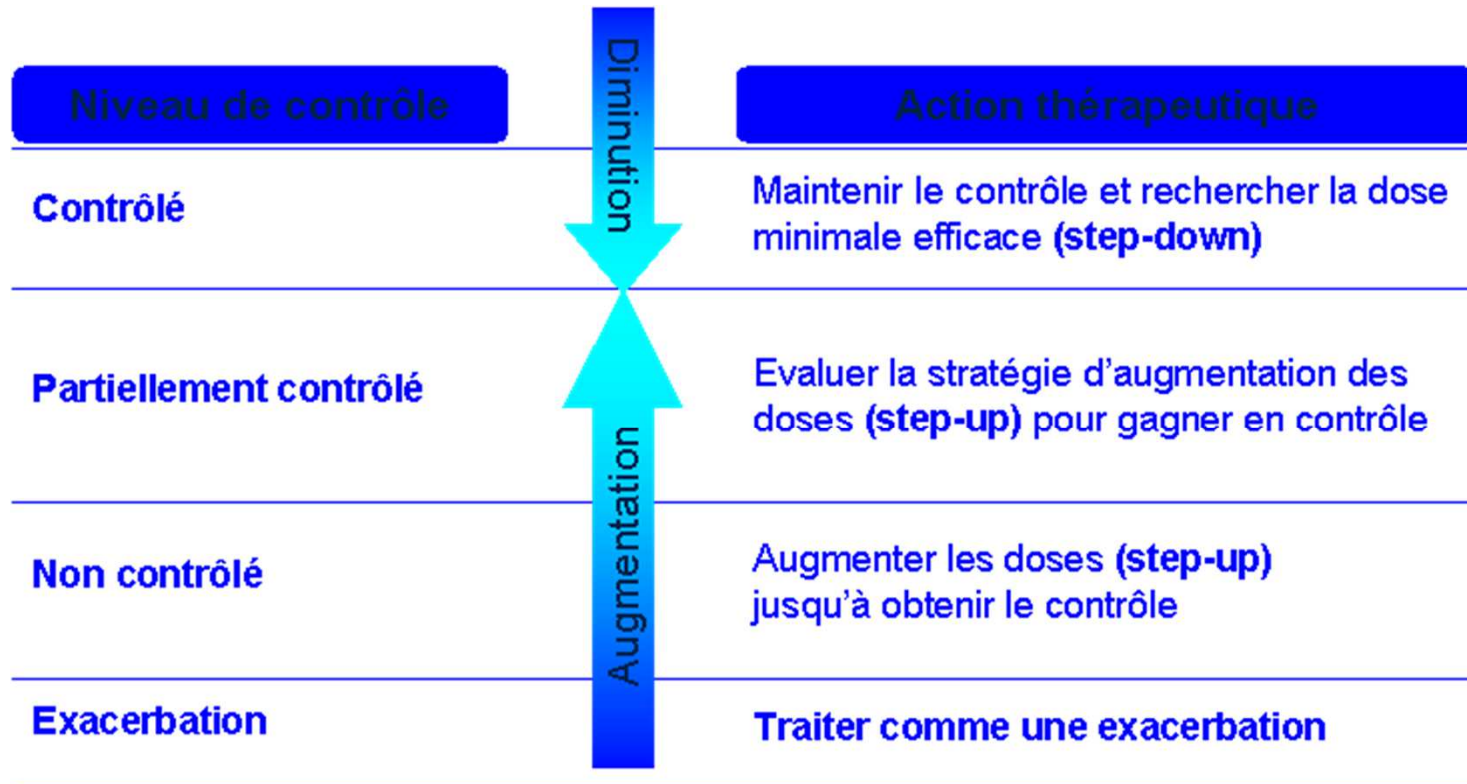
	<b>Contrôlé</b> (Tous les critères présents)	<b>Partiellement contrôlé</b> (Au moins un critère présent lors d'une même semaine)	<b>Non contrôlé</b>
<b>Symptômes</b>	Aucun ( $\leq 2$ /sem)	$> 2$ /sem	
<b>Limitation des activités</b>	Aucune	Au moins 1	
<b>Symptômes ou réveils nocturnes</b>	Aucuns	Au moins 1	Présence d'au moins 3 des critères présent dans l'asthme partiellement contrôlé sur une semaine
<b>Recours à un traitement des symptômes</b>	Aucun ( $\leq 2$ /sem)	$> 2$ /sem	
<b>Fonction pulmonaire (DEP ou VEMS)</b>	Normale	$< 80$ % de la valeur prédite ou mesurée	
<b>Exacerbation</b>	Aucune	$\geq 1$ /an	1/ semaine

(1) GINA 2006 NIH/NHLBI. Global INitiative for Asthma updated 2006 from NHLBI/WHO World Report Global Strategy for asthma management and prevention. Issued Nov 2006.



# Attitude thérapeutique

---



# Suivi du traitement et éducation

---

- ▶ Toute modification du traitement est évaluée à 3 mois (sauf si CS alors 1 mois)
- ▶ Si asthme stabilisé depuis au moins 3 mois: décroissance de la corticothérapie → déterminer la plus faible dose du traitement permettant de maintenir le contrôle de l'asthme
- ▶ Suivi DEP et EFR (au moins 1 fois par an)
- ▶ Consultations doivent intégrer une démarche éducative
  - ▶ La mauvaise utilisation des dispositifs d'inhalation est une des 1<sup>ères</sup> causes du mauvais contrôle de l'asthme!



# ***QUESTIONS ?***

---

