

e.C 2020 CPAP

CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE
& D'ALLERGOLOGIE PÉDIATRIQUE

19, 20 ET 21 NOVEMBRE 2020

PROGRAMME THÉMATIQUE & INTERACTIF
EXPOSITION VIRTUELLE
E-POSTERS

 **A.s.p.i.r**
Association de Pneumo-Pédiatrie
Inter-Régionale

A.I.A.I
Association
d'Immuno-Allergologie Infantile

SP²A 
Société Pédiatrique de Pneumologie & Allergologie



e.CPAP

CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE & D'ALLERGOLOGIE
PÉDIATRIQUE / 2020

Nouveaux bronchodilatateurs

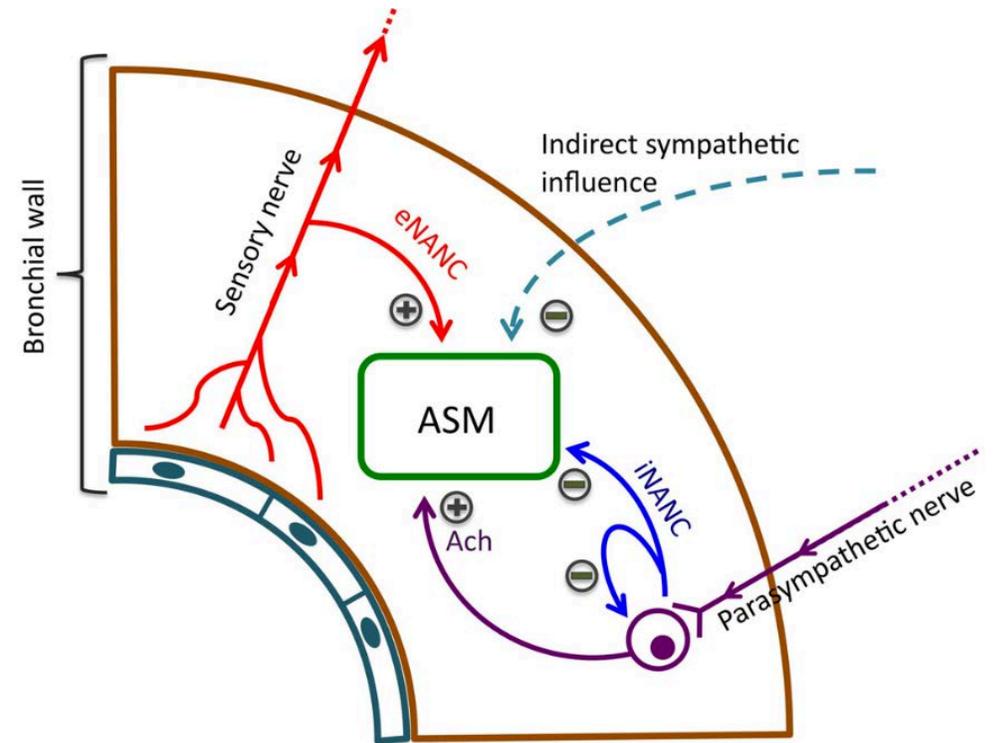
Julie MAZENQ
Pneumo-allergo-pédiatre
CHU Timone enfants (Marseille)

Liens d'intérêt

- Aucun

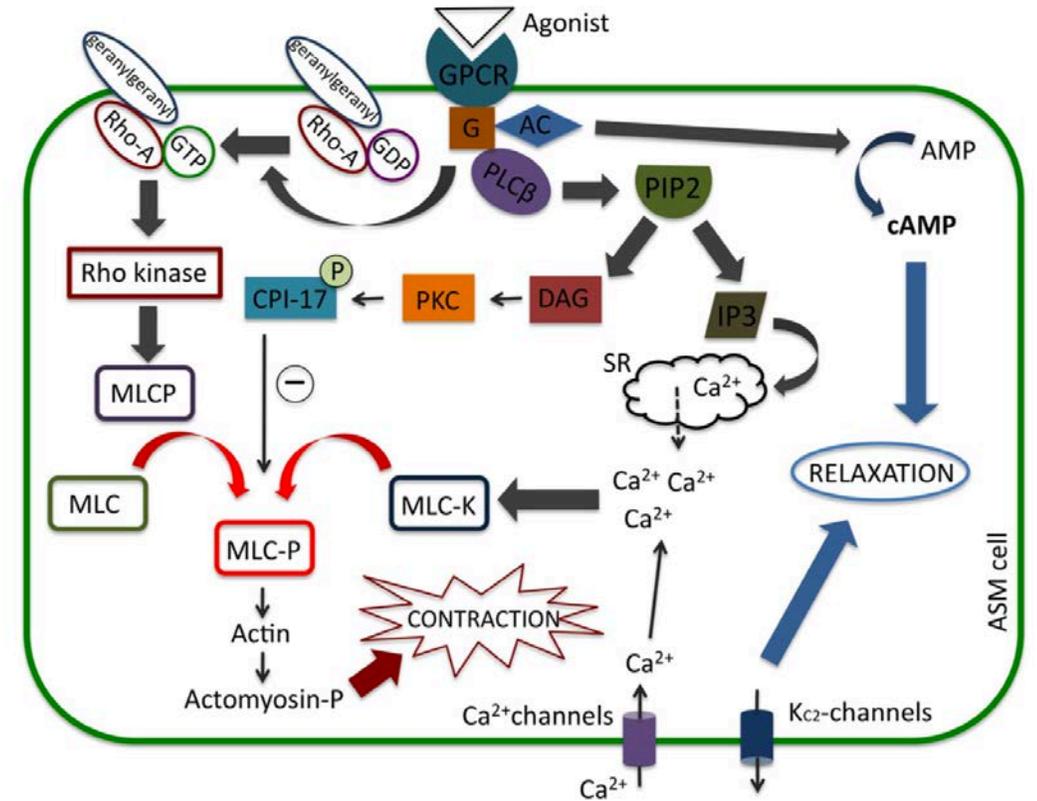
Physiopathologie

- Innervation des voies respiratoires
 - Nerf vague
 - Nerfs parasympathiques
- Neurotransmetteur principal
 - Acétylcholine
 - Activations récepteurs muscariniques



Régulation du tonus bronchique

- Activation persistante récepteurs couplé à la protéine G: liaison agoniste et protéine G
- Stimulation par un agoniste adrénergique active l'adényl cyclase et augmente les taux de cAMP
- Ouverture des canaux K⁺ : Relaxation du muscle lisse des voies aériennes



Quels bronchodilatateurs inhalés ?

- **β 2-agonistes**

- SABA: short-acting β 2-adrenergic receptor agonists
- LABA: long-acting β 2-adrenergic receptor agonists
- ULTRA-LABA: ultra-long-acting β 2-adrenergic receptor agonists

- **Anticholinergiques**

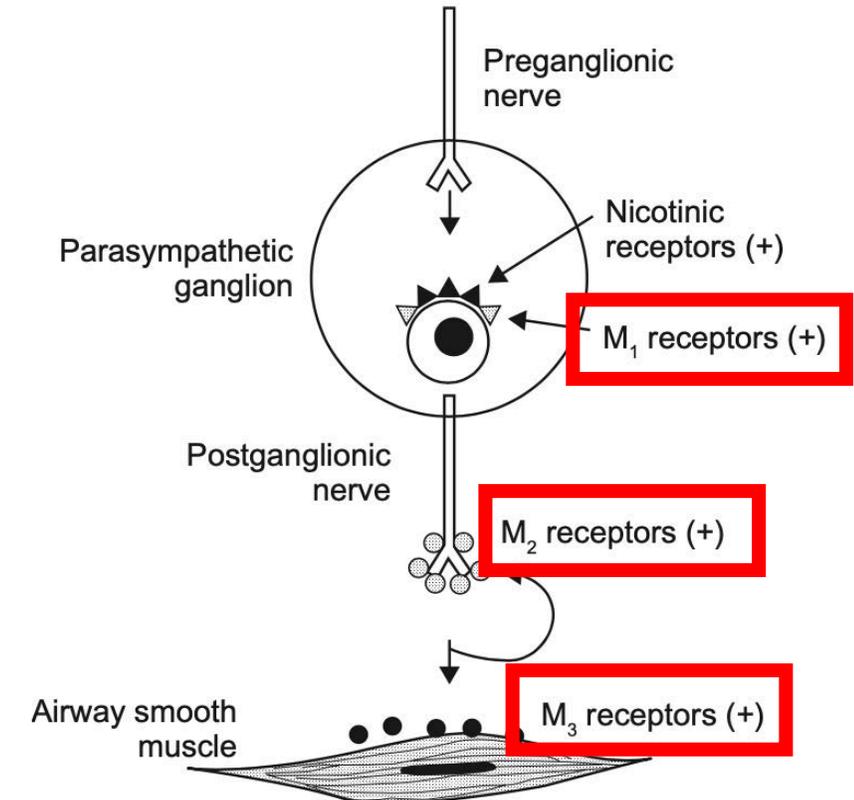
- SAMA: short-acting muscarinic acetylcholine receptor agonists
- LAMA: long-acting muscarinic acetylcholine receptor agonists

Récepteurs β -adrénergiques

- 70% des récepteurs β -adrénergiques pulmonaires sont de type 2
- Localisation: muscle lisse bronchique, épithélium, muscle lisse vasculaire et glandes sous muqueuses
- Expression sur les cellules inflammatoires: mastocytes, macrophages, neutrophiles, éosinophiles, lymphocytes
- Effet bronchodilatateur
 - Protéine Gs \rightarrow adényl cyclase \rightarrow cAMP \rightarrow Protéine kinase A \rightarrow ouverture canaux K⁺ \rightarrow hyperpolarisation muscle lisse \rightarrow relaxation

Récepteurs muscariniques

- 5 sous types de récepteurs muscariniques
 - mais seulement M1, M2 et M3 dans tissu pulmonaire humain
- **M1**: facilite la transmission
- **M2**:
 - Présynaptique → rétro-Inhibition libération acétylcholine
 - Post synaptique → inhibition β -récepteurs
 - Myocarde → bradycardie
- **M3**:
 - Muscle lisse bronchique → constriction
 - Glandes muqueuses → sécrétion
 - Endothélium vasculaire → vasodilatation
 - Intestin, vessie, yeux et glandes salivaires



Sims et al. Int J COPD. 2011



CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE & D'ALLERGOLOGIE
PÉDIATRIQUE / 2020

RÉCEPTEURS β -ADRÉNERGIQUES

- **Salmétérol**: β -adrénergique partiel

Début d'action en 10 minutes

Durée d'action > 12h (indépendante de la concentration)



- **Formotérol** : β -adrénergique complet

Début d'action en 5 minutes

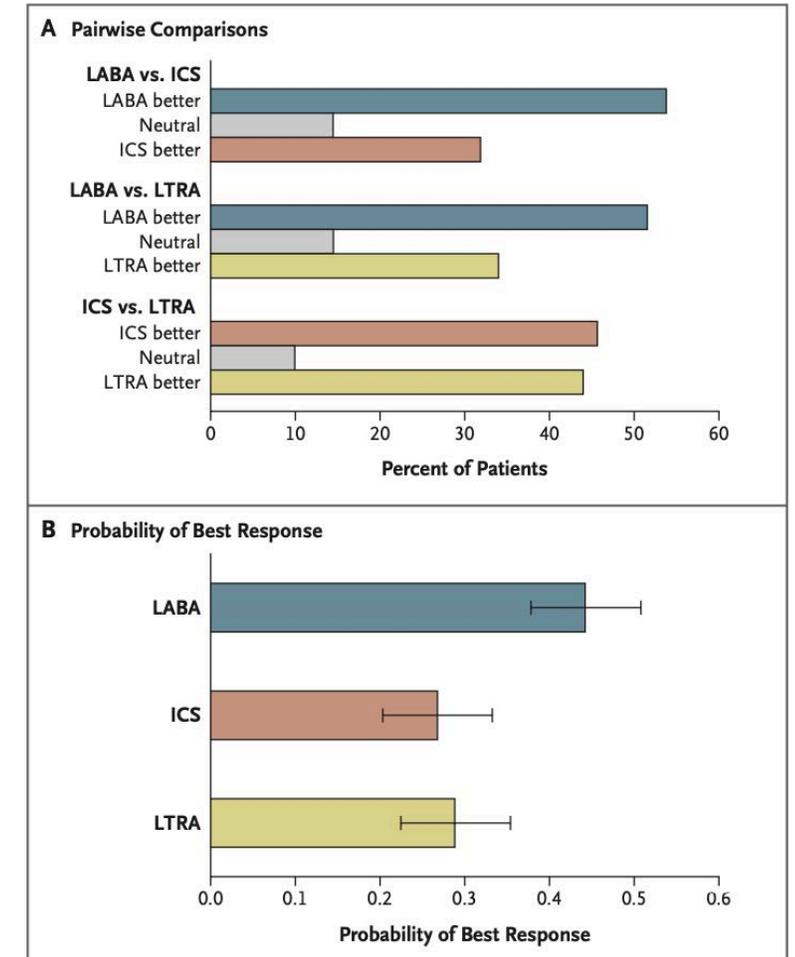
Durée d'action = 12h (dépendante de la concentration)



MEILLEURE RÉPONSE DANS ASTHME NON CONTRÔLÉ

- N = 182 enfants asthmatiques non contrôlé
- Meilleure réponse CSI et LABA

Lemanske RF et al. NEJM. 2010



- Vilantérol
- Indacatérol
- Olodatérol
- Abéditérol



ULTRA-LABA



β -adrénergique complet (pas d'antagoniste de SABA)

Haute efficacité intrinsèque

Début délai d'action en 5 minutes

Durée d'action 24 heures

- Vilanterol and Fluticasone furoate for asthma (Review)
 - Pas de conclusion concernant supériorité Fluticasone propionate / Salmétérol
 - Hétérogénéité des études
 - 1 seule étude pédiatrique
- Etude pédiatrique n = 456
 - Pas de différence entre les groupes
 - Pas de supériorité
 - Bonne tolérance

Cochrane 2018

Olivier AJ et al. Respir Res. 2016

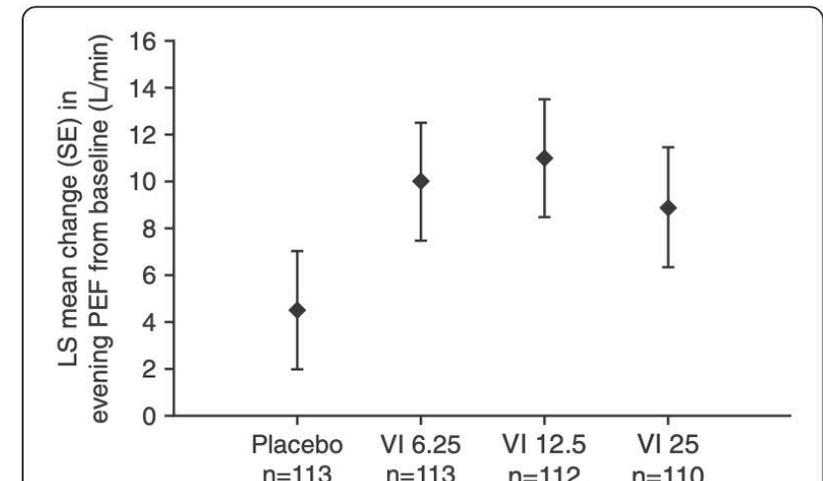
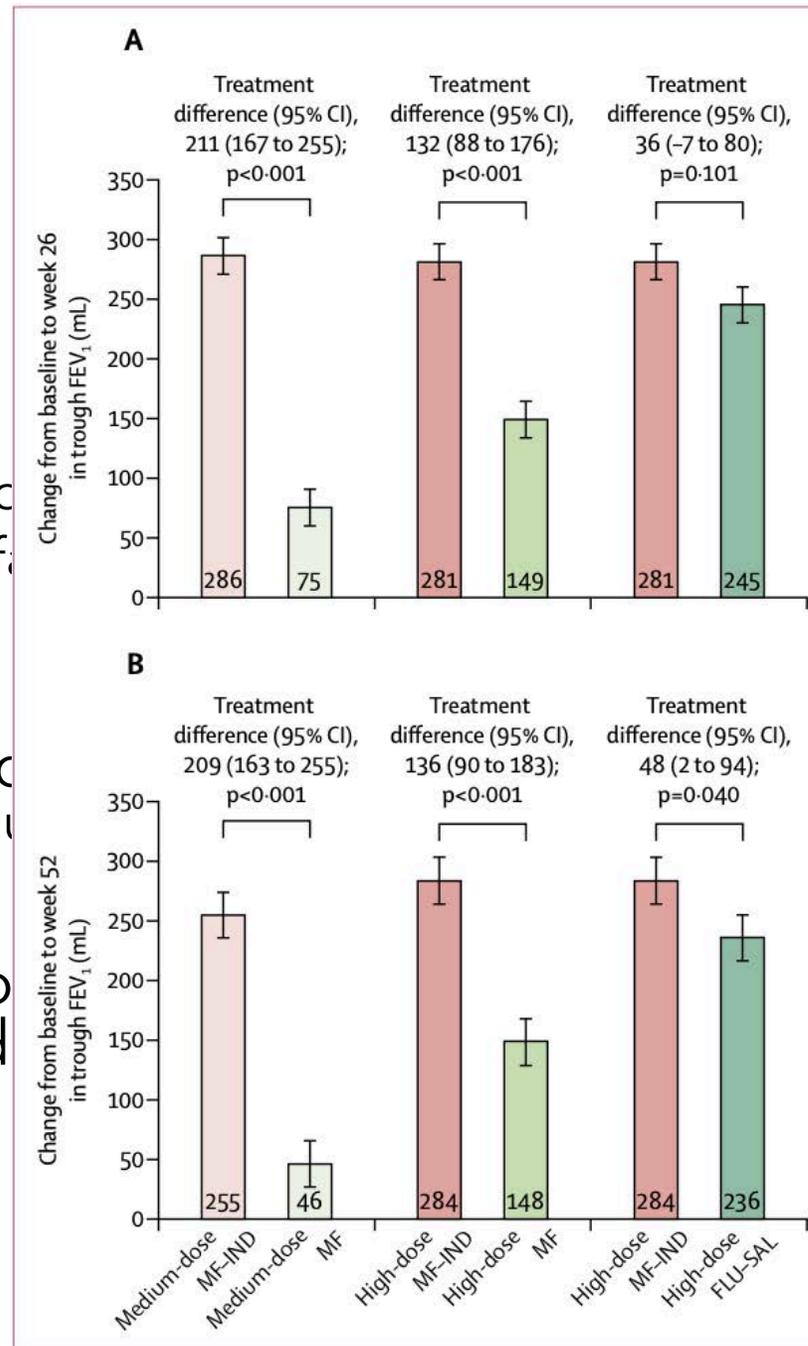


Fig. 2 LS mean change from baseline in evening PEF averaged over Weeks 1 to 4 (ITT population). Abbreviations: *ITT*, intention-to-treat; *LS*, least squares; *PEF*, peak expiratory flow; *SE*, standard error, *VI*, vilanterol

- Etude PALLIDIUM
 - ECR de 12 à 75 ans suivi pendant 26 semaines
 - Traitement par ICS ou ICS fixe
 - N= 2216
- Une utilisation par jour de Mometasone vs Mometasone seule
- Mometasone - Indacatéro biquotidienne de CSI et de l'amélioration du VEMS



atérol

élioration de la fonction

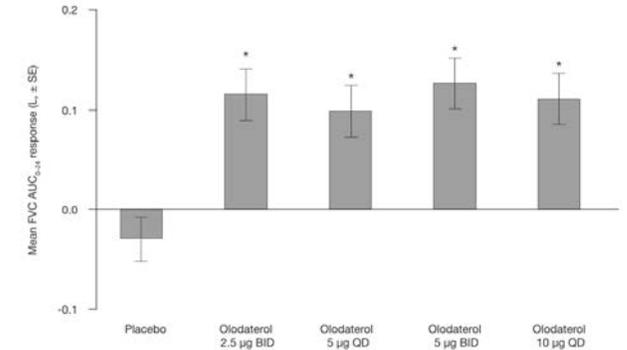
à l'association
(à forte dose) pour

et al. *Lancet Resp Med.* 2020

Olodatérol et Abéditérol

Olodatérol

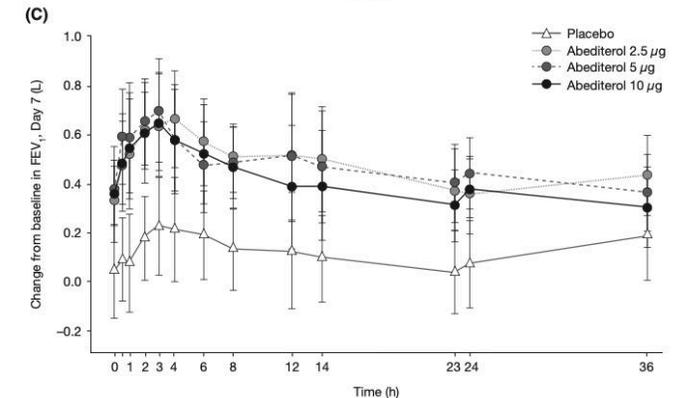
- ECR multicentrique - n= 206
 - 18 à 70 ans asthme modéré à sévère
 - Amélioration AUC VEMS à 3 semaines



Beeh et al. Respiratory Research. 2015

Abéditérol

- ECR - n= 20 asthme persistant de 18 à 70 ans
 - Amélioration du VEMS



Beier J et al. Pharmacol Res Perspect. 2017

ULTRA-LABA en pédiatrie

- Utilisation en pédiatrie des ultra LABA : données adultes
- Données très limitées sur le comportement pharmacocinétique des LABA et presque aucune donnée sur ceux en une prise par jour
- Des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez les enfants nécessaires pour définir des schémas posologiques bien ajustés et adaptés au patient

Pharmacocinétique

β-agonist	pKi		IA (% isoprenaline)	Functional selectivity ratio β ₁ :β ₂	Onset t _{1/2} (min)	Duration of action (min)
	β ₁	β ₂				
Salbutamol	5.39 ± 0.06	6.12 ± 0.09 6.25 ± 0.04	47 ± 1	1:27	11.0 ± 4.0	14.6 ± 3.7
Salmeterol	6.11 ± 0.09 6.14 ± 0.02	9.19 ± 0.12 9.61 ± 0.03 9.24 ± 0.08	38 ± 1 41 ± 0.01	1:525 1:3,000 1:1,259	19 ± 5 8.3 ± 0.8	230 ± 55 > 720
Formoterol	6.12 ± 0.09 6.07 ± 0.04	7.84 ± 0.05 8.05 ± 0.02 8.29 ± 0.03	90 ± 1 95 ± 0.04 100 ± 3	1:150 1:166 1:13	6 ± 1 5.8 ± 0.7	76 ± 14 35.3 ± 8.8
Abediterol	23.1 ± 5.6	0.2 ± 0.0	91	1:60 1:116	23 ± 2.0	> 480
Indacaterol	6.21 ± 0.12 154.4 ± 45.9	7.36 ± 0.06 7.92 ± 0.02 18.3 ± 3.0	73 ± 1 99 ± 5 86 ± 0.02	1:2 1:16 1:4 1:8	14 ± 1 7.8 ± 0.7 16 ± 1.3	449 ± 62 > 720 318 ± 54
Olodaterol	7.33 ± 0.05 159.0 ± 29.3	9.14 ± 0.04 3.5 ± 0.2	88 ± 2	1:65 1:32 1:45	9 ± 0.8	325 ± 64
Vilanterol	835.8 ± 84.2	9.42 ± 0.02 1.8 ± 0.4	70 ± 3	1:2,400 1:243 1: 464	3.1 ± 0.3 13 ± 0.8	> 480



CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE & D'ALLERGOLOGIE
PÉDIATRIQUE / 2020

ANTICHOLINERGiques INHALÉS

- **GLYCOPYRRONIUM (Seebri)**

Antagoniste relativement sélectif des récepteurs M1 et M3

Début d'action en 5 min

Durée d'action de 24 h



Buhl et al. Int J COPD. 2012

- **ACLIDINIUM (Eklira)**

Antagoniste relativement sélectif des récepteurs M1 et M3

Début d'action en 15 min

Durée d'action de < 24 h → administration 2 fois /jour

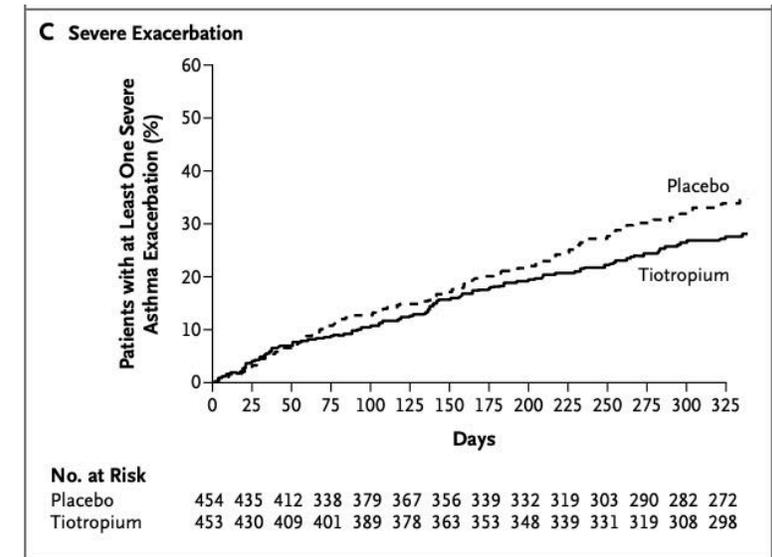
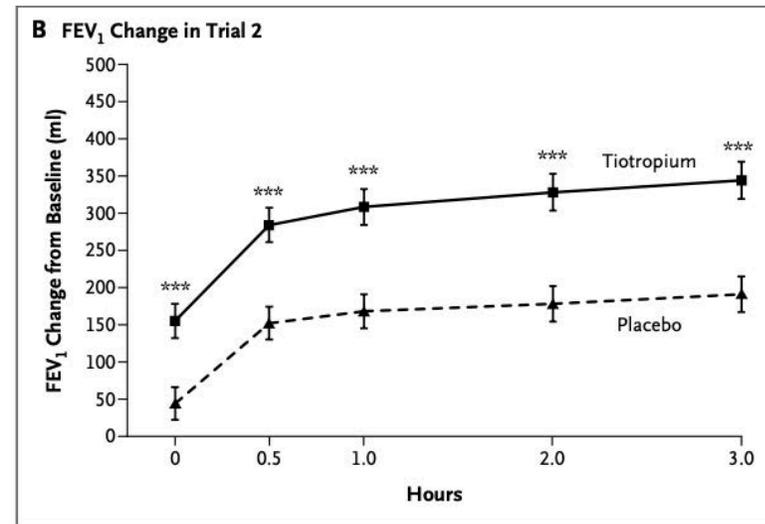
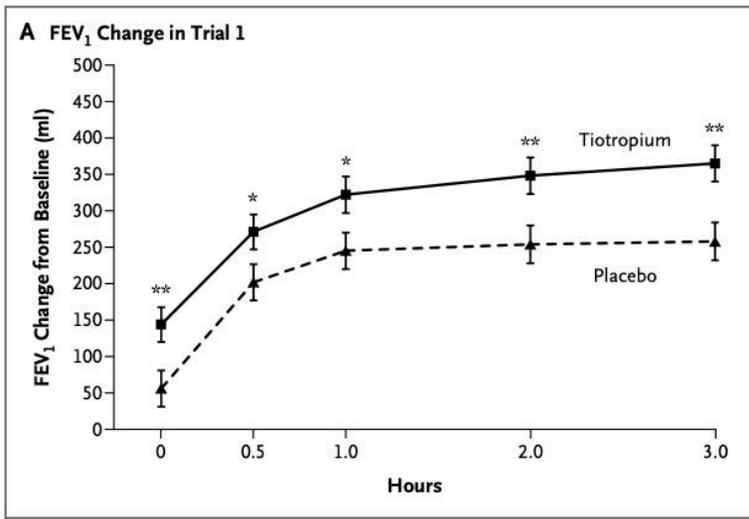


Sims et al. Int J COPD. 2011

Effet modeste dans asthme non contrôlé

- Ajout de Tiotropium
 - Augmentation significative du temps jusqu'à la première exacerbation sévère
 - Bronchodilatation modérée et soutenue

Kerstjen HA et al. NEJM 2012



Evaluation en pédiatrie

- Revue systématique
 - 7 ECR - n= 1902 enfants asthmatiques modéré à sévère
 - Tiotropium 1 prise / jour
 - Amélioration fonction respiratoire

Murphy R Et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020

- Sécurité et efficacité

Rodrigo GJ et al. Pediatr Allergy Immunol. 2017

Rhaissy H et al. Pediatrics Drugs. 2017

Thérapie combinée β 2-agonistes et anticholinergiques

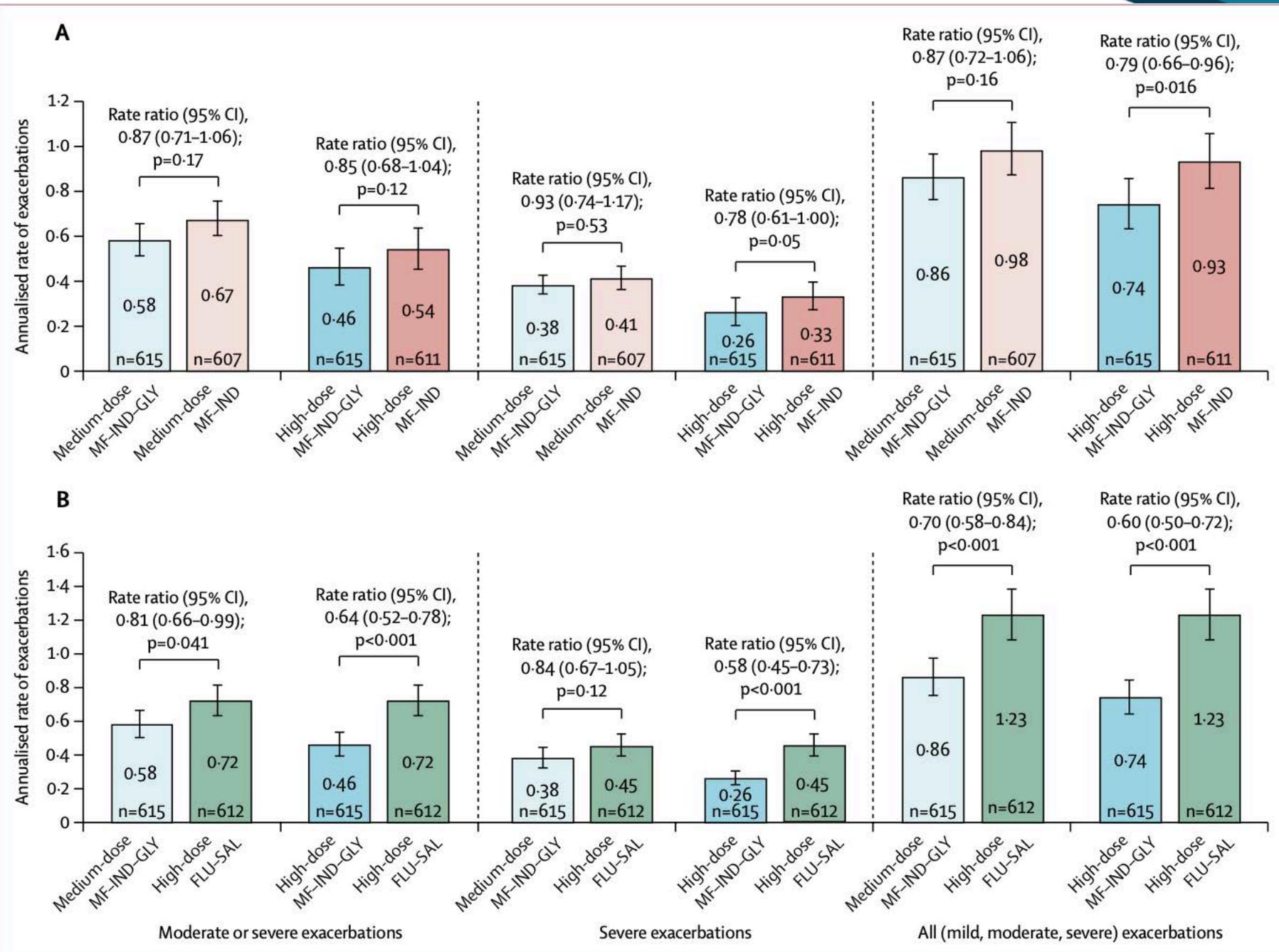
- Bases théoriques:
 - Effet potentiellement additif de 2 mécanismes distincts
 - Les β 2-agonistes diminuent la neurotransmission cholinergique au niveau pré-jonctionnel, et donc amplifient l'effet bronchodilatateur des anticholinergiques
 - Les anticholinergiques diminuent l'effet constricteur de l'acétyl choline libérée par les β 2-agonistes, et donc amplifient l'effet bronchodilatateur des β 2-agonistes

Cazzola et al. Pharmacol Rev. 2012

Tashkin et al. Respir Res .2013

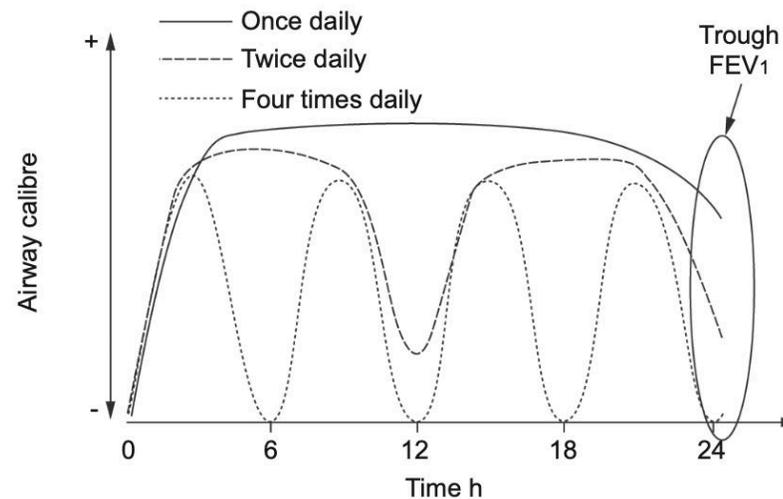
- Etude IRID
 - ECR 18
 - Traitement
 - N = 309

- Un utilisation amélioré (Mométaso)



Bronchodilatation courte ou longue durée d'action ?

- Effets des bronchodilatateurs à action prolongée par rapport aux bronchodilatateurs à action brève sur le tonus des voies respiratoires
 - Durée prolongée de bronchodilatation
 - Augmentation surface sous la courbe
 - Augmentation du VEMS après la dernière inhalation



Wedzicha. *Eur Respir J.* 2012

Conclusion

- Recherche essentiellement dans la BPCO
- Amélioration observance
- Bronchodilatation continue
- Effet bronchodilatateur puissant
- Essai clinique nécessaire en pédiatrie avec notamment combinaison LABA et LAMA

e.CPAP

CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE & D'ALLERGOLOGIE
PÉDIATRIQUE / 2020

Merci pour votre attention

