

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

APO-CROMOLYN STERULES

Solution pour inhalation de cromoglycate disodique USP à 1 % p/v

2 ml

Prophylaxie des symptômes de l'asthme bronchique

**APOTEX INC.
150 Signet Drive
Weston (Ontario)
M9L 1T9**

**DATE DE RÉDACTION :
29 mai 1997
DATE DE RÉVISION :
14 décembre 2004**

Numéro de contrôle : 094121

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

APO-CROMOLYN STERILES

Solution pour inhalation de cromoglycate disodique USP à 1 % p/v

2 ml

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Prophylaxie des symptômes de l'asthme bronchique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Les études *in vitro* et *in vivo* sur l'animal ont démontré que le cromoglycate disodique inhibait la dégranulation des mastocytes sensibilisés qui survient après une exposition à des antigènes spécifiques. Il agit en inhibant la libération des médiateurs des mastocytes. Les études indiquent que le cromoglycate disodique bloque indirectement l'entrée des ions calciques dans les mastocytes, ce qui prévient la libération des médiateurs.

Le cromoglycate disodique inhibe à la fois les réactions bronchoconstrictives immédiates et non immédiates aux allergènes inhalés. Le cromoglycate disodique atténue également le bronchospasme provoqué chez certains patients par l'activité physique, le diisocyanate de toluène, l'acide acétylsalicylique (aspirine), l'air froid, l'anhydride sulfureux et les contaminants environnementaux.

Le cromoglycate disodique n'a aucune activité bronchodilatatrice, antihistaminique ni anti-inflammatoire intrinsèque.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

APO-CROMOLYN (cromoglycate disodique) est indiqué comme traitement d'appoint dans la prise en charge de l'asthme intrinsèque et extrinsèque. Il est utilisé en continu pour prévenir les symptômes associés à l'asthme.

APO-CROMOLYN est également indiqué pour la prévention du bronchospasme induit par des facteurs déclencheurs connus comme l'activité physique, l'air froid, les allergènes et les contaminants environnementaux.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux composants d'APO-CROMOLYN (cromoglycate disodique).

MISES EN GARDE

Le cromoglycate disodique ne s'emploie pas dans le traitement d'une crise aiguë d'asthme, surtout dans les cas d'état de mal asthmatique.

Après l'administration du cromoglycate disodique, il existe un risque de choc anaphylactique grave. Il faut diminuer la posologie recommandée chez les patients qui présentent une insuffisance rénale ou hépatique. Si le patient contracte une pneumonie à éosinophiles ou des infiltrats pulmonaires avec éosinophilie, il faut arrêter l'administration du cromoglycate disodique.

Le nombre de stérules d'APO-CROMOLYN (cromoglycate disodique) à inhaler par jour doit être spécifié au patient. **Une posologie régulière est importante et il ne faut donc pas mettre fin au traitement brusquement, surtout lorsque celui-ci s'est avéré bénéfique.** En cas d'apparition de symptômes préoccupants, particulièrement un essoufflement au repos, une augmentation de la posologie au-delà de huit stérules par jour n'apportera probablement aucun avantage et il faut conseiller au patient de consulter immédiatement un médecin, afin que d'autres mesures soient mises en place, au besoin.

PRÉCAUTIONS

Une légère irritation de la gorge, de la toux et un bronchospasme transitoire peuvent survenir. En de très rares cas, on a signalé un bronchospasme grave associé à une altération marquée de la fonction pulmonaire. Dans de tels cas, il faut arrêter le traitement et ne pas le reprendre.

Des altérations immunologiques pouvant entraîner des réactions telles que la polymyosite, la pneumonie et l'insuffisance cardiaque, l'urticaire et l'anaphylaxie ont été signalées.

Femmes enceintes

Aucune étude pertinente et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. Toutefois, durant l'administration du cromoglycate disodique en clinique, on n'a signalé aucun effet indésirable sur le fœtus pouvant être attribué à l'emploi du produit. Quoiqu'il en soit, comme pour tout médicament, la prudence est de mise durant la grossesse. Pour obtenir de plus amples informations sur l'innocuité en utilisation clinique, veuillez vous reporter à la rubrique concernant la tératogénicité.

Femmes qui allaitent

Comme on ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel, il faut faire preuve de prudence lorsque le cromoglycate disodique est administré aux femmes qui allaitent, et le médecin traitant doit faire une évaluation des risques-avantages en ce qui concerne son utilisation dans une telle situation.

EFFETS INDÉSIRABLES

Lors d'études cliniques contrôlées, les effets indésirables suivants ont été signalés le plus fréquemment et attribués au traitement par le cromoglycate disodique : sécheresse ou irritation de la gorge, mauvais goût dans la bouche, toux, respiration sifflante et nausées.

On a signalé un bronchospasme (parfois grave, associé à une altération marquée de la fonction pulmonaire [volume expiratoire maximal par seconde]), un œdème laryngé (rare), une congestion nasale (parfois grave) et une irritation pharyngée.

Les effets indésirables qui surviennent rarement et qui sont associés au médicament sont les suivants : anaphylaxie, œdème de Quincke, étourdissements, dysurie et fréquence mictionnelle, enflure et douleur articulaires, larmoiement, céphalées, éruption cutanée, enflure de la glande parotide, urticaire, infiltrats pulmonaires avec éosinophilie, brûlement sous-sternal et myopathie.

Les effets indésirables suivants ont été signalés comme des événements rares, mais il est difficile de savoir s'ils sont attribuables au médicament : anémie, dermatite exfoliative, hémoptysie, enrouement, myalgie, néphrose, périartérite noueuse, péricardite, névrite périphérique, photodermatose, éternuements, somnolence, prurit nasal, saignements de nez, brûlement nasal, maladie sérique, douleurs stomacales, polymyosite, vertiges et maladie du foie.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT D'UN SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage du médicament chez l'humain n'a été signalé. Advenant un surdosage, il est recommandé d'assurer un traitement symptomatique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

APO-CROMOLYN (cromoglycate disodique) dans une stérule de plastique contient 2 ml de solution stérile de cromoglycate disodique USP à 1 % dans de l'eau (20 mg de cromoglycate disodique dans 2 ml d'eau). Il est recommandé d'utiliser un nébuliseur électrique qui fonctionne à un débit d'air de 6 à 8 litres par minute et qui est doté d'un masque facial approprié.

APO-CROMOLYN STERULES constitue une autre présentation du cromoglycate disodique pour les patients (incluant les jeunes enfants) qui sont incapables d'inhaler le médicament sous forme de poudre.

Adultes et enfants : APO-CROMOLYN STERULES est administré en continu afin de prévenir les symptômes de l'asthme, et il n'est pas employé dans le traitement des crises aiguës d'asthme.

Traitement de départ : une stérule quatre fois par jour à intervalles de 4 à 6 heures. Dans les cas les plus graves ou durant les périodes de forte provocation par antigènes, il est possible de réduire l'intervalle posologique à 3 heures (c.-à-d. de prendre 8 stérules par jour).

Pour assurer une protection contre le bronchospasme induit par l'activité physique, il faut administrer APO-CROMOLYN 15 à 30 minutes au préalable.

Traitement d'entretien : une fois la réponse adéquate obtenue, il est possible de réduire la fréquence des inhalations à une stérule toutes les 8 à 12 heures (c.-à-d. 2 ou 3 stérules par jour). Si les patients se réveillent durant la nuit en raison de symptômes respiratoires gênants, il est important pour eux de prendre la dernière dose à ce moment-là.

Si les symptômes sont partiellement ou complètement maîtrisés par APO-CROMOLYN, il faut alors avertir les patients de ne pas interrompre subitement la prise de ce médicament.

Traitement concomitant : les autres traitements contre l'asthme doivent être poursuivis jusqu'à l'obtention d'une amélioration clinique permettant une réduction progressive de la posologie. Cependant, un traitement par APO-CROMOLYN seul peut prévenir les symptômes d'asthme léger à modéré, surtout chez les enfants et les jeunes adultes.

En cas d'asthme grave, particulièrement chez les patients âgés, le traitement par APO-CROMOLYN seul ne parvient pas à prévenir les symptômes. Dans une proportion de ces cas, il est possible d'obtenir une amélioration significative en combinant APO-CROMOLYN avec un traitement corticostéroïde même si chacun des médicaments ne permet pas d'obtenir un soulagement adéquat à lui seul.

Chez les patients stéroïdodépendants, l'ajout d'APO-CROMOLYN au schéma posologique peut permettre une réduction lente, progressive et importante de la dose d'entretien des stéroïdes.

Réduction de la dose de corticostéroïdes ou sevrage des corticostéroïdes : les dangers d'un sevrage soudain des corticostéroïdes sont bien connus, particulièrement chez les patients prenant des stéroïdes à qui on a administré à long terme des stéroïdes par voie orale ou des injections d'hormone corticotrope (ACTH).

Lorsque le médecin essaie de réduire la posologie des corticostéroïdes, il importe que la réduction soit graduelle et que la surveillance étroite et les examens fréquents du patient soient maintenus. Il ne faut pas oublier que le cortex surrénal est supprimé par l'administration orale de stéroïdes, et que la capacité du patient de réagir au stress est généralement altérée lorsqu'il reçoit des stéroïdes par voie orale ou un traitement par l'ACTH. Chez de tels patients, une insuffisance rénale aiguë et un asthme grave peuvent être précipités par une augmentation du stress, par la réduction de la dose de stéroïdes ou d'ACTH, ou par le sevrage de ces derniers. Afin de détecter un tel risque chez des patients qui ont reçu un traitement stéroïdien à long terme et pour lesquels on envisage une réduction importante de la dose de corticostéroïdes ou un sevrage complet de ceux-ci, il est conseillé d'évaluer la fonction de l'hypophyse et des surrénales.

Méthode pour réduire la posologie des stéroïdes : la réduction de la dose de maintien quotidienne de stéroïdes devrait se faire par étape, selon un taux équivalent à environ 1 % par jour (c.-à-d. réduire une dose d'entretien de 10 mg de prednisolone par jour à 9 mg par jour après une semaine). La réduction graduelle doit se poursuivre jusqu'à ce que le patient ne puisse la tolérer davantage ou qu'il soit possible de procéder à un sevrage complet des corticostéroïdes.

Remarque : si des symptômes gênants réapparaissent durant la période de réduction, il faut augmenter immédiatement la dose quotidienne. Une plus forte augmentation de la dose de stéroïdes peut parfois être essentielle comme mesure temporaire, afin de prendre en charge une rechute grave induite par un antigène, une infection ou un stress. L'augmentation de l'activité physique ou mentale résultant d'une amélioration subjective peut également constituer un stress. Une fois les symptômes maîtrisés, il est de nouveau possible de tenter une réduction progressive.

Méthode de sevrage de l'hormone corticotrope (ACTH) : les principes susmentionnés s'appliquent également. Dans la pratique, il est possible soit de réduire le nombre d'unités d'ACTH par injection, soit de prolonger l'intervalle entre les injections (c.-à-d. de passer d'une injection par jour, à une injection tous les deux jours, puis à une injection une fois toutes les deux semaines).

Sevrage du traitement par APO-CROMOLYN :

Étant donné que l'action d'APO-CROMOLYN est essentiellement prophylactique, il est important que le traitement soit poursuivi chez les patients ayant obtenu un effet bénéfique. Si, pour une raison quelconque, la prise d'APO-CROMOLYN doit être interrompue, le schéma posologique recommandé consiste à réduire graduellement la fréquence d'inhalation d'APO-CROMOLYN sur une période d'une semaine. Il faut garder à l'esprit que les symptômes de la rhinite peuvent réapparaître après l'interruption du traitement par APO-CROMOLYN.

Précaution : dans les cas où APO-CROMOLYN a permis de réduire la dose d'entretien de stéroïdes, on recommande d'effectuer les étapes suivantes au début du sevrage d'APO-CROMOLYN : ramener la dose de stéroïdes à au moins celle qui précédait l'administration du cromoglycate disodique, puis réduire lentement la dose de stéroïdes selon la tolérance. Cette façon de procéder vise à éviter le risque de rechute aiguë. Il est également recommandé d'évaluer la fonction surrénale avant de reprendre une dose de stéroïdes équivalente à celle qui précédait l'administration du cromoglycate disodique.

Administration de stériles d'APO-CROMOLYN : l'administration par inhalation du contenu d'une stérile d'APO-CROMOLYN est uniquement possible avec un nébuliseur.

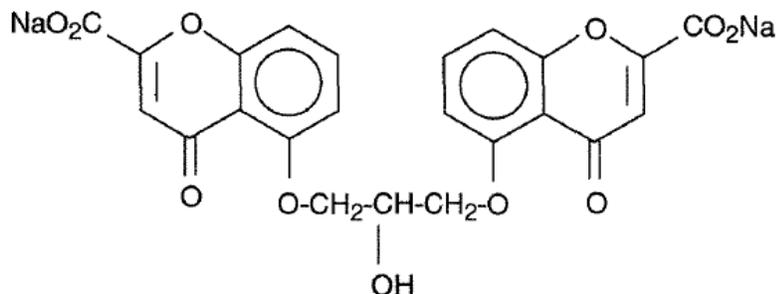
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom commun : cromoglycate disodique

Noms chimiques :
1) bis[acide 4-oxo-4*H*-1-benzopyrane-2-carboxylique], 5,5'-[(2-hydroxy-1,3-propanediyl)bis(oxy)], sel disodique;
2) 5,5'-[(2-hydroxytriméthylène)dioxy]bis[4-oxo-4*H*-1-benzopyrane-2-carboxylate] disodique.

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{23}H_{14}Na_2O_{11}$

Poids moléculaire : 512,34

Description : le cromoglycate disodique est une poudre cristalline, hygroscopique, blanche et inodore. Il est insipide au premier abord, mais laisse un léger arrière-goût amer. Le cromoglycate disodique est soluble dans l'eau et insoluble dans l'alcool et le chloroforme.

Composition

APO-CROMOLYN STERULES contient une solution de cromoglycate disodique stérile USP à 1% dans de l'eau purifiée.

Stabilité et recommandations concernant l'entreposage

APO-CROMOLYN STERULES doit être entreposé à la température ambiante (15 à 25 °C) et à l'abri des rayons directs du soleil. Jeter les stérules inutilisées d'un sachet en aluminium ouvert depuis trois mois. Si le produit contient un précipité, ne pas l'utiliser.

FORMES POSOLOGIQUES OFFERTES

APO-CROMOLYN STERULES est vendu par boîtes de 50 unités. Chaque stérule contient 2 ml de solution de cromoglycate disodique stérile à 1 % dans de l'eau.

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

APO-CROMOLYN STERULES

Solution pour inhalation de cromoglycate disodique USP à 1 % p/v

Qu'est-ce que l'asthme?

L'asthme est une affection caractérisée par un essoufflement périodique, une respiration sifflante (bruit audible lors de la respiration) et une toux occasionnelle. Cette affection peut donc nuire aux activités de la vie quotidienne (p. ex. sommeil, alimentation, travail et loisirs). Les effets de l'asthme varient d'une personne à l'autre.

Que se passe-t-il au cours d'une crise d'asthme?

Au cours d'une crise, les muscles entourant les conduits respiratoires subissent un spasme causé par la libération de certaines substances. Un tel événement entraîne le resserrement des conduits respiratoires, ce qui empêche le patient de respirer normalement.

Qu'est-ce qui provoque ces crises?

L'asthme est causé par un certain nombre de facteurs :

- substances allergènes (herbe à poux, pollen, poussière, certains aliments et médicaments);
- infection des voies respiratoires (rhume, grippe);
- stress émotionnel (situation difficile à la maison, à l'école ou au travail);
- activités physiques vigoureuses;
- produits chimiques irritants (chlore, parfum, etc.);
- changements brusques de la température ou du taux d'humidité.

Mesures de soulagement

Il n'existe aucun médicament permettant de guérir l'asthme (c'est-à-dire de supprimer définitivement l'état asthmatique). Le soulagement consiste à prévenir les crises et, quand ces crises surviennent, à atténuer leur gravité. Il est possible de prévenir en partie une crise si sa cause réelle est découverte et évitée (cette cause peut être une allergie à certains animaux, à la poussière, à certains aliments ou à certains médicaments).

Pourquoi utiliser les stérules d'APO-CROMOLYN?

Les stérules d'APO-CROMOLYN prescrites par votre médecin font partie intégrante de votre programme de prévention. L'action unique de ce médicament permet de soulager les personnes qui souffrent d'asthme. Ce médicament agit en prévenant la libération des substances qui provoquent les crises d'asthme.

APO-CROMOLYN est un médicament dont l'action préventive nécessite une administration régulière pour en ressentir tous les effets bénéfiques. La prise régulière d'APO-CROMOLYN, même si vous vous sentez bien, vous permet de maîtriser votre asthme, de prévenir la plupart des crises, et de mener une vie normale et en santé.

APO-CROMOLYN est une solution à inhaler par nébulisation.

Méthode d'administration

APO-CROMOLYN doit être administré au moyen d'un nébuliseur électrique ayant un débit d'air adéquat et doté d'un masque facial approprié.

Votre médecin vous conseillera sur le choix du nébuliseur à utiliser et sur la façon de vous en servir. N'utilisez aucun autre appareil sans avoir d'abord consulté votre médecin.

Posologie

Il faut procéder à la nébulisation quatre fois par jour en utilisant chaque fois le contenu d'une nouvelle stérule, ou en suivant les directives du médecin. Une durée de nébulisation de 5 à 10 minutes est efficace sur le plan clinique. Toute solution restant dans le nébuliseur doit être jetée.

Inhalation

Montez et utilisez l'appareil selon les directives du fabricant ou de votre médecin.

Précautions

Aucun autre médicament ne doit être mélangé avec APO-CROMOLYN en vue de la nébulisation. Utilisez une nouvelle stérule pour chaque dose.

Contre-indications

Il n'existe aucune contre-indication particulière, à l'exception de l'hypersensibilité au cromoglycate disodique. Selon un principe médical bien établi, une prudence s'impose dans le cas de tout médicament administré pendant les trois premiers mois de la grossesse.

Directives de nettoyage en cas d'utilisation à domicile

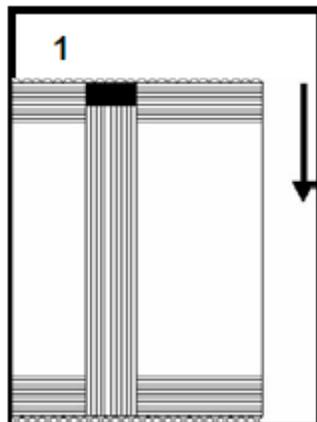
Il est très important de conserver votre nébuliseur dans un état de propreté absolue. Suivez les directives fournies par le fabricant.

Entreposage

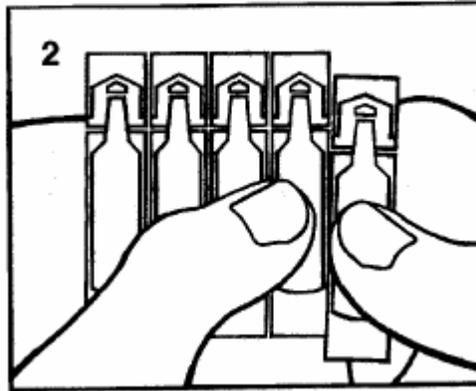
APO-CROMOLYN doit être entreposé à une température ambiante de 15 à 25 °C et à l'abri des rayons directs du soleil. Jeter les stérules inutilisées d'un sachet en aluminium ouvert depuis trois mois.

Mode d'emploi

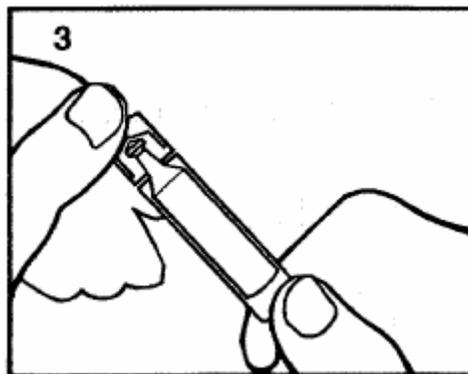
- 1) Le contenu d'APO-CROMOLYN STERULES doit être inhalé au moyen d'un nébuliseur. N'ouvrez pas le sachet en aluminium à moins d'avoir besoin des stérules.
- 2) Préparez le nébuliseur à recevoir la solution, conformément aux directives du fabricant.
- 3) Pour ouvrir le sachet, relevez la pellicule d'aluminium au centre et tirez vers le bas (**voir le diagramme 1**). N'enlevez pas complètement la pellicule du sachet. Retirez les stérules.



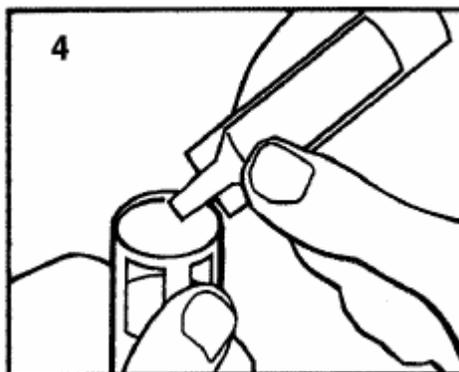
- 4) Pour détacher une stérule d'APO-CROMOLYN, tirez une stérule vers le bas, tout en tenant les autres bien solidement (**voir le diagramme 2**). Remettez les autres stérules dans le sachet en aluminium et replacez le sachet dans sa boîte.



- 5) Pour ouvrir une stérule, tenez-la bien solidement par le haut et appliquez une torsion sur la partie inférieure (**voir le diagramme 3**).



- 6) Placez l'ouverture de la stérule dans la chambre de nébulisation du nébuliseur et pressez délicatement (**voir le diagramme 4**). Assurez-vous d'avoir vidé complètement la stérule.



- 7) Montez le nébuliseur et utilisez-le selon les directives.

8) Inspirez aussi calmement et régulièrement que possible jusqu'à ce qu'il ne se forme plus de buée dans la chambre du nébuliseur. Le traitement est alors terminé.

9) Une fois le traitement terminé, jetez ce qui reste de solution à l'intérieur de la chambre de nébuliseur. Nettoyez le nébuliseur, conformément aux directives du fabricant.

Si vous avez besoin d'autres renseignements sur APO-CROMOLYN ou sur la nébulisation, consultez votre médecin.

PHARMACOLOGIE

Études *in vivo* sur des animaux

L'effet principal du médicament provient de sa capacité à empêcher la dégranulation des cellules sensibilisées et ainsi à inhiber la libération des médiateurs de l'anaphylaxie découlant de l'interaction entre l'antigène et les anticorps de type réaginique.

Lorsqu'il a été administré par voie intradermique avec l'antigène, le composé a inhibé les réactions d'anaphylaxie cutanée passive chez des singes (*Macaca speciosa*) sensibilisés par l'administration de sérum réaginique humain. Il n'a pas modifié les réactions cutanées consécutives à l'administration intradermique d'histamine, de 5-hydroxytryptamine ou de bradykinine. Chez des ouistitis (*Hapale jacchus*) anesthésiés, sensibilisés par l'administration intraveineuse de sérum réaginique humain, l'utilisation du cromoglycate disodique a considérablement réduit la bronchoconstriction histaminique provoquée par l'antigène, comparativement aux témoins non traités.

Des réactions homologues à l'anaphylaxie cutanée passive, provoquées par l'anticorps pseudo-réaginique chez des rats sensibilisés au moyen de systèmes à base d'ovalbumine/*B. pertussis* et de *Nippostrongylus brasiliensis*, ont été complètement inhibées en présence du composé. À l'échelle cellulaire, il est possible de démontrer que le cromoglycate disodique administré par voie intraveineuse inhibe de façon marquée la rupture des mastocytes murins sensibilisés provenant du tissu conjonctif sous-cutané. Bien que le médicament ait inhibé la réaction d'anaphylaxie cutanée passive, il n'a pas eu d'effet sur les lésions cutanées provoquées par le composé 48/80, un puissant libérateur d'histamine.

Par ailleurs, chez le cobaye, il n'a pas eu d'effet sur les réactions homologues à l'anaphylaxie cutanée passive provoquées par l'anticorps précipitant, ni sur le bronchospasme provoqué par l'antigène administré sous forme d'aérosol ou par voie intraveineuse, ni sur la libération d'histamine et de substance à réaction différée de l'anaphylaxie (SRS-A) de poumon de cobaye activement ou passivement sensibilisé *in vitro*.

Autres expériences

La libération d'histamine et de SRS-A à partir de sections de poumon humain frais passivement sensibilisé par l'administration de sérum réaginique humain a été mesurée après exposition *in vitro* à des antigènes spécifiques. L'inhibition par le cromoglycate disodique s'est produite dans une plage de concentrations étroite.

Des sections pesées de poumon humain sensibilisé passivement ont été soumises à un choc dans un bain à organe contenant des anneaux bronchiques humains non sensibilisés qui se sont contractés sous l'influence des substances spasmogènes libérées. Des contractions reproductibles ont été obtenues à l'aide de fragments frais de tissu pulmonaire sensibilisé de même poids. Le cromoglycate disodique a provoqué une réduction significative (40 %) de la contraction comparativement aux réactions témoins antérieures.

Une série d'expériences ultérieures effectuées sur l'iléon isolé de cobaye a confirmé que le cromoglycate disodique ne bloque pas l'action des substances spasmogènes suivantes : histamine, sérotonine (5-HT), acétylcholine, nicotine, substance P, bradykinine ou SRS-A.

Le cromoglycate disodique n'a pas exercé d'action directe sur les anneaux bronchiques humains *in vitro*, et il n'a pas non plus inhibé la réaction à l'histamine, à la SRS-A, à l'acétylcholine ou à la prostaglandine F_{2α}. Ces observations indiquent que le cromoglycate disodique intervient d'une quelconque manière dans la libération des substances spasmogènes une fois l'antigène lié à la réagine, mais qu'il n'inhibe pas directement l'action de ces substances.

Il ressort de ces études que le cromoglycate disodique est efficace surtout lorsqu'il est administré avant la provocation par l'antigène.

Le cromoglycate disodique n'est ni un bronchodilatateur ni un agent anti-inflammatoire, et son emploi produit quelques effets pharmacologiques généraux. Son action diffère de celle des corticostéroïdes en ce sens qu'il semble inhiber spécifiquement le processus anaphylactique déclenché par les réactions entre la réagine et l'antigène.

L'administration de fortes doses de cromoglycate disodique n'a occasionné que des effets légers et variables sur les systèmes cardiovasculaire et respiratoire du singe, du porc, du chat, du cobaye et du rat.

Chez les chiens conscients et anesthésiés, le médicament a activé les chimiorécepteurs des circulations pulmonaire et coronarienne – la médiation étant assurée par les nerfs pneumogastriques – ce qui a entraîné bradycardie, hypotension et parfois apnée.

Chez le ouistiti anesthésié, le cromoglycate disodique a provoqué une augmentation de la tension artérielle et une accélération de la fréquence cardiaque en raison de la stimulation des fibres postganglionnaires sympathiques.

Il est ressorti de plusieurs tests que le composé ne possède pas de propriétés anti-inflammatoires.

D'autres expériences ont montré que le médicament ne modifie pas le métabolisme des stéroïdes comme l'indiquent les taux plasmatiques de corticostérone et les taux surrénaliens d'acide ascorbique.

On a utilisé de fortes concentrations de cromoglycate disodique sur des œsophages isolés de grenouille et des épithéliums bronchiques humains dans des expériences *in vitro*, et sur des

trachées de chats dans des expériences *in vivo*. Rien n'a démontré que le composé avait un effet sur la clairance pulmonaire. D'autres travaux relatifs à cet aspect du médicament sont en train d'être effectués.

Absorption, distribution et excrétion

La biotransformation et la distribution tissulaire du cromoglycate disodique ont été étudiées chez la souris, le rat, le cobaye, le lapin, le chat, le chien, le singe (*Macaca speciosa*) et l'humain. Lors des études expérimentales sur les animaux, on a utilisé du cromoglycate disodique marqué avec un isotope radioactif, le tritium (^3H), tandis que les expériences chez l'humain ont été réalisées à l'aide de méthodes d'estimation chimiques et spectrofluorométriques.

a) Études sur l'inhalation: Du cromoglycate disodique marqué au tritium a été introduit sous forme d'aérosol dans les poumons de rats, de lapins et de singes. Chez tous les animaux, la clairance pulmonaire a été rapide, 50 % de la dose ayant été absorbée en 20 minutes et 98 %, en 24 heures. Le médicament est absorbé par le foie et les reins, puis excrété sous forme inchangée dans la bile et l'urine.

Chez des sujets humains volontaires qui ont inhalé le médicament sous forme d'aérosol, la concentration plasmatique maximale a été atteinte au bout de 10 minutes. Ce pic a été suivi d'une chute de la concentration semblable à celle obtenue au cours des expériences effectuées sur les animaux. De 3 à 5 % de la dose administrée a été excrétée dans l'urine dans les 6 heures suivant l'inhalation. En supposant que l'excrétion biliaire est similaire, on peut conclure qu'environ 10 % de la dose administrée est absorbée.

b) Autres voies d'administration: Après l'administration intraveineuse et intramusculaire du médicament, la clairance plasmatique du composé s'est produite rapidement, et celui-ci s'est distribué dans tous les tissus, après quoi il a été excrété rapidement sous forme inchangée par les reins et dans la bile. L'administration intramusculaire s'est traduite par une absorption rapide et une excrétion dont le schéma était semblable à celui qui a été observé après l'injection intraveineuse.

Aucune accumulation tissulaire n'a été décelée chez le rat ni chez le chien après des injections intramusculaires répétées, le composé étant excrété dans l'urine et la bile. Chez le singe, entre 80 et 90 % de la dose totale a été excrétée dans l'urine et la bile 6 heures après l'administration intraveineuse. À ce stade, le composé est largement distribué dans tous les tissus, sa concentration étant toutefois plus élevée dans le foie et dans les reins.

Chez l'homme, l'administration par voie orale de cromoglycate disodique a été suivie d'un faible taux d'excrétion urinaire. L'excrétion urinaire moyenne de la dose administrée sur une période de 24 heures n'était que de 0,5 %. Seule une quantité minimale de la dose est donc absorbée par les voies gastro-intestinales.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Le cromoglycate disodique a été administré à une grande variété d'animaux par voie intrapéritonéale ou intraveineuse, notamment les suivants : souris, rats (y compris les nouveau-nés et les ratons allaités), cobayes, lapins, hamsters et singes. La DL₅₀ se situait autour de 4 000 mg/kg dans la plupart des cas, et elle était supérieure à 2 000 mg/kg lors de tous les tests.

Toxicité subaiguë et chronique

Injection sous-cutanée – Test de 90 jours chez des rats : Lors d'un test effectué chez des rats, on a injecté par voie sous-cutanée des doses quotidiennes de 30, 78 et 198 mg/kg de cromoglycate disodique (tétrahydraté) pendant 90 jours à des groupes de 12 rats des deux sexes. Chez ceux qui avaient reçu les doses élevée et intermédiaire, certains ont présenté une hémorragie au point d'injection ou une atteinte des tubules rénaux. Les seuls autres signes de toxicité ont été observés chez les rats mâles recevant la dose élevée, à savoir une réduction du taux de croissance et une augmentation importante du poids relatif moyen du cœur et des glandes surrénales. Ces effets étaient probablement consécutifs à l'atteinte rénale, qui était plus marquée dans ce groupe. Aucun effet n'a été décelé dans le groupe recevant la dose de 30 mg/kg.

Injection intraveineuse – Test de 180 jours chez des singes : Lors d'un test effectué chez des singes, on a administré quotidiennement du cromoglycate disodique par voie intraveineuse à des groupes (4 mâles et 4 femelles) de singes rhésus pendant 180 jours aux doses suivantes : 2, 10 et 50 mg/kg. Aucun effet attribuable au composé n'a été observé.

Artériopathie proliférante chez les macaques : Dans quatre études sur sept portant sur la toxicité du cromoglycate disodique, on a observé chez certains singes macaques traités et non traités (témoins) des lésions artérielles prolifératives n'ayant pas été signalées auparavant. Dans ces quatre études, les lésions artérielles prolifératives se trouvaient principalement dans les reins, mais des lésions ont été également trouvées dans d'autres organes. Dans l'une de ces études menées sur les macaques, une fréquence accrue de ces lésions a été observée dans le groupe traité par le médicament. Ces lésions ont par la suite été observées dans des laboratoires où le cromoglycate disodique n'avait pas été utilisé.

Artérite proliférante chez les macaques dans des études sur le cromoglycate disodique				
Voie d'adm.	Durée	Total	Témoins	Animaux traités
Inhalation	3 mois	0 sur 18	0 sur 6	0 sur 12
Inhalation	4 mois	5 sur 30	1 sur 18	4 sur 12
Inhalation	4 mois	2 sur 45	1 sur 18	1 sur 27
Inhalation	3 mois	1 sur 25	0 sur 17	1 sur 8
Intraveineuse	Traitement aigu (7 jours)	0 sur 16	Aucun	0 sur 16

Artérite proliférante chez les macaques dans des études sur le cromoglycate disodique				
Voie d'adm.	Durée	Total	Témoins	Animaux traités
Intraveineuse	Traitement aigu (7 jours)	1 sur 8	0 sur 2	1 sur 16
Intraveineuse	6 mois	0 sur 30	0 sur 6	0 sur 24
TOTAL		9 sur 172	2 sur 67	7 sur 105

Ces lésions n'ont pas été observées dans des études chroniques chez des primates tels que les babouins ou les singes-écureuils, traités pendant six mois ou plus par le cromoglycate disodique, ni dans des études de toxicité chez les rongeurs.

Il a été déduit que ces lésions peuvent refléter une maladie spontanée touchant les macaques. La possibilité que la fréquence accrue de ces lésions chez les singes traités soit due à l'administration de cromoglycate disodique ne peut pas être confirmée ou rejetée.

Tératogénicité

Au cours de tests effectués chez des rates, aucune anomalie foétale n'a été décelée après l'injection sous-cutanée de cromoglycate disodique administré à raison de 90 mg/kg par jour durant la gestation, avec ou sans l'ajout de 0,05 mg de sulfate d'isoprotérénol; ces doses des deux médicaments étaient suffisantes pour mettre en évidence une toxicité chez les mères. Même à une dose considérablement plus élevée (185 mg/kg de cromoglycate disodique administré seul), un seul cas de malformation importante (raccourcissement de l'humérus) a été constaté parmi plus de 270 fœtus examinés. L'administration de cette dose durant toute la période d'allaitement n'a eu aucun effet indésirable sur les petits. Le traitement des mâles à raison de 200 mg/kg pendant 85 jours avant l'accouplement n'a pas eu d'effet sur leur fertilité.

Aucune malformation foétale n'a été observée chez des souris auxquelles on avait administré par voie sous-cutanée des doses quotidiennes \leq 540 mg/kg de cromoglycate disodique durant la gestation.

De même, aucun effet tératogène n'a été décelé chez des lapines auxquelles on avait administré par voie intraveineuse des doses quotidiennes de 250 mg/kg de cromoglycate disodique durant les 24 premiers jours de la gestation. En doublant ces doses, on a observé des courbures des membres chez 2 fœtus partiellement résorbés. Cependant, tous les 124 fœtus menés à terme étaient normaux. Ces doses étaient suffisantes pour provoquer une dégénérescence tubulaire notable dans les reins des mères.

Chez des animaux de laboratoire, l'administration sous-cutanée ou intraveineuse de doses subtoxiques du cromoglycate disodique n'a pas nuit à leur capacité de reproduction, ni n'a permis d'observer des effets tératogènes.

Innocuité pendant la grossesse

Une étude de dix ans a été réalisée au Sri Lanka en vue d'évaluer l'innocuité du cromoglycate disodique pendant la grossesse. Elle a porté sur 296 femmes enceintes, asthmatiques et âgées

de 18 à 44 ans, qui ont reçu une capsule de 20 mg de cromoglycate disodique 2 ou 3 fois par jour pendant une partie ou toute la durée de leur grossesse. Pour 292 grossesses dont l'issue a été la naissance d'un enfant normal, 4 bébés (1,35 %) sont nés avec des malformations, soit un pied bot, un septum non fusionné, un bec de lièvre sans fente palatine et la persistance du canal artériel.

On ne dispose pas de données sur la fréquence des malformations congénitales dans la population du Sri Lanka. Selon des études épidémiologiques, la fréquence des anomalies serait de 2 à 3 % pour l'ensemble de la population humaine.

Cytotoxicité

Les effets du cromoglycate disodique ont été étudiés à l'échelle cellulaire. Après incubation de divers types de cellules soumises à différentes concentrations du médicament pendant plusieurs jours, aucun effet n'a été observé à des concentrations ayant atteint 1 000 mg/ml relativement à ce qui suit :

- les caractéristiques migratoires des macrophages de cobaye;
- la morphologie des fibroblastes d'embryon de poulet;
- la morphologie des cellules épithéliales humaines d'une lignée cellulaire;
- l'activité ciliaire d'échantillons d'épithélium humain cilié.

Les tests sur l'épithélium respiratoire humain ont été inclus dans les études pour déceler une interférence potentielle dans les mécanismes de la clairance pulmonaire.

Effets sur le système immunitaire

Le mécanisme précis par lequel le cromoglycate disodique entrave la libération de substances spasmogènes est encore mal compris. L'effet du médicament a été étudié sur les anticorps ayant trait à l'immunité.

Dans ce contexte, aucun effet n'a été observé sur :

- les divers systèmes de neutralisation ou d'agglutination d'anticorps;
- l'acquisition d'une immunité active ou la production d'anticorps;
- la protection conférée par l'immunité passive ou active.

Aucun effet n'a été observé *in vitro* sur les systèmes virus/anticorps neutralisants suivants :

- grippe A, poliovirus de type II/antisérum humain ou antisérum de lapin;
- vaccine/antisérum de lapin;
- herpès/antisérum humain.

Aucun effet n'a été observé quant à la DL₅₀ chez la souris, ni au virus de la polio adapté aux souris, ni à leur protection par le vaccin de Salk.

Aucun effet n'a été constaté sur la neutralisation de la toxine α de *Clostridium perfringens* de type A par l'antisérum spécifique, ni sur le comportement cytotoxique de l'antisérum de lapin HeLa sur des cellules HeLa *in vitro*.

BIBLIOGRAPHIE

1. Altounyan REC. Changes in histamine and atropine responsiveness as a guide to diagnosis and evaluation of therapy in obstructive airways disease. In: Pepys J, Frankland AW, eds. Disodium cromoglycate in allergic airways disease. London Butterworth, 1970; 47-53.
2. Blumenthal MN, Schoenwetter WF, MacDonald FM, McHugh RB. Cromolyn in extrinsic and intrinsic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1973; 52: 105-113.
3. Breslin FJ, McFadden ER, Ingram RH. The effects of cromolyn sodium on the airway response to hyperpnea and cold air in asthma. *Am Rev Resp Dis* 1980; 122: 11-16.
4. Brompton Hospital/Medical Research Council Collaborative Trial. Long-term study of disodium cromoglycate in treatment of severe extrinsic or intrinsic bronchial asthma in adults. *Br Med J* 1972; 4: 383-388.
5. Church MK, Warner JO. Sodium cromoglycate and related drugs. *Clin Allergy* 1985; 15: 311-320.
6. Cogswell JJ, Simpkins MJ. Nebulized sodium cromoglycate in recurrently wheezy preschool children. *Arch Dis Child* 1985; 60: 736 - 738.
7. Corkey C, Mindorff C, Levison H, Newth C. Comparison of three different preparations of disodium cromoglycate in the prevention of exercise-induced bronchospasm. A double-blind study. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 623-626.
8. Cox JSG. Disodium cromoglycate (FPL 670) ("Intal"): a specific inhibitor of reaginic antibody-antigen mechanisms. *Nature* 1967; 216: 1328-1329.
9. Cox JSG. Review of chemistry, pharmacology, toxicity, metabolism, specific side-effects, anti-allergic properties *in vitro* and *in vivo* of sodium cromoglycate. In: Pepys J, Frankland AW, eds. Disodium cromoglycate in allergic airway disease. London Butterworth, 1970; 12-25.
10. Dahl R, Henriksen JM. Inhibition of exercise-induced bronchoconstriction by nebulized sodium cromoglycate in patients with bronchial asthma. *Scand J Respir Dis* 1979; 60: 51-55.
11. Davies SE. Effect on single administration of disodium cromoglycate on exercise-induced asthma. In: Pepys J, Frankland AW, eds. Disodium cromoglycate in allergic airways. London Butterworth 1970; 55-61.
12. Dickson W. A one-year's trial of Intal compound in 24 children with severe asthma. In: Pepys J, Frankland AW, eds. Disodium cromoglycate in allergic airways. London Butterworth 1970; 105-119.
13. Engstrom I. Evaluation of Lomudal treatment in children. *Scand J Respir Dis* 1977; Suppl 101: 49-54.
14. Goose J, Blair AMJN. Passive cutaneous anaphylaxis in the rat, induced with two homologous reagin-like antibodies and its specific inhibition with disodium cromoglycate. *Immunology* 1969; 16: 749-760.

15. Harries MG, Parkes PEG, Lessof MH, Orr TSC. Role of bronchial irritant receptors in asthma. *Lancet* 1981; 1: 5-7.
16. Hiller EJ, Milner AD, Lenny W. Nebulized sodium cromoglycate in young asthmatic children. *Arch Dis Child* 1977; 52: 875-876.
17. Howell JBL, Altounyan REC. A double-blind trial of disodium cromoglycate in the treatment of allergic bronchial asthma. *Lancet* 1967; 2: 539-542.
18. Karr RM, Davies RJ, Butcher BT, *et al.* Occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 61: 54-65.
19. Lenny W, Milner AD. Nebulized sodium cromoglycate in the preschool wheezy child. *Arch Dis Child* 1978; 53: 474-476.
20. Marks MB. Cromolyn sodium prophylaxis in asthmatic children under five. *Ann Allergy* 1977; 39: 306-310.
21. Matthew DJ. The use of nebulized sodium cromoglycate in children. *Acta Allergologica* 1977; 39: 306-310.
22. Mellon MH, Harden K, Zeiger RS. The effectiveness and safety of nebulizer cromolyn solution in the young childhood asthmatic. *Immunol Allergy Pract* 1982; 4: 168-172.
23. Moran F, Bankier JDH, Boyd G. Disodium cromoglycate in the treatment of allergic bronchial asthma. *Lancet* 1968; 2: 137-141.
24. Murphy S, Kelly HW. Cromolyn sodium: a review of mechanisms and clinical use in asthma. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21: 22-35.
25. Newth CJL, Newth CV, Turner JAP. Comparison of nebulized sodium cromoglycate and oral theophylline in controlling symptoms of chronic asthma in pre-school children: a double-blind study. *Aust NZ J Med* 1982; 12: 232-238.
26. Patel KR, Berkin KE, Kerr JW. Dose-response study of sodium cromoglycate in exercise-induced asthma. *Thorax* 1982; 37: 663-666.
27. Patel KR, Tullett WM, Neale MG, Wall RT, Tan KM. Plasma concentrations of sodium cromoglycate given by nebulization and metered dose inhalers in patients with exercise-induced asthma: relationship to protective effect. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 21: 231-233.
28. Pepys J. Basic mechanisms in acute and chronic allergic lung disease. *Immunol Allergy Pract* 1981; 3: 115-128.
29. Pepys J, Hargreave FE, Chan M, McCarthy DS. Inhibitory effects of disodium cromoglycate on allergen-inhalation tests. *Lancet* 1968; 2: 134-137.
30. Petty TL, Rollins DR, Christopher K, Good JT, Oakley R. Cromolyn sodium is effective in adult chronic asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 694-701.
31. Prenner BM. Safety, efficacy and bronchodilator-sparing effects of nebulized cromolyn sodium solution in the treatment of asthma in children. *Ann Allergy* 1982; 49: 186-190.

32. Read J, Rebuck AS. Steroid-sparing effect of disodium cromoglycate ("Intal") in chronic asthma. *Med J Aust* 1969; 566-569.
33. Robertson DG, Epstein SW, Warrell DA. Trial of disodium cromoglycate in bronchial asthma. *BMJ* 1969; 1: 552-554.
34. Settipane GA, Klein DE, Boyd GK, Sturam JH, Freye HB, Weltman JK. Adverse reactions to cromolyn. *JAMA* 1979; 241: 811-813.
35. Shapiro GG, Furukawa CT, Pierson WE, Sharpe MJ, Menendez R, Bierman CW. Double-blind evaluation of nebulized cromolyn, terbutaline, and the combination for children asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 449-454.
36. Thiel H, Ulmer WT. Bakers' asthma: development and possibility for treatment. *Chest* 1980; 78 (Suppl): 400-405.