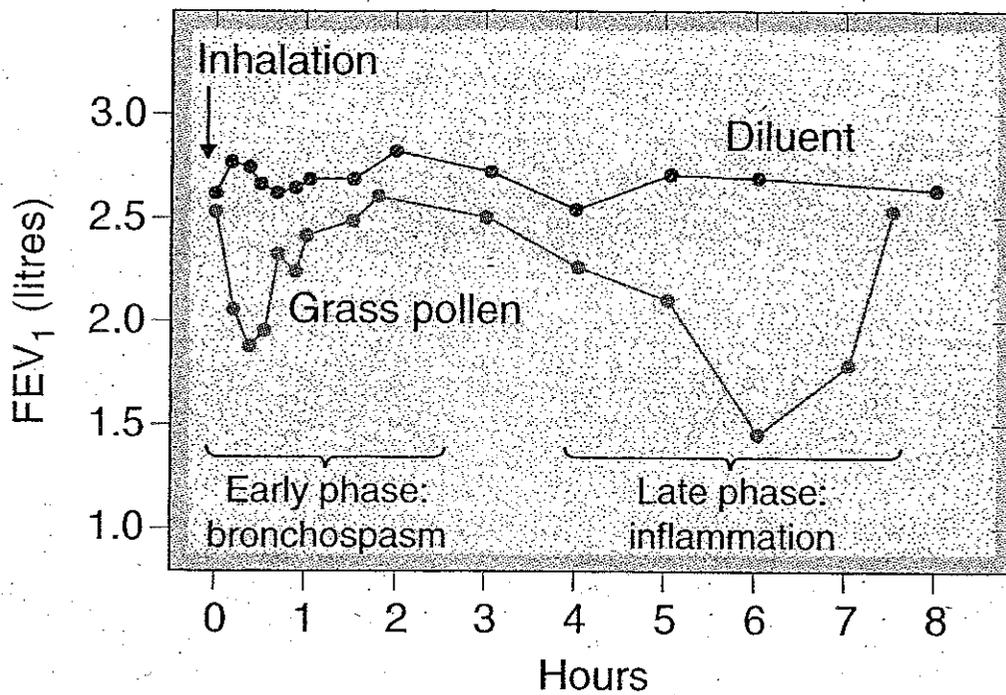


## Bronchial asthma

- 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.

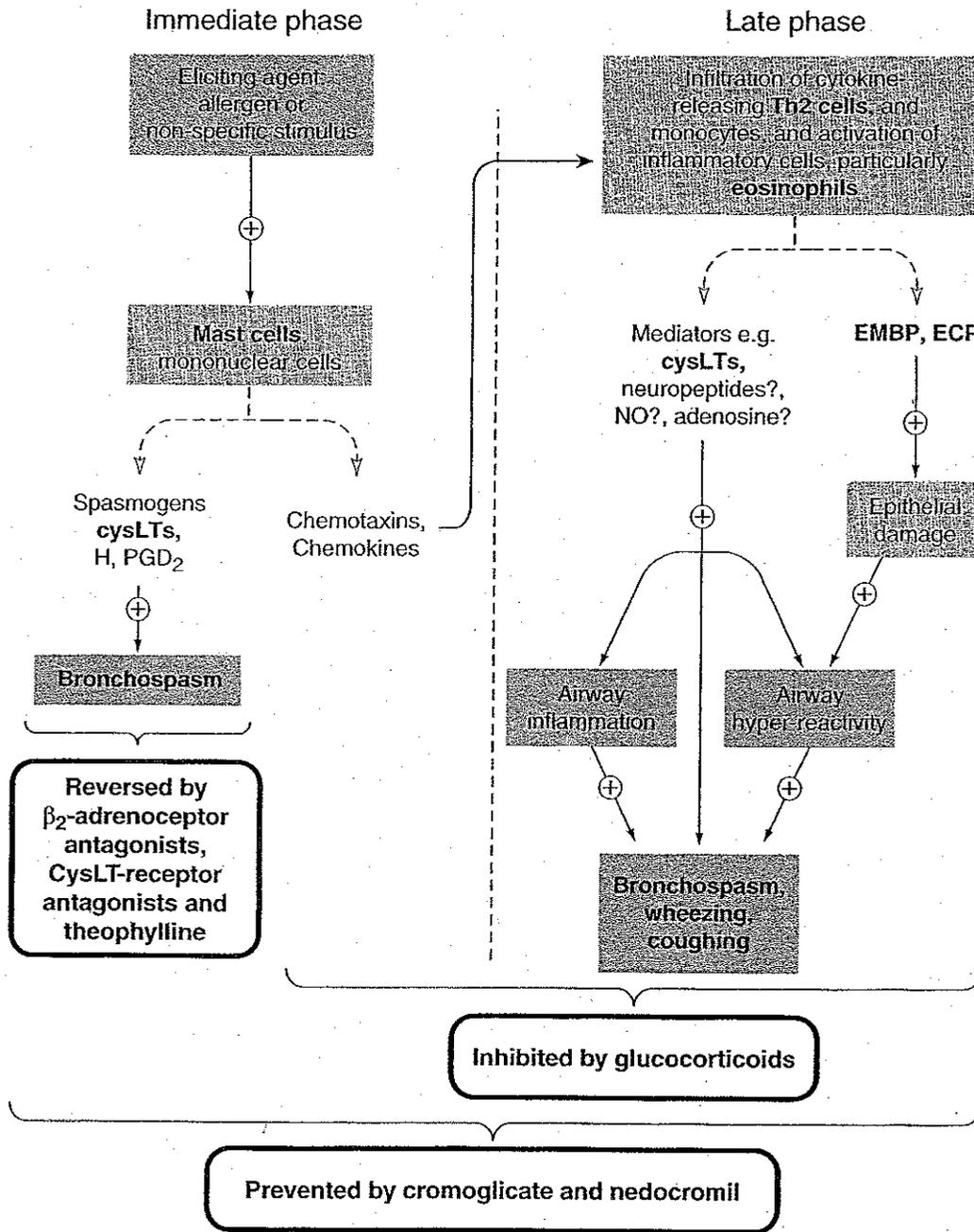
- In many subjects, the asthmatic attack consists of two phases:
  - an immediate phase on exposure to eliciting agent, consisting mainly of bronchospasm
  - a later phase consisting of a special type of inflammation in the bronchioles comprising vasodilatation, oedema, mucus secretion and bronchospasm 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.

(Rouf)



**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.)

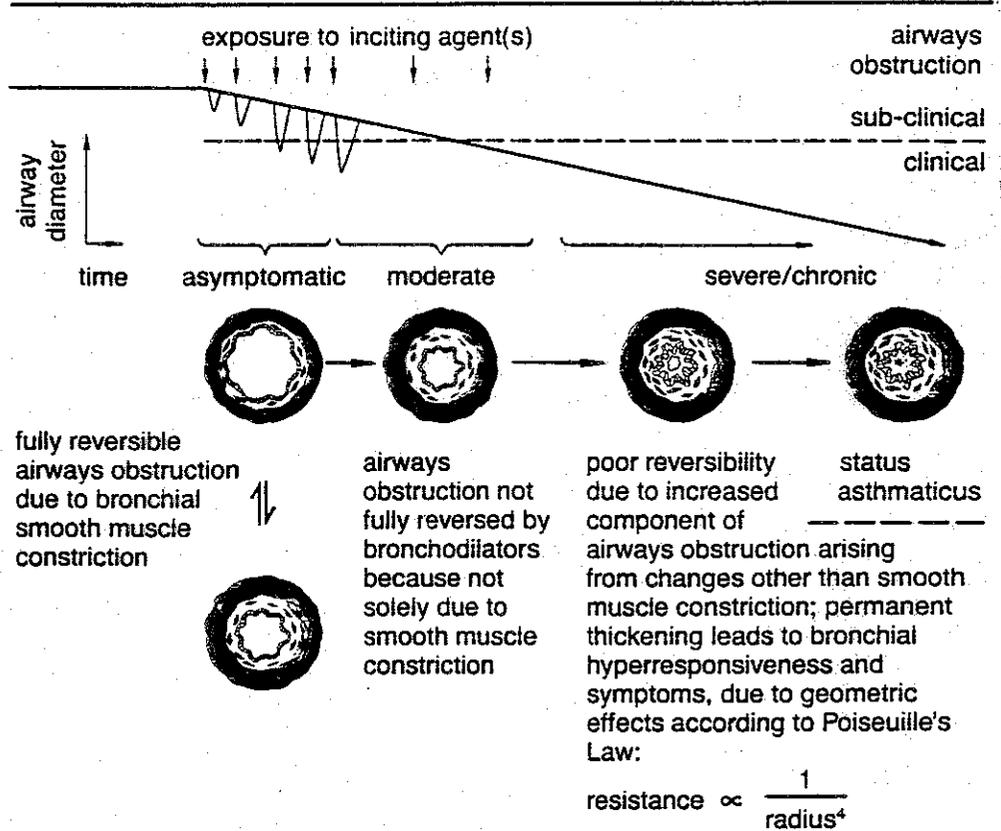
(Roug)



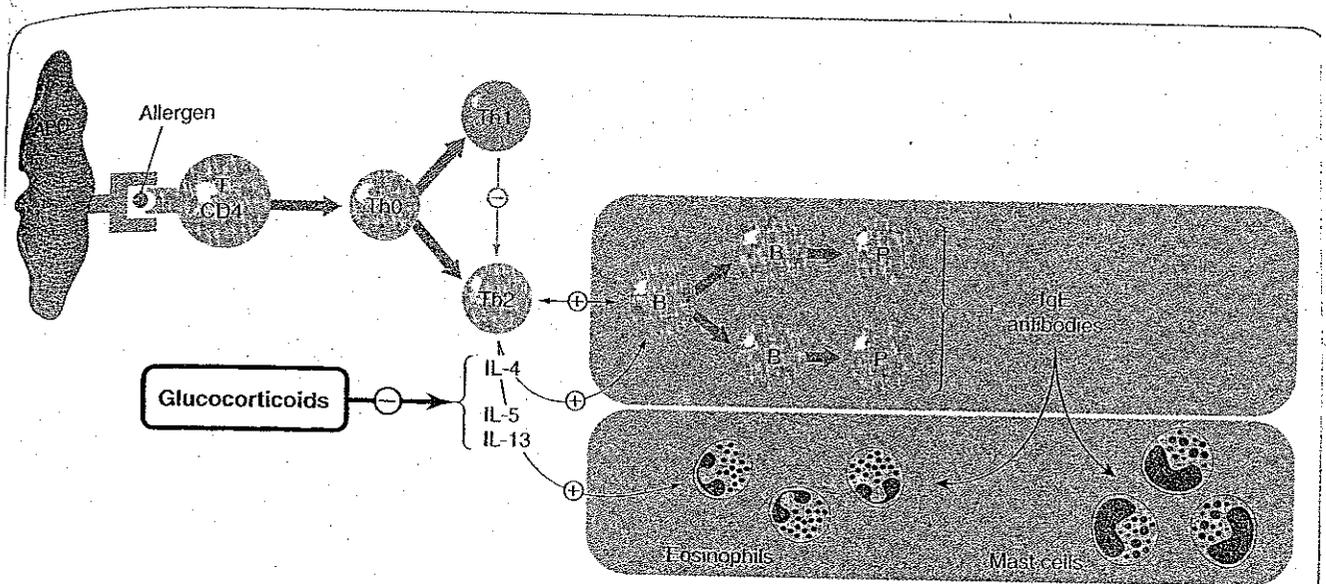
**Fig. 22.3** Outline of the reactions thought to occur in asthma, with the actions of the main drugs. Important mediators and cells are emphasised. (CysLTs, cysteinyl-leukotrienes (leukotrienes C<sub>4</sub> and D<sub>4</sub>); H, histamine; EMBP, eosinophil major basic protein; ECP, eosinophil cationic 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 cromoglicic acid or nedocromil, and that theophylline and the cysteinyl-leukotriene receptor antagonists are only second-line drugs.

(Rony)

## Progression of lung pathophysiology in asthma



! *composante*  $\left\{ \begin{array}{l} \text{inflammation aigue} \rightarrow \text{secretions} \\ \text{inflammation chronique} \rightarrow \text{fibrose} \end{array} \right.$



**Fig. 22.2** The part played by T lymphocytes in asthma. In genetically susceptible individuals, allergen (green circle) interacts with dendritic cells and CD4<sup>+</sup> T cells, leading to the development of Th0 helper lymphocytes, which give rise to a clone of helper Th2 lymphocytes. These then (i) generate a cytokine environment that switches B cells/plasma cells to the production and release of IgE; (ii) generate cytokines such as interleukin (IL)-5, which promote differentiation and activation of eosinophils; and (iii) generate various cytokines (e.g. IL-4 and IL-13) that induce expression of IgE receptors, mainly on mast cells but also on eosinophils. The role of these cells and cytokines in asthma is depicted in Figure 22.3. It is believed that a decrease in activation of the Th1 wing of the response (shown greyed) allows for the allergen-induced priming of the immune response for asthma. Glucocorticoids inhibit the action of the cytokines specified. (APC, antigen-presenting dendritic cell; B, B cell; Th, T helper cell; P, plasma cell.)

(Rug)

## Etiopathologie

L'étiopathologie de l'asthme fait intervenir de multiples facteurs dont voici les principaux:

- réaction de **type immédiat** antigène-IgE, avec libération de médiateurs bronchoconstricteurs et chimiotactiques, et d'autres tels que le PAF (*platelet activating factor*) pouvant également agir sur les cellules glandulaires bronchiques et la microcirculation bronchique en favorisant le développement d'un œdème inflammatoire;
- réaction de **type semi-retard** (type Arthus) avec présence d'anticorps précipitants;
- réaction de **type inflammatoire** avec participation des polynucléaires, neutrophiles et éosinophiles;
- inflammation **neurogène** caractérisée par la libération, à partir d'un réseau nerveux complexe de la muqueuse bronchique, de peptides, tels que *substance P* (SP), *neurokinines A* et *B* (NKA, NKB), *peptide intestinal vasoactif* (VIP);
- **régulations neurogènes** du tonus bronchique impliquant le système cholinergique ainsi que le troisième système nerveux bronchique (non adrénérgique, non cholinergique, = NANC);
- présence d'une **réactivité bronchique** basale augmentée.

réactions  
rapides  
à  
lentes ...

influences  
"non allergiques"

↙  
c'est la réactivité qui veut

Table 21.2 Representative List of Agents and Events Triggering Asthma

<i>Trigger</i>	<i>Mechanism</i>
<u>Respiratory infection</u>	
Respiratory syncytial virus (RSV), rhinovirus, influenza, and parainfluenza, <i>Mycoplasma pneumonia</i>	Inflammation and epithelial damage sensitizing cholinergic irritant receptors; virus-induced relative $\beta$ blockade possibly contributes
<u>Allergens</u>	
Airborne pollens (grasses, trees, weeds), house dust, animal danders, dust mites, insect parts, fungal spores, foods	IgE-mediated mast cell mediator release
<u>Exercise</u>	
	Hyperventilation with loss of water and cooling of the airways and mast cell mediator release
<u>Occupational stimuli</u>	
Animal handlers, antibiotic drug manufacturing, bakers (flour dust), woodworkers, spice and enzyme workers Plastic workers (anhydrides), printers (arabic gum), chemical workers (azo dyes, anthraquinone, ethylenediamine, toluene diisocyanates, meat wrappers (heated polyvinyl chloride), plastics and rubber workers (formaldehyde, western red cedar, dimethylethanolamine)	IgE-mediated mast cell release  Airway epithelial damage; increased permeability and sensitization of irritant receptors
<u>Environment</u>	
Cold air, ozone, sulfur dioxide, nitrogen dioxide	Unknown (irritation?); epithelial damage and neutrophil infiltration
<u>Emotions</u>	
Anxiety, fatigue, stress, laughter	Parasympathetic stimulation; augments preexisting event, generally not a primary event
<u>Drugs</u>	
	See text for discussion

Risques de l'asthme

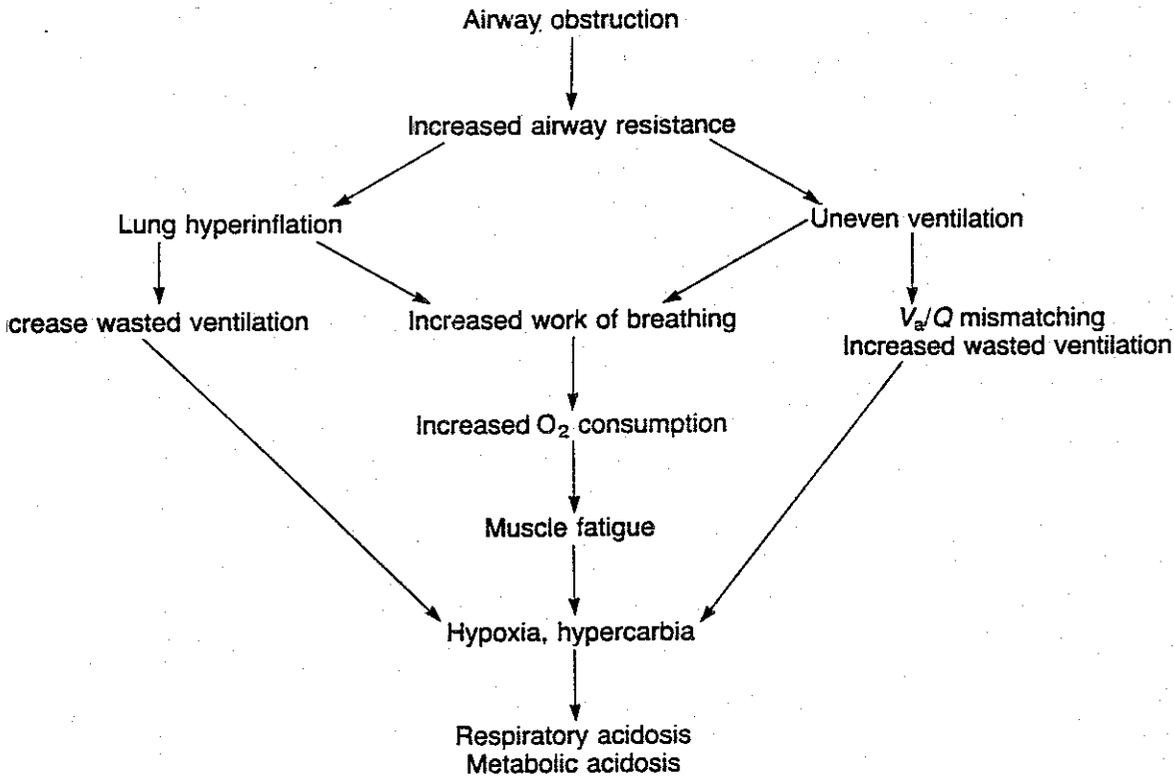
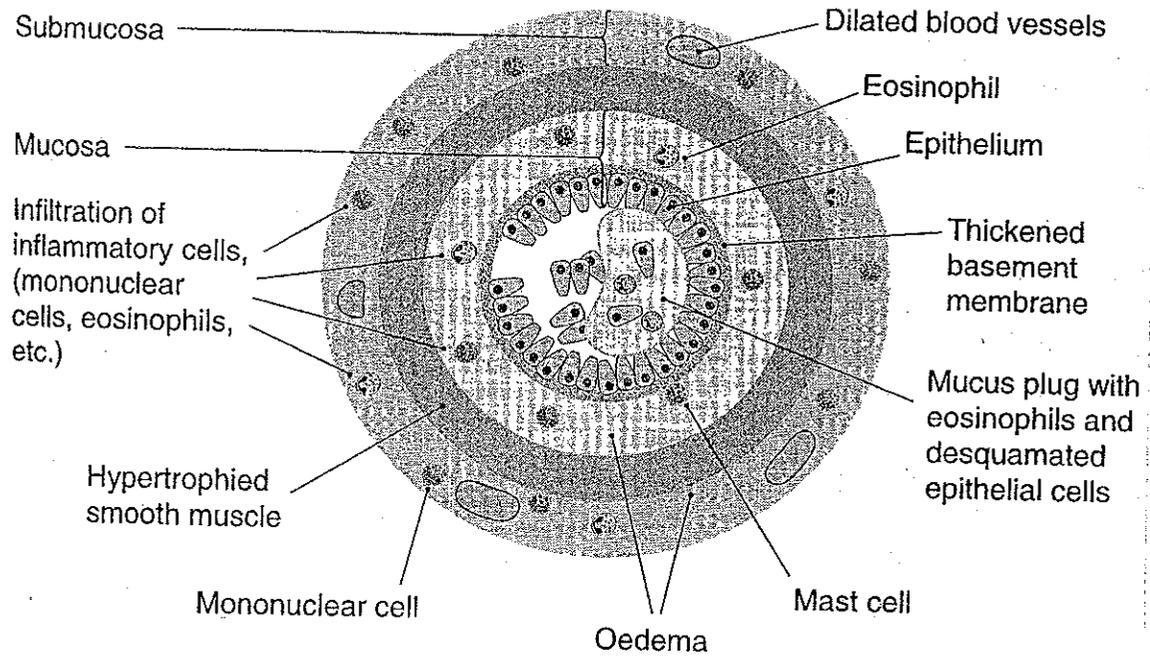


Figure 21.8 Schematic of pathophysiology in acute severe asthma.



**Fig 22.4** Schematic diagram of a cross-section of a bronchiole showing the changes that can occur with severe chronic asthma. The individual elements depicted are not of course drawn to scale.

*Reif*

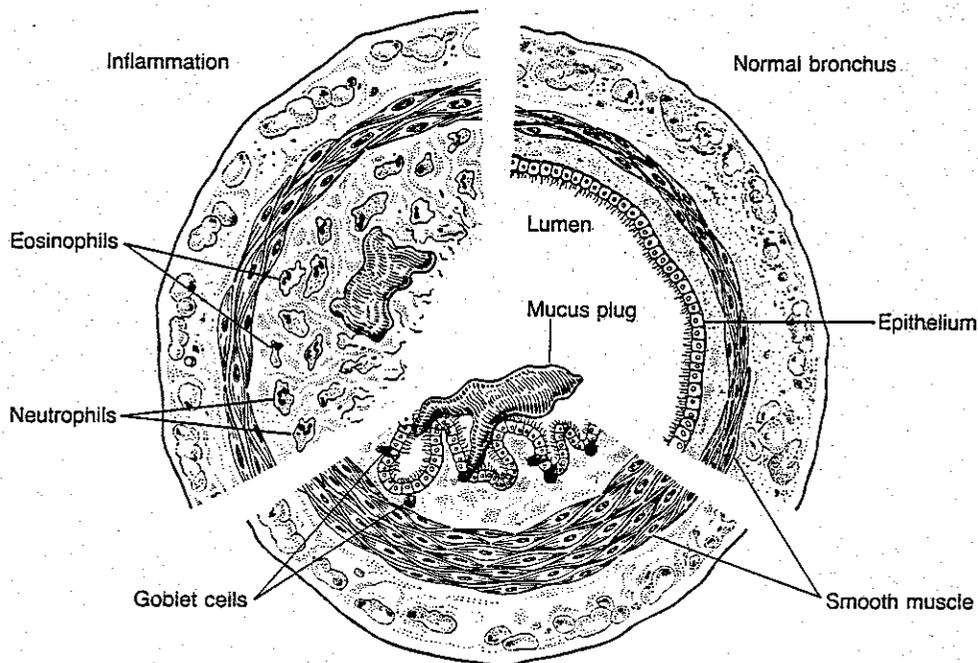


Figure 21.1 Representative illustration of the pathology found in the asthmatic bronchus compared with a normal bronchus (upper right). Each section demonstrates how the lumen is narrowed. Edema of the basement membrane, mucus plugging, smooth muscle hypertrophy, and constriction contribute (lower section). Inflammatory cells producing epithelial desquamation fill the airway lumen with cellular debris and expose the airway smooth muscle to other mediators (upper left).

350 Respiratory Disorders

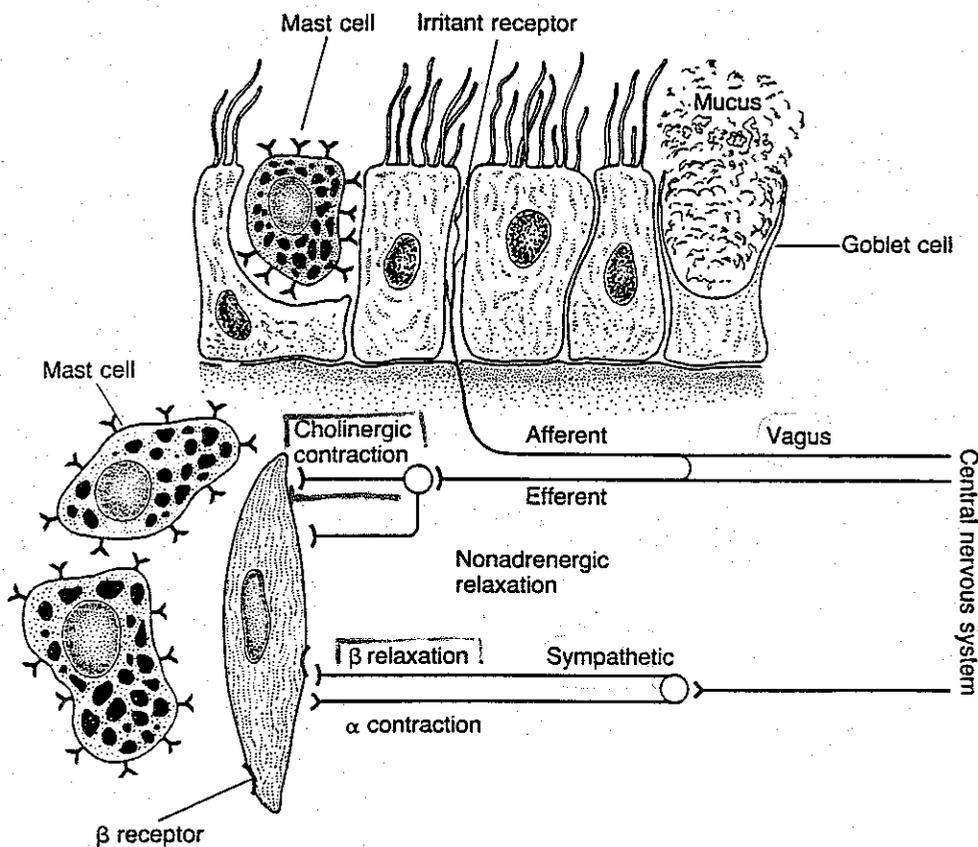
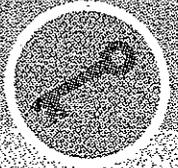


Figure 21.2 Innervation of the airways by the sympathetic, cholinergic, and nonadrenergic inhibitory systems. Mast cell concentration increases from the epithelial lumen to the submucosa.

## Regulation of airway muscle, blood vessels and glands



### Afferent pathways

- Irritant receptors and C-fibres respond to exogenous chemicals, inflammatory mediators and physical stimuli (e.g. cold air) by causing bronchoconstriction and mucus secretion through acetylcholine release in the upper airway and release of excitatory neuropeptides in the lower.

### Efferent pathways

- The parasympathetic nerves mediate bronchial constriction and mucus secretion through an action on muscarinic  $M_3$ -receptors.
- Sympathetic nerves innervate blood vessels (causing constriction) and glands (inhibiting secretion), but not airway smooth muscle.
- Circulating adrenaline acts on  $\beta_2$ -adrenoceptors to relax airway smooth muscle.
- The main neurotransmitter causing relaxation of airway smooth muscle is the NANC (non-adrenergic, non-cholinergic) inhibitory transmitter, thought to be nitric oxide.
- NANC excitatory transmitters are peptides released from sensory neurons.

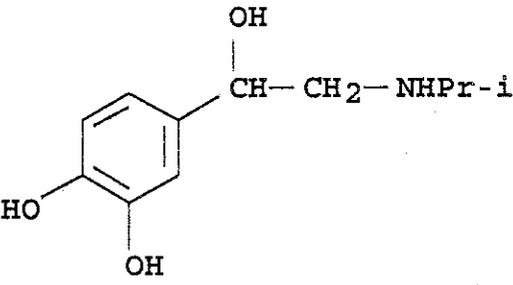
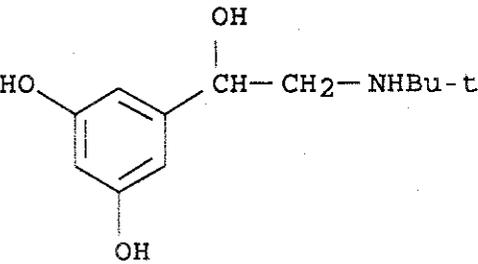
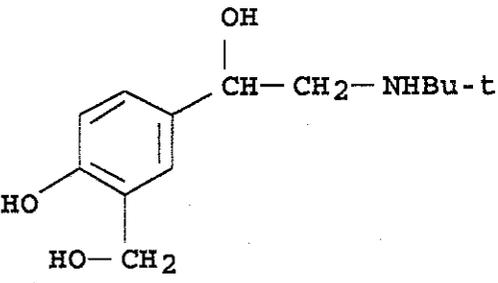
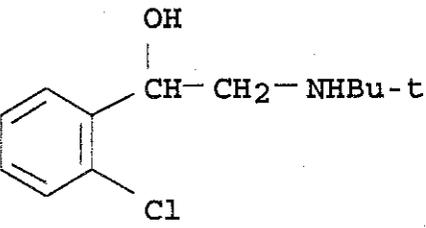
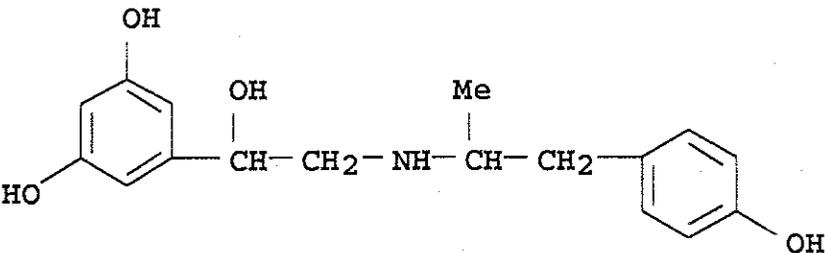
## Anti-asthma drugs: bronchodilators



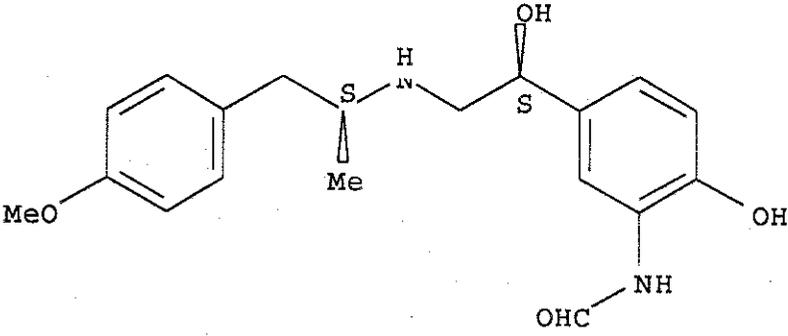
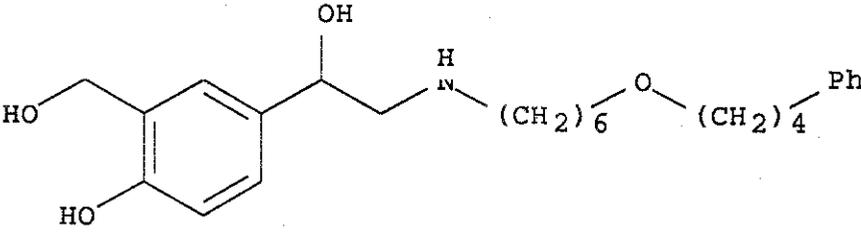
- The  $\beta_2$ -adrenoceptor agonists (e.g. salbutamol) are first-line drugs (for details see Ch. 11)
  - they act as physiological antagonists of the spasmogenic mediators but have little or no effect on the bronchial hyper-reactivity
  - salbutamol is given by inhalation; its effects start immediately and last 3–5 hours; it can also be given by intravenous infusion in status asthmaticus
  - salmeterol is given by inhalation; its duration of action is 12 hours
- Theophylline is a second-line drug; theophylline:
  - is a xanthine compound; the mechanism of action is uncertain but may be by inhibition of GMP or cAMP phosphodiesterase
  - has a narrow therapeutic window; unwanted effects include chronotropic and inotropic effects on the heart, CNS stimulation and gastrointestinal disturbances
  - is given intravenously (by slow infusion) for status asthmaticus; or orally (as a sustained-release preparation) as a second-line treatment
  - is metabolised in the liver, and liver dysfunction and viral infections increase its plasma concentration and half-life (normally 12 hours with sustained-release preparation)
  - has interactions with other drugs that are important; some (e.g. some antibiotics) increase the half-life of theophylline; others (e.g. antiepileptic drugs) decrease it
- Muscarinic receptor antagonists (e.g. ipratropium bromide) are second-line drugs (see Ch. 10 for details). Ipratropium bromide:
  - inhibits acetylcholine-mediated bronchospasm
  - binds to all muscarinic receptor subtypes ( $M_1$ ,  $M_2$  and  $M_3$ )
  - is given by aerosol inhalation
- Cysteinyl-leukotriene receptor antagonists (e.g. montelukast)
  - competitively inhibit cysteinyl leukotriene receptors
  - inhibit exercise-induced bronchospasm and aspirin-induced asthma
  - have a bronchodilator action that is additive with  $\beta_2$ -adrenoceptor agonists
  - are of use mainly as add-on therapy for mild-to-moderate asthma



$\beta_2$ -mimétiques à courte durée d'action (traitement de la crise d'asthme)

	Isoprotérénol
	Terbutaline
	Salbutamol
	tulobuterol
	Fénotérol

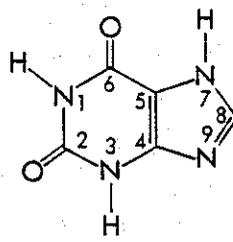
$\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action (traitement de la crise et d'entretien)

 <p>The structure of Formoterol consists of a central chain: a 4-methoxyphenyl group attached to a chiral carbon (wedge bond to Me, dash bond to H), which is further attached to a sulfur atom. This sulfur atom is bonded to a hydrogen atom and a chiral carbon (wedge bond to OH, dash bond to H). This second chiral carbon is attached to a sulfur atom, which is in turn bonded to a 3-amino-4-hydroxyphenyl group.</p>	<p>Formoterol (longue durée)</p>
 <p>The structure of Salmétérol features a 3,4-dihydroxyphenyl ring. At the 3-position, there is a chiral carbon with a wedge bond to OH and a dash bond to H. This carbon is attached to a CH2 group, which is then attached to a nitrogen atom (wedge bond to H, dash bond to H). The nitrogen atom is bonded to a (CH2)6 chain, which is connected to an oxygen atom. This oxygen atom is further bonded to a (CH2)4 chain, which finally connects to a phenyl (Ph) group.</p>	<p>Salmétérol (longue durée)</p>

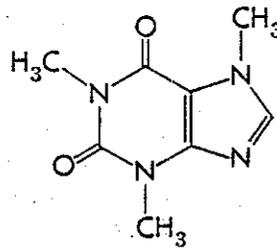
AA9

Tableau 3: Propriétés pharmacodynamiques et cinétiques de trois stimulants  $\beta_2$ 

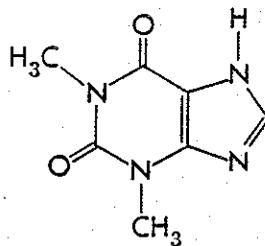
Modes d'administration	fénotérol	salbutamol	terbutaline
<b>Inhalation:</b>			
— temps requis pour l'effet maximum	60 min → (80% après 5 min)	60 min (80% après 5 min)	60 min (80% après 5 min)
— durée de l'effet	4-6 h	4-6 h	4-6 h
— absorption	→ très faible	très faible	très faible
— pic taux plasmatique	2 h	1 h	
— métabolisme	cf. v. orale	cf. v. orale	cf. v. orale
<b>Voie orale:</b>			
— début de l'effet	env. 30 min	env. 30 min	env. 30 min
— temps requis pour l'effet maximum	→ 2-3 h	2-3 h	2-3 h
— durée de l'effet	→ 4-7 h	4-7 h	4-7 h
— absorption	→ 60%		40%
— biodisponibilité	env. 10%	env. 10-15%	env. 10-25%
— pic taux plasmatique	2 h	2-3 h	2-3 h
— demi-vie plasmatique	7 h	3-4 h	3-15 h
— excrétion: rénale	env. 40%	80%	80%
— excrétion: fécale	env. 40%		
— métabolites principaux	sulfoconjugués		sulfoconjugués
<b>Parentérale (sous-cutanée):</b>			
— début de l'effet	5-15 min.	5-15 min	5-15 min
— temps requis pour l'effet maximum			1/2-1 h
— durée de l'effet			2-4 h
— biodisponibilité			90%
— pic taux plasmatique			20 min
— demi-vie plasmatique	7 h		3-4 h
— excrétion	rénale 60%	rénale (inchangée → conjuguée)	rénale 90% (1/3, inchangée 1/3, conjuguée)



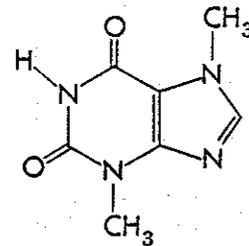
Xanthine



Caffeine



Theophylline



Theobromine

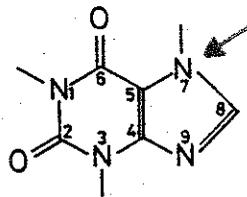
\* sel → dérivés en N1 → H.c.p. Phyllin (N1)

AAA

\* dérivés en N7 = composés stables

ANTI-ASTHMATIQUES

Figure 1. Structure chimique et efficacité relative *in vitro* des xanthines naturelles et synthétiques (DCI)



1	3	7	Dérivés naturels	Dérivés synthétiques	Efficacité relative <i>in vitro</i> <sup>1</sup>
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	caféine		
H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	théobromine		
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	théophylline		1.0 (i.v.)
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub>   OH   OH		diprophylline (diphylline)	0.1
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>   OH		étofylline	0.14
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>3</sub>   OH		proxiphylline	0.15
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -C-OH    O		acéfylline	0
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N   (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH   C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		bamifylline	3.0 (i.v.)

<sup>1</sup> Par rapport à l'effet de la théophylline (efficacité = 1) sur la relaxation *in vitro* du muscle trachéal de l'homme ou du rat exposé au carbachol.

sel → théophyllinate de choline (64%)

- N7 {
- acéfylline piperazine (53%)
  - emiprophylline (70%)
  - ciprophylline (70%)



**Traitement de l'asthme aigu:** en situation d'urgence, on a en général recours aux formes injectables. Des formes orales à absorption rapide peuvent également être diffusées.

**Dose de charge:** à cause de la rapide diffusion de la théophylline dans les liquides corporels, la dose de charge (D, en mg/kg) peut être estimée sur la base de l'équation:

$$D = C \times Vd \quad (1)$$

où C est la concentration sérique et Vd le volume apparent de distribution en L/kg. Selon cette formule, pour atteindre la concentration de 15 µg/ml, il faut, pour un Vd de 0.5 L/kg, administrer une dose de charge de 7.5 mg/kg. Pour un patient déjà sous traitement, D se calcule selon la formule:

$$D = (C_{\text{projeté}} - C_{\text{mesuré}}) (Vd) \quad (2)$$

**Dose d'entretien:** à la suite de la dose de charge, le choix de la dose d'entretien est plus problématique en raison de la grande variabilité interindividuelle des clearances corporelles totales. Afin de juger de cette dernière, il s'agit de mesurer l'évolution des concentrations plasmatiques de théophylline au cours d'une perfusion continue commençant 30 min après la fin de la dose de charge. Pour ce faire, un premier dosage est pratiqué au début de la perfusion, un second 8 à 10 h plus tard (4 à 6 h pour les enfants). Le calcul de la clearance (CL, L/heure) peut être obtenu par l'équation:

$$CL = \frac{2 Di}{(C_1 + C_2)} + \frac{2 Vd \times PC (C_1 - C_2)}{(C_1 + C_2) (t_2 - t_1)} \quad (3)$$

où Di = débit d'infusion (mg/h), C<sub>1</sub> et C<sub>2</sub> = concentrations plasmatiques lors des première et deuxième mesures (mg/L), (t<sub>2</sub> - t<sub>1</sub>) = temps écoulé entre les deux mesures (heures), Vd = volume de distribution (L/kg), PC = poids corporel idéal (kg).

A l'aide de la clearance ainsi calculée, il est possible de déterminer le débit d'infusion nécessaire à l'obtention de la concentration plasmatique thérapeutique de la théophylline (C<sub>T</sub>, mg/L), selon l'équation:

$$Di = C_T \times CL \quad (4)$$

Pour passer à une administration *per os*, il suffit de diviser la dose totale journalière par deux et d'administrer, deux fois par jour, une forme retard appropriée à la dose ainsi calculée.

### Approche pratique

Dans la majorité des situations cliniques, une approche pratique simplifiée permet une administration intraveineuse adéquate de théophylline, sans passer par les équations proposées ci-dessus.

	Dose de charge i.v. (mg/kg, sur 20-30 min)
Patient sans traitement préalable de théophylline	6
Patient déjà sous traitement de théophylline	3

	Dose d'entretien (mg/kg/h)
Adulte normal non fumeur	0.6
Diminution de clearance sévère	0.2
Diminution de clearance modérée	0.3
Augmentation de clearance modérée	0.8

la fumée est  
inductrice

**Traitement chronique ou d'entretien:** la grande variabilité inter-individuelle de la clearance de la théophylline impose de commencer une administration de théophylline (**forme retard de préférence**) *per os* à des doses basses et d'augmenter progressivement, selon la tolérance des malades et les taux sanguins. Pour les adultes et les enfants de plus de 1 an, on peut commencer avec la dose de 6-8 mg/kg/j. Après trois jours de ce traitement, selon un dosage de théophylline obtenu 3 à 7 h après la dernière prise, la dose totale journalière peut être augmentée de 25%. Par la suite, on procédera de la même façon, par paliers de 3 jours, jusqu'à obtention de la concentration sérique voulue.

Il convient de relever que la prise de nourriture peut altérer le taux et la cinétique d'absorption de certaines formes retard!

TABLE 25.5. FACTORS AFFECTING THEOPHYLLINE CLEARANCE

Decreased Clearance	Decrease in Clearance <sup>a</sup> (%)	Increased Clearance	Increase in Clearance <sup>a</sup> (%)
Cimetidine	-35 to -60	Rifampin	+53
Clindamycin	-25 to -50	Carbamazepine	+50
Erythromycin	-25	Phenobarbital	+34
Allopurinol	-20		
Propranolol	-30	Phenytoin	+70
Oral contraceptives	-10 to -30	Smoking	+40
Enoxacin	-65	High-protein diet	+25
Ciprofloxacin	-25 to -30	Charcoal broiled meat	+30
Norfloxacin	-10	Intravenous isoproterenol	
Oxofloxacin	-26	Sulphinpyrazone	+22
Systemic viral illness	-50		
Thiabendazole	-65		

<sup>a</sup>Approximate means reported across studies. (From Refs. 24, 35, 49, and 55.)

# Rôle des leucotriènes

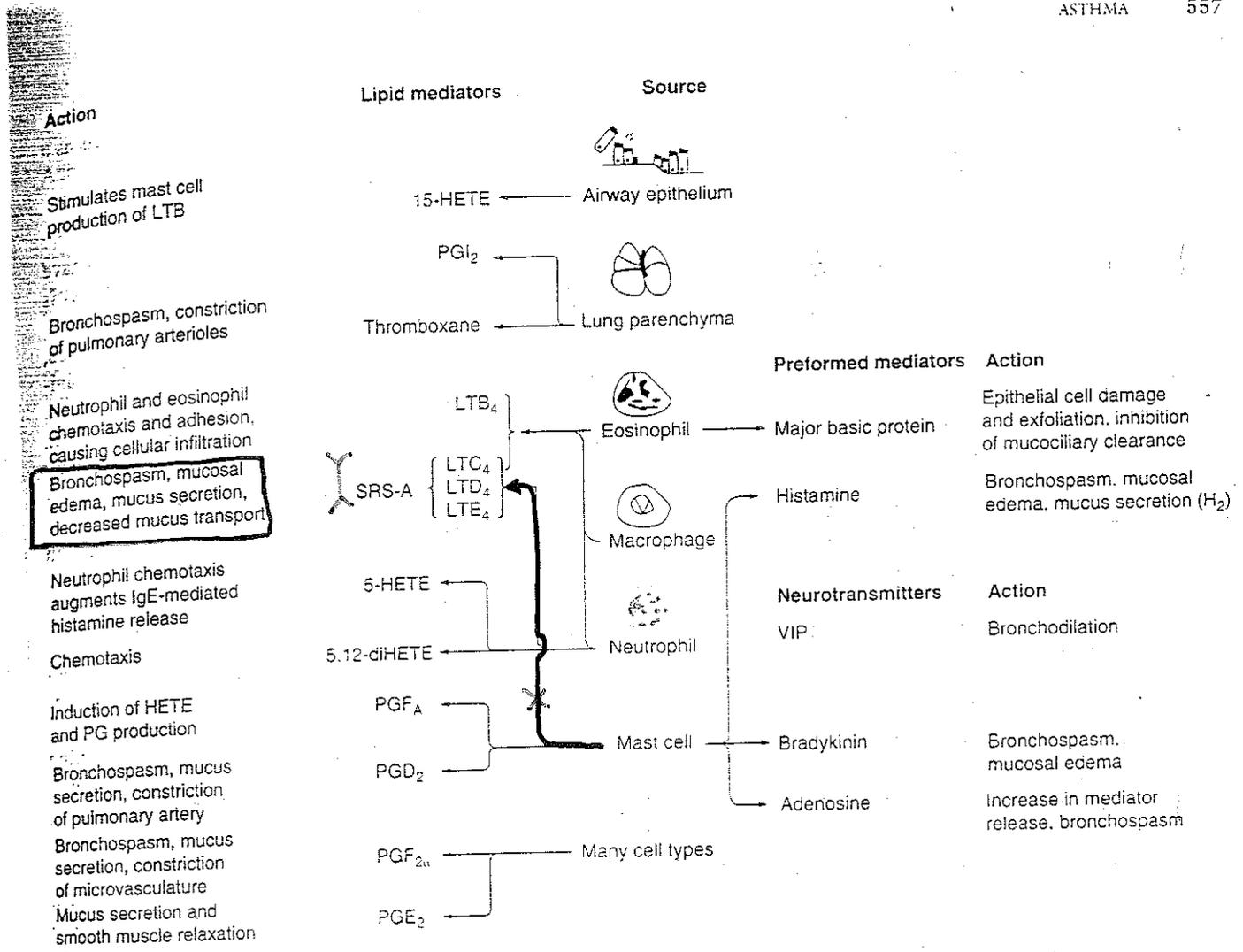


Figure 25.3. Diagrammatic presentation of the source, variety, and pathogenetic effects of lipid and preformed mediators as well as neurotransmitters involved in asthma. See text for details. HETE, hydroxyeicosatetraenoic acid; PG, prostaglandin; LT, leukotriene; SRS-A, slow-reacting substance of anaphylaxis; VIP, vasoactive intestinal polypeptide.

X = 2 cyclon

Y = 2 cyclon

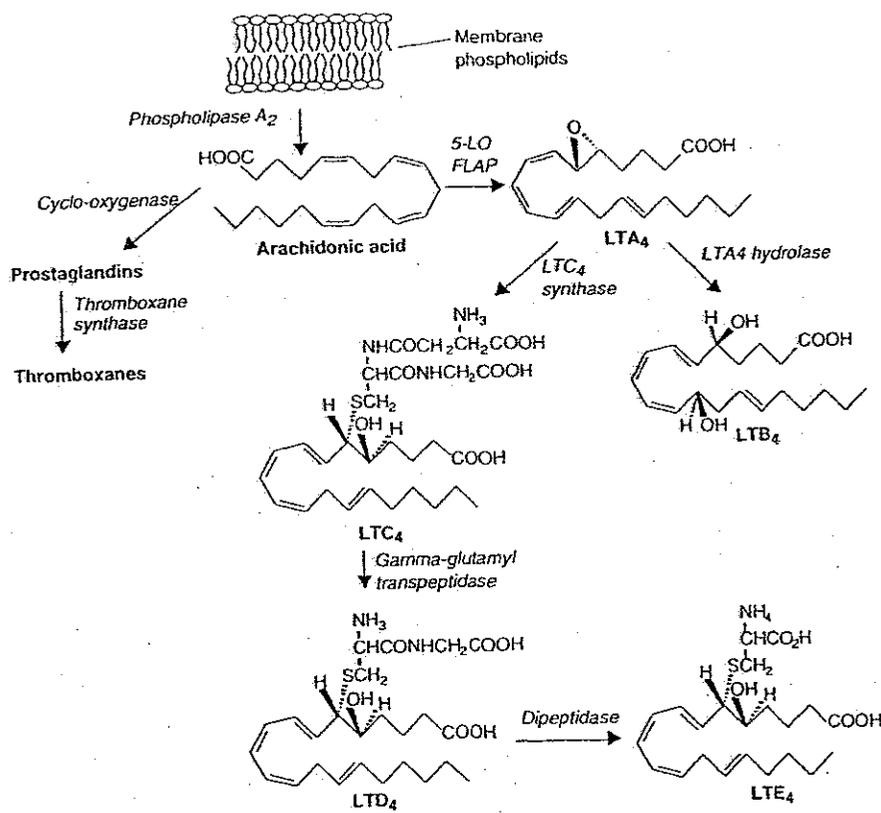
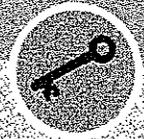


Fig. 1. Formation of leukotrienes and thromboxanes via arachidonic acid breakdown. Abbreviations: 5-LO = 5-lipoxygenase; FLAP = 5-lipoxygenase activating protein; LT = leukotriene.

**Table 1**  
 Experimental effects of cysteinyl  
 leukotrienes on bronchoconstriction

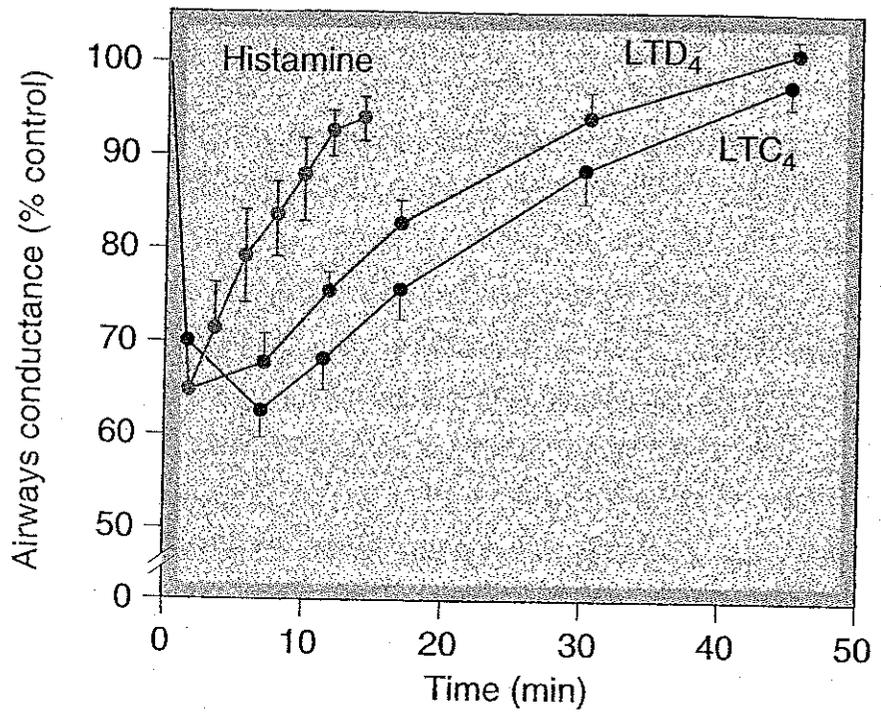
Cysteinyl leukotriene	Potency	Effect
LTC <sub>4</sub> , LTD <sub>4</sub> , LFE <sub>4</sub>	++	● Potent constrictors of human bronchi <i>in vivo</i> and <i>in vitro</i> <sup>22-25</sup>
LTC <sub>4</sub> , LTD <sub>4</sub> , LFE <sub>4</sub>	++	● Cause bronchoconstriction in healthy subjects and asthmatics <sup>23,25-27</sup>
LTC <sub>4</sub>	++	● Equipotent to LTD <sub>4</sub> <sup>28</sup> ● Slow onset of action due to conversion to LTD <sub>4</sub> <sup>29</sup>
LTD <sub>4</sub>	++	● Duration of bronchoconstriction 2-6 times longer than histamine <sup>26</sup> ● Equipotent to LTC <sub>4</sub> <sup>28</sup> ● Rapid onset of action <sup>29</sup> ● 13% greater reduction in FEV <sub>1</sub> than methacholine <sup>30</sup>
LFE <sub>4</sub>	+	● 30 to 100 times less potent than LTC <sub>4</sub> and LTD <sub>4</sub> <sup>28</sup> ● Rapid onset of action <sup>29</sup> ● Partial agonist at LTD <sub>4</sub> receptor <sup>28,31,32</sup>
Bound to a single receptor in man - CysLT <sub>1</sub> Act on both central and peripheral airways		

## Leukotrienes



- 5-Lipoxygenase acts on arachidonate to give 5-hydroperoxyeicosatetraenoic acid (5-HPETE), which is converted to leukotriene (LT)  $A_4$ . This, in turn, can be converted to either  $LTB_4$  or to a series of cysteinyl-leukotrienes,  $LTC_4$ ,  $LTD_4$  and  $LTE_4$ , which have amino acids incorporated in their structure.
- $LTB_4$ , acting on specific receptors, causes adherence, chemotaxis and activation of polymorphs and monocytes, and stimulates proliferation and cytokine production from macrophages and lymphocytes.
- The cysteinyl-leukotrienes cause:
  - contraction of bronchial muscle ←
  - vasodilatation in most vessels, but coronary vasoconstriction.
- $LTB_4$  is an important mediator in all types of inflammation; the cysteinyl-leukotrienes are of particular importance in asthma.

① p 235



**Fig. 15.9** The time course of action on specific airways conductance of the cysteinyl-leukotrienes and histamine, in six normal subjects. Specific airways conductance was measured in a constant volume whole body plethysmograph and the drugs were given by inhalation. (From: Barnes P J, Piper P J, Costello J K 1984 Thorax 39: 500.)

⊙ p 236

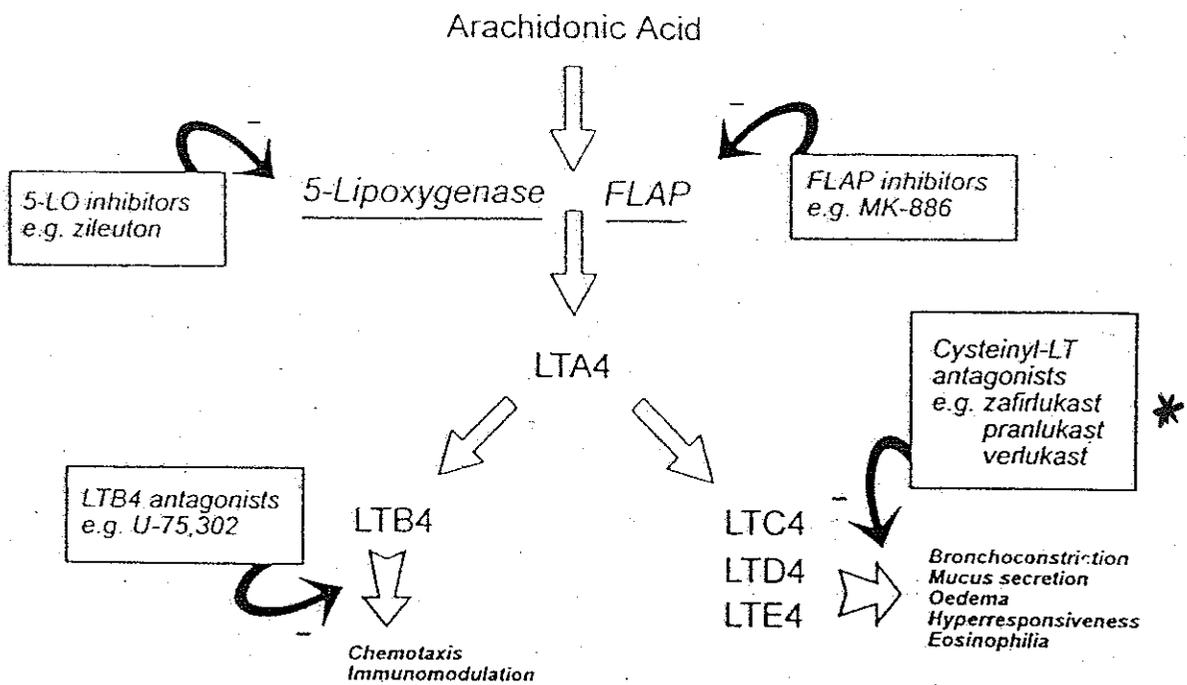
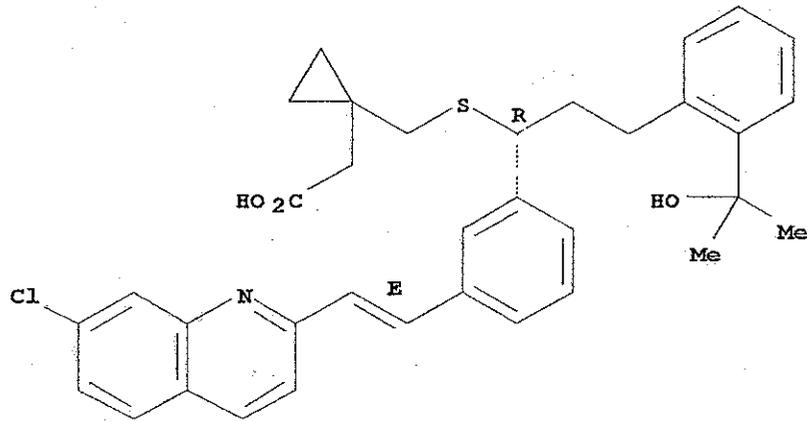
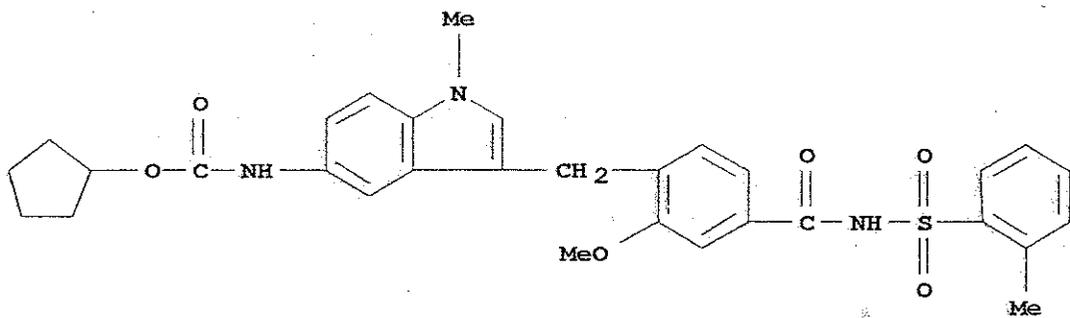


FIG. 2. The four groups of antiasthma and antiinflammatory drugs directed against LT synthesis

## Montelukast



## Zafirlukast



J.E. FISH ET AL.

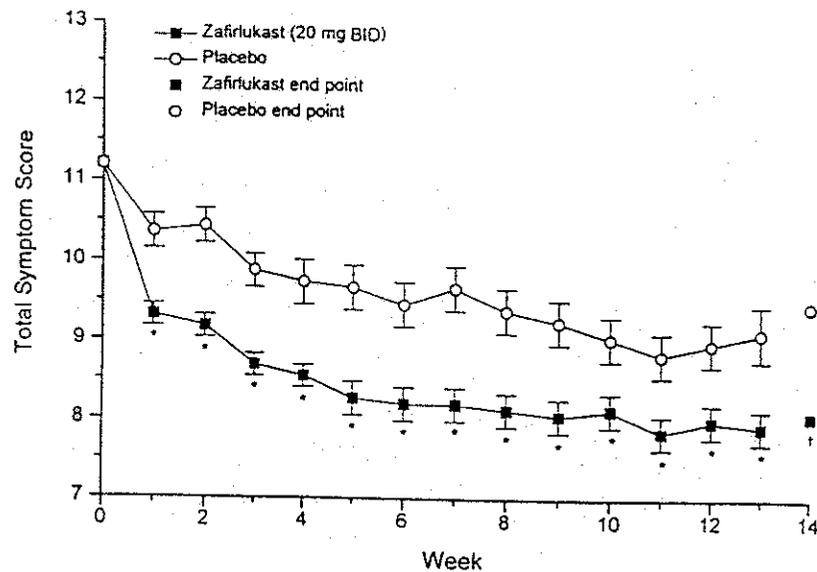


Figure 1. Mean total weekly daytime asthma symptoms scores (least-square mean  $\pm$  standard error) for patients in the zafirlukast (20 mg twice daily [BID]) and placebo groups during 13 weeks of treatment. (End point values include data from the last visit carried forward.) \* $P < 0.05$  vs placebo; † $P < 0.01$  vs placebo.

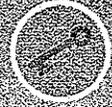
Indications: - prophylaxie  
- traitement chronique

Posol. 20 mg 2x/jour  $\rightarrow$  30 mg / 2x/jour

Effets indésirables:  $\rightarrow$  incidence infections chez les sujets âgés

Précaution - maintenir le Rx en plus des { - périodes aiguës  
- crises  
- pour un Rx de la crise

## Anti-asthma drugs: anti-inflammatory agents



### Glucocorticoids (for details see Ch. 27)

- These reduce the inflammatory component in chronic asthma and are life saving in status asthmaticus (acute severe asthma)
- They are not effective in the treatment of the immediate response to the eliciting agent
- The mechanism of action involves decreased formation of cytokines, particularly those generated by Th2 lymphocytes (see Key Points Box on p. 413), decreased activation of eosinophils and other inflammatory cells, and decreased formation of prostaglandins and possibly of platelet-activating factor and leukotrienes  $C_4$  and  $D_4$
- They are given by inhalation (e.g. beclometasone), systemic unwanted effects are rare, but oral thrush and voice problems can occur. In deteriorating asthma, an oral glucocorticoid (e.g. prednisolone) or intravenous hydrocortisone is also given.

### Cromoglicate

- Given prophylactically this can prevent both phases of asthma and reduce bronchial hyper-responsiveness in many but not all patients. Children are more likely to respond than adults
- The mechanism of action is uncertain. Depression of release of neuropeptides, antagonism of tachykinin receptors, inhibition of cytokine release and inhibition of platelet-activating factor interaction with platelets and eosinophils may be important; mast cell stabilisation is not
- It is given by inhalation and acts locally, 10% is absorbed and is excreted unchanged
- Unwanted effects are minor respiratory tract irritation and (rarely) hypersensitivity

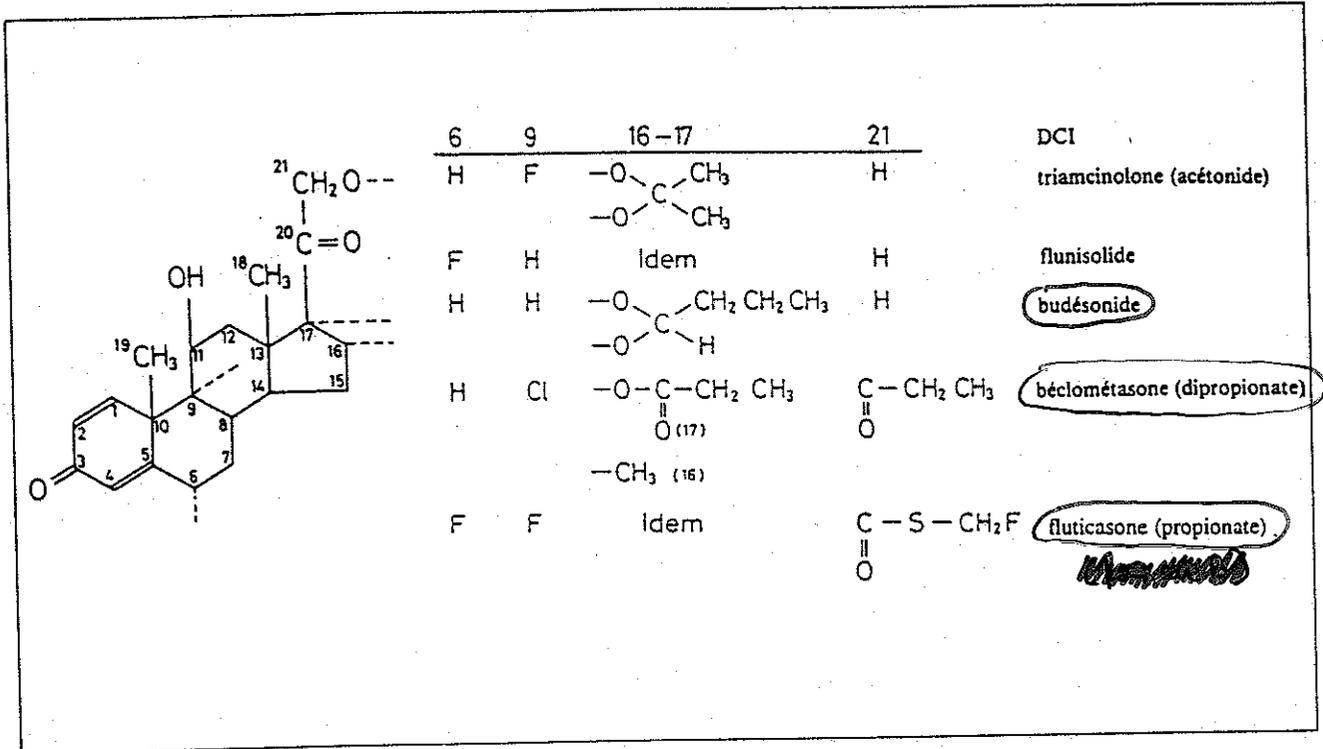


Figure 3. Structure chimique des corticostéroïdes administrés par inhalation (DCI).

Tableau 1: Effet local anti-inflammatoire de différents stéroïdes chez l'homme

Stéroïdes	Puissance relative (effet vasoconstricteur cutané)
bétaméthasone .....	0.8
béclométasone .....	0.8
triamcinolone acétonide .....	100
fluocinolone acétonide .....	100 *
monopropionate de béclométasone .....	360
dipropionate de béclométasone .....	500
propionate de fluticasone .....	945 ▼

\* Valeur de référence, unités arbitraires.  
Selon Harris: cf. «Pour en savoir plus».

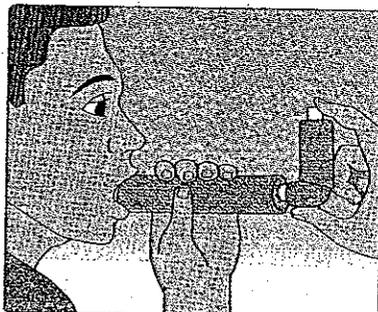
## Steps for Using Your Inhaler

Please demonstrate your inhaler technique at every visit.

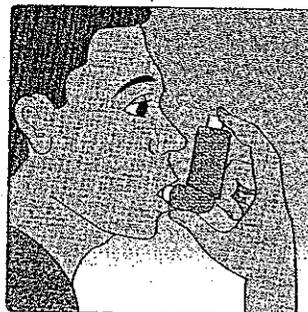
1. Remove the cap and hold inhaler upright.
2. Shake the inhaler.
3. Tilt your head back slightly and breathe out slowly.
4. Position the inhaler in one of the following ways (A or B is optimal, but C is acceptable for those who have difficulty with A or B. C is required for breath-activated inhalers):



A Open mouth with inhaler 1 to 2 inches away.



B Use spacer/holding chamber (that is recommended especially for young children and for people using corticosteroids).



C In the mouth. Do not use for corticosteroids.



D NOTE: Inhaled dry powder capsules require a different inhalation technique. To use a dry powder inhaler, it is important to close the mouth tightly around the mouthpiece of the inhaler and to inhale rapidly.

5. Press down on the inhaler to release medication as you start to breathe in slowly.
6. Breathe in slowly (3 to 5 seconds).
7. Hold your breath for 10 seconds to allow the medicine to reach deeply into your lungs.
8. Repeat puff as directed. Waiting 1 minute between puffs may permit second puff to penetrate your lungs better.
9. Spacers/holding chambers are useful for all patients. They are particularly recommended for young children and older adults and for use with corticosteroids.

### Avoid common inhaler mistakes. Follow these inhaler tips:

- Breathe out *before* pressing your inhaler.
- Inhale *slowly*.
- Breathe in through your mouth, not your nose.
- Press down on your inhaler at the *start* of inhalation (or within the first second of inhalation). Keep inhaling as you press down on inhaler.
- Press your inhaler only *once* while you are inhaling (one breath for each puff).
- Make sure you breathe in evenly and deeply.

NOTE: Other inhalers are becoming available in addition to those illustrated above. Different types of inhalers require different techniques.

FIGURE 24-12. Instructions for inhaler use from the NAEPP Expert Panel Report 2.<sup>2</sup>

**TABLE 24-10. Adverse Effects of Chronic Systemic Glucocorticoid Administration**

Hypothalamic-pituitary-adrenal suppression	Hypertension
Growth retardation	Skin striae
Skeletal muscle myopathy	Impaired wound healing
Osteoporosis/fractures	Inhibition of leukocyte and monocyte function
Aseptic necrosis of bone	Subcutaneous tissue atrophy
Pancreatitis	Glaucoma
Pseudotumor cerebri	Posterior subcapsular cataracts
Psychiatric disturbances	Moon facies
Sodium and water retention	Central redistribution of fat
Hypokalemia/hyperglycemia	

## 362 Respiratory Disorders

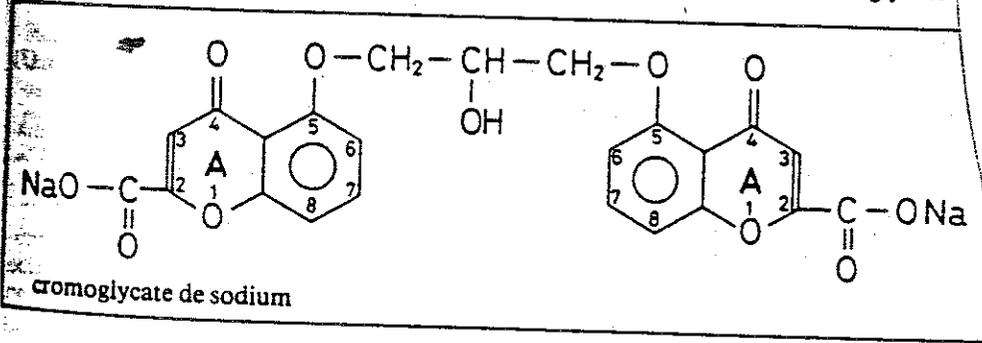
**Table 21.8** Schedule for Converting Asthmatics  
Dependent on Oral Steroids to Aerosol Corticosteroids

<i>Treatment</i>	<i>Duration</i>
Start high-dose AC <sup>a</sup> (after a preliminary week of high-dose prednisone if severely obstructed)	2 wk
Convert prednisone to alternate morning: wean prednisone dose by one-half to 1 tablet every 2 weeks	4 mo
Continue high-dose AC while establishing need to resume prednisone and minimum prednisone requirement	2 mo
Reduce AC to $\leq 1,000 \mu\text{g}/\text{day}$ (continuing minimum prednisone required); observe and adjust AC dose up or down to meet individual minimum AC dose requirements	6 mo

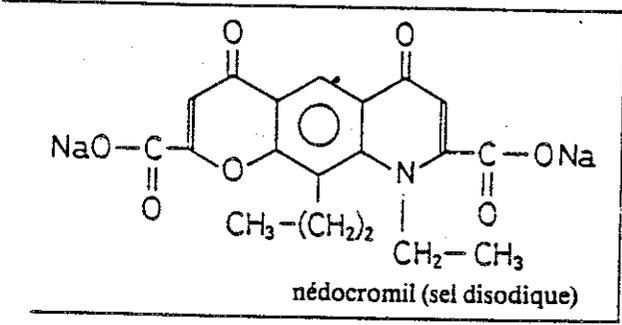
<sup>a</sup> AC, aerosol corticosteroid.

From Toogood JH, Jennings B, Baskerville SC: Aerosol corticosteroids. In Weiss EB, Segal MS, Stein M (Eds): *Bronchial Asthma: Mechanisms and Therapeutics*, 2nd ed. Boston: Little, Brown, 1985, p 700, with permission.

Figure 4. Structure chimique du cromoglycate



et du nedocromil



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

REUNION DE CONSENSUS

**L'USAGE ADEQUAT DES  
MEDICAMENTS DANS L'ASTHME**

**RAPPORT DU JURY**

Bruxelles, 27 mars 2001

## 2) COMPOSITION DU JURY

Le jury pluridisciplinaire comportait 13 membres:

### *Représentants des généralistes*

Robert Gérard  
Jaak Lannoy  
Karin Van den Bulck (Présidente)

### *Représentants des pneumologues / pédiatres*

Thierry Michiels (Vice-président)  
Christian Mossay  
Marc Raes

### *Représentants des organismes assureurs*

Valérie Fabri  
Heidi Goethals

### *Représentants des pharmaciens*

Marleen Haems  
Ann Adriaensen

### *Représentants des infirmiers*

Isabelle Deckers  
Anita Gancwajch

### *Représentant des associations de patients*

Herman Van Der Stukken



## 1) INTRODUCTION

Le 27 mars 2001, l'Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI) a organisé une réunion de consensus concernant "L'usage adéquat des médicaments dans l'asthme". L'organisation de telles réunions, deux fois par an, fait partie des missions du Comité d'Evaluation des Pratiques Médicales en matière de Médicaments. Ces réunions de consensus ont pour but d'évaluer les pratiques médicales en matière de prescription de médicaments, sur un thème particulier, et de formuler des recommandations à l'adresse de tous les médecins prescripteurs. Cette réunion de consensus sur l'asthme fait donc partie d'une série et en est la cinquième.

L'INAMI organise ces réunions de consensus selon une méthodologie bien établie. Un jury pluridisciplinaire formule les recommandations, en réponse à des questions posées.

Pour ce faire, le jury se base en premier lieu sur une revue extensive de la littérature effectuée par un groupe bibliographique indépendant. Toutes les revues systématiques et méta-analyses pertinentes sont contrôlées quant à leurs qualités méthodologiques, en deux étapes. Des critères minimaux, tels que stratégie de recherche systématique, mention des sources et utilisation d'études randomisées font office de premier filtre. Puis, les études retenues reçoivent un score de qualité méthodologique, sur base de critères d'évaluation existants.

Dans un deuxième temps, une présentation publique de rapports d'experts a lieu, ce qui permet de compléter les connaissances disponibles par des points de vue personnels et des considérations cliniques. Cette présentation est suivie d'un débat démocratique au cours duquel chaque participant (jury ou public) a l'occasion d'exprimer son point de vue.

Le texte suivant est le compte-rendu des conclusions du jury pluridisciplinaire et indépendant (**texte court**). Ce texte ne reflète pas nécessairement le point de vue de l'organisateur, à savoir l'INAMI ou le Ministère des Affaires Sociales.

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.gov.be](mailto:herman.beyers@inami.gov.be)). Le rapport du jury peut être consulté sur le website de l'INAMI ([www.inami.gov.be](http://www.inami.gov.be): "Dispensateurs de soins – Médecins – Données Pharmanet Données globales – Réunions de consensus").

Pour élaborer ces directives le jury a utilisé les niveaux de preuve scientifique suivants:

- Niveau Ia: - une ou plusieurs méta-analyses de qualité suffisante  
- plusieurs études randomisées contrôlées (RCT) de qualité suffisante
- Niveau Ib: - une RCT de qualité suffisante
- Niveau II: - des méta-analyses ou RCT de qualité insuffisante ou avec des résultats contradictoires,  
- des études autres que RCT sur base d'une évaluation de la qualité des données par le jury ou les experts.
- Niveau III: - opinion d'experts fondées sur l'expérience clinique.

### 3) CONCLUSIONS

Après avoir écouté les présentations des experts à la conférence de consensus, le 27 mars 2001, le jury est arrivé aux conclusions suivantes:

#### I. DIAGNOSTIC ET SUBDIVISION EN STADES DE L'ASTHME

##### a) Le diagnostic est basé sur l'anamnèse, l'examen clinique et les examens complémentaires

L'anamnèse recherchera, outre les antécédents familiaux et personnels, surtout les symptômes de dyspnée, toux et sifflements respiratoires. La sévérité de l'asthme peut être estimée par la fréquence des plaintes nocturnes, l'interférence avec la vie quotidienne et l'utilisation spontanée de médicaments.

L'examen clinique comporte l'auscultation et le dépistage des anomalies thoraciques.

Les examens complémentaires (débit expiratoire de pointe, spirométrie, provocation bronchique, tests allergiques) peuvent confirmer le diagnostic de l'asthme et exclure d'autres affections. Le Débit Expiratoire de Pointe (DEP) est un test important pour le diagnostic et le suivi de l'asthme et est apparemment encore trop peu utilisé en Belgique.

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

ASTHME:	Symptômes diurnes	Symptômes 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

## II. TRAITEMENT DE L'ASTHME CHRONIQUE

a) Le traitement est instauré en fonction du stade initial de l'asthme

### 1. Asthme intermittent

Le traitement consiste en une inhalation symptomatique de bêta-2-mimétiques. Pour l'asthme d'effort, des bêta-2-mimétiques ou du cromoglycate sont administrés avant l'effort.

### 2. Asthme léger persistant

Des corticoïdes inhalés à faibles doses (200-400 µg de budesonide ou de beclométhasone, ou 100-200 µg de fluticasone par jour) constituent le traitement standard. D'autres alternatives sont le cromoglycate ou la théophylline à longue action. L'efficacité des antagonistes des leucotriènes n'a pas encore été démontrée.

### 3. Asthme modéré

Si nécessaire, des corticoïdes inhalés à doses moyennes (> 500 µg de budesonide ou de beclométhasone ou > 250 µg de fluticasone par jour) sont administrés, en association avec des bêta-2-mimétiques à longue action ou à de la théophylline à longue action. L'efficacité des antagonistes des leucotriènes est démontrée en cas d'hypersensibilité à l'aspirine et d'asthme d'effort.

### 4. Asthme sévère

Des corticoïdes inhalés à hautes doses (800 à 2000 µg de budesonide ou de beclométhasone, ou 400 à 1000 µg de fluticasone) sont administrés en association avec des bêta-2-mimétiques à longue action. La théophylline à longue action, les bêta-2-mimétiques per os ou les corticoïdes per os peuvent remplacer les bêta-2-mimétiques ou peuvent être ajoutés au traitement.

#### **b) Le traitement est adapté en fonction de la méthode "Stepup - Stepdown"**

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.

#### **c) Place des différentes classes de médicaments dans le traitement**

##### **Les corticoïdes inhalés**

Les corticoïdes inhalés sont la pierre angulaire du traitement de l'asthme chronique tant chez l'adulte que chez l'enfant (niveau de preuve Ia) dès le stade 2 de GINA.

Les aérosols-doseurs avec chambre d'expansion ou les inhalateurs à poudre sèche sont les méthodes d'inhalation préférées. L'utilisation du nébuliseur doit être évitée en raison de la mauvaise déposition pulmonaire et du coût.

##### **Les bêta-2-mimétiques à longue action**

L'efficacité des bêta-2-mimétiques à longue action est indiscutable à partir du stade 3 (niveau de preuve Ib).

#### **Les antagonistes des leucotriènes**

Plusieurs études démontrent qu'ils sont meilleurs que le placebo et qu'ils peuvent remplacer des corticoïdes inhalés à faibles doses. Un suivi est nécessaire afin de déterminer leur place exacte dans le traitement de l'asthme.

#### **Les cromoglycates**

En pédiatrie, ils sont souvent utilisés, en raison de leur bonne tolérance, à partir du stade 2. Une méta-analyse récente conteste leur efficacité chez l'enfant.

#### **Les combinaisons fixes : bêta-2-mimétiques et corticoïdes inhalés**

L'évidence de l'efficacité de ces combinaisons fait encore défaut. Elles pourraient toutefois empêcher le "stepdown" jusqu'à la plus petite dose efficace de corticoïdes.

### **III. TRAITEMENT DE L'ASTHME AIGU**

#### **a) Evaluation de la sévérité de la crise**

La sévérité de l'asthme aigu peut être évaluée chez l'adulte et l'enfant à partir des paramètres cliniques. La mesure des gaz sanguins artériels et du débit expiratoire de pointe (DEP) permettent d'affiner cette évaluation.

#### **b) Décision d'hospitalisation**

La décision d'hospitalisation de l'enfant est basée sur des critères objectifs (crise modérée à sévère, DEP < 50% après administration d'un bronchodilatateur, saturation < 90% après administration d'un bronchodilatateur), et sur des raisons subjectives telles que l'inquiétude des parents et le moment de la journée (nuit).

#### **c) Traitement de l'asthme aigu**

Les bronchodilatateurs et les corticoïdes constituent la base du traitement de l'asthme aigu.

Le médicament le plus utilisé est le salbutamol administré sous forme d'aérosol-doseur avec chambre d'expansion. La dose est de 400 µg toutes les 10 à 20 minutes pendant la 1ère heure et ensuite de 200 à 400 µg toutes les 1 à 4 heures. En principe, ce traitement doit être associé à une oxygénothérapie afin d'éviter l'hypoxie.

L'ipratropium peut être associé aux bêta-2-mimétiques.

La théophylline administrée par voie intraveineuse doit être réservée au service des soins intensifs, vu le risque d'arythmie.

Les corticoïdes sont administrés par voie orale en une dose de 30 à 60 mg de prednisone par jour pour l'adulte et en une dose de 1 à 2 mg/kg/jour pour l'enfant.

### CONCLUSION

Selon la sévérité de l'affection, l'asthme est subdivisé en 4 stades : 1. Asthme intermittent, 2. Asthme léger, 3. Asthme modéré et 4. Asthme sévère. A partir du stade 2, des corticoïdes inhalés administrés par un inhalateur à poudre sèche ou par un aérosol-doseur avec chambre d'expansion constituent le traitement de base. Pour les formes d'asthme plus sévères, des bronchodilatateurs comme les bêta-2-mimétiques à longue action sont ajoutés.

L'asthme aigu est traité par des corticoïdes per os et par des bêta-2-mimétiques inhalés.

Treatment		Preferred treatments are in bold print	
	Long-term control	Quick relief	Education
<b>STEP 4</b> Severe Persistent	Daily medications: • <b>Anti-inflammatory: inhaled corticosteroid (high dose)</b> AND • Long-acting bronchodilator: either <b>long-acting inhaled <math>\beta_2</math>-agonist</b> , sustained-release theophylline, or long-acting $\beta_2$ -agonist tablets AND • Corticosteroid tablets or syrup long term (2 mg/kg/d, generally do not exceed 60 mg/d).	• Short-acting bronchodilator: <b>inhaled <math>\beta_2</math>-agonists</b> as needed for symptoms. • Intensity of treatment will depend on severity of exacerbation; see component 3—Managing Exacerbations. • Use of short-acting inhaled $\beta_2$ -agonists on a daily basis, or increasing use, indicates the need for additional long-term-control therapy.	Steps 2 and 3 actions plus: • Refer to individual education/counseling
<b>STEP 3</b> Moderate Persistent	Daily medication: • Either <b>Anti-inflammatory: inhaled corticosteroid (medium dose)</b> OR <b>Inhaled corticosteroid (low-medium dose)</b> and add a long-acting bronchodilator, especially for nighttime symptoms: either <b>long-acting inhaled <math>\beta_2</math>-agonist</b> , sustained-release theophylline, or long-acting $\beta_2$ -agonist tablets. • If needed <b>Anti-inflammatory: inhaled corticosteroids (medium-high dose)</b> AND <b>Long-acting bronchodilator</b> , especially for nighttime symptoms; either <b>long-acting inhaled <math>\beta_2</math>-agonist</b> , sustained-release theophylline, or long-acting $\beta_2$ -agonist tablets.	• Short-acting bronchodilator: <b>inhaled <math>\beta_2</math>-agonists</b> as needed for symptoms. • Intensity of treatment will depend on severity of exacerbation; see component 3—Managing Exacerbations. • Use of short-acting inhaled $\beta_2$ -agonists on a daily basis, or increasing use, indicates the need for additional long-term-control therapy.	Step 1 actions plus: • Teach self-monitoring • Refer to group education if available • Review and update self-management plan
<b>STEP 2</b> Mild Persistent	One daily indication: • <b>Anti-inflammatory: either inhaled corticosteroid (low doses) or cromolyn or nedocromil</b> (children usually begin with a trial of cromolyn or nedocromil). • Sustained-release theophylline to serum concentration of 5–15 mg/mL is an alternative, but not preferred, therapy. Zafirlukast or zileuton may also be considered for patients $\geq 12$ years of age, although their position in therapy is not fully established.	• Short-acting bronchodilator: <b>inhaled <math>\beta_2</math>-agonists</b> as needed for symptoms. • Intensity of treatment will depend on severity of exacerbation; see component 3—Managing Exacerbations. • Use of short-acting inhaled $\beta_2$ -agonists on a daily basis, or increasing use, indicates the need for additional long-term-control therapy.	
<b>STEP 1</b> Mild Intermittent	• No daily medication needed.	• Short-acting bronchodilator: <b>inhaled <math>\beta_2</math>-agonists</b> as needed for symptoms. • Intensity of treatment will depend on severity of exacerbation; see component 3—Managing Exacerbations. • Use of short-acting inhaled $\beta_2$ -agonists more than 2 times a week may indicate the need to initiate long-term-control therapy.	• Teach basic facts about asthma • Teach inhaler/spacer/holding chamber technique • Discuss roles of medications • Develop self-management plan • Develop action plan for when and how to take rescue actions, especially for patients with a history of severe exacerbations • Discuss appropriate environmental control measures to avoid exposure to known allergens and irritants (See component 4.)
<b>↓ Step down</b> Review treatment every 1–6 months; a gradual stepwise reduction in treatment may be possible.		<b>↑ Step up</b> If control is not maintained, consider step up. First, review patient medication technique, adherence, and environmental control (avoidance of allergens or other factors that contribute to asthma severity).	
<b>Note:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The stepwise approach presents general guidelines to assist clinical decision making; it is not intended to be specific prescription. Asthma is highly variable; clinicians should tailor specific medication plans to the needs and circumstances of the individual patients.</li> <li>• Gain control as quickly as possible; then decrease treatment to the least medication necessary to maintain control. Gaining control may be accomplished by either starting treatment at the step most appropriate to the initial severity of the condition or starting at higher level of therapy (e.g., a course of systemic corticosteroids or higher dose of inhaled corticosteroids).</li> <li>• A rescue course of systemic corticosteroids may be needed at any time and at any step.</li> <li>• Some patients with intermittent asthma experience severe and life-threatening exacerbations separated by long periods of normal lung function and no symptoms. This may be especially common with exacerbations provoked by respiratory infections. A short course of systemic corticosteroids is recommended.</li> <li>• At each step, patients should control their environment to avoid or control factors that make their asthma worse (e.g., allergens, irritants); this requires specific diagnosis and education.</li> <li>• Referral to an asthma specialist for consultation or comanagement is <i>recommended</i> if there are difficulties achieving or maintaining control of asthma or if the patient requires step 4 care. Referral may be <i>considered</i> if the patient requires step 3 care.</li> </ul>			

FIGURE 24-5. Stepwise approach for managing asthma in adults and children older than 5 years of age. (From Ref. 2.)

# The Medical Letter®

On Drugs and Therapeutics

Edition Française

Vol. 21, N° 4 (ML USA N° 1044)  
19 février 1999

*De, musculaire, ...*

## MÉDICAMENTS POUR TRAITER L'ASTHME

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique, l'inflammation étant causée par des allergènes ou d'autres stimuli qui provoquent une hyperréactivité bronchique et une obstruction ventilatoire. Les médicaments anti-inflammatoires, et en particulier les corticostéroïdes inhalés occupent une place centrale dans la prise en charge de cette affection<sup>1</sup>. Le traitement de l'asthme à l'hôpital ou dans un service d'urgence ne sera pas abordé dans ce numéro.

**APPAREILS POUR LA DISPENSATION PAR INHALATION** — Les appareils utilisés pour délivrer le médicament, la formulation de l'agent thérapeutique et la technique du patient déterminent la dose du principe actif inhalé qui atteint le poumon<sup>2</sup>. Aux Etats-Unis, les médicaments pour traiter l'asthme par voie inhalée sont disponibles surtout sous forme d'aérosol-doseur sous pression, nécessitant un gaz propulseur. Les propulseurs à base de chlorofluorocarbène (CFC) de ces formulations galéniques ont été échangés pour des raisons de sauvegarde de l'environnement, en général au profit d'hydrofluoroalcanes, qui fournissent des particules de plus petite taille et peuvent livrer une plus grande quantité de médicament. Les inhalateurs à poudre sèche, qui sont activés par le souffle inspiratoire, ne nécessitent pas de propulseur et les patients ayant de la difficulté à coordonner le mouvement de leurs mains avec leur souffle les trouvent plus faciles à utiliser. Néanmoins, les jeunes enfants peuvent être incapables d'activer ces appareils. Il arrive que les inhalateurs à poudre sèche livrent plus ou au contraire moins de médicament que les aérosols-doseurs.

**AGONISTES BÉTA<sub>2</sub>** — Les agonistes bêta<sub>2</sub>-adrénergiques inhalés de courte durée d'action sont les médicaments les plus efficaces à disposition pour traiter le bronchospasme aigu et pour prévenir l'asthme induit par l'exercice physique. L'emploi à intervalle régulier d'agonistes bêta<sub>2</sub> de courte durée d'action n'offre apparemment pas d'avantage par rapport à leur emploi à la demande et pourrait induire une tolérance aux effets bronchoprotecteurs<sup>3</sup>. L'inhalation deux fois par jour de salmétérol, un agoniste bêta<sub>2</sub>-adrénergique de longue durée d'action s'est avéré un traitement de maintien efficace et peut être particulièrement utile chez les patients ayant des symptômes nocturnes. Combiner l'emploi régulier de salmétérol à l'utilisation d'un corticostéroïde inhalé peut contrôler plus efficacement un asthme modéré que d'augmenter la dose du corticostéroïde<sup>4</sup>. Le début d'action du salmétérol est relativement lent et son effet est prolongé ; ce produit n'est pas recommandé pour traiter les bronchospasmes aigus. Les patients qui prennent du salmétérol régulièrement devraient utiliser un agoniste bêta<sub>2</sub> de courte durée d'action selon les besoins pour contrôler les symptômes aigus. Il a été rapporté que l'utilisation quotidienne à long terme de salmétérol induisait une tolérance à son effet bronchoprotecteur dans le bronchospasme induit par l'effort physique<sup>5,6</sup>. Les résultats de certaines études ont suggéré que l'emploi régulier de salmétérol pouvait diminuer la capacité de réponse aux agonistes bêta<sub>2</sub> de courte durée d'action, mais d'autres auteurs ont trouvé que cela n'était pas le cas<sup>7</sup>.

Les agonistes bêta<sub>2</sub> administrés par voie orale sont moins efficaces, produisent plus d'effets indésirables et manifestent leur effet plus tardivement que les mêmes médicaments donnés par voie inhalée, mais les formulations en sirop peuvent être utiles pour de jeunes enfants ayant des symptômes légers qui ne peuvent pas utiliser un aérosol et une chambre d'inhalation. L'administration du médicament au moyen d'un nébulisateur peut être plus efficace.

EDITOR: Mark Abramowicz, M.D. CONSULTING EDITOR: Martin A. Rizack, M.D., Ph. D., Rockefeller University. ASSOCIATE EDITORS: Donna Goodstein, Amy Faucard. CONTRIBUTING EDITORS: Philip D. Hansten, Pharm D., Univ. of Washington; Neal H. Steigbigel, M.D., Albert Einstein Coll. of Med. ADVISORY BOARD: Martin D. Abeloff, M.D., Johns Hopkins Univ.; William T. Beaver, M.D., Georgetown Univ. School of Med.; Louis S. Goodman, M.D., Univ. of Utah Coll. of Med.; Jules Hirsch, M.D., Rockefeller Univ.; James D. Kenney, M.D., Yale Univ. School of Med.; Gerhard Levy, Pharm, D., State Univ. of N.Y. at Buffalo; Gerald L. Mandell, M.D., Univ. of Virginia School of Med.; Hans Meinertz, M.D., Univ. Hospital, Copenhagen; Dan M. Roden, M.D., Vanderbilt School of Med.; F. Estelle R. Simons, M.D., University of Manitoba. EDITORIAL FELLOWS: Sandip K. Mukherjee, M.D., Yale Univ. School of Med.; Jordan W. Smoller, M.D., Harvard Med. School; Gianna Zuccotti, M.D., Albert Einstein Coll. of Med. EDITORIAL ADMINISTRATOR: Marianne Aschenbrenner.  
Founded 1959 by Arthur Kallet and Harold Aaron, M.D. Copyright © 1999. The Medical Letter, Inc. (ISSN 0025-732X)  
TRADUCTION ET ADAPTATION DE L'ÉDITION FRANÇAISE: Dr Valérie Piguët et Dr Nicole Vogt, Hôpital Cantonal Univ. de Genève.

**Toxicité** — Le salbutamol (albutérol), le bitoltérol, le pirbutérol, la terbutaline et le salmétérol présentent une activité relativement sélective sur les récepteurs  $\beta_2$  et produisent une bronchodilatation plus importante avec moins d'effets cardiovasculaires que les médicaments adrénergiques plus anciens tels que l'adrénaline, l'isoproterénol ou le métaprotérénol. Néanmoins, une tachycardie, des palpitations et un tremblement peuvent se produire et de hautes doses peuvent provoquer une hypokaliémie. L'emploi excessif d'agonistes  $\beta_2$  inhalés a été associé à une mortalité accrue, mais ceci reflétait probablement une aggravation de la maladie. La prise concomitante d'un bloqueur  $\beta$ -adrénergique, tel que le propranolol (Hémipralon LP - F; Indéral - CH, B), diminue l'effet bronchodilatateur des agonistes  $\beta_2$ -adrénergiques.

### QUELQUES MÉDICAMENTS POUR TRAITER L'ASTHME\*

Médicaments	Forme galénique	Adulte	Posologie <sup>b</sup> Enfants (<40kg)
<b>Agonistes <math>\beta_2</math> adrénergiques inhalés de courte durée d'action</b>			
salbutamol (Ventoline - F; Ventolin - CH, B et autres; Ventodisk - F, CH)	aérosol-doseur (0,1 mg/inhal.) poudre (0,2 ou 0,4 mg/caps) sol. pour aérosol (5mg/ml) <sup>c</sup>	2 inhal. q 4-6h selon les besoins 1-2 caps q 4-6h selon les besoins 2,5 mg q 4-6h selon les besoins	2 inhal. q 4-6h selon les besoins 1-2 caps q 4-6h selon les besoins 0,1-0,15 mg/kg (max 2 mg) q 4-6h selon les besoins
pirbutérol (Maxair - F, CH; Spirolair - B)	aérosol-doseur (0,2 mg/inhal.)	2 inhal. q 4-6h selon les besoins	2 inhal. q 4-6h selon les besoins
terbutaline (Bricanyl - F, CH, B)	aérosol-doseur (0,25 mg/inhal.)	2 inhal. q 4-6h selon les besoins	2 inhal. q 4-6h selon les besoins
<b>Agonistes <math>\beta_2</math>-adrénergiques inhalés de longue durée d'action</b>			
salmétérol (Serevent - F, CH, B; Serevent diskus - F, CH, B)	aérosol-doseur (0,025 mg/inhal.)	2 inhal. q 12h	1 à 2 inhal q 12h
	poudre (0,05 mg/inhal.)	1 inhal q 12h	1 inhal. q 12h
<b>Corticostéroïdes inhalés</b>			
béclométhasone dipropionate (Becotide - F, CH, B; Bécloforte - CH et autres)	aérosol-doseur (0,05 ou 0,1 ou 0,25 mg/inhal.)	4-8 inhal. 2x/j (0,05 mg/inhal.)	2-4 inhal 2x/j (0,05 mg/inhal.)
budésonide (Pulmicort - F, CH, B)	aérosol-doseur (0,05 ou 0,1 ou 0,2 mg/inhal.)	0,4-2 mg/j fractionnés en 2-4 prises	0,2-0,4 mg 2x/j
	«turbuhaler» (0,1 ou 0,2 ou 0,4 mg/inhal.)	1-2 inhal. 2x/j (0,2 mg/inhal.)	1-2 inhal. 2x/j (0,2 mg/inhal.)
flunisolide (Bronilide - F; Broncort - CH, B)	aérosol-doseur (0,25 mg/inhal.)	2 à 4 inhal. 2x/j	2 inhal. 2x/j
fluticasone (Flixotide - F, B; Axotide - CH)	aérosol-doseur (0,05 ou 0,25 mg/inhal.)	2 à 4 inhal. 2x/j (0,05 mg/inhal.)	1-2 inhal. 2x/j (0,05 mg/inhal.)
	«diskus; disk; rotadisk» (0,1 ou 0,5 mg/inhal.)	1 inhal. 2x/j (0,1 mg/inhal.)	—
<b>Cromoglycate de sodium</b> (Lomudal - F, CH, B)	aérosol-doseur (1 mg/inhal. - CH; 5 mg/inhal. - F, B)	d	d
<b>Nédocromil de sodium</b> (Tilade - F, CH)	aérosol-doseur (2 mg/inhal.)	2-4 inhal. 2 à 4x/j	2-4 inhal. 2x/j ou 2 inhal 4x/j
<b>Anti-leucotriènes</b>			
montélukast (Singulair - F)	comprimés (10 mg/cpr.)	10 mg/j po	5 mg/j po
zafirlukast (Accolate - CH; B)	comprimés (20 mg/cpr.)	20 mg 2x/j po	pas approuvé par la FDA des USA pour les enfants
<b>Théophylline</b> (Théolair LP - F; Théolair SR - CH; Theo-Dur - B et nombreux autres)	comprimés retard ou à libération prolongée <sup>e</sup>	300 à 500 mg/j po	10 mg/kg/j po <sup>f</sup>

\* Liste non exhaustive.

<sup>b</sup> Posologie recommandée aux États-Unis ou posologie la plus proche adaptée selon disponibilité européenne (dosage) du produit. Les posologies recommandées peuvent varier d'un pays à l'autre.

<sup>c</sup> Les solutions administrées par nébulisation peuvent s'avérer plus pratiques pour les personnes très jeunes, très âgées ou pour d'autres patients incapables d'utiliser les aérosols pressurisés et des posologies plus importantes peuvent être employées. Toutefois, il faut plus de temps pour l'administration du médicament, et l'appareil nébulisateur n'est généralement pas portable.

<sup>d</sup> Aux États-Unis, la posologie recommandée est de 2-4 inhal. de 0,8 mg 3 à 4x/j; les doses minimum recommandées en Europe sont: France, 2 inhal. de 5 mg 4x/j; Suisse, 2 inhal. de 1 mg 4x/j; Belgique 1 inhal. de 5 mg 4x/j.

<sup>e</sup> Les formulations retard peuvent ne pas être interchangeables.

<sup>f</sup> Posologie initiale. La dose maximale habituelle est de 16 mg/kg/j pour les enfants de plus de 1 an et de 0,2 (âge en semaines) + 5 mg/kg/j pour les bébés de moins d'un an.

**COÛT DE QUELQUES MÉDICAMENTS CONTRE L'ASTHME <sup>a</sup>**

Médicaments	Teneur (par inhal) et nombre de doses servant au calcul du coût <sup>c</sup>	France (FRF)	Coût <sup>b</sup> Suisse (CHF)	Belgique (BEF)
<b>Agonistes bêta<sub>2</sub> adrénergiques inhalés de courte durée d'action</b>				
salbutamol	0,1 mg/inhal. 100 doses	Ventoline aérosol 17.80	Ventolin 5.90	Ventolin 116.-
	0,2 mg/inhal. 100 doses	Ventodisk 93.05	Ventodisk 35.35	—
pirbutérol	0,2 mg/inhal. 100 doses	Maxair Autohaler 41.75	Maxair Autohaler 24.50	Spinolair Autohaler 121.-
terbutaline	0,25 mg/inhal. 100 doses	Bricanyl 15.30	Bricanyl 8.15	Bricanyl 81.-
<b>Agonistes bêta<sub>2</sub>-adrénergiques inhalés de longue durée d'action</b>				
salmétérol	0,025 mg/inhal, 120 doses	—	Sérévent 62.-	Serevent 1398.-
	0,05 mg/inhal, 60 doses	Serevent diskus 225.40	Serevent disk 62.-	Serevent diskus 1398.-
<b>Corticostéroïdes inhalés</b>				
béclométhasone dipropionate	0,05mg/inhal, 240 doses ou 0,1 mg/inhal, 120 doses	Becotide 72.-	Becotide 54.-	Becotide 574.-
budésonide	0,2 mg/inhal, 60 doses	Pulmicort 70.55 Pulmicort turbuhaler 83.75	Pulmicort 41.55 Pulmicort turbuhaler 38.85	Pulmicort 603.- Pulmicort turbuhaler 603.-
flunisolide	0,25 mg/inhal, 120 doses	Bronilide 125.70	Broncort 41.25	Broncort 888.-
fluticasone	0,05 mg/inhal, 120 doses	—	Axotide 53.65	—
	0,1 mg/inhal, 60 doses	—	Axotide diskus 55.-	—
	0,25 mg/inhal, 30 doses	Flixotide 86.90	—	Flixotide 457.-
Cromoglycate de sodium	1 mg/inhal, 240 doses	—	Lomudal 102.10	—
	5 mg/inhal	240 doses : Lomudal 178.95	—	120 doses : Lomudal 651.-
<b>Nédocromil de sodium</b>	2 mg/inhal, 120 doses	Tilade 180.85	Tilade 89.90	—
<b>Anti-leucotriènes</b>				
montélukast	10 mg/cpr, 30 cpr	Singulair 443.25	—	—
zafirlukast	20 mg/cpr, 60 cpr	—	Accolate 71.70	—
<b>Théophylline</b>				
	300 mg, 30 cpr	Xanthium 19.80	—	Theo-Dur 163.- Xanthium 158.-
	350 mg, 30 cpr	—	Theolair SR 12.60	Theolair 212.-

<sup>a</sup> Liste non exhaustive.

<sup>b</sup> Le coût des agonistes bêta-adrénergiques de courte durée d'action est basé sur le prix de 100 doses (inhalations). Le coût des autres produits est donné pour 30 jours de traitement avec la dose la plus faible recommandée pour l'adulte, calculé selon le prix figurant dans les listes officielles.

**IPRATROPIUM** — Le bromure d'ipratropium, un agent anticholinergique inhalé disponible seul ou en combinaison avec le salbutamol, agit comme un bronchodilatateur et est employé pour soulager le bronchospasme, bien qu'il n'ait pas été approuvé pour cet usage par la FDA des États-Unis. Son effet apparaît plus lentement que celui des agonistes bêta<sub>2</sub> de courte durée d'action, mais il peut être utile pour traiter les personnes qui ne supportent pas les agonistes bêta<sub>2</sub>. L'ipratropium s'est avéré particulièrement utile pour traiter l'asthme des personnes âgées<sup>8</sup>. C'est le traitement de choix du bronchospasme induit par les bêta-bloquants. En cas d'asthme aigu grave, la prise d'ipratropium en plus d'un agoniste bêta<sub>2</sub> de courte durée d'action peut procurer une bronchodilatation et un bénéfice clinique plus importants qu'un agoniste bêta<sub>2</sub> seul<sup>9,10</sup>. Une sécheresse buccale et une irritation pharyngée peuvent se produire et le médicament peut augmenter la pression intraoculaire des patients ayant un glaucome.

**CORTICOSTÉROÏDES INHALÉS** — L'utilisation régulière d'un corticostéroïde par voie inhalée peut supprimer l'inflammation, diminuer l'hyperréactivité bronchique et diminuer les symptômes des patients ayant un asthme persistant<sup>11</sup>. Beaucoup de cliniciens utilisent actuellement les corticostéroïdes inhalés pour traiter les patients ayant un

asthme persistant léger ou modéré, comme cela se fait pour les patients ayant une forme grave de l'affection. Avec le passage du temps, le dosage peut parfois être diminué et dans certains cas, ce traitement peut être arrêté par intermittence ou complètement.

**Toxicité** — Aux doses recommandées les corticostéroïdes inhalés se sont en général révélés dénués de toxicité grave. Un ralentissement dose-dépendant de la croissance linéaire peut se produire dans les 6 à 12 semaines qui suivent le début du traitement chez certains enfants et adolescents, avec semble-t-il peu d'effet sur la taille adulte finale<sup>12, 13, 14</sup>. Une suppression de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien peut se produire. Une diminution de la densité osseuse, la formation de cataractes et aux doses élevées, un amincissement du derme et la survenue de glaucomes ont été rapportés<sup>15, 16, 17, 18</sup>. Une dysphonie et une candidose buccale peuvent se produire à cause de la déposition topique du médicament. L'utilisation d'un réservoir d'expansion et le rinçage de la bouche après l'inhalation peut diminuer l'incidence des candidoses.

**CORTICOSTÉROÏDES ORAUX** — Les corticostéroïdes par voie orale ou parentérale sont les médicaments les plus efficaces pour traiter les exacerbations aiguës d'asthme ne répondant pas aux bronchodilatateurs. Même quand une aggravation aiguë s'améliore avec la prise de bronchodilatateurs, de nombreux cliniciens traitent le patient convalescent, pendant une période pouvant atteindre dix jours, avec des corticostéroïdes oraux qui diminuent les symptômes et qui peuvent prévenir les rechutes précoces<sup>19</sup>. L'utilisation chronique quotidienne de corticostéroïdes oraux peut entraîner les effets secondaires suivants : intolérance au glucose, prise de poids, augmentation de la tension artérielle, déminéralisation osseuse conduisant à l'ostéoporose, cataractes, immunosuppression et diminution de la croissance linéaire chez l'enfant. L'administration un jour sur deux peut diminuer l'incidence des effets indésirables, mais pas de l'ostéoporose, la complication majeure la plus fréquente.

**CROMOGLYCATÉ DE SODIUM ET NÉDOCROMIL DE SODIUM** — Le cromoglycate de sodium, un inhibiteur de la dégranulation des mastocytes, peut diminuer l'hyperréactivité des voies aériennes de certains patients souffrant d'asthme. Le médicament n'a pas d'activité bronchodilatatrice et est utile uniquement à titre prophylactique. Il n'a pratiquement pas de toxicité systémique. Un essai de quatre semaines peut être nécessaire pour déterminer son efficacité. Le fait de prendre le cromoglycate immédiatement avant un effort physique ou avant de s'exposer à un temps froid et sec peut prévenir ou diminuer le bronchospasme induit par ces facteurs, en particulier chez les enfants, mais est moins efficace que l'inhalation d'un bêta<sub>2</sub>-agoniste. Le nédocromil est un médicament chimiquement distinct ayant les mêmes effets<sup>20</sup>. Certains patients se sont plaints de son goût. Le cromoglycate et le nédocromil sont moins efficaces que les corticostéroïdes inhalés.

**THÉOPHYLLINE** — La théophylline orale est un bronchodilatateur moins efficace que les agonistes bêta<sub>2</sub> inhalés et son effet apparaît plus tardivement, mais elle pourrait aussi avoir un modeste effet anti-inflammatoire<sup>21, 22</sup>. Bien que la théophylline ait une utilité limitée pour le traitement des symptômes aigus, ce médicament peut diminuer la fréquence et la sévérité des symptômes chez les patients ayant un asthme persistant, en particulier de l'asthme nocturne, et peut réduire les besoins en corticostéroïdes inhalés<sup>23</sup>. La mesure des concentrations sériques de théophylline peut aider à établir la posologie optimale, parce que l'absorption et la clairance de la théophylline sont variables et parce que son index thérapeutique est étroit.

**Toxicité** — Certains patients ayant de l'asthme peuvent s'améliorer à des concentrations plasmatiques de théophylline inférieures à 10 microgrammes par millilitre, avec peu d'effets indésirables. A des concentrations supérieures à 20 microgr/ml des nausées, de la nervosité, des céphalées et des insomnies peuvent se produire. Des concentrations élevées de théophylline peuvent être à l'origine des symptômes suivants : vomissements, hypokaliémie, hyperglycémie, tachycardie, arythmies cardiaques, tremblements, irritabilité neuromusculaire et convulsions. De nombreux autres médicaments peuvent, s'ils sont administrés avec de la théophylline, en augmenter ou en diminuer les concentrations plasmatiques<sup>24</sup>.

**MÉDICAMENTS MODIFIANT LES LEUCOTRIÈNES** — Les cystéinyl leucotriènes sont des produits du métabolisme de l'acide arachidonique qui augmentent la migration des éosinophiles, la production de mucus et l'œdème des parois des voies aériennes, et qui provoquent une bronchoconstriction.

**Zileuton** — Un inhibiteur de la synthèse des leucotriènes, le zileuton (*Zyflo* - USA) s'est avéré efficace comme traitement de maintien de l'asthme, mais il doit être pris quatre fois par jour et les patients doivent être surveillés en raison d'une toxicité hépatique<sup>25</sup>. Les résultats d'une comparaison directe ont suggéré que le zileuton traitait aussi efficacement l'asthme persistant que la théophylline, mais que son effet se manifestait plus lentement<sup>26</sup>. On ne dispose pas de comparaisons contrôlées avec les corticostéroïdes inhalés. Ajouté à un régime thérapeutique comprenant des doses moyennes à élevées de corticostéroïdes inhalés ou oraux, le zileuton a produit un meilleur contrôle de l'asthme et des symptômes nasaux chez des patients souffrant d'asthme induit par la prise d'aspirine<sup>27</sup>. Le zileuton est métabolisé par les isoenzymes 1A2, 2C9 et 3A4 des cytochromes P450. Administré de manière concomitante avec de la théo-

phylline, il peut en diminuer la clairance et en augmenter de façon marquée les concentrations sériques ; de même il peut aussi provoquer une augmentation cliniquement significative de la concentration sérique de la warfarine et du propranolol.

**Zafirlukast** — Le zafirlukast (Accolate - CH, B) est un antagoniste des récepteurs des leucotriènes<sup>28</sup>. Dans des essais avec contrôle placebo, le zafirlukast s'est révélé d'efficacité modeste pour le traitement de maintien des patients ayant un asthme léger à modéré<sup>29</sup>. Il est moins efficace que la béclométhasone inhalée<sup>30</sup>. La prise de ce médicament avec de la nourriture diminue de façon importante sa biodisponibilité et d'autres médicaments, y compris la théophylline, peuvent aussi diminuer son effet. Dans une étude, la prise concomitante de zafirlukast a été associée à des concentrations sériques toxiques de théophylline<sup>31</sup>. Le zafirlukast augmente les concentrations sériques des anticoagulants oraux et peut provoquer des saignements<sup>32,33</sup>. Les effets indésirables peu fréquents du zafirlukast comprennent des céphalées peu intenses, des troubles gastrointestinaux et une activité augmentée de l'aminotransférase. Une vasculite de Churg-Strauss a été rapportée avec l'emploi de zafirlukast, mais pourrait avoir été la conséquence de l'arrêt de corticostéroïdes plutôt qu'un effet direct du médicament<sup>34</sup>.

**Montélukast** — Le montélukast (Singular - F, CH)<sup>35</sup>, un autre antagoniste des récepteurs des leucotriènes, agit spécifiquement sur le récepteur LTD<sub>4</sub><sup>36</sup>. Dans des essais cliniques avec contrôle placebo, il s'est révélé d'efficacité modeste pour le traitement de maintien des adultes et des enfants ayant un asthme intermittent ou persistant<sup>37,38</sup>. Il est moins efficace que les corticostéroïdes inhalés, mais l'adjonction de montélukast peut permettre une diminution de la posologie du corticostéroïde<sup>39</sup>. Une vasculite de Churg-Strauss a été rapportée lorsque le dosage des corticostéroïdes a été réduit. Le montélukast ajouté à un traitement de corticostéroïdes oraux ou inhalés peut améliorer les patients dont l'asthme est secondaire à une intolérance à l'aspirine<sup>40</sup>. Le montélukast est le seul agent modifiant les leucotriènes que la FDA des Etats-Unis ait approuvé pour traiter les enfants de six à douze ans. Il est pris sous forme d'un comprimé une fois par jour, avec ou sans nourriture.

**LE BRONCHOSPASME INDUIT PAR L'EFFORT PHYSIQUE** — La plupart des patients souffrant de bronchospasme induit par l'effort inhalent un agoniste bêta<sub>2</sub> de courte durée d'action juste avant l'exercice physique. L'agoniste bêta<sub>2</sub> de longue durée d'action, le salmétérol, peut offrir une protection en cas d'activité physique imprévue ou prolongée, mais son utilisation régulière à long terme peut diminuer la durée de son effet bronchoprotecteur<sup>41,42</sup>. Chez certains patients la prise de cromoglycate ou de nédocromil avant l'exercice physique peut diminuer efficacement le bronchospasme induit par l'effort<sup>43</sup>. Les auteurs d'une étude ont trouvé que la prise régulière de montélukast peut diminuer le bronchospasme induit par l'effort, mais environ 25% des patients ont peu répondu ou n'ont pas répondu à ce traitement<sup>44</sup>. Le comité olympique des Etats-Unis autorise les athlètes à employer le cromoglycate, l'ipratropium, le nédocromil, la théophylline et tous les agents modifiant les leucotriènes sans approbation préalable et il autorise l'usage d'agonistes bêta<sub>2</sub> inhalés (salbutamol, terbutaline, salmétérol) et de la plupart des corticostéroïdes inhalés sous réserve d'une approbation préalable. Une association sportive américaine, la National Collegiate Athletic Association (NCAA) autorise la plupart des médicaments contre l'asthme à l'exception des agonistes bêta<sub>2</sub> par voie orale.

**L'ASTHME PENDANT LA GROSSESSE ET L'ALLAITEMENT** — L'expérience clinique accumulée permet de suggérer que de nombreux médicaments employés pour traiter l'asthme peuvent être utilisés en toute sécurité pendant la grossesse et l'allaitement<sup>45,46</sup>. Parmi les corticostéroïdes inhalés, la béclométhasone est le médicament pour lequel il existe le plus de recul clinique. Le métoprotérénol, la terbutaline, le salbutamol, la théophylline et le cromoglycate semblent également d'emploi sûr pendant la grossesse. La prise de théophylline pendant l'allaitement peut induire des symptômes toxiques chez le nouveau-né. Les corticostéroïdes oraux peuvent augmenter le risque de pré-éclampsie ou de poids de naissance réduit; toutefois, en cas d'asthme grave leurs bénéfices sont probablement supérieurs à leurs risques. Les données manquent en ce qui concerne la sécurité d'emploi des agents modifiant les leucotriènes pendant la grossesse.

**CHOIX DES MÉDICAMENTS** — Les enfants et les adultes ayant peu fréquemment des symptômes d'asthme ne nécessitent parfois qu'un usage intermittent, selon les besoins, d'un agoniste bêta<sub>2</sub>-adrénergique inhalé de courte durée d'action. Les patients ayant un asthme induit par l'exercice physique peuvent employer un agoniste bêta<sub>2</sub> avant l'effort. Un emploi excessif d'agonistes bêta<sub>2</sub> inhalés de courte durée d'action (usage quotidien, selon certains cliniciens, ou deux fois par semaine selon les guides thérapeutiques du National Institutes of Health des Etats-Unis) indique que l'usage régulier d'un corticostéroïde inhalé devrait être ajouté au régime thérapeutique ou, si un tel médicament est déjà employé, que son dosage devrait être augmenté. Certains pédiatres préconisent, pour les enfants, un essai de cromoglycate ou de nédocromil avant de prescrire l'usage régulier de corticostéroïdes inhalés. Le rôle des agents modifiant les leucotriènes comme alternative possible aux corticostéroïdes inhalés chez les patients ayant un asthme peu sévère doit encore être établi.

Le traitement de maintien au moyen d'un agoniste bêta<sub>2</sub> inhalé de longue durée d'action tel que le salmétérol peut permettre de contrôler les symptômes liés à l'asthme, mais les consultants du Medical Letter recommandent le

salmétérol seulement pour les patients utilisant régulièrement aussi un corticostéroïde inhalé. La théophylline orale peut supprimer les symptômes d'asthme, en particulier les symptômes nocturnes, mais nécessite que l'on titre attentivement la posologie et que l'on surveille les concentrations plasmatiques du médicament. Une cure de 5 à 10 jours de corticostéroïdes par voie orale peut contrôler les symptômes d'asthme grave aigu qui ne répondent pas à d'autres médicaments.

**Références.** 1. National Institutes of Health, Expert Panel Report 2, Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, NIH Publication No. 97-4051, avril 1997, <http://www.nhlbi.nih.gov/nhlbi/lung/asthma/prof/asthgdln.htm> 2. HW Kelly, *Ann Pharmacother*, 32:220, 1998. 3. DW Cockcroft et VA Swystun, *Thorax*, 51:1051, 1996. 4. A Woolcock et coll, *Am J Resp Crit Care Med*, 153:1481, 1996. 5. FER Simons, *Pediatrics*, 99:655, 1997. 6. JA Nelson, *N Engl J Med*, 339:141, 1998. 7. SJ Langley et coll, *Eur Respir J*, 11:1081, 1998. 8. National Institutes of Health, NAEPP Working Group Report: Considerations for Diagnosing and Managing Asthma in the Elderly, [http://www.nhlbi.nih.gov/nhlbi/lung/asthma/prof/as\\_elder.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/nhlbi/lung/asthma/prof/as_elder.htm) 9. JE Garrett et coll, *J Allergy Clin Immunol*, 100:165, 1997. 10. F Oureshi et coll, *N Engl J Med*, 339:1030, 8 octobre 1998. 11. PJ Barnes et coll, *Am J Resp Crit Care Med*, 157:S1, 1998. 12. FER Simons, *N Engl J Med*, 337:1659, 1997. 13. IJM Douill et coll, *Arch Dis Child*, 78:172, 1998. 14. MD Silverstein et coll, *J Allergy Clin Immunol*, 99:466, 1997. 15. AF Wisniewski et coll, *Thorax*, 52:853, 1997. 16. RG Cumming et al, *N Engl J Med*, 337:8, 1997. 17. S Capewell et al, *BMJ*, 300:1548, 1990. 18. E Garbe et coll, *JAMA*, 277:722, 1997. 19. KR Chapman et coll, *N Engl J Med*, 324:788, 1991. 20. Medical Letter, *édit franç*, 14:96, 1993. 21. PJ Barnes *Ann Med* 27:531, 1995. 22. M Weinberger et L Hendeles, *N Engl J Med*, 334:1380, 1996. 23. DJ Evans et al, *N Engl J Med*, 337:1412, 1997. 24. The Medical Letter Handbook of Adverse Drug Interactions, 1999, page 341. 25. Medical Letter, *édit franç*, 19:26, 1997. 26. HJ Schwartz et coll, *Arch Intern Med*, 158:141, 1998. 27. B Dahlen et coll, *Am J Respir Crit Care Med*, 157:1187, 1998. 28. Medical Letter, *édit franç*, 19:5, 1997. 29. S Suissa et coll, *Ann Intern Med*, 126:177, 1997. 30. LA Laitinen et coll, *Eur Respir J*, 10 suppl 25:419S, 1997. 31. RK Katial et coll, *Arch Intern Med*, 158:1713, 1998. 32. DL Vargo et coll, *J Clin Pharmacol*, 37:858, 1997. 33. A Morkunas et K Graeme, *J Toxicol Clin Toxicol*, 35:501, 1997. 34. ME Wechsler et coll, *JAMA*, 279:455, 1998. 35. Medical Letter, *édit franç*, 20:81, 1998. 36. TR Jones et coll, *Can J Physiol Pharmacol*, 73:191, 1995. 37. TF Reiss et coll, *Arch Intern Med*, 158:1213, 1998. 38. B Knorr et coll, *JAMA*, 279:1181, 1998. 39. JA Leff et coll, *Am J Respir Crit Care Med*, 155:A976, 1997. 40. P Kuna et coll, *Am J Respir Crit Care Med*, 155:A975, 1997. 41. FER Simons, *Pediatrics*, 99:655, 1997. 42. JA Nelson et coll, *N Engl J Med*, 339: 141, 1998. 43. FM de Benedictis et coll, *J Allergy Clin Immunol*, 98:510, 1995. 44. JA Leff et coll, *N Engl J Med*, 339:147, 1998. 45. Report of the Working Group on Asthma and Pregnancy, National Heart, Lung and Blood Institute, 1993, [http://www.nhlbi.nih.gov/nhlbi/edumat/pub\\_prof.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/nhlbi/edumat/pub_prof.htm), NIH Publication #93-3279. 46. M Schatz et coll, *J Allergy Clin Immunol*, 100:301, 1997.

L'ÉDITION de The Medical Letter, paraît chaque quinzaine. Abonnement annuel (26 N<sup>os</sup>), pour la Suisse, CHF 84.- (61.-)\*  
\* Prix réduit pour assistants et étudiants. pour l'étranger, CHF 84.- (61.-)\*, FRF 350.- (255.-)\* et BEF 2150.- (1560.-)\*

**Édition, impression et abonnements:** Editions Médecine et Hygiène, Case postale 456, CH-1211 Genève 4.  
Tél. 022/702 93 11 - Fax 022/702 93 55 - E-mail: [abonnements@medecinehygiene.ch](mailto:abonnements@medecinehygiene.ch)

Toute reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement écrit et préalable de l'éditeur ou de ses ayant droit ou ayant cause, est illicite. Cette interdiction recouvre notamment l'utilisation de la revue, de nos ouvrages et des textes les composant par tout procédé tel que saisie et stockage dans une banque de données, reproduction ou transmission par quelques moyens et formes que ce soient: électronique, mécanique, photographique, photocomposition, cinématographique, magnétique, informatique, télématique, ainsi que par tout autre moyen existant ou à créer. En conclusion, toute représentation ou adaptation par quelque procédé que ce soit constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par le Code Pénal.

Dr. Haimi Syukhris ...

### Clinical use of $\beta_2$ -adrenoceptor agonists as bronchodilators



- Short-acting drugs (salbutamol or terbutaline, usually by inhalation) to prevent or treat wheeze in patients with reversible obstructive airways disease.
- Salmeterol (long-acting bronchodilator) to prevent bronchospasm (e.g. at night or with exercise) in patients requiring long-term bronchodilator therapy.

### Clinical use of theophylline



- As a second-line drug, in addition to steroids, in patients whose asthma does not respond adequately to  $\beta_2$ -adrenoceptor agonists.
- Intravenously in acute severe asthma.
- To reduce symptoms of chronic obstructive pulmonary disease.

### Clinical use of ipratropium bromide



- As an adjunct to  $\beta_2$ -adrenoceptor antagonists and steroids when these on their own do not control asthma.
- As a bronchodilator in some patients with chronic bronchitis, and in bronchospasm precipitated by  $\beta_2$ -adrenoceptor antagonists.

### Clinical use of glucocorticoids in asthma



- Patients who require regular bronchodilators should be considered for glucocorticoid treatment (e.g. with inhaled beclometasone).
- More severely affected patients are treated with high-potency inhaled drugs (e.g. budesonide) and additional agents (e.g. slow release theophylline).
- Patients with acute exacerbations of asthma may require intravenous hydrocortisone and oral prednisolone.
- A 'rescue course' of oral prednisolone may be needed at any stage of severity if the clinical condition is deteriorating.
- Prolonged treatment with oral prednisolone, in addition to inhaled bronchodilators and steroids, is needed by a few severe asthmatics.

TABLE 24-4. Key **Educational** Messages for Patients

**Basic Facts About Asthma**

- The contrast between asthmatic and normal airways
- What happens to the airways in an asthma attack

**Roles of Medications**

- How medications work
  - Long-term control: medications that prevent symptoms, often by reducing inflammation
  - Quick relief: short-acting bronchodilator relaxes muscles around airways
- Stress importance of long-term-control medications and not to expect quick relief from them

**Skills**

- Inhaler use (patient demonstrate)
- Spacer and holding chamber use
- Symptom monitoring, peak flow monitoring, and recognizing early signs of deterioration

**Environmental Control Measures**

- Identifying and avoiding environmental precipitants or exposures

**When and How to Take Rescue Actions**

- Responding to changes in asthma severity (daily self-management plan and action plan)

Reviser les effets indésirables les  
système

AAIS

Tableau 6: Effets indésirables principaux<sup>1</sup>

<b>Tachyphylaxie (down regulation des récepteurs <math>\beta_2</math>)</b>	<u>sympathomimétiques</u> (si doses excessives)
<b>Système cardiovasculaire:</b> tachycardie, arythmies	méthylxanthines <u>sympathomimétiques</u>
<b>Système nerveux central:</b> irritabilité, crises épileptiques sommolence	méthylxanthines kétotifène
<b>Muscle squelettique:</b> tremor	<u>sympathomimétiques</u>
<b>Système gastro-intestinal:</b> xérostomie candidose buccale  relaxation du sphincter œsophagien inf.	anticholinergiques corticostéroïdes par inhalation  <u>sympathomimétiques</u> , méthylxanthines, atropine
nausées, vomissements	<u>méthylxanthines</u>
<b>Système respiratoire:</b> baisse de la PaO <sub>2</sub> (changement du rapport $\dot{V}/\dot{Q}$ )	<u>sympathomimétiques</u> <u>méthylxanthines</u>

<sup>1</sup> Les effets indésirables des corticostéroïdes administrés par voie générale sont présentés au chapitre 31.

Table 24.4 Sulfite-Containing Drugs Used to Treat Asthma



<i>Contain sulfites</i>	<i>Contain no sulfites</i>
<b>Oral bronchodilators</b>	
Metaproterenol syrup	Metaproterenol tablets Albuterol syrup tablets Terbutaline tablets
<b>Aerosol bronchodilators</b>	
Metaproterenol 5% solution (multidose)	Metaproterenol unit dose
Isoproterenol (Isuprel, Breon; Dispos-a-Med, Parke-Davis)	Albuterol metered dose Terbutaline metered dose
Isoetharine (Breon; Parke-Davis; Roxane)	Metaproterenol metered dose
Epinephrine (Micronefrin, Bird)	Isoproterenol (Aerolone, Lilly) Epinephrine (Vaponefrin, Fisons)
<b>Injectable Bronchodilators</b>	
Epinephrine (Adrenalin, Parke-Davis; Epi-Pen, Center; Ana-Kit, Hollister-Stier)	Epinephrine (Susphrine [Bertex]) Terbutaline
<b>Injectable corticosteroids</b>	
Dexamethasone acetate (MSD; Hyrex; Kea Pharm)	Betamethasone NaPO <sub>4</sub> [Organon] Dexamethasone NaPO <sub>4</sub>
Dexamethasone NaPO <sub>4</sub> (Elkins-Sinn; MSD; Hyrex)	Hydrocortisone Acetate [Upjohn] Hydrocortisone sodium succinate
Hydrocortisone acetate (MSD)	Methylprednisolone
Hydrocortisone NaPO <sub>4</sub> (MSD)	Triamcinolone
Prednisolone NaPO <sub>4</sub>	

# 11 Asthma, hay fever and anaphylaxis

