

sous-module : Pathologies pulmonaires

**PHARMACOLOGIE DES MEDICAMENTS
DES MALADIES PULMONAIRES OBSTRUCTIVES :
*Asthme et BPCO***

Pr. V. LEBLAIS-ANDUJAR

veronique.leblais@universite-paris-saclay.fr

1- Les bronchodilatateurs

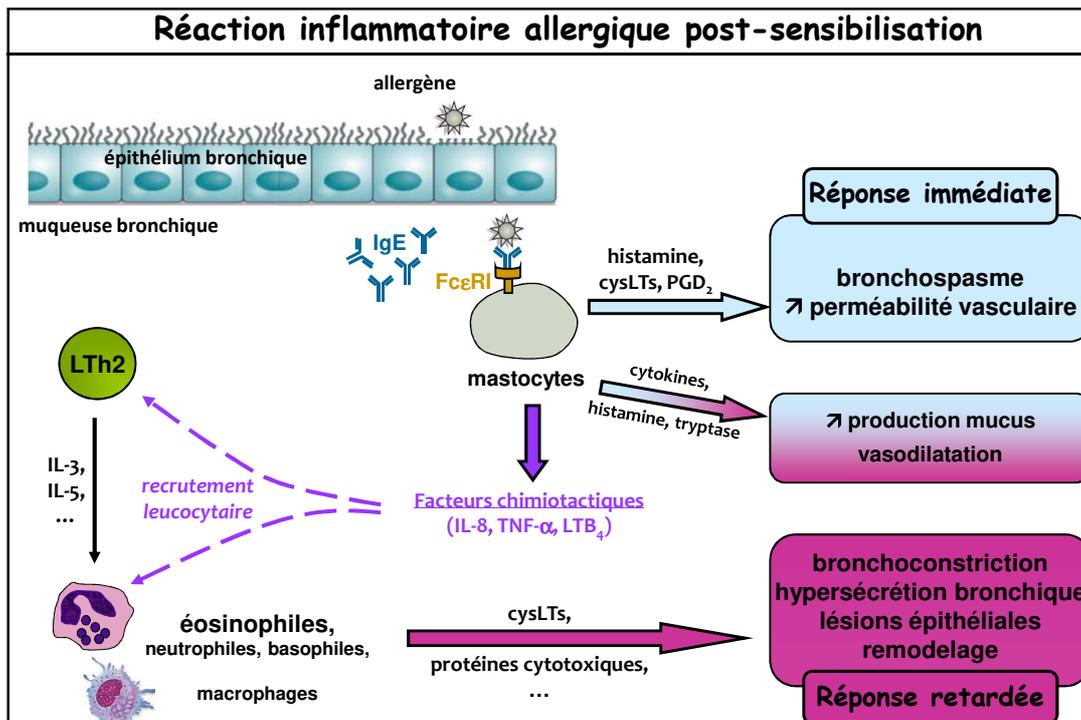
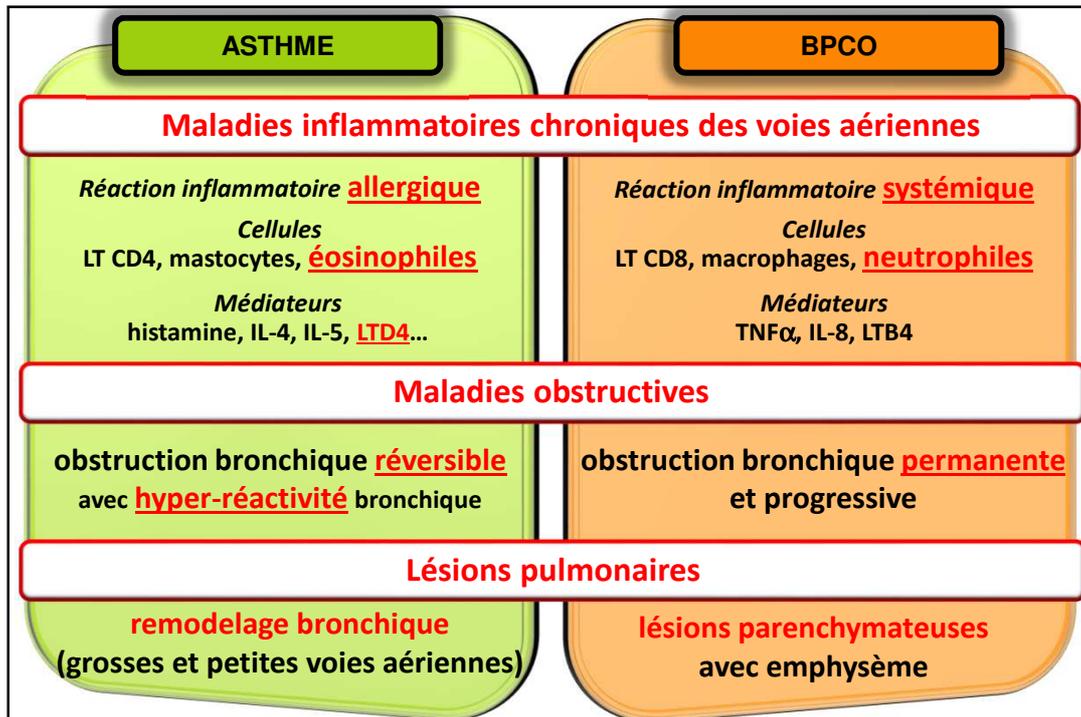
- 1-1 Les agonistes des récepteurs β_2 -adrénergiques
- 1-2 Les antagonistes des récepteurs muscariniques
- 1-3 Les bases xanthiques : théophylline

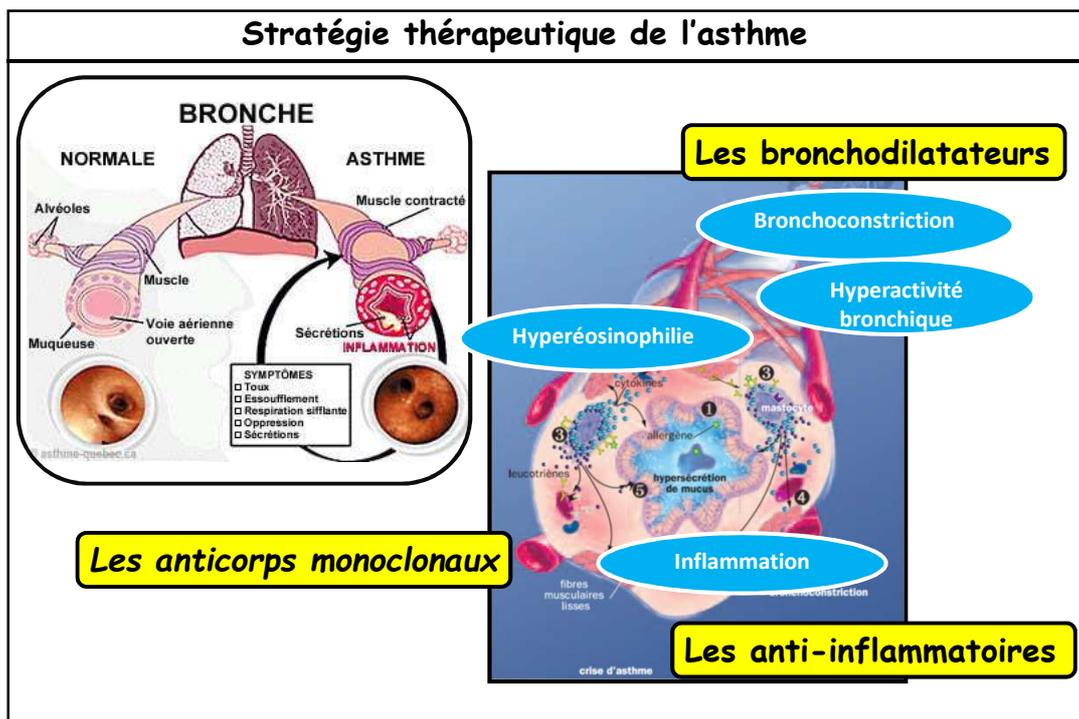
2- Les anti-inflammatoires

- 2-1 Les glucocorticoïdes
- 2-2 Le montélukast : antagoniste des récepteurs aux leucotriènes

3- Les anticorps monoclonaux indiqués dans l'asthme

- 3-1 L'omalizumab : anticorps monoclonal anti-IgE
- 3-2 Le mépilizumab : anticorps monoclonal anti-IL5
- 3-3 Anticorps ciblant les voies de l'IL4 et l'IL13 : le dupilimab
- 3-4 Anticorps ciblant la TSLP : le tézépélumab





Classification de la sévérité de l'asthme (avant traitement)

Grade	Symptômes	Symptômes nocturnes	EFR (DEP ou VEMS, % des valeurs prédites)
1 intermittent	< 1 fois/semaine crises brèves	≤ 2 fois/mois	≥ 80% variabilité < 20%
2 persistant léger	> 1 fois/semaine mais < 1 fois/jour crises affectant l'activité	> 2 fois/mois	≥ 80% variabilité < 20-30%
3 persistant modéré	quotidiens	> 1 fois/semaine	60 à 80% variabilité > 30%
4 persistant sévère	quotidiens crises fréquentes activités physiques limitées	fréquents	≤ 60 % variabilité > 30%

Propriétés pharmacologiques des agonistes β_2 -adrénergiques

« agonistes sélectifs des récepteurs β_2 -adrénergiques »
(affinité R. $\beta_2 > R. \beta_1$)

cf. UE12, UE18

- effet bronchodilatateur direct
- inhibition de la dégranulation des mastocytes
- diminution de la perméabilité vasculaire
- augmentation de la clairance mucociliaire ?

agoniste β_2

relaxation

bronchodilatation

AC : adénylate cyclase ; MLCK : kinase des chaînes légères de la myosine ; PDE : phosphodiestérase ; PKA : protéine kinase A

Propriétés pharmacologiques différentielles des agonistes β_2 -adrénergiques

action rapide et brève

fénotérol, salbutamol, terbutaline

action prolongée

bambutérol, formotérol, indacatérol, olodaterol, salmétérol

LABA « long-acting β_2 -agonist » ou BDLA

	Affinity for β_2 -receptor (K_i) (nM)	Efficacy at β_2 -adrenoceptors (relative to isoprenaline as 100%)	Potency at β_2 -adrenoceptors (relative to isoprenaline)	Selectivity ratio ($\beta_2 : \beta_1$ receptors)	Approximate onset of action (min)	Approximate duration of action
Isoprenaline	200	(100)	(1.0)	1:1	2-5	<20 min
Salbutamol	2500	86	0.55	1:1375	2-3	4-6 h
Fenoterol	—	100	—	1:120	2-4	4-6 h
Terbutaline	—	65-85	—	—	2-4	4-6 h
Salmeterol	53	63	8.5	1:85 000	30	> 12 h
Formoterol	76	100	20.0	1:120	2-3	> 12 h

D'après Sears et Lötvall (2005) *Respir Med.* 99

Olodaterol 0.1

1:220

> 24h

Propriétés pharmacologiques différentielles des agonistes β_2 -adrénergiques

action rapide et brève

adrénaline

action prolongée

- lipophilie élevée
- affinité supérieure
- cinétique de dissociation lente

salbutamol

HOCH₂-

HOCH₂-

-C(CH₃)₃

-(CH₂)₆-O-(CH₂)₄-

salmétérol

Salbutamol
Hydrophilic
Short duration
Fast onset

Formoterol
Intermediate
Long duration
Fast onset

Salmeterol
Lipophilic
Long duration
Slow onset

D'après Sears et Lötval (2005) *Respir Med.* 99

Indications des agonistes β_2 -adrénergiques d'action brève (1)

➤ **Voie inhalée** : indications variables selon les médicaments/formes galéniques

- ◆ **traitement symptomatique de la crise d'asthme et des exacerbations**
dès les premiers symptômes (inhaler 1 à 2 bouffées, renouveler si nécessaire qq min plus tard)
- ◆ **prévention de l'asthme d'effort ou par exposition aux allergènes**
(inhaler 1 à 2 bouffées 15 min avant l'exercice)
- ◆ **traitement symptomatique de l'asthme aigu grave** (voie inhalée par nébulisation)
- ◆ **traitement continu de la BPCO de l'adulte**
(inhaler 2 bouffées 2 à 4 fois par jour, réparties régulièrement dans la journée)
- ◆ **test de réversibilité de l'obstruction bronchique (EFR)**

- effet en 2-3 min, persistant 4 à 6 h
- médicaments les + prescrits pour le traitement de la crise

Cf. cours V Savoldelli

Systèmes d'inhalation

1- Aérosols-doseurs pressurisés

- suspension-solution
- nécessite coordination main-poumon sauf pour les systèmes autodéclenchés ou lors de l'utilisation d'une chambre d'inhalation

2- Inhalateurs de poudre

- administration déclenchée par inspiration

3- Nébuliseurs

- solution mise en aérosol par générateur pneumatique ou à ultrasons

1- suspension pour inhalation : salbutamol
(Airomir Autohaler®, Ventoline®, Gé.)

1- solution pour inhalation : fénotérol + ipratropium
(Bronchodual®)

2- poudre pour inhalation : salbutamol (Ventilastin Novolizer®),
terbutaline (Bricanyl Turbuhaler®)

3- solution pour inhalation par nébuliseur :
salbutamol (Ventoline®, Gé.), **terbutaline** (Bricanyl®, Gé.)

Gé : génériques

Indication des agonistes β_2 -adrénergiques d'action brève (2)

➤ **Voie parentérale systémique** : **asthme aigu grave**

salbutamol : Ventoline[®], solution perfusion IV ; Salbumol Fort[®], solution injection SC

terbutaline : Bricanyl[®], solution injectable SC, perfusion IV

rmq : indication des solutions pour perfusion en obstétrique (menace d'accouchement prématuré...)

Indication des agonistes β_2 -adrénergiques d'action prolongée

➤ **Voie inhalée** : indications variables selon les médicaments/formes galéniques

- ◆ **traitement de fond de l'asthme** *palier 3 du traitement*
 - chez des patients nécessitant des prises quotidiennes d'agonistes β_2 à action rapide et de courte durée,
 - et/ou en cas de symptômes nocturnes,
 - en association avec un traitement anti-inflammatoire continu comme les corticoïdes inhalés

(1 à 2 inhalations 2 fois/j)

- ◆ **Traitement continu de la BPCO**
(1 à 2 inhalations 2 fois/j, sauf pour indacatérol : 1 inhalation 1 fois/jour)

- ◆ **traitement préventif de l'asthme induit par l'effort**
(1 à 2 inhalations 15 à 30 min pour formotérol ou 30 à 60 min pour salmétérol avant l'effort)

- effet rapide (formotérol et indacatérol) ou retardé (salmétérol après 15 min)
mais de longue durée (12h voire 24h avec indacatérol)
- traitement continu de fond

- 1 - solution pour inhalation (flacon pressurisé) : **formotérol** (Formoair[®], Atimos[®])
 - 1 - suspension pour inhalation (flacon pressurisé) : **salmétérol** (Sérévent[®])
 - 2 - poudre pour inhalation *: **formotérol** (Foradil[®] en gél., Asmelor Novolizer[®] en cartouches), **salmétérol** (Sérévent Diskus[®] plaquette), **indacatérol** (Onbrez Breezhaler[®] en gél.[§])
- * spécialités adaptées si mauvaise synchronisation main/poumon; [§]indiqué dans BPCO uniquement

Indication des agonistes β_2 -adrénergiques par voie orale

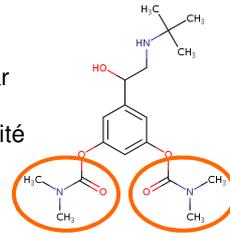
➤ Voie orale : traitement de fond de l'asthme et de la BPCO
palier 3 du traitement

- chez des patients nécessitant des prises quotidiennes d'agonistes β_2 à action rapide et de courte durée,
- et/ou en cas de symptômes nocturnes,
- en association avec un traitement anti-inflammatoire continu comme les corticoïdes inhalés

□ **bambutérol** (Oxeol[®], cps)

- pro-drogue :
- métabolisé en terbutaline suite à l'hydrolyse lente par cholinestérases plasmatiques
 - effet de 1^{er} passage gastrointestinal et hépatique limité
 - durée d'action de 24h

1 cp / jour au coucher



Bambutérol =
 Terbutaline **bisdiméthylcarbamate**

Effets indésirables et contre-indications des agonistes β_2 -adrénergiques

➤ Effets indésirables

- **tremblements des extrémités** (*assez fréquent par voie inhalée*)
- vasodilatation et tachycardie réflexe
- arythmies cardiaques (extrasystoles, fibrillations)
- vertiges, agitation, céphalées, troubles du sommeil
- hyperglycémie
- hypokaliémie responsable de crampes musculaires, troubles du rythme et risque de torsade de pointe
- phénomène de tolérance, lors d'un traitement au long cours
- **par voie inhalée** : toux, douleur oropharyngée

➤ Contre-indications pour formes injectables et orales

- infarctus du myocarde aigu, angor instable, insuffisance coronarienne sévère

➤ Interactions médicamenteuses

- antagonistes β -adrénergiques
- anesthésiques volatiles halogénés

Propriétés pharmacologiques des antagonistes muscariniques

cf. UE12, UE18

« antagonistes non sélectifs des récepteurs muscariniques »

□ effet bronchodilatateur direct

cellule musculaire lisse bronchique

antagoniste muscarinique

ACh

R. muscarinique M3

Gq

PLC

PIP2

IP₃, DAG

Ca²⁺

MLCK

relaxation

bronchodilatation

AC : adénylate cyclase ; MLCK : kinase des chaînes légères de la myosine ; PDE : phosphodiesterase ; PKA : protéine kinase A

□ diminution de la sécrétion de mucus

Utilisation des antagonistes muscariniques par voie inhalée (1)

indications variables selon les médicaments/formes galéniques

□ IPRATROPIUM BROMURE

- effet en 2-3 min, persistant 4 à 6 h de « **courte durée d'action** »

- effet bronchodilatateur moins puissant que celui des agonistes β_2

1 - solution pour inhalation en flacon pressurisé (Atrovent®)

- **traitement symptomatique de la crise d'asthme**
(inhaler 1 à 2 bouffées, renouveler si nécessaire qq min plus tard)
- **traitement continu de la BPCO chez l'adulte**
(inhaler 2 bouffées 2 à 4 fois par jour, réparties régulièrement dans la journée)

en association avec agoniste β_2 à action rapide

association fixe **fénotérol + ipratropium** (Bronchodual®), *solution pour inhalation*
Cf indications fénotérol

3 - solution pour inhalation par nébuliseur (Atrovent®, Gé.)

- **traitement symptomatique de l'asthme aigu grave chez l'enfant et l'adulte**
- **traitement symptomatique des poussées aiguës de BPCO chez l'adulte**

Utilisation des antagonistes muscariniques par voie inhalée (2)

❑ **TIOTROPIUM BROMURE**

- 2 - poudre pour inhalation en gél. (Spiriva®)
- 1 - solution pour inhalation (Spiriva Respimat®)

❑ **GLYCOPYRRONIUM BROMURE**

- 2 - poudre pour inhalation en gél. (Seebri Breezhaler®)
- 2 - association fixe **indacatérol + glycopyrronium** (Ultibro Breezhaler®), poudre pour inhalation en gél.

❑ **UMECLIDIINIUM BROMURE**

- 2 - poudre pour inhalation en récipient unidose (Incruse Ellipta®)

- délai d'action de 15 à 30 min, persistant 24 h de « longue durée d'action »

traitement continu de la BPCO chez l'adulte
(1 dose ou 2 bouffées en 1 prise/jour)

Spiriva Respimat® : traitement de fond bronchodilatateur additionnel de l'asthme sévère
Extension indication 2019 palier 4 du traitement

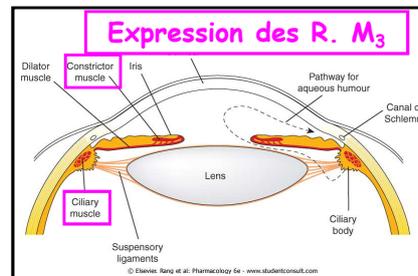
Effets indésirables des antagonistes muscariniques

➤ **Effets indésirables**

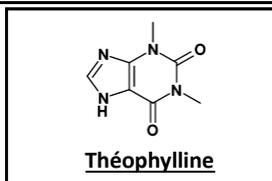
- **sécheresse buccale** (le + fréquent)
- infection respiratoire haute, rhinopharyngite, sinusite
- infection urinaire
- insomnie, céphalées
- tachycardie, fibrillation auriculaire (peu fréquent par voie inhalée)

➤ **Précautions d'emploi**

- glaucome à angle fermé
- hypertrophie de la prostate
- trouble du rythme cardiaque
- insuffisance rénale modérée à sévère



Propriétés pharmacologiques des bases xanthiques



Propriétés pharmacologiques multiples :

➤ **antagoniste des R. à l'adénosine**

- limite l'effet contractant de l'adénosine sur la CML bronchique

⇒ **effet bronchodilatateur**

- s'oppose à la libération d'histamine par mastocytes

⇒ **effet anti-inflammatoire**

➤ **inhibiteur non sélectif des PDE3 et 4**

⇒ ↗ [AMPC] intracellulaire dans la CML bronchique et effet bronchodilatateur

➤ **activateur d'histone désacétylase**

⇒ modulation de la transcription de gènes inflammatoires

Indications de la Théophylline

➤ **Voie orale** : traitement de fond de l'asthme persistant et de la BPCO
palier 3 du traitement

❑ **Théophylline** : - formes orales LP (Dilatrane®, gél. LP, Tédralan®, gél. LP)
- plusieurs dosages : 50, 100, 200, 300 mg
(2 prises par jour)

Bronchodilatateur de 2nde intention chez les patients non contrôlés

Caractéristiques pharmacocinétiques de la Théophylline

métabolisme hépatique à 90% (CYP1A2) et
grande variabilité inter-individuelle de $t_{1/2}$ vie plasmatique

- $t_{1/2}$ vie \nearrow par l'alcool, insuffisance hépato-cellulaire sévère, insuffisance respiratoire, régime riche en hydrates de C, défaillance cardiaque aiguë, nouveau-né
- $t_{1/2}$ vie \searrow chez le fumeur, l'enfant (1 à 16 ans), régime riche en protides

+ marge thérapeutique étroite



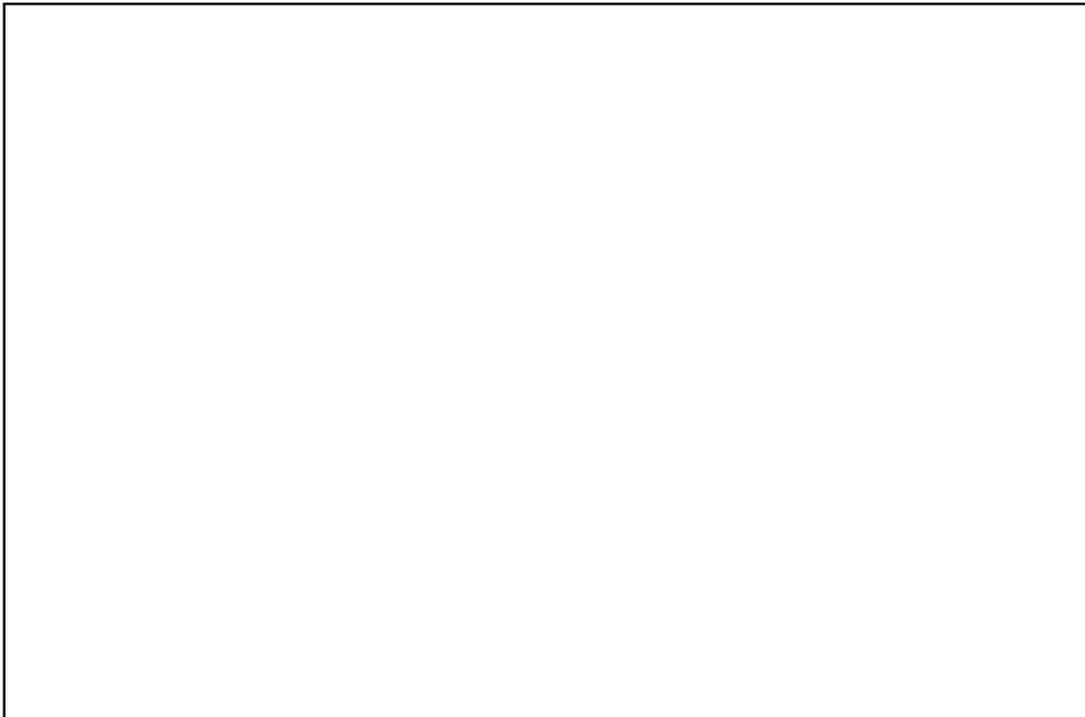
adaptation posologique individuelle
 selon efficacité/effets indésirables/taux plasmatiques (CE = 8 à 20 $\mu\text{g/ml}$; CT = 20 $\mu\text{g/ml}$)

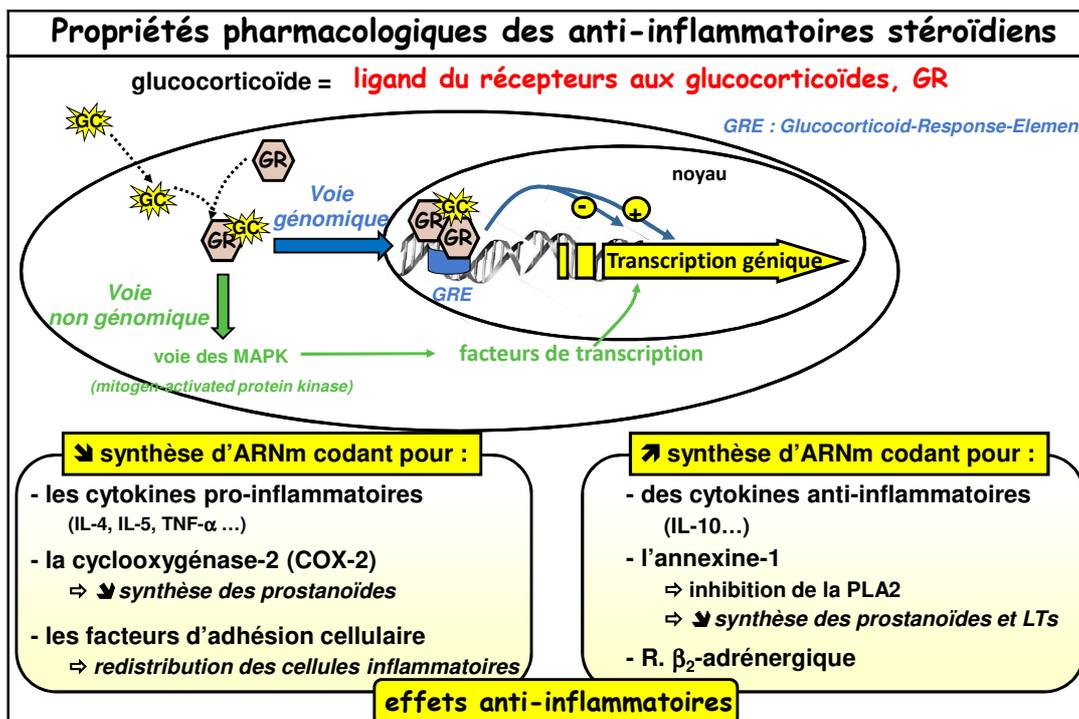
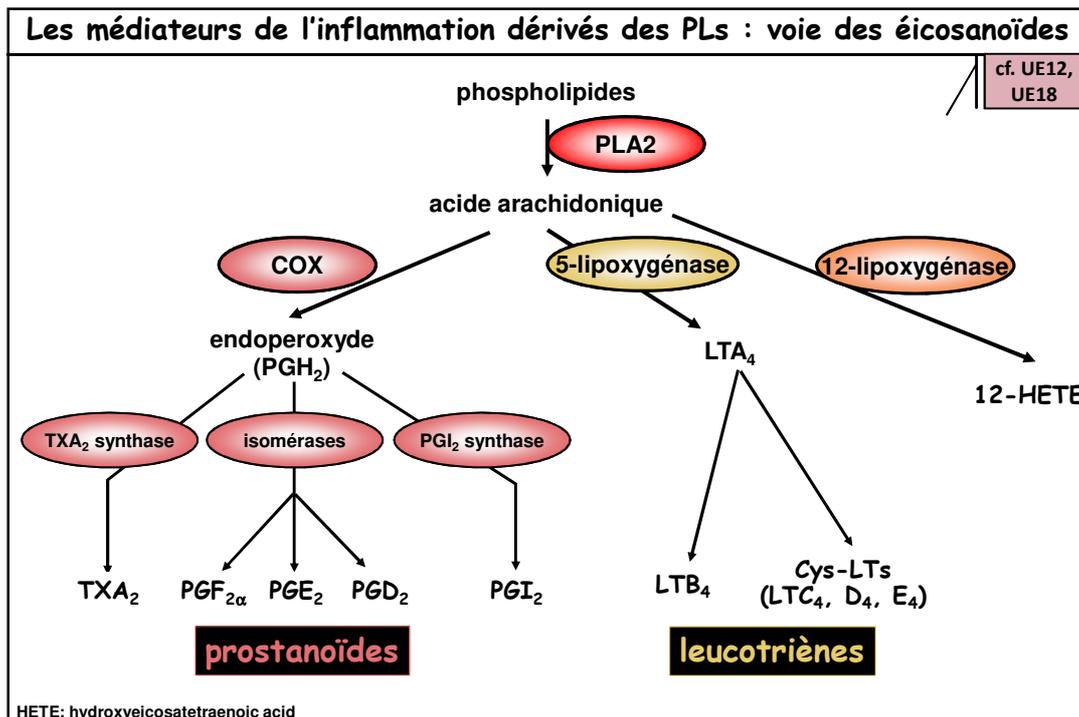
posologie initiale modérée pour éprouver la tolérance, puis adaptée progressivement par paliers
 de 2 mg/kg/j de 3 j - posologie typique : 7 à 12 mg/kg/j en 2 prises

Effets indésirables de la Théophylline

- troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs épigastriques
- troubles neuropsychiques : insomnie, excitation, céphalées, convulsions (à haute dose)
- troubles cardiaques : tachycardie
- effets diurétiques
- hypokaliémie
- affections du système immunitaire : urticaire, œdème de Quincke.

Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses de la Théophylline		
<p>> Précautions d'emploi</p> <ul style="list-style-type: none"> - enfant - IC aiguë, hypertrophie cardiaque, insuffisance coronarienne, tachyarythmie - obésité - dysthyroïdie - insuffisance hépatique - épilepsie - fièvre prolongée (> 24h, >38°C) en particulier chez le jeune enfant 		
<p>> Interactions médicamenteuses</p>		
	inhibiteurs enzymatiques	inducteurs enzymatiques
Contre-indiquées	énoxacine	millepertuis
Déconseillées	érythromycine	
Précautions d'emploi	cimétidine, fluconazole, ciprofloxacine, norfloxacine, fluvoxamine, méxilétine, ritonavir, pentoxifylline, allopurinol, tiabendazole, stiripentol	carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine





Utilisation des glucocorticoïdes (1)

➤ **Voie inhalée :** béclométasone, budésonide, ciclésonide, mométasone, propionate de fluticasone

- ◆ **traitement de fond de l'asthme persistant chez l'adulte** *à partir du palier 2 du traitement*
- ◆ **traitement de fond de l'asthme persistant sévère de l'enfant** (voie inhalée par nébulisation)
- ◆ **BPCO en seconde intention, en association avec bronchodilatateurs, si persistance de symptômes**

- réponse très variable d'un individu à l'autre
- augmentation des doses avec sévérité de l'asthme
- 2 doses quotidiennes

- 1 - *solution pour inhalation* : béclométasone (Beclojet[®], Béclospray[®], Becotide[®], Qvar spray[®], Qvar Autohaler[®], Gé), ciclésonide (Alvesco[®])
- 1 - *suspension pour inhalation* : béclométasone (Beclone[®]), propionate de fluticasone (Flixotide[®])
- 2 - *poudre pour inhalation* : béclométasone (Bemedrex Easyhaler[®], Miflasone[®] *Gél*), budésonide (Pulmicort Turbuhaler[®], Novopulm Novolizer[®], Miflonil[®] *Gél*), mométasone (Asmanex Twisthaler[®]), propionate de fluticasone (Flixotide Diskus[®])
- 3 - *suspension pour inhalation par nébuliseur* : béclométasone (Beclospin[®]), budésonide (Pulmicort[®], Gé)

Utilisation des glucocorticoïdes (2)

➤ **Voie orale :** bétaméthasone, dexaméthasone, méthylprednisolone, prednisone, prednisolone

- ◆ **traitement de l'asthme persistant sévère à très sévère, en cure courte**, en cas d'échec du traitement par voie inhalée à forte dose *palier 4-5 du traitement*
- ◆ **exacerbation d'asthme (asthme aigu grave)**

- 1 prise le matin (+ 1 le soir si forte dose) au cours du repas
- diminution des doses par paliers

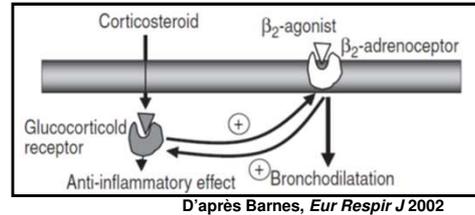
- *Solution buvable* : bétaméthasone (Célestène[®], Gé), prednisolone (Solupred[®])
- *Cps sécables* : dexaméthasone (Dectancy[®]), méthylprednisolone (Médrol[®]), prednisone (Cortancy[®], Gé)
- *Cps dispersibles sec* : bétaméthasone (Célestène[®], Gé)
- *Cps effervescentes/ Cps orodispersibles* : prednisolone (Solupred[®], Gé)

Associations : agoniste β_2 -AR d'action prolongée + glucocorticoïde

➤ **Intérêt :**

- effets complémentaires sur la physiopathologie de l'asthme
- interactions entre corticoïdes et agonistes β_2 -adrénergiques

⇒ limiter l'escalade de dose



➤ **Indications (selon spécialités) :**

- ◆ **asthme persistant modéré et sévère non contrôlé par corticoïde inhalé** (associer un agoniste β_2 -AR d'action prolongée au corticoïde)
- ◆ **traitement symptomatique de la BPCO sévère à très sévère** avec VEMS < 50%, antécédents d'exacerbations répétées, symptômes significatifs malgré traitement bronchodilatateur continu. Utilisation d'une association fixe

Associations fixes agonistes β_2 -AR d'action prolongée + glucocorticoïdes

fluticasone

- + **formotérol** - suspension pour inhalation (Flutiform®)
- + **salmétérol** - suspension pour inhalation (Séretide®)
- poudre pour inhalation (Séretide Diskus®)
- + **vilantérol** - poudre pour inhalation (Relvar Ellipta®)

béclométasone

- + **formotérol** - solution pour inhalation (Formodual®, Innovair®)
- poudre pour inhalation (Innovair Nexthaler®)

budésonide

- + **formotérol** - poudre pour inhalation (Symbicort Turbuhaler®)

Effets indésirables des glucocorticoïdes

- **Effets indésirables locaux** *par voie inhalée*
 - dysphonie (raucité de la voie)
 - candidose oropharyngée
- **Effets indésirables systémiques** **syndrome de Cushing iatrogène**
si traitement prolongé, à fortes doses, par voies orale & inhalée (rares mais possibles)
 - état d'immunodépression
 - troubles métaboliques :
 - troubles du métabolisme phosphocalcique (retard de croissance, ostéoporose)
 - hyperglycémie, voire diabète
 - prise de poids et redistribution masse graisseuse
 - ...
 - désordres hydroélectrolytiques (hypokaliémie et rétention hydrosodée)
 - troubles neuropsychiques (euphorie)
 - ↘ fonction surrénalienne
 - cataracte, glaucome
- **phénomène de rebond** *si arrêt brutal d'un traitement de longue durée*

Contre-indications et précautions d'emploi des corticoïdes

- **Contre-indications** *si traitement prolongé, à fortes doses, par voies orale*
 - états infectieux, viroses en évolution *Balance bénéfice / risque à évaluer*
 - états psychotiques non contrôlés
 - vaccins vivants
- **Précautions d'emploi**
 - suivi de la croissance des enfants
 - antécédent d'ulcère gastroduodéal
 - situations hypokaliémiantes

Antagoniste des R. aux leucotriènes : montélukast

« antagoniste sélectif du récepteur CysLT1 » Ki pour R. CysLT1 ~ 0,5 nM

D'après Montuschi et al, *Drug Discov Today* 2007

- inhibition des phases précoce et tardive de bronchoconstriction induite par allergène
- diminution du taux d'éosinophiles circulants et des expectorations
- amélioration du contrôle clinique de l'asthme

Antagoniste des R. aux leucotriènes : montélukast

➤ **Voie orale :** **Montélukast** (Singulair®, Gé) : cps, granulés (pour enfants)

Dosages 10 mg (adulte > 15 ans), 5 mg (enfant/ado 6 à 14 ans) et 4 mg (enfant 6 mois à 5 ans)

- ◆ **traitement additif**, chez les patients présentant un **asthme persistant léger à modéré, insuffisamment contrôlé par une corticothérapie inhalée** et chez qui les agonistes β₂ de courte durée d'action administrés à la demande n'apportent pas un contrôle clinique suffisant. dès le palier 2 du traitement
Chez ces patients, indication dans le soulagement de la rhinite allergique saisonnière.
- ◆ **traitement préventif de l'asthme d'effort.**

Dosages 4 mg (enfant 6 mois à 5 ans) & 5 mg (enfant/adolescent 6 à 14 ans)

- ◆ **alternative aux corticoïdes inhalés** à faibles doses chez les enfants présentant un asthme persistant léger sans antécédent récent de crises d'asthme sévères ayant justifié une corticothérapie orale, et dont l'incapacité à adhérer à un traitement par corticoïdes inhalés est démontrée.

- 1 prise / jour, le soir
- métabolisme hépatique (CYP450 3A4)

Effets indésirables du montélukast

➤ **Effets indésirables fréquents**

- céphalées
- troubles digestifs (nausées, diarrhées...)
- ↗ transaminases sériques (ASAT, ALAT)

Les risques neuropsychiatriques liés à la prise de ce médicament :

- Troubles psychiatriques:
 - Rêves anormaux, cauchemars, insomnie, somnambulisme, anxiété, agitation (incluant agressivité ou comportement hostile), dépression, hyperactivité psychomotrice (incluant irritabilité, fébrilité, tremblements)
 - Fréquence de survenue : Peu fréquent
- Troubles de l'attention, troubles de la mémoire, tic
 - Fréquence de survenue : Rare
- Hallucinations, désorientation, idées suicidaires avec tentatives de suicide, symptômes obsessionnels compulsifs, dysphémie
 - Fréquence de survenue : Très rare

Note ANSM - 2020

L'omalizumab : anticorps monoclonal anti-IgE

« anticorps monoclonal recombinant anti-IgE »

épithélium bronchique
 muqueuse bronchique
 omalizumab
 phase de sensibilisation → LB → IgE → mastocytes
 inhibition de la liaison des IgE libres aux récepteurs FcεRI des mastocytes
 ↓
 inhibition de la dégranulation mastocytaire

- diminution de la réponse immunitaire induite par un allergène
- diminution de la fréquence des exacerbations
- amélioration de la qualité de vie, des symptômes et de la fonction pulmonaire

Utilisation de l'omalizumab

➤ **Voie parentérale :** Omalizumab (Xolair®) : solution (ou poudre pour) injectable pour voie S.C.

Traitement additif chez les patients atteints **d'asthme allergique persistant sévère**

- **non contrôlé** (réduction de la fonction pulmonaire, symptômes diurnes ou réveils nocturnes fréquents, et exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action)
- et - **dont la dépendance aux IgE a été établie** (test cutané positif ou réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel)

Rmq: autre indication : urticaire chronique spontané

- Médicament à prescription initiale hospitalière ; prescription réservée aux spécialistes en pneumologie ou pédiatrie. **!**
- Adaptation de la dose et de la fréquence d'administration en fonction du taux initial d'IgE sériques.
- Posologie : 75 à 600 mg maximum en 1 à 4 injections, 2 fois/mois.
- Evaluation de l'efficacité du traitement après 16 semaines.
- Avis de la HAS : SMR important, ASMR IV (mineur).
- Médicament d'exception. [palier 5 du traitement](#)

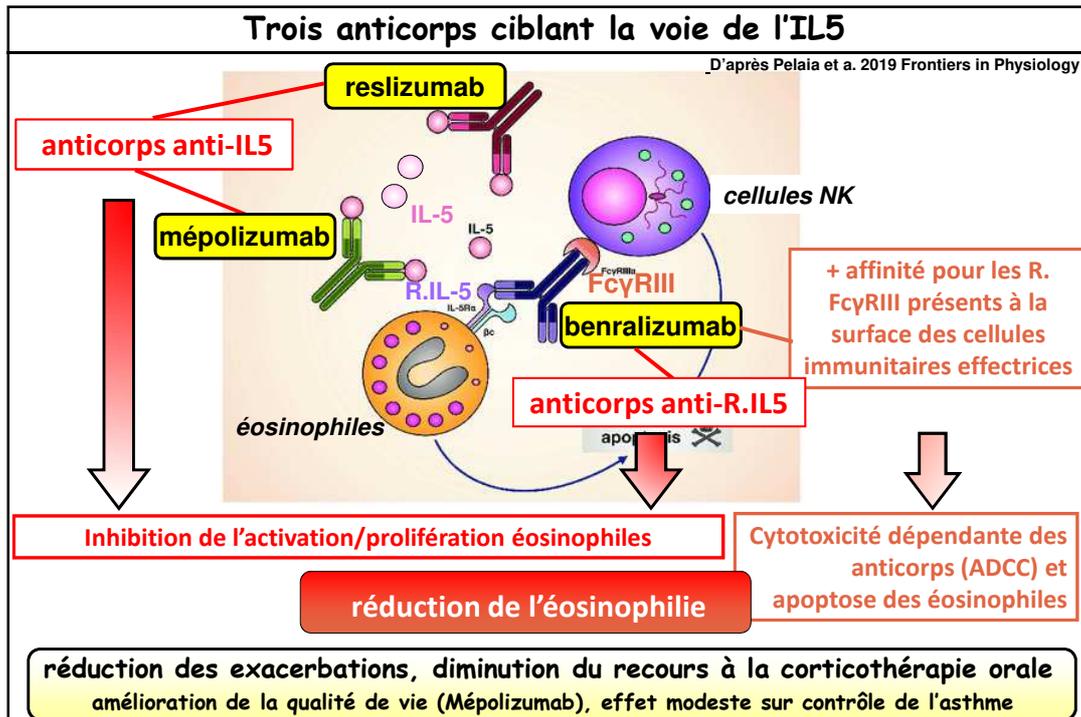
Effets indésirables de l'omalizumab

➤ **Effets indésirables fréquents :**

- réactions au site d'injection (douleur, gonflement, prurit)
- céphalées (très fréquentes chez les enfants)
- fièvre (chez les enfants)
- douleurs abdominales (chez les enfants)

- Réaction d'hypersensibilité locale ou systémique rare (< 1/1000)

Autres EI identifiés post-AMM : maladie sérique, auto-anticorps anti-omalizumab, syndrome de Churg-Strauss, événements thromboemboliques (comprenant accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, infarctus du myocarde, angor instable, décès d'origine cardiovasculaire) et thrombopénie



Utilisation du mépolizumab, reslizumab et benralizumab

➤ **Voie parentérale :**

- Mépolizumab (Nucala®) :** poudre pour solution injectable (voie SC)
- Reslizumab (Cinqaero®) :** solution injectable (perfusion IV)
- Benralizumab (Fasenra®) :** solution injectable (voie S.C.)

Traitement de fond additionnel de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles
(asthme non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à fortes doses associée à un agoniste β₂ inhalé de longue durée d'action) palier 5 du traitement

Prescription de Fasentra (benralizumab) chez l'adulte,
Nucala (mépolizumab) chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans

uniquement SI :

- taux d'éosinophiles sanguins ≥ 300/μL [Mépolizumab (NUCALA) ou benralizumab (FASENRA)] ; ≥ 400/μL [Reslizumab (CINQAERO)]

ET

Survenue dans les 12 derniers mois d'au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticostéroïde oral (≥ 3 jours chacun), malgré un traitement de fond associant des corticostéroïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) (stade 4/5 GINA) ;

OU traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.

D'après Synthèse de la Commission de Transparence - HAS - juillet 2019

- Médicament à prescription initiale hospitalière ; prescription et renouvellement réservés aux spécialistes en pneumologie.
- Avis de la HAS : SMR important, ASMR IV (mineur).
- Médicament d'exception.

Effets indésirables du mépolizumab		
Mépolizumab (Nucala®)		
Classe organe	Effets indésirables	Fréquence
Infections et infestations	Infection pulmonaire Infection urinaire Pharyngite	Fréquent
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité (systémiques allergiques) * Anaphylaxie**	Fréquent Rare
Affections du système nerveux	Céphalées	Très fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Congestion nasale	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale haute	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eczéma	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Dorsalgies	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions liées à l'administration (systémiques non-allergiques)*** Réactions locales au site d'injection Fièvre	Fréquent

D'après RCP Nucala

Effets indésirables du reslizumab et du benralizumab		
Reslizumab (Cinqaero®)		
Tableau 2 : effets indésirables		
Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Réaction anaphylactique*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Myalgie*
Investigations	Fréquent	Élévation de la créatine phosphokinase sanguine (CPK)*

D'après RCP Cinqaero

Benralizumab (Fasenra®)		
Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Infections & infestations	Pharyngite*	Fréquent
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité**	Fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre, Réaction au site d'injection	Fréquent

*La pharyngite était définie par les termes préférentiels groupés suivants : « Pharyngite », « Pharyngite bactérienne », « Pharyngite virale », « Pharyngite à streptocoques ».
 **Les réactions d'hypersensibilité étaient définies par les termes préférentiels groupés suivants : « Urticaire », « Urticaire papuleuse » et « Éruption cutanée ». Voir rubrique 4.4, exemples des manifestations associées ayant été rapportées et leur délai de survenue.

D'après RCP Fasenra

Le dupilimab : anticorps ciblant les voies de l'IL4 et de l'IL-13

« anticorps monoclonal dirigé contre la sous-unité IL-4Rα »

Type I receptor

- B cells
- T cells
- Monocytes
- Eosinophils
- Fibroblasts

Type II receptor

- Epithelial cells
- Smooth muscle cells
- Fibroblasts
- Monocytes
- Activated B cells

Inhibition des effets de l'IL-4 et de l'IL-13

Rôle de l'IL-4 et de l'IL-13 dans la réponse inflammatoire de type 2

D'après Gandhi et al, Nat Rev Drug Discov 2016

Utilisation du dupilimab

➤ Voie parentérale :

AMM 2019 - Extension chez l'enfant de 6 à 11 ans en 2022

Traitement additionnel chez les patients atteints **d'asthme sévère** :

- **associé à une inflammation de type 2**, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction du NO expiré
- **insuffisamment contrôlés** par corticostéroïdes inhalés à dose moyenne ou élevée

palier 5 du traitement

Rmq: autres indications : dermatite atopique, oesophagite à éosinophiles

Le tézépélumab : anticorps ciblant la TSLP

« anticorps monoclonal dirigé contre la lymphopoïétine stromale thymique (TSLP) »

TSLP = cytokine synthétisée par les cellules épithéliales pulmonaires dont l'expression est augmentée chez les patients asthmatiques

Bloquer la TSLP par le tézépélumab permet la réduction d'un large spectre de biomarqueurs et de cytokines associés à l'inflammation des voies respiratoires : éosinophiles sanguins, éosinophiles sous-muqueux des voies respiratoires, les IgE, la FeNO, l'IL-5 et l'IL-13...

Clinical outcomes with tezepelumab treatment

- Reduced asthma exacerbations
- Reduced asthma symptoms
- Improved lung function

D'après Menzies-Gow et al, *Respiratory Research* 2020

« anticorps monoclonal dirigé contre la lymphopoïétine stromale thymique (TSLP) »

TSLP = cytokine synthétisée par les cellules épithéliales pulmonaires dont l'expression est augmentée chez les patients asthmatiques

Bloquer la TSLP par le tézépélumab permet la réduction d'un large spectre de biomarqueurs et de cytokines associés à l'inflammation des voies respiratoires : éosinophiles sanguins, éosinophiles sous-muqueux des voies respiratoires, les IgE, la FeNO, l'IL-5 et l'IL-13...

Utilisation du tézépélumab

➤ **Voie parentérale :** **Tézépélumab** (Tezpire®) : *solution injectable pour voie S.C.*

AMM 2022

traitement de fond additionnel de l'asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose et un autre traitement de fond à visée symptomatique chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans et plus

Paliers 4 et 5 du traitement

Conclusion : stratégie thérapeutique

ASTHME	BPCO
 <p>- traitement de la crise / traitement de fond <i>élargissement des classes pharmacologiques disponibles depuis 15 ans</i></p> <p>- particularités de l'asthme chez l'enfant</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;">   </div> <p>- urgence : asthme aigu grave</p>	 <p>mesures préventives : éviction des toxiques (sevrage tabagique...), vaccination...</p> <div style="text-align: right;">  </div> <p style="text-align: center;">+</p> <p>traitement symptomatique</p> <p style="text-align: center;"><i>besoin de R & D</i></p>
<div style="background-color: #ffcc00; border: 2px solid black; border-radius: 10px; padding: 5px; display: inline-block;">éducation thérapeutique du patient</div>	

