

Actualités thérapeutiques dans l'asthme

Mars 2018

Définition de l'asthme

« Désordre **inflammatoire** qui s'accompagne de remaniements durables de la structure des voies aériennes, secondaire à un **infiltrat inflammatoire polymorphe** comprenant notamment des mastocytes et des **polynucléaires éosinophiles**.

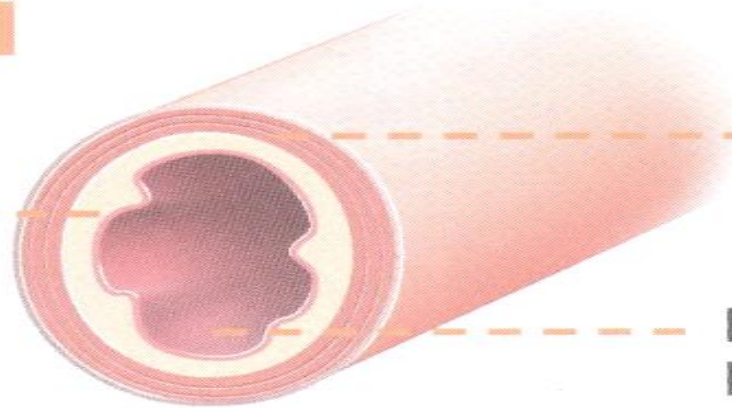
Cette inflammation s'accompagne **d'anomalies structurales bronchiques** et se traduit par des **symptômes de brève durée** qui sont, en général, en rapport avec une **obstruction bronchique** diffuse et variable, réversible spontanément ou sous l'effet du traitement. Une HRB en réponse à de nombreux stimuli est associée»

(GINA 2012)

BRONCHES normale et spasmée en coupe

ETAT NORMAL

Muqueuse
bronchique
normale

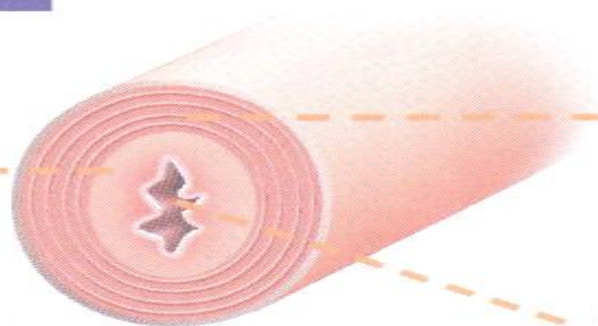


Muscle
bronchique
relâché

Lumière
bronchique
"ouverte"

CRISE D'ASTHME

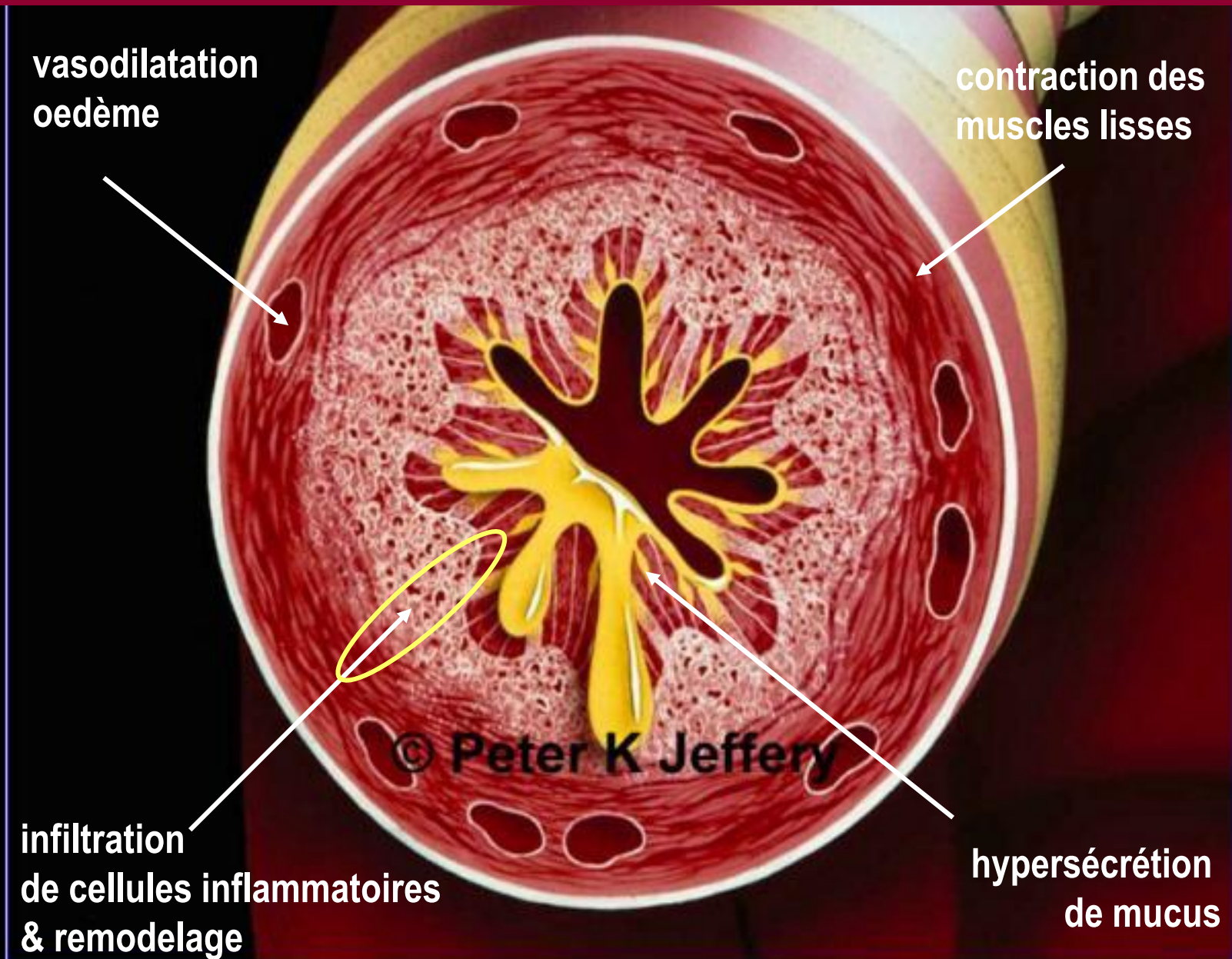
Muqueuse
bronchique
inflammatoire
épaissie



Muscle
bronchique
contracté

Lumière
bronchique
"rétrécie"

Physiopathologie



Traitement de l'asthme

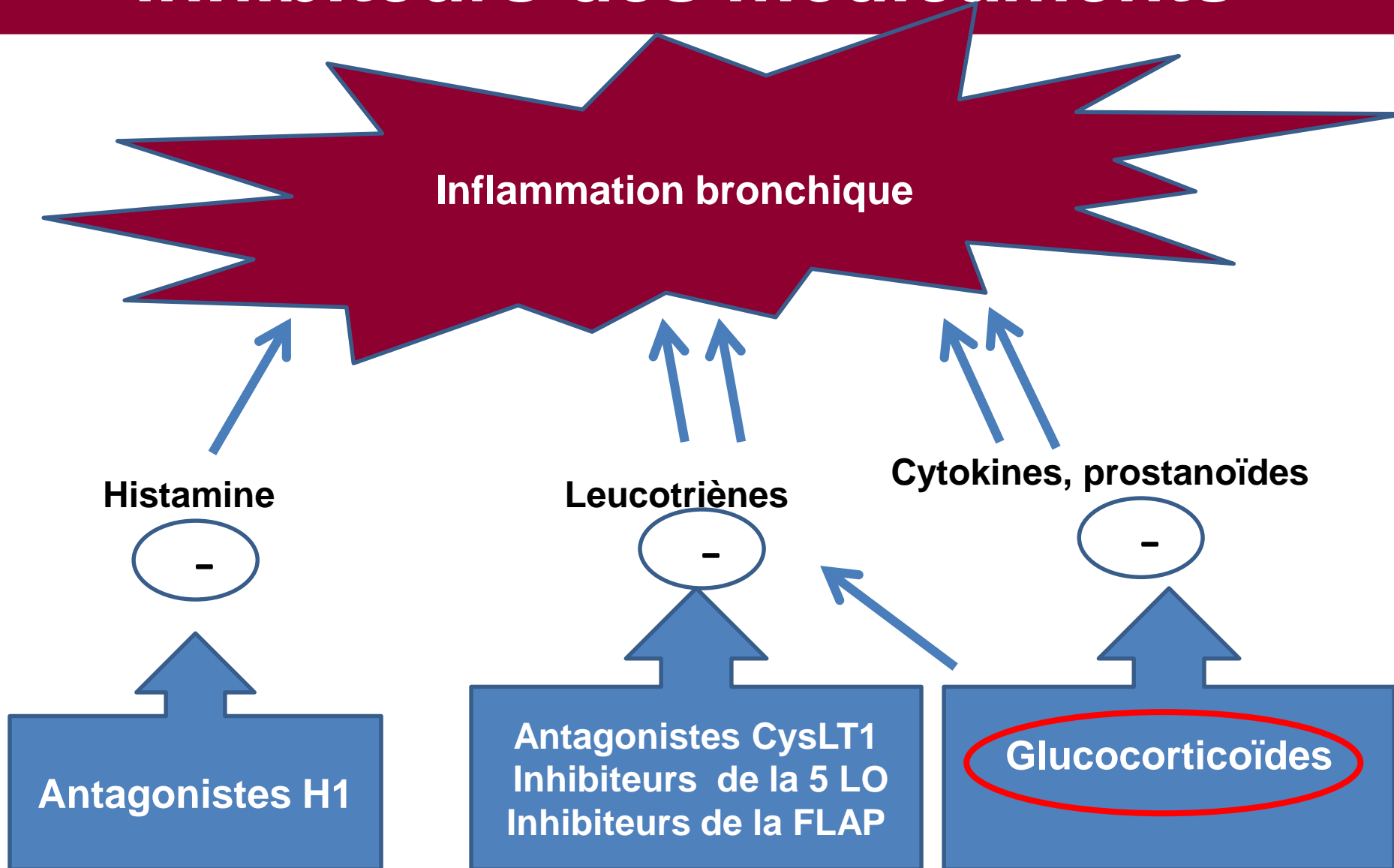
- **Traitement de l'asthme combine des corticoïdes inhalés et des bronchodilatateurs à action prolongée**
- **Contrôle de la maladie chez 85% des patients dans le cadre de protocoles d'étude**
- **En dehors des études, seul 50% des patients aboutissent à un contrôle pleinement satisfaisant de l'asthme**

Traitement de l'asthme

- **Nouveaux traitements**
 - **Principalement l'asthme sévère**
 - **Asthme insuffisamment contrôlé par les traitements habituels**
- **Importance de l'observance thérapeutique**
 - **Prise adéquate du traitement**
 - **Eviction de l'exposition professionnelle et l'exposition aux allergènes**

Actualités en corticothérapie

Inflammation bronchique et effets inhibiteurs des médicaments



Corticothérapie inhalée

- **Ciclésone nouveau CSI: *Alvesco****
- **Introduit sur le marché canadien**
- **Promédicament métabolisé en composé actif**
- **Action similaire aux autres CSI**
- **Temps de rétention prolongé au niveau pulmonaire expliquant en partie son efficacité en prise uniquotidienne**
- **Efficacité prouvée**
 - Réduit l'hyperréactivité bronchique
 - Amélioration significative du VEMS en comparaison avec Budésone
 - Bonne tolérance



Corticothérapie inhalée

- Fluroate de Mométhasone
Asmanex*
 - Efficacité prouvée
 - Monoprise +++
 - 200, 400µg
-
- Amélioration significative du VEMS en comparaison avec Budésonide, effet similaire à la fluticasone
 - Prix en France : 18,84 €



Bêtamimétiques à libération prolongée

Bronchodilatateurs

- **Indacaterol: ONBREZ Breezhaler* , OSLIF Breezhaler* , nouveau béta2mimetique de longue durée d'action**
- **Action quasiment sélective: peu d'effets secondaires sur le rythme cardiaque**
- **Efficacité prolongée pendant 24H avec efficacité rapide et bonne tolérance pour une prise unique**

Bronchodilatateurs



Bronchodilatateurs

- **L'Indacaterol seul n'est pas indiqué dans le traitement de l'asthme**
- **L'association à un corticoïde inhalé est nécessaire : en cours d'étude**
- **Actuellement pas d'études à long terme : intérêt de poursuivre son développement**

Intérêt de l'association fixe

- **Recommandations internationales préconisent l'association d'un bêta 2 mimétiques de longue durée d'action à une dose faible à moyenne de corticostéroïdes inhalés**
- **Asthme non suffisamment contrôlé par un CSI seul**
- **Plusieurs études: bénéfice de l'association comparativement à l'augmentation de la dose du CSI seul tant pour le contrôle des symptômes que pour l'amélioration de la fonction respiratoire**



Association ICS/LABA

Quoi de neuf ?

RELVAR ELLIPTA

1- Association fixe

- CI = Furoate de Fluticasone (FF)

Effet prolongé $\geq 24h$

- LABA = trifénatate de vilanterol (VI)

Délai d'action rapide ($>$ salmétérol)

Effet prolongé $\geq 24h$



2- 1 prise par jour

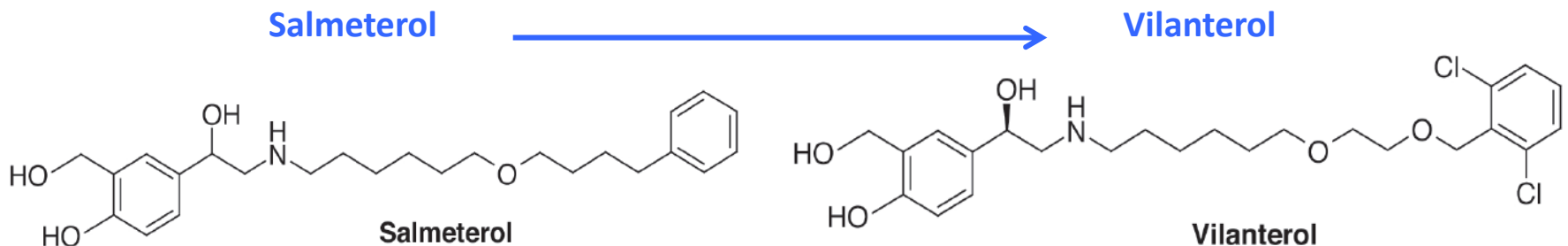
3- Nouveau dispositif d'inhalation poudre sèche Ellipta

4- Développement dans l'asthme

- Chez adulte et adolescent ≥ 12 ans
- 2 dosages: Relvar 100/25 μg et Relvar 200/25 μg (doses délivrées 92/22 μg et 184/22 μg)

LABA – Vilanterol trifenate (VI): un nouveau LABA inhalé

- Sélectivité aux β_2 récepteurs (vs β_1 et β_3)¹ : similaire à celle du salmeterol
- Exposition systémique réduite ; les métabolites ne sont pas toxiques et sont excrétés rapidement
- Durée d'action 2 fois plus importante que celle du salmétérol
- Délai d'action rapide



Procopiou et al. *J Med Chem* 2010;53:4522–30 et RDD Europe 2011;1:11–20

¹ Slack RJ, Barrett VJ, Morrison VS, et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 2013;344:218–30

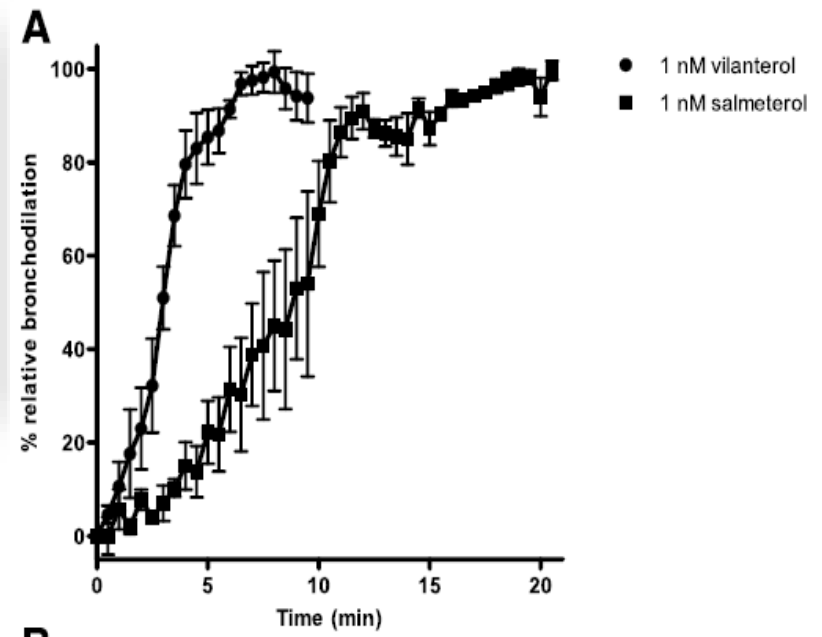
Vilanterol – puissance et délai d'action*

- **Délai d'action:** plus rapide que Salmeterol
- **Puissance:** similaire à celle formotérol et meilleure que salmeterol et indacaterol

- **VI – Délai d'action = 3.1 ± 0.3 min**
- **SAL – Délai d'action = 8.3 ± 0.8 min**

β_2 -AR Agonist	Potency	Onset $t_{1/2}$
	pEC_{50}	min
Vilanterol	8.62 ± 0.27	$5.8 \pm 0.5^{***}$
Salmeterol	6.84 ± 0.03	15.2 ± 0.6
Formoterol	8.56 ± 0.18	$4.0 \pm 0.1^{***}$
Indacaterol	6.84 ± 0.16	$4.0 \pm 0.2^{***}$

*** $P < 0.0001$ versus salmeterol.



* données ex vivo

Indication de Relvar Ellipta dans l'asthme*

- **Relvar Ellipta est indiqué en traitement continu de l'asthme chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus.**
- **Relvar Ellipta est indiqué chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta₂-agoniste à action rapide et de courte durée par voie inhalée "à la demande".**

Indication de Relvar Ellipta dans l'asthme*

DOSAGE et posologie:

1) Initier **Relvar Ellipta 100/25 µg**, une inhalation par jour,

Si les patients continuent d'être non-contrôlés :
augmenter la dose avec **Relvar Ellipta 200/25 µg**, une inhalation par jour.

2) Possibilité d'initier **Relvar Ellipta 100/25 µg**, une inhalation par jour pour les patients avec un asthme sévère.

NB : Relvar Ellipta 100/25 µg est aussi indiqué dans le traitement de la BPCO

*Summary of Product Characteristics Relvar Ellipta;

ELLIPTA™ inhalateur

A multi-dose DPI



Images not to scale

FLUTIFORM



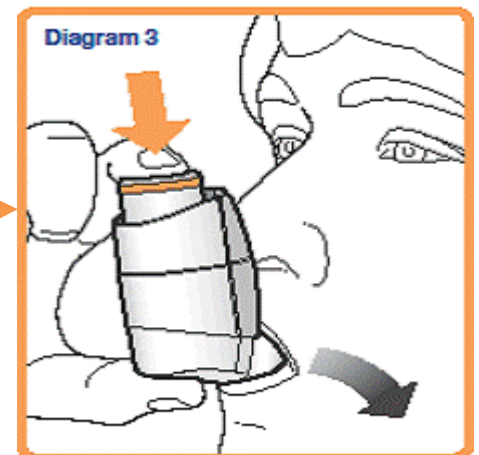
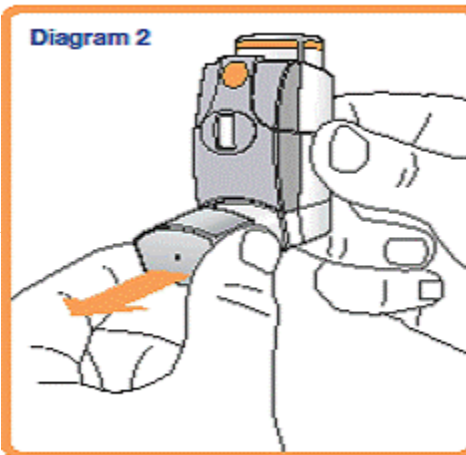
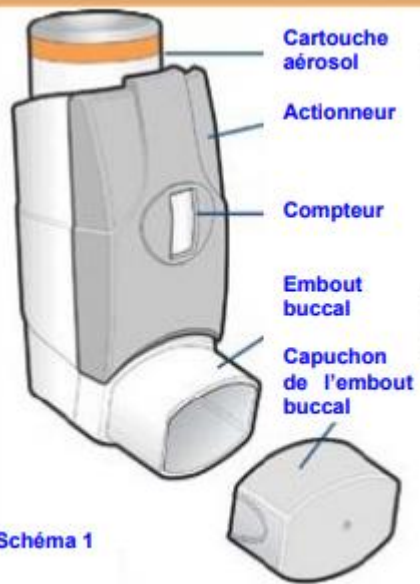
FLUTIFORM : Ses indications

FLUTIFORM (Association fluticasone + formoterol) est indiqué en traitement continu de l'asthme

- chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur β_2 -agoniste de courte durée d'action.
- chez les patients insuffisamment contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par β_2 -agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.



FLUTIFORM : Utilisation



SPIRIVA RESPIMAT



SPIRIVA RESPIMAT : Ses indications

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Le tiotropium est indiqué en traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive.

Asthme

SPIRIVA RESPIMAT est indiqué en traitement bronchodilatateur additionnel continu chez des patients adultes asthmatiques traités en continu par une association de corticostéroïdes inhalés (CSI) ($\geq 800\mu\text{g}$ de budésonide/jour ou équivalent) et de bêta-2-agonistes de longue durée d'action (LABA), et qui ont présenté au cours de l'année précédente une ou plusieurs exacerbations sévères d'asthme.



SPIRIVA RESPIMAT : Utilisation

- 1. Retirez la base transparente**
 - Maintenez le capuchon fermé.
 - Appuyez sur le cliquet de sécurité tout en retirant fermement la base transparente avec votre autre main.



- 2. Insérez la cartouche**
 - Insérez l'extrémité la plus étroite de la cartouche dans l'inhalateur.
 - Placez l'inhalateur sur une surface solide et poussez fermement jusqu'à ce qu'il se mette en place.



- 3. Remplacez la base transparente**
 - Remettez en place la base transparente jusqu'à entendre un dé clic.



4. Tournez

- Maintenez le capuchon fermé.
- Tournez la base transparente dans la direction des flèches imprimées sur l'étiquette jusqu'à entendre un déclic (un demi-tour).



5. Ouvrez

- Ouvrez le capuchon jusqu'à ce qu'il s'ouvre complètement.



6. Pressez

- Dirigez l'inhalateur en direction du sol.
- Pressez sur le bouton de libération de la dose.
- Fermez le capuchon.
- Répétez les étapes 4 à 6 jusqu'à ce qu'un nuage soit visible.
- **A l'apparition du nuage**, répétez les étapes 4 à 6 trois autres fois.

Votre inhalateur est maintenant prêt à être utilisé. Ces étapes ne modifieront pas le nombre de doses disponibles. Après préparation, votre inhalateur sera en mesure de délivrer 60 bouffées (30 doses).



TOURNEZ

- Maintenez le capuchon fermé.
- **TOURNEZ** la base transparente dans la direction des flèches imprimées sur l'étiquette jusqu'à entendre un déclic (un demi-tour).



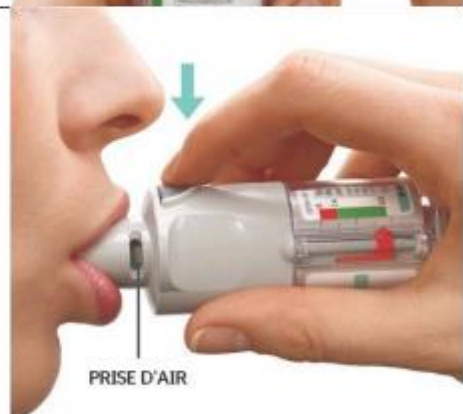
OUVREZ

- **OUVREZ** le capuchon jusqu'à ce qu'il s'ouvre complètement.



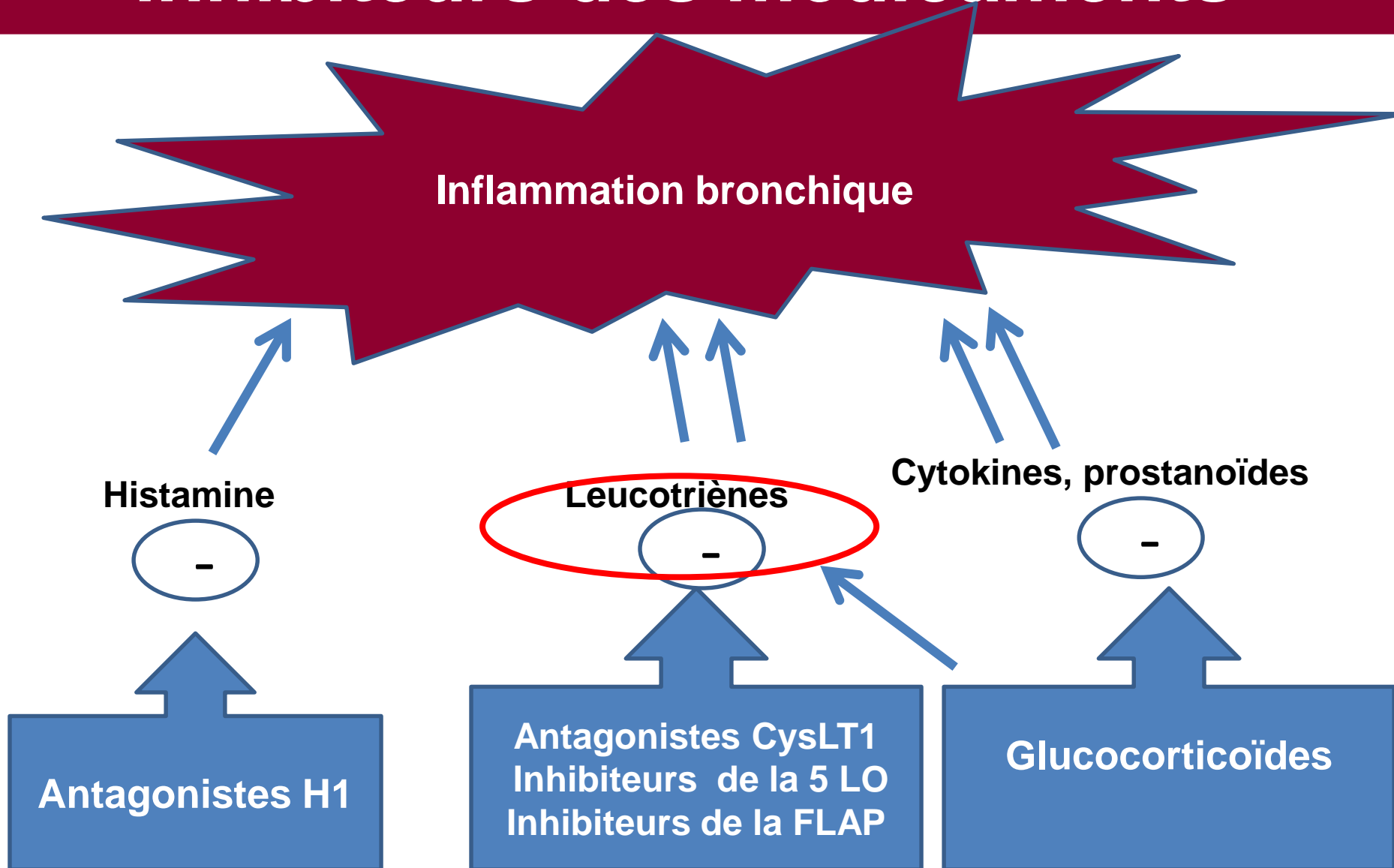
PRESSEZ

- Expirez lentement et complètement.
- Fermez vos lèvres autour de l'embout buccal sans recouvrir les prises d'air. Pointez votre inhalateur vers l'arrière de votre gorge.
- Tout en inspirant lentement et profondément par la bouche, **PRESSEZ** sur le bouton de libération de la dose et continuez d'inspirer lentement aussi longtemps que cela reste confortable.
- Maintenez votre respiration pendant 10 secondes ou aussi longtemps que vous le pouvez sans être gêné.
- Répétez les opérations «**TOURNEZ, OUVREZ, PRESSEZ**» pour un total de 2 bouffées.
- Fermez le capuchon jusqu'à ce que vous utilisiez à nouveau votre inhalateur.



Antileucotriènes

Inflammation bronchique et effets inhibiteurs des médicaments



Antileucotriènes

- **Les antileucotriènes: approche thérapeutique assez récente dans l'asthme étant donné la production accrue des leucotriènes démontrée chez les asthmatiques**
- **Les leucotriènes: rôle essentiel dans le chimiotactisme pour les éosinophiles après stimulation par les molécules d'adhésion**

Antileucotriènes

- **Les effets les plus significatifs**
 - **Amélioration de la fonction ventilatoire**
 - **Diminution de la consommation des béta-2stimulants et des accès symptomatiques**
 - **Protection contre le bronchospasme induit par l'exercice et l'aspirine**
 - **Effet bronchodilatateur modeste et lent à s'installer**

Antileucotriènes

Deux classes

```
graph TD; A[Deux classes] --> B[Inhibiteurs de la synthèse des leucotriènes: zileuton]; A --> C[Inhibiteurs des récepteurs Cys-LT1 aux leucotriènes: montelukast, seul au Maroc, zafirlukast et pranlukast, au Japon et USA];
```

Inhibiteurs de la
synthèse des
leucotriènes:
zileuton
inhibiteur de la 5-
lipo-oxygénase
commercialisé
aux US

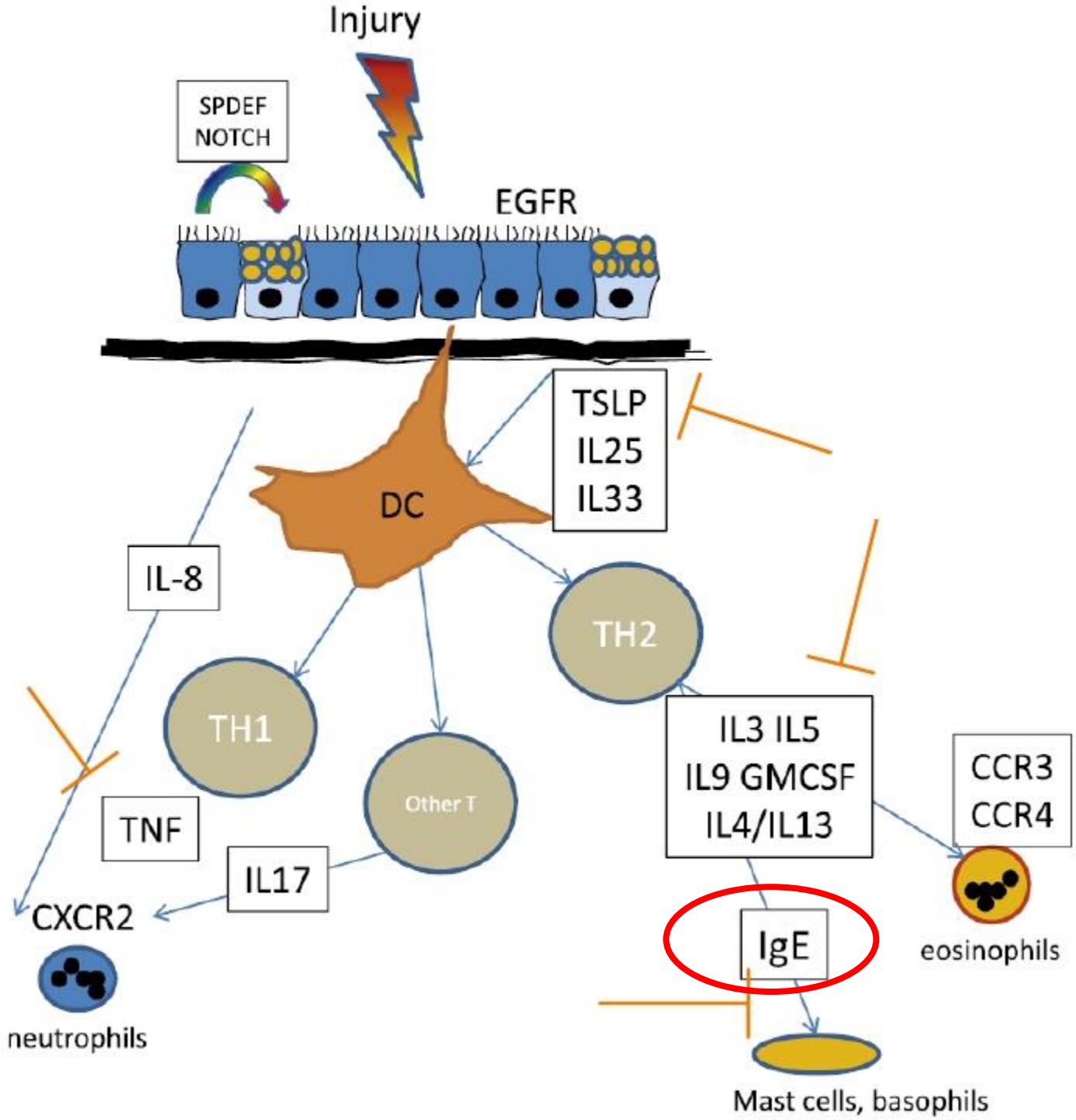
Inhibiteurs des
récepteurs Cys-LT1
aux leucotriènes:
montelukast, seul
au Maroc,
zafirlukast et
pranlukast, au
Japon et USA

Antileucotriènes

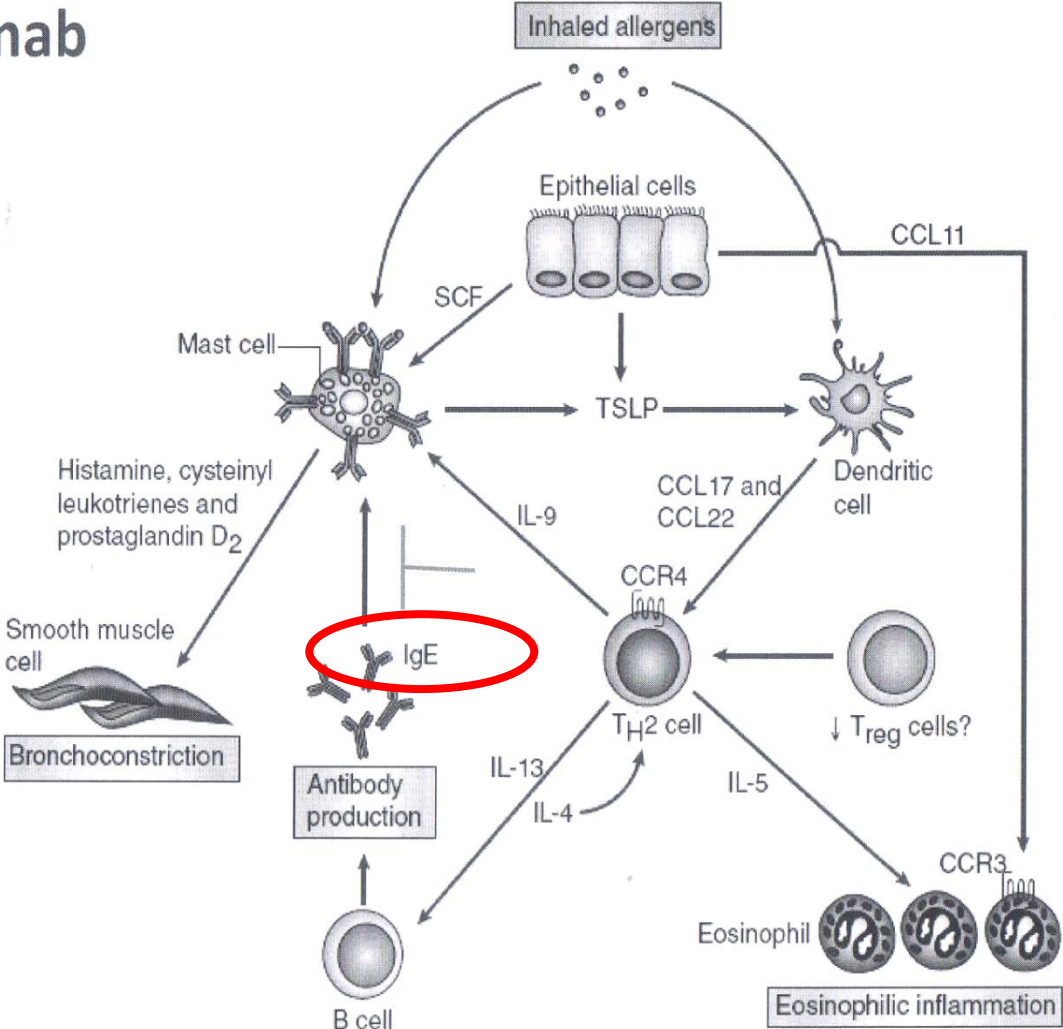
- **Indications retenues**
- **Traitement de fond de l'asthme persistant léger à modéré en appoint d'une corticothérapie inhalée**
- **Asthme induit à l'exercice chez l'adulte et l'enfant de 6 à 14 ans**

Autres traitements

Omalizumab



omalizumab



Indications de l'omalizumab

- Age > 6 ans (USA 12 ans)
- Asthme persistant modéré à sévère
- Asthme insuffisamment contrôlé par les corticoïdes inhalés à forte dose et les BAP
- Taux d'IgE entre 30 et 700UI/ml
- Sensibilisation à un allergène perannuel démontré par prick-test et/ou IgE spécifiques
- Effets bénéfiques également sur les symptômes de rhino-conjonctivite
- Sur l'urticaire

Grudmann SA. JACI 2008; 121(1):257-8

Saini S. JACI 2011;128(3):567-3

Effets à long terme de l'omalizumab

- **Durée idéale du traitement indéterminée**
- **Apparition de l'effet après 12 semaines**
- **A l'arrêt du traitement: réaugmentation des taux d'IgE libres**
- **Réapparition parallèle des symptômes**

omalizumab

- **Diminution significative des exacerbations de l'asthme chez les patients avec un asthme allergique modéré à sévère**
- **Seul traitement disponible**
- **Administrées par injection sous-cutanée (75 mg, 150 mg) toutes les 2 ou 4 semaines en fonction du taux initial d'IgE et du poids**

omalizumab

- **Contrainte de la présentation en injectable: nécessité d'un personnel de santé**
- **Espoir de présentation en seringue préétablie ou stylo auto-injectable**
- **Prix: 226,24 €**



Effets secondaires

- **Pas de différence significative par rapport au placebo**
- **Réaction anaphylactique liée à la perfusion**
- **Rarement: urticaire, réaction au site d'injection, maladie sérique !**

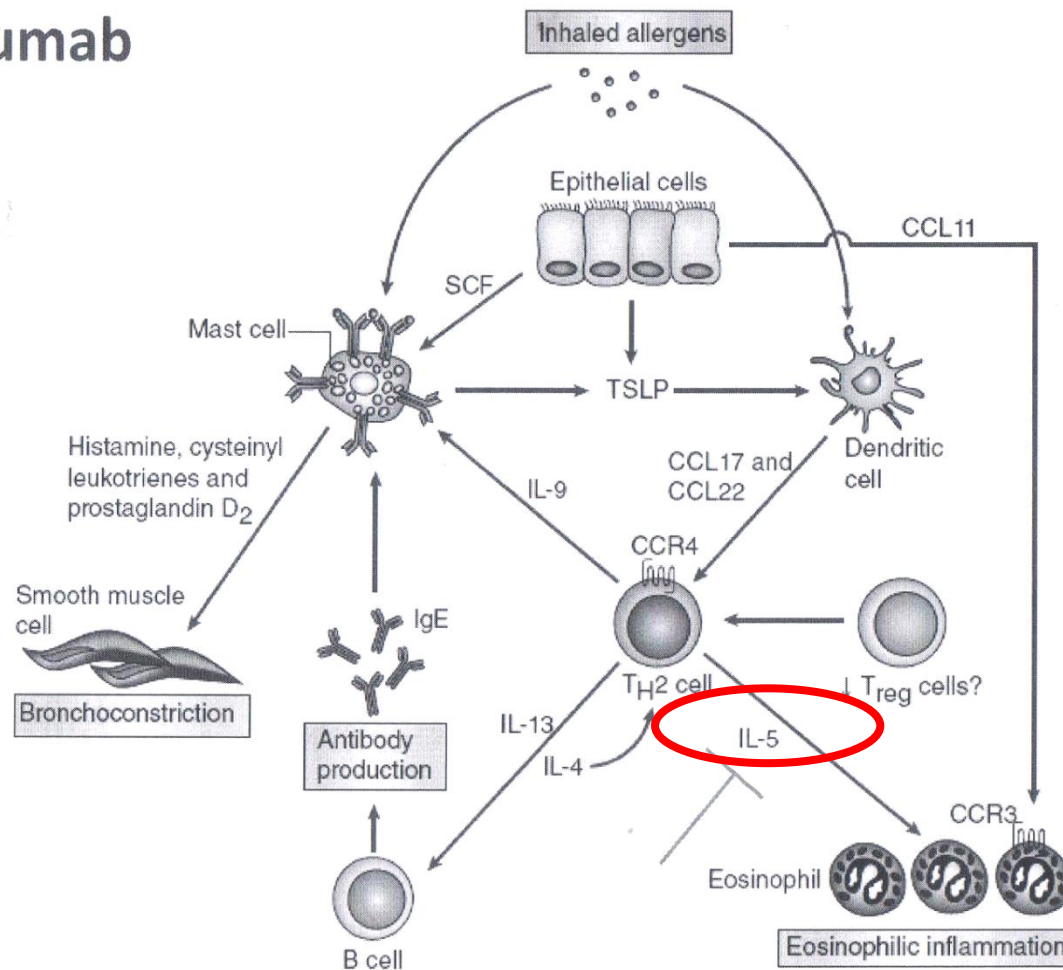
Anti-interleukines

Mepolizumab

NUCALA – Mépolizumab



mepolizumab



NUCALA – Mépolizumab: Ses indications

Nucala est indiqué chez l'adulte, en traitement additionnel, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.



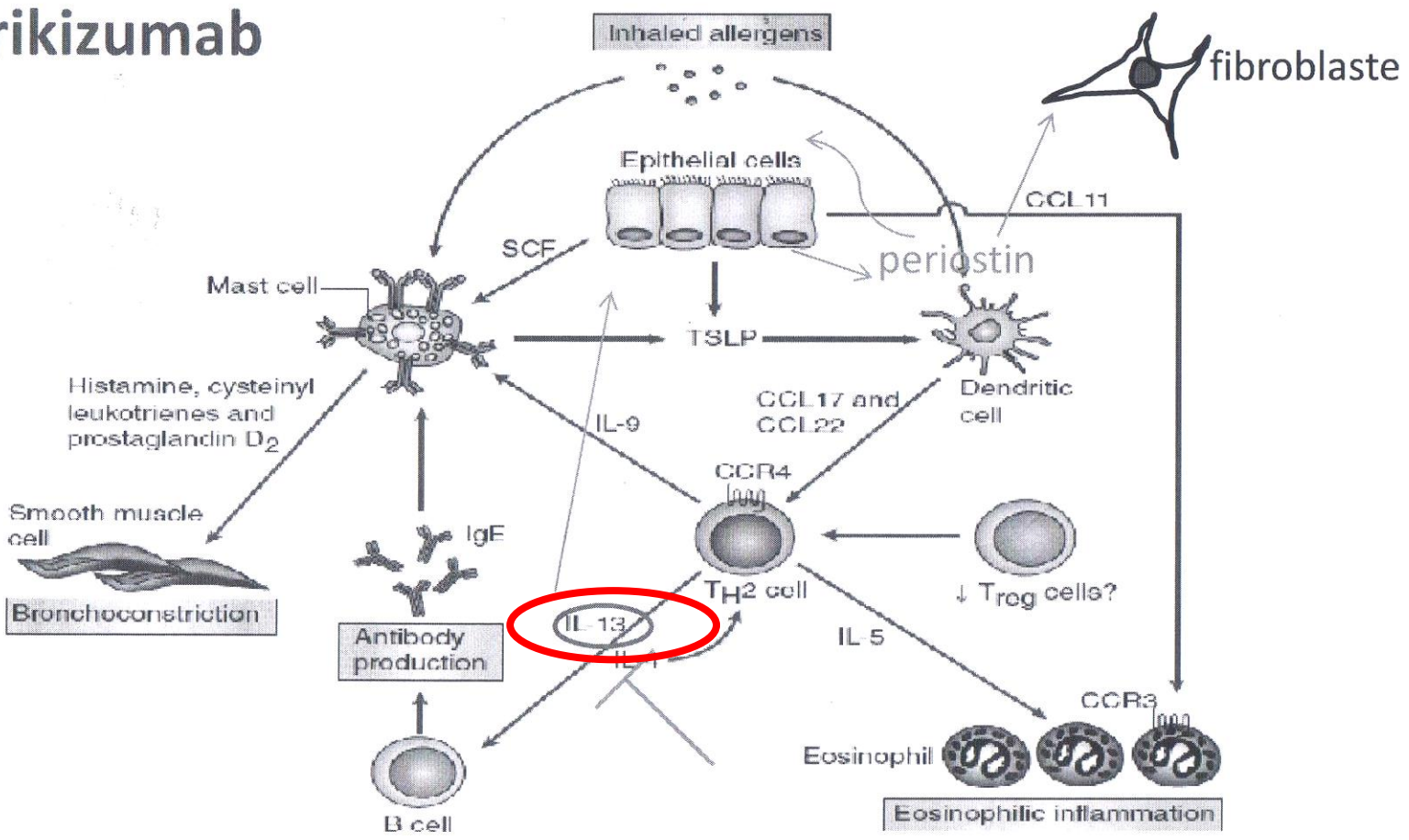
NUCALA : Utilisation

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE NUCALAMC (mépilizumab) est indiqué à titre de médicament d'appoint pour le traitement d'entretien de l'asthme éosinophile sévère chez les patients adultes :

- dont l'état n'est pas adéquatement maîtrisé malgré une corticothérapie en inhalation à dose élevée jumelée à un ou plusieurs autres médicaments de prévention (p. ex. un bêta2-agoniste à longue durée d'action [BALA]); et
- dont le nombre d'éosinophiles dans la circulation sanguine s'élève à au moins 150 cellules/ μL ($0,15 \times 10^9 /\text{L}$) au moment d'amorcer le traitement par NUCALAMC OU à au moins 300 cellules/ μL ($0,3 \times 10^9 /\text{L}$) au cours des 12 mois précédents.

Lebrikizumab

lebrikizumab

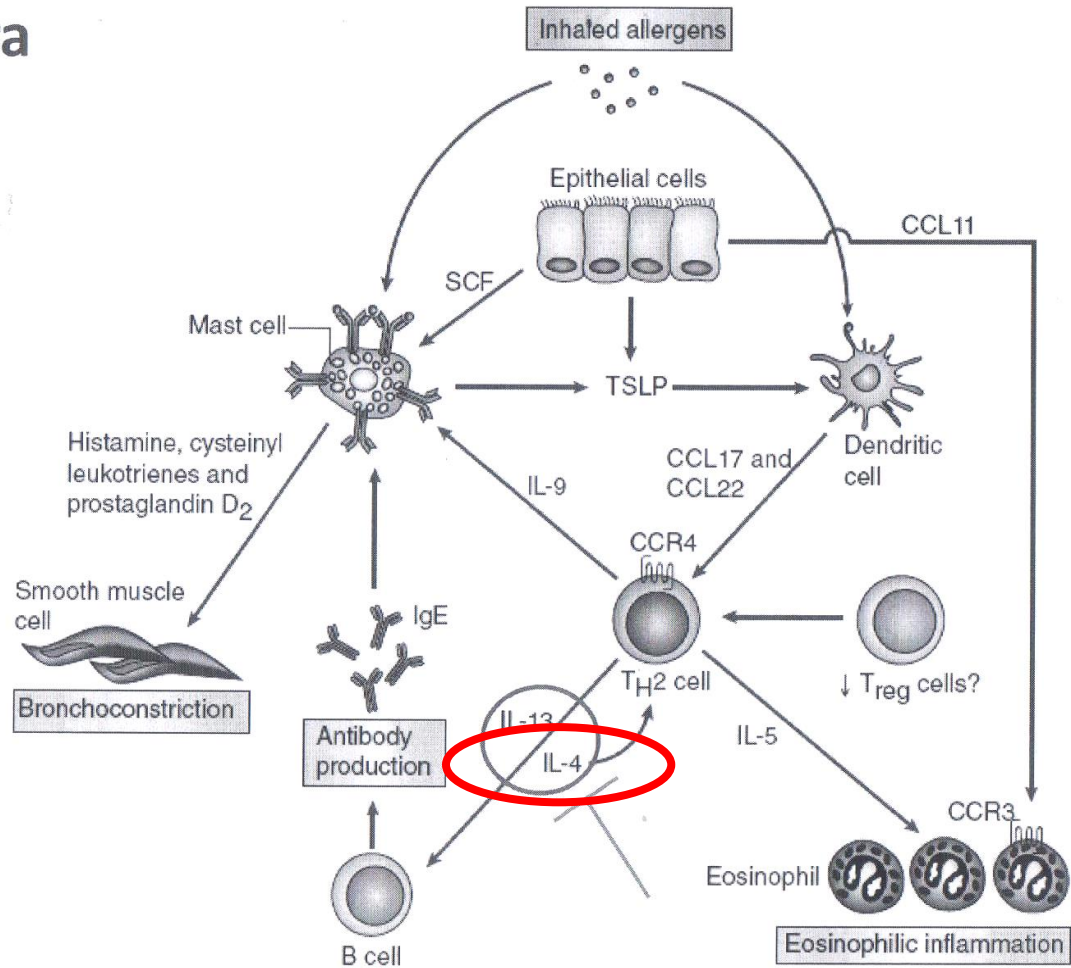


lebrikizumab

- **Interleukin 13 induit la production de periostin par les cellules épithéliales bronchiques**
- **Sécrétion de periostin dans la matrice extracellulaire qui contribue au remodeling de l'asthme**
- **Ac monoclonal Ig G4, humanisé, anti-IL13**

Pitrakinra

pitrakinra



pitrakinra

- **Variante IL-4**
- **Inhibe la liaison de l'IL-4 et de l'IL-13 au complexe récepteur IL-4R α**
- **Molécules ciblant uniquement IL-4 ou IL-4R: efficacité moindre**

Thermoplastie bronchique

- **Technique originale permettant de réduire la masse musculaire lisse bronchique**
- **Chez les asthmatiques modérés à sévères: amélioration du contrôle de la maladie sans amélioration du VEMS**
- **Bénéfice minime obtenu après 5 ans de suivi selon une étude**
- **Sa place reste toujours à définir**

Thermoplastie bronchique technique

- **Le bronchoscope introduit par la bouche ou le nez.**
- **Le cathéter introduit dans le bronchoscope.**
- **Son extrémité se déploie et quatre électrodes entrent en contact avec la paroi bronchique.**
- **Ces électrodes délivrent une énergie par radiofréquences émises par le générateur Alair pour chauffer le muscle lisse de la paroi bronchique.**
- **La chaleur réduit la quantité de tissu musculaire lisse, ce qui peut diminuer la capacité des voies aériennes de se rétrécir et causer des symptômes d'asthme.**



Immunothérapie spécifique

Immunothérapie spécifique injectable (ITSI) et amélioration de l'asthme

Seul traitement permettant de réduire:

- **L'hyperréactivité bronchique spécifique d'allergène et l'HRBNS**
- **La dose des corticoïdes inhalés**

Immunothérapie spécifique

**Voie sous cutanée
depuis 1911**

**Référence historique
Efficacité reconnue
Injections multiples
Choc anaphylactique**

Voie sublinguale depuis 1992

**Efficacité clinique confirmée
Meilleure tolérance
Amélioration rapport
bénéfice/risque**



Immunothérapie: perspectives

- Augmentation du nombre de patients traités
- Amélioration du rapport bénéfice/risque
- Amélioration galénique: comprimé oral
- Nouvelles indications: allergie alimentaire
- Passage d'extraits biologiques à des allergènes recombinants

Conclusion

- **Meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'asthme**
- **Nouvelles voies de recherche et développement de nouvelles molécules ciblant spécifiquement certains médiateurs ou voies de signalisation**
- **De nombreuses drogues sont actuellement en développement et permettent d'espérer un meilleur contrôle de l'asthme dans les prochaines années**

Plan

Définition de l'asthme

Cycle inflammatoire

Corticothérapie inhalée

Bronchodilatateurs de longue durée d'action

Antileucotriènes

Les anti-IgE

Les Anti-interleukines

Les anticholinergiques

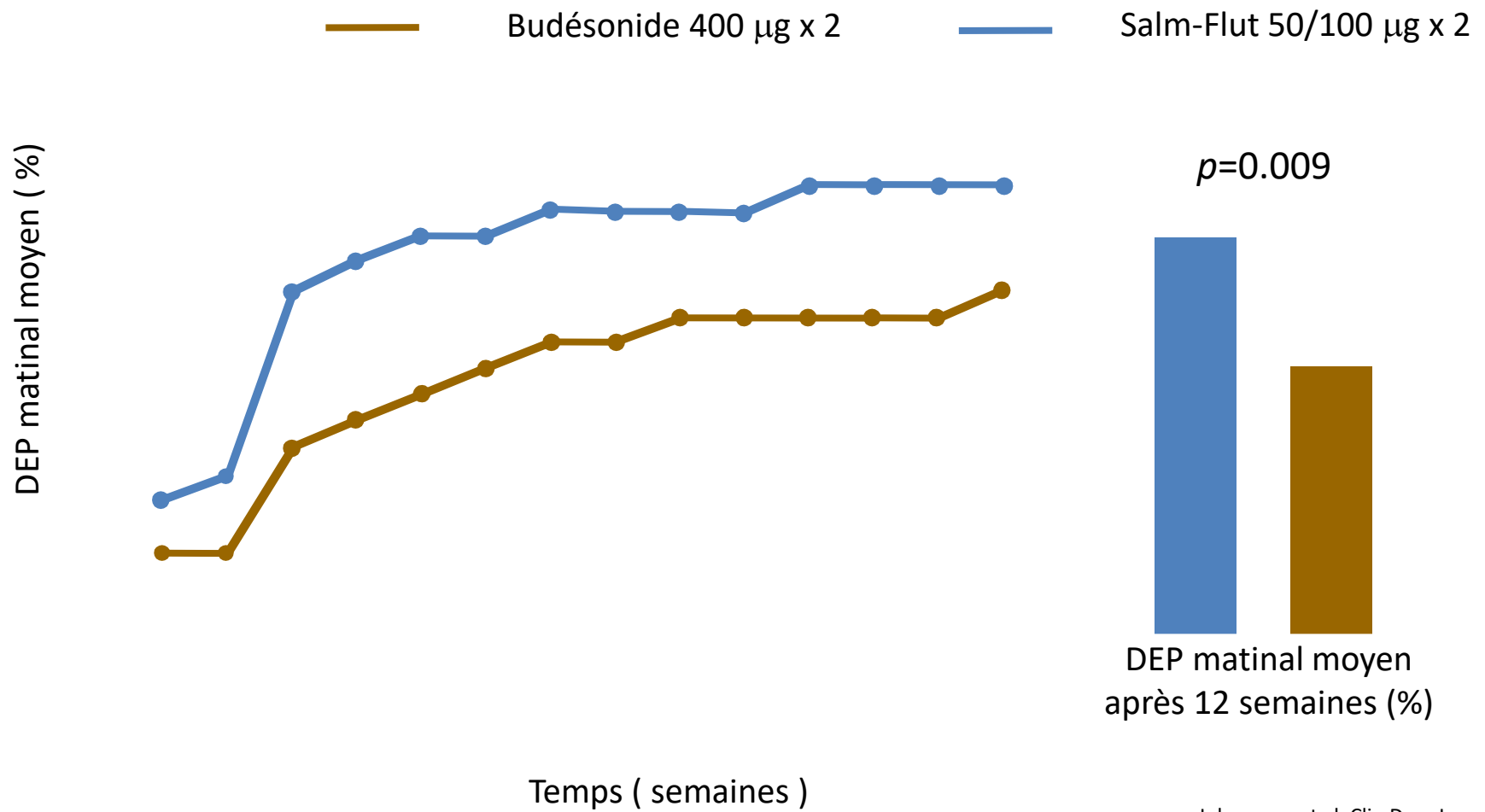
Thermoplastie

Immunothérapie et allergènes recombinants

- **Foster : beclometasone + Formotérol**
- **Première intention pour l'initiation d'un traitement de l'asthme**
- **Distribution de particules de taille extrafine**
- **Une à 2 inhalation par jour**



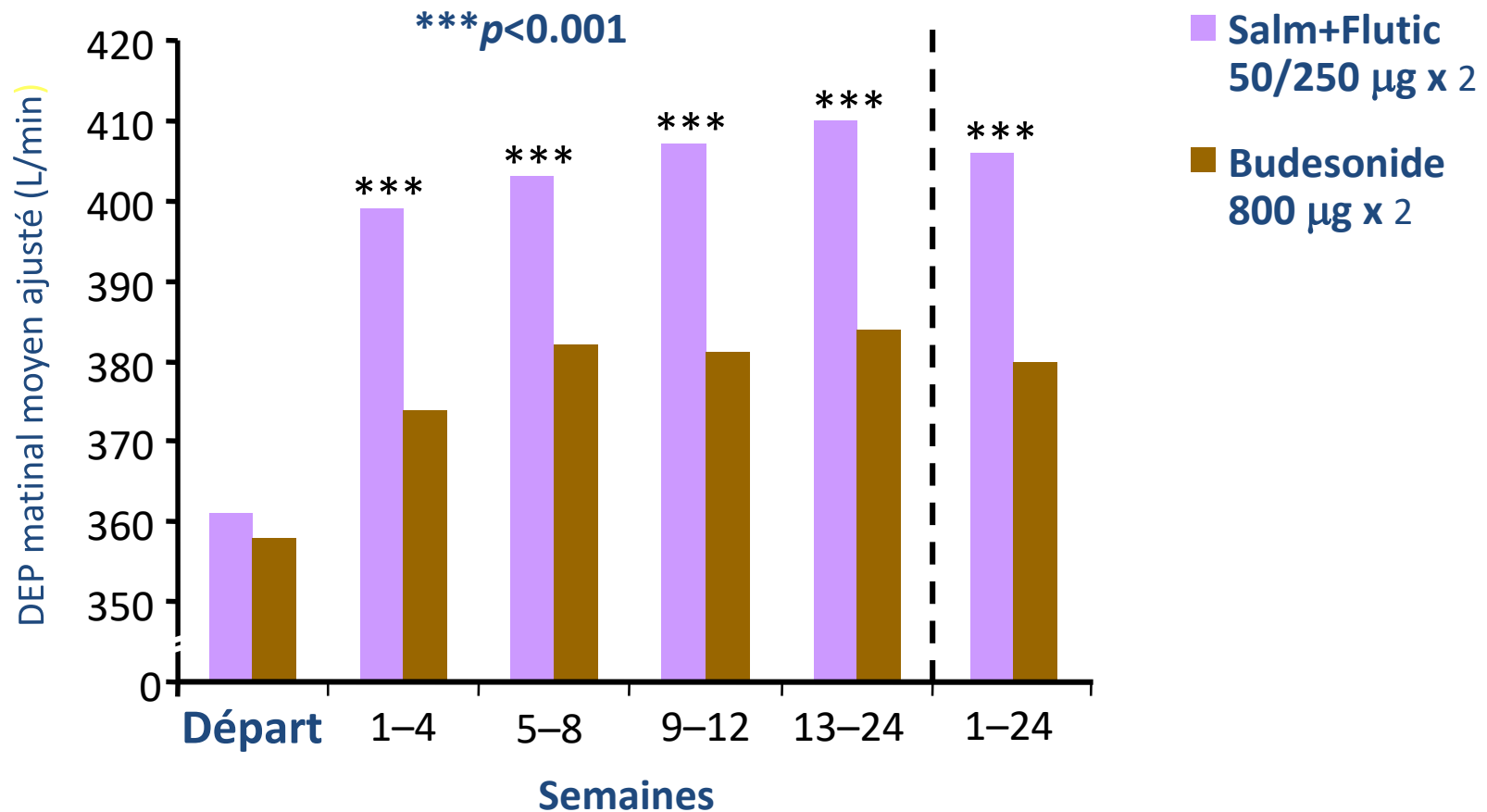
L'amélioration de la fonction respiratoire (Fluticasone + Salméterol – Budésonide)



Johansson et al. Clin Drug Invest 2001
Reproduced with permission

DEP MATINAL

SALMETEROL-FLUTICASONE vs BUDESONIDE



Définition de l'asthme

- **Inflammation : intervention de nombreuses cellules, en particulier les mastocytes, éosinophiles et lymphocytes T chez les individus présentant une prédisposition génétique**
- **Ces cellules : cibles thérapeutiques**

Tolérance : le Relvar une fois par jour est généralement bien toléré avec un profil de sécurité similaire à PF/SAL

- Le profil de tolérance de RELVAR ELLIPTA évalué dans l'asthme et la BPCO sur 17 109 patients et sur une durée allant jusqu'à 76 semaines est conforme à celui des autres associations fixes CSI/LABA.
 - La population de tolérance des essais de phase 3 comprend 7034 patients asthmatiques et 6237 patients BPCO.
- Les effets secondaires les plus fréquents sont :

Les effets secondaires les plus fréquents (≥1/10)	Céphalées, nasopharyngites
Les autres effets secondaires communs (≥1/100 to <1/10)	Bronchite, influenza, candidose buccal et de la gorge, toux, dysphonie, douleur oropharyngé, sinusite, fractures, pyrexie, dorsalgie, arthralgie, rhinite, infection respiratoire supérieur, pneumonie, douleur abdominal , pharyngite.

- Pas de différence sur le profil de tolérance entre Relvar et Seretide

Association corticoïdes et antileucotriènes

Amélioration de l'asthme
insuffisamment contrôlé par la
corticothérapie 800- 1600µg/j



Antagonistes CysLT1 (ex : Montelukast)
ou inhibiteurs de synthèse des LT (ex : Zileuton)



Réduction de la posologie
des corticoïdes inhales

Anticholinergiques

- Effets anti-inflammatoires et antiprolifératifs devant être confirmés par des études sur l'être humain
- Etude de Suzuki chez 12 patients ayant un asthme sévère et chez qui en plus du traitement habituel a rajouté du tiotropium : **augmentation du VEMS et de la CVF après 1 an de traitement**
- Essais cliniques en cours pour évaluer le contrôle de l'asthme

NUCALA : sa présentation

Flacon de 10 ml en verre transparent incolore de type I, muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyl serti d'une bague en aluminium gris dotée d'un opercule en plastique, contenant 100 mg de poudre pour solution injectable.

Présentations:

1 flacon.

Mepolizumab

- **Anticorps monoclonal anti- IL5 humanisé**
- **Testé dans le syndrome d'hyperéosinophilie**
- **Sécurité d'emploi**
- **Epargne stéroïdes**
- **Effet sur les taux d'éosinophiles**

Mepolizumab

- **Probable diminution de la fréquence des exacerbations asthmatiques chez les patients avec asthme sévère éosinophilique sous mépolizumab**