



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2016

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 08 juillet 2016,

sur un sujet dédié à :

**L'asthme à l'officine, ses différentes thérapeutiques et
conseils sur l'utilisation des différents dispositifs
d'inhalation disponibles sur le marché.**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Benjamin MICHAUD**

né le 13/10/1987 à Saint-Dizier (52)

Membres du Jury

Président :	M. Stéphane GIBAUD Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Nancy
Directeur de thèse :	M. Gabriel TROCKLE Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Nancy
Juges :	M. Christophe DIDIER Pharmacien d'officine
	M. Arnaud MISTLER Pharmacien d'officine

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2015-2016

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Béatrice FAIVRE

Responsables de la filière Industrie

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable de la filière Hôpital

Béatrice DEMORE

Responsable Pharma Plus ENSIC

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Raphaël DUVAL

Responsable de la Communication

Marie-Paule SAUDER

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

Béatrice FAIVRE

Responsables des échanges internationaux

Bertrand RIHN

Responsable ERASMUS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Francine KEDZIEREWICZ

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDIAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ENSEIGNANTS

Section
CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique

Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

ENSEIGNANTS (suite)

	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
-----------------	----	---------------------------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

*A mon directeur de thèse,
Monsieur Gabriel TROCKLE,
Maître de Conférences de Pharmacologie à la faculté de pharmacie de Nancy.*

*Je vous remercie,
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse,
Pour vos conseils avisés, votre disponibilité et votre sympathie que vous m'avez
témoignés tout au long de ce travail,
Pour votre enseignement pharmacologique que j'ai toujours apprécié au cours de ces
années d'études,
Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma plus grande
reconnaissance.*

*A mon président de thèse,
Monsieur Stéphane GIBAUD,
Maître de Conférences de Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie de Nancy.*

*Je vous remercie,
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse,
Pour votre disponibilité et vos enseignements durant notre cursus universitaire,
Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma plus grande
reconnaissance.*

A mes juges,

*Monsieur Christophe DIDIER,
Docteur en Pharmacie,*

*Pour votre chaleureux accueil que vous avez pu me témoigner au sein de votre officine
au cours de mon stage de pratique professionnelle,
Je vous remercie d'avoir accepté de juger cette thèse,
D'avoir lu ce travail avec votre jugement scientifique sans faille,
Je vous remercie de l'intérêt que vous y avez apporté,
Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect ainsi que mes plus vifs
remerciements.*

Monsieur Arnaud MISTLER,
Docteur en Pharmacie,

*Pour l'intérêt que vous avez apporté à ce travail,
Pour votre jugement scientifique avisé,
Pour votre soutien tout au long de ce travail,
Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect ainsi que mes plus vifs
remerciements.*

A mes parents,

*Je vous remercie pour votre soutien tout au long de cette thèse,
Pour l'amour que vous m'avez toujours témoigné,
Pour l'éducation que vous m'avez apportée,
Pour avoir toujours cru en moi,
Je vous dois tout ce qui fait là où j'en suis à ce jour,
Je vous en suis extrêmement reconnaissant,
Soyez certain de l'amour profond que je vous porte
Je vous dédie cette thèse.*

A mon frère,

*Même si les kilomètres nous séparent désormais et que nous n'avons pas toujours été
trop proches,
Tu m'as permis aussi, d'une certaine manière, d'être là où j'en suis aujourd'hui.
Sois certain et conscient de l'amour que je te porte.*

A mes grands-parents défunts, à Mamie Lucette et en particulier à Mamie Germaine,

*Je suis très triste que tu n'aies pas pu être là ce jour, mais je suis sûr que de là-haut
tu seras fière de moi,
Tu as toujours été un modèle pour moi, pour ta générosité, ton amour et ton
dévouement,
Tu nous as quitté trop tôt mais jamais je ne t'oublierai,
Je te dédie cette thèse.*

A Alexandra, mon amour, ma zoulette, et tes merveilleux parents Martine et Thierry,

*Je te remercie du fond du cœur de tout l'amour et le soutien que tu m'as donnés tout
au long de cette thèse,
Pour tous nos fous rires innombrables,
Depuis notre rencontre, plus rien n'est comme avant, tu as changé ma vie,
Je suis extrêmement heureux et fier d'être à tes côtés au quotidien,
Sois certaine de tout l'amour que je te porte,
Je te dédie cette thèse.*

A Arnaud, Adeline et Arthur,

*Merci à tous les deux de m'avoir témoigné la confiance que vous avez placée en moi
en me nommant parrain de mon Tut',
Vous occupez une grande place dans mon cœur,
Soyez conscient de l'amitié qui nous lie, de l'amour et du plus profond respect que je
vous porte.*

A toute l'équipe de la Pharmacie de la Salle, Christophe, Annick, Greg'

*Merci pour le chaleureux accueil que vous m'avez donné lors de mon stage de
pratique professionnelle ainsi que pour tous ces bons moments passés ensemble.*

*A mes amis de la Fac, Anne-Laure, Arnaud, Christelle alias la binômasse, David,
Delphine, les deux Jérôme, Marceau, Thibault et les autres...*

*Pour toutes ces années étudiantes inoubliables passées à vos côtés,
Pour tous ces bons moments, ces délires, ces fêtes endiablées,
Vous avez tous marqué ces années de manière positive,
Grâce à vous, ces années ne reflètent que de beaux souvenirs.*

*A mes amis proches, et en particulier Justine, Romain, Sab', Brice, Jean-Luc, Erik et
tous les autres que j'ai pu croiser en Meuse, à Nancy ou ailleurs...*

*Je sais qu'avec vous, ce n'est pas la distance qui nous éloignera,
Pour tous ces sacrés bons moments passés ensemble et ceux à venir,
Pour tous ces merveilleux souvenirs que j'ai avec vous
Sachez l'immense amitié qui nous lie.*

Aux amis d'Alex, Amélie, Annabelle et Xavier,

Pour tous ces bons moments déjà passés ensemble.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES.....	5
LISTE DES TABLEAUX.....	6
LISTE DES ANNEXES.....	8
LISTE DES ABREVIATIONS.....	10
INTRODUCTION.....	12

PARTIE I : L'ASTHME ET SES GENERALITES, CE QU'IL FAUT SAVOIR A L'OFFICINE. 13

1. L'asthme, définition et symptômes.....	14
2. Physiopathologie	14
3. Epidémiologie.....	20
4. Etiologies	21
4.1) Les facteurs de risques endogènes.....	22
4.2) Les facteurs de risques exogènes	23
5. Diagnostic	24
5.1) Circonstances de découverte	24
5.1.1) <i>La crise d'asthme</i>	25
5.1.2) <i>L'attaque d'asthme</i>	25
5.1.3) <i>L'asthme à dyspnée continue</i>	25
5.1.4) <i>L'asthme aigu grave (AAG)</i>	25
5.2) Diagnostic positif de l'asthme.....	25
5.2.1) <i>Examen clinique</i>	25
5.2.2) <i>Enquête allergologique</i>	26
5.2.3) <i>Exploration fonctionnelle respiratoire</i>	27
5.2.4) <i>Mise en évidence de l'hyperréactivité bronchique par le test de provocation bronchique</i>	30
5.2.5) <i>Imagerie</i>	31
5.2.6) <i>Gazométrie artérielle</i>	31
5.2.7) <i>L'examen ORL clinique</i>	31
5.2.8) <i>La fibroscopie bronchique</i>	31

5.2.9) L'hémogramme	31
5.2.10) Les explorations allergologiques spécifiques	32
6. Prévention et conseils	32
6.1) Asthme et exposition aux pollens	32
6.2) Asthme d'effort et sport.....	33
6.3) Asthme, médicaments et aliments	33
6.4) Asthme et orientation professionnelle	33
6.5) Les vaccins du voyageur asthmatique.....	33
6.6) Qu'emporter avec soi en cas de voyage ?.....	34
6.7) Asthme et grossesse.....	34
7. Suivi, contrôle et classification de l'asthme.....	35
7.1) Ancienne classification du GINA avant 2006.....	35
7.2) Nouvelle classification du GINA.....	36
7.3) Test de contrôle de l'asthme pédiatrique	37
7.4) Test de contrôle de l'asthme des 12 ans et plus	37
7.5) Suivi et évaluation du contrôle de l'asthme	38
8. Savoir repérer une crise.....	39
8.1) Quels sont les symptômes d'une crise d'asthme.....	39
8.2) Quels sont les signes critiques qui peuvent nécessiter une hospitalisation et que faire en cas de crise d'asthme ?.....	39
 PARTIE II : LES DIFFERENTES STRATEGIES THERAPEUTIQUES ET CONSEILS AU PATIENT.	 41
1. Généralités sur la prise en charge de l'asthme	42
1.1) Le traitement de crise	42
1.2) Le traitement de fond.....	42
1.3) Le traitement non médicamenteux de l'asthme	43
1.4) Education thérapeutique du patient asthmatique et rôle du pharmacien.....	43
1.4.1) Quels sont les grands principes de l'accompagnement pharmaceutique ?	43
1.4.2) Les grands principes de l'entretien pharmaceutique	44
1.4.3) Quelles sont les modalités de mise en œuvre ?.....	44
1.4.4) Le déroulement de l'entretien pharmaceutique.....	45
2. Les différentes thérapeutiques antiasthmatiques.....	47
2.1) Les agonistes bêta-2-adrénérgiques.....	47
2.1.1) Les agonistes bêta 2 adrénérgiques de courte durée d'action.....	47
2.1.2) Les agonistes bêta 2 adrénérgiques de longue durée d'action.....	49

2.2) Les corticoïdes	50
2.3) Associations Bêta-2-adrénergiques et corticoïdes	52
2.4) Les anticholinergiques	56
2.5) Les bases xanthiques	58
2.6) Les antileucotriènes	60
2.7) Les antihistaminiques.....	61
2.8) Antiasthmatiques mineurs divers : les cromones	62
2.9) Antiasthmatique mineur divers : le fenspiride.....	63
2.10) Thérapie ciblée antiasthmatique par Anticorps monoclonal anti-IgE : l'omalizumab.....	64
2.11) Les différents paliers de traitement de l'asthme chez l'adulte et l'enfant d'après les recommandations du GINA 2015	66
2.12) Traitement par désensibilisation	67

PARTIE III : LES DIFFERENTS SYSTEMES D'INHALATION ET L'AEROSOLTHERAPIE. 71

1. Les différents systèmes d'inhalation utilisés dans l'asthme 72

1.1) Les aérosols doseurs	72
1.1.1) Les aérosols doseurs par déclenchement manuel avec gaz propulseur	72
1.1.2) Les solutions buccales par déclenchement manuel sans gaz propulseur	76
1.1.3) Les aérosols doseurs par auto-déclenchement.....	79
1.1.4) Les différentes chambres d'inhalation compatibles avec les aérosols doseurs...	83
1.2) Les inhalateurs de poudre sèche	87
1.2.1) Les systèmes d'inhalation de poudre sèche uni-doses	87
1.2.2) Les systèmes d'inhalation de poudre sèche multi-doses	90
1.2.2.1) Le système Diskus® utilisé dans les spécialités Flixotide®, Serevent® et Seretide®.....	90
1.2.2.2) Le système Novolizer® utilisé dans les spécialités Asmelor®, Novopulmon®, et Ventilastin®.....	92
1.2.2.3) Le système Turbuhaler® utilisé dans les spécialités Bricanyl® ; Pulmicort® et Symbicort®.....	95
1.2.2.4) Le système Easyhaler® utilisé dans la spécialité Bemedrex®.	98
1.2.2.5) Le système Clickhaler® utilisé dans les spécialités Asmabec®.	100
1.2.2.6) Le système Twisthaler® utilisé dans la spécialité Asmanex®.....	101
1.2.2.7) Le système Nexthaler® utilisé dans la spécialité Innovair Nexthaler®.....	103
1.2.2.8) Le système Ellipta® utilisé dans la spécialité Relvar	105
1.2.2.9) Le système Spiromax® utilisé dans la spécialité DuoResp®	107
1.3) Choix du dispositif d'inhalation	109

1.3.1) <i>Ce qu'on attend du dispositif d'inhalation</i>	109
1.3.2) <i>Comment choisir le dispositif d'inhalation ?</i>	110
2. L'aérosolthérapie par nébulisation dans l'asthme	111
2.1) La nébulisation.....	111
2.2) Les différents systèmes de nébulisation et comparaison.....	112
2.2.1) <i>Les générateurs pneumatiques</i>	113
2.2.2) <i>Les générateurs ultrasoniques</i>	114
2.2.3) <i>Les générateurs à tamis vibrant, dits aussi à membrane</i>	115
2.3) Choix du système de nébulisation	116
2.4) Choix de l'interface patient.....	117
2.5) Les produits nébulisés et les médicaments ayant l'AMM dans l'asthme.	118
2.6) Conseils pour une séance de nébulisation efficace :	119
2.7) Déroulement d'une bonne réalisation de séance de nébulisation	119
2.8) Avantages et inconvénients des nébuliseurs par rapport aux autres systèmes d'inhalation	120
CONCLUSION	123
ANNEXES	124
BIBLIOGRAPHIE	146

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Schéma illustrant quelques-uns des différents acteurs de la physiopathologie complexe de l'asthme.	18
Figure 2: Illustration de la complexité de la réponse inflammatoire dans la maladie asthmatique.	19
Figure 3: Données de l'IRDES concernant la prévalence de l'asthme selon l'âge et le sexe en France au cours de l'enquête santé protection sociale de 2006.	21
Figure 4: Illustration concernant l'utilisation d'un débitmètre de pointe. ..	28
Figure 5: Illustration d'un dispositif de type aérosol doseur à déclenchement manuel.	73
Figure 6: Illustration du dispositif type « Beclojet® »	75
Figure 7: Illustration du dispositif Respimat® commercialisé dans la spécialité Spiriva Respimat®.	76
Figure 8: Illustration du dispositif de type Easi-Breathe®	79
Figure 9: Illustration du dispositif type « Autohaler® ».	80
Figure 10: Illustration du dispositif type « Aerolizer® »	88
Figure 11: Illustration du dispositif type « Diskus® ».	90
Figure 12: Illustration du dispositif type « Novolizer® ».	92
Figure 13: Illustration du dispositif type « Turbuhaler® ».	96
Figure 14: Illustration du dispositif type « Easyhaler® ».	98
Figure 15: Illustration du dispositif type « Clickhaler® ».	100
Figure 16: Illustration du dispositif type « Twisthaler® ».	101
Figure 17: Illustration du dispositif type « Nexthaler® ».	103
Figure 18: Illustration du dispositif type Ellipta®	105
Figure 19: Illustration du dispositif Spiromax®.	107
Figure 20: Principe de nébulisation d'un nébuliseur pneumatique.	114
Figure 21: Principe de nébulisation des nébuliseurs ultrasoniques avec et sans interface d'eau.	115
Figure 22: Principe de nébulisation des nébuliseurs à tamis, dits encore à membrane.	116

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Tableau illustrant la classification de l'asthme par le GINA avant 2006 en fonction de sa sévérité.	36
Tableau 2: Tableau représentant l'évaluation du contrôle de l'asthme selon le GINA 2015.	39
Tableau 3: Tableau récapitulatif des bêta-2-stimulants de courte durée d'action, DCI, spécialités et posologies en fonction des différentes indications.	48
Tableau 4: Tableau récapitulatif des bêta-2-stimulants de durée d'action prolongée, DCI, spécialités et posologies en fonction des différentes indications.	50
Tableau 5: Tableau récapitulatif des corticoïdes inhalés en fonction de leur forme, DCI, spécialités, posologies et des différentes indications.....	52
Tableau 6: Tableau récapitulatif des associations entre bêta-2-stimulants d'action prolongée et de corticoïdes inhalés.	55
Tableau 7: Tableau récapitulatif des anticholinergiques seuls et en association en fonction des différentes présentations et spécialités disponibles.....	57
Tableau 8: Tableau récapitulatif des bases xanthiques en fonction de leurs formes, voie d'administration, posologies et indications.	59
Tableau 9: Tableau récapitulatif des antileucotriènes en fonction de leurs formes, voie d'administration, posologies et indications.	61
Tableau 10: Tableau récapitulatif des cromones en fonction de leur forme, voie d'administration, posologies et indications.	63
Tableau 11: Tableau récapitulatif du fenspiride en fonction de sa forme, voie d'administration, posologies et indications.	64
Tableau 12: Tableau récapitulatif des anticorps monoclonaux de la maladie asthmatique en fonction de leur forme, voie d'administration, posologies et indications.	65
Tableau 13: Paliers de traitement de l'asthme chez l'enfant de plus de 4 ans d'après les recommandations du GINA 2015.	66

Tableau 14: Paliers de traitement de l'asthme chez l'adulte d'après les recommandations du GINA 2015.....	66
Tableau 15: Tableau regroupant les principaux effets indésirables et principales interactions médicamenteuses avec les différentes classes de médicaments antiasthmatiques.	70
Tableau 16: Tableau représentant les principales chambres d'inhalation disponibles en France, classées en fonction de leur volume, caractéristiques et compatibilité.	86
Tableau 17: Tableau comparatif des différents types de systèmes de nébulisation.	117
Tableau 18: Tableau récapitulant les médicaments possédant une AMM pour la nébulisation dans l'asthme en fonction de leur classe, leur forme, leur dosage, leur indication, et leur possibilité de mélange.	119

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1: Facteurs déclenchants de l'asthme et conseils pour les éviter.	125
Annexe 2: Facteurs déclenchants de l'asthme et conseils pour les éviter.	126
Annexe 3: Test de contrôle de l'asthme chez les enfants de moins de 12 ans	127
Annexe 4: Test de contrôle de l'asthme chez les 12 ans et plus.	128
Annexe 5: Prise en charge de la crise d'asthme survenant chez l'enfant d'après les recommandations du GINA 2015.....	129
Annexe 6: Prise en charge de la crise d'asthme survenant chez l'adulte d'après les recommandations du GINA 2015.....	130
Annexe 7: Technique d'utilisation des aérosols-doseurs par déclenchement manuel.....	131
Annexe 8: Technique d'utilisation du système Beclojet®.	132
Annexe 9: Technique d'utilisation du système Respimat® commercialisé dans la spécialité Spiriva Respimat®.	133
Annexe 10: Technique d'utilisation du système Easi-Breathe® commercialisé dans la spécialité Ecobec®.	134
Annexe 11: Technique d'utilisation des aérosols-doseurs par auto- déclenchement type Autohaler® équipant les spécialités Qvar® et Airomir®.	135
Annexe 12: Technique d'utilisation du système Aerolizer® commercialisé dans les spécialités Foradil®, Miflasone® et Miflonil®.	136
Annexe 13: Technique d'utilisation du système Diskus® commercialisé dans les spécialités Flixotide®, Serevent® et Seretide®.	137
Annexe 14: Technique d'utilisation du système Novolizer® commercialisé dans les spécialités Asmelor®, Novopulmon® et Ventilastin®.....	138
Annexe 15: Technique d'utilisation du système Turbuhaler® commercialisé dans les spécialités Bricanyl®, Pulmicort® et Symbicort®.....	139
Annexe 16: Technique d'utilisation du système Easyhaler® commercialisé dans la spécialité Bemedrex®.	140
Annexe 17: Technique d'utilisation du dispositif Clickhaler® commercialisé dans la spécialité Asmabec®.....	141

Annexe 18: Technique d'utilisation du dispositif Twisthaler® commercialisé dans la spécialité Asmanex®.	142
Annexe 19: Technique d'utilisation du système Nexthaler® commercialisé avec la spécialité Innovair®.	143
Annexe 20: Technique d'utilisation du système Ellipta® commercialisé dans la spécialité Relvar®	144
Annexe 21: Technique d'utilisation du dispositif Spiromax® commercialisé dans la spécialité DuoResp®.	145

LISTE DES ABREVIATIONS

AAG : Asthme Aigu Grave

Ach : Acétylcholine

AD : Adulte

Ag : Antigène

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

c.à.c : cuillère à café

c.à.s : cuillère à soupe

CNMR : Comité National contre les Maladies Respiratoires

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

CSI : Corticostéroïde inhalé

CV : Capacité Vitale

CVF : Capacité Vitale Forcée

DEMM : Débit Expiratoire Maximal Moyen

DEP : Débit Expiratoire de Pointe

EFR : Explorations Fonctionnelles Respiratoires

ENF : Enfant

GINA : Global Initiative for Asthma

GM-CSF : Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor

GOLD : Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

HAS : Haute Autorité de Santé

HRB : Hyperréactivité bronchique

Ig : Immunoglobuline

IRDES : Institut de Recherche et de Documentation en Economie de la Santé

LB : Lymphocyte B

LT : Lymphocyte T

NANC : Non Adrénargique Non Cholinergique

NKA : Neurokinine A
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
PAF : Platelet Activating Factor
PNE : Polynucléaire Eosinophile
PNN : Polynucléaire Neutrophile
RAST : Radio Allergo Sorbent Test
RGO : Reflux Gastro-Oesophagien
RNSA : Réseau National de Surveillance Aéro-biologique
SaO2 : Saturation Artérielle en Oxygène
SMR : Service Médical Rendu
TCA : Test de Contrôle de l'Asthme
TGF bêta : Transforming Growth Factor Beta
TNF alpha : Tumor Necrosis Factor Alpha
TxA2 : Thromboxane A2
UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie
VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde
VIH : Virus à Immunodéficience Humaine
VRS : Virus Respiratoire Syncytial

INTRODUCTION

L'asthme est une pathologie bronchique très répandue de nos jours qui touche les sujets bien souvent dès leur plus jeune âge, altérant leur qualité de vie, responsable d'environ 2000 décès par an et qui a un coût non négligeable pour la société. Depuis 20 ans le nombre d'allergiques et d'asthmatiques a augmenté en France et dans le monde ; la cause allergique est retrouvée chez 70 à 80 % des adultes asthmatiques et chez 95 % des enfants atteints. D'après le dernier rapport de 2011 de l'IRDES, l'Institut de Recherche et de Documentation en Economie de la Santé, la prévalence globale de l'asthme en France était évaluée à 6,7%, ce qui représente pas moins de 4,15 millions de personnes asthmatiques. Le pharmacien d'officine, placé au plus près des patients, a un grand rôle à jouer étant donné le panel des thérapeutiques antiasthmatiques, ainsi que les différents systèmes d'inhalation associés à ces thérapeutiques afin d'optimiser l'équilibre et le contrôle de cette pathologie. C'est la coordination médecin – pharmacien – patient qui permettra d'optimiser le contrôle de l'asthme, synonyme de l'absence de signes cliniques.

La consultation et la prescription du médecin, les conseils et l'éducation thérapeutique du pharmacien, ainsi que l'observance et la bonne compréhension de la pathologie et de la technique d'utilisation du dispositif d'inhalation de la part du patient sont autant de points importants et indispensables dont dépendra le contrôle de la pathologie et donc, de la qualité de vie des patients. La diversité des étiologies, des thérapeutiques, et des dispositifs d'inhalation ainsi que la complexité de sa physiopathologie fait de l'asthme une pathologie majeure pour le pharmacien qui se doit de dispenser une éducation thérapeutique et des conseils sans faille.

Cette thèse a donc pour but de recenser toutes les connaissances dont le pharmacien d'officine doit disposer, allant de la physiopathologie de l'asthme jusqu'au panel des thérapeutiques et dispositifs d'inhalation associés, afin d'optimiser sa délivrance au comptoir et accompagner au mieux le patient asthmatique dans sa pathologie.

**PARTIE I : L'ASTHME ET SES
GÉNÉRALITÉS, CE QU'IL FAUT
SAVOIR À L'OFFICINE**

1. L'asthme, définition et symptômes

L'organisation mondiale de la santé ; l'OMS, a proposé en 2002 la définition suivante :

« L'asthme est un désordre inflammatoire chronique des voies aériennes dans lequel de nombreuses cellules et éléments cellulaires jouent un rôle. Cette inflammation est responsable d'une augmentation de l'hyperréactivité bronchique qui entraîne des épisodes récurrents de respiration sifflante, de dyspnée, d'oppression thoracique et/ou de toux, particulièrement la nuit ou au petit matin. Ces épisodes sont habituellement marqués par une obstruction bronchique, variable, souvent intense, généralement réversible, spontanément ou sous l'effet d'un traitement». [1]

L'asthme est donc une pathologie inflammatoire chronique, pulmonaire et multifactorielle caractérisée par l'existence d'épisodes dyspnéiques, paroxystiques avec râles sibilants et récidivants. Ces râles sibilants sont dus à une réduction du calibre des voies aériennes. L'individu asthmatique va donc éprouver une grande difficulté à respirer et notamment à expirer par insuffisance de pénétration de l'air dans les poumons pour de multiples raisons qui seront évoquées plus tard. Cette maladie, outre le fait d'être caractérisée par une obstruction bronchique en réponse à des bronchospasmes est aussi responsable d'une hypersécrétion bronchique due à une inflammation bronchique, c'est ce que l'on appelle l'hyperactivité bronchique (HBR). [2] [3].

La crise d'asthme est donc une obstruction bronchique intermittente qui est réversible soit de manière spontanée soit par l'administration de thérapeutiques adaptées visant à réduire cette obstruction. [4].

Les allergènes, diverses infections, les exercices physiques, le froid, les polluants ou encore certains médicaments comme les anti-inflammatoires sont les principaux facteurs favorisant la survenue de cette maladie.

2. Physiopathologie

On l'a dit, l'asthme est une pathologie complexe qui comprend plusieurs anomalies à plusieurs niveaux, sa physiopathologie est elle aussi complexe et non encore complètement connue. C'est aussi une maladie multigénique.

Pour bien comprendre toute cette machinerie complexe, intéressons-nous aux différents acteurs de l'inflammation bronchique asthmatique.

Le polynucléaire éosinophile :

C'est le chef de file de l'inflammation dans l'asthme. Il siège dans la muqueuse bronchique et la région intraépithéliale bronchique. Sa présence dans les voies aériennes est directement corrélée à la sévérité de l'asthme et permet aussi de définir le critère de sévérité de l'asthme chez un patient. Ils ont des récepteurs pour les immunoglobulines,

appelées « Ig », pour le complément, pour les molécules d'adhésion et pour les chimiokines. Ils sont capables de synthétiser des cytokines et chimiokines parmi certaines interleukines « IL », le TNF alpha, le TGF bêta, le GM-CSF leur permettant ainsi d'avoir un rôle direct dans l'immuno-régulation, l'inflammation, la migration tissulaire, et le remodelage tissulaire entre autres. Ces derniers sont directement responsables d'une bronchoconstriction, d'une vasodilatation et d'une augmentation de la perméabilité vasculaire pouvant conduire à un œdème. Les PNE sont donc capables de sécréter des médiateurs et protéines particulièrement nocifs pour l'épithélium de l'arbre bronchique. Ils sont les garants de la pérennisation de la réaction allergique. [5] [6]

Les lymphocytes des voies aériennes :

Ils ont aussi un rôle essentiel dans la pathologie asthmatique. Ils participent à la défense pulmonaire via notamment la production d'immunoglobulines de type E « IgE » spécifiques d'allergènes.

On dénombre deux types de lymphocytes T : les lymphocytes T-CD8 qui sont appelés lymphocytes cytotoxiques et qui sont de véritables « tueurs » des cellules infectées par les agents intracellulaires comme les virus, puis les lymphocytes T-CD4 qui ont un rôle participatif dans l'aide des autres cellules du système immunitaire en vue de répondre aux infections extracellulaires par l'intermédiaire de la sécrétion de cytokines. Le rôle global des lymphocytes est l'initiation de la réaction inflammatoire, son maintien, le contrôle de la réponse immunitaire et la différenciation lymphocytaire. [5][6]

Ces cytokines ont un rôle important puisqu'elles sont responsables de la stimulation de la sécrétion d'IgE par les lymphocytes B, de l'activation des monocytes et macrophages, de l'augmentation de sécrétion de mucus par les cellules caliciformes de l'arbre respiratoire et de l'augmentation d'expression de molécules d'adhésion cellulaires au niveau de l'endothélium et de l'épithélium respiratoire. Chez l'asthmatique, certaines cytokines sont produites en permanence dans les voies aériennes y compris en dehors des périodes d'exacerbations ce qui explique l'entretien d'une réaction allergique continue. [5][6]

Les basophiles :

Ils sont aussi à l'origine de la prolifération des lymphocytes B et la génération d'anticorps par la sécrétion d'IL-4 et IL-6. [5][6]

Les polynucléaires neutrophiles (PNN) :

Ce sont des granulocytes neutrophiles capables de sécréter de nombreux médiateurs comme des radicaux libres de l'oxygène ou encore des myéloperoxydases. Ils ont un rôle direct dans la lutte anti-infectieuse et dans les processus inflammatoires chroniques, c'est pourquoi on peut voir s'élever leur taux lors d'exacerbations sévères. La sécrétion de radicaux libres de l'oxygène ainsi que certaines enzymes comme la myéloperoxydase, la

collagénase et l'élastase, pour ne citer qu'elle, va engendrer des lésions tissulaires, cellulaires et épithéliales, un œdème, ainsi qu'une activation cellulaire afin d'entretenir le phénomène inflammatoire. [5][6].

Les cellules dendritiques :

Elles nichent au niveau de la couche épithéliale de l'appareil respiratoire. Elles sont considérées comme les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) les plus efficaces, puisqu'elles ont un rôle dans la capture d'antigène (Ag). Ce sont des cellules dites « professionnelles » comme étant les seules à pouvoir engendrer une réponse primaire des LT. Dans l'asthme, l'accès des allergènes, qui sont des corps étrangers aux cellules dendritiques se fait plus facilement étant donné le remodelage important de la barrière épithéliale bronchique. Elles vont en quelque sorte « apprêter » l'antigène afin de le présenter aux lymphocytes T CD4 suite à une cascade réactionnelle. [5][6][7]

Les mastocytes :

Ce sont des cellules tissulaires qui sont une clé très importante dans la réponse aigüe dans l'asthme puisqu'on les appelle cellules « starter ». On les retrouve tout le long de l'arbre respiratoire au niveau de la sous-muqueuse, sous la membrane basale à proximité des vaisseaux et glandes des sous muqueuses. Ils sont capables de sécréter de nombreux médiateurs par dégranulation.

On recense 4 types de mastocytes en fonction de leurs récepteurs membranaires, mais les plus nombreux sont ceux à récepteur d'IgE. Cependant, ils participent aussi à la diminution du phénomène inflammatoire en sécrétant une enzyme, la tryptase, responsable du clivage des IgE et donc de la réduction de l'activation mastocytaire. [5] [6]

Les cellules épithéliales des voies aériennes :

Aussi bizarre que cela puisse paraître, les cellules épithéliales des voies aériennes sont à la fois cibles et actrices de la réaction inflammatoire dans l'asthme. En effet, les médiateurs cytotoxiques qu'elles libèrent sont à l'origine d'une hyper réactivité bronchique, d'une perte de sécrétion de médiateurs relaxants comme la PGE2 et l'EDRF, et d'une perte de la fonction de barrière pulmonaire protectrice avec mise à nu des terminaisons nerveuses sous-jacentes. [5] [6]

Les chimiokines :

Ce sont un groupe de cytokines qui participent au recrutement tissulaire des cellules inflammatoires, visant à attirer les cellules de l'inflammation circulantes vers le site inflammatoire.

La paroi bronchique :

Au niveau de la paroi bronchique à proprement parler, plusieurs anomalies peuvent exister parmi lesquelles :

- une desquamation épithéliale permettant ainsi l'accès beaucoup plus direct de l'allergène à la sous-muqueuse bronchique et à la « mise à nu » des terminaisons nerveuses.
- Une hyperperméabilité des vaisseaux de la sous muqueuse induisant un œdème et une hypersécrétion de mucus au niveau de la lumière bronchique.
- Une hyper-contractilité du muscle lisse bronchique en réponse à l'agression due à l'allergène permettant d'induire et entretenir au fur et à mesure l'hyperréactivité bronchique.
- Un remodelage bronchique à long terme défini par une hypertrophie du muscle lisse bronchique, un épaississement de la membrane basale et une hyperplasie des cellules caliciformes responsables de la sécrétion de mucus et un infiltrat inflammatoire.

Le système d'innervation bronchique :

Il comprend :

- Le système cholinergique responsable de la bronchoconstriction par l'intermédiaire de l'acétylcholine (Ach). Une hyperactivité de ce système semble mise en cause dans la maladie asthmatique.
- Le système adrénergique responsable de la bronchodilatation par l'intermédiaire de catécholamines sécrétées par les glandes surrénales qui iront se fixer sur les récepteurs β_2 . Ce sont surtout les récepteurs β_2 qui prédominent. On comprend donc pourquoi l'utilisation d'agoniste Bêta-2-adrénergique par voie inhalée constitue une « arme » importante contre l'asthme.
- Le système non-adrénergique non-cholinergique (NANC) caractérisé par l'existence de neuropeptides dans les fibres qui le composent. Il est stimulé par l'agression de l'épithélium respiratoire puisque ses fibres résident au niveau de la paroi bronchique.
Certains neuropeptides, appelés neurokinines sont sécrétés en réponse à l'agression par l'antigène. La substance P et la neurokinine A (NK-A) sont des neurokinines médiatrices du système NANC et ont une puissante activité pro-inflammatoire et broncho-constrictrice.
[5][8][9]

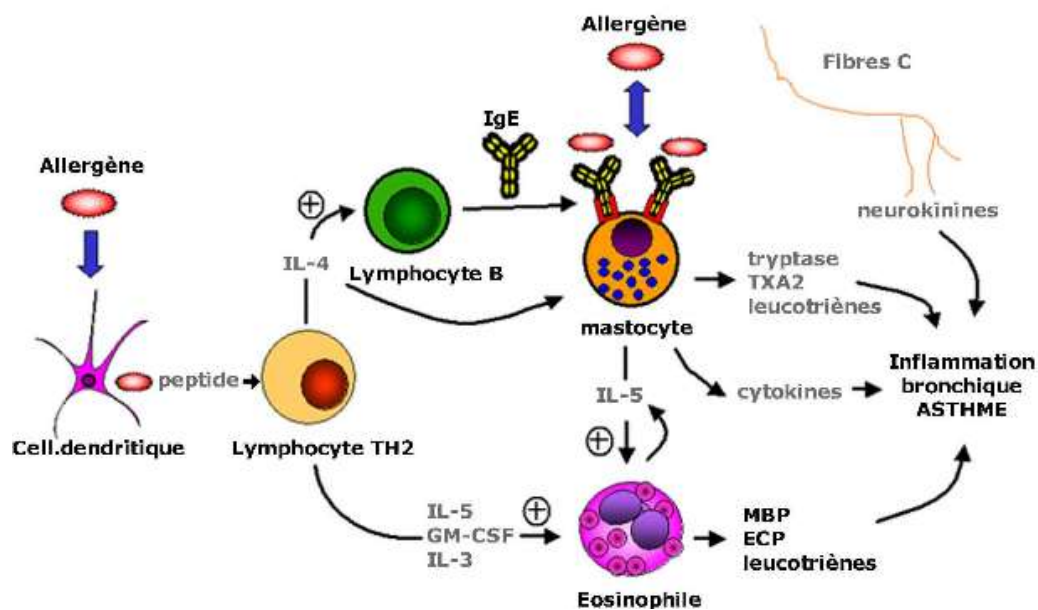


Figure 1: Schéma illustrant quelques-uns des différents acteurs de la physiopathologie complexe de l'asthme. [11]

Tout commence par la présentation de l'antigène via des cellules présentatrices d'antigènes parmi lesquelles on peut citer les cellules dendritiques qui sont les véritables chefs de files. Celles-ci, rappelons-le siègent au niveau de la muqueuse respiratoire et de l'épithélium bronchique et assurent un véritable réseau de capture des antigènes inhalés par forte expression du récepteur pour l'antigène donné. Leur nombre augmente après stimulation par un antigène respiratoire du fait du phénomène de recrutement et de maturation des néo-cellules dendritiques. Ce qui explique leur fort taux chez l'individu asthmatique. Elles vont alors stimuler les lymphocytes T qui vont sécréter des cytokines parmi lesquelles l'IL-4 et l'IL-5. La sécrétion de l'IL-4 va induire l'activation des lymphocytes B et donc indirectement la sécrétion d'anticorps de type Ig-E par ces derniers. Des complexes [Ig-E-Antigène] vont alors se former pour aller se fixer sur les mastocytes qui à leur tour vont sécréter d'autres cytokines pro-inflammatoires, des tryptases, du TxA2 et des leucotriènes tous responsables de l'initiation et de l'entretien de l'inflammation bronchique.

La sécrétion de l'IL-3, 5 et du GM-CSF va, quant à elle induire l'activation des PNE qui sont capables d'auto-prolifération par sécrétion de l'IL-5. Les mastocytes sont aussi dotés de sécrétion de l'IL-5, ce qui pourra entretenir la boucle de prolifération des éosinophiles. Rappelons que l'éosinophilie sanguine et alvéolaire est directement corrélée à la sévérité de l'asthme. De plus, les PNE sont, comme les mastocytes dotés de sécrétion de leucotriènes qui sont des médiateurs pro-inflammatoires. [8][11]

L'inflammation bronchique est quasiment constante chez le patient asthmatique et joue un rôle primordial dans la maladie. On retrouve cette inflammation dans les formes récentes et légères d'asthme, si bien que certains auteurs nomment cette maladie « bronchite chronique desquamative à éosinophiles » bien que les éosinophiles ne soient pas à eux seuls responsables de cette inflammation. On a recensé plus de 50 médiateurs pro-inflammatoires ce qui montre clairement la complexité de cette maladie. L'inflammation persistante peut entraîner après plusieurs années un remodelage des parois bronchiques et du tissu pulmonaire avec perte d'élasticité des structures pouvant aboutir à long terme à une insuffisance respiratoire obstructive peu réversible. [7] [11] [12]

L'hyper réactivité bronchique est la deuxième grande composante dans cette pathologie et traduit une obstruction bronchique exagérée en réponse à divers stimuli ou agressions. Il existe une relation étroite entre inflammation et HRB puisque plus l'inflammation est importante, plus l'HRB est forte, et à fortiori plus l'obstruction bronchique est grande ce qui se traduira cliniquement par une majoration des signes cliniques et une instabilité de l'asthme, d'où l'importance de contrôler son asthme. [7]

Sur le plan clinique, on peut faire le discernement entre l'asthme allergique et l'asthme non allergique en fonction de la présence d'immunoglobulines de type E (IgE) même si le plus souvent elle est d'origine allergique et se manifeste chez le sujet jeune en terrain atopique. On l'aura compris, l'allergène est l'élément déclencheur de toute cette cascade de réactions et on comprend bien le rôle majeur que joue l'éviction de l'allergène, quel qu'il soit, afin de contrôler cette maladie.

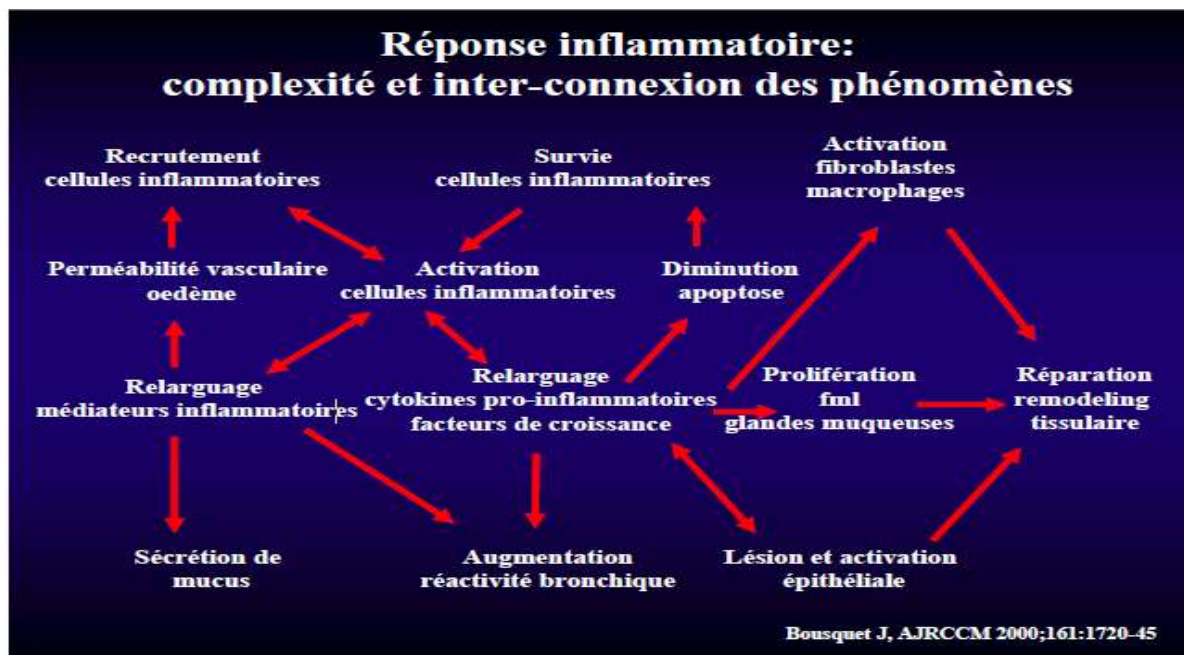


Figure 2: Illustration de la complexité de la réponse inflammatoire dans la maladie asthmatique. [6]

3. Epidémiologie

L'asthme du fait de sa fréquence, de l'intensité des symptômes, des maladies associées, de la mortalité, de l'impact sur la qualité de vie et du poids économique généré, constitue un véritable problème de santé publique dans le monde et y compris en France. Le coût de cette maladie pour la société est important et représente 600 000 journées d'hospitalisation et 7 millions de journées d'arrêt de travail par an. [13]. Aussi, les maladies associées à l'asthme sont nombreuses, comme l'anxiété, l'eczéma, la rhinite allergique, le reflux gastro-œsophagien et l'obésité. [14] C'est pourquoi il est important de se pencher sur les données épidémiologiques de l'asthme.

D'après les estimations de l'OMS, il y a actuellement 235 millions d'asthmatiques dans le monde et ses coûts engendrés au niveau mondial dépasseraient ceux de la tuberculose et du VIH. [15][16]

Les dernières enquêtes nationales ont montré une prévalence de l'asthme actuel de 6 à 7 %. [17]

Cependant, il existe des disparités selon le sexe si on tient compte de l'âge, et ce, surtout chez les enfants asthmatiques. Parmi les moins de 15 ans, on a une prévalence de 10,2% d'asthmatiques chez les garçons dans la tranche 5-10 ans alors que les filles de cette tranche d'âge ont une prévalence de 7,1 %. Cette même tendance avec inversion du sexe ratio après la puberté avait déjà été mise en évidence lors de l'étude similaire de 1998 menée par l'IRDES.

Globalement, tout sexe confondu, on peut observer que la prévalence diminue chez les individus après 20 ans et ce jusqu'à 50 ans environ puis croît de nouveau après 60 ans. Cependant, ceci pourrait être lié à un artefact lié à une prévalence de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) élevé à cet âge-là qui est aussi une maladie chronique des voies respiratoires dont le diagnostic est difficile à distinguer de celui de l'asthme, donc ces données sont à prendre avec modération. De plus, d'après l'IRDES, la prévalence chez l'enfant de 10 à 15 ans aurait été sous-estimée compte tenu des résultats des autres études nationales spécifiques sur l'asthme.

L'asthme serait la première pathologie chronique chez ces derniers, ainsi que la première maladie cause d'absentéisme scolaire et serait encore responsable de plus de 2000 décès par an. [18] [19] [20]

La mortalité liée à l'asthme semble en augmentation et atteint surtout les plus de 65 ans, mais c'est surtout chez les moins de 15 ans que la mortalité liée à l'asthme est en augmentation. [15]

Une enquête française « ESPS » a montré quant à elle une augmentation de la prévalence de l'asthme actuel, passant de 5,8 % en 1998 à 6,7% en 2006 ainsi que de l'asthme cumulatif passant de 8.2% en 1998 à 10.2% en 2006. Certains éléments comme le meilleur repérage de la maladie

par les médecins, une plus grande acceptation du diagnostic et les différences minimales entre les enquêtes de 1998 et 2006 pourraient expliquer partiellement cette évolution. [13]. Une autre enquête de l'IRDES révèle que l'asthme touche préférentiellement les zones défavorisées même si l'asthme n'est pas plus fréquent en milieu urbain qu'en milieu rural comme on l'a souvent cru. Néanmoins il existe de fortes disparités géographiques en France selon les régions et leurs climats et il semblerait que les régions à climat sec sont celles où la prévalence de l'asthme est la plus faible. [15]

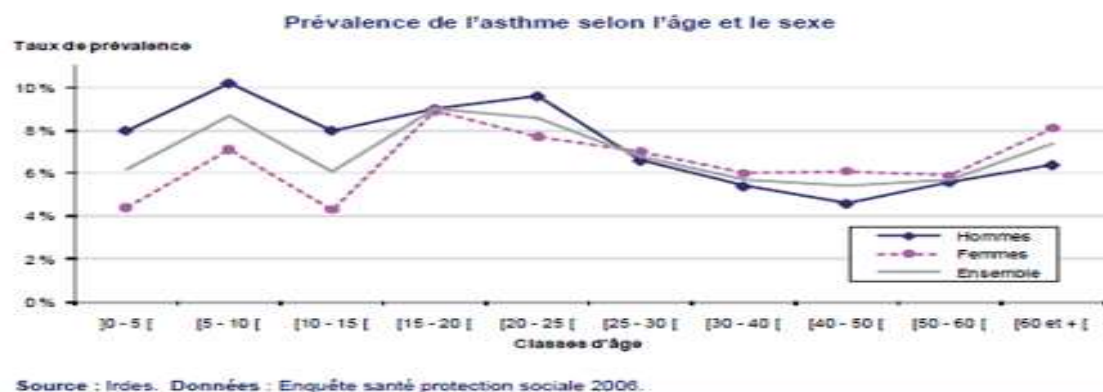


Figure 3: Données de l'IRDES concernant la prévalence de l'asthme selon l'âge et le sexe en France au cours de l'enquête santé protection sociale de 2006. [17]

4. Etiologies

A ce jour, les causes profondes de l'asthme n'ont pas encore été toutes complètement élucidées même si l'origine en partie génétique de l'asthme ne fait aucun doute. [10][21]

L'asthme est en fait d'origine multifactorielle et s'explique par l'interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux. Des études génétiques ont pu mettre en évidence le rôle de certains chromosomes dans l'atopie et l'hyperréactivité bronchique [19]. Le chromosome 5 en particulier, porte les gènes codant la fabrication de certaines interleukines, notamment celles impliquées dans les phénomènes inflammatoires de l'asthme. [10] L'origine de l'asthme est le plus souvent allergique, puisque le rôle de l'allergie dans l'asthme a été incriminé chez 70 à 80% des adultes et chez près de 95% des enfants. [19]

Les facteurs de risques liés à l'asthme sont de deux types, endogènes, liés à l'individu lui-même, et exogènes liés à l'environnement.

4.1) Les facteurs de risques endogènes

Le terrain atopique :

Il est le principal facteur causal de l'asthme et l'atopie est liée à des facteurs génétiques qui n'ont pas encore tous été élucidés. Il ne faut pas confondre les termes atopie et allergie car ils ne sont pas synonymes. L'atopie peut déterminer une allergie alors qu'une allergie n'est pas forcément liée à l'atopie. Celle-ci correspond à l'aptitude qu'a un sujet à synthétiser des Ig-E en masse en réponse à un contact avec un allergène de l'environnement habituel et qui n'entraîne pas ce genre de réaction chez un individu normal, l'organisme de l'individu atopique juge « dangereux » le fait qu'un allergène banal entre en contact avec lui. Ce sont ces mêmes Ig-E qui vont elles-mêmes induire une réponse inflammatoire par le biais de l'activation des mastocytes et lymphocytes. [20]

Le terrain génétique :

Au cours d'une étude, des équipes de recherche suédoise ont montré qu'un enfant avait 38% de chance d'être allergique lorsqu'un des parents l'est et ce pourcentage s'élève à 52% lorsque les deux parents le sont. Cependant, des études montrent qu'en prenant deux jumeaux séparés, seuls 50% partageront la même pathologie, les facteurs de l'environnement sont donc apparemment déterminants. C'est dans le domaine de la génétique que l'on s'est aperçu que le chromosome 5 avait un rôle majeur dans l'allergie et l'hyperréactivité bronchique alors que c'est ce même chromosome qui porte les gènes codant pour la fabrication d'interleukines et notamment celles incriminées dans les phénomènes inflammatoires de l'asthme. [10]

Le facteur psychologique :

Emotions, tensions, colères, contrariété ainsi que tout stress émotionnel aigu de la vie quotidienne sont des facteurs susceptibles d'engendrer une crise d'asthme ou en moduler la fréquence et l'intensité. [5]

Les influences hormonales :

En effet, divers éléments s'accordent afin de démontrer l'influence hormonale sur la maladie asthmatique puisque la prévalence de l'asthme est plus élevée chez le garçon dans l'enfance, identique lors de la puberté, puis plus fréquente chez la femme par la suite. Il y a une amélioration de l'asthme infantile durant la puberté ainsi qu'une aggravation menstruelle de l'asthme chez la femme et que l'asthme d'apparition tardive est plus fréquent chez la femme durant la ménopause. Cependant, les mécanismes précis des interactions entre influences hormonales et asthme sont encore mal connus et il est difficile d'en tirer les conséquences thérapeutiques. [7] [23]

4.2) Les facteurs de risques exogènes

Les facteurs de risques exogènes les plus importants sont les allergènes, que l'on peut diviser en sous-classes (cf. Annexe 1 et 2).

Les pneumallergènes :

Parmi les plus importants on peut citer les pollens, les acariens, les poussières, des arthropodes comme les blattes, et même certaines protéines animales.

Les trophallergènes :

Les œufs, crustacés, poissons et lait semblent les aliments les plus mis en cause.

Les allergènes médicamenteux :

Ils sont surtout retrouvés chez les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) et en particulier l'aspirine qui est susceptible d'engendrer de sévères bronchospasmes chez certains asthmatiques. [23] On peut aussi citer les bêtabloquants, indépendamment de leur voie d'administration qui peuvent majorer l'HRB des asthmatiques en inhibant le système adrénergique bronchodilatateur. [7]

Les allergènes professionnels :

Parmi les plus courants, on peut citer l'asthme à la farine de blé bien connu des boulangers. [22]

La pollution atmosphérique :

Les polluants les plus à surveiller sont : le dioxyde de soufre, les particules en suspension, l'oxyde d'azote, l'ozone [22] [23] [24]

Le tabagisme :

Le tabagisme, actif comme passif, est formellement déconseillé chez les asthmatiques, car la fumée contient de nombreuses substances irritantes qui ne font qu'aggraver l'asthme. [27][28]

Les infections respiratoires :

Chez le nourrisson, une attention particulière est portée sur le virus respiratoire syncytial (VRS) puisqu'il serait mis en cause dans 40 à 70% des cas. Chez l'adulte et l'adolescent, il semblerait qu'environ 10% des crises soient dues à une virose respiratoire. [22] [23] [25].

Le reflux gastro-œsophagien :

Le reflux gastro-œsophagien (RGO), comme son nom l'indique, correspond aux remontées du liquide gastrique acide vers l'œsophage et qui peut aussi, parfois, atteindre les poumons. [23] [25] [26]

L'obésité :

Des études récentes ont montré que les sujets obèses souffraient plus fréquemment d'asthme que les sujets de poids normal et ceci s'expliquerait par le fait que l'obésité entraîne des perturbations respiratoires comme la capacité respiratoire qui diminue ou encore par une augmentation des résistances aériennes qui s'explique par un écoulement plus difficile de l'air dans les bronches. [7] [27]

L'asthme d'effort :

On appelle asthme d'effort toute crise d'asthme survenant pendant ou après un travail d'effort ou de récupération. L'inhalation d'air froid et sec au cours d'un effort semble induire un refroidissement bronchique qui se soldera par un réchauffement bronchique rapide à l'arrêt de l'effort susceptible d'entraîner une vasodilatation bronchique et un possible œdème bronchique qui serait responsable d'une bronchoconstriction à l'origine d'une crise d'asthme ; c'est en tout cas une sérieuse hypothèse appelée « hypothèse thermique » de l'asthme d'effort qui pourrait expliquer ce phénomène.

Une autre hypothèse, appelée « hypothèse osmotique » consiste à dire qu'au cours d'un effort physique, il y aurait une déshydratation bronchique qui engendrerait une contraction musculaire lisse synonyme de bronchoconstriction, et donc de crise d'asthme.

Le sport, contrairement à certaines idées reçues par certains, est vivement conseillé aux asthmatiques, car il permet de développer leur capacité pulmonaire et de renforcer leur capital musculaire respiratoire. [25] [28]

5. Diagnostic

5.1) Circonstances de découverte

Avant d'étudier les éléments diagnostics de l'asthme à proprement parler, intéressons-nous aux circonstances de découverte. En effet, il n'y a pas de forme typique d'asthme puisqu'il existe plusieurs formes d'asthmes, cependant, la crise représente l'élément le plus constant et doit être activement recherchée. Selon la classification de Midal, Godard et Bousquet, il y a 4 formes d'asthme dites classiques en clinique.

5.1.1) La crise d'asthme

La crise d'asthme se définit en clinique par une installation rapide, de survenue le plus souvent nocturne, réveillant le malade et lui imposant une station assise, avec une bradypnée respiratoire sifflante. La durée varie de quelques minutes à quelques heures. Une toux avec expectoration de crachats perlés signifie le plus souvent la fin de la crise. La crise est généralement réversible à la prise d'un bêta-2-mimétique par voie inhalée. L'examen auscultatoire bronchique rapporte des râles sibilants lors de l'expiration.

5.1.2) L'attaque d'asthme

Elle correspond à la succession de crises sur plusieurs jours consécutifs. Entre ces crises, la dyspnée est le plus souvent absente ou mineure. La présence d'un trouble ventilatoire obstructif (TVO) se révélera par un test simple mesurant le débit expiratoire de pointe grâce à un débitmètre de pointe encore appelé « peak flow ».

5.1.3) L'asthme à dyspnée continue

Il s'agit d'une forme de BPCO, broncho pneumopathie chronique obstructive puisqu'on peut observer une obstruction bronchique permanente à la différence que le trouble ventilatoire obstructif observé est réversible.

5.1.4) L'asthme aigu grave (AAG)

Anciennement appelé « état de mal asthmatique » : il fait suite à une succession de crises d'intensité croissante résistantes aux traitements sur quelques heures à quelques jours et évolue plus ou moins rapidement vers une détresse respiratoire aiguë. Le pronostic vital est alors engagé. Plus rarement, la crise d'asthme peut aussi être brutale et d'emblée sévère, on parle d'asthme suraigu grave, le plus souvent en cause dans les décès par asthme aigu. Cependant, il existe aussi des formes d'asthme dites « particulières » et qui peuvent être asymptomatiques.

5.2) Diagnostic positif de l'asthme

5.2.1) Examen clinique

Afin de diagnostiquer l'asthme et mesurer, à fortiori, sa sévérité, le médecin s'appuie dans un premier temps sur la description précise des symptômes par le patient tels des crises d'essoufflement, des gênes expiratoires, une oppression thoracique, des sifflements, la présence d'une toux. L'anamnèse sur les circonstances de survenue des crises est tout aussi importante, ainsi leur ancienneté et leur fréquence puisque le traitement

peut varier en fonction de ces éléments. Enfin, la présence d'antécédents familiaux d'asthme ou d'allergie peut constituer un argument de poids dans le diagnostic de la maladie asthmatique, tout comme le caractère fréquemment nocturne des crises ou encore l'association de l'asthme avec une atteinte des voies aériennes supérieures comme rhinite ou sinusite retrouvée dans 80% des cas.

Enfin, le médecin peut rechercher la présence de signes caractéristiques de l'asthme lors de l'auscultation bronchique comme le sifflement des poumons ou encore la toux bien qu'il soit difficile de les détecter en dehors des périodes de crise. En effet, le diagnostic clinique de l'asthme en situation aigu ne pose généralement aucun problème en vue de ses éléments cliniques assez spécifiques. De plus, l'aspect de bradypnée expiratoire avec sibilances avec réponse totale ou partielles aux broncho-dilatateurs est caractéristique, mais la difficulté du médecin sera d'évaluer la gravité de la crise en vue d'adapter la prise en charge médicamenteuse du patient. Dans tous les cas, l'évaluation de l'obstruction bronchique ainsi que sa réversibilité devront être réalisées grâce au débitmètre de pointe afin d'évaluer le débit expiratoire de pointe du sujet, ou encore grâce au volume expiratoire maximal par seconde (VEMS). [5] [25]

5.2.2) Enquête allergologique

Il est recommandé d'interroger tout asthmatique sur son environnement domestique, extérieur et professionnel afin d'établir un lien entre exposition à un allergène donné et les symptômes ressentis par le patient. Cela peut être opéré par la réalisation de tests cutanés en première intention, qui sont la méthode de référence recommandée pour étudier la sensibilisation Ig-E dépendante. Les allergènes à tester sont dépendants de l'âge, l'histoire clinique du patient et son environnement. Les pneumallergènes domestiques comme les acariens, les poils de chiens et chats, ainsi que certains trophallergènes comme les protéines de lait de vache et l'œuf sont les allergènes recherchés en priorité. Pour cela, on utilise couramment des prick-tests qui sont des tests cutanés consistant à injecter à travers le derme des allergènes donnés en concentration connue afin de permettre l'identification d'IgE spécifiques d'un allergène donné par activation des mastocytes cutanés. La lecture de la réaction se fait environ 15 minutes après l'injection et consiste à mesurer le diamètre d'induration de la papule et de l'érythème en comparaison aux témoins positifs comme l'histamine et négatifs, contenant du solvant. Le test est rendu positif lorsque l'individu développe une papule d'un diamètre supérieur à 3 millimètres. La positivité d'un prick-test à un allergène met bien en évidence la sensibilisation de l'individu par rapport à cet allergène, cependant il est recommandé de confronter ce résultat aux données de l'interrogatoire et de la clinique. [29] [30]

5.2.3) Exploration fonctionnelle respiratoire

Afin de mettre en évidence l'obstruction des bronches réversible observée dans la maladie asthmatique, le médecin fait réaliser une batterie de tests visant à évaluer la fonction des poumons, ce sont les « Epreuves fonctionnelles respiratoires » appelées EFR. En effet, l'anamnèse et l'examen clinique se révèlent souvent insuffisants quant à l'évaluation de l'état ventilatoire du patient. Cette exploration consiste à mesurer les différentes capacités ventilatoires du système broncho-pulmonaire afin d'évaluer la sévérité de l'asthme. Elles mesurent, d'une part les débits et volumes pulmonaires grâce à un spiromètre, et d'autre part, les gaz du sang visant à mesurer les taux d'oxygène et de dioxyde de carbone dans le sang.

Elles permettent aussi de définir la nature d'un trouble ventilatoire, d'adapter un traitement et de favoriser le suivi des patients par leur évolution. [31][32]

L'EFR reste à ce jour le seul examen permettant un diagnostic précis de l'asthme et devrait être réalisé chaque année chez les patients asthmatiques mêmes asymptomatiques. Outre le fait de diagnostiquer l'asthme, l'EFR permet d'évaluer la sévérité de la maladie et l'efficacité des traitements prescrits.

Le spiromètre est un appareil visant à mesurer les capacités respiratoires d'un individu. L'examen est indolore et facile à réaliser, le patient n'a qu'à inspirer et expirer dans un embout relié au spiromètre qui va établir des courbes respiratoires et ainsi calculer différents volumes et capacités respiratoires. Ces résultats seront ensuite comparés à des valeurs dites « idéales » que l'on obtiendrait chez un individu sain de même âge, même sexe et même taille.

Le débit expiratoire de pointe :

La mesure du débit expiratoire de pointe, DEP, encore appelée débit maximal instantané, est très facile à réaliser, elle peut être faite chez le médecin ou chez le patient lui-même, ou encore à l'officine. Elle se fait à l'aide d'un débitmètre de pointe, encore appelé peak-flow, dans lequel le patient, en position debout et par l'intermédiaire d'un embout, expire le plus fort possible après avoir inspiré profondément. Ce débitmètre calcule alors le débit expiratoire instantané du patient par déplacement du curseur au cours de l'expiration. Il permet d'évaluer l'existence d'une obstruction bronchique en comparant la valeur de son débit expiratoire de pointe à sa valeur théorique, et à la meilleure valeur du malade. La valeur normale du DEP varie selon l'âge, le sexe, et la taille du patient. Elle est de 450 L/min chez les femmes et de 600 L/min chez les hommes. L'amélioration de cette valeur après la prise d'un bronchodilatateur justifie le caractère réversible de l'obstruction et représente un argument en faveur de diagnostic de l'asthme. [5]

Le patient doit faire cette mesure trois fois consécutives et devra noter la meilleure de ces trois valeurs dans son carnet de suivi avec la date et l'heure de réalisation. Le DEP est aussi un très bon indicateur du contrôle de la maladie, puisqu'un DEP avec des chutes brutales matinales nécessite la mise en place d'un traitement de fond tout comme une évolution de la courbe des DEP, en fonction du temps, en dents de scie qui témoigne quant à elle d'une importante hypersensibilité pulmonaire. Les variations de DEP selon le rythme de travail d'un individu peuvent aussi être un outil important de diagnostic d'asthme professionnel.

Le débitmètre de pointe devrait être à l'asthmatique ce que le tensiomètre est à l'hypertendu. Cependant, le débit de pointe est « effort-dépendant ». En effet, plus le patient soufflera fort, plus le DEP sera élevé et ce, jusqu'à son débit maximal contrairement au VEMS qui est moins effort-dépendant puisqu'il est établi en une seconde. Celui du DEP est instantané. Il est donc aussi important d'avoir une idée du VEMS d'un patient, celui-ci ayant un degré de variabilité moindre et une plus grande reproductibilité que celui du DEP qui sous-estimerait aussi le degré d'obstruction bronchique. [33]

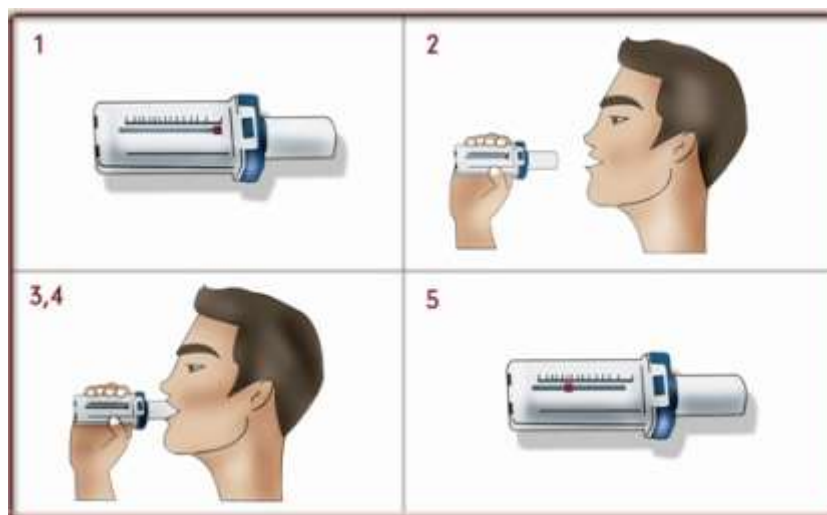


Figure 4: Illustration concernant l'utilisation d'un débitmètre de pointe. [33]

La valeur du débit expiratoire de pointe permet donc d'évaluer l'intensité de l'obstruction bronchique en pourcentage par rapport à la meilleure valeur du malade, d'évaluer la stabilité des débits bronchiques entre le matin et le soir et d'un jour sur l'autre et d'évaluer l'efficacité des bronchodilatateurs au cabinet mais elle ne permet pas de juger des fonctions ventilatoires du malade puisqu'une même valeur de DEP peut être obtenue avec des fonctions ventilatoires très différentes, pour cela, on utilisera plutôt la courbe débit-volume afin d'en avoir une interprétation objective. [34]

Il est important de faire prendre conscience au patient qu'il est auteur dans la gestion de sa maladie et de ses traitements. Il doit être capable de reconnaître les symptômes et la zone de débit expiratoire de pointe nécessitant une consultation rapide en milieu médical. Cette autogestion

s'appuie sur deux critères fondamentaux que sont la reconnaissance de signes cliniques et la mesure du DEP à domicile ; un système à trois zones permet plus facilement au patient de situer ses valeurs de DEP obtenues afin d'adopter une attitude thérapeutique définie avec le médecin en fonction de la zone où il se situe.

- La première zone est appelée « zone verte » et correspond à un asthme contrôlé : dans cette zone, le DEP est supérieur à 80% de la valeur optimale du patient avec une variabilité inférieure à 20%, une symptomatologie minimale et aucune perturbation de sommeil. Le patient n'a pas à modifier son traitement.
- La seconde zone est appelée « zone orange » : le DEP se situe alors entre 60 et 80% de l'optimum du patient avec une variabilité de 20 à 30% et quelques symptômes. Il y a alors nécessité d'une consultation médicale afin de modifier la thérapeutique ou de procéder à un réajustement thérapeutique par le patient selon un plan d'action établi par avance avec le médecin.
- La troisième zone est appelée « zone rouge ». Dans cette zone le DEP est inférieur à 60% de la valeur optimale du patient avec une gêne quotidienne ou au repos. Il y a alors une nécessité de mise en place d'un traitement de crise avec une consultation en urgence chez le médecin.

Le DEP est un outil d'éducation utile pour certains patients et en particulier chez les patients mal contrôlés ou mauvais percepteurs de symptômes. Elle vise à aider le patient à comprendre sa maladie, surveiller son état respiratoire, détecter le plus tôt possible une détérioration de l'asthme, apprécier la gravité d'une crise, prendre conscience de l'efficacité de son traitement et renforcer ainsi l'observance. [12]

Le Volume Expiratoire Maximal Seconde (VEMS) :

Le VEMS, est, comme le DEP, un outil très important de la mise en évidence de l'obstruction bronchique. Sa mesure se fait grâce à un spiromètre puisque le peak-flow ne permet pas sa mesure. Ceci dit, les spiromètres peuvent aussi mesurer le DEP. Ce VEMS correspond au volume maximal d'air pouvant être expiré par les poumons durant la première seconde de l'expiration forcée. Tout comme le DEP, sa valeur varie en fonction de l'âge, du sexe et de la taille. La valeur calculée est une valeur moyenne plus représentative de l'obstruction des voies respiratoires, plus reproductible et surtout moins dépendante de l'effort fourni à l'expiration.

La courbe débit-volume :

Obtenue par spirométrie afin de mesurer les flux aériens, elle permet aussi le calcul du DEP puisqu'elle permet d'exprimer les débits expiratoires instantanés en fonction des volumes pulmonaires. La courbe expiratoire d'un sujet normale décrit un pic expiratoire maximal suivi d'une diminution régulière du débit qui s'annule lorsque le patient a utilisé toute sa capacité

vitale (CV), c'est-à-dire la quantité maximale d'air pouvant être expulsée des poumons après une inspiration forcée. Chez le sujet asthmatique, on voit très bien que la courbe débit-volume a un aspect concave, caractéristique de l'obstruction bronchique, avec une diminution de l'ensemble des débits, les DEM 75,50 et 25. Plus l'obstruction bronchique est importante, plus l'aspect concave de la courbe est important. L'inhalation d'un bronchodilatateur de type bêta-2-mimétique restaure partiellement ou complètement cette obstruction quelques minutes après sa prise, ce qui est caractéristique du caractère réversible de l'obstruction bronchique dans la maladie asthmatique. La courbe débit-volume est indispensable lors du premier bilan de toute maladie bronchique, donc de l'asthme. Elle permet de mesurer le VEMS, les débits expiratoires maximaux instantanés et les débits expiratoires maximaux moyens (DEMM 25 et 75]. Le DEMM 25/75 correspond au débit moyen réalisé entre 25 et 75 % de la capacité vitale. [34]

Calcul de la réversibilité de l'obstruction bronchique :

Le test de réversibilité évalue la réversibilité de l'obstruction bronchique. Il correspond à la différence entre le VEMS avant et après l'administration d'un bronchodilatateur. [35]

La réversibilité du trouble ventilatoire obstructif est au cœur de beaucoup de discussions ces derniers temps. La définition du TVO la plus utilisée est celle donnée par le Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) qui donne un rapport entre VEMS mesuré et Capacité vitale forcée (CVF) mesurée inférieure à 0,7. [5]

Selon la définition donnée par le GOLD, la réversibilité significative d'un trouble ventilatoire obstructif se définit par une augmentation du VEMS de plus de 200mL et de 12% par rapport à la valeur initiale. [35]

La réversibilité complète d'un trouble ventilatoire obstructif se définit par une normalisation du rapport VEMS/CVF supérieur à 0,7 et du VEMS supérieur à 80% de la valeur prédite après prise d'un bronchodilatateur d'action rapide.

5.2.4) Mise en évidence de l'hyperréactivité bronchique par le test de provocation bronchique

Si l'EFR s'avère normale, un test de provocation bronchique peut parfois être proposé au patient afin de révéler une hyperréactivité bronchique. Celle-ci peut se définir par une réponse bronchique «excessive» ou «démessurée» par rapport aux sujets normaux, à une grande variété de stimuli qu'ils soient physiques, chimiques ou pharmacologiques. [36]

Le test de provocation bronchique consiste à administrer par inhalation à un individu, des doses croissantes, progressivement d'un agent bronchoconstrictant comme la méthacholine qui est un dérivé de l'acétylcholine afin de stimuler ses bronches. On suit le VEMS du patient tout au long du test et dose après dose. Le patient est dit asthmatique si en dessous d'une dose limite fixée et variable en fonction de l'agent utilisé, son VEMS s'abaisse de 20%. La dose responsable de l'abaissement de 20% du VEMS initial est appelée la PD20 VEMS. Ce test de provocation est toujours

suivi du test de réversibilité qui consiste à administrer au patient un bronchodilatateur par inhalation afin de réduire l'obstruction bronchique engendrée par l'agent broncho-constrictif. [37]

5.2.5) Imagerie

La radiographie thoracique est, en principe, indispensable lors de la première consultation d'un sujet asthmatique puisqu'elle est nécessaire pour établir un diagnostic différentiel, cependant, elle n'a pas d'intérêt dans le suivi de la maladie. Elle montre une distension thoracique en période de crise ou en permanence comme c'est le cas dans l'asthme à dyspnée continue. [5] [30]

5.2.6) Gazométrie artérielle

Elle doit rester exceptionnelle du fait de son caractère invasif, mais est utile dans les formes d'asthme avec présence de signes de gravité. Elle ne doit pas être faite lors d'une crise banale, cependant elle montrerait une hypocapnie par hyperventilation. On mesure le plus souvent la saturation artérielle en oxygène (SaO₂) qui varie chez un individu normal de 95% à 98%. [30]

5.2.7) L'examen ORL clinique

Il consiste en la recherche d'une rhinite associée et peut être complété par une tomodensitométrie des cavités sinusiennes et de la face et au besoin, par un examen de stomatologie afin d'éliminer tout foyer infectieux au niveau dentaire ou sinusien. [30]

5.2.8) La fibroscopie bronchique

Elle doit être réalisée devant tout examen atypique afin d'éliminer la présence d'un obstacle trachéal ou bronchique comme un corps étranger ou une tumeur. [30]

5.2.9) L'hémogramme

Il consiste en la recherche d'une hyper-éosinophilie supérieure à 0,5 G/L qui est très peu spécifique de l'asthme et très souvent inconstante. Il n'a que très peu d'utilité.

5.2.10) Les explorations allergologiques spécifiques

La recherche d'IgE spécifique par la technique de « Radio Allergo Sorbent Test » (R.A.S.T) consiste à détecter des IgE spécifiques d'antigène à l'aide d'un marqueur radioactif. Il n'est qu'un examen de seconde ligne à réaliser lorsque l'interrogatoire et les prick-tests déjà réalisés sont divergents. [30]

6. Prévention et conseils

Les meilleurs moyens d'éviter une crise d'asthme sont l'éviction de l'élément déclencheur de la crise et la bonne observance du traitement prescrit, en particulier le traitement de fond.

L'éviction constitue l'ensemble des mesures qui consistent à limiter la présence de l'allergène afin d'en limiter le contact. [25] [38] (cf. Annexes 1 et 2).

6.1) Asthme et exposition aux pollens

L'éviction des pollens est certainement la plus dure à réaliser puisqu'on ne peut pas les supprimer, ils sont invisibles et se dissimulent partout à l'aide du vent. On pourra tout de même conseiller d'éviter les pique-niques et les promenades en pleine campagne ainsi que la tonte du gazon autant que faire se peut, surtout en été et printemps, saisons pendant lesquelles les pollens refont surface. Dans le cas contraire, on pourra conseiller au patient de bien se laver les cheveux et se changer et de laver ses vêtements en retour de promenade, du fait de l'adhérence des pollens sur certains textiles et cheveux. Lors des pics polliniques, il faudra rappeler au patient asthmatique l'importance de rester le plus possible chez lui et de fermer les fenêtres, et d'autant plus en milieu de matinée et fin d'après-midi. Le port de chapeau et de lunettes de soleil en cas de sortie est à préconiser.

De plus, le réseau national de surveillance aérobiologique (RNSA) met à disposition des bulletins allergeo-polliniques région par région sur son site internet : www.pollens.fr que tout asthmatique allergique au pollen devrait consulter, afin de prévoir les pics polliniques en fonction de la région où il réside ou encore où il se rend. Sur avis médical et en période de pic pollinique, le traitement de fond antiasthmatique pourra être augmenté. [25][38]

Enfin, la pratique d'équitation chez les personnes asthmatiques allergiques aux poils de chevaux est évidemment déconseillée. [25][38]

6.2) Asthme d'effort et sport

Comme vu précédemment, certains asthmatiques souffrent d'asthme d'effort et le froid est leur meilleur ennemi. La prise de bronchodilatateur, environ une demi-heure avant un effort permet, généralement, d'éviter la crise d'asthme, mais d'autres mesures peuvent être mises en place afin de réduire au maximum la survenue de ces crises : l'échauffement progressif au moins 15 minutes avant l'effort est indispensable chez tout asthmatique et ce d'autant plus que la température est basse. L'exercice physique en extérieur en période de pic de pollution est aussi évidemment à bannir. Enfin, en cas d'aggravation de l'asthme comme, par exemple au cours d'une infection respiratoire, il est préférable d'interrompre la pratique de sport. [25]

6.3) Asthme, médicaments et aliments

Certaines personnes sont allergiques à certains composants retrouvés dans des médicaments ou certains ingrédients retrouvés dans des aliments susceptibles de déclencher une crise d'asthme. Il conviendra alors de bien faire attention aux allergènes cachés en lisant et décortiquant les notices de médicaments détaillant la composition en principes actifs et excipients ainsi que la liste des ingrédients sur les étiquetages alimentaires. Les AINS et en particulier l'aspirine sont susceptibles d'entraîner de sévères bronchospasmes, il sont donc déconseillés et même contre-indiqués pour les individus y étant allergiques. L'aspirine quant à elle est susceptible d'entraîner un syndrome de Widal, appelé aussi « asthme intolérant à l'aspirine » caractérisé par l'apparition d'une crise d'asthme dans les deux heures suivant sa prise ainsi qu'un écoulement nasal parfois associé à de l'urticaire. [38]

6.4) Asthme et orientation professionnelle

Certaines professions peuvent être fortement déconseillées aux sujets asthmatiques. Ce sont celles susceptibles d'exposer à des produits irritants comme la peinture, la teinturerie, la coiffure, le nettoyage industriel et bien d'autres. Tout métier en rapport avec les animaux sera aussi fortement déconseillé pour les individus allergiques aux poils d'animaux comme c'est le cas pour les toiletteurs, les vétérinaires et les différents métiers de l'équitation. [38]

6.5) Les vaccins du voyageur asthmatique

D'une manière évidente, il est nécessaire d'être à jour dans ses vaccins avant de partir. Cependant, certains vaccins contenant des traces de protéines d'œuf peuvent engendrer une réaction allergique chez certains patients comme c'est le cas du vaccin contre la fièvre jaune, celui de l'encéphalite à tiques ou encore ceux contre les virus de la rougeole, des oreillons ou de la grippe : leur injection se fera sous surveillance médicale rapprochée.

Le vaccin contre la grippe, quant à lui est recommandé aux personnes asthmatiques. La vaccination contre les infections à pneumocoques est à conseiller chez les patients souffrant d'asthme sévère ou encore aux personnes âgées asthmatiques. La chimio-prophylaxie antipaludique est, quant à elle, évidemment fortement conseillée, que l'on soit asthmatique ou non.

6.6) Qu'emporter avec soi en cas de voyage ?

La trousse de voyage d'un patient asthmatique devra comporter :

- le bronchodilatateur d'action rapide en cas de déclenchement de crise d'asthme, à toujours garder avec soi durant le séjour ou le trajet avec la chambre d'inhalation si besoin.
- des corticoïdes en comprimés en cas de développement d'une crise sévère.
- un débitmètre de pointe.
- un bronchodilatateur par voie injectable pour les crises les plus graves.
- de l'adrénaline injectable pour les patients susceptibles de développer de graves et dangereuses réactions allergiques
- le nom et le numéro de téléphone du médecin traitant et du pneumologue ainsi que les ordonnances les plus récentes, rappelons l'obligation que les pharmaciens ont de délivrer tout bronchodilatateur de courte durée d'action devant toute personne montrant une ordonnance, même périmée, un flacon vide, ou une urgence absolue.

6.7) Asthme et grossesse

Une femme au cours de sa grossesse peut appréhender la maladie associée au développement de sa grossesse. Pourtant asthme et grossesse sont tout à fait compatibles. L'évolution de la maladie asthmatique au cours de la grossesse n'est absolument pas prévisible puisque l'asthme peut s'améliorer chez un tiers des femmes asthmatiques, se stabiliser chez un autre tiers ou s'aggraver chez le dernier tiers. La grossesse nécessite donc une attention toute particulière de l'asthme ; notons qu'après

l'accouchement, l'asthme retrouve son état initial dans les trois mois.

Un bon contrôle, un bon suivi et une bonne observance de l'asthme au cours de la grossesse sont sans risque pour le fœtus. En effet, le risque le plus important pour lui serait de manquer d'oxygène en cas de crise d'asthme, ce qui ne doit normalement pas arriver si l'asthme est bien contrôlé ; il conviendra alors à la maman de suivre scrupuleusement son traitement de fond et d'éviter les facteurs déclenchants d'autant plus que les médicaments antiasthmatiques n'ont normalement pas d'effet indésirable notable pour le fœtus, même si les laboratoires pharmaceutiques émettent quelques réserves imposées par les autorités de santé quant à leur utilisation au cours de la grossesse.

Le pharmacien au cours de la délivrance de médicaments à une femme enceinte devra consulter le site du centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) en cas de doute et lui rappeler d'éviter toute automédication au cours de sa grossesse et de toujours rappeler sa grossesse à tout professionnel de santé.

Au cours de l'allaitement, la plupart des médicaments antiasthmatiques sont bien tolérés. En revanche, la théophylline, quant à elle, passe dans le lait maternel et peut engendrer une irritabilité et une nervosité notables chez le nourrisson, elle sera donc déconseillée tout comme les antihistaminiques susceptibles d'engendrer un effet sédatif chez le nouveau-né. Les antileucotriènes sont eux aussi déconseillés au cours de l'allaitement en raison de l'absence d'information sur leur passage dans le lait maternel ainsi que sur leur effet sur les nourrissons.

7. Suivi, contrôle et classification de l'asthme

7.1) Ancienne classification du GINA avant 2006

Le GINA qui est le « global initiative for asthma », est un organisme collaborant avec les professionnels de santé et les organismes professionnels de santé publique afin de réduire la prévalence, la morbidité et la mortalité de l'asthme. Il a longtemps mis en place une classification basée sur la sévérité de l'asthme en fonction de la fréquence des symptômes journaliers et nocturnes, la valeur du débit expiratoire de pointe et sa variabilité.

L'asthme a donc longtemps été classé en quatre stades différents, en fonction de sa sévérité et de l'impact que la maladie pouvait engendrer sur la qualité de vie de l'individu. Cette classification définissait quatre stades d'asthme en fonction de tous ces éléments. Il n'est pas inutile de préciser que la nature des différents traitements prescrits dépendait de la sévérité de l'asthme. [25][39][40][49]

Le tableau suivant issu du GINA illustre le degré de sévérité de la maladie asthmatique en fonction des symptômes journaliers, nocturnes, du DEP et de sa variabilité.

Tableau 1: Tableau illustrant la classification de l'asthme par le GINA avant 2006 en fonction de sa sévérité. [48]

Classification GINA de la Sévérité de l'Asthme

	Symptômes/Jour	Symptômes/Nuit	PEF ou FEV1	PEF variabilité
Stade 1 Intermittent	< 1 fois par semaine Asymptomatique et PEF normal entre les crises	</= 2 fois par mois	>/= 80%	< 20%
Stade 2 Persistant Léger	> 1 fois par semaine mais < 1 fois par jour Les crises peuvent influencer l'activité physique	> 2 fois par mois	>/= 80%	20-30%
Stade 3 Persistant Modéré	Tous les jours Les crises ont une influence sur l'activité physique	> 1 fois par semaine	60%-80%	> 30%
Stade 4 Persistant Sévère	Continue Activité physique limitée	Fréquemment	</= 60%	> 30%

7.2) Nouvelle classification du GINA

Depuis novembre 2006, le GINA a révisé et publié de nouvelles recommandations pour l'asthme qui s'appuient majoritairement sur le niveau de contrôle de l'asthme afin d'en faire la classification. L'asthme, avec cette nouvelle classification, est en quelque sorte classé en fonction de la pression thérapeutique nécessaire afin d'en obtenir le contrôle. Le terme de contrôle exprime dans quelle mesure les manifestations de l'asthme ont été supprimées à l'aide du traitement. L'asthme est alors décliné en cinq paliers de traitements distincts qui seront détaillés après dans les tableaux 3 et 4.

Le niveau de contrôle est révélé par l'intensité des signes cliniques présentés par le patient, le plus souvent déjà sous traitement au moment de la consultation. Il s'agit en fait des signes cliniques résiduels du patient. Son état est dorénavant classifié, selon les recommandations du GINA comme « contrôlé », « partiellement contrôlé » et « non contrôlé ».

7.3) Test de contrôle de l'asthme pédiatrique

Afin de mieux évaluer l'asthme chez l'enfant, et à fortiori de mieux le traiter, un comité d'experts internationaux soutenu par l'association « Asthme et Allergies » ainsi que le Comité National contre les Maladies Respiratoires (CNMR) et la Société Pédiatrique de Pneumologie et d'Allergologie a mis au point un « Test de Contrôle de l'Asthme (TCA) pédiatrique » destiné aux enfants asthmatiques âgés de 4 à 11 ans. Cet outil a bien sûr été élaboré afin d'évaluer le contrôle de la maladie chez l'enfant mais aussi de favoriser le dialogue entre médecin, parents et enfant. On estime à 66% le pourcentage d'enfants ayant un contrôle inacceptable de leur asthme, ce qui est énorme surtout quand on sait que l'asthme représente la première pathologie chronique chez eux, et qu'il touche environ 10% des enfants français. [42] [43]

De plus, ce test, outre le fait d'évaluer le niveau de contrôle, va permettre à l'enfant d'améliorer son asthme afin de préserver sa fonction respiratoire, avoir une qualité de vie normale et limiter ses difficultés et retards scolaires ainsi que l'absentéisme lié à sa maladie.

Cependant, ce test, sous forme de questionnaire, n'est pas uniquement destiné à l'enfant, mais aussi à ses parents et permet de responsabiliser ces derniers dans la prise en charge de la pathologie de leur enfant. Ce test se présente donc sous la forme d'un questionnaire comportant 7 questions dont 4 sont destinées à l'enfant, cotées de 0 à 3 en désignant un smiley allant d'un enfant qui pleure à grosses larmes à un enfant très souriant, et les 3 dernières questions, cotées de 0 à 5 sont destinées aux parents. On obtient alors un score d'après les différentes réponses fournies par ce test ; ce score allant de 0 à 27. Ce test permet l'évaluation de l'asthme par rapport aux événements respiratoires, cliniques et fonctionnels ainsi que sur leur retentissement sur les 4 dernières semaines. Si le score est inférieur à 20, l'asthme est très fortement susceptible de ne pas être bien contrôlé. Au contraire, si le score est compris entre 20 et 27, l'asthme est probablement bien contrôlé. Outre le fait de constituer un outil essentiel dans l'évaluation de contrôle de l'asthme chez l'enfant, le TCA pédiatrique permet aussi de responsabiliser les parents et l'enfant dans la prise en charge de la pathologie, par exemple, le médecin peut donner un objectif d'amélioration du score du TCA entre 2 visites et cela par une meilleure observance de l'enfant. (cf. Annexe 3).

7.4) Test de contrôle de l'asthme des 12 ans et plus

Le test de contrôle de l'asthme (TCA) non pédiatrique est destiné aux patients asthmatiques âgés de 12 ans et plus et consiste à évaluer et suivre l'évolution du niveau du contrôle de l'asthme.

C'est un test à la fois sensible, reproductible et validé sur le plan scientifique. [44]

Il se compose de 5 questions, destinées uniquement au patient qui devra y répondre de la manière la plus sincère possible, tout est dans son intérêt. Chaque réponse est cotée de 1 à 5, le score total est donc compris entre 5 et 25. Ce test constitue les mêmes enjeux que le TCA pédiatrique, évalue la sévérité de l'asthme par rapport aux événements respiratoires, cliniques et fonctionnels ainsi que sur leur retentissement sur les quatre dernières semaines et permet de renforcer le dialogue patient-médecin autour de la maladie. Les dernières recommandations du GINA décrivent d'ailleurs l'utilité de cet outil aux médecins afin d'évaluer leurs patients par rapport à leur pathologie. Lorsque le score total est inférieur à 20, il est fort probable que l'asthme soit non contrôlé, une consultation chez le médecin s'avère nécessaire afin d'optimiser le contrôle de la maladie et réévaluer si besoin le traitement. Cette situation nécessite une vérification de l'observance et de la technique d'utilisation des traitements inhalés, avant d'envisager le passage d'un palier de traitement à un autre.

A contrario, lorsque le score est supérieur à 20, il est très probable que l'asthme soit bien contrôlé, l'objectif est donc de stabiliser ou d'augmenter ce score afin qu'il soit le plus proche possible de 25 qui correspond au score de l'asthme à contrôle tout à fait optimal. [28] [44] (cf. annexe 4).

7.5) Suivi et évaluation du contrôle de l'asthme

L'évaluation du contrôle de l'asthme doit être menée tous les 3 mois par le médecin et au moins une fois par an par le pneumologue. Elle repose sur les critères de contrôle de l'asthme suivant le dernier rapport du GINA 2015 décrits dans le tableau suivant. L'asthme est alors décliné en trois catégories que sont « bien contrôlé » ; « partiellement contrôlé » et « non contrôlé ». Les questionnaires « ACT » pour « Asthma Control Test » décrits précédemment reprennent ces critères à l'exception du DEP. Cette évaluation de contrôle de l'asthme est à la base même du traitement par paliers. Rappelons aussi le rôle primordial de l'observance dans le contrôle de l'asthme. En effet, l'usage irrégulier ou inadapté des traitements est la cause la plus fréquente du mauvais contrôle de la maladie. Il est souvent nécessaire de revoir très soigneusement avec le patient les modalités du traitement et la technique d'utilisation des différents systèmes d'inhalation. [41].

Tableau 2: Tableau représentant l'évaluation du contrôle de l'asthme selon le GINA 2015. [41]

Symptômes dans les 4 dernières semaines	Oui	Non
Symptômes diurnes > 2 fois par semaine ?		
Réveils nocturnes dus à l'asthme ?		
Nécessité de bêta-2 agonistes d'action courte pour des symptômes > 2 fois par semaine ?		
Limitation de l'activité due à l'asthme ?		
Contrôle de l'asthme		
Bien contrôlé	Aucun « oui »	
Partiellement contrôlé	1 ou 2 « oui »	
Non contrôlé	3 ou 4 « oui »	

8. Savoir repérer une crise

8.1) Quels sont les symptômes d'une crise d'asthme

La crise d'asthme est à la fois la manifestation de cette pathologie la plus connue du grand public et la plus impressionnante. Elle est très importante à identifier puisqu'elle peut nécessiter un traitement d'urgence voire une hospitalisation dans les cas les plus graves. Les symptômes très souvent associés, sont une dyspnée, avec une difficulté à expirer et une sensation d'oppression thoracique, mais l'intensité de ces symptômes est variable selon les patients.

Les prodromes annonciateurs d'une crise d'asthme sont quant à eux, pour le cas d'une crise légère, un écoulement du nez, une démangeaison de la gorge, des éternuements à répétition, un picotement de yeux ou encore la présence d'une toux incessante. Pour le cas d'une crise modérée, les prodromes peuvent être une respiration sifflante, un essoufflement important ou encore une oppression thoracique. En cas de crise sévère les prodromes peuvent être une fatigue, une difficulté à bouger ou parler, un bleuissement des lèvres ou des doigts, une sueur abondante ou encore une tachycardie. [46] [47]

8.2) Quels sont les signes critiques qui peuvent nécessiter une hospitalisation et que faire en cas de crise d'asthme ?

Chaque crise est à prendre avec la même considération, mais des signes cliniques particuliers peuvent lui donner un caractère plus dangereux. Parmi ces signes, on peut citer une difficulté à parler ou tousser, la présence de sueur abondante, une cyanose des doigts ou des lèvres, une fréquence cardiaque supérieure à 120 battements par minute, une fréquence respiratoire supérieure à 30 cycles par minute, un DEP inférieur à 60% de la meilleure valeur du patient, la présence d'anxiété ou d'agitation et des troubles de la conscience. De plus, la durée d'une crise supérieure à 20 minutes ou l'absence d'effet du traitement de crise peuvent suffire à définir

une situation d'urgence. Devant tous ces symptômes, il est nécessaire d'appeler son médecin traitant, le SAMU (15 ou 112 depuis un mobile) ou de se présenter directement aux urgences. Il faut bien se remémorer que l'asthme tue chaque année environ 2000 personnes en France et qu'aucune crise ne doit être sous-estimée. Dès la survenue des premiers signes cliniques, il convient de prendre son traitement de crise, à la posologie de 1 à 2 bouffées, en prenant soin de respecter un intervalle de temps de 30 secondes entre chaque bouffée. Une respiration lente, profonde et calme est nécessaire, et il convient de se calmer en restant assis durant 15 minutes au minimum. [46][47]

(cf. Annexes 5 et 6)

PARTIE II : LES DIFFÉRENTES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES ET CONSEILS AU PATIENT

1. Généralités sur la prise en charge de l'asthme

1.1) Le traitement de crise

Le traitement de crise est, comme son nom l'indique un traitement qui doit être instauré dès qu'une crise survient, dès les premiers signes. Il repose sur l'inhalation d'un bronchodilatateur d'action rapide afin de déposer directement le principe actif sur le site d'action que sont les poumons.

Le but est de soulager les symptômes de la crise en levant le plus précocement possible la bronchoconstriction induite par la crise d'asthme. Ce sont les bêta-2-mimétiques d'action rapide qui représentent le traitement d'une crise normale, non grave, en relaxant la musculature bronchique afin de faciliter le passage de l'air dans les poumons et lutter contre la dyspnée occasionnée par la crise. La posologie préconisée est de 2 à 4 bouffées à répéter toutes les 20 minutes, en respectant un intervalle de 30 secondes au minimum entre 2 bouffées consécutives jusqu'à 8 bouffées dans l'heure suivant la crise. Afin d'optimiser la prise, une chambre d'inhalation peut être utilisée par le patient.

En cas de crise grave, une corticothérapie par voie générale peut être introduite en association avec un bêta-2-mimétique. Cette corticothérapie est prescrite en traitement court, de l'ordre de 5 à 10 jours afin d'éviter une rechute précoce. La voie injectable peut aussi être utilisée, surtout si la dyspnée est intense pendant la crise. Enfin, on pourra conseiller à tout asthmatique de prendre son traitement de crise avant un effort physique, même en l'absence de crise d'asthme déclarée afin de prévenir une éventuelle crise au cours de l'effort. [12] [25].

1.2) Le traitement de fond

L'asthme, étant une maladie inflammatoire chronique, peut suggérer un traitement au long cours. Seulement, le traitement de fond n'est pas destiné à tous les asthmatiques, mais il doit être instauré dès le stade d'asthme persistant, c'est-à-dire à partir du palier 2. Il a pour but de contrôler la maladie, afin d'obtenir une fonction pulmonaire optimale et de diminuer la fréquence des crises, voire de les tarir tout en ayant le moins possible d'effets indésirables. Il doit permettre aussi, dans les cas les plus graves, de prévenir l'apparition d'une éventuelle insuffisance respiratoire permanente. Une fois le contrôle de la maladie obtenu, il convient d'adapter les doses par palier afin d'obtenir la dose minimale efficace.

D'autre part, la nature du traitement dépend de la sévérité de la maladie. Toutefois, rappelons l'importance de l'observance du traitement, il faut bien rappeler au patient que l'asthme est une maladie chronique, qui ne disparaît pas avec le temps, et que le traitement de fond est un traitement au long

cours. De par la diminution de la fréquence des crises et des symptômes, nombreux sont les asthmatiques qui se pensent guéris et qui abandonnent leur traitement. De nombreuses classes thérapeutiques peuvent être utilisées, comme les corticoïdes inhalés ou par voie orale, les antileucotriènes, les cromones, les anticorps monoclonaux, les bronchodilatateurs de longue durée d'action, la théophylline mais celles-ci seront détaillées par la suite. Il n'est pas inutile de rappeler que l'éviction des facteurs déclenchants est aussi très importante quant au contrôle de la maladie.

1.3) Le traitement non médicamenteux de l'asthme

On ne parle alors plus de traitement « chimique » mais de traitement « physique » de l'asthme. Il constitue, au même titre que le traitement médicamenteux, un élément de prise en charge de l'asthme à part entière et est pris en charge par la Sécurité Sociale. Il permet, grâce à une kinésithérapie respiratoire adaptée, de contrôler l'expiration et d'assurer un bon drainage des sécrétions bronchiques, en particulier chez le sujet jeune.

1.4) Education thérapeutique du patient asthmatique et rôle du pharmacien

L'éducation thérapeutique du patient est toute aussi importante que le traitement médicamenteux dans la prise en charge de la pathologie de l'asthme. Elle permet au patient d'acquérir et de maintenir toutes les compétences afin de gérer au mieux son asthme au quotidien. C'est en fait, en quelque sorte, un moyen pour le patient de participer à la gestion de sa maladie et de le responsabiliser. Selon les recommandations de l'ANAES, le patient à l'issue de cette éducation thérapeutique dispensée par pharmaciens et médecins, entre autres, doit comprendre les mécanismes de l'asthme et le rôle de son traitement. Il doit aussi différencier traitement de fond et traitement de crise, savoir utiliser correctement son ou ses dispositifs d'inhalation, reconnaître les signes d'une crise et les symptômes de gravité. Il doit aussi savoir mesurer son DEP et interpréter sa valeur afin d'être capable d'évaluer son asthme. Il doit apprendre et savoir adapter son traitement en fonction de son état et identifier les facteurs déclenchants afin de les prévenir au mieux. [41].

1.4.1) Quels sont les grands principes de l'accompagnement pharmaceutique ?

La convention définit la finalité de l'accompagnement du patient par le pharmacien comme étant « de garantir les meilleures conditions d'initiation, de suivi, d'observance et d'évaluation du traitement ».

Le pharmacien s'engage à donner aux patients les précisions et informations suivantes :

- la posologie, y compris la posologie maximale pour les médicaments à prise modulable ou à posologie non précisée sur l'ordonnance (antalgiques par exemple),
- la durée de traitement,
- les précautions d'emploi,
- les informations nécessaires au bon usage du médicament ou du dispositif médical délivré,
- les informations nécessaires lors de la substitution d'un médicament générique à un princeps,
- les éventuelles précautions particulières à prendre ainsi que tout renseignement utile à la bonne compréhension du traitement par le patient,
- les analyses biologiques indispensables à l'initiation, à la surveillance et à la poursuite de certains traitements.

1.4.2) Les grands principes de l'entretien pharmaceutique

L'entretien pharmaceutique constitue l'un des principaux moyens permettant aux pharmaciens d'assurer la prise en charge personnalisée et optimale du patient.

Il doit notamment permettre :

- de renforcer les rôles de conseil, d'éducation et de prévention du pharmacien auprès des patients
- de valoriser l'expertise du pharmacien sur le médicament
- d'évaluer la connaissance par le patient de son traitement
- de rechercher l'adhésion thérapeutique du patient et l'aider à s'approprier son traitement
- d'évaluer, à terme, l'appropriation par le patient de son traitement.

1.4.3) Quelles sont les modalités de mise en œuvre ?

La convention nationale prévoit que l'accompagnement des patients asthmatiques par le pharmacien d'officine passe par :

- la compréhension des mécanismes de l'asthme et le rôle de chacun des médicaments, il convient pour le pharmacien d'évaluer au préalable ce que le patient sait au sujet de sa maladie et de son traitement en vue de renforcer ou rectifier ses connaissances déjà acquises et ne pas hésiter à faire reformuler le patient.
- la différenciation d'action du traitement de fond et de crise, le pharmacien pourra esquisser un schéma de prise, rappeler au patient de toujours avoir son traitement de crise sur lui, insister sur la nécessité de prise quotidienne du traitement de fond et informer le

patient du délai d'action des corticoïdes inhalés et de le sensibiliser sur les éventuels effets indésirables.

- la reconnaissance des signes annonciateurs d'une crise et des symptômes de gravité
- la mesure correcte de leur DEP et l'interprétation de la valeur obtenue
- la capacité à évaluer son asthme
- l'identification des facteurs déclenchant de leur crise et la mise en œuvre des mesures de prévention et lui remettre la fiche correspondante en annexe 3 et 4.
- le contrôle de l'observance du traitement de fond,
- la réalisation d'entretiens pharmaceutiques au cours desquels le pharmacien informe et conseille le patient sur la bonne utilisation de son traitement,
- le contrôle régulier de la technique d'inhalation par le patient ainsi que la bonne observance du traitement,
- en cas de besoin, la prise de contact avec le prescripteur avec l'accord du patient.
- L'avenant n° 4 prévoit de mettre à disposition des pharmaciens des supports d'accompagnement validés par la Haute Autorité de santé : un guide d'accompagnement ainsi qu'une fiche de suivi de l'entretien

Cette convention stipule que l'accompagnement du pharmacien passe par la réalisation d'au moins deux entretiens annuels du patient.

1.4.4) Le déroulement de l'entretien pharmaceutique

✓ Mener l'entretien pharmaceutique :

Le pharmacien d'officine a beaucoup de notions à aborder au cours de l'entretien, et il est fort probable que le patient ne pourra pas tout assimiler dès le premier entretien. Il appartient aussi au pharmacien d'ajuster le niveau d'information et de langage en fonction du niveau de compréhension du patient. Le premier entretien commencera par le recueil d'informations générales relatives au patient ; par la suite les notions générales et fondamentales seront abordées. Encourager le patient à évaluer le niveau de contrôle de son asthme si le médecin lui a recommandé.

✓ Informé le patient sur des notions fondamentales liées à son traitement :

- Les principes du traitement
- Les principes de la technique d'inhalation.
- L'importance de l'adhésion au traitement par corticoïde inhalé.
- Les effets indésirables des médicaments de l'asthme et à fortiori d'améliorer l'observance.

- S'assurer de la non exposition aux interactions médicamenteuses du patient.

Parmi eux, il sera nécessaire d'être attentif à repérer toute automédication de la part du patient et de mettre en garde quant à l'utilisation de :

- Bronchoconstricteurs : bêtabloquants, aspirine, AINS.
- Dépresseurs respiratoires : antitussifs opiacés ou sédatifs.
- Irritants locaux comme les aérosols.

✓ Conseils sur l'éviction des facteurs déclenchant de l'asthme

Remettre au patient la fiche sur les facteurs déclenchant de l'asthme et les conseils pour les éviter. (cf. annexes 1 et 2).

Conclusion :

Toujours demander au patient s'il a des questions et fixer la date du rendez-vous suivant, à plus ou moins brève échéance suivant le niveau de compréhension du patient et rappeler l'utilité du dossier pharmaceutique pour détecter toute éventualité d'interaction médicamenteuse. Le pharmacien devra conclure chaque entretien par une petite synthèse appréciant le niveau d'information du patient, la durée de chaque séance, les principaux points sur lesquels revenir, il devra aussi juger du bénéfice d'un accompagnant et de la prise de contact avec le prescripteur en cas de suspicion d'un mauvais contrôle de la maladie.

L'évaluation de l'acquisition par le patient des informations données se fait selon trois niveaux :

- « Acquis » : le patient a parfaitement intégré l'information et il est capable de la restituer et de la mettre en pratique.
- « Partiellement acquis » : le patient a des connaissances incomplètes ou imprécises
- « Non acquis » : le patient n'a aucune connaissance du sujet en question.

2. Les différentes thérapeutiques antiasthmatiques

2.1) Les agonistes bêta-2-adrénergiques

2.1.1) Les agonistes bêta-2-adrénergiques de courte durée d'action

Propriétés des bêta-2-stimulants au niveau bronchique :

Comme leur nom l'indique, ce sont des agonistes spécifiques des récepteurs bêta-2 adrénergiques que l'on retrouve au niveau des muscles lisses de la paroi bronchique. Par liaison avec ces récepteurs, ils vont induire la relaxation de la musculature bronchique au niveau des bronches de plus gros calibres jusqu'aux bronchioles, d'où une bronchodilatation facilitant ainsi le passage de l'air et soulageant rapidement les symptômes de la crise. Pris par voie inhalée, ils n'ont quasiment aucun effet sur les récepteurs bêta-1 cardiaques et le passage systémique est quasiment nul. Leur action est immédiate du fait de l'action directe du principe actif au niveau du site d'action. Toutefois, ces agonistes bêta-2 adrénergiques exercent aussi leur action bronchodilatatrice de manière indirecte par diminution du tonus parasympathique et par inhibition de divers mécanismes biochimiques de la réponse contractile du muscle lisse bronchique à différents agonistes comme l'acétylcholine, l'histamine la bradykinine ou encore les leucotriènes, il s'agit d'un effet broncho-protecteur. [50] [51] [52]. Ce sont les bronchodilatateurs les plus puissants, parmi les anticholinergiques et les bases xanthiques. Ils sont utilisés dans toute situation de crise ou tout traitement de l'asthme de palier 1, appelé aussi asthme intermittent.

Deux classes médicamenteuses sont particulièrement à surveiller en association avec les bêta-2-adrénergiques :

Les bêta bloquants : les bétabloquants constituent une véritable interaction médicamenteuse avec les bêta-2 stimulants par antagonisme pharmacologique, il y a un risque de bronchospasme sévère non négligeable. Il conviendra de préférer les bêta bloquants cardio-sélectifs afin d'optimiser leur association. Les collyres bétabloquants du fait d'un potentiel passage systémique de principe actif partagent les mêmes contre-indications que les bétabloquants administrés par voie systémique.

Les antidiabétiques oraux : les bêta-2 stimulants pris par voie systémique sont hyperglycémisants, on proposera donc une surveillance plus accrue de la glycémie ainsi qu'une adaptation posologique du traitement antidiabétique, voir recours à une insulinothérapie.

Tableau 3: Tableau récapitulatif des bêta-2-stimulants de courte durée d'action, DCI, spécialités et posologies en fonction des différentes indications. [53]

DCI	Spécialités	Posologies et indications
Salbutamol aérosol doseur	Ventoline ® 100 µg/bouffée Airomir Autohaler® 100µg/dose	<u>Crise d'asthme</u> : 1 à 2 bouffées à répéter 1 ou 2 fois après quelques minutes. <u>Exacerbations d'asthme aigue sévère</u> : 2 à 6 bouffées à renouveler toutes les 5 à 10 minutes jusqu'à prise en charge. Utiliser une chambre d'inhalation de préférence. <u>Prévention de l'asthme d'effort</u> : 1 à 2 bouffées 15 à 30 minutes avant l'effort <u>Dose max</u> : 15 bouffées / jour, consultation nécessaire au-delà
Salbutamol poudre sèche	Ventilastin Novolizer® 100µg/dose	Posologies identiques aux formes aérosols doseurs.
Salbutamol <i>solution pour inhalation par nébulisation</i>	Ventoline unidose ® (2,5mL) 1,25 mg/2,5 mg/5 mg	<u>Crise d'asthme</u> : AD : 5 à 10 mg/ nébulisation NOUR/ENF : 50 à 150 µg/kg/nébulisation. Max : 5mg (4 unidoses par nébulisation)
Terbutaline <i>dispositif d'inhalation de poudre sèche</i>	Bricanyl Turbuhaler ® 500µg/dose	<u>Crise d'asthme</u> : AD, ENF : 1 inhalation répétée si besoin après quelques minutes <u>Asthme d'effort</u> : 1 inhalation 15 à 30 minutes avant l'effort Dose max : 8 bouffées / jour
Terbutaline <i>solution pour inhalation par nébulisation à diluer dans 2 à 3 mL de sérum physiologique</i>	Bricanyl unidose ® 5 mg/2 mL	<u>Etat de mal asthmatique</u> : AD : 5 à 10 mg par nébulisation ENF : 0,1 à 0,2 mg/kg par nébulisation La nébulisation peut être renouvelée au plus tôt 20 minutes après en fonction du résultat clinique et de la tolérance.
Salbutamol <i>forme injectable</i>	Ventoline injectable® Salbutamol injectable® Ampoule de 0,5mg / mL Salbutamol fort ® (Ampoule de 5mL = 5 mg)	<u>Etat de mal asthmatique</u> : <u>-Voie SC</u> : AD : 1 ampoule à répéter si besoin toutes les 4 à 6 heures <u>-Perfusion IV</u> : AD : 0,1 à 0,2 µg/kg/minute jusqu'à arrêt de la crise puis 0,25 à 1,5 mg/heure ENF et NOUR : dose de charge : 5µg/kg pendant 5 minutes dose d'entretien : 0,1 à 0,3 µg/kg/min

2.1.2) Les agonistes bêta 2 adrénergiques de longue durée d'action

Propriétés :

Ce sont à proprement parler les bronchodilatateurs-bêta-2 adrénergiques du traitement de fond de l'asthme, puisqu'ils vont agir de façon prolongée de l'ordre de 4 à 8 heures pour la forme inhalée jusqu'à 24 heures pour la voie per os. Leur délai d'action est plus important que celui des agonistes à courte durée d'action, ce qui explique pourquoi ils ne sont pas utilisés en situation de crise. Ils ont quasiment les mêmes propriétés que ceux à courte durée d'action, le même mécanisme d'action, les mêmes effets indésirables et les mêmes conséquences lors d'un surdosage ainsi que les mêmes interactions médicamenteuses. Ils ne sont pas indiqués pour traiter la crise d'asthme elle-même étant donné le délai d'action plus long de cette classe médicamenteuse, mais ont une indication dans la prévention de l'asthme d'effort. On les retrouve à partir du palier 3 dans le traitement de l'asthme à la fois chez l'adulte et chez l'enfant. [50][51][52][54][55]

Conseils et précautions d'emploi des bêta-2-stimulants :

- Pour les patients asthmatiques et hypertendus traités par bêtabloquants il existe un antagonisme pharmacologique entre les deux classes médicamenteuses. Il faudra alors toujours orienter le patient vers son médecin afin de préférer l'utilisation de bêta bloquants cardio-sélectifs per os et l'utilisation de bêta-2-stimulant par voie inhalée afin de diminuer au mieux l'antagonisme entre ces deux classes.

- Du fait de la stimulation de la glycogénolyse de la classe des bêta-2-stimulants pris par voie orale et injectable, les patients asthmatiques diabétiques nécessitent une surveillance plus accrue de leur glycémie, il conviendra alors d'adapter au mieux le traitement en fonction de la glycémie voire d'avoir recours à une insulinothérapie dans les cas les plus graves.

- En cas d'inhalation de poudre sèche de bêta-2-stimulant, le pharmacien pourra conseiller au patient asthmatique de se rincer directement la bouche après inhalation afin d'inhiber une toux réflexe ou un enrouement.

- Devant toute prescription de bêta-2-stimulant et de corticoïdes par voie inhalée pris séparément, on devra conseiller de prendre en premier le bêta-2-stimulant avant le corticoïde afin de dilater les bronches pour optimiser le passage du corticoïde sur le site actif.

- Concernant les bêta-2-stimulants d'action prolongée, il convient de mettre en garde le patient de ne pas dépasser la posologie recommandée ; en effet, toute diminution d'effet ou de durée d'action doit faire penser à une aggravation de la maladie asthmatique et impose une consultation médicale au plus vite.

- Le bambutérol nécessite une diminution de posologie de moitié en cas d'insuffisance rénale ; préférer la terbutaline étant son métabolite. [50]

Tableau 4: Tableau récapitulatif des bêta-2-stimulants de durée d'action prolongée, DCI, spécialités et posologies en fonction des différentes indications. [53]

DCI	Spécialités	Posologies et indications
Formotérol <i>aérosol doseur</i>	Formoair ® 12 µg/bouffée Atimos ® 12 µg/bouffée	<u>Traitement d'entretien de l'asthme :</u> AD et ENF > 12 ans : 1 bouffée 2 fois/jour <u>Dose max :</u> 4 bouffée / jour
Formotérol <i>dispositif d'inhalation de poudre sèche</i>	Foradil ® Gélule avec inhalateur 12 µg/gélule Asmelor Novolizer ® 12 µg/dose	<u>Traitement d'entretien de l'asthme :</u> AD, ENF > 5 ans : 1 bouffée 2 fois/jour <u>Asthme d'effort :</u> AD, ENF > 5 ans : 1 à 2 bouffées 15 à 30 minutes avant l'effort
Salmétérol <i>aérosol doseur</i>	Serevent ® 25 µg/bouffée	<u>Traitement d'entretien de l'asthme :</u> AD, ENF > 4 ans : 2 bouffées 2 fois/jour <u>Asthme d'effort :</u> 2 bouffées 15 à 30 minutes avant l'effort
Salmétérol <i>dispositif d'inhalation de poudre sèche</i>	Serevent Diskus ® 50 µg / dose	<u>Traitement d'entretien de l'asthme :</u> AD, ENF > 4 ans : 1 bouffée 2 fois/jour <u>Asthme d'effort :</u> AD, ENF > 4 ans : 1 bouffée 15 à 30 minutes avant l'effort
Terbutaline <i>comprimés à libération prolongée</i>	Bricanyl LP 5 mg ®	<u>Traitement d'entretien de l'asthme :</u> AD et ENF > 5ans et >20 kgs : 1 cp 2 fois/jour au cours du repas
Bambutérol <i>comprimés à libération prolongée</i>	Oxeol ® cp LP à 10 mg cp LP à 20 mg = prodrogue de la terbutaline.	<u>Traitement d'entretien de l'asthme :</u> AD : 10 à 20mg/jour le soir au coucher

2.2) Les corticoïdes

Propriétés :

Les corticoïdes ont une place prépondérante dans le traitement de fond de la maladie asthmatique associés aux bronchodilatateurs puisqu'ils vont jouer sur la composante majeure de l'asthme : l'inflammation bronchique. Ils sont le plus souvent utilisés par voie inhalée ce qui leur permet d'avoir une action anti-inflammatoire locale très puissante avec l'avantage d'avoir peu ou pas d'effets indésirables du fait du rare passage systémique, leur but est donc de traiter l'inflammation bronchique chronique. En effet, après emploi prolongé par inhalation aux doses thérapeutiques, il n'a pas été observé de

freinage marqué de l'axe hypophyso-surrénalien. Ils sont dits essentiels dans le traitement de fond de l'asthme persistant, des stades 2 à 4. De par la diminution de l'inflammation des bronches ainsi que la diminution de la sensibilité aux agents irritants, ils vont permettre de voir diminuer la fréquence des crises après plusieurs semaines. Tout comme les bronchodilatateurs, les dispositifs d'inhalation nécessitent une éducation du patient afin d'optimiser la bonne utilisation du médicament. Les solutions pour nébulisation sont réservées aux patients pour qui il est impossible d'utiliser les dispositifs d'inhalation de type aérosols doseurs ou dispositifs d'inhalation de poudre, ou dans les cas de manifestations les plus graves de l'asthme puisque les particules émises de taille réduite garantissent une meilleure pénétration pulmonaire. En dernier recours, ils peuvent être administrés par voie orale ou injectable, à partir du palier 5, à la suite de crises sévères ou dans le cas d'asthme très sévère, à posologie adaptée et en cure courte. De manière générale, il conviendra toujours de rechercher la dose minimale efficace. Pris par voie générale, ils sont susceptibles d'avoir beaucoup plus d'effets indésirables que par voie inhalée ; il faudra toujours s'interroger sur leur balance bénéfice-risque. Les cinq représentants des corticoïdes pris par voie générale sont la bétaméthasone, la prednisone, la prednisolone, la méthylprednisolone et la dexaméthasone. [50][53][56]

Les corticoïdes inhalés seront utilisés seuls pour le traitement de l'asthme au palier 2 ou en association à partir du palier 3.

Conseils et précautions d'emploi :

Avant d'entreprendre la prise d'un corticoïde par voie inhalée, le patient devra toujours traiter l'hypersécrétion et l'infection de l'arbre bronchique en raison de la mauvaise pénétration du principe actif qu'elles peuvent occasionner. De la même façon, les corticoïdes par voie inhalée sont souvent, si ce n'est toujours associés à des bronchodilatateurs, on conseillera toujours au patient d'inhaler le bronchodilatateur en premier, afin de dilater les bronches, et le corticoïde en deuxième afin d'optimiser sa pénétration au niveau des bronches. Le sevrage de la corticothérapie par voie générale devra toujours se faire progressivement, par paliers, et enfin toute infection pulmonaire virale, bactérienne ou fongique impose l'arrêt du traitement : en effet, les corticoïdes sont aussi immunosuppresseurs et ils affaibliraient les défenses de l'organisme contre ces agresseurs. On devra toujours s'assurer que le patient se rince bien la bouche après chaque inhalation afin d'éviter au mieux le risque de mycose buccale par destruction de la flore commensale buccale après inhalations répétées de corticoïdes de par leur effet immunosuppresseur. Enfin, en ce qui concerne l'utilisation de glucocorticoïdes chez les plus jeunes, il conviendra de surveiller leur taille en raison du risque de retard de croissance qu'ils peuvent occasionner.

Tableau 5: Tableau récapitulatif des corticoïdes inhalés en fonction de leur forme, DCI, spécialités, posologies et des différentes indications. [53]

DCI	Spécialités	Posologies et indications
Béclométasone <i>aérosol doseur</i>	Beclojet® avec chambre d'inhalation 250 µg/bouffée Béclospray® 50 µg/bouffée et 250 µg/bouffée Ecobec®, Bécotide ® 250 µg/bouffée Qvar Spray® et Qvar Autohaler® 100 µg/bouffée	<u>Asthme persistant :</u> AD : 100 à 250 µg 2 à 4 fois / jour Dose max : 2 000µg/jour ENF : 50 à 100 µg 2 à 4 fois par jour Dose max : 1000 µg/jour
Béclométasone <i>dispositif d'inhalation de poudre sèche</i>	Asmabec Clickhaler® 100 et 250 µg/bouffée Bemedrex Easyhaler® 200 µg /bouffée Miflasone® gélule avec inhalateur (100/200 et 400 µg)	-Posologies identiques aux formes aérosol doseur -Forme Autohaler adaptée à l'adulte et l'enfant > 4 ans -Formes Easyhaler et Clickhaler adaptées à l'adulte et l'enfant > 6 ans -Qvar : posologies habituelles divisées par 2 compte tenu de la faible taille des particules émises par ce dispositif
Béclométasone <i>suspension pour inhalation par nébuliseur</i>	Beclospin Récipient unidose® 400 µg / 1 mL 800 µg / 2 mL	<u>Asthme persistant de l'enfant :</u> ENF : 400 à 800 µg 2 fois par jour
Budésonide <i>dispositif d'inhalation de poudre sèche</i>	Pulmicort Turbuhaler® 100 ; 200 ; 400 µg/dose Novopulmon Novolizer® 200 et 400 µg / dose Miflonil gélule avec inhalateur® Gélule de 200 et 400 µg	<u>Asthme persistant :</u> AD : 200 à 400 µg 2 à 4 fois /jour ENF : 100 à 200 µg 2 à 4 fois / jour Selon sévérité de l'asthme Forme Novolizer adaptée à l'adulte et l'enfant > 6 ans
Budésonide <i>suspension pour inhalation par nébuliseur</i>	Pulmicort récipient unidose® 0,5 mg / 2 mL 1 mg / 2 mL	<u>Asthme persistant de l'enfant :</u> ENF : 0,5 à 2 mg / jour en 2 séances journalières. Passage à une séance quotidienne si amélioration

DCI	Spécialités	Posologies et indications
Fluticasone <i>aérosol doseur</i>	Flixotide® 50 ; 125 et 250 µg /dose	<u>Asthme persistant :</u> AD : 100 à 1000 µg 2 fois / jour selon gravité ENF > 4 ans : 50 à 200 µg 2 fois / jour selon sévérité ENF < 4 ans : 50 à 100 µg 2 fois / jour selon sévérité
Fluticasone <i>poudre sèche</i>	Flixotide Diskus® 100 ; 250 et 500 µg /dose	Posologies et indications identiques aux aérosols doseur
Mométasone <i>poudre sèche</i>	Asmanex Twisthaler® Existe en 200 µg et 400 µg / dose Flacons de 30 et 60 doses	<u>Asthme persistant léger, modéré et sévère :</u> AD et ENF > 12 ans : 200 à 400 µg jusqu'à 2 fois / jour suivant sévérité de l'asthme Toujours rechercher la dose minimale efficace permettant un contrôle optimal. Dose max : 400 µg 2 fois / jour
Cicléronide <i>aérosol doseur</i>	Alvesco® Existe en 80 et 160 µg / dose Flacons de 60 doses.	<u>Asthme persistant léger, modéré et sévère :</u> AD en ENF > 12 ans : 80 µg à 160 µg /jour Jusqu'à 320 µg 2 fois / jour suivant sévérité de l'asthme

2.3) Associations Bêta-2-adrénergiques et corticoïdes

Il existe des traitements de fond de l'asthme combinant à la fois un bêta-2-adrénergique à un corticoïde puisque bon nombre de personnes asthmatiques prennent quotidiennement un corticoïde et un bronchodilatateur de longue durée d'action. Les deux substances actives sont alors contenues dans un seul et même système d'inhalation afin de favoriser la prise du traitement et l'observance. Ces associations ont les mêmes propriétés, mécanismes d'action, effets indésirables interactions médicamenteuses et contre-indications que chacune des classes médicamenteuses prise séparément. Ces associations sont retrouvées à partir du palier 3 dans le traitement de l'asthme chez l'adulte et l'enfant.

Cas particulier des formes Innovair®, Symbicort 100®, Symbicort 200® et Duoresp® 160µg/4,5µg : pour ces formes, deux modalités de traitement peuvent être proposées aux patients asthmatiques :

- la première consiste à utiliser ces traitements en tant que traitement continu de fond de la maladie associé à un bronchodilatateur de courte durée d'action en cas de présence de symptômes d'asthme.
- la deuxième modalité est celle qui fait la particularité de ces formes : Innovair®, Formodual®, Symbicort 100®, Symbicort 200® et Duoresp® 160µg/4,5µg : elles peuvent être utilisées en tant que traitement de fond continu de la maladie asthmatique ainsi qu'en cas de présence de symptômes d'asthme sous forme de traitement de secours. Cette modalité est rendue possible du fait de la rapidité d'action du formotérol une fois inhalé.

Concernant Innovair® et Formodual®, ils sont à conserver entre 2°C et 8 °C pendant une durée n'excédant pas 15 mois avant la délivrance au patient. Après délivrance, ces formes peuvent être conservées à une température n'excédant pas 25 °C et cela pour une durée de 5 mois au maximum.

Pour ce qui est de Relvar Ellipta® associant le vilantérol au fluticasone, la HAS a donné en décembre 2014 un avis défavorable au remboursement dans l'asthme puisque son intérêt clinique par rapport à la fluticasone en monothérapie n'a pas été démontré et aucune donnée ne permet de le situer par rapport aux autres associations fixes de corticoïdes et de bêta-2 agonistes de longue durée d'action.

Tableau 6: Tableau récapitulatif des associations entre bêta-2-stimulants d'action prolongée et de corticoïdes inhalés. [53]

DCI	Spécialités	Posologies et indications
Formotérol + Béclo­mé­ta­so­ne <i>aérosol doseur</i>	Innovair® * (existe sous forme de poudre sèche avec le dispositif Nexthaler®) Formodual® * 6 µg formotérol / 100 µg béclo­mé­ta­so­ne * : ces formes peuvent aussi être utilisées sous forme de traitement de secours pour soulager les symptômes d'asthme.	<u>Crise d'asthme et asthme persistant :</u> AD : 1 à 2 inhalations 2 fois/jour suivant sévérité <u>Dose max :</u> 8 inhalations / 24h strictement si nécessaire
Formotérol + Budésonide <i>dispositif d'inhalation de poudre sèche</i>	Symbicort Turbuhaler® 6 µg formotérol / 100µg budésonide * 6 µg formotérol / 200µg budésonide * 12 µg formotérol / 400µg budésonide DuoResp Spiromax ® 4,5 µg formotérol / 160 µg budésonide * 9 µg formotérol / 320 µg budésonide Formes uniquement réservées à l'adulte. Ces formes sont purement équivalentes aux formes respectives Symbicort® 200 et 400, seul le dispositif change. * : ces formes peuvent aussi être utilisées sous forme de traitement de secours pour soulager les symptômes d'asthme.	<u>Asthme persistant :</u> AD : 1 à 2 inhalations 2 fois / jour max pour la forme Symbicort 400®, à moduler selon sévérité ENF>12 ans : 1 inhalation 2 fois /jour max pour le dosage Symbicort 400® (dosage 100µg et 200 µg à utiliser de préférence) A moduler selon sévérité ENF>6ans : 2 inhalations 2 fois / jour max (dosage 100 µg)
Formotérol + Fluticasone <i>aérosol doseur</i>	Flutiform® 5 µg formotérol / 50 µg fluticasone 5 µg formotérol / 125 µg fluticasone	<u>Asthme persistant:</u> AD ET ENF > 12 ans : 2 bouffées matin et soir, choisir le dosage en fonction du niveau de contrôle
Salmétérol + Fluticasone <i>aérosol doseur</i>	Seretide® 50 µg salmétérol / 50 µg fluticasone 50 µg salmétérol / 125 µg fluticasone 50 µg salmétérol / 250 µg fluticasone	<u>Asthme persistant:</u> AD: 2 inhalations 2 fois / jour quel que soit le dosage (à adapter suivant sévérité) ENF > 4 ans : 2 bouffées 2 fois / jour (uniquement sous le dosage 50µg salmétérol et 50 µg fluticasone)
Salmétérol + Fluticasone <i>dispositif d'inhalation de poudre sèche</i>	Seretide Diskus® 50 µg salmétérol / 100 µg fluticasone 50 µg salmétérol / 250 µg fluticasone 50 µg salmétérol / 500 µg fluticasone	<u>Asthme persistant :</u> AD et ENF >12 ans 1 inhalation 2 fois / jour ENF > 4 ans : 1 inhalation 2 fois / jour (uniquement sous le dosage 50/100)
Vilantérol + Fluticasone <i>dispositif d'inhalation de poudre sèche</i>	Relvar Ellipta® * 92 µg de furoate de fluticasone / 22 µg de vilantérol *: Non remboursé hors indication BPCO.	<u>Asthme persistant :</u> AD et ENF > 12 ans : 1 inhalation par jour La dose peut éventuellement être augmentée à 184/22µg en cas de non contrôle de l'asthme.

2.4) Les anticholinergiques

Propriétés et mécanisme d'action :

Les anticholinergiques sont, au même titre que les bêta-2-stimulants de véritables bronchodilatateurs. Comme leur nom l'indique, ils agissent par action compétitive au niveau des récepteurs cholinergiques et en l'occurrence muscariniques des muscles lisses de la paroi bronchique, ayant donc un effet parasympatholytique ce qui va inhiber l'augmentation du tonus des bronches, d'où une relaxation de ces muscles et donc une bronchodilatation. L'effet bronchodilatateur des anticholinergiques vise surtout les grosses bronches proximales de l'arbre respiratoire. Leur effet est plus retardé, plus prolongé, mais moins puissant que celui des bêta-2-stimulants du fait que le système sympathique prédomine au niveau bronchique ; ces deux classes sont alors utilement associées du fait de la synergie d'action entre elles. Dans d'autres cas, les anticholinergiques constituent seulement un traitement de deuxième intention en alternative aux bêta-2-stimulants et en particulier lorsque ceux-ci sont mal tolérés notamment pour cause de tremblements ou tachycardie. [25][50][53]

Conseils et précautions d'emploi :

Les effets indésirables des anticholinergiques par voie inhalée sont rares du fait de leur faible passage systémique par cette voie.

Toutefois, ils restent les mêmes que ceux per os et correspondent aux effets indésirables atropiniques. Les plus rapportés sont la sécheresse buccale, une irritation pharyngée ainsi qu'une rétention urinaire et une constipation. Il conviendra de faire attention chez les patients ayant un glaucome à angle aigu, et en particulier ceux pour qui une nébulisation est nécessaire à éviter tout contact avec les yeux en raison de l'augmentation de pression intra oculaire que les anticholinergiques peuvent engendrer ; pour cela il faudra bien veiller à ajuster le masque lors de la séance de nébulisation.

Enfin, il faudra surveiller l'utilisation d'anticholinergiques chez les patients âgés et en particulier atteints d'hypertrophie bénigne de la prostate du fait du risque de rétention urinaire qu'ils peuvent engendrer à forte dose. Toute surinfection bronchique associée doit être traitée en raison de la réduction d'activité du principe actif qu'elle peut provoquer. L'utilisation d'anticholinergiques est déconseillée au premier trimestre de grossesse et en cas d'allaitement. [50][53][57]

Tableau 7: Tableau récapitulatif des anticholinergiques seuls et en association en fonction des différentes présentations et spécialités disponibles. [53]

DCI	Spécialités	Posologies
Ipratropium <i>Aérosol doseur</i>	Atrovent® 20µg / bouffée	<u>Traitement de la crise d'asthme et des exacerbations :</u> AD et ENF : 1 à 2 bouffées à renouveler en cas de crise en complément d'un bêta-2-mimétique à courte durée d'action.
Ipratropium <i>Solution pour inhalation par nébulisation à diluer dans 3 à 4 mL de sérum physiologique</i>	Atrovent Adulte unidose® 0,5 mg/mL ou 0,5 mg/2mL Atrovent Enfant unidose® 0,25 mg/mL ou 0,5 mg / 2mL	<u>Etat de mal asthmatique :</u> AD : 0,5mg + sérum physiologique (Volume total = 5mL / nébulisation) A renouveler si besoin au plus tôt 20 minutes après la première séance <u>Etat de mal asthmatique :</u> ENF : 0,25 mg + sérum physiologique (Volume total = 4 mL/ nébulisation) à répéter jusqu'à 3 fois / jour suivant sévérité en association avec un bêta-2-stimulant et de l'oxygène.
Tiotropium <i>(sous forme de bromure de tiotropium)</i> <i>Solution pour inhalation sous forme de cartouche de 60 doses</i>	Spiriva Respimat® 2,5 µg/dose * : Non remboursé dans son indication pour l'asthme.	<u>Traitement bronchodilatateur additionnel continu chez l'adulte déjà traité par une association corticostéroïde/bêta-2—agoniste à longue durée d'action et qui a présenté dans l'année précédente une ou plusieurs exacerbations d'asthme sévère :</u> AD : la posologie recommandée est de 5µg par jour, soit deux bouffées une fois par jour.
Ipratropium + fénotérol <i>Aérosol doseur</i>	Bronchodual 50 / 20 ® 50 µg fénotérol/20 µg ipratropium	<u>Crise d'asthme et exacerbations :</u> AD : 1 à 2 bouffées à répéter si besoin quelques minutes plus tard. <u>Prévention de l'asthme d'effort :</u> AD : 1 à 2 bouffées 15 à 30 minutes avant l'effort. Aucune indication chez l'enfant.

2.5) Les bases xanthiques

Propriétés et mécanisme d'action :

Les bases xanthiques sont une classe de bronchodilatateurs à part entière connue depuis très longtemps déjà. Elles agissent en inhibant une enzyme, la phospho-diésterase, enzyme qui dégrade l'AMP cyclique ordinairement, ce qui va provoquer la relaxation des muscles lisses bronchiques et du diaphragme. Outre leur action bronchodilatatrice, elles ont aussi une action anti-inflammatoire à des doses inférieures aux doses bronchodilatrices par inhibition des médiateurs mastocytaires ainsi qu'une action analeptique respiratoire centrale et psychostimulante pouvant devenir convulsivantes à forte dose. Elles sont aussi dotées d'un pouvoir d'augmentation de la clairance muco-ciliaire. Les bases xanthiques ont aussi la particularité d'être inactives par voie inhalée, seules les voies orales, injectables et rectales sont utilisables sous forme immédiate ou à libération prolongée. De plus il s'agit d'une classe de médicament à marge thérapeutique étroite, d'où les nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires ainsi que le fort risque de surdosage menant à des effets indésirables très nombreux voire toxiques. Enfin, les dérivés xanthiques ont aussi de faibles effets diurétiques par augmentation des débits cardiaques et rénaux et diminution de la réabsorption hydro-sodée. Elles sont aussi dotées d'effets chronotropes et inotropes positifs. [50][53][57].

Conseils et précautions d'emploi :

Avant toute chose, il est primordial de respecter les intervalles entre les prises suivant les spécialités administrées. On peut avoir recours à un ajustement posologique selon le poids et en particulier chez le sujet obèse. Une adaptation posologique est nécessaire chez les individus insuffisants hépatiques, rénaux ou cardiaques chez qui on diminuera la posologie de moitié. Nécessité, également, de réduire de 25% la posologie chez les personnes âgées ou chez toute personne débutant un arrêt du tabac. Une adaptation posologique sera également indispensable suivant les effets indésirables, il s'agit là d'une variabilité interindividuelle.

Les bases xanthiques sont contre-indiquées en association avec les inhibiteurs enzymatiques et chez l'enfant de moins de 30 mois. [25][50][53]

Tableau 8: Tableau récapitulatif des bases xanthiques en fonction de leurs formes, voie d'administration, posologies et indications. [53]

DCI	Spécialités, formes, et dosages	Posologies
Théophylline <i>forme orale à libération prolongée</i>	Dilatrane LP® gélule 50/100/200/300 mg Euphylline LA® gélule 50/100/200/300/400 mg Theostat LP® Comprimé sécable 100/200/300 mg Tedralan® gélule 200 mg Xanthium LP® gélule 200/300/400 mg Spécialité réservée à l'adulte	AD et ENF > 3 ans : La posologie moyenne est de 10 mg/kg/jour en 2 prises à 12 heures d'intervalle. Possibilité de passer à une seule prise le soir. Une adaptation posologique peut s'avérer nécessaire en fonction des taux thérapeutiques. AD : 10 mg/kg/jour en une seule prise le soir. Une prise biquotidienne est possible en cas d'apparition d'effet indésirable ou d'inefficacité sur la période du nyctémère. Dans ce cas, préférer l'administration plus forte le soir.
Théophylline <i>solution buvable à libération immédiate</i>	Dilatrane® Sirop 10 mg/mL	ENF > 30 mois : <u>→ crises d'asthme :</u> 6 mg/kg en une prise puis 3mg/kg toutes les 8 heures <u>→traitement de fond :</u> 10 à 12 mg/kg/jour en 4 prises AD : 7 à 12 mg/kg/jour en 2 à 3 prises Max : 800 mg / jour ENF> 30 mois : 10 à 12 mg/kg/jour en 4 prises
Aminophylline <i>sous forme injectable en ampoule</i>	Aminophylline® Forme injectable pour perfusion IV (ampoule 250 mg / 10 mL)	ENF : <i>Dose de charge :</i> 7mg/kg en perfusion IV lente pendant 20 à 30 minutes <i>Dose d'entretien :</i> 0,7 à 1,2 mg/kg/h en perfusion IV AD : <i>Dose de charge :</i> 5mg/kg en perfusion IV lente pendant 30 minutes <i>Dose d'entretien :</i> 0,6 mg/kg/h en perfusion IV
Bamifylline <i>Sous forme de comprimé à libération prolongée</i>	Trentadil® Comprimé dosé à 300 mg LP Réservé à l'adulte	AD : Posologie initiale modérée. Augmenter par palier selon la tolérance, l'effet thérapeutique et l'éventuelle survenue d'effets indésirables jusqu'à effet thérapeutique optimal sans effet indésirable. Posologie usuelle: 2 à 3 comprimés par jour en 2 à 3 prises.

2.6) Les antileucotriènes

Propriétés et mécanisme d'action :

Comme nous l'avons vu dans la partie inhérente à la physiopathologie ; les leucotriènes sont produits initialement dans les mastocytes et polynucléaires éosinophiles et dérivent directement de l'acide arachidonique. La classe des antileucotriènes est une classe à part entière d'anti-inflammatoires mineurs dans la thérapeutique antiasthmatique. Il s'agit d'antagonistes sélectifs aux récepteurs cystéinés de type 1 « CysLT1 » des leucotriènes présents au niveau des cellules du muscle lisse, des macrophages et des éosinophiles des voies aériennes qui vont empêcher la fixation des cystéinyl-leucotriènes LTC₄, D₄ et E₄ sur leur récepteur. Cela va empêcher la bronchoconstriction, l'hypersécrétion, l'augmentation de la perméabilité vasculaire, ainsi que l'activation et le recrutement des éosinophiles au niveau broncho-pulmonaire qu'ils induiraient sans l'action des médicaments de cette classe. Ainsi, les antileucotriènes constituent de vrais anti-inflammatoires puisqu'ils s'opposent à l'effet pro-inflammatoire des leucotriènes produits chez le patient asthmatique. Les antileucotriènes ont une dénomination commune internationale qui se termine par le suffixe « -lukast ». En France, seul le Montélukast (Singulair®) est commercialisé. Actuellement, la recherche s'intéresse aux inhibiteurs des lipoxygénases afin d'inhiber la synthèse de leucotriènes. Un inhibiteur de la lipo-oxygénase-5, commercialisé aux Etats-Unis sous le nom de « Zileuton » (Zyflo®) a montré des résultats intéressants dans l'asthme. Le seul inconvénient est qu'il a une courte durée d'action du fait de sa métabolisation rapide, et qu'il est susceptible d'entraîner un risque d'hépatite et d'élévation des transaminases. [25][58][59][60]

Conseils et précautions d'emploi :

La présence d'aspartam, donc de phénylalanine dans les comprimés à croquer de Singulair® 5 mg constitue une précaution d'emploi non négligeable chez les patients souffrant de phénylcétonurie. En raison de la métabolisation du montélukast en dérivés inactifs par les CYP 3A4, il conviendra d'être vigilant quant à l'association avec des inducteurs de ces cytochromes. L'innocuité du montélukast en cas de grossesse et d'allaitement n'est pas encore renseignée dans la bibliographie. Il conviendra de consulter le médecin traitant afin d'évaluer le rapport bénéfice-risque quant à la poursuite du traitement dans ces cas. En raison du risque de survenue d'asthénie, somnolence et étourdissements, on peut conseiller aux patients de prendre leur traitement à base de montélukast le soir au coucher. Les comprimés à croquer, quant à eux, sont à prendre une heure avant ou deux heures après le repas afin de minimiser la baisse de biodisponibilité due au bol alimentaire. Le montélukast dosé à 4 mg en granules peut être proposé en alternative aux enfants ayant du mal à croquer les comprimés du même dosage, mais il n'est indiqué qu'aux enfants de plus de 2 ans. Aucune contre-indication absolue n'est rapportée.

Tableau 9: Tableau récapitulatif des antileucotriènes en fonction de leurs formes, voie d'administration, posologies et indications. [53]

DCI	Spécialités, formes et dosages	Posologies
Montélukast	Singulair® <i>Granulés dosés à 4mg (à administrer tels quels dans la bouche, ou mélangés à de la nourriture, ne pas mélanger avec un liquide)</i> <i>Comprimés à croquer dosés à 4 mg.</i>	Nourrissons et enfants de 6 mois à 5 ans : 4 mg/jour en 1 seule prise le soir. <u>NB</u> : la forme comprimé à croquer est à administrer de préférence avec un délai d'au moins une heure avant la prise alimentaire ou au moins deux heures après.
	Singulair® 5 mg <i>Comprimés à croquer.</i>	Enfants de 6 à 15 ans : 5 mg/jour en 1 seule prise le soir. <u>NB</u> : la forme comprimé à croquer est à administrer de préférence avec un délai d'au moins une heure avant la prise alimentaire ou au moins deux heures après.
	Singulair® 10 mg <i>Comprimés à avaler.</i>	Adultes et adolescents de plus de 15 ans : 10 mg/jour en 1 seule prise le soir <u>NB</u> : cette forme peut être prise au cours du repas.

2.7) Les antihistaminiques

Propriétés et mécanisme d'action :

Afin de bien comprendre le mécanisme d'action des antihistaminiques H1, il est nécessaire de savoir ce que ces récepteurs engendrent lorsqu'ils sont activés par un agoniste.

La fixation d'un agoniste H1 sur ces récepteurs provoque une contraction des fibres lisses bronchiques et digestives ainsi qu'une vasodilatation capillaire, une augmentation de la perméabilité capillaire responsables de potentielles réactions œdémateuses. De plus, la stimulation des récepteurs H1 entraîne une augmentation de la vigilance, ce qui explique pourquoi les principaux effets indésirables des antihistaminiques H1 passant la barrière hémato-encéphalique sont la sédation et l'altération de la vigilance. Les antihistaminiques H1 utilisés dans l'asthme jouent donc au niveau des récepteurs à l'histamine, et en particulier les récepteurs H1 sur lesquels ils exercent une activité antagoniste de manière compétitive avec l'histamine. De ce fait ils s'opposent donc à l'effet de l'histamine sur ces récepteurs. Leur activité dans l'asthme se résume donc à inhiber la bronchoconstriction et l'accumulation de polynucléaires éosinophiles dans les voies aériennes

induites par le PAF et l'histamine ; de plus ; ils sont dotés d'une capacité de stabilisation membranaire des mastocytes réduisant la survenue d'évènements pro-inflammatoires et donc de crises.

Les antihistaminiques sont surtout utilisés pour traiter les manifestations ORL et oculaires allergiques associées à l'asthme en vue de protéger les bronches.

Il s'agit en fait d'une classe thérapeutique antiallergique à part entière destinée à limiter les manifestations allergiques qui sont souvent retrouvées chez l'individu asthmatique et n'a qu'un rôle secondaire dans l'asthme puisque les antihistaminiques ne font pas l'objet de recommandations particulières dans le traitement de l'asthme. [59][61][62].

Conseils et précautions d'emploi :

Chez le nourrisson d'âge inférieur à 6 mois l'utilisation d'antihistaminique est déconseillée.

De plus, il conviendra de préférer la forme buvable chez l'enfant de moins de 6 ans afin de faciliter la prise du traitement.

L'utilisation d'antihistaminique est à faire avec prudence en début de traitement chez les conducteurs et utilisateurs de machines en raison de l'altération de la vigilance inhérente à cette classe médicamenteuse. Enfin, il est préférable de ne pas interrompre le traitement de manière trop précoce si une éventuelle inefficacité se fait ressentir puisque l'activité prophylactique ne se manifeste généralement qu'après un délai de 4 semaines environ et l'effet maximal est généralement obtenu après plusieurs mois de traitement. [59][61][62]

Contre-indication :

L'utilisation d'antihistaminique est contre-indiquée au cours du premier trimestre de la grossesse ainsi qu'au cours de l'allaitement. En effet, aucune innocuité n'a encore été démontrée à ce jour chez ces groupes d'individus. [59][61]

2.8) Antiasthmatiques mineurs divers : les cromones

Propriétés et mécanismes d'action :

Les cromones sont une famille de molécules qui dérivent de la khélline, et exercent une action locale au niveau de la muqueuse bronchique en inhibant la synthèse et la libération de médiateurs bronchoconstricteurs, pro-inflammatoires et chimiotactiques par les cellules de l'inflammation. Ils ont donc un effet préventif dans l'asthme allergique ou déclenchés par des agents non-spécifiques comme l'effort, l'air froid et certains irritants. Ils seraient aussi dotés d'une action stabilisante sur les membranes mastocytaires. Ils agissent donc de manière préventive de la crise d'asthme, n'ont pas d'action bronchodilatatrice, ni d'action anti-inflammatoire de manière directe, et ont plus particulièrement une action préventive sur les réactions d'hypersensibilité immédiate. Les cromones ne font pas l'objet de recommandations concernant le traitement de l'asthme en raison du rapport

bénéfice-risque inférieur à celui des corticoïdes inhalés. Ils ne sont pas remboursés par la sécurité sociale en raison de leur SMR jugé insuffisant par la HAS. [59][63]

Conseils et précautions d'emploi et contre-indication :

Afin d'optimiser l'efficacité du cromoglycate disodique par voie locale, il convient de traiter toute surinfection bronchique avec un traitement adapté. Le délai d'action du Lomudal® est de plusieurs jours ; cependant il est préférable d'arrêter le traitement après un mois si l'efficacité n'a pas été révélée avant. En cas de contrôle insuffisant des symptômes, un traitement par corticoïde inhalé devra être envisagé le plus rapidement possible. Il n'est pas inutile de rappeler qu'une dose unitaire entamée doit être utilisée dans les 12 heures. La suspension de Lomudal® est prête à être utilisée et a un volume total de 2 mL. La dilution, lorsqu'elle est nécessaire, ne se fera qu'avec du sérum physiologique stérile. Le traitement par Lomudal® est déconseillé au cours du premier trimestre de grossesse ou en cas d'allaitement. L'hypersensibilité au cromoglycate disodique constitue à ce jour la seule contre-indication répertoriée dans la bibliographie. [59][63][64]

Tableau 10: Tableau récapitulatif des cromones en fonction de leur forme, voie d'administration, posologies et indications. [53]

DCI	Spécialité, forme et dosage	Posologies
Cromoglycate disodique* * : non remboursé par la Sécurité Sociale	Lomudal solution® : <i>48 ampoules pour nébulisation</i> <i>20 mg / 2 mL</i>	<u>Ampoules destinées à nébulisation :</u> AD : 1 ampoule 3 à 4 fois par jour réparties en 3 à 4 séances d'aérosolthérapie ENF : 1 ampoule 3 à 4 fois par jour réparties en 3 à 4 séances d'aérosolthérapie NB : toute dilution si nécessaire se fera avec du sérum physiologique stérile.

2.9) Antiasthmatique mineur divers : le fenspiride

Propriétés et mécanisme d'action :

Le fenspiride est une molécule possédant une activité anti-bronchoconstrictrice et une activité anti-inflammatoire modeste. Il possède de plus une activité antagoniste au niveau des récepteurs histaminiques H1. Son activité anti-inflammatoire résulterait de la diminution de production de facteurs pro-inflammatoires comme certaines cytokines, le TNF- α ou encore des dérivés de l'acide arachidonique ou des radicaux libres, dont certains ont une activité bronchoconstrictrice. Le fenspiride n'est indiqué qu'au cours des

signes fonctionnels des bronchopneumopathies comme la toux et l'expectoration ; il ne fait donc pas l'objet de recommandations pour le traitement de l'asthme et est d'ailleurs non remboursé par la sécurité sociale. [38][59][65][66]

Conseils et précautions d'emploi et contre-indication :

Le fenspiride, de manière générale est déconseillé au cours du premier trimestre de grossesse ainsi qu'en cas d'insuffisance rénale sévère. Du fait de la forte teneur en saccharose, la forme buvable est déconseillée chez les patients atteints d'une intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption de glucose et galactose ou d'un déficit en sucrase-isomaltase. Il conviendra de tenir compte de cette forte teneur en saccharose chez les patients diabétiques ou soumis à un régime pauvre en sucre. De plus, du fait de sa faible action sédative, le fenspiride est susceptible de potentialiser les effets sédatifs des antihistaminiques H1. Il n'est pas inutile de bien rappeler que le traitement par fenspiride n'a pour but que de traiter les signes fonctionnels au cours d'une bronchopneumopathie et qu'il n'est en rien un traitement de la crise d'asthme, ni même un traitement de fond. Le fenspiride est contre-indiqué chez l'enfant de moins de 2 ans ainsi que chez les patients ayant une hypersensibilité au fenspiride ou à l'un des excipients présents dans Pneumorel cp® ou Pneumorel sirop®. [65][66]

Tableau 11: Tableau récapitulatif du fenspiride en fonction de sa forme, voie d'administration, posologies et indications. [53]

DCI	Spécialité, forme, dosage	Posologies
Fenspiride * <i>* : non remboursé par la Sécurité Sociale</i>	Pneumorel cp ® <i>Cp retard à 80 mg de fenspiride</i> <i>Forme réservée à l'adulte.</i>	AD : 1 cp 2 à 3 fois / jour
	Pneumorel sirop 0,2 % <i>Flacon de 150 mL à 0,2%</i> <i>-> 10 mg / cuillère à café</i>	AD : 3 à 6 c.à.s / jour ENF > 2 ans : 4 mg / kg / jour <u><10 kg : 2 à 4 c.à.c / jour</u> <u>>10 kg : 2 à 4 c.à.s / jour</u>

2.10) Thérapie ciblée antiasthmatique par Anticorps monoclonal anti-IgE : l'omalizumab

Propriétés et mécanisme d'action :

L'omalizumab, commercialisé sous le nom de Xolair®, est un anticorps monoclonal anti-IgE utilisé en traitement de fond de l'asthme. Il s'agit en fait

d'un anticorps monoclonal recombinant humanisé qui est doté d'une liaison spécifique aux immunoglobulines de type E sériques, ce qui vise à diminuer la quantité d'IgE circulante susceptible de déclencher la cascade de la réaction allergique. D'après les résultats, cet anticorps monoclonal réduirait de 19 % la fréquence d'exacerbations de l'asthme. Les concentrations sériques maximales sont obtenues en 7 à 8 jours pour une demi-vie d'élimination sérique de 26 jours en moyenne, ce qui explique le délai minimal de deux semaines entre plusieurs injections. [25][59][67] Il existe des tableaux afin de définir la dose de Xolair® à administrer toutes les 2 ou 4 semaines en fonction du poids corporel et le taux d'IgE sérique du patient.

Conseils et précautions d'emploi :

Rappelons tout d'abord que l'omalizumab est un médicament ne devant être délivré qu'avec une prescription annuelle initiale hospitalière et dont le renouvellement est réservé aux spécialistes en pneumologie et pédiatrie. L'administration se fera uniquement par un professionnel de santé spécialisé par voie sous-cutanée dans la région deltoïde du bras, ou, à défaut dans la cuisse, dans un lieu où le recours à des traitements adaptés en cas de réaction anaphylactique sera possible. Les voies intra-musculaires et intra-veineuses sont à proscrire. Aucune contre-indication n'a été rapportée. [59][67][68]

Tableau 12: Tableau récapitulatif des anticorps monoclonaux de la maladie asthmatique en fonction de leur forme, voie d'administration, posologies et indications. [53]

DCI	Spécialité, formes et dosages	Posologies et indications
Omalizumab	Xolair® <i>Seringue pré-remplie de 0,5mL à 75 mg d'omalizumab</i> <i>Seringue pré-remplie de 1mL à 150 mg d'omalizumab</i> → Injection sous-cutanée	<u>Asthme allergique persistant sévère :</u> AD, ENF > 6ans : 75 à 300 mg par injection sous-cutanée <u>Fréquence d'injection :</u> 1 x / 2 semaines à 1x / 4 semaines <u>Dose maximale :</u> 600 mg toutes les 2 semaines

2.11) Les différents paliers de traitement de l'asthme chez l'adulte et l'enfant d'après les recommandations du GINA 2015

Rappelons que c'est l'évaluation et le contrôle de l'asthme qui sont à la base de l'adaptation du traitement par paliers. Les tableaux suivant définissent les différents paliers de traitement de l'asthme chez l'enfant de plus de 4 ans et chez l'adulte suivant les recommandations du GINA 2015. On passe d'un palier « n » à un palier « n+1 » à chaque fois que l'asthme n'est pas « bien contrôlé ». Toutefois, il est possible de recourir à un palier inférieur en cas d'amélioration du contrôle. [12][25].

Tableau 13: Paliers de traitement de l'asthme chez l'enfant de plus de 4 ans d'après les recommandations du GINA 2015. [41]

Palier 1	Palier 2	Palier 3	Palier 4	Palier 5
Éviction des facteurs déclenchants et prise en charge des comorbidités				
Bêta-2 agoniste d'action courte à la demande				
Pas de traitement de fond	Corticoïde inhalé dose faible	Au choix (option préférentielle en gras) :	Au choix (option préférentielle en gras) :	Traitement du palier 4 +, au choix (option préférentielle en gras) :
		Corticoïde inhalé dose faible + bêta-2 agoniste d'action prolongée	Corticoïde inhalé dose moyenne ou forte + bêta-2 agoniste d'action prolongée	Omalizumab après avis spécialisé
		Corticoïde inhalé dose moyenne Corticoïde inhalé dose faible + montélukast	Corticoïde inhalé dose forte + montélukast	Corticoïde per os à la plus faible dose possible après avis spécialisé

Tableau 14: Paliers de traitement de l'asthme chez l'adulte d'après les recommandations du GINA 2015.

Palier 1	Palier 2	Palier 3	Palier 4	Palier 5
Éducation et contrôle de l'environnement				
Bêta-2 agoniste d'action courte à la demande				
Au choix (option préférentielle en gras) :	Au choix (option préférentielle en gras) :	Au choix (option préférentielle en gras) :	Au choix (option préférentielle en gras) :	Traitement du palier 4 +, au choix :
Pas de traitement de fond	Corticoïde inhalé (CSI) dose faible	CSI dose faible + bêta-2 agoniste d'action prolongée	CSI dose moyenne ou forte + bêta-2 agoniste d'action prolongée	Omalizumab après avis spécialisé
CSI dose faible	Montélukast ou théophylline	CSI dose moyenne ou forte	CSI dose moyenne ou forte + montélukast	Corticoïde <i>per os</i> à la plus faible dose possible
		CSI dose faible + montélukast	CSI dose moyenne ou forte + bêta-2 agoniste d'action prolongée + tiotropium	Corticoïde <i>per os</i> à la plus faible dose possible + omalizumab ou tiotropium
		CSI + théophylline		

2.12) Traitement par désensibilisation

Définition et mécanisme d'action :

La désensibilisation, encore appelée immunothérapie spécifique, consiste à administrer des doses progressivement croissantes d'extrait allergénique d'un allergène donné à un patient sensibilisé à ce même allergène afin d'induire une réaction de « tolérance » à son organisme. Il s'agit d'une thérapeutique à part entière pouvant à la fois prévenir et traiter la maladie allergique en prévenant l'apparition de nouvelles sensibilisations chez un individu et en prévenant l'aggravation de sa maladie. L'immunothérapie spécifique consiste donc à réduire la sensibilité de l'organisme à un allergène donné par modulation progressive de sa réponse immunologique vis-à-vis de ce même allergène et ainsi diminuer de surcroît la survenue de réactions allergiques susceptibles d'être dues à cet allergène. Elle est la seule thérapeutique curative de l'allergie à ce jour, les autres étant seulement des thérapeutiques symptomatiques. La désensibilisation agit sur les lymphocytes T en modulant la réponse immunitaire du patient allergique. En effet, au contact de l'allergène, la réponse immunitaire du patient allergique correspond à une sécrétion de cytokines induisant une production massive d'IgE par les lymphocytes B, contrairement à la réponse immunitaire du patient non allergique qui correspond à une production d'IgG et de lymphocytes cytotoxiques. On pense que le mécanisme d'action principal de la désensibilisation serait dû à la diminution de production de récepteur pour les Ig-E par les lymphocytes B ainsi que la diminution d'activation des mastocytes et des éosinophiles. [12][38][69]

Le déroulement :

Après avoir clairement identifié l'allergène mis en cause, l'allergologue pourra mettre en place le protocole de désensibilisation.

Certains allergènes sont responsables d'allergies saisonnières comme les pollens d'arbres, de graminées ou d'herbacées par exemple et feront l'objet de traitement saisonnier.

Parallèlement, certains allergènes sont per-annuels, comme les acariens ou les moisissures et feront, quant à eux, l'objet de traitement à l'année.

Deux voies d'administration sont envisageables :

- La voie injectable : elle se fait par voie sous-cutanée, c'est la voie la plus ancienne. Quelques réactions au point d'injection peuvent avoir lieu ; voire un choc anaphylactique dans les cas les plus graves.
- La voie sublinguale : consiste à administrer des extraits allergéniques sous forme de solution ou de comprimés destinés à être placés sous la langue. Il s'agit de la voie la plus utilisée aujourd'hui, car étant la plus efficace, la plus sûre avec une meilleure observance et dont les effets indésirables sont moins fréquents. Parmi eux on cite essentiellement des réactions buccales locales.

On distingue de même deux phases de traitements :

- La phase de traitement initial, dite phase d'induction :

Durant cette phase, on administre des doses progressivement croissantes et rapprochées d'extraits allergéniques. On débute par des doses faibles et on augmente les doses jusqu'à obtention de la dose maximale supportée par le patient. Elle dure en moyenne onze jours pour la voie sublinguale qu'il s'agisse d'allergie saisonnière ou per-annuelle, et treize semaines en moyenne pour la voie injectable. Cependant, les protocoles d'augmentation peuvent être très lents pour les patients les plus allergiques.

- La phase d'entretien :

Durant cette phase, la dose maximale tolérable est administrée à intervalles réguliers selon la voie d'administration et la sensibilité du patient allant d'une injection mensuelle pour la voie injectable à une prise trois fois par semaine pour la voie sublinguale. Cette phase dure au minimum trois ans pour les allergies per-annuelles ou trois saisons polliniques consécutives pour les allergies saisonnières. Cependant la durée de cette phase est adaptée selon la réactivité du patient.

Les injections sous-cutanées sont administrées par un médecin et doivent être effectuées sous contrôle médical avec une période d'observation post-administration de trente minutes au minimum du fait du risque de choc anaphylactique qu'elles peuvent engendrer.

Les solutions sublinguales, quant à elles, sont prescrites par l'allergologue, et commandées spécialement au laboratoire. Elles sont destinées à être administrées sous la langue et avalées après un contact de deux minutes au minimum. La prise se fait le matin, à jeun de préférence. Les plus grands risques pour cette voie sont la lassitude et l'oubli. En effet, plus le traitement sera efficace, moins le patient ressentira les symptômes de l'allergie, et moins il jugera nécessaire de prendre son traitement.

Dans tous les cas, il conviendra de respecter tout protocole mis en place et décaler les injections en cas d'exacerbations ou d'infections aiguës.
[12][38][69]

Contre-indication de la désensibilisation :

Toute maladie auto-immune ou déficit immunitaire, ainsi que toute tumeur maligne constitue une contre-indication absolue à tout protocole de désensibilisation ainsi que toute forme d'asthme sévère, de lésion inflammatoire buccale en cours ou de traitement par bêtabloquant.

L'âge inférieur à 5 ans constitue quant à lui une contre-indication relative. Un protocole d'entretien de désensibilisation peut être entretenu durant la grossesse après évaluation du rapport bénéfice-risque par le médecin, sachant que la désensibilisation n'a aucun effet tératogène. Il est cependant déconseillé d'entreprendre un protocole de désensibilisation en cours de grossesse.

L'asthme ne constitue pas de contre-indication à la désensibilisation. [12][38][69]

Particularités de la désensibilisation :

La désensibilisation est une thérapeutique efficace à la fois chez l'adulte et l'enfant. Une étude a montré que 9 ans après une désensibilisation aux acariens et pollen, un patient asthmatique présentait trois fois moins de crises d'asthme qu'un patient asthmatique non désensibilisé à ces allergènes. L'efficacité de la désensibilisation est jugée par l'allergologue au cours de la première année au vu de l'amélioration des symptômes d'asthme et de l'allergie ainsi que de la diminution de l'utilisation de médicaments symptomatiques. Si aucune amélioration n'est perçue après 9 mois ou 2 saisons polliniques consécutives, un nouveau bilan allergologique doit être posé et la poursuite du protocole de désensibilisation doit être discutée. Aucune manifestation auto-immune ou dérèglement de la réponse immunologique n'a été rapporté à ce jour suite à un protocole de désensibilisation. De plus, une nouvelle désensibilisation à un allergène peut être effectuée suite à une ancienne désensibilisation effectuée plus tôt, dans l'enfance par exemple, d'autant plus que les techniques et produits évoluent et qu'une rechute est souvent synonyme d'interruption trop précoce de désensibilisation. La participation du patient au protocole est déterminante dans l'efficacité de la désensibilisation ; de ce fait, la désensibilisation est rarement proposée chez les enfants de moins de 5 ans. Aucune contre-indication formelle d'âge n'existe à ce jour. La désensibilisation est une thérapeutique curative et préventive en évitant l'aggravation de la maladie, elle s'oppose au développement d'allergies nouvelles et est une méthode efficace et sûre si elle est suivie scrupuleusement par le duo médecin-patient.

Des études sont en cours afin de conserver uniquement le fragment allergénique se liant au récepteur du lymphocyte T helper en excluant celui qui se lie aux IgE spécifiques, de ce fait il y aurait une conservation du potentiel de désensibilisation de l'allergène sans risque de survenue d'une réaction allergique accidentelle. [12][38][69]

Tableau 15: Tableau regroupant les principaux effets indésirables et principales interactions médicamenteuses avec les différentes classes de médicaments antiasthmatiques.

Classe thérapeutique	Effets indésirables	Interactions médicamenteuses
Bêta-2-agonistes	- Toux - nervosité, - tremblements des extrémités, - céphalées, vertiges - palpitations - crampes musculaires	- antidiabétiques oraux - bêta-bloquants (privilégier les bêta-bloquants cardio-sélectifs)
Corticoïdes par voie inhalée	- raucité de la voix - toux - candidoses oropharyngées	- inhibiteurs des CYP 3A4 (ritonavir, nelfinavir, kétoconazole...)
Corticoïdes par voie systémique	- ostéoporose - prise de poids - ulcère gastroduodénal - hypertension artérielle	- médicaments torsadogènes - vaccins vivants atténués - inducteurs enzymatiques - AINS - Anticoagulants - Topiques gastro-intestinaux
Anticholinergiques par voie inhalée	- Sécheresse buccale - Irritation pharyngée - Rétention urinaire - Constipation	- médicaments atropiniques (anti-H1 atropiniques, ATDP imipraminiques...)
Bases xanthiques (médicaments à marge thérapeutique étroite)	- excitabilité - nervosité - troubles digestifs - tachycardie - céphalée, insomnie et tremblements	- inhibiteurs enzymatiques - inducteurs enzymatiques (millepertuis, carbamazépine...) - topiques gastro-intestinaux - allopurinol > 600 mg/jour par inhibition de la xanthine oxydase
Antileucotriènes	- céphalées - syndromes pseudo-grippaux - troubles digestifs	- inducteurs enzymatiques
Antihistaminiques	- somnolence - sécheresse buccale - troubles digestifs - vertiges	- antidiabétiques oraux - alcool - médicaments à composante anticholinergique
Cromones	- éruptions cutanées, prurit	- aucune interaction majeure
Fenspiride	- troubles digestifs - somnolence	- antihistaminiques
Anticorps-anti-Ig-E (omalizumab)	- céphalées - réactions au point d'injection - étourdissements, fatigue, paresthésies - syndrome pseudo-grippal	- aucune interaction majeure rapportée

PARTIE III : LES DIFFÉRENTS SYSTÈMES D'INHALATION ET L'AÉROSOLTHÉRAPIE

1. Les différents systèmes d'inhalation utilisés dans l'asthme

1.1) Les aérosols doseurs

1.1.1) Les aérosols doseurs par déclenchement manuel avec gaz propulseur

Présentation :

Il s'agit du dispositif le plus ancien pour le traitement de l'asthme. Il comprend une cartouche métallique contenant un liquide comprenant principe actif et excipients tensioactifs, en solution ou en suspension dans un gaz propulseur liquéfié et sous pression. Ce gaz propulseur, généralement du norflurane, n'est que faiblement absorbé par les poumons, et est non toxique. La libération de la dose de médicament est obtenue par simple pression au niveau de la cartouche par le patient et destinée à être dirigée vers la bouche. La libération du principe actif se fait sous forme d'un « spray » de particules ayant une taille de quelques dizaines de micromètre. Ces systèmes nécessitent donc une coordination main-poumon qui doit être maîtrisée, puisqu'elle conditionnera l'efficacité du traitement. Cette coordination main-poumon correspond à la synchronisation entre la pression par le patient sur la cartouche métallique afin de déclencher la dose et l'action d'inspirer une fois la bouffée libérée du dispositif, elle peut être difficile à réaliser, en particulier chez les jeunes enfants. Pour cela, une chambre d'inhalation compatible avec l'âge du sujet et le système d'inhalation peut être proposée. [12][45][76]

Spécialités concernées :

Ce type de dispositif équipe spécialités Ventoline®, Alvesco®, Atimos®, Atrovent®, Bécotide®, Beclospray®, Flutiform®, Formoair®, Formodual®, Innovair®, Qvar spray®, Seretide®, Serevent® et Beclojet®.

Description des dispositifs à type aérosol doseur par déclenchement manuel :

Ce dispositif équipant de nombreuses spécialités est pourvu d'une cartouche contenant la suspension médicamenteuse et sur laquelle une pression déclenchera la libération de la bouffée devant être inhalée. Celle-ci est « encastrée » dans le corps du système à proprement parler. Il est aussi doté d'un embout buccal par lequel l'inhalation se fait et recouvert par un capuchon protecteur destiné à être ôté avant utilisation du système. Les systèmes les plus récents sont également munis d'un compteur de doses.

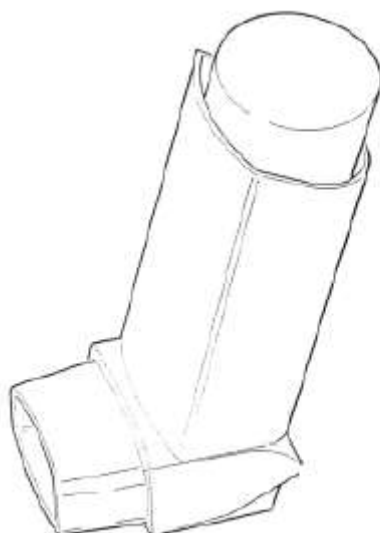


Figure 5: Illustration d'un dispositif de type aérosol doseur à déclenchement manuel. [71]

Mode d'emploi (cf. Annexe 7) :

- Vérifier le bon emplacement de la cartouche dans le réceptacle et agiter l'aérosol-doseur afin d'homogénéiser la suspension.
- Enlever le capuchon.
- Expirer complètement afin de vider au maximum les poumons.
- Placer l'embout du dispositif entre les lèvres, le fond de la cartouche devant être placé vers le haut, commencer une inspiration lente.
- Inspirer profondément par la bouche, en appuyant simultanément sur la cartouche afin de délivrer une bouffée.
- Une fois l'inspiration maximale obtenue, retenir sa respiration une dizaine de secondes.
- Expirer, nettoyer le dispositif avec un chiffon doux et replacer le capuchon sur le dispositif.
- Vérifier le compteur de doses, s'il existe, et s'assurer que la bouffée ait bien été décomptée.

Conseils :

- Ne pas inspirer dans le dispositif, ni inspirer trop vite lors de la prise de la bouffée.
- Si une deuxième bouffée est nécessaire, il est conseillé d'attendre 30 secondes au minimum.
- On peut conseiller au patient de se regarder devant un miroir afin d'optimiser sa technique d'inhalation.
- La création d'un nuage pendant l'inhalation révélera une mauvaise technique d'inhalation. Pour cela il faudra vérifier que la délivrance de la bouffée n'ait pas eu lieu avant le début ou après la fin de l'inspiration, que l'inspiration ait été assez profonde ou que le patient ait bien retenu sa respiration suffisamment longtemps.

- Rincer assez régulièrement le réceptacle avec de l'eau tiède en ayant pris soin d'ôter la cartouche métallique et laisser sécher complètement.
- Afin de vérifier le niveau de suspension médicamenteuse restante, il est possible d'agiter la cartouche métallique afin d'entendre le niveau de liquide restant à l'intérieur ; le peu de mouvement de liquide indiquera que la cartouche est presque vide. Une autre méthode consistant à plonger la cartouche dans de l'eau propre peut être utilisée : en effet, la flottaison de la cartouche en surface de l'eau indiquera le vide de suspension. Cette méthode n'est pas recommandée par les fabricants mais reste sans danger.
- Ne pas exposer le dispositif à des températures excédant 50°C en raison du risque de surpression.
- Toujours tenir le dispositif de façon verticale.
- Bien se rincer la bouche avec les spécialités contenant des corticoïdes.
- Un amorçage se révèle nécessaire lors de la première utilisation du dispositif ou après une période de quelques jours à quelques semaines de non utilisation. Cet amorçage se fait en actionnant la libération de 4 bouffées d'aérosol au minimum dans l'air ambiant à distance de soi et des personnes environnantes. [45][76][77][78]

Avantages des aérosols-doseurs par déclenchement manuel :

- L'aérosol doseur est peu encombrant, et peu onéreux, son transport est facile.
- Le gaz propulseur assure une perception de la prise.
- Ils peuvent être utilisés en cas d'urgence et agissent rapidement à condition de maîtriser la coordination main-poumon.
- Toute molécule peut-être associée à ce type de dispositif.
- Il n'y a pas de risque de délivrance d'une dose trop élevée.
- Des chambres d'inhalation sont compatibles afin de supprimer la coordination main-poumon.

Inconvénients des aérosols-doseurs par déclenchement manuel :

- L'efficacité du traitement est directement dépendante de la technique d'utilisation.
- Il est nécessaire de bien maîtriser la coordination main-poumon afin d'optimiser le dépôt du principe actif au niveau des bronches. De ce fait, ce dispositif est difficile d'utilisation pour les enfants de moins de 6 ans sans chambre d'inhalation.
- Moins de 20% de la dose initialement délivrée atteint le site d'action.
- La plupart ne comportent pas de compteur de doses, exceptées les spécialités Flutiform®, et Seretide®.
- L'impaction pharyngée est inévitable du fait de la taille élevée des particules et de leur grande vitesse de propulsion lors de la délivrance de la bouffée. Il est alors indispensable de se rincer la bouche avec les spécialités contenant des corticoïdes afin d'éviter tout effet indésirable.

Cas particuliers :

✓ Spécialités Flutiform® et Seretide® :

Ces spécialités ont la particularité d'être munies d'un compteur de doses, ce qui permet au patient de savoir combien de doses il lui reste.

✓ Spécialités Atimos®, Formoair®, Formodual® et Innovair® :

Ces spécialités se démarquent des autres du fait de leur conservation entre +2°C et +8°C au réfrigérateur avant délivrance au patient. Cette condition de conservation a une durée maximale de 15 mois après la date de fabrication. Il est nécessaire, pour le pharmacien, d'inscrire la date de délivrance au comptoir sur le conditionnement extérieur puisque ces spécialités ne doivent pas être conservées plus de 3 à 5 mois à température ambiante, inférieure à 25 °C. Il est donc impératif pour le pharmacien de bien vérifier qu'il s'écoulera bien 3 à 5 mois entre la date de délivrance et celle d'expiration. [45][76]

✓ Spécialités Alvesco®, Innovair® Qvar® :

Ces spécialités ont la particularité de générer un aérosol de particules extrafines, permettant ainsi d'augmenter le dépôt pulmonaire et de diminuer la dose de médicament à administrer pour obtenir le même effet thérapeutique tout en réduisant le dépôt oropharyngé.

✓ Spécialité Beclojet® :

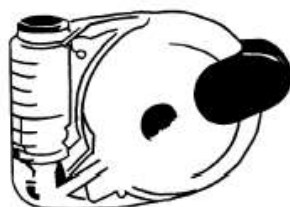


Figure 6: Illustration du dispositif type « Beclojet® » [73]

Cette spécialité, contrairement aux autres aérosols doseurs pressurisés à déclenchement manuel, contient une chambre d'inhalation directement intégrée. Lors de la délivrance de la bouffée, l'aérosol propulsé dans la chambre d'inhalation forme un flux tourbillonnant destiné à améliorer le dépôt des particules au niveau des sites d'action ainsi qu'à diminuer le dépôt oropharyngé. (cf. Annexe 8)

1.1.2) Les solutions buccales par déclenchement manuel sans gaz propulseur

Description :

Ce type de dispositif n'équipe qu'une spécialité qui est le Spiriva Respimat® qui était initialement indiqué dans la BPCO mais qui a obtenu une extension d'indication dans l'asthme pour l'indication : « traitement bronchodilatateur additionnel continu chez des patients adultes asthmatiques traités en continu par une association de corticostéroïdes inhalés ($\geq 800 \mu\text{g}$ de budésonide par jour ou équivalent) et de bêta-2-agonistes de longue durée d'action, et qui ont présenté au cours de l'année précédente une ou plusieurs exacerbations sévères d'asthme. »

Cependant, il n'est pas remboursé par la sécurité sociale dans cette indication.



Figure 7: Illustration du dispositif Respimat® commercialisé dans la spécialité Spiriva Respimat®. [109]

Ce dispositif est équipé d'une cartouche contenant la solution de médicament sans gaz propulseur destinée à être introduite dans le dispositif lui-même. Celui-ci est équipé d'un capuchon, d'un embout buccal, d'un bouton de libération de la dose, d'un cliquet de sécurité, d'un élément de perçage servant à percer la cartouche et d'un indicateur de doses. Le brumisat est émis de manière mécanique au moyen d'un ressort comprimé interne au dispositif, permettant une inhalation indépendante de l'inspiration du patient.

Mode d'emploi du dispositif Respimat® (cf. Annexe 9) :

- Insérer la cartouche :

- Maintenir le capuchon vert (A) fermé et appuyer sur le cliquet de sécurité (E) tout en retirant la base transparente (G).
- Sortir la cartouche (H) de la boîte et pousser l'extrémité la plus étroite de la cartouche dans l'inhalateur jusqu'à ce qu'elle s'enclenche.
- Pousser fermement le fond de la cartouche contre une surface solide afin qu'elle pénètre au maximum dans l'inhalateur puis remettre en place la base transparente (G) et ne plus y toucher.

- Préparation de l'inhalateur pour la première utilisation

- Maintenir l'inhalateur Spiriva Respimat® verticalement, avec le capuchon vert (A) fermé. Tourner la base (G) dans la direction des flèches noires imprimées sur l'étiquette jusqu'à entendre un déclic (un demi-tour).
- Ouvrir le capuchon vert (A) jusqu'à ce qu'il s'ouvre complètement (avec un claquement).
- Diriger l'inhalateur Spiriva Respimat® en direction du sol puis appuyer sur le bouton de libération de la dose (D). Fermer le capuchon vert (A).
- Répéter les étapes 4, 5 et 6 jusqu'à ce qu'un nuage soit visible.
- Puis répéter les étapes 4, 5 et 6 trois autres fois afin d'assurer que l'inhalateur est prêt à être utilisé. L'inhalateur est maintenant prêt à l'emploi. Ces étapes n'affecteront pas le nombre de doses disponibles, l'inhalateur peut alors délivrer 60 doses.

- Utilisation courante :

- Maintenir l'inhalateur en position verticale, avec le capuchon vert (A) fermé, afin d'éviter la libération accidentelle d'une dose. Tourner la base (G) dans la direction des flèches noires imprimées sur l'étiquette jusqu'à entendre un déclic.
- Ouvrir le capuchon vert (A) jusqu'à ce qu'il s'ouvre complètement. Expirer lentement et complètement, puis fermer les lèvres autour de l'extrémité de l'embout buccal sans recouvrir les prises d'air (C).
- Tout en prenant une inspiration lente et profonde par la bouche, appuyer sur le bouton de libération de la dose (D), et continuer d'inspirer lentement aussi longtemps que possible. Retenir sa respiration pendant 10 secondes ou aussi longtemps que possible.
- Fermer le capuchon vert jusqu'à l'utilisation suivante.

Conseils :

- Ne jamais inspirer dans le dispositif.
- Bien attendre une trentaine de secondes entre chaque bouffée.
- Libérer une dose vers le sol si l'inhalateur n'a pas été utilisé depuis plus de 7 jours.
- Il est nécessaire de re-préparer l'inhalateur après non-utilisation de ce dernier depuis une période de 21 jours ou plus en répétant les étapes de la première utilisation.
- Lorsque l'indicateur de doses entre dans la zone rouge, il reste l'équivalent de 7 jours de traitement, soit 14 bouffées.
- La base de l'inhalateur ne peut plus être tournée une fois que celui-ci est vide.
- Jeter l'inhalateur trois mois après sa première utilisation.
- Nettoyer l'inhalateur à l'aide d'un linge ou tissu humide de manière hebdomadaire.
- Ne pas utiliser cet inhalateur en situation de crise.

Avantages :

- Dispositif assez simple d'utilisation, peu encombrant.
- Reproductibilité de la dose, impossibilité d'administrer une dose double.
- Absence de gaz propulseur.
- Emission d'un nuage de principe actif sous forme de brumisat lent et prolongé, permettant un dépôt pulmonaire plus important et reproductible.
- Coordination main-poumon moins limitante qu'avec les aérosols-doseurs, moins de dépôt oropharyngé.
- Dose délivrée indépendante du débit inspiratoire du patient.
- Absence de bronchospasme paradoxal.

Inconvénients :

- Ne convient pas aux situations d'urgence ni de crises.
- Indicateur de doses approximatif.
- Ne convient pas au traitement de première intention.
- Pas de remboursement par la sécurité sociale dans son indication pour l'asthme.
- Nombreux effets indésirables et précautions d'emploi du fait de sa classe pharmacologique.
- Préparation de l'inhalateur fastidieuse lors de la première utilisation.

[108][109]

1.1.3) Les aérosols doseurs par auto-déclenchement

Présentation :

Tout comme les aérosols doseurs à déclenchement manuel, les aérosols auto-déclenchés contiennent une cartouche métallique contenant un principe actif et des tensioactifs en suspension dans un gaz propulseur liquéfié. La seule différence réside dans le fait que la délivrance de la bouffée se fait par le flux inspiratoire. Le redressement d'un levier actionne le dispositif puis la dose est alors libérée dès l'inspiration du patient dans le dispositif. Un flux minimal inspiratoire est requis afin de procéder à l'ouverture d'un clapet permettant d'actionner un mécanisme qui appuie lui-même sur la cartouche et permettant la libération de la dose. La présence de gaz propulseur permet la sensation de prise et la dose délivrée est constante quel que soit le débit inspiratoire, mais entraîne un risque de toux et de bronchospasme.

Spécialités concernées :

Ce type de dispositif concerne les spécialités Ecobec® avec son système Easi-Breathe® ainsi que les spécialités Airomir® et Qvar® avec leur système Autohaler®.

Le système Easi-Breathe® :

Description du système Easi-breathe :

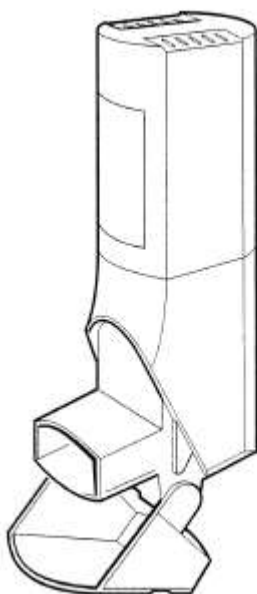


Figure 8: Illustration du dispositif de type Easi-Breathe® [74]

Le système Easibreathe® est équipé d'une cartouche contenant la suspension médicamenteuse et recouverte par le corps du système à proprement parler ainsi qu'un embout buccal par lequel l'inhalation se fait, celui-ci étant recouvert par un capuchon protecteur devant être retiré avant utilisation.

Mode d'emploi du système Easi-breathe (cf. Annexe 10) :

- Pour la première utilisation, il est nécessaire d'ouvrir la partie supérieure de l'appareil et le capuchon de l'embout buccal et presser une seule fois sur la cartouche afin de vérifier le bon fonctionnement du dispositif d'inhalation.
Ensuite, refermer la partie supérieure.
- Agiter l'appareil pour homogénéiser la suspension et basculer le capuchon afin de libérer l'embout buccal.
- Expirer complètement afin de vider entièrement les poumons et introduire l'embout au niveau de l'orifice buccal.
- Inspirer assez fortement puisqu'un flux inspiratoire minimal est nécessaire pour délivrer la bouffée.
- Une fois la bouffée délivrée et l'inspiration maximale obtenue, se retenir de respirer une dizaine de secondes puis expirer.

NB : Une petite chambre d'inhalation nommée Optimiser® peut être fournie avec les spécialités Ecobec® Easi-Breathe® et est adaptable au niveau de l'embout buccal du dispositif. Elle permet de diminuer le risque de survenue d'effets indésirables de type maux de gorge ou enrouement.

Le système Autohaler® :

Description du système Autohaler :



Figure 9: Illustration du dispositif type « Autohaler® ». [80]

Le système Autohaler® est équipé d'une cartouche contenant la suspension médicamenteuse et recouverte par le corps du système à proprement parler. Il est aussi doté d'un embout buccal par lequel l'inhalation se fait, recouvert par un couvercle destiné à le protéger et à être ôté avant utilisation. L'armement du système, nécessaire pour la préparation de la dose à inhaler, se fait grâce au levier situé sur le dessus de l'appareil. Enfin, ce dispositif est aussi muni d'une languette située sur la base de l'appareil servant d'amorce du système lors de la première utilisation.

Mode d'emploi (cf. Annexe 11) :

- Pour la première utilisation ou en cas de non-utilisation dans les deux semaines précédentes :
 - Il est nécessaire d'amorcer le système en libérant deux bouffées grâce à la languette coulissante située à la base du dispositif.
 - Oter le couvercle protégeant l'embout buccal.
 - Soulever le levier en tenant l'appareil bien droit, l'embout buccal étant dirigé vers le bas.
 - Afin de libérer une bouffée, pousser la languette dans le sens indiqué par les flèches.
 - Afin de libérer une deuxième bouffée, rabaisser le levier et réitérer le protocole cité ci-dessus.
- Utilisation courante :
 - Retirer le capuchon par la languette arrière.
 - Armer le système par élévation du levier, un clic sonore doit retentir.
 - Agiter le système de bas en haut afin d'homogénéiser la suspension et expirer profondément afin de vider entièrement les poumons.
 - Placer l'embout dans la bouche puis inspirer profondément et assez fortement pour déclencher le système et délivrer la bouffée.
 - Une fois l'inspiration maximale obtenue, retenir sa respiration pendant une dizaine de secondes et expirer.
 - Refermer le levier si une seule bouffée est nécessaire. Sinon réarmer le levier si une seconde bouffée est nécessaire.
 - Nettoyer avec un chiffon doux.

Conseils :

- Ne pas inspirer dans le dispositif.
- Si une deuxième bouffée est nécessaire, il est conseillé d'attendre 30 secondes au minimum.
- Avec le dispositif Easi-Breathe®, ne pas obstruer la grille d'aération sur le dessus du dispositif lors de la délivrance de la bouffée.

- Le système Easi-Breathe® ne nécessite qu'un bas débit inspiratoire pour obtenir le déclenchement de la prise contrairement au système Autohaler® qui nécessite un flux inspiratoire plus important.
- Un déclic sonore doit retentir pour valider la prise effective de la bouffée. Si tel n'est pas le cas, la bouffée n'a pas été correctement délivrée, il est alors nécessaire de réitérer la prise.
- Ne pas s'arrêter de respirer lors du retentissement du clic sonore.
- Toujours tenir le dispositif de façon verticale.
- Bien se rincer la bouche avec les spécialités Ecobec® et Qvar® contenant des corticoïdes.

Avantages des aérosols doseurs par auto-déclenchement :

- Aucune coordination main-poumon n'est nécessaire.
- Facile à utiliser.
- Meilleur dépôt pulmonaire que les aérosols doseurs par déclenchement manuel.
- L'aérosol doseur est peu encombrant, peu onéreux avec facilité de transport.
- Le gaz propulseur assure une perception de la prise.
- Ils peuvent être utilisés en cas d'urgence modérée.
- Il n'y a pas de risque de délivrance d'une dose trop élevée.

Inconvénients des aérosols doseurs par auto-déclenchement :

- L'impaction pharyngée est inévitable du fait de la taille élevée des particules et de leur grande vitesse de propulsion lors de la délivrance de la bouffée. Il est alors indispensable de se rincer la bouche avec les spécialités contenant des corticoïdes afin d'éviter tout effet indésirable local inhérent à cette classe pharmacologique.
- Aucun branchement sur chambre d'inhalation n'est possible.
- En raison de la présence de gaz propulseur, une toux et un bronchospasme peuvent s'observer.
- Ces systèmes sont uniquement disponibles avec les bêta-2-adrénergiques de courte durée d'action et avec les corticoïdes inhalés.
- Un flux inspiratoire minimal est requis afin de délivrer la bouffée. La capacité à déclencher ces dispositifs resterait un obstacle pour environ 5% des patients.
- Impossibilité d'emporter le dispositif durant un voyage en avion du fait de la présence de gaz propulseur imposant des restrictions en matière de sécurité aérienne.

1.1.4) Les différentes chambres d'inhalation compatibles avec les aérosols doseurs

Présentation et indications :

Une chambre d'inhalation est un récipient en plastique ou en métal raccordé à l'aérosol doseur d'un côté et associée à un masque ou un embout buccal de l'autre. Elle est destinée à supprimer certains problèmes susceptibles d'être rencontrés avec l'utilisation de l'aérosol doseur seul, comme l'inspiration profonde et rapide ou encore et surtout la coordination main-poumon. De ce fait, les chambres d'inhalation sont surtout destinées aux enfants d'âge inférieur à 6 ans et chez les personnes âgées ou encore tout adulte ne maîtrisant pas la coordination main-poumon. Le médicament est propulsé à l'intérieur de la chambre d'inhalation après déclenchement d'une bouffée de l'aérosol doseur et diffuse dans le réservoir. Le patient inhale alors son médicament en respirant normalement à travers l'embout buccal et la chambre se vide en 3 à 5 cycles respiratoires. Une méthode alternative consiste à faire une seule inspiration, lente et profonde à travers la chambre. Un masque de taille adaptée est le plus souvent utilisé chez les moins de 6 ans, contrairement à l'embout buccal qui est plutôt destiné aux patients de plus de 6 ans. Les masques destinés aux nourrissons et enfants de moins de 6 ans doivent être appliqués hermétiquement et doivent couvrir l'ensemble nez-bouche. Ces embouts ou masques se raccordent au niveau d'une valve présente sur la chambre d'inhalation. Lors de l'inspiration, la valve s'ouvre et le médicament en suspension diffuse dans les bronches. Lors de l'expiration, la valve se referme, et la partie de médicament restante reste « emprisonnée » dans le réservoir de la chambre d'inhalation. La totalité du médicament est donc délivrée au niveau des bronches du patient en plusieurs cycles respiratoires.

En moyenne, cinq cycles respiratoires suffisent pour mobiliser la totalité de la bouffée délivrée. Le choix de l'aérosol doseur conditionne celui de la chambre d'inhalation. Il est très important pour le pharmacien d'officine de vérifier la compatibilité entre l'aérosol doseur et la chambre d'inhalation : en principe, toute chambre d'inhalation est compatible avec n'importe quel aérosol doseur excepté la chambre Babyhaler® qui requiert un aérosol doseur commercialisé par le laboratoire GSK. Il n'est pas inutile de rappeler que les chambres d'inhalation sont uniquement compatibles avec les aérosols doseurs à déclenchement manuel et peuvent être utilisées en situation de crise, lorsque le malade a un débit inspiratoire insuffisant pour une bonne inhalation ainsi que pour limiter les effets indésirables inhérents aux corticoïdes inhalés. [28][61][76][81]

Mode d'emploi :

- Toutes les chambres d'inhalation sont compatibles avec tous les aérosols doseurs, sauf Babyhaler qui n'est, elle, compatible qu'avec les aérosols doseurs commercialisés par le laboratoire GSK.
- Enlever le capuchon de l'embout buccal de l'aérosol doseur et de la chambre d'inhalation.
- Agiter l'aérosol doseur.
- Insérer l'embout de l'aérosol doseur dans la chambre d'inhalation.
- Mettre l'embout buccal de la chambre d'inhalation dans la bouche, ou à défaut appliquer hermétiquement le masque facial au niveau du nez et de la bouche.
- Appuyer sur l'aérosol doseur afin de délivrer une seule bouffée.
- Inspirer normalement pendant plusieurs cycles respiratoires, en général 5 cycles respiratoires suffisent afin de mobiliser la totalité de la bouffée délivrée.
- Une autre méthode consiste, comme pour l'utilisation de l'aérosol doseur seul, de procéder à une inspiration unique et profonde suivie d'une apnée d'une dizaine de secondes.

Conseils :

- Ne pas inspirer trop violemment, un sifflement d'air entrant dans la chambre témoignera d'une respiration trop forte ou rapide.
- Délivrer une seule bouffée à la fois. Si une deuxième bouffée est nécessaire, il est conseillé d'attendre au minimum une minute avant de délivrer la deuxième bouffée.
- Une fois la dose libérée dans la chambre, l'inhalation doit se faire immédiatement afin d'éviter le dépôt par sédimentation du médicament dans la chambre d'inhalation.
- S'assurer du bon fonctionnement des valves à chaque cycle respiratoire. Dans le cas contraire, changer les valves si c'est possible, sinon, remplacer la chambre d'inhalation.
- La durée de vie moyenne d'une chambre d'inhalation est de 6 mois.
- Nettoyer le masque à l'eau après chaque utilisation, et nettoyer hebdomadairement la chambre d'inhalation.
- Le nettoyage s'effectue par trempage dans une solution de liquide vaisselle et d'eau tiède pendant une durée de 15 minutes environ. Rincer à l'eau claire et laisser sécher à l'air libre. Ne pas utiliser de chiffon afin de limiter les phénomènes électrostatiques.
- Ne pas rincer les chambres en plastique ou polycarbonate.
- Conserver la chambre dans un endroit sec, à l'abri de la poussière, de la chaleur et du gel.
- Conseiller dès que possible l'utilisation d'embout buccal afin de limiter la perte de médicament au niveau nasal ; pour cela l'enfant doit être capable de maintenir ses lèvres serrées autour de l'embout buccal pendant le temps d'utilisation de la chambre.
- L'utilisation de la chambre d'inhalation ne supprime pas les effets indésirables inhérents aux corticoïdes, il est donc nécessaire de bien se rincer la bouche après utilisation de cette classe pharmacologique.

Avantages :

- Simplicité de délivrance de l'aérosol doseur par suppression de la coordination main-poumon, ce qui est bénéfique pour les nourrissons, jeunes enfants, patients âgés, personnes ne maîtrisant pas cette coordination ou encore les patients en situation de crise.
- Possibilité d'administration par cycle respiratoire normal.
- Diminution de l'impaction oropharyngée grâce à la diminution de la vitesse de sortie des particules d'aérosol du fait de la résistance de l'air donc diminution de la toux réflexe ainsi que des effets indésirables de type raucité de la voix ou de candidose en cas d'utilisation de corticoïdes inhalés. L'allongement de la distance entre le dispositif et l'oropharynx tend aussi à diminuer l'impaction oropharyngée du médicament.
- Diminution de la taille des particules du fait de l'évaporation du gaz propulseur liquéfié, donc amélioration des pénétrations et dépôts médicamenteux au niveau pulmonaire.

Inconvénients :

- Un entretien régulier est nécessaire et primordial pour une bonne efficacité du traitement.
- Les chambres d'inhalation peuvent n'être remboursées qu'en partie par l'assurance maladie, un éventuel dépassement est parfois possible, ce qui représentera un coût pour l'assuré.
- Le masque peut ne pas être fourni avec la chambre d'inhalation.
- Les chambres d'inhalation peuvent être assez encombrantes en fonction de leur volume et leur rigidité et sont la plupart du temps oubliées lors de la prise d'un traitement en dehors du domicile.
- Présence de charges électrostatiques avec certains matériaux de quelques catégories de chambres d'inhalation, retenant une fraction de l'aérosol médicamenteux diffusé et donc non disponible au niveau pulmonaire ce qui est synonyme d'une baisse d'efficacité du système d'inhalation.

Différents types de chambre d'inhalation :

Il existe plusieurs types de chambres d'inhalation qui varient surtout par leur volume et leur matière. C'est le volume qui déterminera le nombre de cycles respiratoires nécessaires afin d'inhaler la totalité de la bouffée délivrée. Le choix du volume de la chambre d'inhalation dépend directement du volume courant du patient. Le volume courant correspond au volume d'air mobilisé au cours d'un cycle inspiratoire normal, c'est-à-dire composé d'une inspiration et d'une expiration normales. Chez l'adulte en période de repos, ce volume courant s'élève en moyenne à 0,5L et il est de 8 à 10 mL/kg chez le nourrisson. Le volume de la chambre d'inhalation doit être égal à 1 à 4 fois le volume courant du patient, ce qui explique pourquoi les chambres d'inhalation les plus petites sont destinées aux sujets les plus jeunes.

Entretien de la chambre d'inhalation :

Le masque devra toujours être nettoyé à l'eau après chaque utilisation ; la chambre quant à elle devra être nettoyée de manière hebdomadaire. Le nettoyage consiste à laisser tremper l'ensemble des différentes pièces environ 15 minutes dans une solution diluée de liquide vaisselle et rincer les différents éléments à l'eau claire puis laisser sécher à l'air libre sans essuyer avec un torchon afin de limiter les phénomènes électrostatiques. En ce qui concerne les chambres en polycarbonate et plastique, on veillera à ne pas rincer du fait de la diminution de l'adhérence du médicament sur les parois par le dépôt de tensioactif. [45]

Tableau 16: Tableau représentant les principales chambres d'inhalation disponibles en France, classées en fonction de leur volume, caractéristiques et compatibilité.

<u>Nom commercial</u>	<u>Caractéristiques</u>	<u>Compatibilité</u>	<u>Disponibilités par tranche d'âge</u>
Able Spacer® 135 mL	-Plastique -Sans latex -Valve intégrée -Transport facile -Signal sonore	Avec tous les aérosols doseurs.	-Masque nourrisson 0-9 mois -Masque pédiatrique 9 mois-6ans -Embout buccal simple pour >6 ans et adultes
Pari Vortex® 193 mL	-Aluminium -Antistatique -Valves anti-retour -Meilleure efficacité	Avec tous les aérosols doseurs.	-Masque jeune enfant < 2 ans -Masque enfant > 2 ans -Masque adulte -Embout buccal simple Les masques pour nourrissons et jeunes enfants sont ludiques
AeroChamber Plus® 150 mL	-Polycarbonate -Sifflet flow signal -Sans latex	Avec tous les aérosols doseurs.	-Masque nourrisson 0 à 18 mois -Masque enfant de 1 à 6 ans -Embout buccal simple pour adultes et enfant > 6 ans
Babyhaler® 350 mL	-Polycarbonate -Chambre allongée -2 valves + jeu de rechange -Constituée de 2 parties	Uniquement avec les spécialités commercialisées par GSK: Ventoline® Flixotide® Bécotide® Seretide® Serevent®	-Masque n°1 : < 3 mois -Masque n°2 : 3 mois à 6 ans Les masques sont en silicone, ce qui diminue le risque de réactions allergiques de contact.

<u>Nom commercial</u>	<u>Caractéristiques</u>	<u>Compatibilité</u>	<u>Disponibilités par tranche d'âges</u>
Tipshaler® 260 mL	-100 % plastique -Forme optimisée + valve conique -Meilleur dépôt pulmonaire. -Meilleure efficacité -Faible volume mort -3 parties -Souple, compactable, facilement transportable	Avec tous les aérosols doseurs.	-Masque 0 à 9 mois -Masque 9 mois à 6 ans -Embout buccal simple pour adultes et enfants > 6 ans
Itinhaler® 325 mL	-100% silicone -Souple, compactable, facilement transportable -Antistatique -Incassable, forte résistance à la chaleur et l'étirement	Avec tous les aérosols doseurs.	-Masque 0 à 9 mois -Masque 9 mois à 6 ans -Embout buccal simple pour adultes et enfants > 6 ans
Pocket Chamber® 110 mL	-Silicone, PVC, plastique antistatiques -Sans latex -Valves anti-reflux -La plus compacte	Avec tous les aérosols doseurs.	-4 masques de tailles différentes et sans latex disponibles

1.2) Les inhalateurs de poudre sèche

1.2.1) Les systèmes d'inhalation de poudre sèche unidoses

Présentation :

Les systèmes d'inhalation de poudre sèche unidoses se différencient des aérosols doseurs par le fait que l'ensemble principe actif et excipient est sous forme de poudre conditionnée dans une gélule destinée à être percée à l'intérieur du dispositif lui-même. De plus, aucun gaz propulseur n'est présent et aucune synchronisation main-poumon n'est nécessaire quant à l'inhalation. L'armement du dispositif se fait en perçant la gélule à l'intérieur du dispositif, puis l'inspiration à travers l'embout buccal amène le principe actif contenu dans la poudre jusqu'aux bronches. Ces dispositifs sont donc auto-déclenchés par un débit inspiratoire suffisant. Une gélule doit être réintroduite à chaque bouffée puisqu'elle ne contient qu'une dose du médicament à administrer. Un débit inspiratoire assez élevé est requis cependant, ce qui n'est pas forcément le cas chez les jeunes enfants ou les patients en crise grave. La dispersion de la poudre est obtenue par l'ajout de l'excipient, le lactose qui joue le rôle de transporteur et d'agent dispersant. Les particules sont alors mises en suspension dans l'air sous l'action du flux inspiratoire du patient. La poudre est alors aspirée au travers d'un mécanisme désagrégeant le principe actif du lactose, comme une sorte de

« grille ». Les particules de lactose, plus grosses que celles du principe actif s'impacteront dans l'embout buccal, la bouche et la gorge du patient, assurant alors une sensation de prise, contrairement aux molécules de principe actif, plus petites qui seront dispersées et pourront traverser les voies respiratoires pour atteindre les poumons. L'étape d'amorçage est primordiale pour assurer la délivrance du médicament. [12][61][79][76]

Dispositifs concernés :

Le système Aerolizer® est l'unique dispositif d'inhalateur de poudre sèche unidose et équipe les spécialités Foradil®, Miflasone® et Miflonil®.

Description du dispositif Aerolizer® :

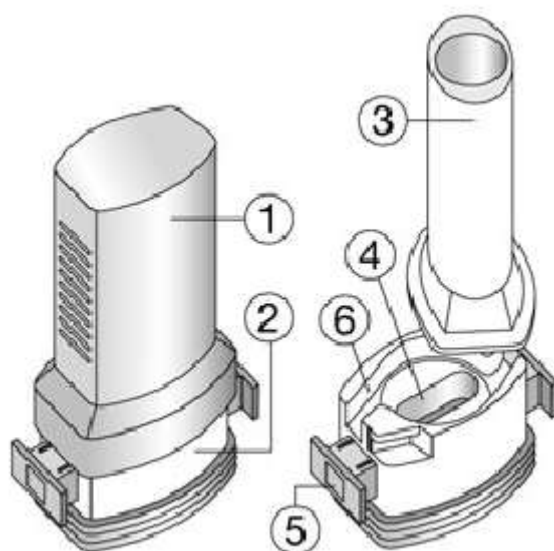


Figure 10: Illustration du dispositif type « Aerolizer® » [93]

Ce dispositif est constitué d'un capuchon (1) protégeant l'embout buccal (3). L'emplacement de la gélule (4) se situe au niveau de la base (2) du système ainsi que de petites ailettes (5) situées sur le côté du dispositif et destinées à percer la gélule à l'aide de deux petites pointes de chaque côté. Le canal permettant le passage d'air est matérialisé par le chiffre n°6.

Mode d'emploi du dispositif Aerolizer® : (cf. Annexe 12) :

- Enlever le capuchon qui recouvre l'embout buccal du dispositif.
- Faire pivoter l'embout buccal afin d'accéder à l'emplacement de la gélule.
- Introduire la gélule dans l'emplacement et refermer l'inhalateur.
- Maintenir l'inhalateur verticalement et appuyer sur les deux boutons presseurs situés sur les 2 côtés de l'appareil, ce qui va permettre de percer la gélule.
- Expirer complètement en dehors du dispositif.

- Mettre l'embout buccal au niveau de la bouche et inspirer au maximum.
- Une fois l'inspiration maximale obtenue, retenir sa respiration une dizaine de secondes.
- Ouvrir le dispositif et jeter la gélule tout en vérifiant qu'elle soit bien vide.

Conseils :

- Il est nécessaire d'inspirer profondément et fortement, de ce fait ce dispositif peut ne pas être adéquat pour des enfants de moins de 6 ans ou pour des patients atteints de crise d'asthme grave.
- Bien insister sur le fait que les gélules sont destinées à être percées et inhaler, ne pas avaler la gélule.
- Inspirer deux fois de suite si nécessaire afin de vider la gélule de son contenu.
- Bien vérifier que la gélule soit vide après utilisation.
- Ne pas introduire la gélule par l'embout buccal.
- Sortir la gélule du blister extemporanément.
- Bien se rincer la bouche après utilisation des spécialités Miflonil® et Miflasone® du fait de la présence de corticoïde.

Avantages :

- La dose est conditionnée de façon unitaire.
- Aucune coordination main-poumon n'est requise.
- Bien vérifier le changement de couleur de la fenêtre afin de vérifier si la dose a bien été enclenchée et si l'inhalation a été correctement effectuée.
- Possibilité d'emporter le dispositif durant un voyage en avion du fait de l'absence de gaz propulseur imposant des restrictions en matière de sécurité aérienne.

Inconvénients :

- Le système peut être complexe d'utilisation pour certaines personnes.
- Il est plus volumineux qu'un système d'inhalation de poudre sèche multi-doses.
- Risque de confusion de voie d'administration à cause de la gélule.
- Un flux inspiratoire assez important est requis afin de délivrer la dose, d'où une forte impaction oropharyngée.
- Plusieurs bouffées sont parfois nécessaires afin de vider entièrement la gélule.
- Une irritation des voies respiratoires peut subvenir après inhalation de la poudre.
- Ce dispositif ne convient pas aux situations d'urgence.
- Le transport de ce dispositif n'est pas évident, puisqu'il faut à la fois transporter le dispositif et la plaquette de gélules.

- Aucun branchement sur chambre d'inhalation n'est possible.

1.2.2) Les systèmes d'inhalation de poudre sèche multi-doses

Présentation :

Tout comme les inhalateurs de poudre sèche mono-dose, les inhalateurs de poudre sèche multi-doses ne contiennent pas de gaz propulseur et sont auto-déclenchés par un flux inspiratoire assez important. En effet, l'inspiration déclenche automatiquement l'administration de la dose après avoir armé de manière appropriée le dispositif en question. Tout comme les dispositifs d'inhalation de poudre sèche mono-dose, aucune synchronisation main-poumon n'est requise afin de délivrer la dose. La poudre contenue dans ces dispositifs est soit en vrac, soit renfermée dans de petites cupules contenant une dose de médicament chacune. Un compteur de doses est associé au dispositif, ce qui permet au patient de savoir la quantité de traitement qu'il lui reste.

Dispositifs concernés :

Il existe plusieurs dispositifs d'inhalation de poudre sèche multi-doses :

- Le système Diskus® utilisé dans les spécialités Flixotide®, Serevent® et Seretide®.
- Le système Novolizer® utilisé dans les spécialités Asmelor®, Novopulmon®, et Ventilastin®.
- Le système Turbuhaler® utilisé dans les spécialités Bricanyl® ; Pulmicort® et Symbicort®.
- Le système Easyhaler® utilisé dans la spécialité Bemedrex®.
- Le système Clickhaler® utilisé dans les spécialités Asmabec®.
- Le système Twisthaler® utilisé dans la spécialité Asmanex®.

1.2.2.1) Le système Diskus® utilisé dans les spécialités Flixotide®, Serevent® et Seretide®.

Description du dispositif type Diskus® :



Figure 11: Illustration du dispositif type « Diskus® ». [94]

Ce dispositif, appelé Diskus® pour sa ressemblance avec un poisson, est composé d'un disque muni d'un repose-pouce destiné à « ouvrir » le système pour laisser place à l'embout buccal. Il est aussi muni d'une gâchette permettant de préparer la dose de médicament à inhaler ainsi qu'un compteur de doses restantes décomptant les doses de médicaments déjà inhalées d'unité en unité. [77][82][76]

Mode d'emploi : (cf. Annexe 13) :

- Tenir le Diskus® d'une main et placer le pouce de l'autre main au niveau du repose-pouce.
- Pousser le levier le plus loin possible jusqu'à entendre un « clic »
- L'embout buccal et l'orifice buccal apparaissent alors.
- Maintenir le dispositif de manière verticale et armer le dispositif avec la gâchette prévue afin de libérer la dose destinée à être administrée. L'orifice buccal laisse alors entrevoir une petite fente par laquelle la poudre sortira après inhalation.
- Vider entièrement ses poumons, mettre l'embout buccal au niveau de la bouche et inspirer profondément à l'intérieur du dispositif.
- Une fois l'inspiration maximale obtenue, retenir sa respiration pendant une dizaine de secondes.
- Refermer le dispositif à l'aide du repose-pouce.

Conseils :

- Ne pas actionner inutilement la gâchette, cela gaspille une dose inutilement.
- Une fois le dispositif armé, ne pas bouger afin de ne pas disperser la poudre.
- Ne pas expirer à l'intérieur de l'embout buccal.
- Ne pas inspirer par le nez.
- Bien se rincer la bouche après utilisation des spécialités Seretide® et Flixotide® du fait de la présence de corticoïdes.
- Le nettoyage du Diskus® se fait avec un chiffon propre et sec.
- Remplacer le dispositif lorsque le compteur de dose affiche « 0 ».
- La dose peut ne pas être ressentie, ce qui ne veut pas dire qu'elle n'a pas été délivrée, il ne faut donc jamais renouveler une prise.

Avantages :

- La technique d'inhalation est très simple.
- Les doses administrées sont toujours identiques puisque chaque dose de médicament est individualisée dans de petites cupules.
- Le système Diskus® est muni d'un compteur de dose décomptée d'unité en unité, ce qui permet de situer sa consommation et de vérifier l'observance. Les cinq dernières doses restantes s'affichent en rouge afin d'alerter le patient.
- La présence de goût sucré rassure le patient qui a réellement une sensation de prise.

- Ce système est adapté à partir de l'âge de 4 ans, puisqu'il ne nécessite pas un flux inspiratoire trop important. La prise est indépendante du flux inspiratoire dès 30L/min.
- Il délivre une dose constante de médicament à chaque administration.
- Aucune coordination main-poumon n'est nécessaire.
- Possibilité d'emporter le dispositif durant un voyage en avion du fait de l'absence de gaz propulseur imposant des restrictions en matière de sécurité aérienne.

Inconvénients :

- Présence de lactose pouvant être contre-indiquée en cas d'intolérance et responsable d'une toux après inhalation pouvant même aller jusqu'au bronchospasme.
- Dispositif assez onéreux et non rechargeable.
- Le flux inspiratoire requis ne convient pas aux situations de crise ni d'urgence.
- Aucune chambre d'inhalation n'est compatible avec ce type de système.
- Impaction oropharyngée.
- Utiliser le Diskus® dans un délai de 2 mois après ouverture.

1.2.2.2) Le système Novolizer® utilisé dans les spécialités Asmelor®, Novopulmon®, et Ventilastin®

Description du dispositif type Novolizer® :

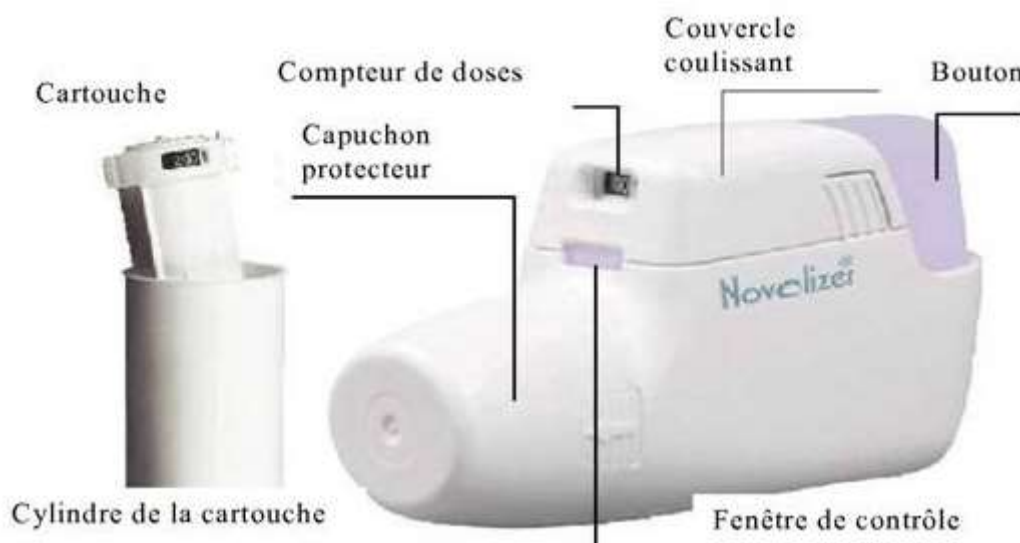


Figure 12: Illustration du dispositif type « Novolizer® ». [95]

Le système Novolizer® est muni d'un capuchon protecteur protégeant l'embout buccal par lequel l'inhalation se fait. Il est aussi doté d'un couvercle coulissant, qui permet, en l'ôtant, de placer une cartouche comprenant les doses de médicaments destinées à être inhalées. La préparation de la dose se fait en appuyant sur le bouton doseur situé à l'arrière du système, ce qui décomptera une unité au niveau du compteur de doses. Une fenêtre de contrôle permettant d'apprécier la bonne préparation de la dose ainsi que la prise effective de la dose est située juste en dessous du compteur de doses. [76][83]

Mode d'emploi (cf. Annexe 14)

- Préparation :

Le système Novolizer® est muni d'un couvercle coulissant, d'un capuchon protecteur, d'une fenêtre de contrôle, d'un bouton et d'un compteur de dose.

Tout d'abord, il convient d'enlever le couvercle coulissant. Pour ce faire, appuyer légèrement sur les surfaces striées situées sur les côtés du couvercle, pousser vers l'avant et le retirer.

Ce dispositif est associé à une cartouche. Retirer alors le film protecteur du boîtier de celle-ci et prendre la cartouche neuve. Cette cartouche possède un code couleur qui devra être le même que celui du bouton doseur.

- Première recharge :

Insérer la cartouche dans le système Novolizer® en orientant le compteur de doses face à l'embout buccal. Veiller à ne pas appuyer sur le bouton doseur pendant l'insertion de la cartouche.

- Rechargement :

Retirer l'ancienne cartouche avant d'insérer la nouvelle en ayant préalablement nettoyé le dispositif.

Replacer le couvercle dans ses guides situés sur les côtés et le pousser de manière horizontale vers le bouton jusqu'à ce qu'il s'insère dans son logement.

- Utilisation :

- Le système est maintenant prêt à l'emploi. Il est possible de laisser la cartouche dans le système jusqu'à ce qu'elle soit vide, jusqu'à 6 mois après ouverture. Veiller à se mettre en position assise ou debout afin que l'efficacité de l'inhalation soit la meilleure.
- Il est impératif de toujours tenir le dispositif Novolizer® de manière horizontale.

- Retirer le capuchon protecteur de l'embout buccal en pressant légèrement sur les côtés en le faisant glisser dans la direction de la flèche.
 - Appuyer ensuite à fond sur le bouton doseur coloré, on doit alors entendre un déclic sonore et la fenêtre de contrôle passe alors du rouge au vert. La couleur verte au niveau de la fenêtre indique que l'inhalateur est prêt à l'emploi et que l'inhalation peut se faire.
 - Relâcher ensuite le bouton coloré.
 - Expirer entièrement en dehors de l'inhalateur.
 - Fermer ensuite les lèvres autour de l'embout buccal et inhaler la poudre par une inspiration rapide et profonde. Un déclic sonore doit alors se faire durant l'inspiration et on doit observer un changement de couleur au niveau de la fenêtre de contrôle qui doit alors passer du vert au rouge. Ce processus indiquera si l'inhalation s'est correctement effectuée. En fin d'inspiration, retenir sa respiration une dizaine de secondes puis respirer normalement.
 - Remplacer le capuchon protecteur sur l'embout buccal une fois l'inhalation terminée.
 - Le chiffre indiqué au niveau de la fenêtre du compteur de doses indique le nombre de doses restantes. Lorsque celui-ci indique « 0 » la cartouche est vide et devra alors être remplacée par une nouvelle cartouche.
- Nettoyage :
 - Nettoyer le dispositif à intervalles réguliers, au minimum à chaque changement de cartouches.
 - Enlever le capuchon protecteur ainsi que l'embout buccal en le faisant légèrement pivoter dans les sens contraire des aiguilles d'une montre.
 - Retourner le dispositif et enlever le bec d'alimentation en le tirant vers l'avant et vers le haut.
 - Tapoter doucement le dispositif pour éliminer les traces de poudre.
 - Nettoyer l'embout buccal, le bec d'alimentation et l'inhalateur avec un linge souple et sec. Ne pas utiliser d'eau ni de détergent.
 - Remontage
 - Après nettoyage, réinsérer le bec d'alimentation en le faisant glisser vers le bas et l'enfoncer dans son logement.
 - Retourner l'inhalateur en position d'utilisation cette fois.
 - Insérer l'embout buccal en positionnant l'onglet dans son logement et tourner dans le sens des aiguilles d'une montre.
 - Remplacer le capuchon protecteur.

Conseils :

- Si aucun déclic sonore ne retentit et que la couleur de la fenêtre reste verte, répéter l'inhalation en répétant la procédure.
- Ne pas forcer pour enlever le couvercle coulissant.
- La durée de conservation d'une nouvelle cartouche après la première utilisation est de 6 mois.

- La durée de conservation du dispositif avant la première utilisation est de 4 ans.
- La durée de conservation du dispositif après la première utilisation est d'un an.
- Bien se rincer la bouche après utilisation de la spécialité Novopulmon® du fait de la présence de corticoïdes.

Avantages :

- Technique très facile d'utilisation.
- Réelle sensation de prise par virement de couleur du rouge au vert et inversement, par sensation de goût sucré après la prise due à la présence de lactose, et auditive par les déclics sonores.
- Présence d'un compteur de doses.
- Impossibilité de surdosage du fait de la délivrance d'une dose unique.
- Aucune coordination main-poumon n'est requise.
- Possibilité d'emporter le dispositif durant un voyage en avion du fait de l'absence de gaz propulseur imposant des restrictions en matière de sécurité aérienne.

Inconvénients :

- La présence de lactose peut constituer une véritable contre-indication pour les personnes intolérantes et peut entraîner une toux réflexe après inhalation.
- Un flux inspiratoire minimal est requis afin de bien délivrer la dose.
- Dispositif plus onéreux que les aérosols doseurs.
- Possibilité de dépôt oropharyngé.
- Aucune chambre d'inhalation n'est compatible avec ce type de système.

1.2.2.3) Le système Turbuhaler® utilisé dans les spécialités Bricanyl® ; Pulmicort® et Symbicort®

Description du dispositif Turbuhaler® :

Le dispositif Turbuhaler® comporte une molette permettant la préparation de la dose à inhaler, un embout buccal par lequel l'inhalation se fait, un compteur de doses décomptant le nombre de doses restantes et un capuchon recouvrant entièrement le dispositif.

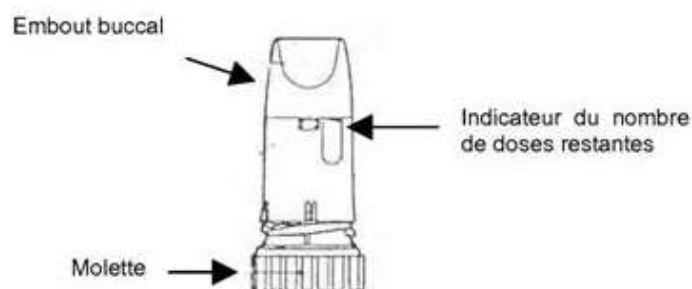


Figure 13: Illustration du dispositif type « Turbuhaler® ». [96]

Mode d'emploi (cf. Annexe 15) :

✓ Première utilisation :

- Lors de la première utilisation, dévisser le capuchon et l'enlever.
- Tenir bien droit le dispositif, la molette rouge devant être située vers le bas.
- Tourner à fond cette molette dans un sens puis dans l'autre, on devra entendre un clic. Répéter cette manipulation une deuxième fois. Le dispositif est alors prêt à l'emploi.

✓ Utilisation courante :

- Afin de prendre sa première dose, enlever le capuchon en le dévissant.
- Tenir bien droit le dispositif, la molette rouge devant être située vers le bas.
- Tourner cette molette dans un sens puis dans l'autre, on devra entendre un clic. La dose chargée est alors prête à être inhalée.
- Expirer entièrement en dehors du dispositif.
- Placer l'embout buccal entre les lèvres, fermer la bouche et procéder à une inspiration profonde.
- Une fois l'inspiration maximale obtenue, retenir sa respiration une dizaine de secondes, et respirer normalement ensuite en dehors du dispositif.
- Si une deuxième bouffée est nécessaire, recommencer la procédure en retournant la molette une fois de plus afin d'armer le dispositif pour la préparation de la deuxième dose.
- Refermer en revissant le capuchon une fois toutes les bouffées délivrées.
- Bien se rincer la bouche si la spécialité contient un corticoïde.

✓ Nettoyage et entretien :

- Nettoyer l'extérieur de l'embout buccal de manière hebdomadaire avec un chiffon propre et sec.
- Ne jamais utiliser le dispositif si l'embout buccal est endommagé.

Conseils :

- Lors de la préparation de la dose, le patient devra tourner la molette. Bien veiller à lui dire que c'est bien la molette qui doit tourner et non l'embout buccal.
- Lors des 20 dernières doses restantes, une marque rouge apparaît en haut de la fenêtre de l'indicateur de doses restantes.
- La fenêtre de l'indicateur entièrement rouge avec le chiffre « 0 » indique que le Turbuhaler® ne contient plus de médicament et qu'il est nécessaire d'en utiliser un neuf. Cependant, il est toujours possible d'actionner la molette et du bruit peut se faire entendre lorsqu'on le remue : il s'agit de la présence de dessicant permettant de protéger le médicament de l'humidité.
- Lorsque le dispositif est armé grâce à la molette, ne pas remuer, retourner ou faire tomber le dispositif.
- Bien se rincer la bouche après utilisation de ces spécialités du fait de la présence de corticoïde.

Avantages :

- La dose de poudre est calibrée, il y a donc toujours administration de la même dose de médicament à chaque bouffée.
- La double manipulation de la molette n'entraîne pas la libération d'une dose double grâce au système anti-double prise.
- Dispositif assez simple d'utilisation.
- Présence d'un indicateur de doses restantes avec une fenêtre de sécurité rouge lors des 20 dernières doses.
- Dépôt broncho-pulmonaire optimal grâce à la libération de microparticules.
- Le flux inspiration requis pour libérer la dose de médicament est relativement faible, aux alentours de 30 L/min, possibilité d'administrer en traitement de secours pour les spécialités Symbicort® 100 et 200.
- Possible sensation de prise grâce à la présence de lactose dans les spécialités Symbicort®.
- Aucune coordination main-poumon n'est requise.
- Possibilité d'emporter le dispositif durant un voyage en avion du fait de l'absence de gaz propulseur imposant des restrictions en matière de sécurité aérienne.

Inconvénients :

- Aucune sensation de prise dans les spécialités Bricanyl® et Pulmicort® du fait de l'absence de lactose.
- La présence de lactose dans Symbicort® constitue une contre-indication aux personnes intolérantes au lactose ou aux protéines de lait et peut entraîner une toux réflexe.
- La double manipulation de la molette entraîne un décomptage de l'indicateur de doses.
- Existence d'un dépôt oropharyngé.

- Aucune chambre d'inhalation n'est adaptable à ce système.
- Dispositif plus onéreux que les aérosols doseurs.
- Possibilité d'emporter le dispositif durant un voyage en avion du fait de l'absence de gaz propulseur imposant des restrictions en matière de sécurité aérienne. [76][77][84]

1.2.2.4) Le système Easyhaler® utilisé dans la spécialité Bemedrex®

Description du dispositif Easyhaler® :

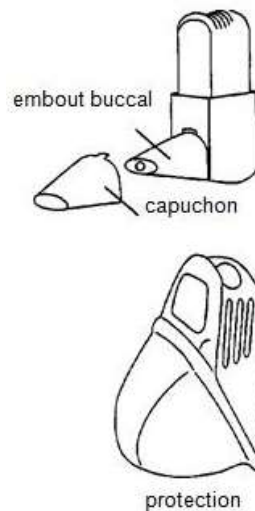


Figure 14: Illustration du dispositif type « Easyhaler® ». [97]

Ce système est équipé d'un capuchon protecteur destiné à protéger le dispositif, d'un embout buccal et d'un bouton presseur déclencheur permettant d'armer le système afin de procéder à l'administration de la dose. Un compteur de doses siège sur le côté du dispositif. L'inhalateur est enveloppé dans un sachet en aluminium et est conditionné avec ou sans étui de protection.

Mode d'emploi (cf. Annexe 16) :

- Lors de la première utilisation, sortir le dispositif de son sachet hermétique.
- L'insérer dans son étui de protection s'il existe.
- Retirer le capuchon protecteur, fermer et remuer le dispositif.
- Ouvrir le dispositif et presser au niveau du bouton déclencheur jusqu'à entendre un déclic.
- Expirer entièrement en dehors du dispositif.

- Serrer les lèvres au niveau de l'embout buccal et inspirer profondément. Une fois l'inspiration maximale obtenue, retenir sa respiration une dizaine de secondes.
- Respirer normalement en dehors du dispositif, nettoyer l'embout buccal avec un chiffon doux et refermer le système.

Conseils :

- Ne pas agiter ou renverser le système une fois qu'il est armé.
- Ne pas souffler dans le système.
- Bien le conserver dans un endroit dénué de toute humidité.
- Bien remettre le capuchon une fois l'inhalation faite.
- Bien se rincer la bouche après utilisation de Bemedrex® du fait de la présence de corticoïde.

Avantages :

- La présence de lactose peut chez certains patients assurer la perception de la prise du fait de son goût sucré.
- Présence d'un compteur de doses indiquant le nombre de doses restantes et décompté de 5 en 5 sur fond rouge pour les 20 dernières doses restantes.
- L'effilage de l'embout buccal évite l'impaction au niveau des dents.
- Aucune coordination main-poumon n'est requise.
- Possibilité d'emporter le dispositif durant un voyage en avion du fait de l'absence de gaz propulseur imposant des restrictions en matière de sécurité aérienne.

Inconvénients :

- Il y a un risque de déclencher une dose de façon inopinée et très facilement.
- Il est impératif d'utiliser le dispositif dans les 6 mois après la première administration.
- La présence de lactose peut constituer une contre-indication pour les patients intolérants au lactose ou aux protéines de lait et peut entraîner une toux réflexe.
- Aucune chambre d'inhalation n'est adaptable à ce système.
- Dispositif plus onéreux que les aérosols doseurs.
- Système non adapté aux situations d'urgence.

1.2.2.5) Le système Clickhaler® utilisé dans les spécialités Asmabec®

Description du système Clickhaler® :

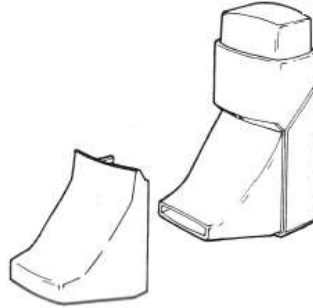


Figure 15: Illustration du dispositif type « Clickhaler® ». [98]

Ce dispositif est équipé d'un capuchon destiné à protéger l'embout buccal démontable. Un bouton presseur est situé sur le dessus du dispositif afin d'armer le système de manière à délivrer la dose de médicament. Il est aussi doté d'un compteur de doses indiquant le nombre de doses restantes avec un signal visuel rouge avertissant des dix dernières doses restantes. La particularité de ce dispositif réside dans l'existence d'une trappe piégeant le résidu éventuel de poudre avant l'administration d'une deuxième dose.

Mode d'emploi (cf. Annexe 17) :

- Tenir le dispositif bien droit entre le pouce, situé à la base du système, et l'index devant être positionné au niveau du bouton poussoir.
- Retirer le capuchon en appuyant sur les deux bords latéraux.
- Secouer l'inhalateur.
- Appuyer fortement sur le bouton presseur et le relâcher, la dose est prête à être délivrée.
- Expirer entièrement en dehors du dispositif, puis positionner les lèvres autour de l'embout buccal.
- Inspirer profondément à l'intérieur du dispositif.
- Une fois l'inspiration maximale obtenue, retenir sa respiration une dizaine de secondes.
- Respirer normalement, remettre le capuchon.

Conseils :

- N'appuyer qu'une seule fois sur le bouton presseur pour ne délivrer qu'une seule dose.
- Bien se rincer la bouche après utilisation d'Asmabec Clickhaler® du fait de la présence de corticoïde.

Avantages :

- Dispositif assez simple d'utilisation.
- L'embout buccal est facilement démontable, ce qui facilite le nettoyage.
- La présence de lactose assure la perception de prise chez certains patients.
- Présence d'une trappe assurant l'absence d'une double prise accidentelle.
- Présence d'un compteur de doses, et avertissement des 10 dernières doses par un signal rouge visuel.
- Très faible débit inspiratoire requis pour obtenir la délivrance de la dose, aux environs de 15 L/min.
- Aucune coordination main-poumon n'est requise.
- Possibilité d'emporter le dispositif durant un voyage en avion du fait de l'absence de gaz propulseur imposant des restrictions en matière de sécurité aérienne.

Inconvénients :

- La présence de lactose contre-indique à elle seule l'utilisation d'Asmabeck® chez les patients intolérants au lactose ou aux protéines de lait et peut entraîner une toux réflexe.
- Dispositif plus onéreux que les systèmes type aérosol-doseur.
- Risque de dépôt oropharyngé.
- Aucune chambre d'inhalation n'est compatible avec ce système.
- Dispositif non adapté aux situations d'urgences.

1.2.2.6) Le système Twisthaler® utilisé dans la spécialité Asmanex®

Description du système Twisthaler® :

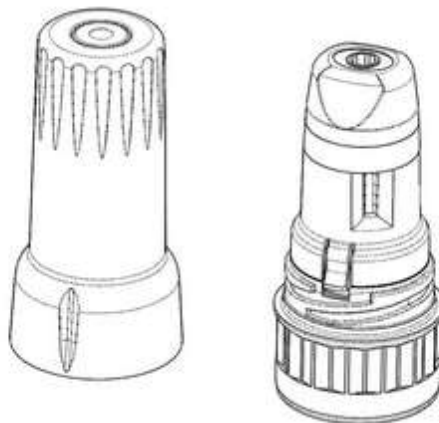


Figure 16: Illustration du dispositif type « Twisthaler® ». [99]

Le système Twisthaler® est équipé d'un capuchon qui recouvre l'embout buccal. Ce capuchon se visse et se dévisse sur la base colorée du système. Il est aussi doté d'un compteur de doses qui décompte le nombre de doses restantes. C'est le vissage du capuchon au niveau de sa base après inhalation qui permet la préparation de la future dose destinée à être administrée. [45][79][85]

Mode d'emploi (cf. Annexe 18) :

- S'assurer avant de retirer le capuchon recouvrant l'embout buccal que le compteur et le pointeur du capuchon soient bien alignés.
- Dévisser le capuchon en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre tout en maintenant l'appareil en position verticale.
- Placer l'embout buccal de l'inhalateur dans la bouche après avoir vidé entièrement ses poumons ; serrer les lèvres autour de l'embout buccal et procéder à une inspiration profonde.
- Une fois l'inspiration maximale obtenue, retenir sa respiration une dizaine de secondes puis retirer l'inhalateur de la bouche.
- Refermer le système en remplaçant le capuchon sur sa base, et ce après chaque inhalation tout en maintenant le dispositif en position verticale.
- La dose suivante est préparée en vissant le capuchon dans le sens des aiguilles d'une montre et en maintenant une légère pression vers le bas jusqu'à entendre un déclic et que le capuchon soit entièrement fermé.
- La flèche du capuchon doit absolument être alignée sur la fenêtre du compteur.

Conseils :

- Bien se rincer la bouche après utilisation du fait de la présence de corticoïde.
- L'affichage digital indique le moment où la dernière dose a été délivrée, l'inhalateur peut alors être jeté après la prise de la dose n° « 01 ».
- Eviter tout contact de l'inhalateur avec l'eau.
- Nettoyer l'embout buccal avec un chiffon propre et sec.
- Ne jamais retourner ou secouer le dispositif.

Avantages :

- Semblable au système Turbuhaler®, mais plus simple d'utilisation.
- La dose est préparée en revissant le capuchon couvrant l'embout buccal, la dose est donc chargée à l'ouverture du dispositif et celui-ci est donc directement prêt à l'emploi.
- Aucune coordination main-poumon n'est requise.
- Possibilité d'emporter le dispositif durant un voyage en avion du fait de l'absence de gaz propulseur imposant des restrictions en matière de sécurité aérienne.

Inconvénients :

- La présence de lactose contre-indique à elle seule l'utilisation d'Asmanex® chez les patients intolérants au lactose ou aux protéines de lait et peut entraîner une toux réflexe.
- Dispositif plus onéreux que les systèmes type aérosol doseur.
- Risque de dépôt oropharyngé.
- Aucune chambre d'inhalation n'est compatible avec ce système.
- Dispositif non adapté aux situations d'urgences.

1.2.2.7) Le système Nexthaler® utilisé dans la spécialité Innovair Nexthaler®

Description du système Nexthaler® : [82] [83]

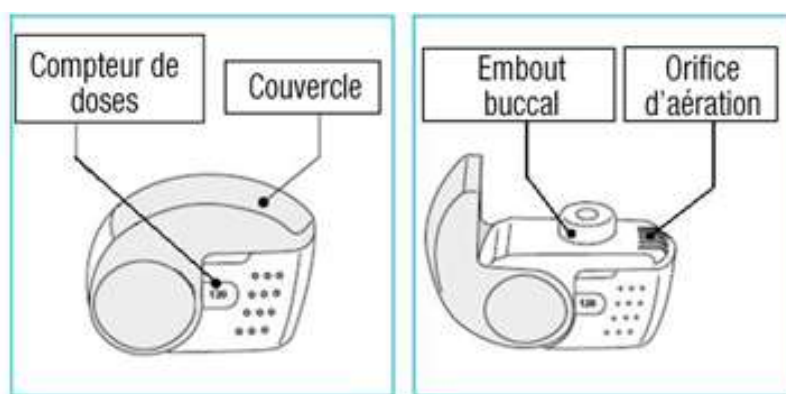


Figure 17: Illustration du dispositif type « Nexthaler® ». [101]

Le dispositif Nexthaler® commercialisé depuis septembre 2014 avec la spécialité Innovair® comporte un couvercle recouvrant l'embout buccal par lequel se fait l'inhalation, ainsi qu'un réservoir contenant le médicament sous forme de poudre, un agent dessiccateur et un compteur de doses décomptant le nombre de doses restantes, gradué de 1 à 120. [86][87]

Mode d'emploi (cf. Annexe 19) :

- Avant la première utilisation, vérifier que le nombre « 120 » s'affiche bien au niveau du compteur de doses ; si tel n'est pas le cas, rapporter le dispositif chez le pharmacien.
- De manière générale, toujours vérifier qu'un nombre compris entre « 0 » et « 120 » s'affiche bien au niveau du compteur de doses. Ne jamais utiliser le dispositif s'il n'affiche rien ou « 0 ».
- Ouvrir entièrement le couvercle en maintenant l'inhalateur en position verticale. L'ouverture du dispositif enclenche la préparation de la dose.
- Se mettre en position debout ou assise pour assurer une inhalation optimale.

- Vider entièrement ses poumons en expirant et amener l'inhalateur à la bouche en plaçant les lèvres autour de l'embout buccal.
- Bien faire attention à ne pas recouvrir l'orifice d'aération et de ne pas inhaler à travers celui-ci.
- Inspirer rapidement et profondément par la bouche et non par le nez.
- Un déclic sonore doit retentir et atteste de l'efficacité de l'inhalation. Si tel n'est pas le cas, répéter l'inhalation.
- Un goût sucré peut être ressenti au moment de la prise, il est dû à la présence de lactose.
- Une fois l'inspiration maximale obtenue, retirer l'inhalateur de la bouche et retenir sa respiration une dizaine de secondes.
- Respirer ensuite normalement en dehors du dispositif.
- Repositionner le dispositif de manière verticale et refermer entièrement le couvercle. Vérifier que le compteur de doses a bien décompté une unité. Le décompte d'unité ne se fait que si la dose a été correctement prise après fermeture du couvercle.
- Si une deuxième bouffée est nécessaire, répéter ces étapes.

Conseils :

- Utiliser le dispositif dans les 6 mois après ouverture du sachet.
- Bien se rincer la bouche après utilisation du fait de la présence de corticoïde.
- Le couvercle de l'inhalateur doit toujours rester fermé, ne l'ouvrir que si une inhalation est nécessaire.
- Ne jamais utiliser le dispositif si « 0 » apparaît au niveau de la fenêtre du compteur de doses.
- Ne jamais inhaler par le nez ni par l'orifice d'aération.
- Le nettoyage n'est, normalement, pas nécessaire.

Avantages:

- Très simple d'utilisation, résumé par « Ouvrir, inhaler, fermer ».
- L'ouverture du couvercle à elle seule suffit à la préparation de la dose.
- Trois systèmes de contrôles sont présents afin de s'assurer de la prise effective de la dose :
 - o Un « clic » sonore retentit pendant l'inhalation.
 - o Perception de prise grâce à la présence de lactose pouvant présenter un goût sucré.
 - o Décompte d'unité en unité par le compteur de doses indiquant le nombre de doses restantes.
- Impossibilité de prendre accidentellement une trop forte dose en une seule inhalation.
- Faible débit inspiratoire requis pour assurer la libération de la dose.
- Reproductibilité de la dose.
- Très bon dépôt broncho-pulmonaire grâce à l'association fixe de particules ultrafines en poudre.
- Aucune coordination main-poumon n'est requise.
- Possibilité d'emporter le dispositif durant un voyage en avion du fait de l'absence de gaz propulseur imposant des restrictions en matière de sécurité aérienne.

Inconvénients :

- Le dispositif Nexthaler® associé à la spécialité Innovair® n'est pas adapté aux situations d'urgences.
- Dispositif plus onéreux que les dispositifs type aérosols doseurs.
- Dispositif associé à une spécialité indiquée uniquement chez les adultes asthmatiques.
- Présence de lactose pouvant contenir de petites quantités de protéines de lait et contre-indiquée chez les personnes intolérantes au lactose et pouvant être responsable d'une toux réflexe après inhalation. [86][87]

1.2.2.8) Le système Ellipta® utilisé dans la spécialité Relvar

Description du système Ellipta® :

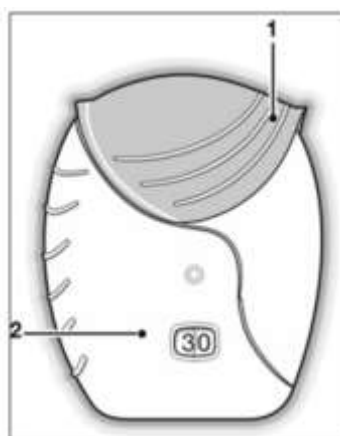


Figure 18: Illustration du dispositif type Ellipta® [104]

Le dispositif Ellipta® commercialisé dans la spécialité Relvar® est doté d'un corps, d'un couvercle recouvrant l'embout buccal par lequel se fait l'inhalation et d'un compteur de doses décomptant jusqu'à 30 unités.

Mode d'emploi (cf. Annexe 20) :

- A chaque ouverture du dispositif, la dose de médicament est préparée à être inhalée et le compteur de doses affiche une dose en moins.
- Avant la première utilisation, vérifier que le compteur de doses indique bien « 30 ». A chaque fois qu'il reste moins de 10 doses la moitié du compteur devient rouge.
- Afin de préparer une dose, ouvrir le couvercle et le faire glisser vers le bas jusqu'à entendre un clic. Le médicament est alors prêt à être inhalé et le compteur de doses affiche alors une dose en moins.
- Eloigner l'inhalateur de la bouche et expirer autant que possible, ne pas expirer dans l'inhalateur. Bien serrer les lèvres autour de l'embout buccal sans bloquer la grille d'aération avec les doigts.
- Prendre ensuite une inspiration longue, profonde et régulière.
- Retirer l'inhalateur de la bouche puis expirer lentement et doucement.

- Fermer ensuite l'inhalateur et bien se rincer la bouche en raison de la présence de corticoïdes.

Conseils :

- Avant la première utilisation, noter sur l'étiquette de l'inhalateur la date de première utilisation, le dispositif doit être jeté après 6 semaines d'utilisation.
- La dose doit être administrée chaque jour au même moment.
- Ne pas prendre de double dose sans avis médical.
- Nettoyer l'embout buccal uniquement avec un chiffon sec.
- Ne pas utiliser Relvar Ellipta® en cas de crise d'asthme.
- Bien se rincer la bouche après utilisation du fait de la présence de corticoïde.
- Le couvercle de l'inhalateur doit toujours rester fermé, ne l'ouvrir que si une inhalation est nécessaire.
- Conserver dans un endroit propre, sec, à l'abri de l'humidité et de la lumière.
- Ne jamais utiliser le dispositif si « 0 » apparaît au niveau de la fenêtre du compteur de doses.
- Ne jamais inhaler par le nez ni par l'orifice d'aération.

Avantages :

- Très simple d'utilisation, résumé par « Ouvrir, inhaler, fermer ».
- L'ouverture du couvercle à elle seule suffit à la préparation de la dose.
- Trois systèmes de contrôles sont présents afin de s'assurer de la prise effective de la dose :
 - o Un « clic » sonore retentit pendant l'inhalation.
 - o Perception de prise grâce à la présence de lactose pouvant présenter un goût sucré. Cependant il est possible que le patient ne ressente aucun goût alors que la prise a été bien faite.
 - o Décompte d'unité en unité par le compteur de doses indiquant le nombre de doses restantes.
- Faible débit inspiratoire requis pour assurer la libération de la dose.
- Reproductibilité de la dose.
- Impossibilité de prendre accidentellement une trop forte dose en une seule inhalation.
- Aucune coordination main-poumon n'est requise.
- Possibilité d'emporter le dispositif durant un voyage en avion du fait de l'absence de gaz propulseur imposant des restrictions en matière de sécurité aérienne.

Inconvénients :

- Le dispositif Ellipta® associé à la spécialité Relvar® n'est pas adapté aux situations d'urgences.
- Dispositif plus onéreux que les dispositifs type aérosols doseurs.

- Si le couvercle est ouvert puis refermé sans inhaler la dose sera perdue.
- Présence de lactose pouvant contenir de petites quantités de protéines de lait et contre-indiquée chez les personnes intolérantes au lactose et pouvant être responsable d'une toux réflexe après inhalation.
- Relvar Ellipta® n'est pas remboursé hors indication BPCO. Il est donc non remboursé dans l'indication de l'asthme. [104]

1.2.2.9) Le système Spiromax® utilisé dans la spécialité DuoResp®

Description du système Spiromax® :



Figure 19: Illustration du dispositif Spiromax®. [106]

Rappelons que ce dispositif associe les mêmes principes actifs qu'on retrouve dans Symbicort Turbuhaler®, aux mêmes dosages pour les spécialités Symbicort® 200 et 400 ; seul le dispositif change.

Il s'agit d'un dispositif prêt à l'emploi, dont l'armement se fait par ouverture du capuchon et qui est auto-déclenché par l'inspiration au même titre que les dispositifs de types aérosol-doseur par auto-déclenchement décrits précédemment. Ce dispositif est muni d'un compteur de doses restantes allant de 0 à 120. Il équipe les spécialités DuoResp® 320/9 µg utilisée dans le traitement de fond de l'asthme persistant et 160/4,5 µg pouvant être à la fois utilisée dans le traitement de fond et à la demande.

Mode d'emploi (cf. Annexe 21) :

- Vérifier que le nombre « 120 » s'affiche bien sur le compteur de doses.
- Inscrive la date d'ouverture sur l'étiquette de l'inhalateur.
- Ne pas agiter l'inhalateur avant utilisation.

- Tenir le dispositif de façon verticale, le capuchon de l'embout buccal devant être orienté vers le bas.
- Ouvrir ce capuchon en le pliant jusqu'au « clic » sonore, la dose de médicament est alors prête à être délivrée et l'inhalateur est prêt à l'emploi.
- Expirer aussi profondément que possible en dehors de l'inhalateur.
- Placer ensuite l'embout buccal autour des lèvres sans boucher les aérations, et inspirer aussi profondément et fortement que possible.
- Une fois l'inhalation maximale obtenue, retenir sa respiration une dizaine de secondes.
- Retirer ensuite l'embout buccal de la bouche.
- Expirer doucement en dehors de l'inhalateur et fermer le capuchon recouvrant l'embout buccal.
- Si une deuxième inhalation est nécessaire, répéter ces étapes une par une et se rincer la bouche ensuite en raison de la présence de corticoïdes.

Conseils :

- Bien noter la date de première utilisation, il est à conserver à une température maximale de 25°C dans une durée limitée à 6 mois.
- Le compteur de doses affiche le nombre d'inhalations restantes en nombres pairs uniquement.
- Les nombres s'affichent en rouge sur fond blanc à partir des dernières doses restantes afin d'avertir l'utilisateur.
- La dose doit être administrée chaque jour au même moment.
- Ne pas prendre de double dose sans avis médical.
- Nettoyer l'embout buccal uniquement avec un chiffon sec.
- Bien se rincer la bouche après utilisation du fait de la présence de corticoïde.
- Le capuchon recouvrant l'embout buccal doit toujours rester fermé puisque son ouverture conditionne la préparation de la dose destinée à être inhalée.
- Conserver dans un endroit propre, sec, à l'abri de l'humidité et de la lumière.
- Ne jamais utiliser le dispositif si « 0 » apparaît au niveau de la fenêtre du compteur de doses.

Avantages :

- Très simple d'utilisation, résumé par « Ouvrir, inhaler, fermer ».
- L'ouverture de l'embout buccal à elle seule suffit à la préparation de la dose.
- Trois systèmes de contrôles sont présents afin de s'assurer de la prise effective de la dose :
 - Un « clic » sonore retentit à l'ouverture de l'embout buccal.

- Perception de prise grâce à la présence de lactose pouvant présenter un goût sucré. Cependant il est possible que le patient ne ressente aucun goût alors que la prise a été bien faite.
- Décompte par nombre pair du compteur de doses indiquant le nombre de doses restantes.
- Faible débit inspiratoire requis pour assurer la libération de la dose.
- Reproductibilité de la dose.
- Impossibilité de prendre accidentellement une trop forte dose en une seule inhalation.
- Très bon dépôt broncho-pulmonaire.
- Aucune coordination main-poumon n'est requise.
- Dispositif pouvant être utilisé en traitement de secours de la crise d'asthme pour la forme 160/4,5 µg.
- Possibilité d'emporter le dispositif durant un voyage en avion du fait de l'absence de gaz propulseur imposant des restrictions en matière de sécurité aérienne.
- Dispositif associant les mêmes principes actifs que Symbicort Turbuhaler® avec un système d'inhalation plus simple.

Inconvénients :

- Dispositif plus onéreux que les dispositifs type aérosols doseurs.
- Duoresp Spiromax® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à Symbicort Turbuhaler® dans la prise en charge de l'asthme persistant.
- Le clic sonore persiste même si le Spiromax® est vide.
- Le compteur de doses continue à soustraire une dose après ouverture et fermeture de l'embout buccal sans que l'inhalation soit faite.
- Présence de lactose pouvant être à l'origine de réactions allergiques chez certains patients car pouvant contenir de petites quantités de protéines de lait ; contre-indiquée chez les personnes intolérantes au lactose et pouvant être responsable d'une toux réflexe après inhalation.

[105][107]

1.3) Choix du dispositif d'inhalation

1.3.1) Ce qu'on attend du dispositif d'inhalation

Caractéristiques de l'aérosol :

L'aérosol produit par le dispositif d'inhalation doit contenir une grande fraction de particules fines afin d'améliorer et d'optimiser le dépôt broncho-pulmonaire.

La génération de l'aérosol produit doit être indépendante de la technique d'utilisation et la libération des particules doit se faire, de manière optimale

à une faible vitesse afin de diminuer la survenue d'impaction oropharyngée. [61][79]

Technique d'utilisation du système d'inhalation :

Dans l'idéal, le dispositif doit être simple d'utilisation, avec une grande capacité de doses ainsi qu'un compteur de doses afin d'aiguiller le patient sur la bonne prise de l'inhalation et sur sa consommation. Enfin, le système doit être compatible avec un grand nombre de principes actifs, être robuste, facilement transportable, avoir un prix raisonnable et être doté d'une innocuité environnementale. [61][79]

Attentes du patient :

Le patient s'attend à ce que le dispositif en question puisse s'utiliser à n'importe quel âge et n'importe quel stade de sa maladie. Il s'attend aussi à ce que le dispositif soit simple d'utilisation, muni d'un compteur de doses, d'une grande capacité et d'indicateur évoquant la bonne prise de l'inhalation. Enfin, les patients sont aussi sensibles à la facilité de transport du dispositif, sa robustesse et son prix. [61][79]

1.3.2) Comment choisir le dispositif d'inhalation ?

Le choix du dispositif pour un patient donné est primordial puisqu'il conditionne à lui seul l'efficacité du traitement et le contrôle de la maladie. Médecin, pharmacien, et patient ont tous trois un rôle à jouer afin d'optimiser au mieux le contrôle de la maladie. L'âge du patient, la molécule à utiliser et le site d'action désiré sont autant de facteurs pouvant conditionner le choix d'un dispositif aux dépens d'un autre.

- Choix selon l'âge du patient :

Les enfants de moins de 8 ans constituent une première catégorie de patients puisque généralement, leur âge ne leur permet pas d'utiliser correctement un aérosol doseur seul sans chambre d'inhalation. En effet, le couple chambre d'inhalation – aérosol doseur constitue le premier mode de traitement à envisager étant donné leur efficacité prouvée dans cette tranche d'âge.

Au-delà de cette tranche d'âge, tout dispositif peut être proposé sous réserve de l'éducation de la technique d'utilisation au patient avec contrôle régulier de sa technique d'inhalation et de ses préférences. [61][79]

- Choix selon la molécule :

Toutes les molécules ayant une AMM dans l'asthme ne sont pas disponibles avec tous les systèmes d'inhalation disponibles sur le marché. Par exemple, le formotérol n'est commercialisé que sous forme de poudre sèche contrairement au salmétérol qui est lui disponible sous forme de

poudre sèche ou encore d'aérosol doseur. De plus, les formes combinant deux principes actifs sont plus rares et nous offrent donc un choix encore plus restreint. Il faut alors trouver le meilleur compromis entre la préférence du patient, sa technique d'inhalation, et la ou les molécules retenues par le médecin.

- Choix selon le site d'action :

En situation de crise : dans ce cas, il est primordial de viser les bronches de gros calibre et utiliser des posologies élevées de bronchodilatateur à courte durée d'action à l'aide d'inhalateurs de poudre sèche ou d'aérosol doseur. L'utilisation de la chambre d'inhalation aurait moins d'effets indésirables cardiaques par rapport à la nébulisation et est beaucoup plus facile à utiliser en ambulatoire. Au contraire, en cas de crise d'asthme grave hypoxémiant, il faudra toujours préférer l'utilisation de nébulisation avec oxygène. [61][79]

En traitement préventif : le choix du dispositif est crucial puisque c'est à ce choix qu'on associe l'efficacité thérapeutique, la survenue et la fréquence des crises ainsi que l'adhésion du patient à son traitement. En effet, le contrôle de l'asthme est directement lié à la performance de la technique d'inhalation. De plus, les effets indésirables sont aussi dispositifs d'inhalation-dépendants : en pédiatrie, une toux sèche est très souvent observée après utilisation de chambre d'inhalation avec corticoïde associé, alors que dysphonie, muguet et enrouement se rencontrent avec tous les systèmes de délivrance. Plus généralement, le pharmacien devra être vigilant quant aux prescriptions associant traitement de crise et de fond : l'homogénéité des systèmes d'inhalation pour ces deux types de traitement devra être, le plus souvent, respectée afin d'optimiser la technique d'inhalation et de diminuer le risque d'erreur technique en cas de crise.

Le choix du dispositif d'inhalation devra être remis en cause à chaque consultation en fonction de la complexe équation « âge et préférence du patient-molécule à utiliser-site à traiter-performance de la technique d'inhalation – contrôle de l'asthme – effets indésirables ». [61][79]

2. L'aérosolthérapie par nébulisation dans l'asthme

2.1) La nébulisation

On entend par nébulisation la création d'une suspension stable de particules solides ou liquides dans un gaz, appelée « aérosol » à partir d'une préparation liquidienne.

L'aérosolthérapie permet de traiter diverses pathologies inhérentes aux voies respiratoires : de la sinusite à la bronchite en passant par les otites ou

encore laryngites. La nébulisation a comme avantage de délivrer de plus importantes quantités de principe actif localement via une inhalation plus douce et profonde avec un minimum d'effort pour le patient. Sa rapidité d'action en fait un atout majeur.

L'aérosolthérapie par nébulisation consiste donc à traiter une maladie respiratoire par diffusion, via une inhalation buccale, nasale, ou les deux à la fois, de fines particules d'une solution ou suspension médicamenteuse. La quantité de médicaments amenée au sein de l'arbre respiratoire dépend de la taille de ces particules et en particulier de leur diamètre aérodynamique massique médian appelé « DAMM ». Ce DAMM est conditionné par le système de nébulisation utilisé et le produit à nébuliser. Pour qu'un aérosol atteigne convenablement l'arbre bronchique, les gouttelettes devront avoir un DAMM voisin de 2 à 6 μm pour les bronches et de 0,5 à 3 μm pour les bronchioles et alvéoles. L'aérosolthérapie par nébulisation permet donc un dépôt pulmonaire plus profond que n'importe quel aérosol-doseur. [88][89][90][92]

L'intérêt de l'aérosolthérapie par nébulisation est triple :

- Elle permet d'administrer le médicament directement sur l'organe à traiter avec une meilleure maîtrise des doses administrées.
- Elle permet de diminuer les effets indésirables et le passage systémique.
- Elle permet d'atteindre des zones difficiles d'accès sans demander d'effort au patient. [88][89][90][92]

2.2) Les différents systèmes de nébulisation et comparaison

Le nébuliseur correspond au dispositif médical conçu afin de convertir une suspension ou solution médicamenteuse en aérosol créant alors un brouillard de particules médicamenteuses et destiné à être inhalé directement par le patient.

Un système de nébulisation complet comprend un générateur, le nébuliseur lui-même comportant une cuve destinée à recevoir la suspension médicamenteuse et un interface-patient.

Une tubulure relie, quant à elle, le nébuliseur au générateur ; la solution ou suspension médicamenteuse est alors directement versée dans la cuve du nébuliseur, qui est lui-même raccordé au patient par l'intermédiaire de l'interface qui peut être un embout buccal, un masque bucco-nasal, un embout narinaire ou un raccord trachéal selon les cas. Il existe trois types de générateurs d'aérosols que l'on va détailler ci-après. [89][91][92]

2.2.1) Les générateurs pneumatiques

La préparation médicamenteuse est nébulisée par effet Venturi, c'est-à-dire qu'elle est nébulisée sous l'action d'un gaz comprimé puis aspirée par un gicleur sur lequel arrive le gaz sous pression qui va ensuite la disperser sous forme de petites gouttelettes. Ce gaz propulseur peut être stocké sous pression ou produit directement par un compresseur et peut être de l'air comprimé ou de l'oxygène pour les cas d'asthme aigu grave avec patient hypoxique. La taille des particules est directement dépendante de la cuve de nébulisation et de la vitesse du gaz dans le gicleur. Ils sont adaptés à tous les médicaments, cependant, le volume minimal de remplissage de la cuve est de 4 mL. Les particules les plus fines sortent du nébuliseur et seront transportées par le courant d'air provenant directement de la source de pression puis seront inhalées par le patient tandis que les plus grosses seront recyclées dans le réservoir du nébuliseur. Le principe de nébulisation des nébuliseurs pneumatiques est détaillé dans la figure suivante.

Avec ce type de nébuliseur, il persiste un volume résiduel en fin de nébulisation avec un certain pourcentage de perte de médicament lors de l'expiration.

Leur inconvénient majeur est qu'ils sont encombrants et bruyants.

Cependant, il existe plusieurs variétés de nébuliseurs pneumatiques. En effet, certains générateurs pneumatiques, les plus récents, peuvent être à effet Venturi actif, c'est-à-dire qu'ils permettent d'augmenter le débit de l'aérosol lors de l'inspiration par pénétration d'un flux d'air additionnel dans la cuve même du nébuliseur. L'air expiré ne pénètre généralement pas dans le nébuliseur et est dévié à l'aide de « chicanes » ou de « valves » expiratoires afin de diminuer les pertes d'aérosol. Le principal avantage de ces nébuliseurs pneumatiques dits à « Venturi actif » est de diminuer de ce fait la durée de nébulisation.

D'autres sont dits « intermittents », du fait qu'ils contrôlent la production d'aérosol.

En effet, ils ont la particularité de générer l'aérosol uniquement pendant la phase inspiratoire et s'arrêtent lors de la phase expiratoire afin de réduire la perte d'aérosol durant cette même phase.

D'autres encore sont dits « adaptatifs » puisqu'ils calculent le moment idéal de délivrance du produit pendant la première moitié d'inspiration du patient lors de ses premiers cycles respiratoires. [88][89][90][92]

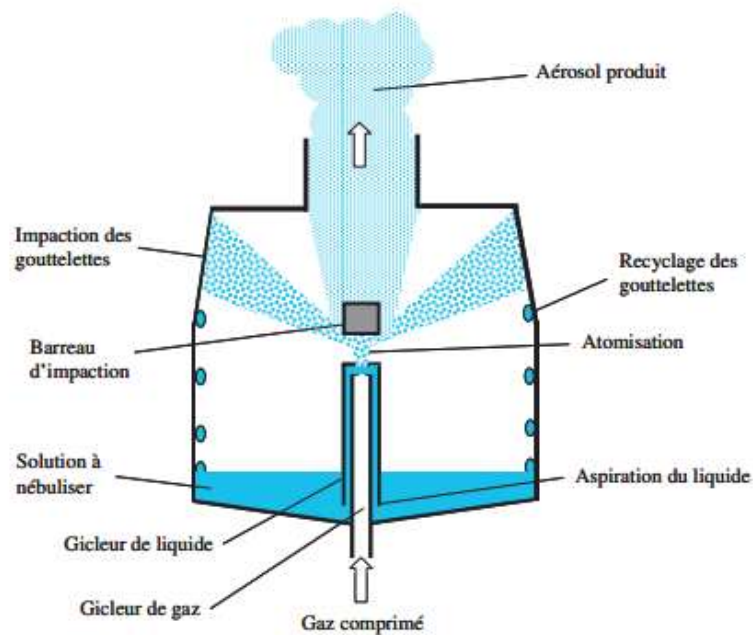


Figure 20: Principe de nébulisation d'un nébuliseur pneumatique. [89]

2.2.2) Les générateurs ultrasoniques

Avec ce type de nébuliseur, la préparation médicamenteuse est nébulisée par vibration d'un quartz piézo-électrique à haute fréquence générant des ultrasons. Ces ultrasons peuvent être directement transmis au liquide à nébuliser, soit indirectement par l'intermédiaire d'une cuve remplie d'eau comme c'est le cas avec les modèles les plus récents. Il va donc y avoir une formation de bulles de gaz en surface qui vont imploser pour entraîner la formation de fines particules. Ces générateurs peuvent être à simple, ou double cuve et munis d'un réglage de la puissance de nébulisation. La taille des particules avec ce type de nébuliseur dépend essentiellement de la fréquence de vibration du quartz. Ces appareils génèrent une plus grande partie de particules de taille inférieure à 5 μm par rapport aux générateurs pneumatiques, ce qui permet une pénétration plus profonde de ces particules dans l'arbre respiratoire. Ce type de nébuliseur n'est adapté qu'aux solutions aqueuses et sont donc inutilisables avec des produits sous forme de suspension comme les corticoïdes inhalés, les produits visqueux, huileux, thermolabiles et les mélanges par formation de précipités. Ils ont l'avantage d'être silencieux mais l'inconvénient d'être encombrants. A ce jour, ils ne sont quasiment plus utilisés. Leur principe de nébulisation est illustré dans la figure ci-après. [88][89][90][92]

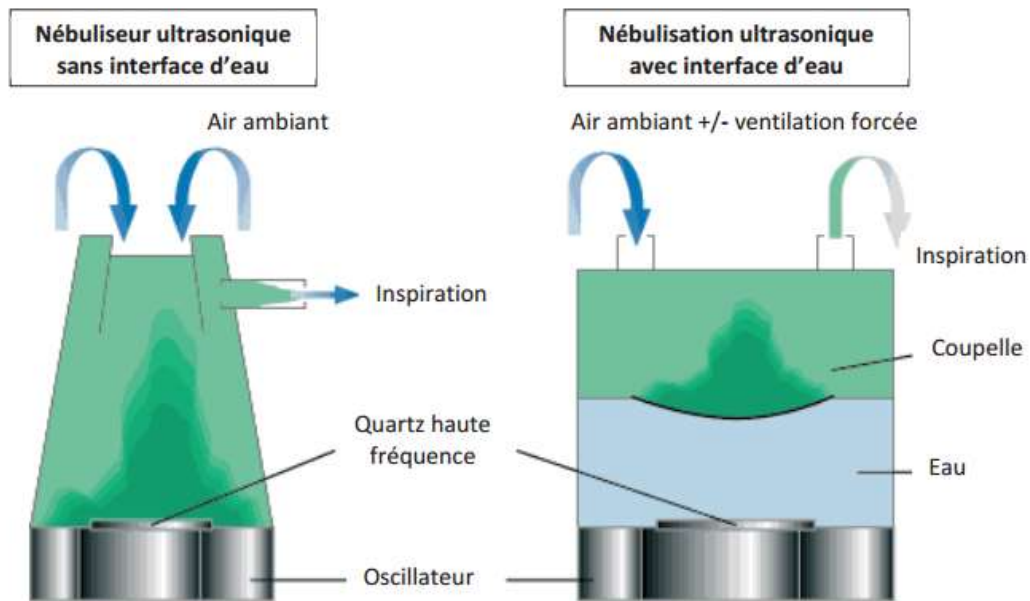


Figure 21: Principe de nébulisation des nébuliseurs ultrasoniques avec et sans interface d'eau. [89]

2.2.3) Les générateurs à tamis vibrant, dits aussi à membrane

Avec ce type de nébuliseur, la préparation médicamenteuse est nébulisée sous l'effet de vibrations à haute fréquence d'un élément piézo-électrique entourant un tamis percé de micro-orifices. La solution médicamenteuse est alors projetée à travers ces micro-orifices favorisant alors la formation d'aérosol calibré en fonction de leur taille. La durée des séances et les volumes à nébuliser sont considérablement diminués avec ce type de nébuliseur qui ne nécessite aucune dilution la plupart du temps. Bien que beaucoup plus onéreux que les autres systèmes du fait de leur conception électronique, ils sont peu encombrants, silencieux et peuvent être dotés d'une batterie ce qui les rend autonomes. Ils ont néanmoins le net inconvénient de suivre des procédures strictes de maintenance, nettoyage et désinfection après chaque utilisation afin de limiter les risques de colmatages des micro-orifices par accumulation de résidus secs de médicament et limiter la colonisation d'agents infectieux. Ils sont très peu utilisés dans le cadre de l'asthme puisqu'ils n'ouvrent droit au remboursement que pour les patients atteints de mucoviscidose uniquement. [88][89][90][92].

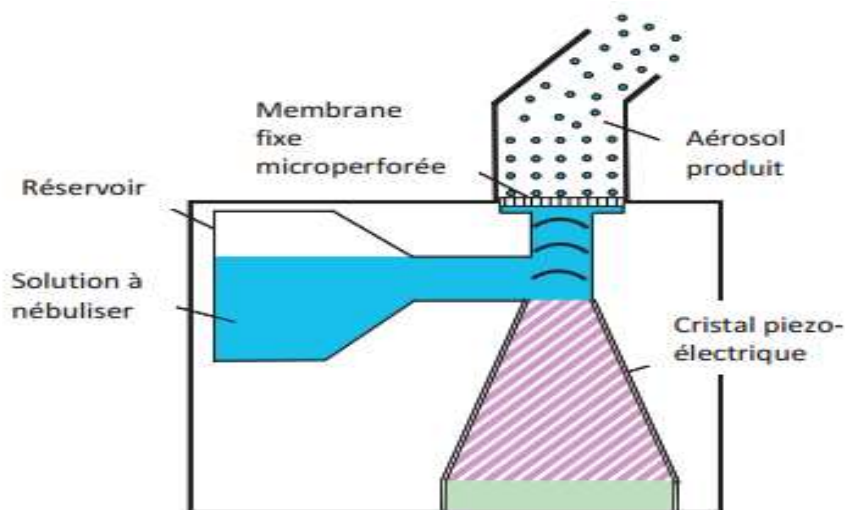


Figure 22: Principe de nébulisation des nébuliseurs à tamis, dits encore à membrane. [89]

2.3) Choix du système de nébulisation

Le choix du système de nébulisation repose sur :

- L'existence de recommandations concernant la forme galénique à nébuliser, certains médicaments ayant une AMM sont associés à un ou plusieurs nébuliseurs agréés par le laboratoire pharmaceutique les commercialisant.
- Le site de déposition souhaité, il est primordial de choisir le nébuliseur susceptible de nébuliser des particules de taille adaptée au site à traiter.
- Les caractéristiques physiques et chimiques du médicament ; en effet, les nébuliseurs ultrasoniques ne peuvent être utilisés qu'avec des solutions aqueuses. Les mélanges seront préférés avec les systèmes pneumatiques.
- Le volume à nébuliser : préférer les nébuliseurs ultrasoniques pour des volumes à nébuliser supérieurs ou égaux à 6 mL. La séance de nébulisation ne doit jamais excéder 10 minutes chez l'enfant et 20 minutes chez l'adulte, sauf dans des cas particuliers.
- Le patient et sa capacité d'adaptation au système de nébulisation.
- La pathologie à traiter ainsi que certains critères écologiques et économiques liés au système lui-même ou au médicament. [91][92]

Tableau 17: Tableau comparatif des différents types de systèmes de nébulisation. [102]

Type de nébuliseur	Pneumatique	Ultrasonique	A membrane
Site d'action	Tout usage	ORL ou bronches (par réglage)	Bronches
Volume à nébuliser	≤ 12 mL	Jusqu'à 1000 mL	5 mL
Débit de l'aérosol	≤ 0,5 mL/min	Jusqu'à 5 mL/min	≤ 0,5 mL/min
Volume résiduel	≈ 1 mL	Entre 1 et 2 mL	< 1 mL
Durée de la séance à volume équivalent	↗	↘	↘
Compatibilité médicamenteuse	Tout produit	Pas de suspension. Pas de produit huileux. Pas de molécule thermosensible (corticoïdes) Pas de mélange.	Tout produit
Niveau sonore	Elevée	Silencieux	Silencieux
Robustesse	+++		Aucun recul
Nettoyage / désinfection	Facile	Délicat	Problématique
Prix d'achat	Modique	Variable suivant les modèles	Conséquent
Utilisation préférentielle	Nébulisation médicamenteuse	Usage personnel à domicile Humidification +++	Exclusivement individuel à domicile

2.4) Choix de l'interface patient

L'interface-patient correspond à la partie du circuit de délivrance de l'aérosol directement en contact avec le patient et a un rôle prépondérant dans le lieu de dépôt des particules inhalées.

Cet interface-patient peut être de trois types, il peut s'agir :

- D'un embout buccal recommandé dans toute pathologie respiratoire basse chez l'adulte et le grand enfant. Il a l'avantage de diminuer fortement les pertes médicamenteuses au niveau nasal.
- D'un masque bucco-nasal réservé au traitement des affections ORL, des pathologies respiratoires hautes chez le petit enfant pour qui l'utilisation de l'embout buccal n'est pas possible ou en cas de crise d'asthme sévère.
- D'embouts nasaux réservés au traitement des affections ORL comme otite, rhinite et sinusite.
- D'un raccord trachéal en cas de patient trachéotomisé en service de réanimation par exemple.

- Pour les indications bronchiques et pulmonaires, comme dans l'asthme, on utilisera toujours un embout buccal, sauf indication contraire ou en cas de contrainte. Les masques buccaux-nasaux ne devront être utilisés que pour les affections broncho-pulmonaires chez le petit enfant et ce uniquement si l'embout buccal n'est pas supporté ni efficace chez ce dernier. Il conviendra alors de bien appliquer le masque contre le visage de l'enfant et de manière hermétique. [90][92]

2.5) Les produits nébulisés et les médicaments ayant l'AMM dans l'asthme

Les produits pouvant être nébulisés peuvent être :

- Des médicaments ayant l'AMM dans cette voie d'administration.
- Un produit reconnu efficace par cette voie d'administration que son action soit purement pharmacologique ou physique comme c'est le cas du sérum physiologique isotonique.

Seuls quelques médicaments ont l'AMM pour la voie nébulisée dont la plupart sont disponibles en officine de ville. Cependant, même si certains sont disponibles à l'aide d'une prescription d'un médecin généraliste, d'autres requièrent une prescription réservée à certains spécialistes ou sont à prescription initiale hospitalière avec renouvellement possible par le médecin généraliste. [61]

Lors de la prescription d'un mélange de deux spécialités ou plus, il est impératif pour le pharmacien de s'assurer que l'association prescrite est bien nébulisable. Il est aussi primordial pour le pharmacien de respecter l'association compresseur – nébuliseur-médicament et de choisir le bon interface-patient en fonction du site à traiter et du profil du patient sans négliger l'éducation thérapeutique. [61][91][92]

Les principaux mélanges à éviter sont les suivants :

- Antibiotiques et corticoïdes.
- Antibiotiques appartenant à la famille des Aminosides et tout autre médicament.
- Acétylcystéine (fluidifiant) et antibiotiques.
- Acétylcystéine (fluidifiant) et corticoïdes.
- De manière générale les mélanges validés entre eux dans l'asthme sont :
 - Atrovent® ; Ventoline® ou Terbutaline® et Pulmicort® [88] [89] [90] [92]

Tableau 18: Tableau récapitulatif des médicaments possédant une AMM pour la nébulisation dans l'asthme en fonction de leur classe, leur forme, leur dosage, leur indication, et leur possibilité de mélange. [103]

NOM DU PRODUIT & PRINCIPE ACTIF	PRÉSENTATION & DOSAGE	CLASSE THÉRAPEUTIQUE	DÉLIVRANCE / PRESCRIPTION	INDICATIONS	DILUTION	TYPE D'APPAREIL PRÉCONISÉ	MÉLANGE POSSIBLE AVEC
ATROVENT* (Bromure d'Ipratropium)	Solution pour nébulisation unidoses adulte : 0,50 mg/1 ou 2 ml unidoses enfant : 0,25 mg/1 ou 2 ml	Bronchodilatateurs	Officinale / Médecins spécialistes en pneumologie et pédiatrie	- Adulte : traitement des asthmes aigus graves et poussées de broncho-pneumopathie chronique obstructive, en association avec un β^2mimétique d'action rapide. - Enfant : traitement symptomatique des asthmes aigus graves en association avec un β^2mimétique d'action rapide.	à 4 à 5 ml avec du sérum physi.	Pneumatique ou Ultrasonique	Bricanyl Pulmicort Ventoline
BRICANYL* (Terbutaline sulfate)	Solution pour nébulisation unidoses de 5 mg/2 ml	Bronchodilatateurs	Officinale / Médecins spécialistes en pneumologie et pédiatrie	Traitement symptomatique des asthmes aigus graves et des poussées aiguës de broncho-pneumopathie chronique obstructive chez l'adulte.	à 4 à 5 ml avec du sérum physi.	Pneumatique ou Ultrasonique	Atrovent Pulmicort
VENTOLINE* (Salbutamol)	Solution pour nébulisation unidoses de 1,25 mg/2,5 ml unidoses de 2,5 mg/2,5 ml unidoses de 5 mg/2,5 ml flacon de 10 ml (5 mg/ml)	Bronchodilatateurs	Officinale / Médecins spécialistes en pneumologie et pédiatrie	Traitement symptomatique des asthmes aigus graves et des poussées aiguës de broncho-pneumopathie chronique obstructive chez l'adulte.	à 4 à 5 ml avec du sérum physi.	Pneumatique ou Ultrasonique	Atrovent Pulmicort
BÉCLOSPIN* (Béclométasone dipropionate)	Solution pour nébulisation 400 μ g/1 ml 800 μ g/2 ml	Anti-inflammatoire	Officinale / Médecins spécialistes en pneumologie et pédiatrie	Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant sévère de l'enfant.	à 4 à 5 ml avec du sérum physi.	Pas d'ultra-sonique	Pas de mélange valide
PULMICORT* (Budésonide)	Suspension pour nébulisation unidoses de 0,5 mg/2 ml unidoses de 1 mg/2 ml	Anti-inflammatoire	Officinale / Tout prescripteur	Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant sévère de l'enfant.	Possible avec du sérum physi.	Pneumatique	Atrovent Bricanyl Ventoline
LOMUDAL* (Cromogliclate de sodium)	Solution pour nébulisation ampoule de 20 mg/2 ml	Anti-inflammatoire	Officinale / Tout prescripteur	- Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant léger de l'enfant. - Prévention de l'asthme d'effort.	Possible avec du sérum physi.	Pneumatique ou Ultrasonique	Pas de mélange valide

Il y a donc seulement 6 molécules ayant une AMM pour une utilisation par voie nébulisée dans l'asthme ; leur caractéristiques sont regroupées dans le tableau ci-avant. Toutes sont sous formes d'unidoses stériles et doivent être jetées directement après utilisation.

Elles doivent être utilisées extemporanément et ne doivent jamais être préparées à l'avance. [88][89][90][92]

2.6) Conseils pour une séance de nébulisation efficace

Afin de garantir une séance de nébulisation optimale, quelques conseils doivent être donnés au patient :

- Lui suggérer de ne pas fumer dans les deux heures précédant la séance par risque de baisse d'efficacité du médicament.
- La séance devrait se dérouler dans une pièce bien aérée sans tabac ni poussières.

- Bien vérifier l'émission d'un « brouillard » en début de séance. Si tel n'est pas le cas, vérifier les tubulures, le volume, ainsi que l'aspect du médicament à nébuliser.
- La séance de nébulisation ne devra jamais excéder 10 minutes chez l'enfant et 20 minutes chez l'adulte sauf indication contraire du prescripteur.
- Jeter et ne jamais réutiliser l'excédent de médicament susceptible de rester dans la cuve du nébuliseur en fin de séance.
- Les conditionnements unidoses sont destinés à une seule séance de nébulisation quelle que soit leur contenance, il n'est donc pas question de réutiliser un mélange préalablement préparé. Retenir la phrase « une séance – une unidose ».
- En cas d'utilisation d'un masque, toujours respirer par la bouche.
- Toujours utiliser des solutions stériles.
- En cas de doute, toujours nébuliser un seul médicament à la fois afin de limiter le risque d'incompatibilité entre deux médicaments destinés à cette même voie. [88][89][90][92]

2.7) Déroulement d'une bonne réalisation de séance de nébulisation

Au même titre que pour l'utilisation de tout autre système d'inhalation, une bonne séance de nébulisation est primordiale afin de garantir son efficacité, nous ne détaillerons ici que le mode d'emploi des nébuliseurs pneumatiques, largement plus utilisés que leurs concurrents ultrasoniques ou à tamis dans la maladie asthmatique :

- Avant la séance de nébulisation, il est nécessaire de se laver les mains à l'eau savonneuse pour garantir une bonne hygiène.
- Assembler le tuyau, la cuve du nébuliseur et l'embout buccal ou à défaut le masque bucco-facial.
- Retirer ensuite le couvercle du nébuliseur et y ajouter la solution médicamenteuse prescrite ainsi que du sérum physiologique si cela est nécessaire et refermer le couvercle du nébuliseur. Il est impératif de ne pas dépasser le volume recommandé par le fabricant.
- Connecter la source d'énergie.
- Placer l'embout buccal dans la bouche et le tenir avec les dents en refermant les lèvres autour de celui-ci ou à défaut placer le masque sur la face en ajustant sa position afin de bien couvrir l'ensemble nez-bouche.
- En ce qui concerne la position du malade pendant la séance, on conseillera à ce dernier de se placer assis, le dos droit, les épaules relâchées avec le cou non fléchi vers l'avant.

- Procéder à des inspirations et expirations profondes avec une pause respiratoire en fin d'inspiration pour garantir un dépôt plus profond de l'aérosol avant l'expiration, jusqu'à ce que la production d'aérosol, par formation de « nuage » cesse, ou, à défaut, au terme de la durée prescrite.
- Si une interruption de la séance de nébulisation doit avoir lieu, il est nécessaire d'éteindre le compresseur afin de limiter les pertes d'aérosol.
- En fin de séance, retirer l'embout buccal, ou, à défaut, le masque facial. Bien se rincer et se sécher la bouche d'autant plus que des corticoïdes auront été utilisés.
- Démonter et nettoyer le nébuliseur et l'interface en suivant les instructions du fabricant.

Il est impératif pour tout pharmacien de connaître les instructions d'utilisation des nébuliseurs qu'il délivre afin d'en garantir l'enseignement à ses patients. [88][89][90][92]

2.8) Avantages et inconvénients des nébuliseurs par rapport aux autres systèmes d'inhalation

Les nébuliseurs, outre le fait d'être une alternative aux autres systèmes d'inhalation utilisés dans l'asthme, ont plusieurs avantages et inconvénients.

Avantages :

- Ils n'ont pas de limite d'âge, ils peuvent tous être utilisés quel que soit l'âge du patient.
- Aucune coordination main-poumon n'est nécessaire.
- Ils sont adaptés aux situations d'urgence et ne demandent aucun effort inspiratoire de la part du patient.
- Ils s'imposent dans tous les cas de non coopération d'un patient, enfants en bas âge ou personnes âgées.
- Ils ont la possibilité d'administration de médicaments non disponibles avec les systèmes aérosol-doseur.
- Ils n'utilisent pas de gaz propulseur.
- Les nébuliseurs à tamis sont portables et peuvent fonctionner sur batterie.
- Les nébuliseurs pneumatiques dosimétriques administrent une dose calibrée d'aérosol lors de la phase d'inhalation.

Inconvénients :

- La durée de nébulisation peut être longue, elle est en tout cas plus longue que l'administration d'une bouffée d'aérosol doseur par exemple.
- Les suspensions médicamenteuses sont moins bien nébulisées.
- Il y a de nombreuses performances significativement variables entre les systèmes utilisés concernant la granulométrie et la dose de médicament produite.
- Les procédures de nettoyage et d'hygiène sont draconiennes doivent être respectées par risque de contamination bactérienne.
- La fraction d'aérosol exhalée constitue une perte de médicament, pouvant contaminer l'air et le personnel ambiants.
- Les nébuliseurs pneumatiques nécessitent une source d'énergie extérieure (compresseur ou bouteille d'air).
- Un volume minimal de 1 à 2 mL est requis pour les nébuliseurs.
- Les nébuliseurs à tamis sont très onéreux.
- Les nébuliseurs pneumatiques sont bruyants et difficiles à transporter.
- Le volume résiduel, correspondant aux gouttelettes impactées ou piégées dans le système, ainsi que la perte au niveau des voies aériennes supérieures, les pertes expiratoires, le métabolisme de l'épuration muco-ciliaire et l'absorption systémique sont autant de facteurs limitants de la déposition de la dose à administrer au niveau des sites souhaités, on estime qu'environ seule 10 % de la dose de charge parvient au niveau des récepteurs. [89][91][92]

CONCLUSION

Comme on l'a vu, l'asthme est une pathologie très complexe, à l'image de sa physiopathologie, de la diversité des acteurs intervenant, des différentes étiologies et du large panel de thérapeutiques lui étant associés tout comme la diversité des dispositifs d'inhalation pouvant être utilisés pour la traiter.

Lors de la délivrance, il est primordial pour le pharmacien d'officine de bien connaître cette pathologie, ses différents traitements ainsi que leur modalité de prise, puisqu'elle représente une vraie priorité de santé publique du fait de son coût onéreux vis-à-vis des dépenses de santé. Le taux de décès lié à l'asthme reste encore élevé même si il tend à diminuer depuis quelques années. Meilleure sera la prise en charge globale de la maladie, meilleure sera la qualité de vie des patients asthmatiques et plus le taux de décès diminuera ; c'est la raison pour laquelle l'asthme est une des priorités de l'assurance maladie qui est à l'origine de la mise en place du dispositif d'accompagnement au service des patients sous forme d'entretiens dans les officines.

Sur le terrain, le pharmacien d'officine a un rôle primordial à jouer puisqu'il conseille et documente le patient sur sa maladie, insiste sur l'importance de l'observance, notamment du traitement de fond, il enseigne également les différentes techniques d'inhalation propres à chaque inhalateur et assure le suivi du patient tout en étant un intermédiaire entre le médecin et le patient. Il doit aussi responsabiliser le patient asthmatique vis-à-vis de sa maladie afin d'en optimiser le contrôle et améliorer sa qualité de vie. J'ai pu remarquer au comptoir que bon nombre de patients sous-estimaient le degré de sévérité de leur maladie par rapport à l'observance négligée de leur traitement de fond, ce qui, je pense, est un des point clés de l'optimisation du contrôle de la maladie.

Enfin, de nouveaux traitements de l'asthme ainsi que de nouvelles cibles sont encore à l'étude, même si les laboratoires pharmaceutiques tendent de plus en plus à simplifier l'utilisation de leur dispositif d'inhalation lors de la commercialisation de nouvelles molécules rendant de plus en plus obsolète la synchronisation main-poumon.

ANNEXES

Annexe 1: Facteurs déclenchants de l'asthme et conseils pour les éviter. [70]



Asthme

Facteurs déclenchants & conseils pour les éviter

Chez l'adulte, un asthme sur deux est dû à un facteur allergique.
Maîtriser son environnement en limitant les allergènes permet de prévenir les crises.

Facteurs pouvant déclencher une crise d'asthme	Comment éviter les facteurs déclenchants ?	Indiquer le/les facteur(s) identifié(s) comme déclenchant(s)
Les acariens et moisissures 	• Laver régulièrement la literie (1 fois par semaine). • Éviter les éléments qui retiennent la poussière : moquette, doubles rideaux, tentures murales, canapé en tissu... • Aérer les chambres quotidiennement. • Aérer les pièces humides, telles que la salle de bains, afin de limiter la moisissure.	
Les animaux domestiques 	• Évaluer la pertinence d'adopter un animal domestique au regard de votre asthme. • Éviter de faire entrer l'animal dans l'habitation. • Garder l'animal à distance de la chambre à coucher ou de la pièce principale. • Laver les chats et les chiens deux fois par semaine s'avère parfois utile.	
Les pollens 	• Éviter de tondre la pelouse au printemps. • Bannir les plantes allergisantes, telles que thuyas, bouleaux, cyprès... • Passer régulièrement l'aspirateur. • Enlever la poussière avec un chiffon humide.	
Les aliments  • Additifs alimentaires : sulfites, tartrazine (E102), acide benzoïque (E210)... • Allergies alimentaires : cacahuètes, noix, sésame, crustacés, produits laitiers, œufs...	• Éviter de consommer les aliments identifiés comme déclenchant l'asthme. • Ne jamais consommer l'aliment responsable de la crise, en cas d'allergie majeure déjà identifiée. • Porter sur soi la liste des allergies connues (par exemple dans un portefeuille).	

Annexe 2: Facteurs déclenchants de l'asthme et conseils pour les éviter. [70]

Facteurs déclenchants de l'asthme & conseils pour les éviter	
Atmosphérique • Éviter l'exercice physique en cas de pic de pollution, notamment pour les personnes connues comme sensibles ou qui présenteraient une gêne à cette occasion.	
De l'habitat • Fumée de cheminée • Peintures • Solvants... • Éviter d'utiliser des polluants domestiques (solvants, peintures, irritants...). • En cas d'utilisation de ces produits, aérer les pièces de votre habitation.	
Actif • Arrêter le tabac et prendre rendez-vous avec votre médecin traitant ou un médecin spécialisé dans l'arrêt du tabac. • Contacter le service « Tabac Info Service » pour plus d'informations : site tabac-info-service.fr ou appeler le 39 89. • Limiter le contact avec les fumeurs. • Demander aux fumeurs de ne pas fumer dans les lieux de vie communs tels que les pièces de votre habitation, la voiture...	
Passif • Si cela n'est pas possible, aérer les lieux de vie communs.	
Infection des voies respiratoires • Rhume • Grippe • Bronchite • Sinusite... • Se faire vacciner contre la grippe pour éviter les risques d'infections respiratoires qui pourraient aggraver votre asthme. • Le vaccin antigrippal est gratuit pour les personnes asthmatiques.	
Facteurs psychologiques • Anxiété • Stress • Grandes émotions... • Penser à toujours avoir sur soi le traitement de la crise.	
Changements de temps • Froid • Humidité... • Penser à toujours avoir sur soi le traitement de la crise.	
Exercice physique • Discuter avec votre médecin de la conduite à tenir.	

Pensez à ramener ce document à l'occasion de chaque entretien avec votre pharmacien.

La santé progresse avec vous

l'Assurance
Maladie

Annexe 3: Test de contrôle de l'asthme chez les enfants de moins de 12 ans [44]

Veuillez faire ce test avec votre enfant et discuter des résultats avec le médecin.

Date :
Nom du patient :

1. Demandez à votre enfant de répondre aux quatre premières questions (1 à 4). Si votre enfant a besoin d'aide pour lire ou comprendre une question, vous pouvez l'aider, mais laissez-le choisir la réponse. Ecrivez le chiffre correspondant à la réponse dans la case prévue à cet effet.

1. As-tu beaucoup d'asthme aujourd'hui ?	 0 Oui, beaucoup	 1 Oui, assez bien	 2 Oui, un peu	 3 Non, pas du tout	Score
2. Est-ce que ton asthme t'embête quand tu cours, quand tu fais de la gymnastique ou quand tu fais du sport ?	 0 Oui, c'est très embêtant, je ne peux pas faire ce que je veux	 1 Oui, c'est embêtant et cela m'ennuie	 2 Oui, c'est un peu embêtant, mais ça va	 3 Non, ce n'est pas embêtant	Score
3. Est-ce que tu tousses à cause de ton asthme ?	 0 Oui, tout le temps	 1 Oui, presque tout le temps	 2 Oui, parfois	 3 Non, jamais	Score
4. Est-ce que tu te réveilles pendant la nuit à cause de ton asthme ?	 0 Oui, tout le temps	 1 Oui, presque tout le temps	 2 Oui, parfois	 3 Non, jamais	Score

2. Répondez vous-même aux trois questions (5 à 7) suivantes sans vous laisser influencer par les réponses de votre enfant. Il n'y a ni bonnes ni mauvaises réponses. Ecrivez le chiffre correspondant à la réponse choisie dans la case prévue à cet effet.

5. Au cours des 4 dernières semaines, combien de jours votre enfant a-t-il eu des symptômes d'asthme pendant la journée ?	5 Aucun	4 Entre 1 et 3 jours	3 Entre 4 et 10 jours	2 Entre 11 et 18 jours	1 Entre 19 et 24 jours	0 Tous les jours	Score
6. Au cours des 4 dernières semaines, combien de jours votre enfant a-t-il eu une respiration sifflante pendant la journée à cause de son asthme ?	5 Aucun	4 Entre 1 et 3 jours	3 Entre 4 et 10 jours	2 Entre 11 et 18 jours	1 Entre 19 et 24 jours	0 Tous les jours	Score
7. Au cours des 4 dernières semaines, combien de jours votre enfant s'est-il réveillé pendant la nuit à cause de son asthme ?	5 Aucun	4 Entre 1 et 3 jours	3 Entre 4 et 10 jours	2 Entre 11 et 18 jours	1 Entre 19 et 24 jours	0 Tous les jours	Score

3. Additionnez tous les scores (des questions 1 à 7) pour obtenir le score total de votre enfant.

Annexe 4: Test de contrôle de l'asthme chez les 12 ans et plus. [44]

1. Au cours des **4 dernières semaines**, votre asthme vous a-t-il gêné(e) dans vos activités au travail, à l'école/université ou chez vous ?

Tout le temps ☐	La plupart du temps ☐	Quelquefois ☐	Rarement ☐	Jamais ☐	Score
-------------------------------------	---	-----------------------------------	--------------------------------	------------------------------	----------------------------

2. Au cours des **4 dernières semaines**, avez-vous été essoufflé(e) ?

Plus d'une fois par jour ☐	Une fois par jour ☐	3 à 6 fois par semaine ☐	1 ou 2 fois par semaine ☐	Jamais ☐	Score
--	---	--	---	------------------------------	----------------------------

3. Au cours des **4 dernières semaines**, les symptômes de l'**asthme** (sifflements dans la poitrine, toux, essoufflement, oppression ou douleur dans la poitrine) vous ont-ils réveillé(e) la nuit ou plus tôt que d'habitude le matin ?

4 nuits ou plus par semaine ☐	2 à 3 nuits par semaine ☐	Une nuit par semaine ☐	1 ou 2 fois en tout ☐	Jamais ☐	Score
---	---	--	---	------------------------------	----------------------------

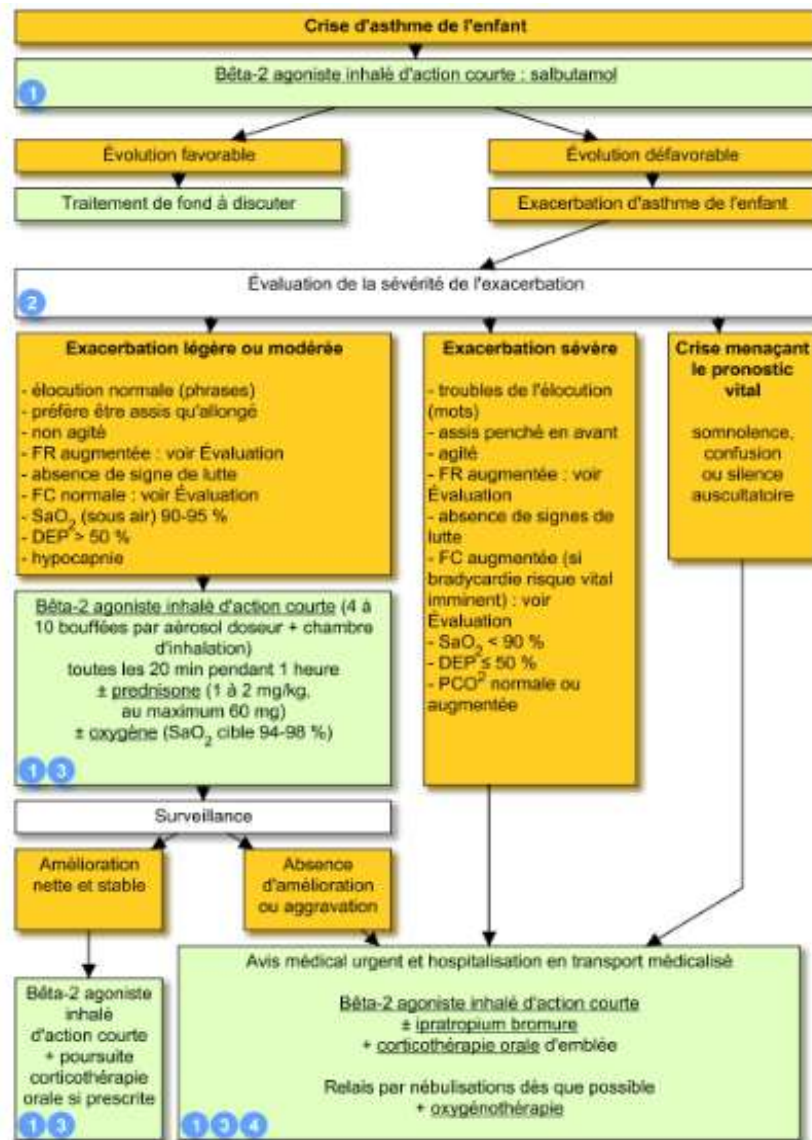
4. Au cours des **4 dernières semaines**, avez-vous utilisé votre inhalateur de secours ou pris un traitement par nébulisation (par exemple salbutamol, terbutaline) ?

3 fois par jour ou plus ☐	1 ou 2 fois par jour ☐	2 ou 3 fois par semaine ☐	1 fois par semaine ou moins ☐	Jamais ☐	Score
---	--	---	---	------------------------------	----------------------------

5. Comment évalueriez-vous votre **asthme** au cours des **4 dernières semaines** ?

Pas contrôlé du tout ☐	Très peu contrôlé ☐	Un peu contrôlé ☐	Bien contrôlé ☐	Totalement contrôlé ☐	Score
--	---	---------------------------------------	-------------------------------------	---	----------------------------

Annexe 5: Prise en charge de la crise d'asthme survenant chez l'enfant d'après les recommandations du GINA 2015. [41]



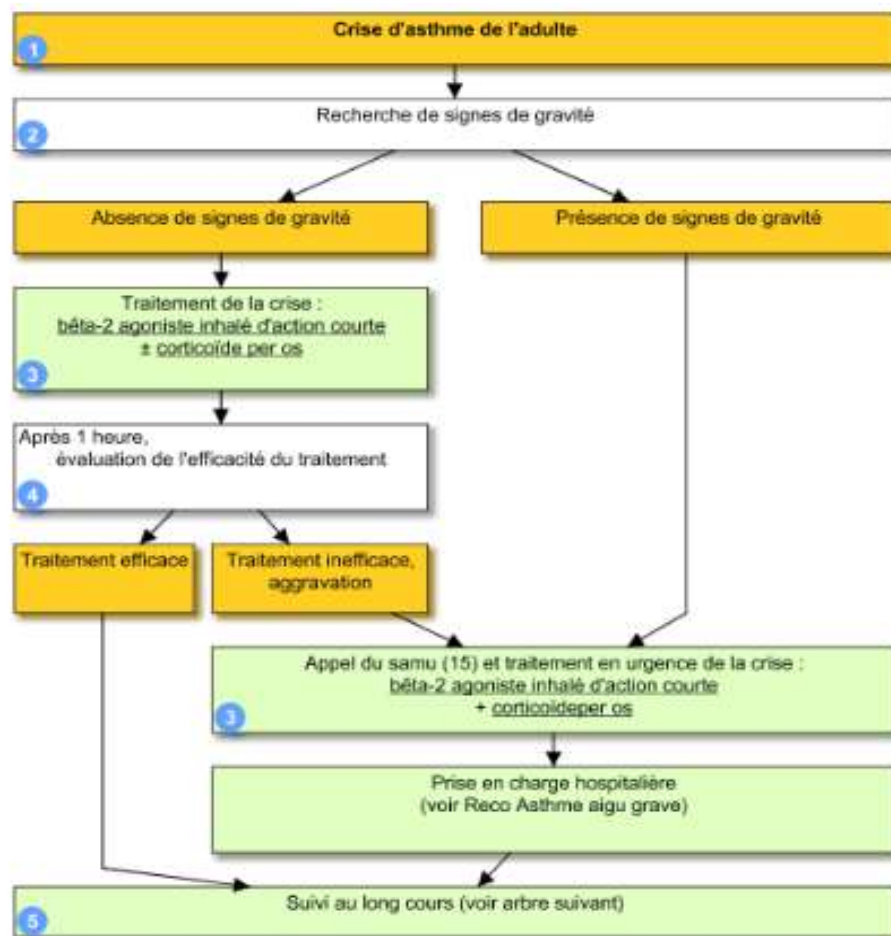
① : L'administration de salbutamol doit être la plus précoce possible, il est possible d'utiliser une chambre d'inhalation. Dans les formes sévères la posologie peut s'élever à 1 bouffée pour 2 kg de poids corporel, à renouveler suivant la sévérité de la crise.

② : L'évaluation de la sévérité de l'exacerbation repose sur l'interrogatoire, l'examen clinique, la SaO₂, le DEP et la réponse au traitement initial. La FR et la FC doivent être analysées selon l'âge et on définit 4 types de crise : légère, modérée, sévère et menaçant à court terme le pronostic vital.

③ : La corticothérapie orale est indiquée au cours d'exacerbations modérées à sévères, en cas de facteur de risque d'asthme aigu grave ou en cas d'absence de réponse au traitement initial.

④ : La prise en charge des formes sévères se fait en unité de soins intensifs et correspond à la nébulisation de salbutamol ou d'anticholinergique, sous oxygénothérapie adaptée à la SaO₂.

Annexe 6: Prise en charge de la crise d'asthme survenant chez l'adulte d'après les recommandations du GINA 2015. [41]



① : Les symptômes sont souvent peu intenses et sont principalement une toux, des sifflements, une gêne respiratoire, une oppression thoracique et une dyspnée expiratoire. L'exacerbation est définie par une majoration des symptômes inhabituels et de l'obstruction bronchique de plus de 24 à 48h et nécessitant un recours inopiné aux soins engendrant une modification de la thérapeutique habituelle.

② : Les principaux signes de gravité sont : troubles de la vigilance, agitation, impossibilité de parler, pauses respiratoires, sueurs, tachycardie, polypnée, DEP < 30 % valeur théorique. Ils doivent être connus du patient et de ses proches. Appeler les secours si urgence.

③ : Le traitement des symptômes aigus repose sur l'inhalation d'1 à 2 bouffées de bêta-2-stimulant de courte durée d'action sans limitation de dose tant que persistent les difficultés respiratoires. La corticothérapie per os, en cas d'exacerbation sévère, se fera en cure courte à la posologie de 0,5mg/kg/j d'équivalent prednisone pendant 5 à 10 jours.

④ : L'absence d'amélioration après 20 à 30 minutes d'utilisation de bronchodilatateur à courte durée d'action ainsi que l'inefficacité du traitement après 6 bouffées doit conduire à appeler les secours au plus vite.

⑤ : Le suivi au long cours repose sur l'évaluation du niveau de contrôle de l'asthme.

Annexe 7: Technique d'utilisation des aérosols-doseurs par déclenchement manuel. [72]



Agiter le dispositif afin de remuer la suspension médicamenteuse et enlever le capuchon protecteur de l'embout buccal.



Expirer profondément en dehors du dispositif afin de vider les poumons.



Placer l'embout buccal du dispositif dans la bouche, cartouche métallique dirigée vers le haut, commencer l'inspiration, appuyer sur la cartouche qui délivrera alors une bouffée tout en continuant l'inspiration.



Une fois l'inspiration maximale obtenue, enlever l'embout buccal de la bouche, retenir sa respiration une dizaine de secondes et respirer normalement à l'extérieur du dispositif puis replacer le capuchon protecteur sur l'embout buccal. Si une deuxième bouffée est nécessaire, répéter les étapes décrites en ré-appuyant une seule fois sur la cartouche.

Ne pas appuyer plusieurs fois sur la cartouche au cours d'une même inspiration.

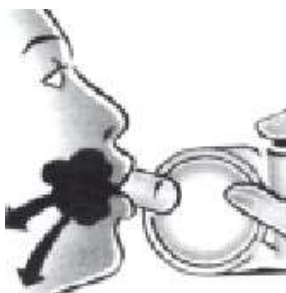
Annexe 8: Technique d'utilisation du système Beclojet®. [72]



Retirer le capuchon du dispositif, agiter l'appareil, et expirer profondément afin de vider les poumons.



Mettre l'embout buccal dans la bouche, le fond de la cartouche devant être dirigé vers le haut. Appuyer sur la cartouche du dispositif, cela va alors libérer une bouffée.



Inspirer lentement et profondément à travers l'embout buccal.



Retirer l'embout buccal de la bouche et retenir sa respiration une dizaine de secondes puis respirer normalement. Refermer la chambre d'inhalation avec le capuchon protecteur et se rincer la bouche.

Annexe 9: Technique d'utilisation du système Respimat® commercialisé dans la spécialité Spiriva Respimat®. [109]

Insertion de la cartouche :



- Maintenir le capuchon vert, appuyer sur le cliquet de sécurité et retirer la base transparente.
- Introduire la cartouche dans l'inhalateur et pousser fermement le fond de la cartouche contre une surface solide puis replacer la base transparente.

Préparation de l'inhalateur pour la première utilisation :



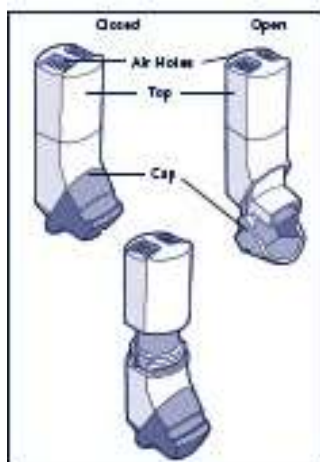
- Maintenir l'inhalateur vertical, tenir le capuchon fermé et tourner la base dans le sens des flèches noires indiquées sur l'étiquette jusqu'à entendre un « clic ».
- Ouvrir complètement le capuchon et diriger l'inhalateur vers le sol.
- Appuyer sur le bouton de libération de la dose et répéter ces étapes jusqu'à ce qu'un nuage soit visible. Répéter ensuite ces étapes trois autres fois afin de s'assurer que l'inhalateur soit prêt à être utilisé. L'inhalateur est alors prêt à l'emploi et contient alors 60 doses.

Utilisation quotidienne de l'inhalateur :



- Maintenir l'inhalateur verticalement en laissant le capuchon fermé afin d'empêcher la libération accidentelle d'une dose. Tourner la base de l'inhalateur dans le sens des flèches noires. Ouvrir complètement le capuchon, expirer profondément en dehors de l'inhalateur, placer l'embout buccal dans la bouche et inspirer lentement et profondément. Retenir sa respiration une dizaine de seconde. Refermer ensuite le capuchon. Si une deuxième bouffée est nécessaire, répéter ces étapes.

Annexe 10: Technique d'utilisation du système Easi-Breathe® commercialisé dans la spécialité Ecobec®. [75]



Première utilisation :

Lors de la première utilisation, ou si la dernière utilisation remonte à plusieurs jours, il est nécessaire de tester l'inhalateur.

Pour ce faire, dévisser le haut du corps du dispositif de manière à voir la cartouche métallique. Secouer l'inhalateur, retirer le capuchon protégeant l'embout buccal en le pliant et libérer une pulvérisation en appuyant sur la cartouche, un nuage doit se former. Remplacer le capuchon protecteur.



Utilisation courante :

- Secouer l'inhalateur de manière vigoureuse.



- Tenir l'inhalateur bien droit et l'ouvrir en pliant le capuchon protecteur recouvrant l'embout buccal.



- Expirer profondément en dehors du dispositif afin de vider les poumons. Placer l'embout buccal au niveau de la bouche et inspirer lentement et profondément à travers ce dernier. C'est l'inspiration qui va déclencher la libération automatique de la dose, continuer alors à inspirer.



- Une fois l'inspiration maximale obtenue, retirer l'inhalateur de la bouche et retenir sa respiration une dizaine de secondes puis expirer lentement ensuite en dehors du dispositif. Refermer ensuite le capuchon protecteur de l'embout buccal. Si une deuxième inhalation est nécessaire, attendre une minute et répéter les étapes.

Annexe 11: Technique d'utilisation des aérosols-doseurs par auto-déclenchement type Autohaler® équipant les spécialités Qvar® et Airomir®.
[72]



- Enlever le capuchon protecteur de l'embout buccal.



- Agiter l'appareil et soulever le levier pour armer le système.
- Lors de la première utilisation, actionner la gâchette située sous l'appareil deux fois de suite afin de libérer deux bouffées.



- Expirer profondément en dehors du dispositif afin de vider les poumons.



- Placer l'embout buccal de l'appareil dans la bouche et inspirer fortement et profondément à travers l'embout buccal, c'est l'inspiration qui déclenche la libération de la dose automatiquement.



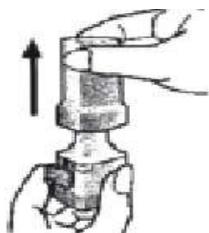
- Retirer le dispositif de la bouche et retenir sa respiration une dizaine de secondes.
- Respirer normalement ensuite.



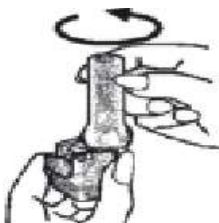
- Rabaisser le levier et remettre le capuchon protecteur sur l'embout buccal.

Si une deuxième bouffée est nécessaire, répéter les étapes décrites en réarmant le système via le levier.

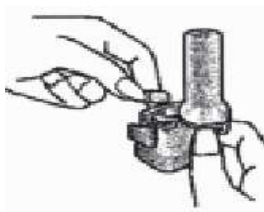
Annexe 12: Technique d'utilisation du système Aerolizer® commercialisé dans les spécialités Foradil®, Miflasone® et Miflonil®. [72]



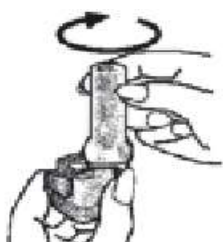
Retirer le capuchon protecteur du dispositif.



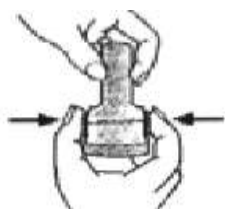
Tenir fermement le corps du dispositif et faire pivoter l'embout buccal dans le sens indiqué par la flèche.



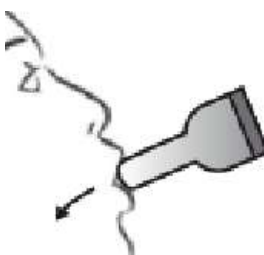
Déconditionner une seule gélule et la placer dans le logement de l'inhalateur.



Refermer l'inhalateur en repositionnant l'embout buccal dans sa position initiale.



Appuyer fermement sur les deux boutons presseurs situés sur les côtés de la base de l'inhalateur afin de percer la gélule. Relâcher ensuite.



Expirer à fond à l'extérieur du dispositif afin de vider entièrement les poumons puis inhaler fortement et profondément à travers l'embout buccal du dispositif. Retirer l'embout buccal de la bouche et retenir sa respiration une dizaine de seconde puis respirer normalement à l'extérieur du dispositif. Enfin, retirer la gélule usagée du dispositif.

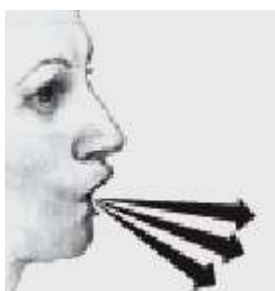
Annexe 13: Technique d'utilisation du système Diskus® commercialisé dans les spécialités Flixotide®, Serevent® et Seretide®. [72]



Ouvrir le système en le faisant pivoter grâce au repose-pouce jusqu'à entendre un « clic ».



Amorcer le système en poussant le levier jusqu'à entendre un « clic ».



Expirer à fond en dehors du dispositif afin de vider les poumons.

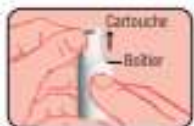


Placer l'embout buccal du dispositif dans la bouche. Inspirer fortement et profondément dans l'embout buccal en maintenant le dispositif horizontalement. Une fois l'inspiration maximale obtenue, retirer le dispositif de la bouche et retenir sa respiration une dizaine de secondes. Respirer normalement en dehors du dispositif et refermer ce dernier.

Annexe 14: Technique d'utilisation du système Novolizer® commercialisé dans les spécialités Asmelor®, Novopulmon® et Ventilastin®. [83]



Placer le dispositif devant soi, appuyer sur les surfaces nervurées du couvercle et pousser vers l'avant afin d'ôter celui-ci.



Retirer le film aluminium du boîtier de la cartouche médicamenteuse et prélever celle-ci.



Insérer la cartouche dans le dispositif en plaçant le compteur de doses face à l'embout buccal.



Replacer le couvercle dans ses guides latéraux en le poussant horizontalement vers le bouton jusqu'à parfaite insertion dans son logement.



Retirer le capuchon protecteur de l'embout buccal en pressant légèrement sur les côtés et en le tirant vers soi.



Appuyer à fond sur le bouton doseur. Un déclic sonore doit retentir.

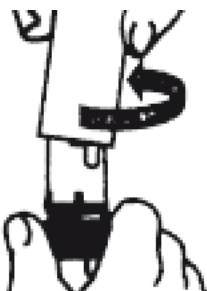


La fenêtre de contrôle passe alors du rouge au vert. Relâcher ensuite le bouton doseur. Le système Novolizer® est alors prêt à l'emploi.



Expirer le plus profondément à l'extérieur du dispositif. Inspirer fortement et profondément après avoir fermé les lèvres autour de l'embout buccal. Un déclic sonore doit retentir et la fenêtre de contrôle doit passer du vert au rouge. Retenir sa respiration une dizaine de secondes, retirer l'inhalateur de la bouche et respirer normalement en dehors du dispositif. Enfin, replacer le capuchon protecteur sur l'embout buccal.

Annexe 15: Technique d'utilisation du système Turbuhaler® commercialisé dans les spécialités Bricanyl®, Pulmicort® et Symbicort®. [72]



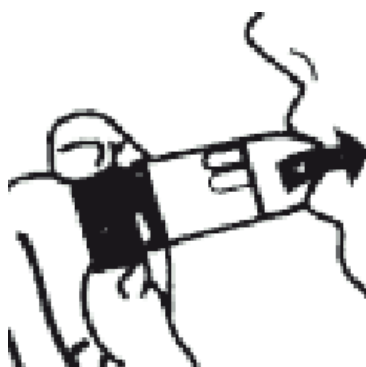
Dévisser et enlever le capuchon.



Tenir l'inhalateur verticalement, la molette colorée devant être située vers le bas. Tourner la molette dans un sens, puis dans l'autre, jusqu'à entendre un « clic » sonore.



Expirer le plus profondément possible en dehors du dispositif afin de vider les poumons.



Placer l'embout buccal du dispositif entre les dents, fermer la bouche.

Inspirer fortement et profondément à travers l'embout buccal.

Une fois l'inspiration maximale obtenue, retenir sa respiration une dizaine de secondes et retirer l'embout buccal de la bouche.

Expirer ensuite normalement en dehors du dispositif. Si une deuxième inhalation est nécessaire, répéter ces étapes en réarmant le système.

Annexe 16: Technique d'utilisation du système Easyhaler® commercialisé dans la spécialité Bemedrex®. [72]



Ouvrir l'étui et retirer le capuchon.



Agiter le dispositif et le maintenir verticalement.



Presser une seule fois sur le déclencheur jusqu'à entendre un déclic et relâcher ensuite.

La dose est prête à être inhalée.



Expirer le plus profondément possible en dehors du dispositif afin de vider les poumons.



Inspirer fortement et profondément à travers l'embout buccal.

Une fois l'inspiration maximale obtenue, retenir sa respiration une dizaine de secondes et retirer l'appareil de la bouche.

Si une deuxième inhalation est nécessaire, répéter les étapes décrites précédemment en réarmant le système.

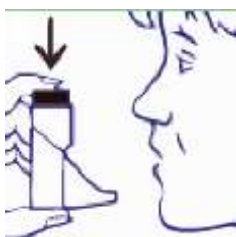
Annexe 17: Technique d'utilisation du dispositif Clickhaler® commercialisé dans la spécialité Asmabec®. [72]



Retirer le capuchon de l'embout buccal de l'inhalateur.



Secouer l'inhalateur.



Tenir l'inhalateur à la verticale.

Appuyer fermement sur le bouton doseur une seule fois.



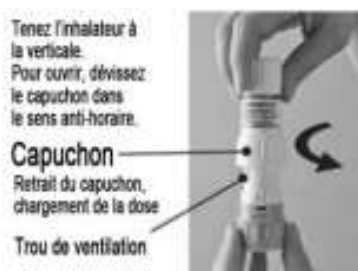
Expirer le plus profondément possible en dehors du dispositif.



Mettre l'embout buccal dans la bouche, inspirer régulièrement et profondément par la bouche.

Une fois l'inhalation faite, retenir sa respiration pendant une dizaine de secondes et expirer ensuite normalement en dehors de l'inhalateur.

Annexe 18: Technique d'utilisation du dispositif Twisthaler® commercialisé dans la spécialité Asmanex®. [100]



OUVRIR L'INHALATEUR:

Tenez la base de couleur et tournez le capuchon dans le sens contraire des aiguilles d'une montre pour l'enlever.

En retirant le capuchon, cela permet de charger le médicament dans l'inhalateur afin de pouvoir l'inhaler.



INHALER LA DOSE:

Placer l'embout buccal de l'inhalateur dans la bouche après avoir vidé entièrement ses poumons ; serrer les lèvres autour de l'embout buccal et procéder à une inspiration forte profonde.

Retenir ensuite sa respiration une dizaine de secondes.



REFERMER L'INHALATEUR:

Tourner le capuchon dans le sens des aiguilles d'une montre et appuyer doucement jusqu'à ce qu'un déclic se fasse entendre et que le capuchon soit bien fermé.

Vous entendrez un déclic vous indiquant que le capuchon est bien fermé.

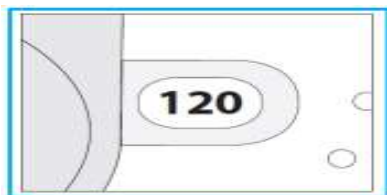
C'est le seul moyen de vous assurer que votre prochaine dose est chargée correctement.



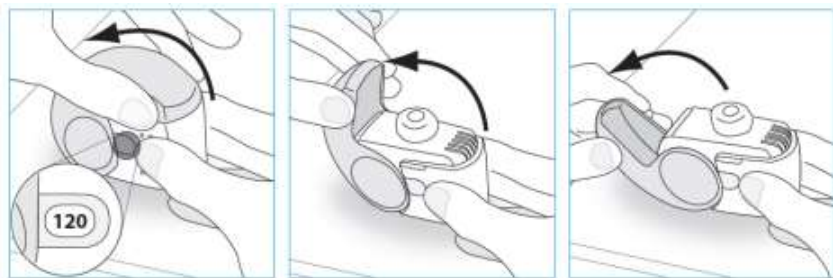
La flèche située sur le capuchon doit être parfaitement en ligne avec la fenêtre du compteur de doses.

Annexe 19: Technique d'utilisation du système Nexthaler® commercialisé avec la spécialité Innovair®. [101]

EXAMEN VISUEL :



Avant la première utilisation, bien vérifier que « 120 » apparaît au niveau de la fenêtre du compteur de doses.



OUVRIR :

Maintenir l'inhalateur en position verticale.

Ouvrir entièrement le couvercle.

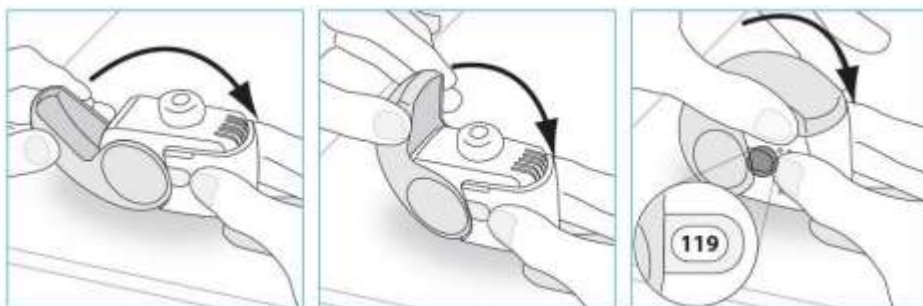
Expirer autant que possible en dehors de l'inhalateur.



INHALER :

Amener l'inhalateur à la bouche et placer les lèvres autour de l'embout buccal en prenant garde de ne pas recouvrir l'orifice d'aération et de ne pas inhaler à travers ce dernier. Inspirer rapidement et profondément par la bouche. Un déclic sonore retentit au cours de l'inhalation. Une fois l'inspiration maximale obtenue, retirer l'inhalateur de la bouche, et retenir sa respiration une dizaine de secondes puis expirer normalement en dehors

du dispositif.



FERMER :

Replacer l'inhalateur en position verticale et fermer entièrement le couvercle et vérifier que le compteur de doses a bien reculé d'une unité. Si une deuxième inhalation est nécessaire, répéter ces étapes.

Annexe 20: Technique d'utilisation du système Ellipta® commercialisé dans la spécialité Relvar®. [104]

Compteur de doses

Il indique le nombre de doses restantes.

Avant la première inhalation, il indique exactement 30 doses.

A chaque fois que le couvercle est ouvert le compteur de doses affiche 1 dose en moins.

Lorsqu'il reste moins de 10 doses, la moitié du compteur devient rouge.

Après l'utilisation de la dernière dose, la moitié du compteur de doses est rouge et le chiffre 0 apparaît. L'inhalateur est alors vide.

En ouvrant à nouveau le couvercle, le compteur de doses deviendra entièrement rouge.

Couvercle

A chaque ouverture du dispositif, une dose de médicament est préparée pour être inhalée.

Le couvercle ne sera ouvert que lorsque le patient est prêt à prendre une dose. **Ne pas secouer l'inhalateur.**

Faire glisser le couvercle vers le bas jusqu'à entendre un «clic».

Le médicament est maintenant prêt à être inhalé et le compteur de doses affiche 1 dose en moins pour le confirmer.

Si l'inhalateur ne commence pas le décompte des doses dès le «clic», il ne délivrera pas de dose. Il faut le rapporter au pharmacien.

Les lèvres s'adaptent à la forme profilée de l'embout buccal.

Ne pas bloquer la grille d'aération avec les doigts.

Eloigner l'inhalateur de la bouche et expirer autant que possible.

Ne pas expirer dans l'inhalateur.

Serrer fermement les lèvres autour de l'embout buccal.

Ne pas bloquer la grille d'aération avec les doigts.

Prendre une inspiration longue, profonde et régulière. Maintenir cette inspiration le plus longtemps possible (pendant au moins 3-4 secondes).

- Retirer l'inhalateur de la bouche.
- Expirer lentement et doucement.

Rincer la bouche après avoir utilisé l'inhalateur.

Cela permettra de réduire la probabilité de développer des effets indésirables comme une irritation/douleur de la bouche ou de la gorge.

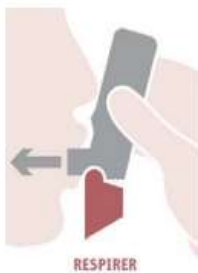
Annexe 21: Technique d'utilisation du dispositif Spiromax® commercialisé dans la spécialité DuoResp®. [106]



- Tenir le dispositif de façon verticale, le capuchon de l'embout buccal devant être orienté vers le bas.



- Ouvrir ce capuchon en le pliant jusqu'au « clic » sonore, la dose de médicament est alors prête à être délivrée et l'inhalateur est prêt à l'emploi.



- Expirer aussi profondément que possible en dehors de l'inhalateur.
- Placer ensuite l'embout buccal autour des lèvres sans boucher les aérations, et inspirer aussi profondément et fortement que possible.
- Une fois l'inhalation maximale obtenue, retenir sa respiration une dizaine de secondes.



- Retirer ensuite l'embout buccal de la bouche.
- Expirer doucement en dehors de l'inhalateur et fermer le capuchon recouvrant l'embout buccal.

BIBLIOGRAPHIE

1. GRILLET Y. GODARD P. Asthme.
In: Fédération Française de Pneumologie.
<http://www.ffpneumologie.org/IMG/pdf/Asthme.pdf>, consulté le 09/11/2012
2. FERRANDI P-F. Guide pratique de l'étudiant en Pharmacie et principales interactions médicamenteuses. 12^e édition, A.N.E.P.F, 2009, 229p.
3. CELTIPHARM. L'asthme.
<http://www.celtipharm.com/tabid/124/itemid/6018/Lasthme>, consulté le 09/11/2012
4. BONNAUD G. Asthme et BPCO, différences physiopathologiques.
http://pneumocourlancy.fr/documents/presentation_asthme_BPCO.pdf, consulté le 13/11/2012
5. COLLEGE DES ENSEIGNANTS EN PNEUMOLOGIE. Référentiel pour la préparation de l'ECN. In: Faculté de médecine de Montpellier.
http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MIA/Autres_ressources/Asthme_Adulte_26.pdf, consulté le 24/12/2012
6. KASHONGWE I. Physiopathologie de l'asthme.
<http://fr.slideshare.net/KashongweInnocent/physiopathologie-de-lasthme>, consulté le 24/12/2012
7. FACULTE DE MEDECINE DE TOULOUSE. Asthme de l'enfant et de l'adulte.
http://www.medecine.upstlse.fr/DCEM2/module12/Module226_RED/texte.htm, consulté le 24/12/2012
8. PONS G. et al. Les médicaments de l'asthme chez l'enfant. Paris : Springer, 2000. pp. 154-157.
9. MEDINFOS (Informations médicales). Pneumologie, asthme.
<http://www.medinfos.com/principales/fichiers/pm-pne-asthme.shtml>, consulté le 17/01/2013
10. FONDATION POUR LA RECHERCHE MEDICALE. Asthme et allergies respiratoires.
<http://www.frm.org/dossiers-128.html>, consulté le 22/02/2013
11. PHARMACOMEDICALE. Antiasthmatiques: les points essentiels.
<http://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antiasthmatiques-les-points-esentiels>, consulté le 25/03/2013

12. CESPARM EDUCATION ET PREVENTION POUR LA SANTE. Rôle du pharmacien dans la prise en charge du patient asthmatique. <http://www.cespharm.fr/Prevention-sante/Catalogue/Role-du-pharmacien-dans-la-prise-en-charge-du-patient-asthmatique-fiche-technique-mars-20142>, consulté le 31/03/2013
13. HUCHON G. Asthme, chiffres clés et prévalence. <http://www.carenity.com/pathologies/asthme/chiffres-cles-et-prevalence>, consulté le 31/03/2013
14. IRDES (Institut de Recherche et de Prévention en Economie de la Santé). L'asthme en France en 2006: prévalence et contrôle des symptômes. <http://www.irdes.fr/Publications/Qes/Qes138.pdf>, consulté le 31/03/2013
15. FAURE E. L'asthme. <http://www.caducee.net/DossierSpecialises/pneumologie/asthme.asp#epidemiologie>, consulté le 30/05/2013
16. KOKIC M. Affections respiratoires chroniques, l'asthme. In: Organisation mondiale de la santé. <http://www.who.int/respiratory/asthma/fr>, consulté le 30/05/2013
17. AFRITE A. et al. L'asthme en France en 2006: prévalence, contrôle et déterminants. In: IRDES (Institut de Recherche et de Prévention en Economie de la Santé). <http://www.irdes.fr/Publications/Rapports2011/rap1820.pdf>, consulté le 30/05/2013
18. DARRAS J-P. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'asthme chez l'enfant. In: ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recommandations_2006_11_27_10_56_57_546.pdf, consulté le 26/06/2013, consulté le 28/07/2013
19. ANTHOINE D. La maladie asthmatique. Polycopié de cours de 3eme année de l'enseignement coordonnée Broncho-pulmonaire de la faculté de pharmacie de Nancy. Année universitaire 2007-2008.
20. LAMIRAULT G. Asthme, une maladie inflammatoire. In: Faculté de Médecine de Nantes. <http://ticem.sante.univ-nantes.fr/ressources/50.pdf>, consulté le 28/07/2013
21. OMS (Organisation mondiale de la santé) Asthme - aide mémoire. Disponible sur le site de l'OMS. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/fr/> consulté, le 16/08/2013
22. FAURE E. Etiologies de l'asthme. In: Caducee: Réseaux et systèmes d'informations santé au service des professionnels. <http://www.caducee.net/DossierSpecialises/pneumologie/asthme.asp>, consulté le 16/08/2013

23. MEDINFOS (Informations médicales). Asthme, diagnostic étiologique.
<http://www.medinfos.com/principales/fichiers/pm-pne-asthme7.shtml>,
 consulté le 18/09/2013
24. HORDE P. Asthme et pollution.
 In: Santé-Médecine.
<http://sante-medecine.journaldesfemmes.com/contents/81-asthme-et-pollution>, consulté le 18/09/2013
25. EUREKA SANTE. Asthme.
<http://www.eurekasante.fr/maladies/voies-respiratoires/asthme.html>,
 consulté le 13/10/2013
26. BARBAS A. et al. Scientists identify how gastric reflux may trigger asthma.
 In: Dukemedicine.
http://corporate.dukemedicine.org/news_and_publications/news_office/news/10365, consulté le 13/10/2013
27. DIDIER A. Asthme, alimentation et obésité.
 In: Asthme et allergies. <http://asthme-allergies.org/2011/01/25/asthme-alimentation-et-obesite>, consulté le 13/10/2013
28. LABORATOIRES GLAXOSMITHKLINE. Dossier santé - L'asthme. Février 2012.
29. GODARD P. In: Société de Pneumologie de Langue Française.
<http://www.sp2a.fr/pdf/documents/recommandations-SPLF-asthme-allergie.pdf>, consulté le 07/11/2013
30. GODARD P. Allergies et hypersensibilité - Allergies respiratoires.
 In: Faculté de médecine de Montpellier.
http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MIA/Autres_ressources/Allergies_et_Hypersensibilites_Adulte.pdf, consulté le 24/11/2013
31. WEINTZENBLUM E. L'exploration fonctionnelle respiratoire en pneumologie. Margaux Orange, 2004, pp. 1231-1232.
32. MILLER M.R. et al. L'exploration fonctionnelle respiratoire en pneumologie. Revue des maladies respiratoires, 2007, Vol. 24, pp. 27-49.
33. SAPENE M., POIGNANT A., BOUCOT I. Mon asthme.
 In: GlaxoSmith Kline.
https://www.gsk.fr/gsk/mediasgp/2012/DP_Appli-Mon-Asthme-VF.pdf,
 consulté le 28/01/2014
34. FEDERATION GIRONDINE DE LUTTE CONTRE LES MALADIES RESPIRATOIRES. Débit-métrie de pointe.
 In: Respir.
<http://www.respir.com/doc/abonne/base/DebitmetriePointeCourbeNormaliser.asp>, consulté le 29/01/2014

35. MILLER M.R et al. Standardisation de la spirométrie. Revue des maladies respiratoires, Elsevier Masson, 2007, Vol. 24, pp. 27-49.
36. BOUSHEY H-A et al. Bronchial hyperreactivity. American review respiratory disease. 1980, 121, pp. 389-413.
37. TAYTARD A. La mesure de l'hyper-réactivité bronchique.
In: Respir.
<http://www.respir.com/doc/abonne/base/HRB.asp>, consulté le 07/02/2014
38. JACOBSEN L., MAROGNA M. L'immunothérapie allergénique.
In: Stallergenes.
<http://www.stallergenes.fr/fr/les-allergies-respiratoires/les-traitements/limmunotherapie-allergenique>, consulté le 28/02/2014
39. SPIROMETRIE INFO. Classification GINA de la sévérité de l'asthme.
<http://www.spirometrie.info/directivesgina.html>, consulté le 23/04/2014
40. CBIP (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique). Révision des recommandations "GINA" sur l'asthme, et "GOLD" sur la BPCO.
<http://www.cbip.be/Folia/2007/F34F01B.cfm>, consulté le 24/05/2014
41. GINA (Global Initiative for Asthma). Global strategy for asthma management and prevention.
http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA_Report_2015_Aug11-1.pdf, consulté le 12/06/2014
42. LABORATOIRES GLAXOSMITHKLINE. Test de Contrôle de l'Asthme chez les enfants de 4 à 11 ans: mieux évaluer pour mieux traiter.
http://www.glaxosmithkline.fr/gsk/mediasgp/2008/avril_test_controle_asthme.pdf, consulté le 13/07/2014
43. DE BLIC J. et al. Niveau de contrôle de l'asthme chez l'enfant en médecine générale en France: résultats de l'étude. Revue des maladies respiratoires. 2011, Vol. 28, 9, pp. 1083-1085.
44. NATHAN R-A. et al. Development of the Asthma Control Test: a survey for assessing asthma control. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2004, 113, pp. 59-65.
45. BONTEMPS F. L'asthme, pathologie et traitements. Le Moniteur des Pharmacies. 2014, n°3029, cahier II, 31p.
46. OOREKA. Asthme, le guide pratique.
<https://asthme.ooreka.fr/comprendre/crise-d-asthme>, consulté le 26/09/2014
47. AMELI SANTE (Assurance Maladie en Ligne). Les symptômes et le diagnostic de l'asthme. <http://www.ameli-sante.fr/asthme/les-symptomes-et-le-diagnostic-de-lasthme.html>, consulté le 30/09/2014

48. SPIROMETRIE INFO. Spirométrie, interprétation de la courbe débit volume.
<http://www.spirometrie.info/spirometrie.html>, consulté le 30/09/2014
49. HAS (Haute Autorité de Santé) ET SERVICE DES RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES DE l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé). Recommandations pour le suivi médical des patients asthmatiques adultes et adolescents.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recommandations_asthme.pdf, consulté le 07/11/2014
50. DOROSZ P, VITAL DURAND D, LE JEUNNE C. Guide pratique des médicaments. Béta-2-stimulants d'action rapide. Maloine. 2011. pp. 1388-1393.
51. LECHAT P. Pharmacologie, Pneumologie, Chapitre 16. In: Centre Hospitalier Universitaire de la Pitié Salpêtrière.
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/pneumo.html>, consulté le 07/11/2014
52. GROUPE DE MEDECINE ET HYGIENE SUISSE. Formation-b2-agonistes.
<http://titan.medhyg.ch/mh/formation/art/19977.html>, consulté le 17/11/2014
53. TALBERT M. et al. Guide Pharmaco-Clinique. Pneumologie, Le Moniteur des Pharmacies, 2013. pp. 1441-1483.
54. ALLAIN P. Communications intercellulaires - Récepteurs. In: Pharmacorama, connaissance des médicaments.
http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Communications_intercellulaires3.php#330499, consulté le 17/11/2014
55. BCB (Banque Claude Bernard). Les agonistes bêta-2-adrénergiques.
<https://www.bcbdexther.fr/>, consulté le 17/11/2014
56. SIBILIA J. Les corticoïdes: mécanisme d'action. La lettre du rhumatologue. 2003, 289, pp. 23-31.
57. BOULET L-P. L'asthme, notions de base, éducation, intervention. Les presses de l'Université Laval, 1997. pp. 58-65.
58. ALLAIN P. Antagonistes des récepteurs des leucotriènes. In: Pharmacorama - Connaissance des médicaments.
<http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Eicosanoidesa6.php>, consulté le 14/12/2014
59. TALBERT M. et al. Anti-inflammatoires et antiallergiques utilisés dans l'asthme. Guide Pharmaco-Clinique. Le Moniteur des Pharmacies, 2013, pp. 1467-1483.
60. DOROSZ P, VITAL DURAND D, LE JEUNNE C. Antileucotriènes. Guide pratique des médicaments. Maloine, 2011, p. 1405.

61. DUBUS J-C. Dispositifs d'inhalation, comment choisir ? Médecine thérapeutique, Pédiatrie, septembre-octobre 2008, Vol. 11, 5, pp. 277-280.
62. ALLAIN P. Antihistaminiques H1. In: Pharmacorama - Connaissances des médicaments.
<http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Histamine3.php>, consulté le 16/02/2015
63. DOROSZ P, VITAL-DURAND D, LE JEUNNE C. Antiasthmatiques divers. Les cromones. Guide pratique des médicaments. Maloine, 2011, p. 1409.
64. ANSM (Agence nationale de Sécurité du médicament) Résumé des caractéristiques du produit - Lomudal®.
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0182447.htm>, consulté le 18/03/2015
65. LABORATOIRES SERVIER. Résumé des caractéristiques du produit - Pneumorel 80 mg.
http://www.servier.fr/sites/default/files/rcp_pneumorel_80_1.pdf, consulté le 18/03/2015
66. LABORATOIRES SERVIER. Résumé des caractéristiques du produit - Pneumorel 0,2% sirop.
http://medicaments.servier.fr/sites/default/files/RCP_PNEUMOREL_02.pdf consulté le 18/03/2015
67. DOROSZ P, VITAL DURAND D, LE JEUNNE C. Antiasthmatiques divers - Anticorps monoclonal anti-IgE. Guide pratique des médicaments. Maloine, 2011, pp. 1406-1407. consulté le 14/04/2015
68. HAS (Haute autorité de Santé). Commission de la transparence - Xolair®.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/xolair_-_ct-7237.pdf, consulté le 15/05/2015
69. BONNAUD G. La désensibilisation - Maladies respiratoires. In: Polyclinique de Courlancy.
http://pneumocourlancy.fr/page_desensibilisation.html, consulté le 07/06/2015
70. AMELI (Assurance Maladie en Ligne). Memo Asthme - Facteurs déclenchants et conseils pour les éviter.
http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/CNAM1047_MEMO_ASTHME_A4_v8_au_1009.pdf, consulté le 13/06/2015
71. GINASTHMA. Inhalers - pressurised metered dose inhaler.
<http://www.ginasthma.org/inhalers/12>, consulté le 06/08/2015
72. AMELI (Assurance Maladie en Ligne) . Asthme - Comment bien utiliser son dispositif d'inhalation ?
http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/asthme-fiches-2010.pdf, consulté le 19/08/2015
73. GINASTHMA. Inhalers - Beclojet®.
<http://www.ginasthma.org/inhalers/10>. consulté le 21/08/2015

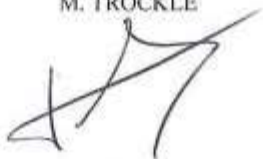
74. GINASTHMA. Inhalers - Easi-Breathe®.
<http://www.ginasthma.org/inhalers/7>, consulté le 17/09/2015
75. LABORATOIRES TEVA BELGIUM. Notice : information de l'utilisateur - Ecobec 250 µg Easi-Breathe®.
http://www.tevabelgium.be/wp-content/uploads/H_teva_ecobeceasibreathe_Notice_FR_07-2008.pdf, consulté le 26/09/2015
76. LACROIX D., BONTEMPS F. Le matériel de l'asthmatique. Le moniteur des Pharmacies, n°2978, Cahier II, 2013, 16 p.
77. CHEO (Centre Hospitalier pour les enfants de l'est de l'Ontario). L'asthme, les dispositifs pour l'asthme chez l'enfant.
<http://www.cheo.on.ca/fr/asthmadevicefr>, consulté le 30/10/2015
78. ADMIT (Aerosol Drug Management Improvement Team). Les dispositifs d'inhalation dans le traitement de l'asthme. In: Santé-Médecine.
<http://sante-medecine.journaldesfemmes.com/faq/3634-les-dispositifs-d-inhalation-dans-le-traitement-de-l-asthme#sources>. consulté le 02/11/2015
79. ADMIT (Aerosol Drug Management Improvement Team). Inhalation systems - Features of available devices.
<http://www.admit-online.info/fr/>, consulté le 02/11/2015
80. GINASTHMA. Inhalers - Autohaler®.
<http://www.ginasthma.org/inhalers/5>, consulté le 17/11/2015
81. INAMI (Institut National d'Assurance Maladie Invalidité). L'usage adéquat des médicaments dans l'asthme - Réunion de consensus.
<http://www.inami.fgov.be/drug/fr/statistics-scientific-information/consensus/2001-03-27/pdf/lv.pdf>, consulté le 04/12/2015
82. DEPARTEMENT INFORMATION ET ACCUEIL MEDICAL DES LABORATOIRES GSK. Instructions d'utilisation du dispositif Diskus®.
83. LABORATOIRES MEDA PHARMA. Notice d'utilisation - Asmelor Novolizer® 12 microgrammes/dose.
84. LABORATOIRES ASTRA ZENECA. Notice d'utilisation - Symbicort® 400/12 microgrammes par dose.
85. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament). Résumé des caractéristiques du produit - Asmanex Twisthaler® 400 microgrammes/dose.
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0206728.htm>, consulté le 06/12/2015
86. LABORATOIRES CHIESI. Chiesi Respiratory - Nexthaler®.
<http://www.nexthaler.be/fr>, site consulté le 06/12/2015
87. LABORATOIRES CHIESI. Notice d'utilisation - Innovair Nexthaler®.
http://www.chiesi.fr/Resources/Medicaments/innovair-nexthaler/Notice_%20Innovair%20NEXThaler_2014.pdf, consulté le 18/12/2015

88. LABORATOIRES ARROW GENERIQUES. La nébulisation en pratique.
<http://www.arrow-generiques.com/spec/LA-NEBULISATION-EN-PRATIQUE.html>, consulté le 23/12/2015
89. DAUTZENBERG B. Bonnes pratiques de l'aérosolthérapie par nébulisation. Elsevier Masson, Revue des maladies respiratoires, Juin 2007, Vol. 24, 6, pp. 751-757.
90. BONNAUD G. L'aérosolthérapie. In: Polyclinique de Courlancy.
http://pneumocourlancy.fr/page_aerosoltherapie.html, consulté le 02/01/2016
91. BAILLY-BOTHUA C. Savoir prescrire un traitement par nébulisation.
 In: Réalités Cardiologiques.
<http://www.realites-cardiologiques.com/savoir-prescrire-un-traitement-par-nebulisation>, consulté le 03/01/2016
92. DELEPOULLE A-S. Aérosolthérapie et bonnes pratiques de nébulisation selon les dernières recommandations françaises établies sous l'égide du Groupe d'Aérosolthérapie et du groupe de la Société de Pneumologie de Langue Française.
<http://www.pharmaciedelepoulle.com/aerosoltherapie.htm>, consulté le 08/01/2016
93. RXLIST THE INTERNET DRUG INDEX. Foradil Aerolizer®, patient information, medication guide.
<http://www.rxlist.com/foradil-drug/medication-guide.htm>, consulté le 17/01/2016
94. GINASTHMA. Inhalers - Diskus®.
<http://www.ginasthma.org/inhalers/1>. consulté le 03/02/2016
95. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament). Résumé des caractéristiques du produit - Asmelor Novolizer® 12 microgrammes/dose.
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0188061.htm>. consulté le 14/02/2016
96. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament). Notice - Symbicort Turbuhaler® 200/6 microgrammes/dose.
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/notice/N0214728.htm>, consulté le 28/02/2016
97. CH.ODDB PEER REVIEWED OPEN DRUG DATABASE. Beclo Orion Easyhaler®.
<http://ch.oddb.org/fr/gcc/patinfo/reg/53950/seq/01>, consulté le 03/03/2016
98. GINASTHMA. Inhalers - Clickhaler®.
<http://www.ginasthma.org/inhalers/6>, consulté le 04/04/2016
99. GINASTHMA. Inhalers - Twisthaler®.
<http://www.ginasthma.org/inhalers/20>, consulté le 08/04/2016

100. LABORATOIRES MERCK. Asmanex Twisthaler® - Partie III : Renseignements pour le consommateur. http://www.merck.ca/assets/fr/pdf/products/ci/ASMANEX_Twisthaler-CI_F.pdf, consulté le 08/04/2016
101. LABORATOIRES CHIESI. Notice - Innovair Nexthaler®. https://www.chiesi.fr/Ressources/Medicaments/innovair-nexthaler/Notice_%20Innovair%20NEXThaler_2014.pdf, consulté le 21/04/2016
102. DAUTZENBERG B. et al. L'aérosolthérapie au coeur de la pneumologie. Elsevier Masson. Revue des Maladies Respiratoires, juin 2007, Vol. 24, 6, pp. 685-686.
103. SYSTAM - THERAPEUTIQUE ET CONFORT MEDICAL. L'aérosolthérapie en bref, les médicaments nébulisés. http://www.system.com/pdf/Liste_des_medicaments_posseedant_une_AMM_specifique_pour_la_nebulisation.pdf, consulté le 02/05/2016
104. EMA (Agence européenne des médicaments). Résumé des caractéristiques du produit - Relvar Ellipta®. http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002673/WC500157633.pdf, consulté le 07/05/2016
105. MEDICAL DESIGN EXCELLENCE ADWARDS. DuoResp Spiromax®, manufactured and submitted by Teva Pharmaceuticals Europe <http://mdeawards.mddionline.com/2015-winners>. consulté le 07/05/2016
106. EMA (Agence européenne des médicaments). Résumé des caractéristiques du produit - DuoResp Spiromax®. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140428128314/anx_128314_fr.pdf, consulté le 07/05/2016
107. HAS (Haute Autorité de Santé). Commission de la Transparence - Avis du 4 mars 2015 - DuoResp Spiromax®. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14032_DUORESP_SPIROMAX_PIS_INS_Avis2_CT14032.pdf, consulté le 07/05/2016
108. HAS (Haute Autorité de Santé). Commission de la Transparence - Avis du 20 mai 2015 - Spiriva Respimat®. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14177_SPIRIVA_RESPIMAT_PIC_EI_Avis2_CT14177.pdf, consulté le 07/05/2016
109. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du médicament). Résumé des caractéristiques du produit - Spiriva Respimat®. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0186219.htm>, consulté le 07/05/2016

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 08/07/2016

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE présenté par : Benjamin MICHAUD <u>Sujet</u> : L'asthme à l'officine, ses différentes thérapeutiques et conseils sur l'utilisation des différents dispositifs d'inhalation disponibles sur le marché. <u>Jury</u> : Président : M. Stéphane GIBAUD, Maître de Conférences Directeur : M. Gabriel TROCKLE, Maître de Conférences Juges : M Christophe DIDIER, Pharmacien d'officine M Arnaud MISTLER, Pharmacien d'officine	Vu, Nancy, le 9 juin 2016 Le Président du Jury Directeur de Thèse M. GIBAUD M. TROCKLE  
Vu et approuvé, Nancy, le 16.06.2016 Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,  Francine PAULUS	Vu, Nancy, le 27 JUIN 2016 Le Président de l'Université de Lorraine,  Pierre MUTZENHARDT N° d'enregistrement : 9150

N° d'identification :

TITRE

**L'ASTHME A L'OFFICINE, SES DIFFERENTES THERAPEUTIQUES ET
CONSEILS SUR L'UTILISATION DES DIFFERENTS DISPOSITIFS
D'INHALATION DISPONIBLES SUR LE MARCHE.**

Thèse soutenue le 08/07/2016

Par Benjamin MICHAUD

RESUME :

L'asthme est une pathologie bronchique chronique courante très répandue en France et dans le monde puisqu'elle touche actuellement pas loin de 235 millions de personnes. C'est aussi une maladie très complexe du fait de sa physiopathologie, de ses étiologies diverses, de ses différentes thérapeutiques et des nombreux systèmes d'inhalation associés. Le pharmacien d'officine a un rôle primordial à jouer lors de la délivrance au comptoir. En effet, c'est à ce niveau et notamment au cours des entretiens pharmaceutiques que le pharmacien joue vraiment son rôle d'éducateur et de conseiller et est à même de juger l'observance du patient, souvent négligée aujourd'hui et pouvant être responsable du mauvais contrôle de la maladie. Le pharmacien, avec son obligation de formation continue, se doit de connaître les différentes techniques d'utilisation des nombreux différents dispositifs d'inhalation commercialisés afin de les enseigner aux patients, conditionnant l'efficacité de leur traitement et *a fortiori* le contrôle de leur maladie ainsi que l'amélioration de leur qualité de vie.

Cette thèse recense donc les diverses thérapeutiques antiasthmiques, ainsi que les différentes techniques d'utilisation des différents systèmes d'inhalation et de nébulisation ainsi que les divers éléments à connaître sur l'asthme afin d'optimiser la délivrance par le pharmacien d'officine dans le cadre de la maladie asthmatique.

MOTS CLES : asthme, thérapeutiques, bronchoconstriction, bêta-2-mimétiques, anticholinergiques, cromones, antileucotriènes, glucocorticoïdes, inhalateurs.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
M. Gabriel TROCKLE, Maître de Conférences à la faculté de pharmacie de Nancy	Laboratoire de Pharmacologie	Expérimentale ☐
		Bibliographique ☒
		Thème 3-6

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

2 – Hygiène/Environnement

③ – Médicament

4 – Alimentation – Nutrition

5 - Biologie

⑥ – Pratique professionnelle