



L'asthme induit par l'exercice chez le sportif amateur ou professionnel : facteurs de risque, diagnostic, physiopathologie, traitement, rôle du pharmacien et prévention du dopage

Nicolas Paasche

► To cite this version:

Nicolas Paasche. L'asthme induit par l'exercice chez le sportif amateur ou professionnel : facteurs de risque, diagnostic, physiopathologie, traitement, rôle du pharmacien et prévention du dopage. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01072187

HAL Id: dumas-01072187

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01072187>

Submitted on 7 Oct 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 20 juin 2014 à Bordeaux

Par

Nicolas PAASCHE

Né le 19 avril 1988 à Issy-les-Moulineaux (92)

L'asthme induit par l'exercice chez le sportif amateur ou professionnel :

Facteurs de risque, diagnostic, physiopathologie, traitement, rôle du pharmacien et prévention du dopage

Membres du jury :

Mr TOUSSAINT Christian.....	Président de thèse
Mme MICHEL Véronique.....	Directrice de thèse
Mr DECENDIT Alain.....	Jury
Mme CHASSERAT Danièle.....	Jury
Mr FRADON Thomas.....	Membre invité

Remerciements

À Aurélie, la femme de ma vie

Tu es la plus belle chose qui me soit arrivée dans ma vie. Je t'aime.

À ma mère, mon père et ma sœur

Merci du soutien que vous m'avez apporté durant toutes ces années d'études. Je vous aime plus que tout.

À Mireille, ma marraine

Merci de ton soutien. Tu es comme une deuxième mère pour moi.

À ma famille

Ma grand-mère que j'aime plus que tout, mes cousin(e)s Juliette, Cycy, Pascale, Charlotte, Agnès et Yohan, mes oncles et tantes Christelle, Anne, Cédric et Juliette, et à Jack, le nouveau venu dans la famille.

À Evelyne, Julie et Pascal, parti trop tôt

Merci de m'avoir accueilli comme vous l'avez fait, je vous dois beaucoup. Vous êtes ma deuxième famille.

À mes amis d'enfance

Ju, Vince, Beber, Laety

À mes amis, rencontrés au cours de mes années d'études

Kevin et Nadège, Damien, Julie L. et Jérémy, Vivien, Joanna, Coralie, Audrey V., Julie R., Clotilde et Sofiane, Xavier et Stéphane, Marie-Anne, Amandine, Audrey M.

Aux pharmaciens titulaires qui m'ont accueilli

Mr et Mme Garnier, Mme Grandclaude, Mme Chasserat

À mes collègues

Thomas, Julie, Sandrine, Catherine, Eve, Virginie, Aude, Audrey, Maïté, Marie-Claude, Stéphanie

À mon président de thèse

Monsieur le Docteur Christian TOUSSAINT,

Maitre de Conférence Universitaire de Bordeaux, Laboratoire de Pharmacologie, U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail et de me faire l'honneur de présider mon jury

À ma directrice de thèse

Madame le Docteur Véronique MICHEL,

Maitre de Conférence Universitaire de Bordeaux, Laboratoire de Pharmacologie, U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger mon travail, de m'avoir conseillé et guidé tout au long de cette année afin de finaliser cette thèse.

À mon jury

Monsieur le Docteur Alain DECENDIT,

Maitre de Conférence Universitaire de Bordeaux, Laboratoire de Mycologie et de Biotechnologie végétale, U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail sur l'asthme induit par l'exercice chez le sportif amateur ou professionnel.

Madame Danièle CHASSERAT,

Pharmacien titulaire d'officine

Je vous remercie de m'avoir offert mon premier emploi de pharmacien adjoint dans votre officine et de la confiance dont vous faites preuve envers moi. Je vous dois beaucoup et je suis honoré de vous avoir dans mon jury de thèse.

Monsieur Thomas FRADON,

Docteur en Pharmacie

Si je suis le pharmacien que je suis aujourd'hui, c'est en grande partie grâce à vous. Merci pour la formation que vous m'avez apportée ainsi que pour l'écoute et le soutien dont vous avez fait preuve avec moi. Je suis honoré que vous ayez accepté de faire partie de mon jury.

Sommaire

Introduction	10
Chapitre I : Généralités sur l'asthme	13
I.Définition	14
II.Epidémiologie	15
III.Les facteurs de risque de l'asthme	16
1.Les causes	17
2.Les facteurs de déclenchement	17
<i>c.Les allergènes respiratoires.....</i>	<i>17</i>
<i>d.Les allergies professionnelles.....</i>	<i>20</i>
<i>e.Les agents irritants</i>	<i>20</i>
<i>f.Les infections respiratoires</i>	<i>20</i>
<i>g.L'activité sportive</i>	<i>21</i>
<i>h.Les médicaments</i>	<i>21</i>
<i>i.Les aliments.....</i>	<i>22</i>
<i>j.Les facteurs hormonaux</i>	<i>22</i>
<i>k.Le reflux gastro-oesophagien</i>	<i>22</i>
<i>l.Le stress et les émotions</i>	<i>23</i>
<i>m.L'obésité</i>	<i>23</i>
IV.Physiopathologie	24
1.L'obstruction bronchique	24
2.L'hyperréactivité bronchique non spécifique	25
3.L'inflammation bronchique	26

<i>d.L'œdème.....</i>	<i>27</i>
<i>e.L'infiltrat cellulaire</i>	<i>27</i>
<i>f.Remodelage bronchique.....</i>	<i>31</i>
<i>g.Conséquences de l'inflammation bronchique</i>	<i>33</i>
V.Manifestations cliniques	34
1.La crise d'asthme	34
2.Formes particulières de l'asthme	34
<i>c.L'attaque d'asthme.....</i>	<i>34</i>
<i>d.L'asthme aigu grave</i>	<i>34</i>
<i>e.L'asthme à dyspnée continue</i>	<i>35</i>
<i>f.L'asthme instable</i>	<i>35</i>
<i>g.L'asthme cardiaque</i>	<i>35</i>
VI.Diagnostic	35
1.L'anamnèse.....	35
2.L'examen clinique	37
3.L'Exploration Fonctionnelle Respiratoire (EFR)	37
<i>d.La spirométrie</i>	<i>38</i>
<i>e.Le débitmètre de pointe.....</i>	<i>39</i>
<i>f.La courbe débit-volume</i>	<i>40</i>
<i>g.La pléthysmographie</i>	<i>41</i>
8.Test de provocation bronchique non spécifique.....	42
9.Examens complémentaires.....	44
<i>j.Radiographie du thorax</i>	<i>44</i>
<i>k.Tests cutanés d'allergie</i>	<i>44</i>
<i>l.Examens sériques</i>	<i>45</i>
<i>m.Tests de provocation bronchique spécifique.....</i>	<i>48</i>
<i>n.Epreuve d'effort</i>	<i>48</i>
VII.Traitements	48

A.Objectif du traitement	48
B.La stratégie thérapeutique	49
3.La prise en charge médicamenteuse	49
<i>d.Traitement de la crise</i>	<i>49</i>
<i>e.Traitement de fond</i>	<i>52</i>
6.Contrôle de l'environnement	56
7.L'éducation thérapeutique du patient	58
Chapitre 2 : L'asthme d'effort	60
I.Définition	61
II.Epidémiologie	62
III.Facteurs de risques	63
1.Les facteurs environnementaux	63
2.Les effets du travail physique intensif	64
3.Autres facteurs	64
IV.Physiopathologie	64
1.Adaptations cardio-respiratoires à l'effort physique :	64
2.Mécanisme de l'asthme induit par l'effort (AIE).....	66
<i>c.La théorie thermique</i>	<i>66</i>
<i>d.Les limites de la théorie thermique</i>	<i>67</i>
<i>e.L'hypothèse osmotique</i>	<i>68</i>
<i>f.Hypothèse inflammatoire</i>	<i>69</i>
<i>g.Conclusion</i>	<i>71</i>
V.Manifestations cliniques	71
VI.Diagnostic	72
1.Conduite à tenir en cas de suspicion d'un AIE chez l'athlète..	72
2.Test de provocation bronchique à l'effort	75
3.Test de l'hyperventilation volontaire isocapnique (HVV)	78

4. Test à l'aérosol de solution saline hypertonique	80
5. Test à la poudre sèche de mannitol.....	82
6. Test à l'Adenosine 5' MonoPhosphate (AMP)	83
7. Diagnostic différentiel.....	84
VII. Traitement.....	84
A. Les mesures non pharmacologiques	85
<i>b. Réentraînement à l'effort</i>	<i>85</i>
<i>c. Période réfractaire</i>	<i>87</i>
<i>d. Utilisation d'un masque</i>	<i>87</i>
<i>e. Rééducation de la ventilation</i>	<i>87</i>
F. Les mesures pharmacologiques	88
7. Stratégie thérapeutique du traitement de l'asthme d'effort	88
8. Les médicaments de l'asthme d'effort (57, 85)	90
<i>i. Les bronchodilatateurs.....</i>	<i>90</i>
<i>j. Les corticoïdes en inhalation</i>	<i>99</i>
<i>k. Les associations de β_2-stimulants et corticoïdes</i>	<i>101</i>
<i>l. Les corticoïdes per os.....</i>	<i>102</i>
<i>m. Les antileucotriènes.....</i>	<i>103</i>
<i>n. Les anti-IgE</i>	<i>104</i>
<i>o. Les cromones</i>	<i>105</i>
P. La surveillance de l'athlète asthmatique	106
17. L'éducation du patient.....	106
18. Le contrôle de l'environnement.....	106
19. Le rôle du pharmacien	107
<i>t. Surveillance du traitement</i>	<i>108</i>
<i>u. Bonne utilisation des dispositifs médicaux</i>	<i>110</i>
V. Une frontière étroite avec le dopage	117
23. Définition du dopage	117

24.La liste des substances dopantes (98)	119
25.Cas des athlètes asthmatiques.....	121
Conclusion	123
Bibliographie	126
Références graphiques	137

Introduction

L'asthme est une pathologie connue depuis des millénaires. Dans l'Illiade, Homère emploie le mot "asthma" au sens de "courte respiration" pour décrire la suffocation dont souffre le héros Hector. C'est alors la première fois que l'expression d'asthme apparaît. Dans l'Égypte antique, des papyrus ont été découverts avec des prescriptions écrites en hiéroglyphes pour plus de 700 remèdes contre l'asthme.

Le Corpus Hippocraticum d'Hippocrate (460-377 av. J.-C.) est le premier texte où le mot "asthme" a été trouvé comme un terme médical. Arétée de Cappadoce (81-138) rédigea une excellente description clinique de l'asthme («lorsque par la course, tout autre exercice ou travail quelconque, la respiration devient difficile, cette affection prend le nom d'asthme») ainsi que de ses signes précurseurs («sentiment de pesanteur dans la poitrine, lenteur à exécuter des travaux ordinaires, difficultés de respirer quand on marche un peu vite ou sur un terrain élevé, la voix devient rauque et la toux fréquente...»). Arétée de Cappadoce est donc le premier à décrire la relation entre l'asthme et l'exercice. Galien (129-201) est le premier à donner des explications logiques sur l'étiologie et la pathogénie de l'asthme. Inspiré d'Hippocrate, il voyait à l'origine de l'asthme des humeurs visqueuses et épaisses encombrant les poumons.

Sir John Floyer (1649-1734) publia en 1698 le premier traité uniquement sur l'asthme, le différenciant ainsi des autres types de maladies respiratoires. Il y décrit notamment la relation entre l'intensité de l'exercice et la sévérité des symptômes de l'asthme.

Au début du XXe siècle, de nombreux médecins pensaient que l'asthme était un trouble psychosomatique. Bon nombre d'études de cette époque ont été axées sur ce point, ce qui a sans doute réduit les chances de progrès des thérapeutiques. Ce n'est que beaucoup plus tard que l'asthme a été reconnu comme une maladie d'origine physique. En fin de XXe siècle, des progrès considérables dans le domaine de la recherche sur l'asthme ont été réalisés. Des découvertes majeures dans le domaine des allergies ont également permis une meilleure efficacité dans le traitement de l'asthme.

L'asthme d'effort est décrit et publié pour la première fois par Jones et al. en 1962. Plusieurs études ont ensuite montré que cette pathologie touchant de nombreux voire tous les sujets asthmatiques pouvait également être observée chez des personnes n'ayant jamais souffert d'asthme. C'est pourquoi, de nos jours, de nombreux auteurs tendent à faire de l'asthme d'effort une pathologie à part.

Pour mieux comprendre ce phénomène, la première partie de ce manuscrit décrira la physiopathologie, le diagnostic et les traitements de l'asthme. La seconde partie cherchera à

montrer les similitudes mais surtout les différences entre l'asthme classique et l'asthme d'effort, chez les sportifs amateurs ou professionnels. La partie suivante de cette thèse traitera du rôle que peut avoir le pharmacien dans le suivi des patients souffrant d'asthme d'effort. Enfin, la dernière partie de ce travail présentera une mise au point sur le dopage et la prise de médicaments antiasthmatiques dans les compétitions officielles.

Chapitre I :

Généralités sur

l'asthme

I. Définition

L'asthme est un désordre inflammatoire des voies aériennes qui se caractérise par une obstruction réversible des voies aériennes inférieures, une inflammation de ces voies aériennes et une hyperréactivité bronchique (figure 1) (1).

D'un point de vue clinique, l'asthme se caractérise par une dyspnée paroxystique, sifflante, variable, récidivante, souvent nocturne et pouvant être réversible soit spontanément soit avec un traitement. La toux, les sifflements, l'essoufflement et l'oppression thoracique sont également des symptômes récurrents (2).

L'asthme est un syndrome multifactoriel, les facteurs déclenchants étant variables d'un malade à l'autre. Ceux-ci peuvent être immunoallergiques (allergènes, pollution...), psychologiques, hormonaux ou liés au tabac, à l'alimentation, à l'exercice, aux médicaments (aspirine)... Ces différents facteurs permettent de classer l'asthme en deux catégories distinctes :

- L'asthme extrinsèque déclenché par des allergènes, c'est l'asthme allergique. Le système immunitaire va alors réagir à certaines substances normalement inoffensives.
- L'asthme intrinsèque déclenché par des facteurs plus difficiles à déterminer, pouvant être des émotions fortes, le stress, des agents irritants. L'asthme d'effort en fait partie (3).

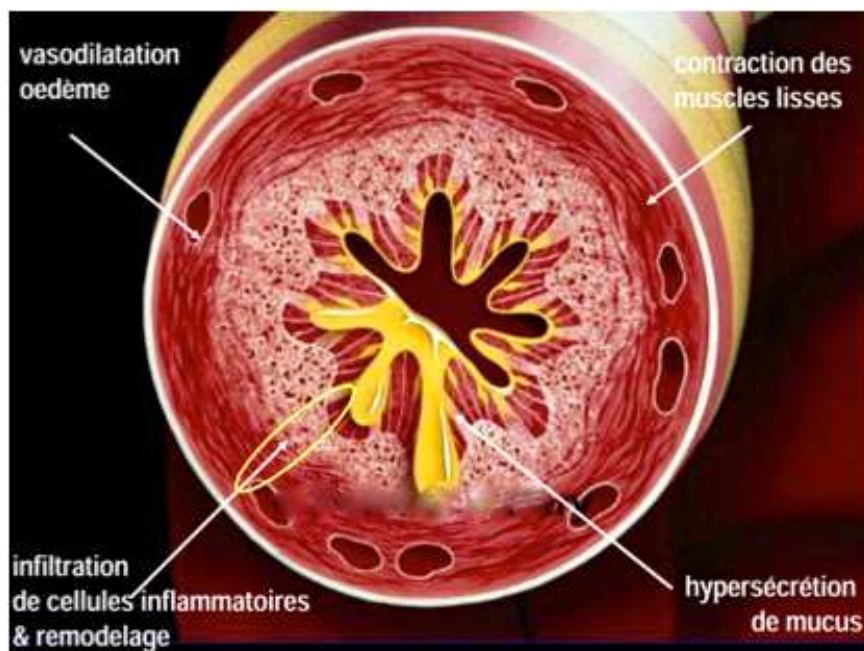


Figure 1 : Coupe schématique d'une bronche d'un patient asthmatique (G1)

On observe au niveau de la bronche la contraction des muscles lisses, l'infiltration des cellules inflammatoires et l'hypersécrétion de mucus.

II. Epidémiologie

L'asthme est un problème de santé public mondial qui affecterait 300 millions de personnes dans le monde (4). La prévalence de l'asthme a augmenté au cours des 20 dernières années puisqu'elle était de 2 à 3 % au début des années 90 contre 5 à 7 % en janvier 2011 (5).

Cette maladie est souvent considérée par la population comme banale, voire bénigne. Pourtant, on compte chaque année 60.000 à 100.000 hospitalisations et 1.500 à 2.500 personnes qui décèdent en France. C'est donc une pathologie qu'il faut prendre au sérieux. De plus, elle est responsable d'un coût socio-économique élevé, estimé en 2001 à plus d'un milliard d'euros. Les deux tiers de ce coût total sont dus à des coûts directs (hospitalisations, médicaments...) tandis que le reste est dû à un coût indirect (absentéisme, invalidité...) (6). Il ne faut pas non plus négliger son impact sur la vie des patients souffrant de cette pathologie, notamment chez les enfants.

L'enquête santé protection sociale de 2006 menée par l'IRDES (Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé) a permis de montrer que l'asthme cumulatif (personnes ayant souffert d'asthme au moins une fois au cours de leur vie) était de 10,2 % et que l'asthme actuel (personne ayant souffert d'asthme dans les 12 mois qui ont précédé l'étude) est de 6,7 %. De plus, les hospitalisations et la mortalité sont en diminution chez l'adulte depuis 1998. Cette étude a également permis de montrer que l'âge moyen des personnes souffrant d'asthme est de 37 ans, la prévalence diminuant de 20 à 50 ans et réaugmentant après 50 ans (5). Cette réaugmentation chez la personne âgée peut avoir plusieurs causes et on distingue (7) :

- ➡ L'asthme passé inaperçu et diagnostiqué tardivement. En effet, les symptômes sont proches de ceux d'une bronchite chronique, d'un emphysème ou d'une insuffisance cardiaque. Les malades eux-mêmes peuvent ne pas consulter pour des symptômes qu'ils attribuent à une bronchite, à la cigarette ou encore à une séquelle inévitable du vieillissement.
- ➡ La réactivation d'un asthme ancien (réexposition allergique).
- ➡ L'asthme à début tardif qui correspond à un asthme intrinsèque, sans composante atopique, et qui peut être dû à une infection virale, une intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, qui sont souvent utilisés par la personne âgée pour traiter ses problèmes rhumatologiques), un reflux gastro-œsophagien ou encore à une expression tardive d'un asthme professionnel.

Deux études internationales ont été menées dans les années 90 afin de comparer les données de l'asthme à l'échelle mondiale et ce à l'aide d'un questionnaire standardisé : l'ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) chez l'adulte et l'ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) chez l'enfant. Elles ont permis de montrer des variations importantes de la prévalence en fonction des pays, voire même des régions d'un même pays. Ainsi, l'asthme était plus fréquent dans les pays anglophones, l'Europe du Nord et l'Amérique du Sud, et moins fréquent en Europe de l'Est ou en Asie (figure 2) (8).

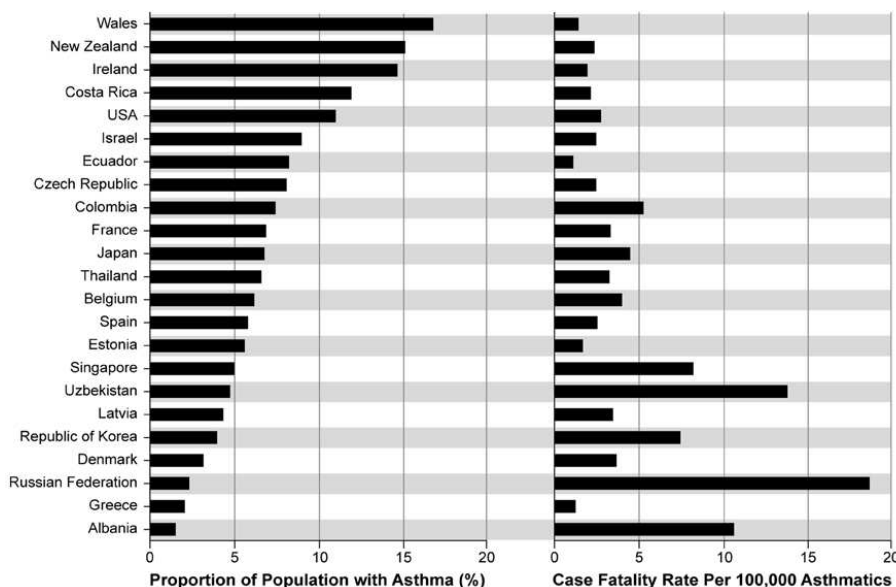


Figure 2 : Prévalence et mortalité liées à l'asthme (GINA 2007)

Ce schéma montre les pourcentages des personnes souffrant d'asthme dans différents pays ainsi que la mortalité induite par l'asthme dans ces pays.

En France, on observe également des disparités en fonction des régions. Ainsi, l'asthme est plus fréquent dans les régions bordant l'atlantique et moins fréquent dans l'est de la France et dans le nord.

III. Les facteurs de risque de l'asthme

On va distinguer les facteurs qui vont être la cause du développement de la maladie et les facteurs qui vont déclencher les crises chez les personnes où la pathologie est déjà installée.

1. Les causes

Le sexe est une cause d'asthme. Ainsi, les garçons ont un risque accru car leurs voies aériennes seraient moins développées par rapport aux jeunes filles, ce qui les rend plus sensibles notamment aux dommages provoqués par le tabagisme passif, comme l'a révélée l'étude ECRHS. À l'âge adulte, ce sont les femmes qui ont un risque accru de souffrir d'asthme, probablement par l'intervention des hormones sexuelles féminines (8).

Les populations défavorisées ont un risque accru du fait d'une exposition importante aux facteurs de risques potentiels et d'une mauvaise prise en charge.

Le tabagisme passif parental entraîne une augmentation du risque d'asthme chez les enfants en augmentant la perméabilité de la muqueuse des voies aériennes.

Les prédispositions génétiques associées aux facteurs environnementaux ont un rôle dans le développement de l'asthme faisant de celui-ci une maladie complexe à caractère familial. De nombreuses études sont parvenues à identifier plusieurs gènes capables de rendre un individu plus susceptible d'avoir de l'asthme. Certains gènes ont été identifiés par clonage positionnel après avoir repéré une liaison à l'asthme : le gène ADAM33, le gène homeodomain finger protein 11 (PHF11), le dipeptidyl-peptidase 10 (DPP10) et le récepteur couplé à une protéine G lié à la susceptibilité à l'asthme (GPRA). D'autres gènes candidats voient leur association à l'asthme jugée très vraisemblable : le complexe majeur d'histocompatibilité (HLA), les gènes des interleukines 4, 10 et 13 (IL-4, -10 et -13), ou encore le gène du transforming growth factor β (TGFB) (9).

Les autres causes peuvent être le groupe ethnique, les infections pulmonaires chez le nourrisson, ainsi que la première rencontre avec les substances allergéniques (8).

2. Les facteurs de déclenchement

Il existe de nombreux facteurs qui peuvent déclencher les crises d'asthme chez les personnes sensibles à cette maladie (10) :

a. Les allergènes respiratoires

Ces allergènes sont principalement les pollens, les acariens, les phanères d'animaux, les blattes et les moisissures. Ces particules sont microscopiques et arrivent donc facilement au niveau des bronches provoquant ainsi la crise d'asthme. L'augmentation de l'asthme au cours des dernières décennies s'explique en partie par une augmentation de l'exposition à ces allergènes notamment dans les maisons. En effet, avant, les maisons n'étaient pas forcément très bien isolées, ce qui fait que l'air était très souvent renouvelé au cours d'une journée. Maintenant, les maisons sont de mieux en mieux isolées, donc l'air n'est plus

renouvelé et le contact avec les allergènes dans l'air est donc plus important. L'asthme allergique est de loin le plus fréquent chez l'enfant (80 % des cas) tandis qu'il diminue chez l'adulte (40 à 50 % des cas) (11).

➔ **Les pollens** (figure 3) sont les parties mâles de la plante qui permettent de fertiliser d'autres plantes en étant véhiculées par le vent ou les insectes (12). Dans l'asthme, ce sont surtout les plantes anémophiles (c'est-à-dire que leurs pollens sont transportés par le vent) qui sont impliquées. Il existe des périodes différentes de pollen : l'hiver concerne plutôt les arbres, le printemps concerne les graminées et poacées, et l'été les autres herbacées. Ainsi, en déterminant à quels pollens la personne est sensible, on pourra trouver la période à risque et mettre en place des mesures préventives permettant de réduire au maximum le risque de déclenchement des crises.

Normalement, ces grains de pollens, mesurant de 5 à 200 microns, sont trop gros pour dépasser les voies aériennes supérieures et ainsi provoquer de l'asthme. Mais, dans certaines conditions, les grains peuvent donner des particules plus fines qui pénètrent dans les bronches et provoquent de violentes crises d'asthme. Ces conditions sont l'impact du pollen sur des surfaces solides, une surexposition massive au pollen, lors de promenades ou de pluies orageuses, par exemple (11).



Figure 3 : Pollen de Graminées (G2)

➔ **Les animaux domestiques** produisent des protéines pouvant être très allergisantes comme par exemple Fel d1 chez le chat ou Can d1 chez le chien. Les allergènes les plus « puissants » sont ceux du chat et du cheval. Ceux du chat sont produits par les poils, la peau mais aussi la salive : or le chat se lèche très souvent et sa salive, en séchant, libère un allergène très volatile et très résistant, ce qui explique que l'allergie au chat soit si répandue même chez des personnes n'ayant pas de chat (11, 12).

➔ **Les blattes** (figure 4) sont responsables d'un nombre croissant d'allergies. On les trouve dans les lieux humides, chauds et obscurs et sont souvent associées aux milieux défavorisés bien qu'on les retrouve également dans les immeubles modernes. 10 à 20 % des asthmatiques sont allergiques aux blattes (10).



Figure 4 : Blatte américaine (G3)

➔ **Les acariens** (figure 5) sont des insectes microscopiques (200 à 500 microns) qui appartiennent à l'ordre des Arachnides. Le plus fréquent en Europe est *Dermatophagoïdes pteronyssinus*. Ils se nourrissent de squames humaines et animales et ils vivent dans les lieux chauds (21 °C) et humides (au minimum 45 % et idéalement 80 % d'humidité), notamment dans les literies (un matelas peut contenir jusqu'à deux millions d'acariens !), rideaux, canapés, tapis, moquettes ou peluches. Ce sont les protéines qui tapissent leurs déjections ainsi que leurs débris qui vont être responsables des allergies. Le froid, la haute altitude (au-delà de 1.500 mètres), les températures supérieures à 60 °C et un air trop sec les empêchent de proliférer et de survivre (10,12).



Figure 5 : Acarien (G4)

➔ **Les moisissures** sont des champignons microscopiques qui produisent des spores (chaque mètre cube d'air peut contenir plusieurs dizaines de spores) pouvant avoir un fort pouvoir allergisant. Les champignons les plus fréquents

sont *Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus* et *Penicillium* et ils se développent dans les lieux humides et les habitations vétustes, trop isolées, ou avec un système de climatisation mal entretenu. Ces spores peuvent donc être rencontrées en intérieur comme en extérieur (11).

b. Les allergies professionnelles

Certains produits présents dans le milieu professionnel d'une personne peuvent déclencher des crises d'asthme. L'asthme peut se déclencher immédiatement après le contact (dans ce cas la recherche de l'agent responsable est assez facile) ou de façon retardée (et dans ce cas l'interrogatoire du patient devient primordial). Il existe de nombreuses substances responsables de ces allergies et il y a donc de nombreux métiers à risques (12). Parmi les cas les plus fréquents, on peut citer les boulangers et la poussière de farine, les peintres et les isocyanates, le personnel hospitalier et les gants en latex, les laborantins et les protéines animales contenues dans les urines, squames et déjections d'animaux, les ébénistes et la poussière de bois, etc...

Très souvent, ces allergies sont la cause d'une démission de la personne qui ne peut plus continuer à exercer son métier correctement sans mettre sa santé en jeu.

c. Les agents irritants

La pollution atmosphérique contenant dioxyde de soufre, oxyde d'azote, ozone ou encore particules en suspensions a un risque faible mais établi de provoquer des crises d'asthme.

Le tabagisme passif est un risque important d'asthme chez les enfants exposés. En effet, les asthmatiques sont particulièrement sensibles à la qualité de l'air qu'ils respirent (2). Les autres fumées (cuisson, cheminées, usines...) sont également chargées de substances irritantes qui peuvent déclencher les crises d'asthmes en aggravant l'inflammation des bronches. Il en va de même avec les aérosols domestiques, les solvants et certains parfums (10).

d. Les infections respiratoires

Les infections respiratoires virales représentent 80 % des exacerbations de l'asthme chez l'enfant et 50 % chez l'adulte, même chez des personnes ayant un traitement de fond efficace (10). C'est pourquoi il est important de consulter dès les premiers signes d'une infection. Chez le nourrisson, c'est le virus respiratoire syncytial qui est le plus souvent en cause. Chez l'enfant, on retrouve plutôt les rhinovirus, coronavirus et virus para-influenzae.

Enfin, chez l'adulte, c'est surtout le virus de la grippe qui est en cause (2). La prise en charge spécifique des rhinites et rhinosinusites chroniques améliore le contrôle de l'asthme (13).

e. L'activité sportive

Le sport peut être responsable du déclenchement de crise d'asthme (asthme d'effort) par l'inhalation d'air froid et sec ou par l'exposition à des allergènes ou des irritants. Toutefois, le sport n'est pas à éviter et est même recommandé, mais avec modération et avec les conseils d'un médecin (12).

f. Les médicaments

De nombreuses substances peuvent être à l'origine de l'asthme médicamenteux. Le plus courant est l'aspirine, auquel on peut associer l'ensemble des AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens). Ceux-ci sont utilisés dans le traitement de la douleur et agissent par inhibition des cyclo-oxygénases (COX). Cette inhibition va provoquer une surproduction de leucotriènes, par déviation de la voie de dégradation de l'acide arachidonique (figure 6), entraînant un fond inflammatoire chronique, source d'asthme. Cette intolérance à l'aspirine est souvent associée à une polypose nasale.

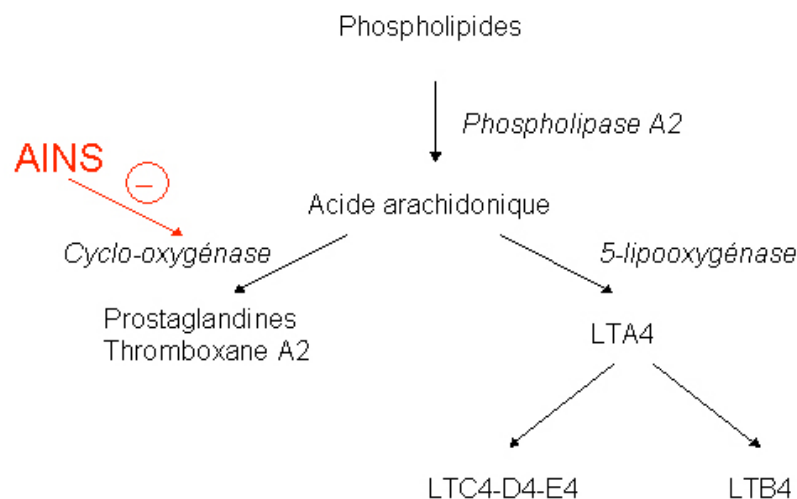


Figure 6 : Métabolisme de l'acide arachidonique (G5)

L'acide arachidonique est issue de la dégradation des phospholipides par la Phospholipases A2. Elle va ensuite donner les leucotriènes (LT), en étant dégradé par la 5-lipoxygénase, et les prostaglandines et thromboxanes par les cyclo-oxygénase.

Les bêtabloquants peuvent également provoquer des crises d'asthme en provoquant des bronchospasmes. En effet, on retrouve dans l'organisme des récepteurs β -adrénergiques avec les récepteurs β_1 préférentiellement au niveau cardiaque et les récepteurs β_2 au niveau vasculaire et bronchique. Ces récepteurs ont de nombreuses actions et notamment une action de stimulation cardiaque pour les β_1 et de relaxation des fibres lisses pour les β_2 . Chez les β -bloquants, c'est la propriété bloquante des récepteurs β_1 -adrénergiques qui est essentielle pour l'effet thérapeutique recherché. Mais ces médicaments peuvent également bloquer les récepteurs β_2 du muscle lisse bronchique entraînant une augmentation de la résistance bronchique chez le patient asthmatique. Parmi les β -bloquants, certains présentent une sélectivité pour le blocage des récepteurs β_1 ce qui peut être un avantage pour limiter le blocage des récepteurs β_2 mais, en règle générale, l'ensemble des β -bloquants sont contre-indiqués chez le patient asthmatique.

Très rarement, on peut avoir une crise d'asthme provoquée par une allergie à un médicament comme des antibiotiques par exemple (14).

g. Les aliments

Les aliments peuvent déclencher des crises d'asthme par des réactions allergiques. Le lait de vache, les arachides et les œufs sont les allergènes alimentaires les plus importants chez les jeunes enfants, les fruits et légumes prenant la première place après l'âge de 10 ans et chez l'adulte. Il existe également des risques d'allergies croisées par exemple entre certains pollens et les crustacés (11).

h. Les facteurs hormonaux

L'influence des facteurs hormonaux ne fait aucun doute mais les modalités et mécanismes ne sont pas encore très bien connus. Les hormones sexuelles sont souvent invoquées pour expliquer ces phénomènes. En effet, l'asthme est plus fréquent chez le petit garçon mais le rapport s'équilibre à la puberté et les femmes sont plus touchées à l'âge adulte. De plus, les périodes prémenstruelles sont des périodes à risques accrus d'asthme aigu grave chez certaines femmes et il existe un pic de prévalence de l'asthme à la ménopause (2, 13).

i. Le reflux gastro-oesophagien

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) augmente la difficulté à contrôler la maladie et doit toujours être recherché et pris en charge lorsque l'asthme reste non contrôlé malgré un traitement optimal (13). Le RGO est donc capable d'aggraver l'asthme par plusieurs mécanismes :

- Le mécanisme aspiratif : au cours du décubitus, des micro-aspirations de sécrétions acides gastriques contaminent la trachée et les bronches stimulant des récepteurs des voies aériennes et favorisant la libération des médiateurs inflammatoires. Si ce volume est important, comme cela peut être le cas lors d'un RGO, ces médiateurs peuvent entraîner l'obstruction bronchique.
- Le réflexe vagal œso-bronchique : l'acidité gastrique va stimuler des terminaisons nerveuses situées au niveau du bas œsophage entraînant une bronchoconstriction par réflexe vagal. En effet, l'œsophage et l'arbre bronchique partagent la même innervation (15).
- Le contact prolongé de l'acidité gastrique avec le bas œsophage peut également entraîner une augmentation de l'hyperréactivité bronchique non spécifique par la présence de récepteurs sensibles à l'acidité (16).

j. Le stress et les émotions

Les émotions fortes ainsi que le stress peuvent exacerber l'asthme à défaut de le déclencher. Le début de l'asthme coïncide parfois avec un stress majeur : décès, divorce... (13)

k. L'obésité

L'asthme est plus difficile à contrôler lorsqu'il existe une obésité associée, que ce soit chez l'enfant ou chez l'adulte, avec des exacerbations plus sévères. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer ces effets de l'obésité sur l'asthme (17) :

- L'obésité entraîne notamment une augmentation du tissu adipeux. Or, les adipocytes jouent un rôle dans la production de nombreux médiateurs de l'inflammation (protéine C réactive, $\text{TNF}\alpha$, IL-6) favorisant l'hyperréactivité bronchique.
- L'obésité a aussi un rôle mécanique par diminution de la capacité respiratoire fonctionnelle (CRF) et des volumes pulmonaires. Ces diminutions sont dues à l'augmentation des tissus mous avec compression de la cage thoracique, l'infiltration graisseuse des voies aériennes et l'augmentation du volume sanguin pulmonaire. La réduction du diamètre des voies aériennes périphériques entraîne au cours du temps un dysfonctionnement du muscle lisse avec hyperréactivité bronchique.

IV. Physiopathologie

Les poumons sont en contact constant avec l'environnement. L'air et tous ses composants circulent ainsi au niveau des voies aériennes supérieures et inférieures.

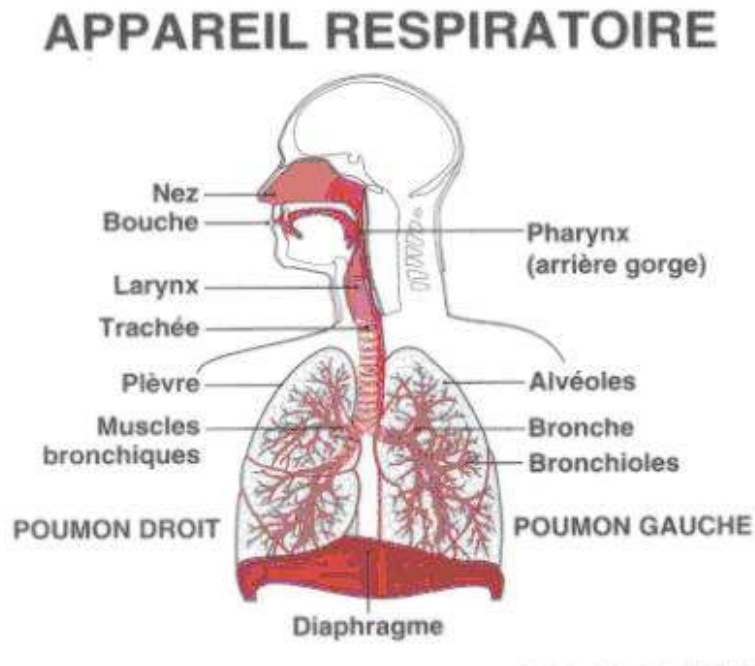


Figure 7 : l'appareil respiratoire (G6)

Il commence par la bouche et le nez et se termine par le diaphragme. Entre les deux, on trouve le pharynx, le larynx la trachée et les deux poumons. Les poumons sont constitués des bronches, bronchioles et alvéoles et ils sont entourés de la plèvre.

L'asthme est un syndrome obstructif diffus, variable et réversible des voies aériennes caractérisé par :

- la bronchoconstriction,
- l'hyperréactivité bronchique non spécifique,
- l'inflammation des voies aériennes, commune à toutes les formes d'asthme.

La physiopathologie n'est pas encore complètement connue, ce qui explique qu'il existe des difficultés de prise en charge de la maladie (18).

1. L'obstruction bronchique

Le muscle lisse bronchique entoure l'ensemble des voies aériennes. Il est organisé en faisceaux musculaires lisses encerclant les voies aériennes tout au long de l'arbre

bronchique permettant la constriction et le raccourcissement de la bronche. Sa contraction est responsable d'un trouble ventilatoire obstructif diffus et variable selon le degré de réponse du muscle aux stimuli. Cette obstruction est réversible soit spontanément soit sous l'effet d'un traitement (2) et elle est responsable de crises de dyspnée par réduction du calibre des voies aériennes. La variabilité, ou de façon synonyme l'instabilité du trouble ventilatoire obstructif, est la variation du débit expiratoire de pointe (DEP) d'au moins 20 %, soit sur 24 heures soit sur une semaine. La réversibilité est l'amélioration d'au moins 15 % du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) sous traitement (19).

Dans l'asthme, on observe une hypertrophie des muscles lisses avec probablement une réponse contractile exagérée (18). Ces anomalies sont dues aux médiateurs de l'inflammation, au système nerveux autonome et pourraient également être dues à des anomalies intrinsèques du muscle lisse.

De plus, il y a une hypertrophie des glandes à mucus qui participe directement et indirectement (par l'hypersécrétion) à cette obstruction.

L'inflammation bronchique est quasi constante et est responsable d'infiltrats, œdèmes et hypersécrétions qui participent à l'obstruction bronchique. L'hypersécrétion, de par la déperdition d'eau, entraîne la formation de bouchons muqueux pouvant obstruer les bronchioles. L'œdème se constitue et disparaît rapidement. Il pourrait être responsable des variations rapides du calibre bronchique et il augmente considérablement les résistances bronchiques (2).

2. L'hyperréactivité bronchique non spécifique

L'hyperréactivité bronchique est une sensibilité exagérée des voies aériennes caractérisée par la facilité et l'intensité avec laquelle survient une bronchoconstriction lors de stimulations diverses (20). Cette bronchoconstriction apparaît chez certains individus lors de l'exposition à des stimuli naturels tels le froid et l'exercice ou à des agents bronchoconstricteurs tels l'acétylcholine, la méthacholine ou l'histamine (2). Bien qu'on puisse la retrouver dans d'autres pathologies (BPCO, rhinites allergiques...), il s'agit d'une caractéristique essentielle de l'asthme.

On va distinguer deux anomalies différentes pour expliquer ce phénomène : une anomalie du muscle lisse bronchique et une anomalie du système nerveux autonome (21).

Au niveau du muscle lisse bronchique, on peut avoir une hypertrophie qui, pour un stimulus donné, entraîne une réduction plus importante du calibre des voies aériennes. Mais le dénominateur commun à toutes les formes d'hyperréactivité bronchique est l'inflammation (20). Les médiateurs libérés vont altérer la structure des voies aériennes entraînant ainsi une réponse exagérée à divers stimuli.

Le système nerveux autonome fait intervenir trois voies dans le contrôle de la bronchomotricité :

- **Le système parasympathique cholinergique**, dont le médiateur est l'acétylcholine, est le plus important pour le contrôle du tonus et des sécrétions bronchiques. Il peut participer à l'hyperréactivité bronchique par une exagération des réflexes cholinergiques des bronches entraînant une bronchoconstriction. Mais le rôle de ce système dans l'hyperréactivité n'est que partiel comme en témoigne l'effet partiel des médicaments anticholinergiques (18).
- **Le système adrénergique**, dont les deux médiateurs sont l'adrénaline et la noradrénaline, est séparé en deux : le système α -adrénergique bronchoconstricteur et le système β -adrénergique bronchodilatateur. Il pourrait donc y avoir une augmentation de la densité des récepteurs α -adrénergiques et une diminution de la densité et de l'affinité des récepteurs β -adrénergiques (2).
- **Le système NANC** (non adrénergique non cholinergique) présente à la fois une composante bronchoconstrictrice (par la substance P notamment et le CGRP (calcitonin gene-related peptide) et une composante bronchodilatatrice (par le monoxyde d'azote NO, le VIP -vasoactive intestinal polypeptide- ou encore les peptides antidiurétiques). Une diminution du système inhibiteur et une augmentation du système NANC excitateur peuvent être responsables également de l'hyperréactivité bronchique (21).

La mesure de la réponse bronchique se fait en général par la mesure du VEMS. Une chute de 20 % de cette valeur est considérée comme la réponse seuil. Cette mesure est simple, sensible, reproductible et va permettre l'évaluation indirecte de la sévérité de l'asthme, la réponse au traitement, mais est également indispensable pour poser le diagnostic de l'asthme en cas de spirométrie normale et d'une histoire clinique d'asthme.

L'asthme pourrait donc être la conséquence d'une anomalie du système nerveux autonome avec une accentuation de l'importance d'un système excitateur au détriment d'un système inhibiteur.

3. L'inflammation bronchique

Il s'agit d'une réaction inflammatoire en réponse à une « agression » de la muqueuse par diverses substances : allergènes, virus, agents irritants... Cette réaction entraîne un œdème de la muqueuse, une hypersécrétion de mucus et de médiateurs de l'inflammation

(cytokines, leucotriènes, histamine...) et une infiltration de cellules inflammatoires (lymphocytes, polynucléaires éosinophiles, mastocytes...). On observe également une desquamation de l'épithélium bronchique, une déposition de collagène au niveau de la membrane basale et une hyperplasie des fibroblastes se différenciant en myofibroblastes (22).

La composante inflammatoire de l'asthme est connue depuis longtemps maintenant mais ce n'est que récemment que l'on a compris qu'elle était présente non seulement lors des épisodes de crises mais également dans l'asthme stable, c'est-à-dire bien contrôlé par le traitement. C'est pourquoi le comportement thérapeutique a été fortement modifié ces dernières années avec la mise en place d'un traitement de fond anti-inflammatoire (22).

a. L'œdème

L'œdème inflammatoire résulte d'une augmentation de la perméabilité de la paroi des petits vaisseaux sous l'effet de médiateurs chimiques : histamine, leucotriènes, bradykinines, PAF (Facteur d'activation des plaquettes)... Cet œdème participe à l'obstruction bronchique, à l'hyperréactivité bronchique et il pourrait favoriser l'abrasion épithéliale (2). Cet œdème va avoir pour conséquence un ralentissement du courant circulatoire, ce qui va favoriser la diapédèse leucocytaire, c'est-à-dire la migration puis l'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales avant le passage trans-endothélial vers le site de l'inflammation (23).

b. L'infiltrat cellulaire

L'épithélium bronchique et la muqueuse sont le siège d'un infiltrat inflammatoire caractéristique de l'asthme. Celui-ci est considéré comme l'événement primaire de l'inflammation bronchique chez l'asthmatique. De nombreux médiateurs ont été mis en évidence dans les biopsies bronchiques, le lavage broncho-alvéolaire, l'expectoration induite, le sang et parfois les urines :

- **Les mastocytes** (Figure 8) infiltrent la muqueuse bronchique tout au long du tractus respiratoire, que ce soit chez le sujet normal ou chez l'asthmatique. Chez ce dernier, ils sont plus nombreux, dégranulés et intra-épithéliaux. On les trouve le plus souvent dans la sous-muqueuse de l'épithélium bronchique et à proximité des vaisseaux. Ils possèdent à leur surface des récepteurs à haute affinité aux immunoglobulines E (IgE) et vont donc être un des principaux responsables d'une réaction allergique immédiate. Les mastocytes renferment de nombreux médiateurs (histamine, prostaglandines, leucotriènes, PAF...) qu'ils vont libérer après activation antigénique. Ces médiateurs sont de puissants agents bronchoconstricteurs et ils permettent également

d'augmenter la perméabilité microvasculaire provoquant ainsi bronchospasmes et œdèmes. Les mastocytes sont considérés comme les cellules « starter » de la réaction immédiate. Mais il a été démontré qu'ils étaient capables de synthétiser et de libérer de nombreuses cytokines (interleukines, granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF...)) sans liaison avec les IgE, pouvant participer à la réaction inflammatoire tardive en recrutant et activant des cellules inflammatoires et des fibroblastes (1, 2, 21, 22).

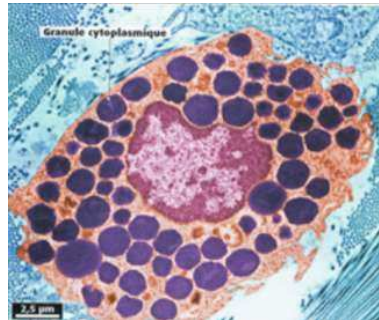


Figure 8 : Mastocyte (G7)

Cellule arrondie, à noyau rond central et de taille importante, dont le cytoplasme renferme des granulations métachromatiques (elles se colorent en violet au contact du bleu de toluidine) contenant des médiateurs comme l'histamine ou l'héparine.

- **Les polynucléaires éosinophiles** (figure 9) possèdent une grande capacité pro-inflammatoire. Ils infiltrent la muqueuse bronchique de l'asthmatique, allergique ou non. Ces polynucléaires sont attirés par des cytokines chimiotactiques (éotaxine, Regulated on Activation Normal T Cell Expressed Secreted (RANTES), Monocyte Chemotactic Protein (MCP-3 et 4)) mais aussi par les IL-3 et 5 et le GM-CSF (granulocyte macrophage colony stimulating factor) qui vont également avoir la propriété d'activer et de prolonger leur survie. L'activation des éosinophiles permet la libération des protéines à pH basique contenues dans leurs granules comme la protéine basique majeure (MBP), la peroxydase de l'éosinophile (EPO), la neurotoxine dérivée de l'éosinophile (EDN) et la protéine cationique de l'éosinophile (ECP). Ces protéines ont une activité cytotoxique qui entraîne une desquamation de l'épithélium bronchique (1, 2, 18, 22). Cette desquamation va découvrir les terminaisons nerveuses des fibres C entraînant la libération de neuromédiateurs. Elle va également permettre le passage des particules inhalées dans la muqueuse bronchique et va inhiber la production de médiateurs bronchodilatateurs par les cellules épithéliales. Les neuromédiateurs libérés par les fibres C vont augmenter la perméabilité vasculaire. Tous ces

phénomènes concourent à aggraver l'inflammation bronchique. L'éosinophile va également permettre de libérer le leucotriène LTC₄ et le PAF, qui vont agir en augmentant la perméabilité vasculaire, en activant et en recrutant d'autres éosinophiles. Il va dans le même temps produire des cytokines (interleukines, GM-CSF, TNF- α ou Tumor Necrosis Factor- α) qui vont activer et recruter d'autres éosinophiles mais aussi activer d'autres cellules telles que les monocytes, les lymphocytes B ou les fibroblastes. Il y a donc formation d'une boucle d'amplification de l'activation des éosinophiles, qui entraîne un entretien de la réaction inflammatoire (22).

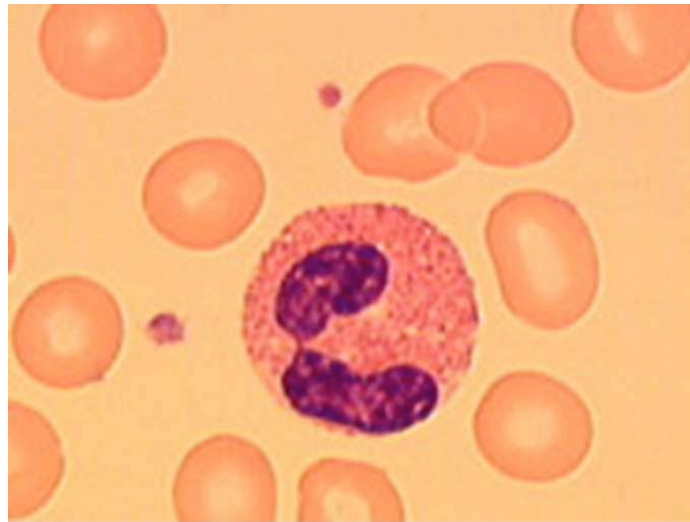


Figure 9: Polynucléaire éosinophile (G8)

Cellule ronde, de taille moyenne, comportant un noyau à 2 lobes, dont le cytoplasme incolore comporte des granulations assez volumineuses, colorées en orange.

- **Les lymphocytes T** (figure 10) sont les cellules qui permettent d'orchestrer la réponse spécifique du système immunitaire. Ils sont responsables de l'immunité cellulaire. Les lymphocytes B sont eux responsables de l'immunité humorale mais seront surtout observés dans l'asthme allergique par la production des IgE. Ces cellules T activées infiltrent en nombre la *lamina propria* (tissu conjonctif lâche qui tapisse la muqueuse respiratoire) et parfois l'épithélium. Les lymphocytes T jouent donc un rôle important dans l'asthme, notamment dans la réaction asthmatique tardive (24). En effet, des cellules présentatrices d'antigènes vont présenter à leur surface des fragments d'antigènes qu'elles auront digérés et la cellule Th0 (cellule T naïve produite par le thymus), grâce à un récepteur membranaire, le Tcr (T cell receptor), va alors produire des cytokines qui vont permettre la différenciation en lymphocytes Th1 et Th2 (1). Les Th1 sont responsables de la sécrétion de l'interleukine IL-2 et de l'interféron gamma (INF- γ). Mais dans la maladie asthmatique, ce sont surtout les Th2 qui vont être

impliqués par la sécrétion de l'IL-3, -4, -5 et le GM-CSF. L'IL-4 va stimuler la synthèse des IgE par les lymphocytes B, les IL-3 et -5 et le GM-CSF vont recruter et activer les éosinophiles et les IL-3 et -4 vont activer les mastocytes et basophiles (24). Les lymphocytes sont aussi capables de moduler les fonctions des cellules résidentes de la muqueuse bronchique : fibroblastes, cellules musculaires lisses, cellules épithéliales... (22). L'effet de ces cytokines sur les cellules inflammatoires et sur les cellules de la muqueuse bronchique pourrait expliquer l'apparition de l'inflammation chronique et de l'hyperréactivité retrouvées dans l'asthme.

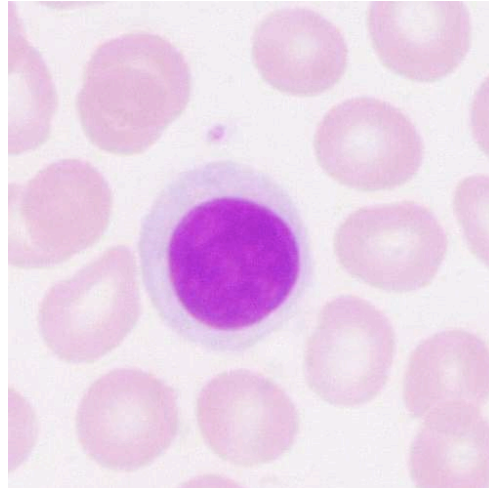


Figure 10 : Lymphocyte (G9)

Cellule de taille variable : on distingue les petits et les grands lymphocytes. Le noyau est arrondi, volumineux et le cytoplasme, coloré en bleu, est peu abondant.

- **Les macrophages**, habituellement alvéolaires, peuvent infiltrer la muqueuse bronchique de l'asthmatique (2). Ils présentent à leur surface des récepteurs aux IgE qui pourraient causer leur activation après une exposition à un allergène. Les macrophages vont libérer, après activation, divers médiateurs : PAF, eicosanoïdes (Leucotriène B₄, Prostaglandine F₂- α et le Thromboxane B₂). Ils vont agir en synergie avec ceux des mastocytes pour amplifier la réaction immédiate de l'asthme (24). Ils ont également un rôle dans l'amplification, la pérennisation de la crise d'asthme et le développement de la réaction retardée par la production de divers médiateurs de l'inflammation (IL-1 et -6, GM-CSF, TNF- α).
- **Le neutrophile** (figure 11) a un rôle plus discutable mais il pourrait avoir un rôle important dans la phase aiguë de l'inflammation bronchique par sa capacité à produire différents médiateurs comme les eicosanoïdes ou le PAF. On a retrouvé sa trace dans des cas d'asthme professionnel, d'asthme allergique ou après l'effort (22, 24).

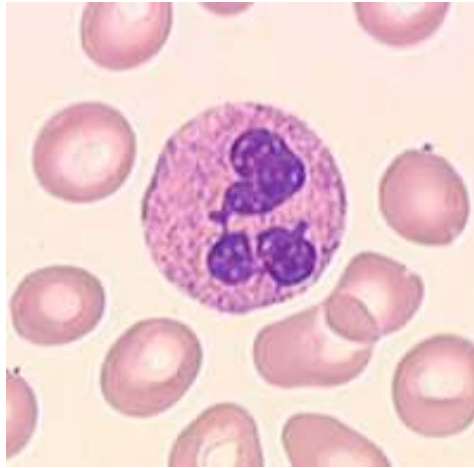


Figure 11 : Polynucléaire neutrophile (G10)

Cellule de taille moyenne, avec un noyau pouvant avoir 2 à 5 lobes, dont le cytoplasme abondant contient de fines granulations.

- **Les basophiles** (figure 12) pourraient avoir un rôle important via la production de l'IL-4 qui va stimuler la synthèse d'IgE. Ils interviennent donc surtout dans l'asthme allergique. Il a aussi été démontré qu'ils produisent de l'histamine qui favorise le développement de la voie des lymphocytes Th2 et inhibe celle des Th1 (25).



Figure 12 : Polynucléaire basophile (G11)

Cellule dont le noyau, assez volumineux, et le cytoplasme sont recouverts de grosses granulations métachromatiques.

c. Remodelage bronchique

Différentes études ont montré que, malgré un traitement par les corticoïdes bien conduit, certains patients asthmatiques présentent un déclin progressif et irréversible de leur fonction respiratoire auquel peut se rajouter une obstruction bronchique irréversible (26). Ces altérations respiratoires seraient la conséquence d'un processus de remodelage tissulaire. Ce remodelage est le résultat des lésions répétées lors de crises d'asthme et de la répétition des mécanismes inflammatoires des voies respiratoires.

De nombreuses modifications structurales vont caractériser le remodelage des voies aériennes (figure 13) :

- **La desquamation épithéliale** : au cours des crises d'asthme, l'épithélium bronchique subit de nombreuses lésions responsables d'une desquamation épithéliale. L'épithélium est alors souvent abrasé, réalisant une rupture dans sa contiguïté, ce qui l'expose aux composés allergéniques et/ou toxiques présents dans la lumière des bronches (2, 26, 27).
- **Une hypertrophie et une hyperplasie du muscle lisse** : l'hyperplasie concernerait plutôt les grosses voies aériennes et l'hypertrophie plutôt les petites voies aériennes (26, 27).
- **Une hypertrophie des cellules glandulaires** associée à une hypersécrétion de mucus (26, 27).
- **Un épaissement de la membrane basale** accompagnée d'une fibrose sous-épithéliale. Il est dû à un dépôt de collagène, de ténascine et de fibronectine avec une augmentation du nombre de fibroblastes et de myofibroblastes (26, 27).

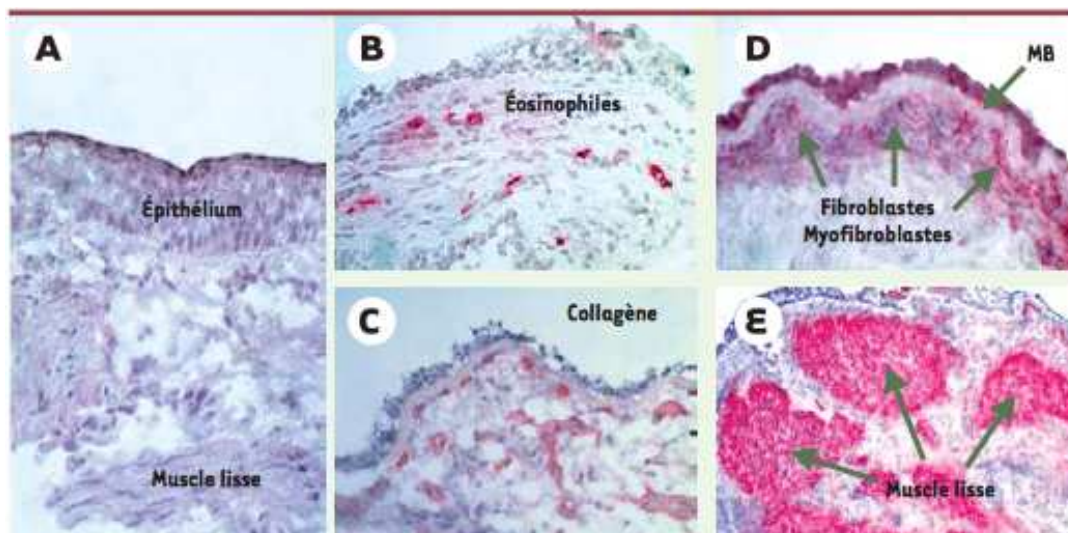


Figure 13 : Caractéristiques histologiques du remodelage bronchique dans l'asthme (G12)

La photo A représente le sujet témoin. En la comparant aux photos B à E, issues de biopsies bronchiques de patients asthmatiques, on observe un épithélium lésé (B, C et D), une membrane basale épaissie (D), une hypertrophie musculaire (E) et l'infiltration de la muqueuse bronchique par les éosinophiles (B), les fibroblastes et les myofibroblastes (C et D) entraînant la sécrétion du collagène (C).

Ces mécanismes vont contribuer à l'hyperréactivité des voies aériennes, l'obstruction bronchique chronique ainsi qu'à une moindre réversibilité de l'obstruction bronchique par les bronchodilatateurs (27).

d. Conséquences de l'inflammation bronchique

L'inflammation bronchique est en partie responsable de la réaction tardive de l'asthme et de l'hyperréactivité bronchique (figure 14). En fonction du degré de l'inflammation, on peut également déterminer la sévérité de l'asthme. Enfin, elle a une conséquence thérapeutique puisqu'elle est devenue la cible principale des traitements antiasthmatiques.

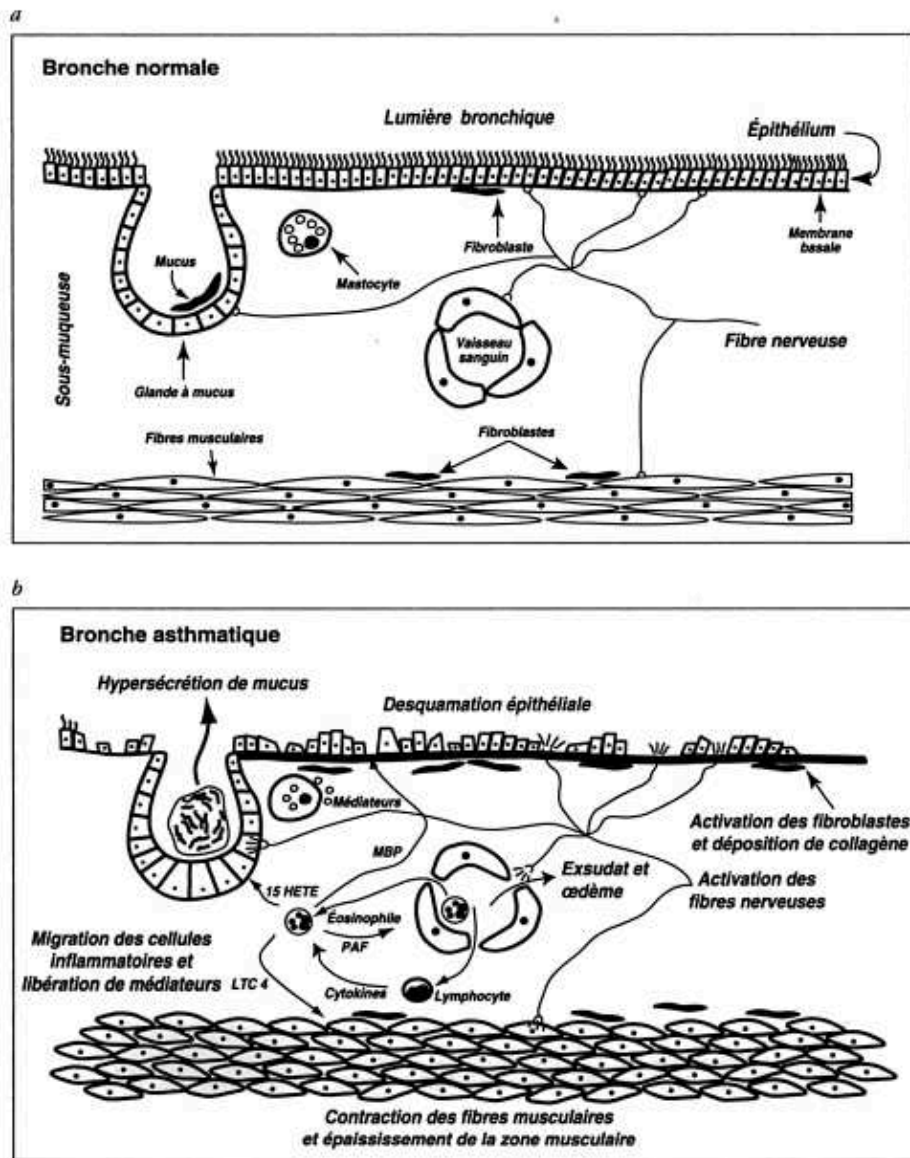


Figure 14 : histopathologie de l'asthme (G13)

En comparant à l'histologie de la bronche normale (a), on observe au niveau d'une bronche asthmatique (b) les changements morphologiques et fonctionnels dus à l'inflammation et qui contribueront à l'hyperréactivité bronchique et aux symptômes d'asthme : migration des cellules inflammatoires et libération de médiateurs, épithélium lésé, augmentation de la membrane basale avec fibrose sous-épithéliale et dépôt des fibres de collagènes, hyperplasie des muscles lisses, hypersécrétion de mucus.

V. Manifestations cliniques

Les signes caractéristiques de l'asthme sont une dyspnée, une oppression thoracique, des sifflements et une toux sèche. Ces symptômes surviennent surtout la nuit ou au petit matin.

1. La crise d'asthme

C'est l'élément de base du syndrome de l'asthme. Elle s'installe rapidement, en général la nuit. La dyspnée est sifflante, réveillant le patient et l'obligeant à se mettre en position assise. Le patient est pâle, en sueur avec une expiration lente et bruyante. Ces symptômes peuvent durer plusieurs minutes, voire plusieurs heures et disparaissent soit spontanément soit par l'inhalation d'un β_2 -mimétique. Cette crise peut être précédée de prodromes tels qu'une céphalée, une toux, une oppression thoracique, une irritation laryngée voire un simple prurit nasal permettant au patient qui reconnaît ces signes de se prendre en charge rapidement avant l'aggravation des symptômes. La fin de la crise est marquée par une toux qui provoque l'émission de crachats dits « perlés de Laënnec » (crachat spumeux devant son nom à son aspect blanc, luisant, arrondi, semblable à une perle) (2, 28, 29).

2. Formes particulières de l'asthme

a. L'attaque d'asthme

Il s'agit de certains cas où la crise d'asthme ne cède que de façon irrégulière et se répète à intervalle irrégulier. Les crises se succèdent alors pendant plusieurs jours. La prise en charge est urgente et s'apparente à celle de l'asthme aigu grave avec une possible hospitalisation (2, 29).

b. L'asthme aigu grave

Il s'agit d'une crise inhabituelle dans son intensité et qui met en jeu le pronostic vital de la personne. Il s'agit d'une urgence médicale qui nécessite une prise en charge du patient en service d'urgences, de pneumologie ou de réanimation. La crise peut être d'aggravation progressive ou apparaître de manière suraiguë avec un bronchospasme pouvant entraîner la mort du patient en quelques heures voire en quelques minutes. Cliniquement, on observe une tachypnée (avec une fréquence respiratoire supérieure à 30/min) associée à une cyanose entraînant une fatigue musculaire, la dyspnée est telle que le patient a du mal à s'exprimer. On observe également des signes d'une insuffisance cardiaque, une hypotension artérielle

pouvant aller jusqu'au collapsus, une hypoxémie associée à une hypercapnie qui montre la gravité de l'obstruction bronchique et l'épuisement musculaire. Le débit expiratoire de pointe mesuré est inférieur à 150L/min (30, 31, 32).

c. L'asthme à dyspnée continue

La personne va présenter des crises plus ou moins régulières mais avec persistance de la dyspnée entre les crises. On observe alors un trouble ventilatoire obstructif permanent, parfois sévère et peu ou incomplètement irréversible (32).

d. L'asthme instable

Il se définit par la variabilité du débit expiratoire de pointe (DEP) qui doit être supérieur ou égal à 20% entre le matin et le soir. La variabilité du DEP et l'hyperréactivité bronchique sont fortement corrélées et montrent le non-contrôle de l'asthme, ce qui doit imposer une adaptation du traitement (2).

e. L'asthme cardiaque

Il survient typiquement sur une cardiopathie gauche à laquelle sont associés une hyperréactivité bronchique et un œdème. Le traitement de la cardiopathie améliore les symptômes sans qu'il soit nécessaire de recourir au traitement de l'asthme (2).

VI. Diagnostic

L'asthme est une maladie sous-diagnostiquée, notamment par l'absence d'outils spécifiques et performants. Or, un patient asthmatique diagnostiqué est plus en sécurité qu'une personne dont le diagnostic n'a pas été clairement établi. C'est pourquoi il est nécessaire d'avoir une évaluation initiale rigoureuse permettant de préciser au maximum le diagnostic et le degré de sévérité de l'asthme. Le diagnostic va donc comporter plusieurs étapes : l'anamnèse, l'examen physique, l'exploration fonctionnelle et éventuellement des examens complémentaires pouvant préciser les causes de l'asthme (tests d'allergie,...).

1. L'anamnèse

C'est un moment très important de la prise en charge qui va concerner le patient mais aussi son entourage. Elle doit comporter des questions suffisamment sensibles et spécifiques afin de ne pas passer à côté du diagnostic. Le questionnaire va s'intéresser aux

symptômes et facteurs déclenchants, aux antécédents médicaux et chirurgicaux, à l'histoire familiale, à l'environnement et aux antécédents professionnels. Ce questionnaire est d'autant plus important que l'auscultation des poumons entre les crises est très souvent normale. Il doit permettre d'éliminer un diagnostic différentiel, les symptômes de l'asthme pouvant être imputables à d'autres maladies.

Le symptôme le plus fréquent retrouvé chez la personne asthmatique est la dyspnée. Il peut survenir au repos, la nuit ou après l'effort et être déclenché par différents facteurs. Toutefois, ce symptôme n'est pas spécifique de l'asthme car il dépend du seuil de perception propre à chaque patient et il est retrouvé dans d'autres pathologies (bronchopneumopathie chronique obstructive ou BPCO, insuffisance cardiaque...). Les autres symptômes fréquents dans l'asthme à rechercher chez la personne sont la toux sèche, l'oppression thoracique, la respiration sifflante, la sécrétions bronchiques ou encore l'intolérance à l'effort (22, 33).

Six questions semblent indispensables à poser d'après les recommandations internationales (1) :

- Le patient a-t-il eu une ou plusieurs crises de sifflements ?
- Le patient a-t-il une toux nocturne invalidante ?
- Le patient a-t-il de la toux ou des sifflements après l'effort ?
- Le patient a-t-il de la toux, une oppression thoracique ou des sifflements au contact d'allergènes ou de polluants ?
- Le patient a-t-il des rhumes qui « tombent sur les bronches » et qui durent plus de 10 jours ?
- Les symptômes sont-ils améliorés par un traitement anti-inflammatoire ?

Il est très important également, au cours de la consultation, de déterminer les facteurs déclenchants de l'asthme. Très souvent, l'asthme se développe sur un terrain atopique. Il est donc très important de voir si la personne est sensible aux allergènes respiratoires tels que les acariens, les pollens, les animaux domestiques, les moisissures... (34). Les allergènes ne sont pas les seuls facteurs possibles, les crises pouvant également être déclenchées par le froid, les odeurs fortes, l'exercice, etc...

L'interrogatoire doit déterminer les circonstances de temps, de lieu et d'environnement dans lesquelles se manifeste l'asthme (34). En effet, il faut questionner la personne pour savoir si les crises surviennent plutôt à l'intérieur de l'habitat ou à l'extérieur. Les périodes polliniques étant assez précises chaque année, il est facile d'établir leur responsabilité. L'évaluation de l'environnement va permettre la mise en place de mesures préventives par l'éviction possible des objets favorisant la poussière, des animaux domestiques, des chauffages à risque (air chaud, bois...), du tabagisme secondaire, etc... Il

est également important d'évaluer l'environnement professionnel de la personne afin de vérifier qu'elle n'est pas en contact avec des substances sensibilisantes ou des irritants respiratoires.

Enfin, il est important de rechercher les antécédents personnels et familiaux. Il faut questionner le patient sur d'éventuels antécédents d'asthmes dans sa jeunesse et rechercher des symptômes récents ou plus anciens d'atopie (rhinite, rhume des foins, eczéma, coryza, conjonctivite...) et des signes de reflux gastro-oesophagien, ou RGO, (pyrosis, remontée acide dans la bouche...) (29). Les antécédents d'atopie doivent également être recherchés dans la famille car cela augmenterait les risques pour la personne.

On peut conseiller à la personne de tenir un carnet de bord où elle noterait les débits expiratoires de pointe matin et soir (si elle possède un débitmètre) mais aussi un bilan des symptômes ressentis dans la journée, l'utilisation éventuelle de médicaments, la survenue des crises et les facteurs de déclenchement présumés (35). Cela aidera la personne à détecter plus facilement les signes d'aggravation de l'asthme, à identifier les facteurs déclenchants mais cela aidera aussi le médecin à vérifier que le traitement est suffisant.

2. L'examen clinique

Il peut se révéler totalement normal lorsqu'il est fait en dehors de la crise mais on peut malgré tout retrouver des râles sibilants. En général, on recherche une distension du thorax, plus ou moins prononcée (1). En cas de crises graves, il est important de rechercher une cyanose, une polypnée, une détresse respiratoire ou encore une tachycardie (22). L'examen de la muqueuse nasale par rhinoscopie permet d'apprécier l'inflammation des muqueuses.

3. L'Exploration Fonctionnelle Respiratoire (EFR)

Il s'agit d'un examen indispensable chez l'asthmatique dès la première consultation. En effet, cet examen va permettre de mesurer l'obstruction bronchique, et donc le trouble ventilatoire obstructif, ainsi que la réversibilité de cette obstruction après inhalation de bronchodilatateurs ce qui est caractéristique de l'asthme. Les EFR permettent également de quantifier l'importance de l'obstruction et par conséquent son degré de sévérité. De plus, beaucoup de patients ont une mauvaise perception de leur obstruction bronchique. L'EFR permet donc de bien connaître l'ampleur de la maladie et donc de la traiter au mieux.

a. La spirométrie

Elle permet, à l'aide d'un spiromètre, de mesurer les débits et volumes générés lors d'une expiration forcée après une inspiration maximale (figure 15) (33). Elle doit être réalisée dans un laboratoire ou un service spécialisé. Grâce à ces mesures, on va pouvoir établir différentes valeurs dont la capacité vitale forcée (CVF), le volume expiratoire maximal lors de la première seconde d'une expiration forcée (VEMS), le débit expiratoire de pointe (DEP) et le débit moyen entre 25 et 75 % de la CVF ($DEMM_{25-75}$). Or, le trouble ventilatoire obstructif (TVO) est défini par la diminution du VEMS (proportionnelle au degré d'obstruction bronchique) et un rapport VEMS/CVF inférieur à 0,7 (1, 22).

La mesure du VEMS permet également d'observer la réversibilité du TVO après administration d'un bronchodilatateur par une amélioration d'au moins 12 % de sa valeur théorique par rapport au VEMS mesuré avant la prise du médicament. S'il n'y a pas d'amélioration, il faut éliminer le diagnostic de l'asthme et penser tout de suite à une bronchite chronique ou un emphysème (29).

Le $DEMM_{25-75}$ reflète les voies aériennes distales et il peut être le seul paramètre de l'EFR à être retrouvé anormal notamment dans l'asthme intermittent et l'asthme persistant léger.

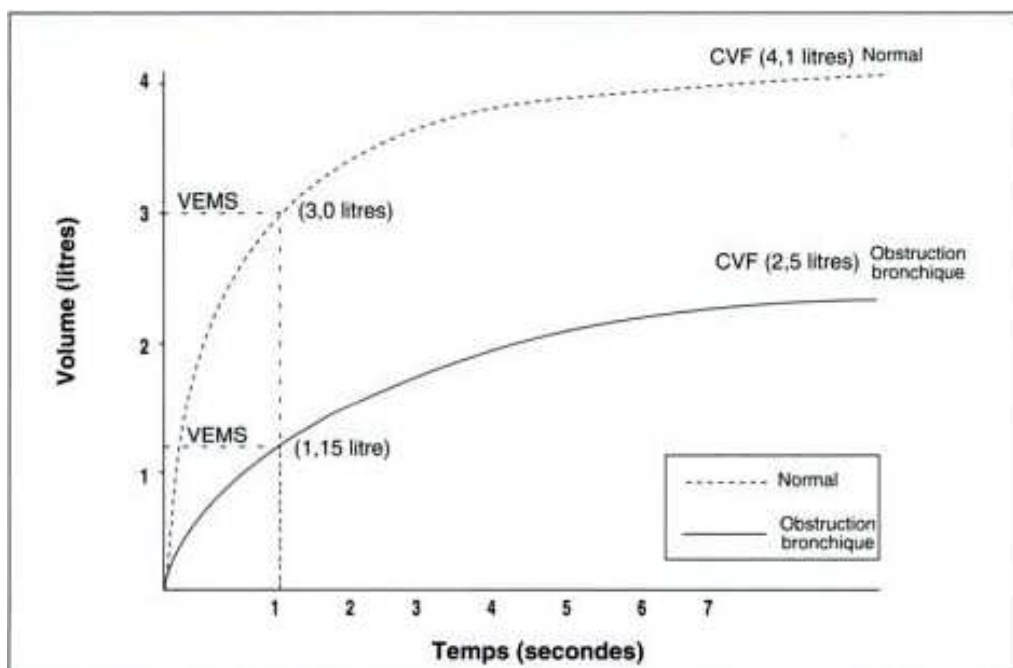


Figure 15 : Courbes d'expiration forcée (G13)

Comparaison d'une courbe d'expiration forcée entre un patient asthmatique et une personne en bonne santé, du même âge, de la même taille et du même sexe, permettant d'évaluer une éventuelle obstruction bronchique par la baisse du VEMS et de la CVF.

b. Le débitmètre de pointe

Il s'agit d'un appareil portatif servant à mesurer le débit d'air dans les voies aériennes et donc d'estimer le degré de l'obstruction bronchique. Le spiromètre est un appareil couteux et difficile à transporter. Le débitmètre, quant à lui, est intégralement remboursé par la sécurité sociale en cas d'asthme grave pris en charge au titre de l'ALD 30 et permet au patient de réaliser lui-même une surveillance biquotidienne de l'obstruction bronchique et donc d'observer une éventuelle chute de débit dans une circonstance donnée ou dans un environnement précis (1).

Le débitmètre mesure le débit expiratoire de pointe (DEP) qui est le débit expiratoire maximum atteint lors d'une expiration forcée débutée en inspiration maximum.

Il y a des limitations importantes à cette mesure. Cet appareil ne mesure qu'un seul paramètre qui peut varier d'une mesure à l'autre et dépend en grande partie de l'effort de la personne (36). La valeur peut donc être sous-estimée ou surestimée (par des artifices d'expiration) (1).

Les résultats obtenus pendant une période prolongée sont notés sur une feuille de route qui permet ensuite d'avoir une représentation visuelle de la variabilité de l'obstruction bronchique et de la réponse aux médicaments (22). Cela peut également permettre au patient de détecter des signes précoces de l'aggravation de l'asthme avant que les symptômes n'apparaissent. La « normalité » des valeurs obtenues varie en fonction de l'âge et de la taille, il existe donc des tables qui définissent des valeurs théoriques selon ces paramètres. En général, le débit expiratoire de pointe est compris entre 400 et 500L/min chez une femme et entre 500 et 600L/min chez l'homme (33).

Il est important de bien savoir se servir du débitmètre de pointe (figure 16). En premier lieu, il faut vérifier que le curseur est bien placé sur 0 et que la prise en main par la personne ne gêne pas son évolution. Ensuite, il faut prendre une inspiration maximale, placer les lèvres de manière hermétique sur la pièce buccale de l'appareil et expirer aussi fortement et rapidement que possible en un bref mouvement. On enregistre le résultat ainsi obtenu, on remet le curseur à 0 et on recommence deux autres fois. A la fin, on prend le meilleur des trois résultats. Les résultats pouvant varier d'un débitmètre à l'autre, il est important de faire les manœuvres toujours avec le même appareil. (18, 35)

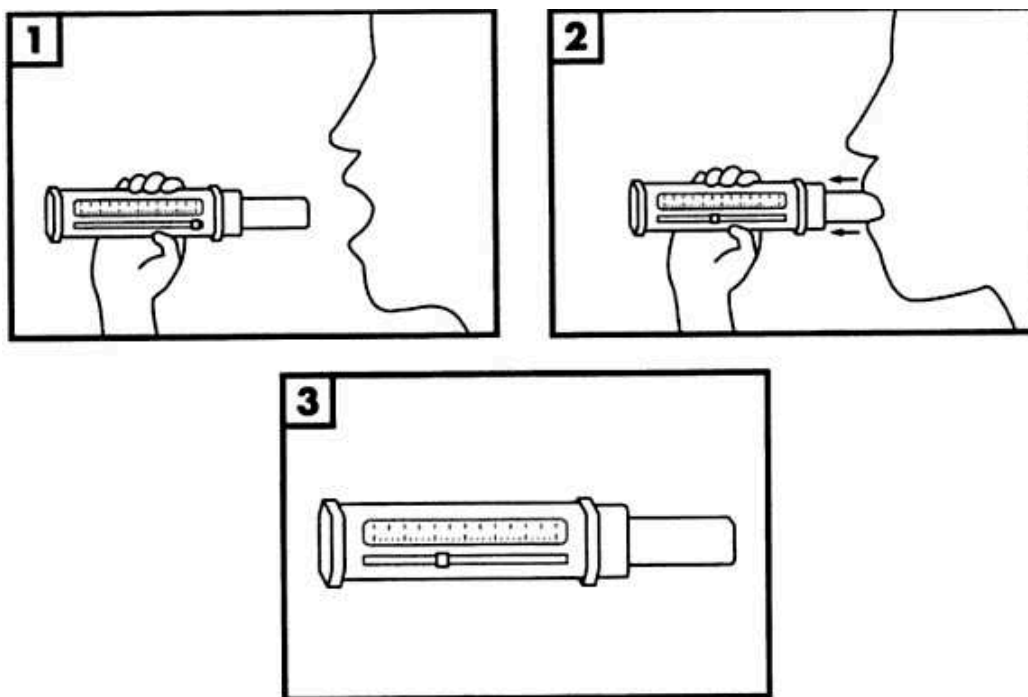


Figure 16 : Mesure du DEP (G14)

Le DEP se mesure en tenant l'appareil d'une main, à l'horizontale et en prenant une grande inspiration (1). Ensuite, on place les lèvres de manière hermétique autour de l'embout buccal et on expire le plus rapidement et le plus fort possible (2). Il suffit ensuite de lire le chiffre atteint par la flèche sur l'appareil (3).

c. La courbe débit-volume

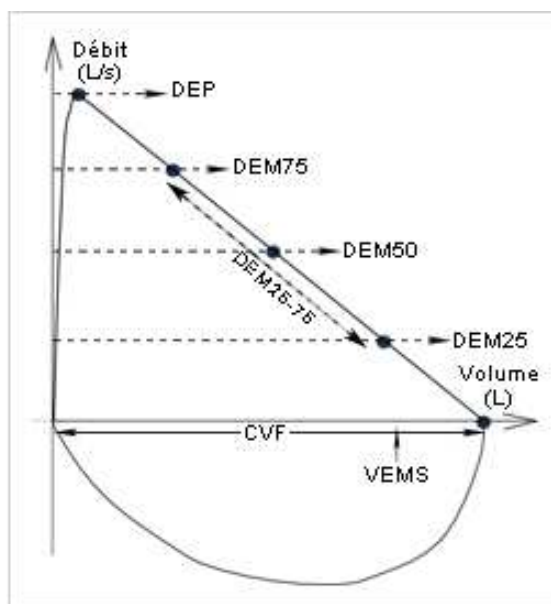


Figure 17 : Courbe débit-volume (G15)

Courbe d'un sujet en bonne santé qui traduit le test de spirométrie et permet d'observer les différents débits et volumes du patient.

Il s'agit d'un enregistrement des débits et du volume d'air expulsé lors d'une expiration maximale faisant suite à une inspiration maximale. Le débit est très important au début puis diminue progressivement jusqu'à rejoindre le volume résiduel. La pointe de la courbe correspond au débit expiratoire de pointe (figure 17).

Le syndrome obstructif peut être détecté par cette courbe plus facilement que par la spirométrie (figure 18). En effet, en cas d'obstruction bronchique, la partie inspiratoire reste normale mais la partie expiratoire devient anormale.

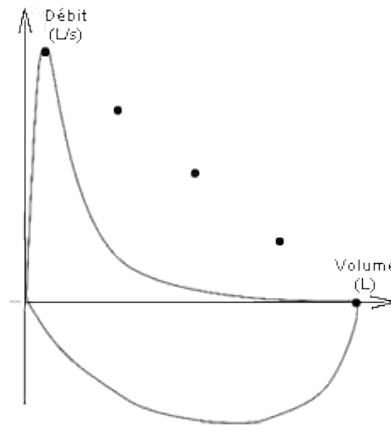


Figure 18 : Courbe débit/volume chez un syndrome obstructif (G15)

La courbe montre un DEP normal et une CVF normale mais elle montre également un VEMS et un DEM_{25-75} diminués témoignant d'une obstruction bronchique.

d. La pléthysmographie

Il s'agit de la méthode la plus sophistiquée d'exploration du souffle mais elle est clairement sous-employée actuellement. Elle permet le calcul de la totalité des gaz intra-thoraciques et les résistances des voies aériennes (figure 17). Le sujet doit respirer dans un caisson étanche de la taille d'une petite cabine téléphonique (37). La pléthysmographie permet donc de mesurer les mêmes paramètres que précédemment avec en plus une mesure du volume résiduel (VR = air non mobilisable qui reste dans les poumons après une expiration maximale), les volumes de réserve après une inspiration et une expiration normale (VRI et VRE) et la résistance des voies aériennes (R_{aw}). Grâce à ces mesures, on peut calculer la capacité résiduelle fonctionnelle ($CRF = VRE + VR$), qui est la quantité d'air qui reste dans les poumons après une expiration normale et la capacité pulmonaire totale ($CPT = CV + VR$).

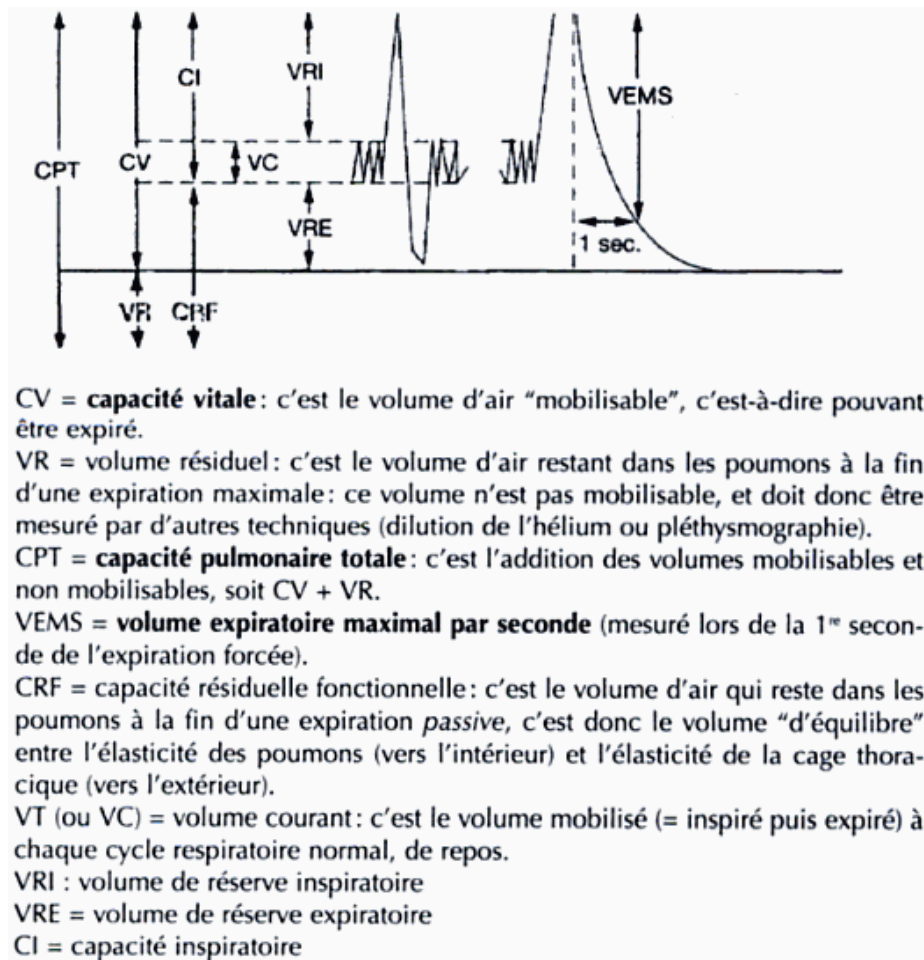


Figure 17 : Exploration fonctionnelle respiratoire (G16)

Cet appareil, par la mesure des volumes pulmonaires, permet d'observer la distension pulmonaire (qui est une élévation anormale des volumes pulmonaires au détriment des volumes mobilisables) par une augmentation du VR et du rapport VR/CPT. Cette distension participe à l'obstruction bronchique et à l'infiltration pulmonaire à éosinophiles et/ou mastocytes. La distension pulmonaire est réversible sous traitement antiasthmatique (38).

4. Test de provocation bronchique non spécifique

En cas d'EFR normale, avec une clinique fruste et donc un diagnostic incertain, il peut être nécessaire de réaliser un test de provocation qui va consister à déclencher une bronchoconstriction afin de rechercher une hyperréactivité bronchique. Le principe consiste à inhaler des solutions aqueuses de substances bronchoconstrictrices, en général la métacholine car c'est une substance stable et bien tolérée (mais cela peut aussi être de l'histamine), à des concentrations progressivement croissantes. Au préalable, il aura été réalisé une EFR à l'aide d'un spiromètre, et après l'inhalation de chaque concentration, l'EFR

est de nouveau réalisée. Le test est considéré comme positif en cas de chute de 20 % du VEMS initial (figure 20). Lorsqu'on atteint ces 20 %, le test est arrêté et le patient doit prendre immédiatement un bronchodilatateur (39).

La bronchoconstriction est quantifiée par le PC20 qui correspond à la baisse du VEMS de 20 % en fonction de la concentration de métacholine ou d'histamine en solution. On juge que la réactivité bronchique est anormale pour une valeur de PC20 en dessous de 16 mg/ml (22). En dessous de 1 mg/ml, l'asthme est fortement suspecté mais entre 1 et 16 mg/ml, il faudra tenir compte des symptômes déclenchés par l'examen ainsi que d'autres facteurs (qualité de l'examen, réaction au bronchodilatateurs...) (1).

Ce test est contre-indiqué en cas de VEMS inférieur à 50 % de la valeur théorique, d'accident cardiaque ou vasculaire dans les trois derniers mois, d'hypertension artérielle supérieure à 20/10 mmHg et en cas d'anévrisme connu de l'aorte. Il est déconseillé en cas de VEMS inférieur à 60 % de la valeur théorique, de grossesse ou d'allaitement et de traitement par des inhibiteurs des cholinestérases.

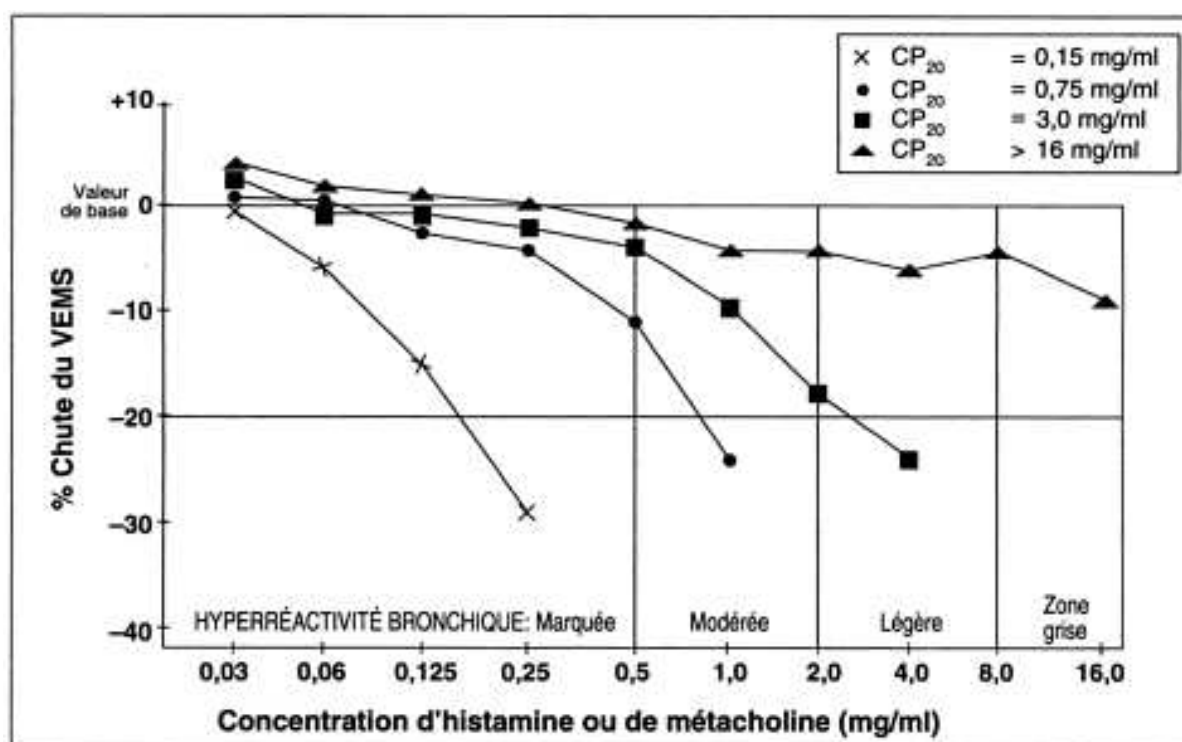


Figure 20 : test de provocation bronchique (G14)

Mesure de l'hyperréactivité bronchique observée par la chute du VEMS provoquée par l'inhalation d'une solution d'histamine ou de métacholine dont la concentration est augmentée progressivement.

5. Examens complémentaires

a. Radiographie du thorax

Il s'agit d'un examen indispensable au bilan initial. Il permet d'éliminer d'autres maladies pouvant être confondues avec l'asthme comme l'insuffisance cardiaque ou une lésion des voies aériennes. On va rechercher des éléments spécifiques de l'asthme comme une distension simple, un emphysème, une dilatation des bronches ou une déformation thoracique (2). Lors d'une crise, cet examen permet d'objectiver des complications classiques comme le pneumothorax et ou le pneumomédiastin (1). Il n'y a pas de place pour la radiographie chez un patient stable au cours d'une visite de routine. Après le bilan initial, elle ne sera pratiquée qu'en cas de détérioration de l'état de santé malgré un traitement optimal (22).

b. Tests cutanés d'allergie

Le bilan allergologique est important car il va permettre de détecter un éventuel terrain atopique chez le patient. Ce bilan est d'autant plus important que le sujet est jeune. La découverte d'une allergie à un ou plusieurs allergènes permet à la personne de mettre en place des mesures d'éviction. L'interrogatoire a une place très importante dans ce bilan afin de trouver des signes éventuels d'une atonie chez le patient ou son entourage et, si cette allergie est suspectée, de faire une sélection des allergènes les plus probables. Les tests cutanés sont ensuite nécessaires afin de trouver le ou les allergènes en cause. Ils permettent de reproduire à une échelle plus faible la réaction allergique.

Ils doivent être fait plusieurs jours voire semaines après l'arrêt des antihistaminiques ou des corticoïdes (même si ces derniers n'inhibent que les réactions retardées). Les β -bloquants doivent également être stoppés 48h avant le test, avec l'accord du médecin. Ils doivent également être faits sous surveillance médicale avec un charriot d'urgence comportant de l'adrénaline et un corticoïde injectable car il y a un risque de réactions systémiques d'hypersensibilité immédiate.

Un test positif signifie que l'individu est sensibilisé à un allergène. Mais cela ne prouve pas le lien entre les symptômes et le ou les allergènes.

☼ Le prick-test :

Il est réalisé sur la face antérieure de l'avant-bras en général mais peut aussi être réalisé sur le bras ou le dos. Le test est réalisé en piquant la peau à l'aide d'une aiguille à travers une goutte de la solution allergénique préalablement déposée. Le test comprend un

témoin négatif, à base de sérum physiologique ou de solution glycinée du solvant, avec lequel la peau ne doit pas réagir et un test positif, à base d'histamine ou de phosphate de codéine, avec lequel la peau doit réagir pour montrer que les mastocytes et les récepteurs à l'histamine ne sont pas inhibés par un traitement préalable.

La pique va emmener l'allergène dans le derme superficiel au contact des mastocytes et basophiles. Ces cellules ont à leur surface des récepteurs aux IgE. Ainsi, si ces cellules présentent à leur surface une IgE spécifique à l'allergène testé, il va y avoir une libération de leur contenu contenant de nombreux médiateurs pro-inflammatoires dont l'histamine. Ceci entraîne la formation de la triade de Lewis : papule oedémateuse, érythème et prurit.

Le test est jugé positif si, après 20 minutes d'attente, le diamètre de la papule mesure plus de 3 mm de plus par rapport à celle du témoin négatif ou si son diamètre est supérieur à 50 % de celui du témoin positif.

Il s'agit d'un test indolore, spécifique et sensible. On teste les pneumallergènes, les aliments, le latex et les médicaments, le nombre des allergènes testés étant variable en fonction de l'âge, des symptômes d'appel et de l'interrogatoire (1, 8, 11, 40, 41).

☼ Le test intradermique :

Ce test est nettement moins utilisé de nos jours à cause de son risque plus élevé de provoquer des réactions systémiques. En effet, la concentration de l'allergène nécessaire pour avoir une réponse positive est 1.000 à 30.000 fois supérieure à celle du prick-test. C'est pourquoi ce test est plutôt réservé à l'exploration des sensibilités médicamenteuses et n'est plus pratiqué que par des centres très spécialisés.

Le test se fait à l'aide d'une seringue à tuberculine avec laquelle on injecte la solution d'allergènes en intradermique. Le test est positif s'il apparaît une papule oedémateuse entourée d'un érythème et ce au bout de 20 minutes. Si au bout des 20 minutes, le test est négatif, on peut tester la concentration supérieure (40, 41).

c. Examens sériques

Ils ne sont indiqués que dans certaines situations et ne sont donc pas systématiques. Ils ont l'avantage de ne pas voir leurs résultats modifiés par la prise d'anti-histaminiques.

☼ Dosage des immunoglobulines E (IgE) totales :

Les IgE jouent un rôle dans les réactions immédiates et sont souvent élevées dans

l'asthme et dans les allergies. L'augmentation des IgE totales n'est qu'un élément orientant vers une atopie. 70 à 80 % des patients allergiques ont un taux d'IgE élevé. Cela veut donc dire qu'un taux normal d'IgE n'élimine pas une allergie. De plus, l'allergie n'est pas la seule à entraîner l'augmentation des IgE: l'âge, les infections, le tabagisme passif, les syndromes néphrotiques sont également des causes d'augmentation des IgE totales (11). Ce dosage n'est donc pas un marqueur spécifique et sensible de l'allergie (8).

Le dosage se fait par la technique RIST (RadioImmunoSorbent Test) qui consiste à mélanger le sérum du patient avec des IgE marquées. Ce mélange est ensuite mis au contact d'un support sur lequel sont adsorbés des anticorps anti-IgE. Il y a alors compétition entre les IgE marquées et celles du patient. On mesure la radioactivité fixée sur le support et le taux d'IgE du patient sera inversement proportionnel à cette radioactivité (figure 21).

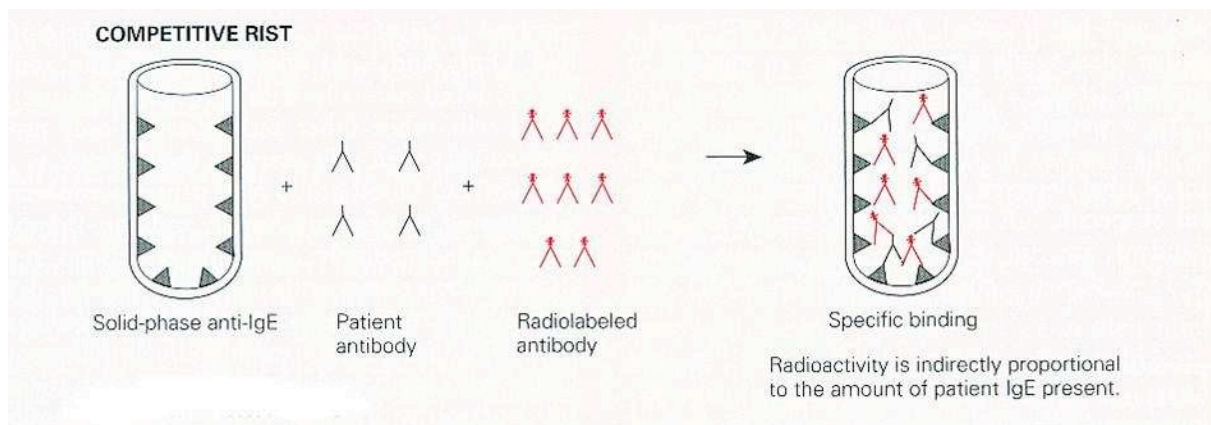


Figure 21 : Dosage des IgE totales par le test RIST (G17)

Le sérum du patient est mélangé avec des IgE radioactifs et mis au contact avec des anticorps anti-IgE. On mesure ensuite la radioactivité et plus celle-ci est importante moins le patient possède d'IgE.

☼ Dosage des immunoglobulines E spécifiques :

Il a pour but de confirmer la positivité des tests cutanés en mettant en évidence les IgE dirigées contre un allergène donné. Chaque allergène suspecté à l'interrogatoire ou retrouvé positif aux tests cutanés sera testé. Ces tests doivent être très ciblés car ils coûtent relativement chers (29). Un dosage trop élevé des IgE totales peut donner un faux positif à ce test.

Ce dosage est réalisé par la technique RAST (Radio Allergo Sorbent Test) qui consiste à fixer des allergènes sur un support solide. Ensuite on y mélange le sérum du patient et s'il contient des IgE spécifiques de l'allergène, celles-ci seront fixées aux

allergènes. On ajoute à ce mélange des anti-IgE marqués qui vont permettre le dosage des IgE du patient par comptage radioactif (figure 22).

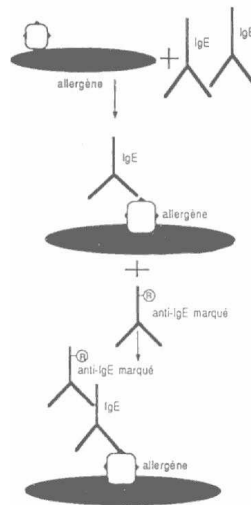


Figure 22 : Dosage des IgE spécifiques par la technique RAST (G18)

Le sérum du patient est ajouté sur un support solide sur lequel sont fixés des allergènes. Ensuite, des anticorps anti-IgE radioactifs sont ajoutés et on mesure la radioactivité et plus celle-ci est importante plus le patient possède des IgE.

☼ Tests multi-allergéniques :

Ils permettent le dosage des IgE spécifiques de manière plus économique puisqu'ils testent plusieurs allergènes pour le même test (29). Ainsi Phadiatop® permet d'évaluer une allergie respiratoire par un mélange de pollens, d'acariens, de phanères d'animaux et de moisissures (8). Par contre, ce test n'indique pas précisément quel est l'allergène impliqué. La valeur prédictive positive de ces tests est discutée et ils sont donc plutôt utilisés par les médecins généralistes et les pédiatres qui n'ont pas à leur disposition les tests cutanés. Un test positif nécessite de poursuivre par des tests cutanés. Par contre leur valeur prédictive négative est très forte et un résultat négatif ne nécessite donc pas la réalisation d'autres tests.

☼ L'hyperéosinophilie :

Ce n'est pas un marqueur d'étiologie. Elle est traditionnellement associée à l'allergie mais on la trouve à la fois dans l'asthme allergique et l'asthme non allergique. Le nombre absolu d'éosinophiles sanguins est assez bien corrélé avec la sévérité de l'asthme dans une population asthmatique mais sa signification est inconstante (2). Sa recherche n'est donc pas réalisée en première intention.

d. Tests de provocation bronchique spécifique

Il s'agit de tests coûteux et dangereux pour le patient puisqu'ils peuvent provoquer des bronchospasmes très sévères. Ils doivent donc être réalisés seulement dans des contextes particuliers, ne concernant quasiment que l'asthme professionnel, et dans des centres spécialisés. En général, l'asthme professionnel est détecté par un interrogatoire bien mené avec la mise en évidence de la relation symptômes/travail notamment quand il s'agit d'une substance connue pour entraîner un asthme professionnel. Mais pour des substances nouvelles, ces tests peuvent être le seul moyen diagnostique. La positivité du test est jugée en réalisant des mesures fonctionnelles (VEMS, DEP, courbe débit-volume) avant, pendant et après l'exposition.

e. Epreuve d'effort

70 à 90 % des asthmatiques font de l'asthme d'effort. Il s'agit donc d'un élément diagnostique assez important même si on lui préfère actuellement le test de provocation à la méthacholine, qui est plus sensible et dont le degré de bronchoconstriction est en corrélation avec celui observé après l'effort (22).

Le test est réalisé en faisant respirer au patient un air frais et sec pendant qu'il fait un effort intense (80 % de sa fréquence cardiaque maximum) pendant 4 à 6 minutes sur un tapis roulant ou une bicyclette ergométrique. Le test est jugé positif en cas de chute du VEMS de 15 % (1).

VII. Traitements

A. Objectif du traitement

L'objectif du traitement de l'asthme va être d'atteindre et de maintenir un contrôle clinique et fonctionnel de la maladie. Pour cela, on va avoir recours à deux types de traitement distincts : un traitement des crises et un traitement de fond.

Le traitement de la crise doit agir rapidement avec pour objectif une réduction du trouble ventilatoire obstructif aigu ainsi que la prévention des récives pouvant conduire à une détérioration de la fonction respiratoire (42).

Le traitement de fond a pour objectif :

- de réduire le nombre et l'intensité des crises,
- de faire disparaître ou diminuer les symptômes diurnes et nocturnes,
- de garantir une pratique normale des activités physiques,

- de maintenir une fonction pulmonaire proche de la normale,
- de diminuer le plus possible l'utilisation des β_2 -mimétiques inhalés d'action rapide,
- et de supprimer les visites d'urgence chez le médecin ou à l'hôpital et donc d'améliorer l'impact économique.

L'ensemble de ces objectifs doit être réalisé en limitant les effets indésirables du traitement, l'objectif principal étant bien sûr de prévenir la mortalité liée à l'asthme (4, 18).

B. La stratégie thérapeutique

Elle repose sur trois éléments indissociables : le traitement médicamenteux, le contrôle de l'environnement et l'éducation thérapeutique du patient.

1. La prise en charge médicamenteuse

a. Traitement de la crise

La crise d'asthme se définit par un accès paroxystique de symptômes de durée brève (essoufflement, oppression thoracique, toux...) essentiellement dû à un bronchospasme. L'objectif va donc être de dilater le plus rapidement possible les bronches. Le traitement va donc se baser, quelle que soit la sévérité de la crise, sur la prise d'un bronchodilatateur d'action rapide.

Les plus utilisés sont les β_2 -agonistes à courte durée d'action car ce sont les bronchodilatateurs les plus puissants, leur effet étant immédiat (net après 5 minutes, maximum à 15-20 minutes) et avec peu ou pas d'effets indésirables lorsqu'ils sont pris par voie inhalée (43). Le plus utilisé est le salbutamol (Ventoline®) à raison de 1 à 2 bouffées d'emblée à répéter toutes les 15-20 minutes pendant 1 heure si nécessaire (32). La forme en spray est souvent prescrite mais elle nécessite la coordination main-poumon. Lorsque le patient n'arrive pas à cette coordination, le mieux est d'utiliser une chambre d'inhalation ou de prescrire un système sans coordination (Ventilastin® Novolizer, Pulmicort® Turbuhaler...) (voir Chapitre 2 - VII-B-3-b pour plus de détails). L'efficacité peut être observée par l'augmentation du DEP (31).

Parfois, les crises d'asthme sont trop importantes et ne cèdent pas après la prise de 8 bouffées de β_2 -agonistes dans l'heure. Un avis médical s'impose alors, avec la mise en place d'un traitement plus important qui va dépendre de la gravité de cette crise. (44) Cette prise en charge médicale commence par la recherche des signes de gravité (Tableau 1) (29).

Tableau 1 : Critères de gravité de la crise d'asthme (13)

Asthme aigu grave				
Paramètres	Légère	Modérée	Grave	Arrêt respiratoire imminent
Dyspnée	à la marche, peut s'allonger	en parlant, assis.	au repos, penché en avant	
Parle avec	phrases	morceaux de phrases	mots	
Neurologique	peut être agité	souvent agité	souvent agité	confus, coma
Fréq Respiratoire	augmentée	augmentée	> 25	
Mise en jeux muscles respi accessoires	Non	Oui	Oui	épuisement
Sibilants	modérés, expiratoires	bruyant	bruyants	absence
Fréq Cardiaque	<100	110-120	>120	bradycardie, hypotension
DEP initial (%prédit)	> 80%	60-80%	<50% (<100L/min adultes).	
PaO ₂ et/ou	normal (test non nécessaire)	> 60 mmHg	< 60 mmHg	
PaCO ₂	< 45mmHg	< 45 mmHg	cyanose possible > 45 mmHg	
SpO ₂	> 95 %	91-95 %	< 90 %	

DEP : Débit expiratoire de pointe

PaO₂ : Pression artérielle en oxygène

PaCO₂ : Pression artérielle en dioxyde de carbone

SpO₂ : Saturation en oxygène

En fonction de la gravité de la crise déterminée par le médecin (voire même par le patient à qui on peut faire apprendre ce tableau afin qu'il estime lui-même la gravité de sa crise et qu'il puisse mettre en place le plus rapidement possible le traitement adéquat), un traitement adapté va être mis en place (Figure 23).

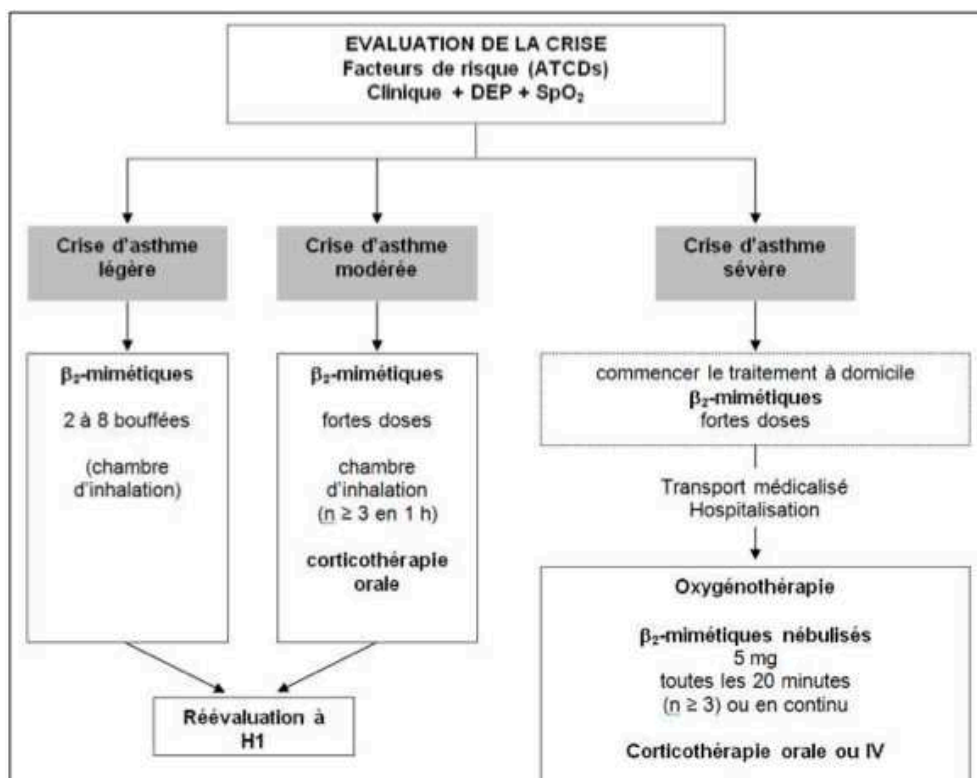


Figure 23 : Prise en charge de la crise d'asthme (G19)

Lorsqu'une crise d'asthme survient, il est important de commencer par évaluer la gravité de la crise afin de pouvoir administrer le traitement le plus adapté.

Lorsque les β_2 -agonistes sont insuffisants mais que la crise est modérée, le premier recours est l'utilisation d'une corticothérapie orale (type prednisolone à raison de 0,5 à 1 mg/kg). Elle doit être donnée le plus rapidement possible (car leur délai d'action est d'au moins 4h) pendant 5 à 10 jours. En cas de crises sévères, la trithérapie associant oxygène, β_2 -mimétiques et corticoïdes par voie générale est la pierre angulaire du traitement. L'oxygénothérapie est toujours indiquée, difficilement réalisable à domicile mais devant être faite pendant le transport et à l'admission à l'hôpital afin de traiter l'hypoxémie dont souffrent les patients asthmatiques en crise afin d'obtenir une SpO_2 (saturation en oxygène) supérieure à 95 %. L'oxygène est d'ailleurs le vecteur indiqué dans la nébulisation des β_2 -agonistes utilisés dans le traitement de la crise sévère de l'asthme. Le débit de l'oxygène est de 6 à 8 L/min (13, 43). Pour les β_2 -agonistes, la voie inhalée est à privilégier mais la voie sous-cutanée peut être utilisée, la voie intraveineuse n'étant utilisée que chez les patients chez qui la voie inhalée n'est pas possible (43).

D'autres traitements peuvent être indiqués dans des cas particuliers : la kinésithérapie respiratoire (surtout chez l'enfant pour dégager les bronches) (29), les anticholinergiques (action synergique avec les β_2 -agonistes), les antibiotiques (en cas d'infection respiratoire) et l'adrénaline (crise d'asthme avec choc anaphylactique) (13, 43).

b. Traitement de fond

La prise en charge du patient asthmatique reposait jusqu'en 2006 sur l'évaluation de la sévérité de l'asthme. Pour cela, le GINA (Global INitiative for Asthma) classait l'asthme en 4 stades :

Tableau 2 : Classification GINA de la Sévérité de l'Asthme (4)

	Symptômes/Jour	Symptômes/Nuit	VEMS	DEP variabilité
Stade 1 Intermittent	< 1 fois par semaine Asymptomatique et DEP normal entre les crises	≤ 2 fois par mois	≥ 80%	< 20%
Stade 2 Persistent 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 Persistent Modéré	Tous les jours Les crises ont une influence sur l'activité physique	> 1 fois par semaine	60%-80%	> 30%
Stade 4 Persistent Sévère	Continue Activité physique limitée	Fréquemment	≤ 60%	> 30%

VEMS = Volume d'expiration forcée en une seconde

DEP = Débit expiratoire de pointe

Mais la sévérité de l'asthme varie au cours du temps et dépend à la fois de la sévérité de la maladie mais aussi de la réponse au traitement. Or, un asthme classé comme persistant sévère peut très bien répondre au traitement et donc se retrouver classé comme asthme persistant modéré. Depuis 2006, le consensus GINA recommande de remplacer cette classification par une évaluation périodique du contrôle de l'asthme, jugée plus pertinente. Celle-ci évalue l'intensité des signes cliniques présentés au moment précis de la consultation, c'est-à-dire les signes résiduels chez un patient le plus souvent déjà sous traitement (5).

*Tableau 3: Classification GINA de l'asthme selon le niveau de contrôle dans l'enquête ESPS
2006 (5)*

Niveaux de contrôle	Règles de classification	Signes cliniques ressentis au cours des douze derniers mois
Contrôlé	4 critères	<i>Symptômes diurnes</i> : Aucun ou « < 1 fois par semaine » <i>Symptômes nocturnes</i> : Aucun <i>Limitation d'activité physique</i> : Aucune <i>Exacerbations</i> : Aucune
Partiellement contrôlé	1 ou 2 critères OU	<i>Symptômes diurnes</i> : « ≥ 1 fois par semaine mais < 1 fois par jour » <i>Symptômes nocturnes</i> : de « < 2 fois par mois » à « 2 à 4 fois par semaine » <i>Limitation d'activité physique</i> : Oui
	1 critère	<i>Exacerbations</i> : Oui
Totalement non contrôlé	3 critères OU	<i>Symptômes diurnes</i> : « ≥ 1 fois par semaine mais < 1 fois par jour » <i>Symptômes nocturnes</i> : de « < 2 fois par mois » à « 2 à 4 fois par semaine » <i>Limitation d'activité physique</i> : Oui
	1 critère	<i>Symptômes diurnes</i> : « Environ une fois par jour » ou « Tout le temps » <i>Symptômes nocturnes</i> : « Presque toutes les nuits »

L'Anaes (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé), devenue depuis la HAS (Haute Autorité de Santé), avait déjà défini, en 2004, le contrôle de l'asthme comme une appréciation de l'activité de la maladie sur une période allant d'une semaine à trois mois (5).

Tableau 4: Paramètres permettant d'évaluer le contrôle de l'asthme selon la HAS (13)

Paramètres	Valeur ou fréquence moyenne sur la période d'évaluation du contrôle (1 semaine à 3 mois)
1- Symptômes diurnes	< 4 jours / semaine
2- Symptômes nocturnes	< 1 nuit / semaine
3- Activité physique	normale
4- Exacerbations	légères*, peu fréquentes
5- Absentéisme professionnel ou scolaire	aucun
6- Utilisation de β-2 mimétiques d'action rapide	< 4 doses / semaine
7- VEMS ou DEP	> 85 % de la meilleure valeur personnelle
8- Variation nycthémérale du DEP (optionnel)	< 15 %
Exacerbation légère : exacerbation gérée par le patient, ne nécessitant qu'une augmentation transitoire (pendant quelques jours) de la consommation quotidienne de β-2 mimétique d'action rapide	

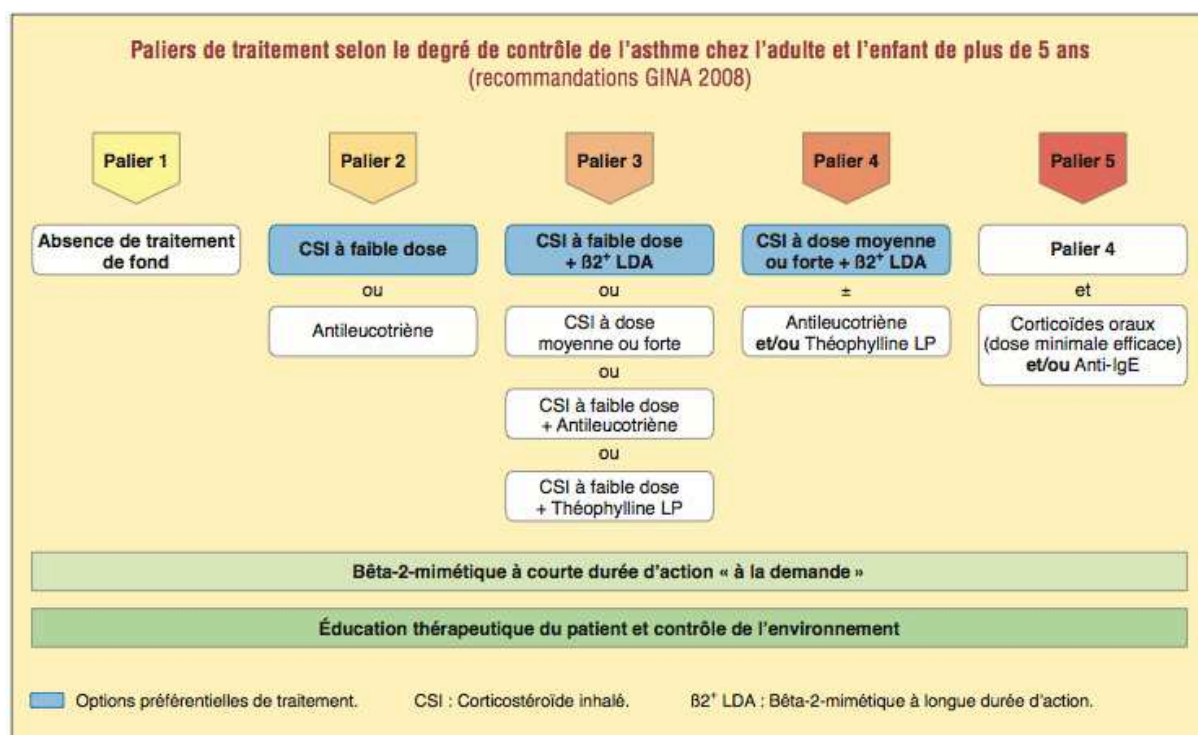
A partir des paramètres présentés dans le Tableau 4, le contrôle est classé en trois niveaux :

- **Le contrôle inacceptable** qui correspond à la non-satisfaction d'un ou plusieurs de ces critères.
- **Le contrôle acceptable** qui correspond à la satisfaction de l'ensemble des critères.
- **Le contrôle optimal** qui correspond à la stricte normalité des critères avec donc un patient asymptomatique. Cela correspond également à un contrôle acceptable mais pour lequel on a obtenu le meilleur compromis entre le degré de contrôle, l'acceptation du traitement et la survenue éventuelle d'effets indésirables du traitement (13).

Cette classification va alors permettre de mettre en place une stratégie thérapeutique. En cas de contrôle optimal (ou asthme contrôlé dans la classification GINA), on va chercher à maintenir ce niveau de contrôle, mais aussi à trouver la charge thérapeutique la plus faible possible. En cas de contrôle acceptable (ou partiellement contrôlé selon GINA), on peut envisager d'augmenter la charge thérapeutique pour améliorer le contrôle. Si l'asthme n'est pas contrôlé, alors il faut obligatoirement augmenter la charge thérapeutique (44).

Pour répondre à ces ajustements de traitement en fonction du niveau de contrôle, il a été mis en place 5 paliers thérapeutiques (Tableau 5). A chaque palier correspond un traitement précis, le palier 1 étant le traitement le plus faible possible et le palier 5 le traitement le plus fort (45).

Tableau 5 : Paliers thérapeutiques de l'asthme (44)



Actuellement, on recommande d'évaluer la sévérité lors de la première consultation afin de proposer un traitement de fond adapté puis de privilégier la notion de contrôle de l'asthme dans le suivi de la pathologie. Le palier 2 sera initié chez la plupart des nouveaux patients présentant des symptômes d'asthme, mais le palier 3 pourra être initié d'emblée si les symptômes sont trop sévères (44). L'efficacité du traitement est réévaluée tous les trois mois. Si l'asthme est insuffisamment contrôlé, il faut passer au palier supérieur. Cet ajustement nécessite bien sûr de vérifier que le patient suit correctement son traitement, qu'il sait se servir de l'appareil d'inhalation qui lui a été prescrit ou qu'il n'est pas en contact permanent avec un facteur déclencheur de l'asthme (13). Par contre, si l'asthme est bien contrôlé depuis au moins 3 mois, on peut envisager de passer au palier inférieur. Mais pour arrêter une corticothérapie inhalée, il faut au minimum 1 an de contrôle parfait des symptômes à la dose minimale (46). Le suivi de l'asthme nécessite une consultation spécialisée avec EFR au moins une fois par an.

Le traitement de fond fait appel à des médicaments classés principalement en deux catégories : les bronchodilatateurs (β_2 -agonistes à longue durée d'action, théophylline, anticholinergiques) et les anti-inflammatoires (corticoïdes, antileucotriènes, anti-IgE et cromones). Les corticoïdes sont pris de façon préférentielle par voie inhalée afin d'optimiser leur action au niveau respiratoire et de réduire les effets systémiques et donc les effets indésirables (47).

Les corticoïdes inhalés seuls ou en association avec les β_2 -agonistes à longue durée d'action (ceux-ci ne doivent jamais être utilisés seuls dans le traitement de fond de l'asthme) sont le traitement de base du traitement de fond. Les effets indésirables sont quasi nuls à faible dosage pour les corticoïdes et sont généralement bien prévenus par un rinçage de la bouche. Les effets systémiques ne surviennent qu'à fortes doses en traitement prolongé (32). Les corticoïdes par voie orale ont une action très puissante sur l'inflammation mais ne sont utilisés qu'en dernier recours et sur une période la plus courte possible dans les asthmes très sévères du fait de leurs effets indésirables nombreux et des complications sérieuses liées à leur utilisation au long cours.

Les antileucotriènes ne comptent en France qu'une seule molécule commercialisée, le montélukast (Singulair®). Il est administré per os et a une efficacité anti-inflammatoire (celle-ci est inférieure à celle des corticoïdes inhalés). Cette molécule est toujours associée aux corticoïdes et n'est utilisée que quand ceux-ci ne suffisent pas au contrôle de l'asthme (47). L'effet anti-inflammatoire synergique du Montelukast avec les corticoïdes fait qu'on essaie souvent cette association avant de chercher à augmenter la dose des corticoïdes. Ce traitement est très apprécié chez l'enfant du fait de l'absence quasi totale d'effets

indésirables et de la prise par voie orale qui sort un peu l'enfant des inhalations qui peuvent le marginaliser à l'école.

Les anti-IgE ne sont prescrits que par des spécialistes et seulement dans les cas d'asthme sévère d'origine allergique non contrôlé par un traitement de niveau élevé et bien conduit (13).

Les xanthines (par exemple la théophylline) ont une action bronchodilatatrice moins efficace et des effets indésirables importants. On ne les utilise donc que rarement et surtout dans les asthmes les plus sévères (46).

Les anticholinergiques sont surtout utilisés en cas d'intolérance aux β_2 -agonistes ou en association avec eux. Leur effet bronchodilatateur est moins puissant et plus progressif et ils n'ont pas d'indication reconnue à ce jour dans le traitement de fond. (47)

Les cromones (comme le cromoglycate de sodium, Lomudal®) ont un faible effet anti-inflammatoire et sont donc rarement utilisés (32).

Le traitement de fond est toujours accompagné d'un traitement purement symptomatique pour traiter les éventuelles crises qui pourraient apparaître.

2. Contrôle de l'environnement

C'est une étape indispensable du traitement du patient asthmatique. L'interrogatoire ainsi que divers tests ont normalement pu déterminer quels étaient les différents facteurs susceptibles de déclencher les crises d'asthme chez la personne permettant ainsi la mise en place de différentes mesures.

☼ La première mesure à prendre va être l'éviction des allergènes et des irritants bronchiques :

✓ **Les animaux domestiques** : ils sont souvent en cause, notamment les chats, mais l'attachement que les gens ont pour leur « compagnon » les empêche souvent de se débarrasser de l'animal (en le donnant à quelqu'un d'autre). Il faut au minimum les tenir éloignés de la chambre à coucher et les laver très régulièrement. Le ménage doit être fait régulièrement ainsi que la lessive et l'aération des pièces (2, 18, 29, 48, 49).

✓ **Les acariens** : L'Acarex test® est un test simple et fiable qui permet au patient de détecter les lieux de son habitat où sont concentrés les acariens. On peut les éviter par une aération régulière des pièces pour diminuer le taux d'humidité, aspirer et faire le ménage régulièrement, laver la literie à haute température, utiliser des housses anti-acariens et des acaricides type

Acardust® (comme ils sont toxiques et irritants, il ne faut pas séjourner dans la pièce traitée pendant 12 à 24h). De plus, on sait qu'au-delà de 1.500 mètres, les acariens tendent à disparaître (2, 18, 29, 48, 49).

- ✓ **Les pollens** : ils sont très difficiles à éviter. Les calendriers polliniques permettent de savoir quand ils arrivent mais à part fermer les fenêtres, se laver souvent les cheveux, aérer plutôt le matin et rouler en voiture avec les fenêtres fermées, il n'y a pas grand-chose à faire.
- ✓ **Les moisissures** : il faut améliorer l'hygiène du domicile notamment en réduisant les zones humides.
- ✓ **Les blattes** : le nettoyage complet et régulier de l'habitat ainsi que les bombes insecticides vont permettre de lutter contre les allergènes des cafards.
- ✓ **Le tabagisme** : qu'il soit actif ou passif, le tabagisme doit absolument être combattu chez le patient et son entourage.

La réduction de l'humidité, la ventilation (ouverture des fenêtres, système de ventilation mécanique), l'utilisation rationnelle du chauffage pour éviter les écarts de température et une bonne isolation de l'habitat sont des mesures à prendre dans tous les cas d'asthme (49).

- ☼ Les bêtabloquants (pris en comprimés ou en collyres) sont contre-indiqués avec l'asthme en raison du risque de bronchospasmes (49). Les sédatifs et antitussifs sont eux à éviter car ils diminuent le réflexe de la toux et donc augmentent le risque d'encombrement bronchique (29). Les AINS sont à éviter surtout chez les patients intolérants à ces produits. (44)
- ☼ Il est important que le patient soit traité contre la grippe et contre les foyers infectieux ORL, bronchiques ou dentaires (49). Le RGO, même s'il est asymptomatique, doit être traité par les mesures hygiéno-diététiques et la prise d'un IPP (inhibiteur de la pompe à proton).
- ☼ La prévalence des maladies allergiques s'est considérablement accrue au cours des 20 dernières années. Pour lutter contre cette composante allergique chez l'asthmatique, en plus de l'éviction des allergènes, on peut utiliser **l'immunothérapie spécifique** (ITS) (anciennement appelée désensibilisation) (8).
 - ➡ Cette technique consiste à stimuler le système immunitaire en administrant des doses croissantes d'allergènes afin d'induire une tolérance spécifique à long terme. Le traitement peut se faire soit par voie injectable soit par voie sublinguale. (50)
 - ➡ Dans la prévention secondaire (destinée à diminuer la prévalence d'une maladie donc à réduire sa durée d'évolution), l'ITS permet de prévenir le passage de la rhinite à l'asthme, de diminuer l'hyperréactivité bronchique et de

limiter l'apparition de nouvelles sensibilisations. Dans la prévention tertiaire (destinée à diminuer la prévalence des incapacités chroniques ou des récives), elle s'inscrit dans le cadre d'une prise en charge globale de l'allergie notamment pour les acariens et les pollens. (51)

➡ L'ITS ne peut être mise en place que dans des cas d'asthme allergique léger ou modéré, stabilisé et qui ont de faibles symptômes persistants du fait d'un asthme insuffisamment contrôlé par le traitement traditionnel (52). De plus, il faut que le patient soit plutôt jeune et ne soit sensible qu'à un seul allergène bien défini (pollens, acariens et certaines moisissures), dont l'éviction a été jugée insuffisante ou impossible (49). L'ITS ne peut pas être envisagée si plus de deux allergènes appartenant à des familles différentes jouent un rôle dans le déclenchement des symptômes (53).

➡ L'immunothérapie est contre-indiquée dans les cas d'asthme sévère.

➡ Les effets indésirables de la voie injectable vont de simples réactions locales, le plus souvent bénignes, à des réactions systémiques type bronchospasmes, œdème de Quincke, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique (53).

➡ Les effets indésirables de la voie sublinguale sont beaucoup moins importants, surtout locaux, à type de picotements oropharyngés, douleurs épigastriques, et transitoires. Des effets systémiques comme de l'urticaire ont été décrits mais ils sont rares, bénins et aucun accident anaphylactique n'a été observé (49).

➡ L'ITS sublinguale est de nos jours plus utilisée du fait d'une meilleure tolérance, d'un moindre coût et d'une plus grande facilité d'utilisation. Mais la voie injectable reste intéressante car elle permet une observance vérifiable (54).

3. L'éducation thérapeutique du patient

Elle doit permettre aux patients d'acquérir et de maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur asthme au quotidien. L'intérêt est de diminuer les risques d'échec du traitement car ceux-ci sont dus le plus souvent non pas à un problème de traitement, car ils ont fait la preuve de leur efficacité, mais à des problèmes d'observance des malades (55).

L'éducation thérapeutique doit leur permettre (44) :

- ✓ de comprendre les mécanismes de l'asthme et le rôle des médicaments ;
- ✓ de différencier l'action du traitement de fond et du traitement de la crise ;
- ✓ d'utiliser correctement leur dispositif d'inhalation ;
- ✓ de reconnaître les signes annonciateurs d'une crise et les symptômes de gravité ;

- ✓ de mesurer correctement leur DEP et interpréter la valeur obtenue ;
- ✓ d'être capable d'évaluer leur asthme ;
- ✓ d'adapter leur traitement en fonction de leur état respiratoire ;
- ✓ d'identifier les facteurs déclenchants de leurs crises et mettre en œuvre les mesures préventives.

L'objectif va donc être de faire passer le malade à un état de connaissance suffisamment important pour qu'il puisse mieux se prendre en charge. L'information fournie au malade est d'autant plus pertinente qu'elle répond bien à ces désirs (55).

L'éducation thérapeutique a démontré son efficacité sur de nombreux critères d'évaluation du contrôle de l'asthme notamment les hospitalisations et consultations en urgence. Elle implique tous les patients souffrant d'asthme avec leur entourage mais aussi l'ensemble des professionnels de santé (médecins, pharmaciens, infirmiers, kinésithérapeutes, psychologues...). De plus, elle va être adaptée à chaque patient grâce à un diagnostic éducatif qui prend en compte un ensemble d'informations concernant le patient (compétences à acquérir, sa personnalité, ses connaissances, ses demandes, sa motivation, ses conditions de vie, ses projets personnel et professionnel). (56)

Le pharmacien a un rôle important notamment dans le domaine de la gestuelle, avec des conséquences non négligeables sur la qualité de vie (57). Ce rôle sera plus amplement développé dans une partie ultérieure.

Chapitre 2 :

L'asthme d'effort

I. Définition

L'asthme d'effort aussi appelé asthme post-exercice (APE) ou asthme induit par l'exercice (AIE) se caractérise par une obstruction bronchique aiguë se manifestant après un effort physique d'intensité variable (1). L'AIE est objectivement défini comme une chute de plus de 10 % du VEMS mesurée jusqu'à 30 minutes après l'exercice (58).

Cette obstruction entraîne des symptômes tels qu'une toux, une dyspnée, une respiration sifflante, ou encore une oppression thoracique (59). Ces symptômes sont à leur maximum 5 à 10 minutes après la fin de l'exercice et sont spontanément réversibles en moins d'une heure, voire beaucoup plus rapidement avec un traitement par inhalation de β_2 -mimétiques (8).

Dans certains cas, la crise survient au cours de l'effort. La gêne occasionnée peut alors imposer l'arrêt de l'exercice mais lorsqu'elle n'est pas trop importante, l'effort peut être poursuivi en diminuant l'intensité, ce qui permet de diminuer, voire de faire disparaître la crise. C'est ce que certains patients nomment « courir à travers son asthme » (60). Dans d'autres cas, une réponse retardée peut être décrite 8 à 12 heures après le bronchospasme initial (2).

Chez quasiment 50 % des asthmatiques, l'AIE est suivi d'une période réfractaire de 2 à 4 heures au cours de laquelle un deuxième exercice identique au premier ne provoquera pas ou peu le bronchospasme initial (61). Cette période peut exister chez le patient asthmatique après un premier effort physique trop peu intense pour déclencher l'AIE. Cette caractéristique peut être utilisée dans l'entraînement sportif des asthmatiques. (1)

Ces symptômes surviennent chez des personnes déjà diagnostiquées comme asthmatiques mais ils peuvent aussi apparaître chez des sujets qui ne répondent pas aux critères de la maladie asthmatique, notamment les sportifs de haut niveau. C'est pourquoi certains auteurs réservent le terme d'AIE aux seuls asthmatiques et préfèrent le terme de bronchoconstriction induite par l'exercice (BIE) chez les sujets indemnes de tout autre signe d'asthme chronique (8).

II. Epidémiologie

L'exercice est la cause la plus fréquente de bronchospasme décrite dans l'asthme, touchant la quasi-totalité des patients asthmatiques (62) et 30 à 40 % des patients souffrant de rhinite allergique (2). Dans la population générale sans asthme ni allergie, la prévalence de l'AIE présente de grandes variations régionales avec des estimations de 3 à 10 % et monte à 15 % si les personnes allergiques sont incluses (63).

Chez les athlètes de haute compétition, la prévalence est plus élevée que dans la population générale, de l'ordre de 10 à 20 % et peut même atteindre 50 % au cours des sports d'hiver dans le froid (64, 57). Cette prévalence a augmenté au cours des dernières années puisqu'aux JO de Los Angeles, 11,2 % des athlètes étaient asthmatiques contre 15 % aux JO de Sydney (65).

Globalement, les sportifs les plus touchés sont ceux pratiquant les sports d'hiver et les sports d'endurance. Parmi les sports les plus touchés, on peut citer le ski alpin, le ski de fond ou le patinage pour les sports hivernaux et le cyclisme, la natation et la course à pied pour les autres sports (65, 66).

Les athlètes pratiquant les sports d'hiver sont plus touchés par les problèmes d'asthme et d'AIE que ceux s'entraînant dans des environnements chauds et humides. Par exemple, aux JO d'Atlanta (1996), 17 % des sportifs américains ont été diagnostiqués asthmatiques, contre 22 % des sportifs américains des JO de Nagano (1998) (67).

Parmi les sports hivernaux, les athlètes les plus touchés sont les skieurs de fond. Une étude de 1993 publiée par Larsson et coll. a noté que 80 % des skieurs de fond suédois se plaignaient de symptômes respiratoires généralement associés à l'asthme. Les patineurs sont aussi très touchés comme le montre une étude menée par Mannix et coll. en 1996 qui a montré que 35 % des patineurs ayant réalisé un programme long de compétition ont développé un AIE (68, 67).

La natation est également un sport très touché avec près de 75 % des nageurs qui présentaient une hyperréactivité bronchique à la métacholine (étude de Langdeau et coll. en 2001). Ce chiffre est de 32 % chez les coureurs de fond, les cyclistes et les triathlètes, 52 % chez les skieurs de fond, les biathlètes et les patineurs de vitesse (67).

III. Facteurs de risques

1. Les facteurs environnementaux

Les effets d'un air froid et sec dans le déclenchement des crises d'asthme induit par l'effort ont été établis depuis longtemps. Des études montrent également l'importance de la pollution atmosphérique dans le déclenchement des crises.

L'été, ce seront plutôt les polluants de l'air qui seront incriminés (notamment le dioxyde d'azote NO₂, l'ozone et les pollens). Les athlètes, notamment les cyclistes et coureurs de moyennes et longues distances, sont donc particulièrement touchés puisque lors d'un effort, ils respirent de grands volumes d'air plus ou moins pollué. De plus, les volumes d'air très importants inspirés par les athlètes, notamment en endurance, entraînent une déshydratation et des lésions des voies aériennes augmentant leur sensibilité aux divers irritants et contribuant ainsi au développement de l'hyperréactivité bronchique (68).

L'hiver, c'est surtout l'air froid et sec qui va être la cause des crises. En effet, plus l'air est froid et/ou sec, plus la déshydratation des voies aériennes est importante. Il n'est donc pas étonnant de retrouver les skieurs de fond parmi les athlètes les plus touchés par l'AIE puisqu'ils ventilent de gros volumes d'air froid et sec de manière prolongée (67).

Parmi les irritants, on retrouve les oxydes d'azotes ainsi que le chlore et ses dérivés. Ces derniers permettent d'expliquer que les nageurs soient particulièrement touchés puisque les piscines sont traitées par ces produits. Une étude a montré qu'un nageur peut inhaler jusqu'à 6 grammes de chlore en 2 heures de natation (65). Une autre étude (DynaMed 2012) a montré qu'avec une concentration en chlore de 0,5 ppm, on retrouve moins de 20 % de nageurs déclenchant un bronchospasme contre plus de 60 % lorsque la concentration en chlore est de 1 ppm (69). C'est pourquoi, malgré des conditions humides favorables, la fréquence de l'AIE est particulièrement élevée parmi les nageurs. Outre les problèmes bronchiques liés à l'hyperventilation en ambiance froide et sèche, les oxydes d'azotes sont souvent émis par les machines qui refont la glace dans les patinoires et expliquent donc que les patineurs soit aussi souvent atteints (60, 67).

L'environnement où le sport est pratiqué a donc une grande importance dans l'apparition d'une crise d'AIE. Il y a également de grandes disparités entre les pays. Ainsi, des études ont montré que la proportion de jeunes athlètes asthmatiques pratiquant le ski de fond en Norvège était de 12 % contre 40 % en Suède, la Norvège étant un pays côtier avec des hivers moins rudes (67).

2. Les effets du travail physique intensif

L'intensité de l'effort joue une grande importance. Ainsi, la pratique du sport à un niveau régional ne semble pas être un facteur de risque d'AIE contrairement à la pratique d'un sport à un niveau national ou international. Une étude norvégienne a notamment montré que les athlètes qui s'entraînent plus de 20 heures par semaine présentent un risque d'asthme 2 fois supérieur aux athlètes qui s'entraînent moins de 10 heures par semaine (67).

La durée de l'effort intervient puisque même un effort très intense inférieur à 2 minutes n'entraîne pas de bronchospasme car la déshydratation des voies aériennes n'est pas suffisante (70).

3. Autres facteurs

La respiration buccale, rendue obligatoire par le débit d'air trop élevé pour les voies nasales, favorise l'apparition des crises. Or, la respiration nasale, qui est « court-circuitée » par la respiration buccale, est très vascularisée et permettrait donc le réchauffement et l'humidification de l'air ainsi que l'arrêt des particules en suspension qu'il contient. (70, 71)

Les sujets asthmatiques, notamment ceux souffrant d'asthme persistant modéré ou sévère, sont quasi certains de développer un AIE s'ils ne prennent pas un traitement préventif.

De même, les sujets allergiques ou atteints d'une rhinite allergique ont plus de risque de développer cette pathologie.

IV. Physiopathologie

1. Adaptations cardio-respiratoires à l'effort physique :

Les fonctions principales de la ventilation sont d'apporter de l'oxygène aux alvéoles pulmonaires et de rejeter le CO₂ dans le milieu ambiant. L'oxygène amené aux alvéoles sera pris en charge par la circulation sanguine pour être transporté jusqu'aux tissus qui en ont besoin et cette même circulation sanguine récupérera en retour le CO₂ produit par les tissus pour le transporter jusqu'aux alvéoles. Il y a donc une synergie d'action entre le système ventilatoire et le système cardiovasculaire pour répondre aux besoins cellulaires.

Lors d'un effort physique, le système ventilatoire va devoir répondre aux besoins musculaires accrus avec une augmentation de la demande cellulaire en oxygène qui nécessite une hyperventilation (72).

Les mécanismes respiratoires sont induits par la contraction et le relâchement des muscles respiratoires comme le diaphragme, qui sépare les cavités thoraciques et abdominales de façon étanche, et les muscles intercostaux externes.

L'inspiration est un phénomène actif dû à la contraction du diaphragme et amplifié par les muscles intercostaux qui, en faisant effectuer une rotation aux côtes, augmentent le volume thoracique. Ces mécanismes entraînent une diminution de la pression intra-thoracique ce qui permet à l'oxygène de pénétrer dans les poumons. L'inspiration s'arrête quand la pression est identique entre l'air ambiant et les poumons.

L'expiration est un phénomène normalement passif par relâchement des muscles respiratoires et par l'élasticité des poumons (c'est la compliance pulmonaire). Le volume thoracique diminue ce qui augmente la pression permettant l'expulsion de l'air. L'expiration s'arrête dès qu'il y a équilibre des pressions.

Lors d'un effort, l'expiration devient un phénomène actif par l'action des muscles intercostaux et la paroi abdominale qui interviennent afin d'accélérer l'équilibre des pressions intra-thoracique et de l'air ambiant (72).

La contraction des muscles inspiratoires est activée par des neurones ayant une activité intrinsèque automatique (ce qui permet de ne pas avoir besoin de penser à respirer) et qui sont situés au niveau du tronc cérébral. Ces neurones peuvent être stimulés ou inhibés par différentes influences extérieures comme par exemple la température corporelle, la pression pulmonaire ou encore la pression partielle en O_2 et CO_2 (PaO_2 et $PaCO_2$) dans le sang artériel.

Lors d'un exercice physique à intensité constante, on va observer trois phases dans le débit ventilatoire (figure 24) :

- ✓ La première phase correspond au début de l'exercice avec une augmentation brutale de la ventilation. Elle ne dure que quelques secondes.
- ✓ La seconde phase correspond à une augmentation moins importante de la ventilation et dure 3 à 4 minutes. Durant ces deux premières phases, la consommation en oxygène augmente au même rythme que la ventilation mais elle n'est pas suffisante pour répondre aux besoins réels de l'organisme.
- ✓ La troisième phase correspond à l'ajustement durant le reste de l'exercice. La ventilation, et donc la consommation en oxygène, s'adapte aux besoins de l'organisme. La récupération est alors relativement rapide (72).

Lorsque l'effort est très important, les possibilités maximales de consommation d'oxygène (VO_{2max}) peuvent être dépassées et il va donc falloir l'aide de la filière anaérobie

lactique pour fournir le reste de l'énergie nécessaire. La récupération devient alors beaucoup plus longue.

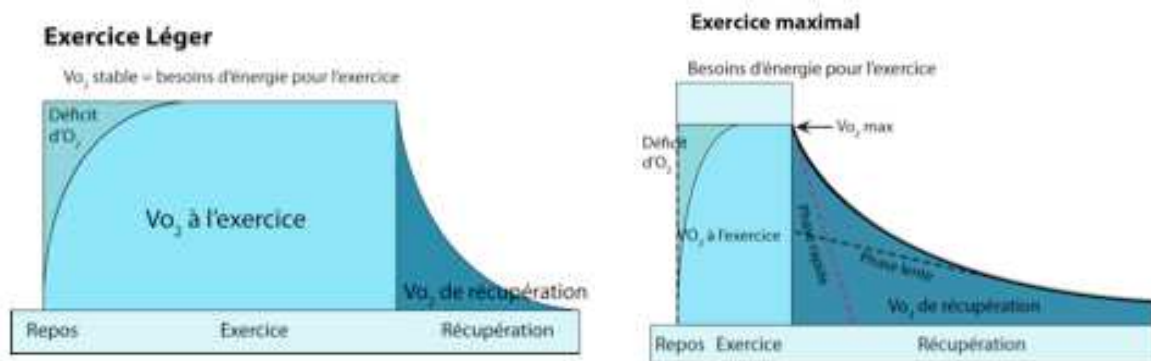


Figure 24 : Comparaison des consommations d'O₂ selon l'intensité de l'effort (G20)

Ces schémas montrent la différence entre un exercice léger qui ne nécessite pas l'action de la filière anaérobie, avec par conséquent un temps de récupération rapide, et un exercice maximal pour lequel la possibilité maximale de consommation d'oxygène est dépassée, nécessitant l'action de la filière anaérobie et donc un temps de récupération plus long.

2. Mécanisme de l'asthme induit par l'effort (AIE)

L'asthme d'effort est donc lié à un bronchospasme dû à une hyperventilation prolongée. Les mécanismes, bien que sources de nombreuses études, n'ont encore pas été complètement élucidés. Ainsi, deux grandes hypothèses s'affrontent actuellement : une hypothèse thermique soutenue par McFadden et une hypothèse osmotique soutenue par Anderson. Ces théories prises séparément ne peuvent expliquer l'ensemble des cas d'AIE et il est donc probable que plusieurs mécanismes interviennent.

Le point commun à toutes ces théories reste le grand débit ventilatoire imposé par l'exercice physique et qui va être le vecteur de tous les stimuli. Très largement supérieur au débit de repos (trois à quatre fois plus élevé), ce débit va rencontrer trop de résistances dans les voies nasales du nez et va donc obliger l'utilisation de la respiration buccale ce qui va amener l'air inspiré dans des zones plus profondes des poumons (71).

a. La théorie thermique

Grâce à une fibroscopie dans laquelle il a utilisé un cathéter portant des thermocouples tous les 3 centimètres, McFadden a pu mesurer que lors de l'hyperventilation d'un air très froid (-10 °C), la température bronchique de l'air expiré descendait à 20 °C, ce qui est très froid pour un organisme habitué aux températures proches de 37 °C tout au long de sa vie (71). Ils ont mesuré également une faible perte d'eau dans cet air expiré.

Or, lors d'un exercice intense, le sportif va inspirer de très grandes quantités d'air froid qui, par conduction et convection de la surface des bronches, vont entraîner une perte de chaleur importante de la muqueuse bronchique (73). Le refroidissement des voies respiratoires va alors entraîner la stimulation du système nerveux parasympathique provoquant une vasoconstriction primaire réflexe des veinules bronchiques pour tenter de conserver la chaleur (74).

A l'arrêt de l'exercice, l'hyperventilation cesse ainsi que le stimulus de refroidissement. Pour contrer la perte de chaleur, il va y avoir une augmentation de la circulation sanguine pour répondre à la nécessité de réchauffement de l'air (63). Cette hyperémie va être responsable de la formation d'un œdème au niveau de la muqueuse bronchique. De plus, les neurorécepteurs thermosensibles présents dans les voies aériennes réagissent à l'augmentation de la température par une vasodilatation rebond des veinules bronchiques ainsi qu'une constriction des muscles lisses. Ces effets sont responsables d'une réduction de la lumière bronchique avec une résistance accrue des voies respiratoires et provoquent alors un bronchospasme (74, 69).

McFadden a montré dans une étude que le degré de l'obstruction bronchique est directement proportionnel au gradient thermique entre l'air inspiré et l'air expiré lors de l'effort (63).

De plus, Davies et al. ont rapporté en 2005 que l'exposition à l'air froid pourrait pendant l'exercice entraîner une augmentation de cytokines (IL-4 et -5) dans les voies aériennes, ce qui pourrait expliquer les caractéristiques inflammatoires et atopiques de l'asthme retrouvé chez certains athlètes (69).

Toutefois, il existe de nombreuses études qui ont montré les limites de cette théorie pour expliquer certaines crises d'asthmes induites par l'effort, notamment celles qui se déclenchent dans un environnement chaud.

b. Les limites de la théorie thermique

L'observation la plus importante qui ne semble pas être expliquée par la théorie thermique est l'apparition de cas d'AIE dans des milieux où le sportif n'inspire qu'un air chaud et sec. Des études ont montré qu'en augmentant la durée d'un exercice de 4 à 8 minutes dans une atmosphère d'air chaud et sec, le VEMS est passé de 32 à 48 %, ce qui est quasiment équivalent à ce qui est observé lorsque l'on réalise un exercice en diminuant les températures de 24 °C à -10 °C.

Eschenbacher et Sheppard ont voulu vérifier l'expérience faite par McFadden sur la température de l'air expiré. Ils ont éprouvé des difficultés techniques à mesurer l'air expiré lorsque l'air inspiré était à -20 °C par le fait que l'eau de condensation expirée avait gelé sur

les thermocouples lors de l'inspiration de l'air froid. Ils ont donc séparé l'air inspiré et l'air expiré et mesuré à la fois l'eau et la température. Ils ont alors trouvé des températures d'air expiré plus élevées que ce qu'avait trouvé McFadden, de l'ordre de 31 °C. Les résultats observés par McFadden s'expliquent sans doute par les difficultés techniques qu'ils ont rencontrées. La perte de chaleur n'est donc pas si importante que cela (75).

L'une des hypothèses thermiques est aussi de dire que l'augmentation de la température des voies aériennes à l'arrêt de l'exercice est due à une hyperémie. Or, celle-ci n'est pas une source importante de reconstitution de la chaleur des voies respiratoires. De plus, l'hypothèse selon laquelle l'hyperémie provoquant un engorgement vasculaire ainsi qu'un œdème serait un événement suffisant pour entraîner l'augmentation de la résistance des voies aériennes et une chute du VEMS, n'a pas pu être démontrée chez l'animal.

Devant toutes ces observations, il semble évident que la perte de chaleur seule ne suffit pas à expliquer tous les déclenchements de crises d'asthme après un effort. Il a donc fallu développer une autre thèse qui permettrait de mieux expliquer l'ensemble des crises d'asthmes induites par l'effort (75).

c. L'hypothèse osmotique

La muqueuse nasale a pour fonction de conditionner l'air, c'est-à-dire de le réchauffer pour l'amener à la température corporelle mais aussi de l'humidifier (44 mg d'eau par litre) grâce à sa grande vascularisation et ses nombreux replis muqueux. Or, lors d'un exercice intense, lorsque la ventilation dépasse le seuil de 30L d'air par minute, la respiration nasale devient insuffisante pour répondre aux besoins de l'organisme et elle est donc remplacée par la respiration buccale (73).

Par voie buccale, l'air inspiré qui n'a pu être saturé en vapeur d'eau par les voies aériennes supérieures est alors humidifié à partir du liquide bordant l'épithélium, entraînant ainsi une perte d'eau de la muqueuse bronchique (64). En effet, la saturation du gaz alvéolaire en vapeur d'eau est indispensable aux cellules épithéliales. L'air inspiré étant trop sec, il va se charger en vapeur d'eau provoquant ainsi une évaporation de l'eau au niveau du liquide périliculaire des cellules épithéliales qui ne pourra être compensée (71). On observe donc une déshydratation des voies aériennes inférieures avec création d'une hyperosmolarité du liquide de surface des cellules épithéliales bronchiques (64). L'hyperosmolarité va agir pour le liquide de surface des voies aériennes comme un stimulus permettant à l'eau de passer des cellules épithéliales jusqu'à ce liquide périliculaire (75). La perte de volume cellulaire qui en découle entraîne une suite d'événements biochimiques qui aboutissent à la dégranulation des mastocytes et des éosinophiles avec la libération de nombreux médiateurs tels que l'histamine, les prostaglandines ou encore les leucotriènes

(69, 73). Ces médiateurs vont alors entraîner la contraction des voies aériennes et l'apparition d'un œdème bronchique conduisant au rétrécissement du calibre bronchique (69). L'ensemble de ces phénomènes, accompagné d'une surproduction de mucus (64), serait alors responsable de l'apparition des bronchospasmes.

Cette hypothèse permet d'expliquer l'importance de la durée et de l'intensité de l'exercice ainsi que l'importance de la température de l'air. En effet, plus l'exercice va être long et/ou intense, plus le nombre de générations de voies aériennes recrutées pour l'humidification de l'air inspiré est grand. De plus, les voies aériennes les plus profondes sont recrutées d'autant plus rapidement que l'air inspiré est froid car plus les températures de l'air sont basses moins il va pouvoir contenir de la vapeur d'eau. Un processus de réchauffement va alors s'ajouter au processus d'humidification de l'air. (75)

Une étude expérimentale a également pu montrer que la sévérité de l'asthme était proportionnelle à la teneur en eau de l'air inspiré et à la perte de l'eau mesurée à la bouche. Des modèles mathématiques ont dû être créés pour pouvoir réaliser ces mesures, car l'air expiré ne peut être équivalent en teneur d'eau à l'air intra-thoracique, étant donné que la bouche fournit une part significative d'eau (75).

Cette théorie semble la plus intéressante à l'heure actuelle même si elle n'est pas incompatible avec la théorie thermique. En effet, l'air froid inspiré va refroidir les voies respiratoires mais il va également, de par sa faible teneur en eau, entraîner une augmentation du nombre de générations des voies aériennes déshydratées. (75)

Toutefois cette hypothèse reste encore controversée car les études n'arrivent pas à retrouver de traces significatives des médiateurs censés être libérés. Mais ceci pourrait s'expliquer par leur faible demi-vie (63). De plus, des crises d'asthme induites par l'effort apparaissent également dans une atmosphère humide comme dans les piscines. Une troisième hypothèse est donc apparue ces dernières années, l'hypothèse inflammatoire.

d. Hypothèse inflammatoire

Les deux théories thermique et osmotique impliquent des éléments de l'inflammation. L'air froid entraîne la production de cytokines tandis que l'hyperosmolarité augmente la libération de médiateurs de l'inflammation. De cette constatation est née une troisième théorie, la théorie inflammatoire (69, 75).

De nombreuses études ont montré que l'hyperpnée répétée pendant plusieurs entraînements physiques, notamment dans les sports d'hiver, était responsable de lésions au niveau des voies respiratoires. En effet, pour participer au conditionnement de l'air, les voies

aériennes plus petites comme les bronchioles sont recrutées, mais elles sont très sensibles, et le contact de l'air entraîne des lésions qui vont induire une réponse inflammatoire (Anderson et Kippelen en 2008). Entre chaque entraînement, les lésions sont réparées par l'organisme mais elles se reforment à chaque entraînement. Ces lésions ont notamment été observées chez des souris en laboratoire ainsi que chez des chiens de traineau en Alaska, que l'on a étudiés avant et après une course de traineau. Ce cycle d'alternance entre les lésions et les réparations est responsable d'un remodelage bronchique. Celui-ci contribue à détériorer les bronches et diminue leur capacité à répondre aux pertes d'eau des voies aériennes. Le remodelage bronchique a notamment pu être mis en évidence par une augmentation d'expression de la ténascine, une protéine de la membrane bronchique, qui semble prouver des phénomènes de réparations successives, ainsi qu'une augmentation de la concentration en neutrophiles dans la membrane basale sous-épithéliale qui prouve l'existence d'une réponse inflammatoire. L'augmentation des neutrophiles serait le résultat de la libération accrue de cytokines, en particulier la cytokine IL-8, en réponse à l'hyperosmolarité et au refroidissement des voies aériennes (69, 75).

Une étude sur des coureurs d'endurance amateurs a montré une augmentation des cellules épithéliales, une augmentation de l'IL-8, ainsi qu'une augmentation de l'apoptose des cellules bronchiques dans les expectorations induites. Ces découvertes indiquent une altération de l'épithélium des muqueuses bronchiques avec des lésions épithéliales et une augmentation de l'inflammation des voies respiratoires. L'inhalation de nombreux polluants, irritants ou allergènes va donc créer un stress oxydatif : l'altération de la muqueuse bronchique augmente la perméabilité épithéliale bronchopulmonaire, renforçant la sévérité ou le développement du bronchospasme. Cela explique pourquoi les nageurs qui pratiquent leur sport en atmosphère chaude et humide sont particulièrement touchés par cette pathologie. En effet, au cours de leurs entraînements et de leurs compétitions, ils respirent de grandes quantités de chlore, qui est un facteur d'activation des médiateurs de l'inflammation.

Les neutrophiles semblent agir en augmentant la sensibilité des voies respiratoires aux différents irritants et sont un facteur de l'hyperréactivité et de la bronchoconstriction.

De nombreuses études ont également mis en évidence un rôle de la libération de leucotriènes bronchoconstricteurs au cours du bronchospasme induit par l'exercice (63).

Mais beaucoup d'auteurs ont montré l'absence de réponses inflammatoires dans les voies aériennes lors du bronchospasme induit par l'effort, ce qui indique que la nature inflammatoire de l'asthme d'effort n'est que partielle (69, 75).

e. Conclusion

Au final, toutes ces hypothèses, plutôt que de s'opposer, vont de pair pour expliquer l'ensemble des cas de crises d'asthme induites par le sport. Ainsi, la réponse exagérée au stress générée par l'hyperventilation va provoquer une cascade d'évènements qui vont conduire au bronchospasme : une hyperémie et congestion de la paroi bronchique, une stimulation des fibres sensibles et des cellules épithéliales de la muqueuse, une activation des cellules inflammatoires déjà présentes, ainsi que le recrutement d'autres cellules inflammatoires (éosinophiles, neutrophiles, mastocytes...) et la production locale de médiateurs de l'inflammation (histamine, leucotriènes, prostaglandines, cytokines...) (8).

V. Manifestations cliniques

La symptomatologie est très variée d'un individu à un autre avec de nombreux signes atypiques.

En général, on observe plusieurs symptômes liés à une obstruction bronchique transitoire tels que la dyspnée, des sifflements thoraciques, une oppression, voire une douleur thoracique ou encore une toux sèche et irritante. Ces symptômes apparaissent le plus souvent dans les 5 à 10 minutes qui suivent l'arrêt d'un exercice suffisamment intense et long (plus de 4 minutes). Ces symptômes se résolvent normalement spontanément en moins d'une heure et la guérison peut être accélérée par la prise d'un traitement (70, 8). D'autres symptômes ont été observés mais ils sont plus rares et considérés comme atypiques : céphalées, gastralgies, douleurs de poitrine, crampes ou encore baisse de forme (73).

Il existe également des formes atypiques de l'asthme d'effort. Parfois, le bronchospasme se résume simplement à une toux, à un sifflement ou à une douleur thoracique, voire à un trouble ventilatoire obstructif que la personne considère comme un essoufflement normal après un exercice intense (8). Parfois il y a même une absence de symptômes malgré une chute du VEMS de plus de 10 % (70).

Dans certains cas, l'asthme peut survenir non pas à l'arrêt de l'effort mais pendant l'exercice, notamment quand celui-ci est d'intensité variable. La personne ressent alors une oppression thoracique, une gêne respiratoire, une boule dans la gorge, un pharynx irrité et plus rarement des sifflements (73). Ces symptômes peuvent imposer l'arrêt de l'exercice lorsque celui-ci est trop prolongé ou trop intense, mais la personne peut également courir « à travers son asthme » en diminuant l'intensité de l'effort.

Une réponse tardive a également été observée avec une toux nocturne importante mais elle est très contestée, car des études n'ont jamais réussi à la mettre en évidence et certains médecins pensent qu'il s'agit plutôt d'une fluctuation de l'asthme sous-jacent (61).

Une période réfractaire a été observée dans les 40 minutes qui suivent l'exercice et pouvant aller jusqu'à 4 heures après. Celle-ci serait due à une augmentation des catécholamines, comme l'adrénaline et la noradrénaline qui sont bronchoconstrictrices, au cours de l'exercice physique, ainsi qu'à la décharge du contenu des mastocytes, comme l'histamine qui est bronchoconstrictrice. La période réfractaire correspond alors à la recharge cellulaire, et pourrait mettre en jeu la libération d'un prostanoïde protecteur, comme semble le prouver l'action de l'indométacine, un inhibiteur de cyclooxygénases, qui élimine cette période réfractaire (61, 73).

VI. Diagnostic

1. Conduite à tenir en cas de suspicion d'un AIE chez l'athlète

Lorsqu'un sportif va consulter son médecin pour des plaintes respiratoires associées à l'exercice, deux cas de figures vont se présenter : soit le patient est connu pour avoir de l'asthme, soit il n'a jamais souffert de cette pathologie (figure 25).

Dans le cas où le patient a déjà une histoire d'asthme, la description d'une obstruction bronchique survenant peu de temps après l'exercice est un diagnostic suffisant pour parler d'asthme d'effort. Par contre, si le patient n'est pas connu pour avoir déjà eu de l'asthme, d'autres examens vont devoir être réalisés pour établir un diagnostic (8).

L'interrogatoire a une place primordiale dans le diagnostic de l'asthme induit par l'exercice. Comme pour n'importe quel patient non sportif, le médecin va rechercher des antécédents personnels ou familiaux d'asthme ou de maladie allergique, ainsi que la présence des différents symptômes de l'asthme chez le patient (dyspnée, toux, oppression thoracique...) et leurs conditions d'apparition (76). L'interrogatoire va également chercher à déterminer le rôle éventuel de déclencheurs réputés des crises d'asthme tels que les allergènes (pollens, acariens, poussières, animaux...) ou les polluants (ozone...) (63). Un examen clinique est également réalisé lors de cette première visite mais il vise surtout à déterminer s'il existe une autre pathologie associée au trouble respiratoire.

Le médecin va ensuite compléter cette consultation par la réalisation d'une spirométrie (courbe débit/volume) de repos.

Au terme de cet examen, le médecin va décider s'il doit revoir le patient ou pas. Si les examens lui permettent de dire avec certitude que le patient ne souffre pas d'asthme, aucun

traitement ne se justifie et il n'y aura pas de nouvelle consultation. Par contre, si le médecin suspecte une autre pathologie respiratoire, alors il va réaliser des examens plus spécifiques et mettre en place une stratégie thérapeutique appropriée. Enfin, s'il y a suspicion d'une maladie asthmatique, il va alors demander à revoir le patient pour approfondir les examens.

Lors de cette seconde consultation, le médecin commence par une nouvelle exploration fonctionnelle respiratoire de repos qui permet de calculer le VEMS. Deux cas sont alors possibles (67, 76) :

✓ Soit l'EFR obtenue montre un syndrome obstructif et, dans ce cas, on réalise le test de réversibilité aux β_2 -agonistes. Si ce test montre une amélioration de plus de 15 % du VEMS observée avant l'administration du médicament, alors l'asthme chronique est confirmé et la prise d'un traitement antiasthmatique se justifie. Par contre, si l'amélioration du VEMS est inférieure à 15 %, le test ne permet pas d'affirmer l'asthme et il faudra donc rechercher une hyperréactivité bronchique par divers examens.

✓ Soit l'EFR de repos est normale ce qui est le cas de nombreux athlètes qui n'ont pas d'asthme chronique, mais qui peuvent malgré tout présenter des bronchospasmes induits par l'exercice. Dans ce cas, on va chercher à mettre en évidence une hyperréactivité bronchique par des tests de provocation bronchique directs (test à la métacholine) ou indirects (test d'effort, hyperventilation isocapnique, inhalation de solution saline ou de poudre sèche de mannitol). Si l'un de ces tests se révèle positif, la prise d'un traitement antiasthmatique sera justifiée, mais dans le cas contraire, l'athlète ne sera pas autorisé à avoir un traitement.

Les tests de provocation directs sont peu utilisés chez l'athlète, car ils ont montré une faible sensibilité (inférieure à 40 %) dans le diagnostic du bronchospasme (77). Ils induisent trop de faux positifs ou de faux négatifs qui rendent les résultats obtenus par ces tests incertains.

Les tests de provocation indirects ont l'avantage de stimuler différents mécanismes en parallèle, augmentant ainsi les chances d'observer un rétrécissement des voies aériennes. Les tests faussement positifs ou négatifs sont donc plus rares.

Chaque test commence par la mesure de la fonction respiratoire qui va permettre de calculer le VEMS du patient et donc de pouvoir mesurer les changements dans les voies respiratoires pendant les tests de provocation (78). Pour l'ensemble des tests, il faut que le VEMS obtenu soit supérieur à 65 % de la valeur prédite. Les tests de provocation

bronchique sont considérés comme positifs lorsqu'ils entraînent une chute du VEMS suffisamment importante. La valeur de cette chute, à partir de laquelle le résultat est considéré comme positif, est différente selon les tests et elle est calculée en faisant une moyenne des chutes de VEMS, observées chez des sujets sains en réponse à la dose maximale du stimulus du test, à laquelle on ajoute deux écarts-types (77). La chute du VEMS est calculée en pourcentage par l'équation suivante (69) :

$$\text{Chute du VEMS} = \frac{\text{VEMS}_{\text{pré}} - \text{VEMS}_{\text{post}}}{\text{VEMS}_{\text{pré}}} \times 100$$

Chez les sportifs de haut niveau, les contraintes liées à ces tests sont différentes par rapport aux personnes non sportives, car ils doivent justifier l'utilisation de traitements qui pour la plupart font partie des produits dopants (8).

Il existe plusieurs précautions à prendre lors de ces tests (78):

- Les traitements médicamenteux contre l'asthme peuvent perturber les tests. C'est pourquoi il est nécessaire d'arrêter 8 heures avant le test les β_2 -agonistes d'actions brève, les cromones ou les anticholinergiques comme le bromure d'ipratropium, 48 heures avant les β_2 -agonistes à longue durée d'action ainsi que les antihistaminiques et 4 jours avant les antileucotriènes. De plus, l'inhalation de corticostéroïdes, la prise de caféine ou un effort soutenu sont à proscrire le matin du test (67, 76).
- Pour les solutions à constituer (solution saline, poudre de mannitol), le mieux est qu'elles soient préparées par une personne qualifiée comme un pharmacien.
- Si le patient présente un haut risque de faire une crise, il faudra une personne médicalement qualifiée lors du test. Si le patient est à faible risque, un chariot médical de réanimation et une aide médicale doivent être disponibles en moins de 2 minutes.
- Pour l'épreuve d'effort, un observateur est recommandé pour la sécurité et pour encourager le patient. Si ce dernier a plus de 60 ans, un ECG normal devra être réalisé au préalable et sa saturation d'oxygène devra être supérieure à 94 %.
- Pour les tests d'exercice sur le terrain, il faut avoir un équipement de mesure et de soins portable car une crise peut avoir lieu à distance.

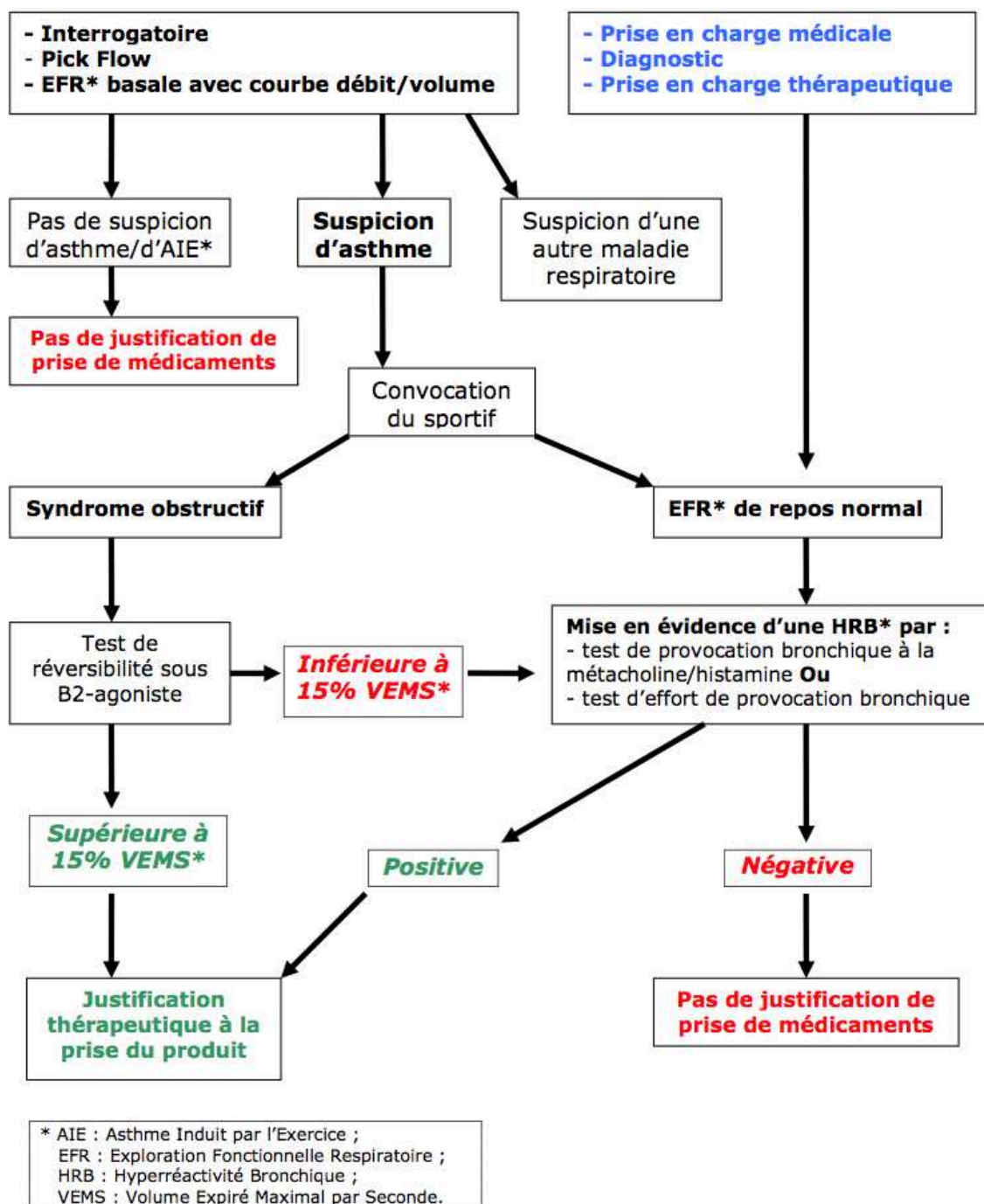


Figure 25 : Arbre décisionnel pour les maladies asthmatiformes (G21)

L'interrogatoire du sportif accompagné par des tests respiratoire comme l'EFR vont permettre d'orienter ou non le diagnostic vers un asthme. Différents tests vont alors être mis en place chez le patient permettant de déterminer s'il a besoin ou non de médicaments antiasthmatiques.

2. Test de provocation bronchique à l'effort

Ce test étudie la réponse bronchique de l'athlète après un effort physique et il permet donc de poser un diagnostic spécifique d'asthme induit par l'effort. Les épreuves d'effort

peuvent être réalisées soit en laboratoire, sur tapis roulant ou sur cycloergomètre, soit sur le terrain en choisissant un environnement qui se rapproche le plus de celui auquel l'athlète est habitué.

☼ Indication (78):

- ➡ Diagnostiquer le bronchospasme induit par l'exercice chez les personnes intolérantes à l'effort, qu'il soit asthmatique ou non, ainsi que dans certains métiers (comme les pompiers, les policiers ou les militaires).
- ➡ Evaluer la gravité de l'asthme d'effort.
- ➡ Evaluer l'efficacité du traitement de l'asthme.

☼ Le protocole :

Lorsque l'épreuve est réalisée en laboratoire, il est très important de le faire dans une pièce où l'atmosphère est contrôlée, avec une température ambiante pas trop élevée (entre 20 et 25 °C) et surtout une humidité la plus faible possible (inférieure à 50 % d'hygrométrie soit moins de 10 mg/l d'eau dans l'air) (79). En effet, la sécheresse des voies aériennes est un élément déclencheur de l'asthme induit par l'exercice, il est donc important de ne pas réaliser ce test dans une atmosphère ambiante trop humide qui entraînerait un nombre supérieur de faux négatifs (78).

Selon les recommandations de l'American Thoracic Society, la durée de l'exercice doit être comprise entre 6 et 8 minutes avec une charge de travail constante maintenue au moins 4 minutes (67).

➡ Sur le terrain :

Il faut que les conditions climatiques soient réunies mais lorsque c'est le cas, ce test peut facilement être réalisé et il permet une approche bien meilleure pour évaluer les enfants (qui ont du mal à courir sur un tapis roulant), les nouvelles recrues des forces armées et surtout les athlètes de haut niveau pratiquant un sport d'hiver (78). Ce test a montré une plus grande sensibilité chez ces athlètes par rapport à l'épreuve d'effort réalisée en laboratoire (80).

L'effort demandé est de 6 minutes, avec une première minute où l'athlète court lentement, puis on lui demande de courir aussi vite qu'il le peut pendant les 5 autres minutes. La fréquence cardiaque est mesurée directement après l'effort et elle doit être supérieure à 80 % de la valeur théorique maximale pour que le test soit validé (79).

Ce test est sans doute le plus asthmogène, le moins coûteux et celui qui a théoriquement le meilleur diagnostic puisqu'il reproduit les conditions de l'environnement. Mais il souffre d'un manque de reproductibilité car il dépend de l'environnement de l'essai qui

n'est jamais exactement le même ainsi que de la difficulté pour la personne handicapée par l'asthme de maintenir son effort suffisamment longtemps.

➡ En laboratoire :

Le test se fait soit sur un tapis roulant soit sur un cycloergomètre. Ce dernier est moins asthmogène, plus cher et apporte des résultats moins reproductibles que le tapis roulant, mais il a l'avantage de faciliter la normalisation des mesures cardio-respiratoires et il est moins dangereux à vitesse élevée. Le tapis roulant a l'avantage quant à lui d'atteindre plus rapidement la charge de travail cible (63, 78).

L'intensité de l'exercice est fixée à 60 % de la ventilation volontaire maximale prédite (qui correspond à environ 35 fois le VEMS prédit soit environ 17 à 21 fois le VEMS de base) ou 80 à 90 % de la fréquence cardiaque maximale théorique ($220 - \text{âge}$). L'effort maximal doit être atteint en 2 à 4 minutes. Le plus simple pour l'atteindre est de monter à 60 % de la charge cible la première minute, 70 % la deuxième minute, 90 % la troisième minute et d'arriver à 100 % de la charge cible à la quatrième minute pour ensuite maintenir cet effort 4 minutes. Cette augmentation progressive permet d'atteindre plus facilement la charge cible pour le patient mais aussi de faciliter la reproductibilité du test. Pour le tapis roulant, la vitesse et l'inclinaison augmentent progressivement et rapidement. Pour le cycloergomètre, la vitesse est constante mais un frein progressif est appliqué, rendant l'effort plus important. (78)

La ventilation de l'air sec se fait avec de l'air comprimé mural en milieu hospitalier, délivré à travers un ballon de grande contenance, et le patient respire à travers un embout buccal en ayant un pince-nez (pour éviter la respiration nasale qui humidifie l'air).

L'air inhalé peut être refroidi pour obtenir un test de plus grande sensibilité.

☼ Les mesures :

Le patient pratique l'activité torse nu ce qui permet de lui fixer des électrodes sur le torse et ainsi de mesurer son électrocardiogramme (ECG). De plus, son masque est relié à des appareils de mesure des débits et volumes ventilatoires permettant de calculer le VEMS.

Le VEMS est calculé avant l'effort, puis après l'effort, à 1, 3, 5, 10, 15, 20 et 30 minutes de récupération. Ces deux dernières mesures sont importantes, car il arrive souvent chez de nombreuses personnes que la chute du VEMS soit tardive (76).

La mesure du DEP peut être mesurée notamment dans les tests d'effort sur le terrain.

☼ Les résultats :

Sur le terrain, une chute de 15 % du DEP ou du VEMS est nécessaire pour montrer un asthme induit par l'exercice. En laboratoire, une chute de 10 % du VEMS est suffisante,

bien qu'entre 10 et 15 %, le diagnostic d'asthme induit par l'effort ne peut pas être affirmé avec certitude (76). En effet, en laboratoire, il est plus facile de réunir les conditions nécessaires au déclenchement du bronchospasme tandis que sur le terrain, on est dépendant des conditions climatiques et une chute du VEMS de 10 %, bien qu'anormale, ne peut confirmer de façon définitive le bronchospasme (72).

Une chute entre 10 et 25 % du VEMS témoigne d'un AIE léger. Entre 25 et 50 %, on parle d'AIE modéré et au-delà de 50 %, on parle d'AIE sévère (78).

☼ Limites :

Ces tests nécessitent pour le patient de maintenir une intensité constante et suffisante pour provoquer le bronchospasme ce qui n'est pas toujours évident (78). De plus, il est difficile de standardiser les méthodes du test. Par exemple, un air trop humide peut entraîner des résultats faussement négatifs. Il existe également de grandes variabilités naturelles dans la réponse des voies respiratoires à l'exercice, de telle sorte qu'un résultat négatif un premier jour peut se transformer en résultat positif quelques jours plus tard (81).

D'autres tests ont donc été mis en place pour se substituer au test de provocation bronchique par l'effort.

3. Test de l'hyperventilation volontaire isocapnique (HVV)

Ce test est aujourd'hui considéré comme le meilleur test pour confirmer un bronchospasme induit par l'exercice. Après comparaison des valeurs obtenues par rapport à celles du test d'effort, c'est un examen qui est considéré comme très fiable (77). Il possède une grande sensibilité, une grande spécificité et une bonne reproductibilité permettant ainsi une standardisation du protocole. Ce test a permis à de nombreux athlètes non diagnostiqués par le test d'effort d'avoir un traitement antiasthmatique mais il a aussi permis de détecter des athlètes faussement positifs. C'est pourquoi il est devenu depuis plusieurs années le test recommandé par la Commission Médicale du Comité Olympique International (CIO) pour prouver la présence d'un asthme induit par l'exercice chez l'athlète (80, 82). Il se base sur le fait que ce n'est pas l'effort physique en lui-même le facteur déclenchant de l'asthme d'effort, c'est l'hyperventilation qui lui est associée.

L'un des gros avantages est qu'il est plus facile pour l'athlète d'atteindre et de maintenir une ventilation élevée. Ainsi, quand pour le test d'effort est demandé une ventilation maximale réalisable de 17 à 21 fois le VEMS de base, on peut atteindre avec l'HVV une valeur correspondant à environ 30 fois le VEMS (81).

☼ Indications : Ce sont les mêmes que pour le test de provocation bronchique à l'effort.

☼ Protocole :

Le sujet va devoir respirer un air sec et enrichi en CO_2 , puisqu'il contient 5 % de CO_2 , 21 % d' O_2 et 74 % de N_2 , pendant 6 minutes. On utilise un air enrichi en CO_2 pour éviter d'avoir des manifestations d'hypocapnie, notamment l'alcalose respiratoire et ses conséquences (crise de tétanie : contraction musculaire surtout aux extrémités, fourmillements, tremblements, crampes...) (76). On estime que la ventilation volontaire maximale correspond à environ 35 fois le VEMS de base. Pour ce test, on va donc demander à l'athlète d'hyperventiler volontairement à environ 85 % de cette valeur soit environ 30 fois le VEMS de base. L'air utilisé est en général à une température située entre 20 et 25 °C mais on peut dans certains cas utiliser un air très froid afin d'augmenter l'osmolarité des voies aériennes. Mais des études ont montré que cette pratique n'améliorait pas la réponse bronchoconstrictrice, même si celle-ci serait obtenue plus rapidement (4 minutes au lieu de 6) (78).

Pour les athlètes n'ayant pas d'asthme connu ou ayant un asthme asymptomatique à spirométrie normale, on réalise ce test en une seule étape. Par contre, si on fait ce test chez un sujet donc l'asthme est connu, il faudra le réaliser en plusieurs étapes, avec une ventilation de 7,5 l/min pendant 3 minutes pour la première étape, puis une seconde étape à 15 l/min pendant 3 minutes et ainsi de suite jusqu'à 60 l/min.

☼ Equipement :

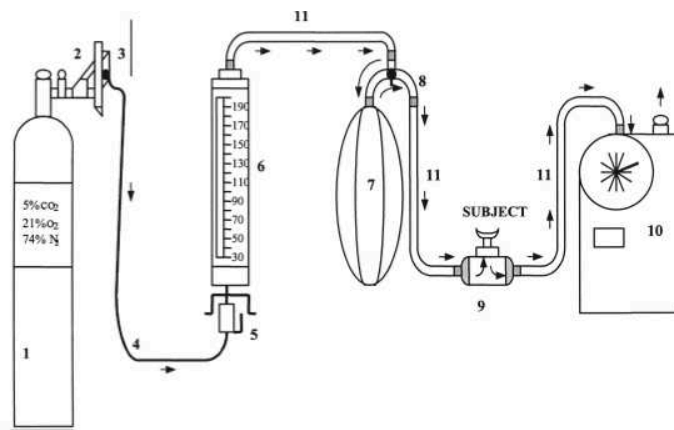


Figure 26 : Exemple d'un équipement pour un HVV (G22)

Le patient respire à travers une vanne buccale à deux voies, en portant un pince-nez. Le mélange gazeux contenu dans un cylindre [1] est envoyé vers un régulateur [2] puis vers un ballon météorologique [7] (ou un sac de Douglas), précédé d'une valve [5], permettant un débit élevé à la demande. La valve est reliée à un débitmètre [6] qui permet de faire remplir le ballon en fonction de la ventilation fixée. L'air expiré par le patient est envoyé vers un appareil de mesure approprié [10].

☼ Les mesures :

Elles sont réalisées par la mesure du VEMS avant le test puis immédiatement après et à 3, 5, 10, 15, 20 et 30 minutes après la fin de l'hyperventilation. Si le test a été réalisé en plusieurs étapes, les mesures sont prises après chaque étape à 1, 3, 5 et 7 minutes après l'arrêt de l'hyperventilation. Si le VEMS obtenu est inférieur à 10 % on peut passer à l'étape suivante (78).

☼ Les résultats :

Le diagnostic est considéré comme positif si on observe une chute du VEMS supérieure à 10 % par rapport à la valeur de base (78).

☼ Les limites :

Ce test peut entraîner des maux de gorge et des baisses sévères du VEMS. De plus, il impose des contraintes techniques liées à la nécessité de disposer d'un mélange gazeux à concentration fixe qui limite pour l'instant son utilisation à un petit nombre de laboratoires d'exploration fonctionnelle (83).

4. Test à l'aérosol de solution saline hypertonique

Ce test indirect est basé sur l'augmentation de l'osmolarité du liquide se trouvant à la surface de l'épithélium bronchique (80). Cette pratique a l'avantage d'être beaucoup plus facile d'utilisation et moins coûteuse que l'hyperventilation volontaire, tout en étant aussi sensible et spécifique. De plus, elle permet le recueil des crachats pour l'analyse des médiateurs et des cellules inflammatoires permettant ainsi de déterminer le degré d'inflammation des voies aériennes (78).

On utilise une solution saline concentrée à 4,5 %, stérile et sans conservateur, avec un volume de 200 à 250 ml de solution nécessaire à chaque essai. La plupart des chercheurs ont conclu que la concentration de 4,5 % était la plus appropriée pour obtenir un résultat positif sans avoir une trop grosse chute du VEMS. La solution doit être réfrigérée à 4 °C pour la conservation mais elle doit être réchauffée à la température ambiante (21 à 23 °C) au moins 30 minutes avant l'exercice, car des températures basses peuvent réduire la sortie de produit par l'aérosol. On utilise en général comme aérosol un nébuliseur ultrasonique avec un débit de 1,5 ml/min recommandé (78).

☼ Les indications : Ce sont les mêmes que pour l'HVV et le test d'effort.

☼ Le protocole :

La solution saline est placée dans le nébuliseur et le sujet respire normalement à travers une vanne buccale à deux voies tandis qu'il porte un pince-nez. L'exposition initiale à la solution saline est de 30 secondes. Si la chute du VEMS est inférieure à 15 %, on recommence le test en doublant le temps d'exposition et ainsi de suite. Le test s'arrête lorsqu'on observe une chute de plus de 15 % du VEMS ou que la dose cumulée de 23 g de solution saline a été administrée.

☼ Les mesures :

Les mesures sont réalisées avant le début du test puis 1 minute après chaque temps d'exposition.

☼ Les résultats :

Le test est considéré comme positif si la chute du VEMS est supérieure à 15 %. Les mesures obtenues permettent de dessiner une courbe dose-réponse (figure 27) qui va permettre de classer la gravité de l'asthme induit par l'exercice en traçant la chute du VEMS, exprimée en pourcentage de la valeur de référence, en fonction de la dose cumulée de l'aérosol. Ainsi, plus la dose cumulée de solution saline nécessaire à faire chuter le VEMS de plus de 15 % est faible plus l'asthme est grave. S'il faut plus de 6 ml de solution, l'asthme est considéré comme léger. Entre 2 et 6 ml, l'asthme est considéré comme modéré et au-delà de 2 ml, l'asthme est considéré comme sévère.

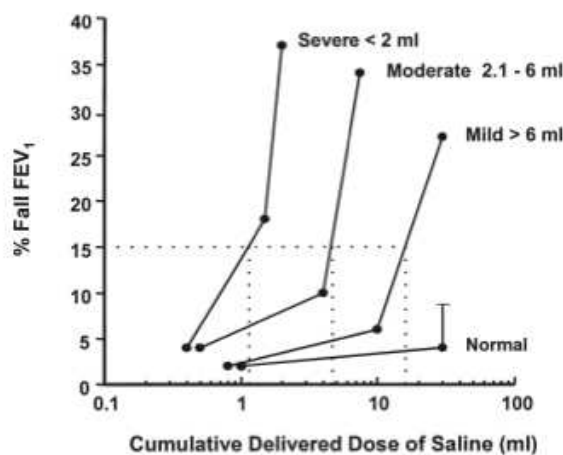


Figure 27 : Courbe dose-réponse après inhalation d'une solution saline (G22)

Le patient est exposé pendant un certain temps à une solution saline. A chaque fois, on mesure le VEMS puis, si les résultats sont normaux, on double le temps d'exposition, on remesure le VEMS et ainsi de suite jusqu'à avoir administré l'ensemble de la solution ou jusqu'à avoir observé une chute significative du VEMS.

5. Test à la poudre sèche de mannitol

Le mannitol est un polyol ayant une action hypertonique, son action est donc similaire à celle de la solution saline.

La poudre est préparée par séchage, puis pulvérisation. Elle est ensuite encapsulée, ce qui nécessite un équipement particulier. Les capsules de mannitol sont produites à des doses progressivement croissantes de 5, 10, 20 et 40 mg.

Il s'agit d'une méthode facile à gérer, qui prend peu de temps et qui a démontré une grande innocuité en évitant les baisses excessives du VEMS (81). Sa capacité à identifier l'hyperréactivité bronchique est excellente, similaire à celle de la solution saline.

On utilise un inhalateur de capsule et les sujets portent un pince-nez (78).

✿Les indications : Ce sont les mêmes que pour le test d'effort.

✿Le protocole :

La 1ère capsule est un placebo qui permet de calculer le VEMS de base. Ensuite on fait inhaler au patient la capsule de 5 mg. Si la chute du VEMS est inférieure à 15 %, on passe à la capsule suivante contenant 10 mg. Ensuite ce sera 20 mg, puis 40, puis 80, puis 160, encore 160 et une dernière dose toujours à 160 mg. Ces dernières doses sont données en faisant inhaler plusieurs capsules de 40 mg. Le test est terminé lorsqu'une baisse de plus de 15 % est observée ou lorsqu'on a administré la dose totale cumulée de 635 mg.

✿Les mesures :

La mesure du VEMS est réalisée 1 minute après chaque dose administrée.

✿Les résultats :

Le test est considéré comme positif si on observe une chute du VEMS supérieure à 15 %. Une courbe dose-réponse (figure 28) peut également être tracée avec cette méthode, toujours à partir de la chute du VEMS mais cette fois, c'est en fonction de la dose cumulée de poudre de mannitol inhalée par le sujet. Si la chute de plus de 15 % du VEMS est observée pour une dose cumulée de mannitol supérieure à 155 mg, l'asthme est considéré comme léger. Entre 155 et 35 mg de mannitol, l'asthme est modéré et en-dessous de 35 mg, l'asthme est considéré comme sévère.

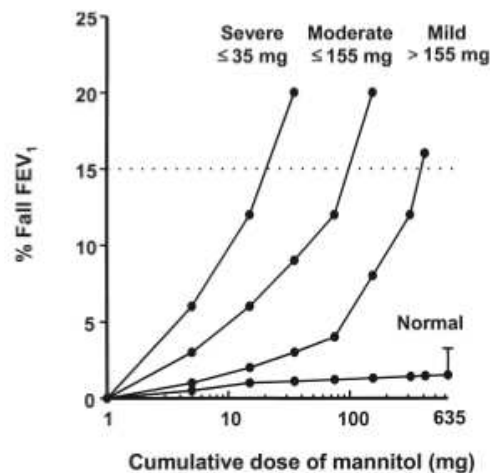


Figure 28 : courbe dose-réponse après inhalation de mannitol (G22)

Le patient inhale des doses de mannitol de plus en plus importantes et après chacune de ces doses, le VEMS est mesuré, jusqu'à ce que la chute du VEMS soit significative ou que la dose cumulée de mannitol atteigne les 635 mg.

6. Test à l'Adenosine 5' MonoPhosphate (AMP)

C'est une méthode qui n'est pas encore acceptée par le CIO mais qui a fait ses preuves pour identifier une hyperréactivité bronchique notamment chez des skieurs. A l'heure actuelle, il est très utilisé dans la recherche mais très peu en routine dans les laboratoires d'exploration de la fonction respiratoire. Contrairement aux deux autres méthodes précédentes, son action n'est pas osmotique. L'AMP est considérée comme un marqueur spécifique de la libération des médiateurs de l'inflammation, notamment l'histamine et les leucotriènes. Elle agit en étant déphosphorylée en adénosine ce qui lui permet d'activer les récepteurs couplés aux protéines G présents sur différentes cellules inflammatoires (mastocytes, éosinophiles...), provoquant ainsi leur dégranulation.

Le seul problème du test est qu'il entraîne une inflammation retardée 1h après le test qu'il faut anticiper.

On utilise le sel de sodium de l'AMP qui est plus soluble. Ce sel est utilisé sous forme d'une poudre sèche à plusieurs concentrations. Les concentrations sont doublées à chaque essai et vont de 3,25 à 400 mg/ml. Les doses sont administrées à l'aide d'un nébuliseur. Le VEMS est mesuré avant le test, à 1 et 3 minutes après chaque concentration. Le test est arrêté quand la dose totale a été administrée ou quand le test est positif, c'est-à-dire quand on observe une chute du VEMS supérieure à 20 % (78).

7. Diagnostic différentiel

Les causes de dyspnées lors d'un exercice sont multiples et la présence de symptômes respiratoires à l'effort avec des tests de provocation bronchique négatifs ou une réponse insuffisante au traitement antiasthmatique doit faire rechercher ces autres causes.

Les diagnostics différentiels de l'asthme induit par l'exercice sont par ordre de fréquence (8, 65, 84) :

- Le déconditionnement à l'effort qui est souvent dû à un défaut d'entraînement qui entraîne une capacité physique insuffisante à l'effort demandé
- La spasmophilie
- Une pathologie cardiaque comme l'insuffisance ventriculaire gauche ou une tachycardie supra ventriculaire
- Une pathologie respiratoire comme la BPCO
- L'anémie
- Une atteinte des voies aériennes extra-thoraciques comme une dysfonction des cordes vocales, une sténose trachéale ou encore une laryngomalacie (obstruction de la lumière glottique par bascule des aryénoïdes qui sont deux des quatre cartilages qui composent le larynx).

VII. Traitement

L'asthme induit par l'effort entraîne une diminution du VEMS et du DEP ainsi qu'un déconditionnement physique consécutif à la dyspnée, c'est-à-dire que le sujet va être essoufflé plus rapidement par rapport à un sujet non asthmatique, pour un exercice identique, et il va donc diminuer son activité physique. Si la personne n'est pas prise en charge, on va observer une diminution de la pratique sportive, une sédentarisation et on peut même arriver dans les cas les plus sévères à une aggravation de la maladie entraînant une hospitalisation (60). Il est donc important de ne pas laisser la maladie s'installer et de traiter les personnes souffrant de cette pathologie en adaptant le traitement à chaque patient compte tenu de son âge et de son niveau d'entraînement. Il est en effet évident qu'un enfant en âge scolaire sera traité différemment par rapport à un athlète de haut niveau (62). Chez ce dernier, l'objectif va être la gestion optimale de l'AIE pour permettre au sportif de participer à des compétitions sans restriction. A partir du moment où le traitement est bien respecté, il n'y a aucune raison pour que l'asthme soit un facteur limitant dans le sport. De nombreux athlètes connus souffrent d'asthme comme Beckham, Scholes et Lampard, footballeurs anglais, ou Dennis Rodman, basketteur américain. De plus, la pratique du sport

est très bénéfique. Chez l'enfant, elle participe à la croissance musculaire et osseuse. Chez l'adulte, elle réduit l'apparition de l'hypertension artérielle, les risques de dépression et l'anxiété. Elle permet également d'augmenter la socialisation et l'estime de soi tout en améliorant les fonctions cardiovasculaires, pulmonaires et en prévenant les risques de surpoids.

De manière générale, le traitement de l'AIE consiste à prévenir les crises plutôt qu'à les traiter. Il existe des mesures pharmacologiques et des mesures non pharmacologiques.

A. Les mesures non pharmacologiques

a. Réentraînement à l'effort

Pendant longtemps, le sport a été contre-indiqué chez les patients souffrant d'asthme afin de leur éviter les crises. De nos jours, il n'y a plus de contre-indication et les médecins accompagnent les enfants et les sportifs désirant faire du sport. Le sport fait aujourd'hui partie de l'arsenal thérapeutique pour lutter contre l'asthme.

Toutefois, les patients, avant d'être pris en charge par le corps médical, ont souvent diminué leurs activités physiques entraînant un déconditionnement physique et une inadaptation cardiorespiratoire à l'effort. La réadaptation à l'effort est donc très importante dans la prise en charge du patient souffrant d'asthme induit par l'exercice (73).

Ce réentraînement a deux objectifs : l'amélioration de l'aptitude physique et l'adaptation ventilatoire. Pour atteindre ces objectifs, les exercices doivent répondre à plusieurs critères (2) :

- Adaptation individuelle de chaque exercice
- Détermination de l'intensité optimale de l'exercice
- Réalisation dans des conditions chaudes et humides

L'intensité d'effort à laquelle doit se faire le réentraînement est déterminée à partir du premier seuil ventilatoire (aussi appelé seuil d'adaptation ventilatoire ou seuil aérobie) et de la fréquence cardiaque correspondante. Ce seuil correspond à la mise en jeu du processus anaérobie qui compense le manque d'apport oxygéné durant l'effort. Sur le terrain, ce seuil se repère facilement puisqu'il correspond à l'apparition de la dyspnée ou au passage de la respiration nasale à la respiration buccale. En laboratoire, il est déterminé au cours d'une épreuve d'effort musculaire à charge croissante, avec des paliers d'une minute, permettant de déterminer les différents seuils ventilatoires et notamment le seuil d'adaptation ventilatoire. Celui-ci correspond au premier point d'inflexion sur la courbe de l'augmentation de la ventilation (figure 29) (70, 73).

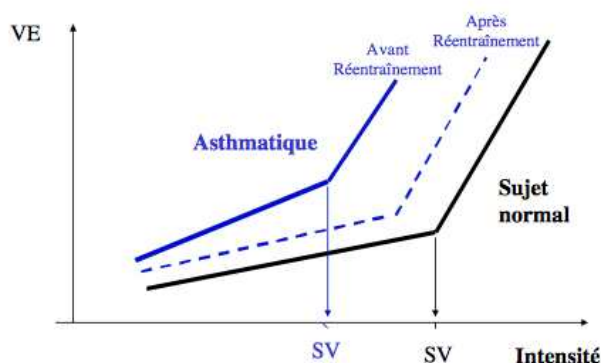


Figure 29 : Evolution du débit ventilatoire chez le sujet asthmatique (G23)

Les courbes représentent l'évolution de la ventilation en fonction de l'intensité de l'effort ce qui permet de déterminer le seuil ventilatoire, correspondant au premier point d'inflexion de la courbe, à partir duquel on choisit l'intensité de l'effort à laquelle doit se faire le réentraînement. On compare les résultats avec un sujet normal et on observe également l'avantage du réentraînement à l'effort chez le sujet asthmatique.

(SV : Seuil aérobie ou seuil d'adaptation ventilatoire; VE : Débit ventilatoire)

Une fois le seuil ventilatoire référence déterminé, le programme de réentraînement à l'effort va pouvoir commencer. Il se réalise en milieu hospitalier en présence d'un médecin, d'un kinésithérapeute et d'un professeur d'éducation physique et sportive (EPS). Le programme comprend un minimum de 20 séances sur une durée de deux mois, à raison de 3 séances minimum par semaine. Le travail est réalisé sur des appareils ergométriques (vélo ou tapis) et correspond en général à des séries d'exercices de résistance et d'endurance de 30 minutes. Le patient poursuivra ensuite ces exercices à son domicile (2, 73).

Une fois rentré chez lui, le patient pourra poursuivre sa rééducation en pratiquant tout d'abord des sports connus pour avoir un effort non continu et offrant des phases de récupération. La plupart des sports collectifs répondent à ces exigences mais deux sports sont particulièrement recommandés au début : la natation et l'escalade. L'atmosphère chaude et humide des piscines fait de la natation un sport idéal pour poursuivre la rééducation à l'effort. La présence des dérivés chlorés peut être un problème chez certaines personnes mais de plus en plus de piscines limitent leur utilisation. L'escalade a également de nombreux avantages. En effet, elle permet de contribuer à l'assouplissement thoracique et à la musculation du train porteur mais elle a aussi un rôle socioculturel de dépassement de soi (60).

Des études ont montré l'efficacité de ces programmes avec une amélioration de la capacité physique, une diminution de la sensation de dyspnée et de l'intensité des crises entraînant donc une meilleure tolérance à l'effort (73).

b. Période réfractaire

De nombreuses études ont porté sur la qualité de l'échauffement afin de réduire voire même d'empêcher la crise. Un échauffement suffisamment intense pourrait en effet provoquer une période réfractaire d'environ 2 heures durant laquelle les éventuelles crises sont diminuées ou inhibées.

Deux types d'échauffement sont préconisés, 10 à 15 minutes étant généralement suffisantes :

- Exercice fractionné à une intensité élevée avec 7 courses à vitesse maximale de 30 secondes et 1 minute de récupération entre chaque course
- Exercice en continu avec une course de 6 minutes à 60 % du VO_2 max

L'exercice en continu semble plus efficace car l'exercice en fractionné serait insuffisant pour entraîner une augmentation des catécholamines assez importante pour provoquer la période réfractaire (73).

c. Utilisation d'un masque

L'utilisation des masques, voire d'une simple écharpe, bien que compliquée en compétition, devrait être encouragée au moins à l'entraînement (77). En effet, il a été montré que l'usage des masques faciaux chez l'athlète pendant l'effort limite de manière significative la bronchoconstriction induite par l'exercice dans les environnements froids et secs. Ceci s'explique par le fait que lorsque la bouche et le nez d'une personne sont couverts, l'air inspiré va être réchauffé et humidifié par l'air expiré (61). Ce phénomène, même minime, a une influence positive sur la réponse bronchique post-exercice (67). De nombreuses études ont montré l'efficacité de porter des masques faciaux et ont aussi démontré que l'association du port du masque avec la prise préventive d'un bêtamimétique était synergique et qu'elle permettait d'inhiber complètement l'obstruction bronchique après une épreuve réalisée à $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ chez des athlètes ayant des antécédents d'AIE (67).

d. Rééducation de la ventilation

Il est important de réapprendre au sportif, même amateur, comment respirer lors d'un effort physique, notamment en favorisant la respiration nasale (60). Il va falloir travailler sur :

- L'inspiration par des positions « à quatre pattes » ou « en cocher de fiacre » (position assise, sur une chaise, la tête penchée en avant ou droite, les épaules relâchées, les avant-bras ou les poignets reposant sur les cuisses, le dos légèrement voûté) qui vont permettre d'éviter les inspirations brutales en allongeant le temps inspiratoire

- L'expiration qui doit être filée, douce, lèvres pincées en activant au maximum la sangle abdominale, ce qui permet d'allonger le temps expiratoire et donc d'éviter les expirations brusques
- Les muscles utiles à la respiration comme les abdominaux, les fixateurs des omoplates, les trains porteurs
- Le réentraînement à l'effort

B. Les mesures pharmacologiques

1. Stratégie thérapeutique du traitement de l'asthme d'effort

La plupart des études pour étudier l'efficacité de la stratégie thérapeutique ont été faites chez des athlètes ayant un asthme déjà connu. Chez ces derniers, le traitement suit le schéma thérapeutique de l'asthme chronique avec en plus la prise d'un bronchodilatateur d'action rapide avant l'effort. Peu d'études et donc peu de lignes directrices existent actuellement chez les sportifs n'ayant aucun symptôme d'asthme en dehors du sport. Leur traitement se rapproche donc de celui des asthmatiques chroniques intermittents (82).

La prévention des symptômes par la prise de médicaments avant l'exercice reste le mode de traitement préconisé. La délivrance se fait en général par la forme aérosol qui est l'approche la plus efficace et la mieux tolérée. La voie orale peut être utilisée mais le délai d'action est plus long et de fortes doses sont nécessaires, pouvant entraîner l'apparition d'effets indésirables (63).

Les médicaments de choix pour la prévention sont les β_2 -agonistes à action rapide. Ils sont efficaces dans 80 à 90 % des cas et utilisés chez 90 % des personnes souffrant d'AIE. Ils doivent être pris 15 minutes avant l'effort, avec un délai d'action de 5 minutes et une action maximale à 15 minutes. Ils sont généralement efficaces 3 à 4 heures mais la protection complète ne dure en général que 1 à 2 heures (63).

Les β_2 -agonistes à action longue peuvent être utilisés notamment dans les cas où les épreuves durent plus de 2 heures. Ils doivent être administrés 2 heures avant l'effort et ont une durée d'action de 12 heures même si la protection totale ne dure que 9 heures. Ce traitement peut être pris de manière régulière chez les sportifs atteints d'asthme chronique mais il a été démontré que la prise quotidienne de ces médicaments peut induire une tolérance entraînant une diminution de la durée de protection contre l'AIE. Leur utilisation chez les sportifs doit donc être limitée et ils ne doivent jamais être prescrits seuls en traitement chronique. Ils sont toujours associés aux corticostéroïdes inhalés (CSI) en cas de contrôle insuffisant de l'asthme chronique par ces derniers. Ces derniers, utilisés seuls, sont inefficaces dans la prévention de l'asthme d'effort. Toutefois, la prise régulière de CSI entraîne une diminution de la gravité du bronchospasme induit par l'exercice (63, 73, 80).

Les traitements les plus couramment utilisés après les β_2 -agonistes sont les cromones. Ces agents se sont révélés très efficaces dans la prévention de l'AIE et quasiment dénués d'effets indésirables ce qui explique leur utilisation majoritaire chez les enfants. Ils ne sont utilisés qu'en 2ème intention du fait de leur coût plus élevé et d'une efficacité inférieure aux β_2 -agonistes (efficace dans 70 à 80 % des cas). Ils doivent être pris 20 minutes avant l'effort et ils sont efficaces environ 3 heures (62, 82). Leur association synergique avec les β_2 -agonistes peut également être utilisée lorsque ces derniers se révèlent insuffisants pour traiter les symptômes induits par l'effort (73). Si l'association à doses normales de ces composés ne suffit pas, les doses peuvent être doublées.

Si l'échec persiste, les antileucotriènes peuvent être utilisés. Ces médicaments deviennent de plus en plus attractifs du fait de leur efficacité et de leur simplicité d'utilisation. Leur utilisation au quotidien n'entraîne aucune tolérance et ils offrent une protection de 24 heures. Ils doivent être donnés au minimum 2 heures avant l'exercice voire la veille de l'exercice. Leur action préventive est inférieure au β_2 -agonistes mais ils diminuent la durée et la gravité de la crise tout en améliorant la récupération du VEMS de base (81, 82).

Les anticholinergiques comme le bromure d'ipratropium peuvent être utilisés lorsque l'ensemble des autres traitements ont échoué, en association avec les β_2 -agonistes. Leur délai d'action est supérieur aux β_2 -agonistes et ils ne sont efficaces que chez 30 à 40 % des patients (63).

Les xanthines comme la théophylline sont utilisées dans de rares cas mais leur utilisation est controversée. Leur délai d'action est assez rapide et permet une prise 1 à 2 heures avant l'effort. Leur administration sous forme de sirop ou de comprimés à libération rapide est un avantage chez les patients ne voulant pas d'inhalation. Toutefois, de nombreux effets indésirables (céphalées, nausées...) ainsi que de nombreuses interactions médicamenteuses pouvant affecter leur taux sérique et leur efficacité limitent leur utilisation (62, 63).

Actuellement des études sont faites sur l'utilité de nouvelles molécules : les antihistaminiques, les inhibiteurs calciques, le furosémide et l'héparine. L'étude menée par Ahmed et coll. en 1993 a montré que l'héparine inhalée aurait une protection contre l'AIE supérieure aux cromones bien que des recherches doivent encore être faites pour déterminer la dose efficace, le moment et la voie d'administration ainsi que la durée du traitement. Le furosémide inhalé aurait une efficacité similaire aux cromones et leur association serait synergique. Ces molécules ne sont toutefois prescrites qu'à titre expérimental pour le moment. Les inhibiteurs calciques inhiberaient la libération du contenu mastocytaire et empêcheraient l'AIE mais ils ne sont quasiment jamais utilisés (63). Les antihistaminiques sont surtout utilisés pour lutter contre les symptômes des rhumes des foins qui peuvent déclencher des crises d'asthmes (66).

2. Les médicaments de l'asthme d'effort (57, 85)

a. Les bronchodilatateurs

i. Les β_2 -stimulants d'action brève

Ces médicaments sont prescrits en première intention dans le traitement des symptômes aigus d'asthme et dans leur prévention avant un effort intense. Ils doivent être pris le moins fréquemment possible : leur prise trop fréquente est le signe d'un mauvais contrôle de son asthme.

Indication

Les formes inhalées sont indiquées dans le traitement de la crise d'asthme et des exacerbations au cours de la maladie asthmatique ou de la BPCO, dans le traitement préventif de l'asthme d'effort et dans le test de réversibilité de l'obstruction bronchique lors des EFR.

Les formes injectables sont réservées aux urgences et aux crises d'asthme sévères.

Mécanisme d'action

Ils permettent un relâchement des muscles lisses qui entourent les bronches facilitant ainsi le passage de l'air et permettant le soulagement rapide de la respiration. Ce sont des agonistes sélectifs des récepteurs β_2 -adrénergiques des muscles lisses par voie inhalée et sont donc quasiment dépourvus d'effet sur les récepteurs β_1 cardiaques.

Ils agissent par liaison et stimulation des récepteurs β_2 qui provoque la synthèse de l'AMP cyclique par l'intermédiaire de l'adénylate cyclase (AC). L'augmentation de l'AMPc va induire l'activation de protéines kinases A et G (PKA et PKG) qui vont déclencher une cascade de réactions sur les protéines régulatrices du tonus musculaire.

La PKA entraîne une phosphorylation de la MLCK, qui devient inactive, et de la phosphatase des chaînes légères de la myosine (MLCP), qui devient active, ce qui inhibe l'interaction actine-myosine en empêchant la phosphorylation de la myosine et provoque la relaxation du muscle lisse.

La PKG entraîne la phosphorylation des canaux potassiques de la membrane cellulaire ce qui entraîne une libération de potassium, donc une hyperpolarisation conduisant à la mise au repos de la cellule. Il agit également par la phosphorylation de la MLCP augmentant ainsi son activité et diminuant donc l'interaction actine-myosine. Ensuite, la PKG provoque la phosphorylation des récepteurs à l'IP3 empêchant leur activation et donc la

sortie du calcium du réticulum. De plus, la PKG agit sur les échangeurs $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$, les pompes Na^+/K^+ et Ca^{++} ATPases ce qui augmente la sortie de calcium de la cellule ainsi que son stockage dans le réticulum. L'ensemble de ces phénomènes visant à réduire le calcium cytosolique participe à la relaxation du muscle lisse (figure 30) (86).

Une stimulation prolongée des récepteurs β_2 -adrénergiques peut conduire à son découplage fonctionnel et à son internalisation entraînant une tolérance aux β_2 -agonistes ce qui explique qu'il ne faut pas trop les utiliser.

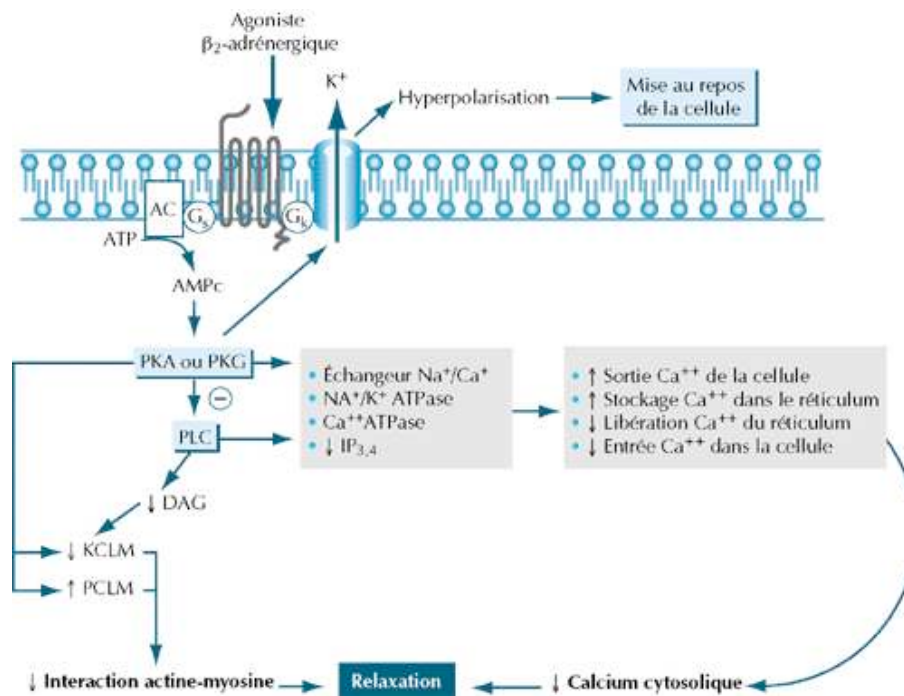


Figure 30 : Mécanismes d'action des agoniste β_2 -adrénergiques (G24)

Les β_2 -adrénergiques se fixent sur les récepteurs β_2 entraînant la synthèse de l'AMPc par l'AC à partir de l'ATP. L'AMPc va alors entraîner une cascade de réaction par l'activation des PKA et PKG. L'ensemble de ses réactions va aboutir à une baisse du calcium cytosolique et une baisse de l'interaction actine-myosine entraînant la relaxation des muscles lisses.

(AC : Adénylate cyclase; ATP : Adénosine triphosphate; AMPc : Adénosine monophosphate cyclique; PKA et PKG : Protéine kinase A et G; PLC : Phospholipase C; DAG : Diacylglycérol ; MLCK et MLCP : Kinase et Phosphatase des chaînes légères de la myosine)

☼ Effets indésirables

Les effets indésirables sont très rares, notamment à doses thérapeutiques, avec de la nervosité, des tremblements des extrémités, des céphalées, des vertiges, des tachycardies, des palpitations ou encore des crampes musculaires.

☼ Contre-indications et précautions d'emploi

Les réactions d'intolérance (toux ou bronchospasme suivant l'inhalation) sont exceptionnelles mais nécessitent l'arrêt du traitement.

Les formes injectables sont contre-indiquées en cas d'infarctus du myocarde au stade aigu, d'angor instable, d'insuffisance coronarienne sévère, d'hyperthyroïdies ou d'hémorragies utérines. Il faut les utiliser avec prudence dans les hypertensions artérielles, les diabètes graves ou mal équilibrés, ainsi qu'en cas de troubles du rythme et de cardiomyopathie obstructive.

☼ Interactions médicamenteuses

Les formes injectables sont déconseillées avec les anesthésiques halogénés et elles doivent être utilisées avec précaution avec les antidiabétiques. Les formes à inhaler n'ont pas d'interaction connue.

☼ Spécialités, formes et posologie

Ils existent sous différentes formes :

- L'aérosol-doseur : **Ventoline® (Salbutamol)** qui est le plus prescrit actuellement malgré le fait qu'il nécessite une coordination main-poumons. Il s'utilise à raison de 1 à 2 bouffées (100 µg de salbutamol par bouffée), répétées si besoin après quelques minutes sans dépasser 15 bouffées par jour, au moment d'une crise ou 15 à 20 minutes avant un effort.
- L'autohaler : **Airomir® (Salbutamol)** qui est déclenché par l'inspiration et qui s'utilise à raison d'1 à 2 inhalations (100 µg de salbutamol par inhalation) répétées si besoin après quelques minutes au moment de la crise ou 15 à 20 minutes avant un effort.
- L'inhalation de poudre sèche : **Bricanyl® (Terbutaline), Ventilastin® et Asmasal® (Salbutamol)** qui est déclenchée par l'inspiration et permet d'améliorer le traitement de la crise chez les personnes ayant une mauvaise coordination main-poumons ainsi que chez les personnes ayant un faible débit inspiratoire. Ils s'utilisent à raison de 1 à 2 inhalations (500 µg de terbutaline et 100 µg de salbutamol par inhalation) répétées si besoin après quelques minutes ou 15 à 20 minutes avant un effort.

- Les préparations pour nébulisation : **Ventoline® à inhaler** (unidose de 1,25 mg, 2,5 mg, et 5 mg de salbutamol prête à l'emploi) **et Bricanyl®** (unidose de 5 mg de terbutaline à diluer dans du sérum physiologique). Leur prescription est réservée aux pneumologues et pédiatres pour une administration à domicile à l'aide d'un appareil pour nébulisation qui utilise comme vecteur l'air ou l'oxygène. Chez l'adulte, la dose est de 5 à 10 mg par nébulisation tandis que chez l'enfant, elle est de 50 à 150 $\mu\text{g/kg}$ pour le salbutamol et de 100 à 200 $\mu\text{g/kg}$ pour la terbutaline. Elle est réalisée 3 à 6 fois par jour et est surtout indiquée dans le traitement des asthmes aigus graves et les poussées de BPCO.
- Les formes injectables : **Bricanyl®, Ventoline® et Salbumol® (Salbutamol)** sont surtout utilisés en urgence lorsque la voie par nébulisation n'est pas possible ou a échoué. Les effets indésirables sont plus fréquents que par voie inhalée avec un risque de surdosage (tachycardie, palpitations, tremblements, hypotension, vertiges, nausées, vomissements, sueurs...) qui nécessite l'arrêt du traitement.

ii. Les β_2 -stimulants d'action prolongée

Ces médicaments doivent être pris régulièrement et toujours en association avec un corticostéroïde inhalé.

☼ Indications

Leur délai d'action les rend inefficaces pour le traitement des crises d'asthme. Par contre, l'action prolongée (12 heures) de ces médicaments les rend très efficaces dans le traitement continu de l'asthme persistant modéré à sévère notamment en cas de symptômes nocturnes et toujours en association avec un traitement anti-inflammatoire comme les corticoïdes du fait d'une tolérance qui s'installe lorsqu'ils sont utilisés de manière prolongée. ainsi qu'un effet pro-inflammatoire lorsqu'ils sont utilisés sur le long terme. Ils peuvent également être utilisés dans le traitement préventif de l'asthme d'effort et dans le traitement symptomatique de la BPCO, seuls ou en association.

☼ Mécanisme d'action

Leur action est la même que pour les β_2 -stimulants d'action brève mais l'effet bronchodilatateur est plus long à apparaître (1 à 3 minutes pour le formotérol, 15 minutes pour le salmétérol) et il dure plus longtemps (12 heures). Il existe encore des interrogations

pour expliquer ces mécanismes. En effet, l'hypothèse la plus courante est la fixation de la molécule à un exosite au niveau de la membrane cellulaire permettant un maintien prolongé sur le récepteur β_2 et donc son activation prolongée. Mais cette hypothèse et de plus en plus discutée au profit d'un mécanisme de stockage à l'intérieur de la bicouche lipidique permis par une chaîne latérale lipophile qui leur permet de se dissoudre dans les lipides de la membrane cellulaire d'où ils vont migrer pour agir sur le récepteur β_2 -adrénergique en exerçant une action prolongée (86, 87).

La tolérance qui apparaît suite à l'utilisation quotidienne des agonistes β_2 -adrénergiques à longue durée d'action serait due à des processus de désensibilisation homologues et hétérologues :

➡ Le processus homologue est lié à la stimulation prolongée du récepteur β_2 ce qui conduit à son découplage fonctionnel et à son internalisation (86).

➡ Le processus hétérologue (figure 31) serait dû aux agents bronchoconstricteurs tels que l'acétylcholine ou les médiateurs de l'inflammation (bradykinine, histamine, leucotriènes, neurokinines...). Ces molécules vont activer la phospholipase C qui va alors provoquer la synthèse de la DAG et de l'IP3. La DAG entraîne l'activation de la protéine kinase C. Celle-ci va alors phosphoryler les récepteurs β_2 et les protéines Gs associées, diminuant ainsi la capacité de stimulation de l'adénylate cyclase. La protéine kinase C va également phosphoryler les canaux calciques voltages dépendant entraînant leur ouverture et donc l'entrée de calcium extracellulaire dans le cytoplasme. L'IP3 va se fixer sur son récepteur provoquant la sortie du calcium du réticulum. Le calcium va alors se fixer à la calmoduline, activant la MLCK ce qui provoque la phosphorylation de la myosine. Celle-ci peut alors interagir avec l'actine et donc provoquer la contraction. De plus, l'acétylcholine, par fixation sur les récepteurs muscariniques M2, stimule la protéine Gi qui est responsable d'une inhibition de l'adénylate cyclase (86, 88).

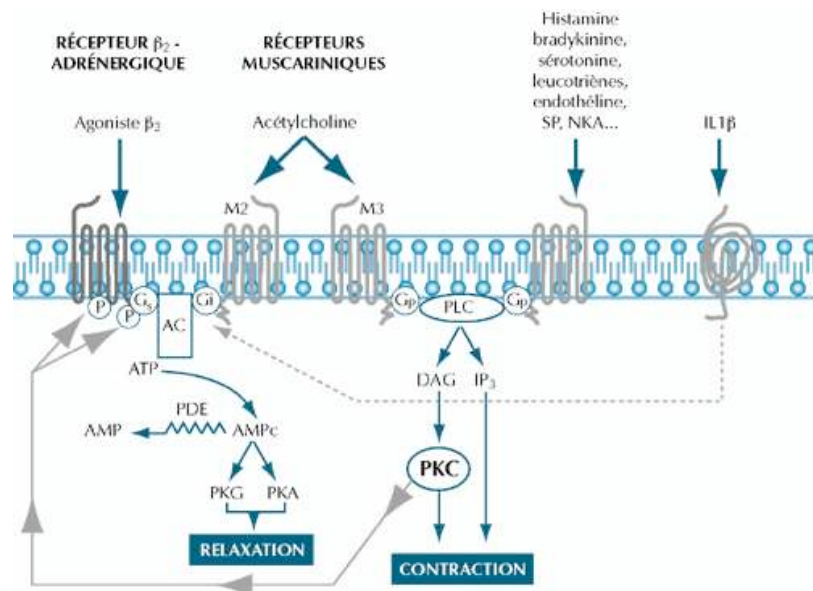


Figure 31 : Mécanisme de désensibilisation hétérologue des récepteurs β_2 -adrénergique (G24)

La contraction bronchique induite par des agents tels que l'acétylcholine ou des médiateurs de l'inflammation, via l'activation de la PLC, provoque l'activation de la PKC qui, par phosphorylation des récepteurs β_2 et de la protéine G_s , diminue les capacités de l'AC par découplage fonctionnel récepteur-AC. De plus, les récepteurs muscariniques M2 stimulent la protéine G_i qui inhibe l'AC diminuant l'effet des β_2 -stimulant.

(AC : Adénylate cyclase; ATP : Adénosine triphosphate; AMPc : Adénosine monophosphate cyclique; PKA et PKG : Protéine kinase A et G; PLC : Phospholipase C; DAG : Diacylglycérol)

☼ Effets indésirables

Les effets indésirables sont très rares et sont les mêmes que pour les β_2 -stimulants d'action brève.

☼ Spécialités, formes et posologie

Il en existe plusieurs :

- Sous forme inhalée : **Asmelor® novolizer**, **Atimos formoair®**, **Foradil®** (doses de 12 μ g de formotérol, sous forme de gélules pour Foradil®) sont utilisés à raison de 1 à 2 inhalations deux fois par jour chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans ou 30 minutes avant l'effort. Le **Sérevent®** (Salmétérol) existe sous forme d'aérosol-doseur (délivrant 25 μ g par dose) et sous forme diskus (délivrant 50 μ g par dose) qui est déclenché par

l'inspiration. La posologie est de 50 µg matin et soir (maximum 200 µg par jour) ou 50 µg 30 à 60 minutes avant l'effort.

- Sous forme orale : **Bricanyl LP®** (comprimés de 5 mg de terbutaline à raison de 1 comprimé deux fois par jour chez l'adulte et l'enfant de plus de 5 ans) et **Oxeol®** (comprimés de 10 à 20 mg de **Bambutérol** en 1 prise au coucher, contre-indiqué chez l'enfant de moins de 15 ans). Contrairement aux formes inhalées, il peut y avoir un risque de surdosage nécessitant l'arrêt du traitement et ils ne sont pas utilisés dans la prévention de l'asthme d'effort.

iii. Les anticholinergiques

Ces médicaments sont considérés comme un traitement de troisième ligne dans l'asthme d'effort mais ils sont utiles en cas d'intolérance aux autres bronchodilatateurs.

☼ Indication

Ils sont indiqués dans le traitement de la crise d'asthme et des exacerbations de l'asthme et de la BPCO en complément des β_2 -stimulants d'action rapide. Ils sont également prescrits dans le traitement symptomatique continu de la BPCO. La solution pour nébulisation est utilisée dans les asthmes aigus graves et les poussées aiguës de BPCO.

☼ Mécanisme d'action

Ces molécules sont des antagonistes des récepteurs muscariniques des muscles lisses entraînant une bronchodilatation par diminution du tonus bronchoconstricteur cholinergique. Il n'y a pas de sélectivité pour les récepteurs M3 par rapport aux autres sous-types, mais comme ces molécules sont des ammoniums quaternaires, ils sont ionisés après administration, ne peuvent donc pas traverser les membranes et restent alors dans les voies aériennes. Or, les récepteurs majoritaires à ce niveau sont les récepteurs M3 localisés sur le muscle lisse bronchique : on parle de pseudo-sélectivité M3. L'effet obtenu est plus retardé et moins important mais plus prolongé que les β_2 -stimulants.

Le récepteur M3 situé sur les cellules musculaires lisses bronchiques est couplé à une protéine Gq donc l'activation par l'acétylcholine augmente la synthèse d'IP3 et de DAG par l'intermédiaire de la phospholipase C (PLC). Ce phénomène entraîne une activation des canaux calciques voltages dépendant de la membrane plasmique et des récepteurs-canaux à l'IP3 du réticulum ce qui augmente le calcium dans la cellule. Le calcium se lie alors à la calmoduline pour activer la MLCK entraînant la contraction du muscle lisse. Le blocage du

récepteur M3 par un anticholinergique bloque donc cette cascade de réactions, ce qui entraîne la bronchodilatation (89).

☼ Effets indésirables

Les effets indésirables sont dus aux effets anticholinergiques : bouche sèche, constipation, rétention urinaire, infections urinaires, troubles oculaires (mydriase, glaucome...), dysurie mais aussi pharyngite, sinusite, candidoses locales et réactions allergiques. Les effets systémiques sont très rares, les effets locaux étant plus fréquents.

☼ Contre-indications et précautions d'emploi

L'hypersensibilité à l'un des composants ou une insuffisance rénale sont des contre-indications à l'utilisation du médicament. Ces médicaments doivent être utilisés avec prudence en cas de rétention urinaire, de risque de glaucome et doivent être arrêtés en cas d'apparition de celui-ci.

☼ Interactions médicamenteuses

Les effets indésirables peuvent être augmentés en cas d'association avec d'autres médicaments atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, antihistaminiques...).

☼ Spécialités, formes et posologies :

Le seul médicament ayant une indication dans l'asthme est l'**Atrovent®** en aérosol doseur (délivre des bouffées de 20 µg de **bromure d'Ipratropium** à raison de 1 à 2 bouffées au moment de la crise d'asthme toujours en association à un bronchodilatateur d'action rapide). Il existe également une spécialité, le **Bronchodual®**, qui associe le bromure d'Ipratropium (20 ou 40 µg) avec un β₂-stimulant d'action rapide, le fénotérol (50 ou 100 µg) sous forme de poudre en gélules ou de solution pour inhalation.

La prescription d'**Atrovent®** pour nébuliseur est réservée aux pneumologues et pédiatres.

iv. Les xanthines

Elles ne sont quasiment plus utilisées dans le traitement de l'asthme d'effort. En effet, de nombreuses interactions médicamenteuses ainsi que des infections virales, pneumonie

ou fièvre peuvent diminuer son métabolisme et augmenter son taux sérique augmentant le risque d'effets indésirables.

☼ Indication

Les formes orales sont indiquées dans le traitement de fond de l'asthme et des BPCO voire, pour le sirop, dans la crise d'asthme chez l'adulte. La forme rectale est indiquée dans le traitement de fond de l'asthme ou dans la crise d'asthme d'intensité moyenne et la forme injectable dans la crise d'asthme aiguë.

☼ Mécanisme d'action

Ils agissent par un effet bronchodilatateur provoqué par l'inhibition des phosphodiésterases (PDE), des enzymes qui dégradent l'AMPc et le GMPc en dérivés inactifs. L'inhibition des PDE bloque la dégradation de l'AMPc et du GMPc, entraînant leur accumulation dans les cellules et potentialisant ainsi leur effet bronchodilatateur.

Ces molécules sont inactives par voie inhalée et doivent donc être administrées par voie orale, rectale ou injectable.

☼ Effets indésirables

Ce sont des médicaments à marge thérapeutique étroite avec des effets indésirables dose-dépendants. On peut observer de l'excitabilité, de la nervosité, une pesanteur gastrique et à doses plus fortes tachycardies, nausées, vomissements, gastralgies, diarrhées, céphalées, excitations, insomnies et tremblements. Le risque de surdosage est présent avec des troubles du rythme cardiaque, convulsions, hyperthermie, hypotension, confusion mentale...

☼ Contre-indications et précautions d'emploi

Une intolérance à la théophylline ou un âge inférieur à 30 mois sont des contre-indications à l'utilisation de ces médicaments.

Ces médicaments sont également à utiliser avec précaution en cas d'insuffisance cardiaque aiguë, d'insuffisance coronaire, d'obésité, d'hyperthyroïdie, d'insuffisance hépatique, d'épilepsie et d'antécédents convulsifs.

☼ Interactions médicamenteuses

Ces médicaments sont contre-indiqués avec l'énoxacine (Enoxor®), viloxazine (Vivalan®) et le millepertuis. Leur association est déconseillée avec l'érythromycine, la ciprofloxacine, la norfloxacine et la péfloxacine.

En raison de leur marge thérapeutique étroite et des nombreuses interactions médicamenteuses, ces médicaments sont très peu utilisés.

☼ Spécialités, formes et posologies

Il existe plusieurs formes :

- Les formes orales à libération prolongée : **Théophylline (Dilatrane LP®, Euphylline LA®, Tédralan LP®, Théostat LP® et Xanthium LP®)** utilisés à raison de 10 mg/kg/jour en deux prises espacées de 12 heures et **Trentadil® (Bamifylline)** à raison de 600 à 900 mg/jour en deux ou trois prises.
- La forme à libération immédiate : **Dilatrane® sirop** (théophylline) utilisée dans la crise d'asthme chez l'enfant à raison de 6 mg/kg en une prise puis 3 mg/kg toutes les 8 heures ou en traitement de fond chez l'adulte à raison de 8 à 12 mg/kg/jour en 3 prises.
- La forme rectale : **Dilatrane® suppos** (suppositoire de 350 mg de théophylline) utilisé dans le traitement de fond à raison de 1 suppositoire par jour au coucher.
- La forme injectable est réservée aux hôpitaux.

b. Les corticoïdes en inhalation

Leur développement a marqué un tournant décisif dans le traitement de l'asthme et ils représentent maintenant le traitement de référence de l'asthme persistant.

☼ Indication

Ils sont indiqués dans le traitement de fond de l'asthme persistant (recommandé dès qu'un β_2 -stimulant est utilisé plus de trois fois par semaine). Ils sont aussi utilisés dans le sevrage aux corticoïdes par voie générale dans les asthmes cortico-dépendants, dans les toux spasmodiques, les laryngo-trachéites spasmodiques, les bronchites asthmatiformes de l'enfant et les BPCO. La dose minimale efficace doit toujours être recherchée.

☼ Mécanisme d'action

Ils ont une action anti-inflammatoire locale puissante sur l'inflammation bronchique et ont l'avantage d'avoir peu ou pas d'effets systémiques par voie inhalée.

Leur action est due à l'interaction intracellulaire avec les récepteurs aux glucocorticoïdes GR. Le complexe formé est alors transporté dans le noyau où il va induire plusieurs actions :

- ➡ Action directe sur la transcription : le complexe va interagir avec l'ADN au niveau de sites accepteurs appelés Glucocorticoid Responsive-Element (GRE) activant ainsi la transcription de gènes codant pour des protéines anti-inflammatoires (lipocortine, récepteur β_2 , endonucléases...).
- ➡ Action transcriptionnelle indirecte : le complexe participe également à la diminution de la synthèse de protéines pro-inflammatoires par inhibition des facteurs de transcription pro-inflammatoires (AP-1, NF- κ B...). En effet, ces facteurs sont inactifs dans le cytoplasme mais leur pénétration dans le noyau entraîne leur activation par fixation avec leurs sous-unités au niveau de l'ADN (exemple : sous-unité p65 pour NF- κ B). Le complexe glucocorticoïde-récepteur interagit dans le noyau avec ces sous-unités inhibant ainsi l'action transcriptionnelle des facteurs de transcriptions (86, 90).
- ➡ Action sur la structure chromosomique : les glucocorticoïdes sont capables de modifier la structure de la chromatine, via le recrutement d'histones déacétylases, qui, en déacétylant les histones, entraînent un enroulement plus serré de l'ADN et réduisent ainsi l'accès des facteurs de transcriptions à leurs sites de fixations, inhibant alors l'expression des gènes concernés (90).

☼ Effets indésirables

Les effets indésirables sont surtout des risques d'irritation locale transitoire, de toux, de voix rauque et de candidoses oro-pharyngées, d'où la nécessité de se rincer la bouche après chaque utilisation. Si les doses thérapeutiques maximales sont dépassées, il y a un risque faible de freinage cortico-surrénalien qui disparaît à l'arrêt du traitement.

☼ Contre-indication et précaution d'emploi

La tuberculose pulmonaire évolutive ou latente non traitée ainsi que l'hypersensibilité aux corticoïdes sont des contre-indications. Il faudra traiter toute surinfection bronchique associée car il y a un risque de réduction de l'action du médicament.

☼ Interactions médicamenteuses

Le risque est faible étant donné les faibles concentrations et l'absence de passage systémique.

☼ Spécialités, formes et posologies :

Trois molécules sont utilisées seules :

- La **Béclométasone** : elle s'utilise à des doses allant de 200 à 2000 μg par jour en fonction de la sévérité de l'asthme. Il existe de nombreuses spécialités: **Béclojet®**, **Beclospray®**, **Bécotide®**, **Ecobec®**, **Qvarspray®**, **Qvar® autohaler**, **Asmabec® clickhaler**, **Bémedrex® easyhaler**, **Miflasone®**. Le **Béclospin®** est la forme utilisée pour la nébulisation.
- La **Fluticasone** : il s'utilise à des doses allant de 100 à 1000 μg par jour en fonction de la sévérité de l'asthme (maximum 2000 μg par jour). Il existe deux spécialités : le **Flixotide®** en suspension pour inhalation et le **Flixotide® diskus**.
- Le **Budésonide** : il s'utilise à des doses allant de 200 à 1600 μg par jour. Les spécialités sont le **Miflonil®**, le **Novopulmon® novolizer** et le **Pulmicort® turbuhaler**. Le **Pulmicort®** en dose est la forme utilisée pour la nébulisation.

c. Les associations de β_2 -stimulants et corticoïdes

Les associations fixes de β_2 -stimulants et de corticoïdes ont pour objectif de simplifier la prise du traitement de fond et donc d'en améliorer l'observance. Ces médicaments sont donc utilisés dans le traitement continu de l'asthme chez les personnes insuffisamment contrôlées par la prise d'une corticothérapie inhalée et dans le traitement symptomatique de la BPCO.

Les effets indésirables sont rares et sont les mêmes que les β_2 -stimulants et les corticoïdes inhalés pris séparément.

Il existe quatre associations :

- **Formotérol (6 μg) + Béclométasone (100 μg) : Innovair®** utilisé à raison de 1 à 2 inhalations 1 à 2 fois par jour chez l'adulte.

- **Formotérol (6 et 12 µg) + Budésonide (100, 200 et 400 µg) : Symbicort® turbuhaler** utilisé à raison de 1 inhalation 1 à 2 fois par jour chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.
- **Salmétérol (25 et 50 µg) + Fluticasone (50, 100, 125, 250 ou 500 µg) : Seretide® et Seretide® diskus** utilisés à raison de 1 inhalation deux fois par jour chez l'adulte et l'enfant de plus de 4 ans.
- **Formotérol (5 µg) + Fluticasone (50 ou 125 µg) : Flutiform®** utilisé à raison de 2 inhalations, matin et soir chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans.

d. Les corticoïdes per os

Parfois, les corticoïdes sont utilisés sous forme de comprimés à la suite d'une crise sévère ou qui ne passe pas complètement malgré la prise répétée de bronchodilatateurs d'action rapide. Mais leur action est plus lente à apparaître, entre trois et quatre heures. Ils sont donnés pendant 5 à 10 jours après une crise voire en traitement à plus longue durée dans les asthmes persistants où les différents traitements ont échoué.

Par voie orale, les effets indésirables sont beaucoup plus fréquents, surtout si les comprimés sont pris sur une longue période. On observe des troubles métaboliques (rétention hydrosodée, hypokaliémie, prise de poids, effet diabétogène, arrêt de croissance chez l'enfant, retard de cicatrisation...), des troubles endocriniens (irrégularité menstruelle, atrophie corticosurrénale, syndrome cushingoïde), des troubles digestifs (ulcère gastroduodéal, hémorragie digestive...), des troubles psychiques (euphorie, excitation, insomnie, état maniaque), des risques infectieux accrus, d'acné ou encore de glaucome.

L'association avec des médicaments entraînant des torsades de pointes est déconseillée, tandis qu'il faut les utiliser avec précaution avec AINS et salicylés, anticoagulants, inducteurs enzymatiques, etc...

Lorsque le traitement dure moins de 10 jours, l'arrêt peut être brutal, mais au-delà, il faudra réduire la posologie par palier. Les comprimés sont pris de préférence le matin avec un régime associé riche en protides, calcium, potassium et pauvre en glucides, en lipides et en sel.

e. Les antileucotriènes

Indication

Ce traitement est indiqué dans le traitement de l'asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par corticoïdes inhalés en complément avec ceux-ci ou en alternative et dans le traitement préventif de l'asthme d'effort par une prise au long cours.

Mécanisme d'action

Les leucotriènes sont synthétisés à partir de l'acide arachidonique par l'intermédiaire de la lipoxigénase. Les cystéinyl-leucotriènes sont les leucotriènes les plus abondamment produits dans les voies aériennes. Ils se fixent sur les récepteurs CysLT1, très présents au niveau du muscle lisse bronchique, et induisent une bronchoconstriction, une augmentation de la sécrétion de mucus et de la perméabilité vasculaire. Ils sont aussi très présents au niveau des muscles lisses vasculaires facilitant œdème et diapédèse des cellules inflammatoires. Le Montélukast, seul antileucotriène actuellement commercialisé en France, est un antagoniste du récepteur CysLT1 et inhibe donc les effets des leucotriènes (66).

Effets indésirables

Les effets indésirables sont relativement bénins. Les plus fréquents sont des céphalées, un syndrome grippal et des douleurs abdominales. D'autres effets peuvent être observés comme l'asthénie, la toux, la dyspepsie, les étourdissements, les insomnies, les saignements de nez, les troubles psychiques (agitation, agressivité, anxiété, hallucination, cauchemars...), ou encore des réactions cutanées allergiques (démangeaisons, urticaires...).

Contre-indications et précautions d'emploi

Ils sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité au produit et d'intolérance au galactose. Ils doivent être utilisés avec prudence en cas d'hyperéosinophilie car il y a un risque de vascularite.

☼ Interactions médicamenteuses

Il faut utiliser le Montélukast avec précaution avec les inducteurs du CYP 3A4 (rifampicine, carbamazépine, phénobarbital...) car ils entraînent une réduction de son taux plasmatique et donc de son efficacité.

☼ Spécialités, formes et posologies

Il n'y a que le **Montelukast (Singulair®)** qui existe en sachets granulés de 4 mg, en comprimés à croquer de 4 ou 5 mg et en comprimés à avaler de 5 ou 10 mg. La posologie est de 1 sachet par jour chez l'enfant de 6 mois à 2 ans, 1 sachet ou 1 comprimé à croquer de 4 mg par jour chez l'enfant de 2 à 5 ans, 1 comprimé à croquer de 5 mg par jour chez l'enfant de 6 à 14 ans et 1 comprimé de 10 mg par jour chez l'adulte.

f. Les anti-IgE

Le développement de cette classe thérapeutique est récent. C'est le 1^{er} traitement issu des biotechnologies utilisable dans le traitement de l'asthme.

☼ Indication

Ce traitement ne doit être indiqué que chez des patients présentant un asthme dont la dépendance aux IgE a été parfaitement établie. Il est indiqué dans les asthmes allergiques persistants sévères.

☼ Mécanisme d'action

L'Omalizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé qui se lie sélectivement avec les IgE sériques empêchant ainsi leur fixation sur les récepteurs aux IgE présents à la surface des mastocytes et basophiles, ce qui limite la chaîne des réactions allergiques. Il permet de diminuer de 19 % la fréquence des exacerbations de l'asthme.

☼ Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment ressentis sont les maux de têtes, les réactions au point d'injection, les douleurs abdominales et la fièvre. Plus rarement, on peut observer des étourdissements, de la somnolence, de la toux, des diarrhées, des nausées,

des éruptions cutanées, des démangeaisons, des douleurs articulaires ou musculaires, une prise de poids ou encore une augmentation du risque d'infection parasitaire. Exceptionnellement, une réaction anaphylactique peut être observée 2 heures après l'injection, ce qui nécessite une administration sous surveillance médicale spécialisée.

☼ Contre-indications et précautions d'emploi

La seule contre-indication à ce médicament est l'hypersensibilité au médicament.

Le Xolair® est un médicament à prescription initiale hospitalière et à renouvellement réservé aux pneumologues et pédiatres.

☼ Interactions médicamenteuses

Le risque d'interaction est faible.

☼ Spécialités, formes et posologies

L'**Omalizumab (Xolair®)** a une posologie qui varie en fonction du poids et du taux d'IgE dosé avant la mise en route du traitement. Chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans, la posologie est de 1 injection de 75 à 375 mg toutes les deux ou quatre semaines.

g. Les cromones

Le **Lomudal® (Cromoglycate disodique)** exerce une action antiallergique locale au niveau de la muqueuse bronchique en inhibant la dégranulation des mastocytes. Le mécanisme précis de cet effet n'est pas connu, mais cela entraîne une inhibition de la synthèse et la libération des médiateurs de l'inflammation à partir de ces cellules. Les indications sont très limitées. On l'utilise dans le traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant léger et dans le traitement préventif de l'asthme d'effort. La posologie est de 1 ampoule de 20 mg en nébulisation 3 à 4 fois par jour.

Les effets indésirables sont très rares avec des irritations pharyngées, une toux ou un bronchospasme modéré.

C. La surveillance de l'athlète asthmatique

1. L'éducation du patient

Pour une bonne prise en charge de la maladie asthmatique, il est important d'éduquer le patient lui-même mais également son entourage proche.

L'éducation thérapeutique va permettre aux patients d'améliorer le contrôle de leur asthme et donc de diminuer le recours aux services d'urgence et à l'hospitalisation, mais aussi de diminuer les consultations non programmées.

Les étapes de cette éducation sont sensiblement les mêmes que pour l'asthme mais il s'y ajoute une partie psychologique importante chez l'athlète. En effet, chez les sportifs, il est important de démystifier l'asthme en les informant que beaucoup de sportifs de haut niveau ont cette pathologie et qu'ils ne seront pas limités dans leurs performances à condition qu'ils se traitent correctement. Il faut leur expliquer que ces traitements présentent peu d'effets indésirables et n'entraînent pas de dépendance. Il est également important de les convaincre qu'un traitement respecté permet une pratique régulière et normale du sport ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie (91).

Il est également important pour les acteurs de santé de faire comprendre aux patients, adultes ou enfants, que l'apparition de crises d'asthme au cours de la pratique sportive n'est pas inéluctable et qu'on peut les éviter. Il faut donc les convaincre que le sport n'est pas contre-indiqué lorsque l'on souffre d'asthme et qu'il fait même partie de l'arsenal thérapeutique. Par contre chez les personnes ne faisant du sport que pour le loisir, il est important de leur choisir un sport adapté, c'est-à-dire faiblement asthmogène (73).

Les sports fortement asthmogènes sont la course à pied (longue distance), le cyclisme, le football, le basketball et le rugby. Les sports fortement asthmogènes en ambiance froide et sèche sont le hockey sur glace, le patinage et le ski de fond. Les sports faiblement asthmogènes, et donc recommandés, sont le tennis, le handball, la gymnastique, le karaté, la boxe, le sprint, la natation, le base-ball, le ski alpin et le water-polo (73).

2. Le contrôle de l'environnement

Chez les sportifs connus pour avoir un asthme chronique, le contrôle de l'environnement va être exactement le même que pour les patients asthmatiques non

sportifs, vu précédemment. Il faudra donc éliminer ou limiter l'exposition aux allergènes et aux irritants que ce soit à la maison du patient et sur son lieu d'entraînement. Il sera également important de traiter les infections virales du patient et de faire attention aux traitements qu'il prend (aspirine, bêtabloquant...).

Chez de nombreux athlètes ne souffrant pas d'asthme chronique, l'exclusion des allergènes et des irritants s'appliquera surtout à l'environnement de l'entraînement et de la compétition. Par exemple, des mesures peuvent être prises pour améliorer la ventilation dans les salles et diminuer les nombreux contaminants en suspension dans l'air ambiant des piscines (91). Il est donc très important de connaître les facteurs de risques qui peuvent déclencher une crise d'asthme afin de pouvoir limiter leur exposition et ainsi diminuer le risque d'avoir une crise (73).

Certaines études ont montré que des éléments spécifiques de l'alimentation pouvaient diminuer les symptômes de l'asthme notamment par action sur la réponse inflammatoire des voies aériennes (82) :

- L'acide ascorbique est un antioxydant qui peut diminuer l'inflammation des voies aériennes. Des études ont comparé son action après un régime alimentaire par rapport à un placebo et elles ont permis de montrer une baisse significative de la chute du VEMS.
- L'huile de poisson permettrait de diminuer la quantité des médiateurs de l'inflammation tels que les leucotriènes.
- La caféine à des doses de 6 à 9 mg par kilo fournirait également un effet protecteur contre l'asthme induit par l'effort.

3. Le rôle du pharmacien

L'ensemble des acteurs de santé ont un rôle important dans la surveillance du patient asthmatique. Parmi ces acteurs, le pharmacien a lui-même un rôle très important à jouer notamment dans la surveillance de l'efficacité et des effets indésirables du traitement ainsi que dans la bonne utilisation des dispositifs médicaux. Ce rôle reste limité chez les sportifs de haut niveau car ils se déplacent dans le monde entier et ne viennent donc que rarement chercher leurs médicaments dans la même pharmacie. Par contre, les sportifs amateurs

viennent très régulièrement chercher leur traitement dans la même pharmacie, ce qui permet au pharmacien d'appliquer son rôle de suivi. De plus, il est souvent le premier interlocuteur à qui une personne décrit ses symptômes.

a. Surveillance du traitement

Le pharmacien a un rôle important dans le suivi de l'efficacité du traitement de l'asthme. C'est en discutant avec le patient et en lui posant les bonnes questions qu'il va pouvoir déterminer si le traitement est actuellement efficace. Pour l'aider, il existe un test simple, le Test de Contrôle de l'Asthme (figure 32), composé de cinq questions, à faire remplir aux patients âgés de 12 ans et plus. En fonction du score obtenu, on détermine si l'asthme est bien contrôlé (score entre 20 et 25) ou pas (score inférieur à 20). Si l'asthme n'est pas contrôlé, le pharmacien pourra essayer de déterminer la cause de ce mauvais contrôle. Il pourra déterminer s'il s'agit d'une mauvaise utilisation des dispositifs médicaux, une mauvaise observance du traitement ou si c'est le traitement qui est insuffisant. Il devra alors diriger le patient vers son médecin.

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 1	La plupart du temps 2	Quelquefois 3	Rarement 4	Jamais 5	Points
Au cours des 4 dernières semaines , avez-vous été essoufflé(e) ?					
Plus d'une fois par jour 1	Une fois par jour 2	3 à 6 fois par semaine 3	1 ou 2 fois par semaine 4	Jamais 5	Points
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 + par semaine 1	2 à 3 nuits par semaine 2	Une nuit par semaine 3	1 ou 2 fois en tout 4	Jamais 5	Points
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	1 ou 2 fois par jour 2	2 ou 3 fois par semaine 3	1 fois par sem. ou moins 4	Jamais 5	Points
Comment évalueriez-vous votre asthme au cours des 4 dernières semaines ?					
Pas contrôlé du tout 1	Très peu contrôlé 2	Un peu contrôlé 3	Bien contrôlé 4	Totalement contrôlé 5	Points
Étape 2 : Additionnez vos points pour obtenir votre score total.					Score total
*ACT™, © 2002, by QualityMetric Incorporated Asthma France / French. Control Test™ is a trademark of QualityMetric Incorporated. Test réservé aux patients asthmatiques de plus de 12 ans.					

Figure 32 : test de contrôle de l'asthme (G25)

La personne doit répondre à chaque question le plus sincèrement possible. À chaque réponse est associée un nombre de points qu'il faut comptabiliser à la fin pour obtenir un score qui va permettre de déterminer si l'asthme est bien contrôlé (score entre 20 et 25) ou mal contrôlé (score inférieur à 20).

Il existe également un test pour les enfants de 4 à 11 ans qui comprend 4 questions auxquelles ils doivent répondre seuls et 3 questions auxquelles ce sont les parents qui doivent répondre (92).

Il est également important pour le pharmacien de surveiller l'apparition éventuelle d'effets indésirables qui pourraient être le signe d'une mauvaise observance du traitement. Pour les agonistes β_2 -adrénergiques, les effets indésirables sont généralement modérés aux

posologies recommandées par voie inhalée. En général, ce sont des effets de type tremblements, céphalées, palpitations, tachycardie, crampes musculaires, nervosité... Pour les corticoïdes par voie inhalée, les effets indésirables sont la candidose buccale, des maux de gorge et une raucité de la voix. Le pharmacien pourra rappeler au patient qu'il est important de se rincer la bouche après chaque inhalation de médicaments à base de corticoïdes afin de diminuer le risque d'apparition de ces effets indésirables.

b. Bonne utilisation des dispositifs médicaux

La voie inhalée est prioritaire dans le traitement de l'asthme. Il est donc très important pour le pharmacien de vérifier que le patient utilise correctement son dispositif d'inhalation. En effet, les traitements de l'asthme ont prouvé leur efficacité mais une mauvaise utilisation de ces dispositifs peut entraîner un mauvais contrôle de l'asthme. Pour aider le pharmacien, il existe des grilles d'évaluation des gestes pour chaque dispositif, à remplir avec le patient, permettant de voir ce que le patient a assimilé, ce qu'il n'a pas assimilé. Il existe également des produits factices que les laboratoires fournissent sur simple demande et qui permettent de faire une démonstration aux patients.

Les dispositifs d'inhalation peuvent être classés en trois catégories : les aérosols doseurs classiques, les aérosols doseurs autodéclenchés et les poudres pour inhalations. Les premiers sont déclenchés par le geste tandis que les deux derniers sont déclenchés par l'inspiration (57, 85, 93, 94).

Les aérosols doseurs classiques

Ce sont des dispositifs qui nécessitent une bonne coordination main/poumons. Pour les utiliser, il faut commencer par les agiter afin de mélanger les composants. Ensuite on enlève le capuchon pour libérer l'embout buccal (figure 33). Lors de la première utilisation, il faut appuyer sur la cartouche située en haut de l'aérosol une première fois pour libérer un peu de produit dans l'air. Si le patient entend un "pschitt", alors le dispositif fonctionne. Une fois cette vérification effectuée, le patient doit vider profondément ses poumons puis mettre l'embout buccal entre ses lèvres. Ensuite il inspire par la bouche tout en appuyant sur la cartouche. Il retire ensuite l'aérosol et bloque sa respiration pendant 10 secondes avant de relâcher.

Une mauvaise utilisation du produit peut s'observer quand une quantité importante de produit s'échappe par le nez.

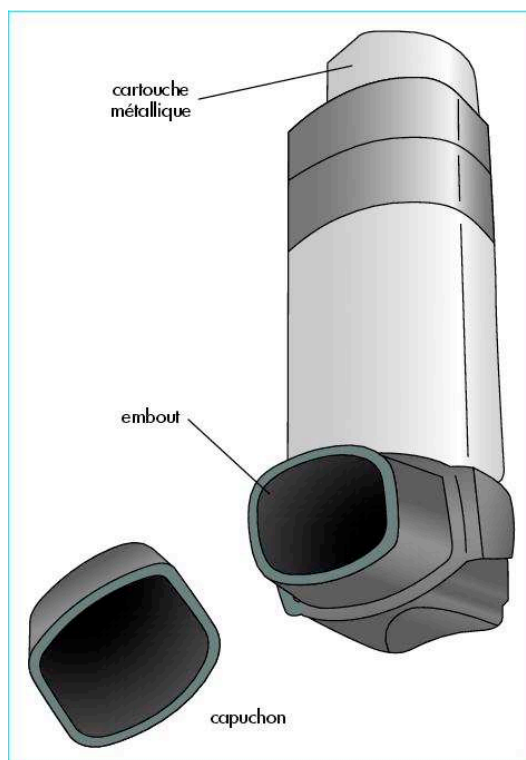


Figure 33 : schéma d'un aérosol doseur (G26)

L'aérosol doseur est composé d'un tube métallique avec une cartouche métallique en haut, un embout buccal en bas et un capuchon qui recouvre l'embout.

Si le pharmacien observe une mauvaise utilisation de ces dispositifs d'inhalation, il est de son devoir de proposer une chambre d'inhalation qui permet de se passer de la synchronisation main/poumons. Ces chambres existent pour les nourrissons et les enfants, mais elles existent également pour les adultes qui ne peuvent utiliser correctement les aérosols doseurs.

Il existe de nombreuses marques de chambres : Able spacer®, Aerochamber®, Vortex®... Ces chambres sont compatibles avec tous les aérosols doseurs. Seul la chambre d'inhalation de la marque Babyhaler® (figure 34) n'est compatible qu'avec les aérosols doseurs issus du même laboratoire, c'est-à-dire le laboratoire GlaxoSmithKline (GSK). Leur utilisation peut être perçue comme gênante notamment dans les milieux professionnels scolaires. Mais ils ont l'avantage d'améliorer le dépôt pulmonaire et de réduire le dépôt de médicaments dans l'oropharynx.

Pour les utiliser correctement, il est nécessaire pour le pharmacien de montrer aux patients comment s'en servir. La première étape consiste à enlever le bouchon de l'embout buccal et à agiter l'aérosol, ensuite il faut mettre l'aérosol dans l'emplacement prévu à cet effet, ajuster le masque sur la bouche et le nez de l'enfant, pulvériser le nombre de bouffées nécessaires, et laisser l'enfant respirer normalement pendant une quinzaine de secondes.



Figure 34 : Exemple d'une chambre d'inhalation, la Babyhaler® (G27)

L'embout buccal est situé à gauche et la partie pour insérer l'aérosol est située à droite.

L'embout buccal va être différent suivant que l'utilisateur soit un bébé, un enfant ou un adulte.

Il est également important pour le pharmacien de rappeler au patient qu'il faut nettoyer régulièrement (une fois par semaine) la chambre d'inhalation sans la frotter et sans utiliser de torchon car cela risquerait de provoquer de l'électricité statique qui collerait les particules de l'aérosol sur les parois. Pour bien nettoyer la chambre, il faut conseiller de la laisser tremper dans l'eau savonneuse, de la rincer abondamment à l'eau claire puis de la laisser sécher à l'air libre.

☼ Les dispositifs d'inhalation déclenchés par l'inspiration

Ces dispositifs présentent l'avantage de ne pas nécessiter de coordination main/poumons. Cependant, leur utilisation est conditionnée par une inspiration suffisamment forte pour déclencher le dispositif, ce qui peut être difficile lors des crises d'asthme ou si le patient a une mauvaise fonction respiratoire.

Pour l'ensemble de ces systèmes, la méthode d'inhalation est la même. Il faut commencer par bien vider ses poumons, mettre l'embout buccal entre ses lèvres, inspirer profondément pour déclencher le dispositif puis bloquer la respiration environ 10 secondes

avant de relâcher. Ce qui différencie chaque dispositif est la manière d'amorcer le système pour préparer la dose à inhaler.

➡ Les aérosols doseurs autodéclenchés

- Le dispositif Autohaler (figure 35) :

Pour préparer la dose à inhaler, il est nécessaire d'agiter le système puis d'enlever son capuchon pour libérer l'embout buccal. On relève ensuite le levier situé en haut de l'aérosol, ce qui fait entendre un "clic" qui signifie que la dose est prête. Le patient peut contrôler sa prise grâce à un bruit significatif lors de l'inhalation. Une fois l'inhalation effectuée, il faut abaisser le levier.



Figure 35 : dispositif autohaler (G28)

L'embout buccal se trouve en bas et est recouvert d'un capuchon. En haut se trouve le levier qui permet d'enclencher la dose.

- Le dispositif Easi-breathe (figure 36) :

On commence par agiter le dispositif puis on fait basculer le capuchon, ce qui permet de libérer l'embout buccal et d'amorcer le mécanisme d'expulsion du produit. La dose est donc prête à être inhalée et le patient peut contrôler sa prise grâce à un bruit significatif.

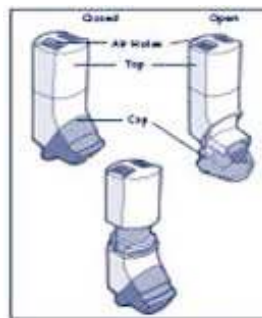


Figure 36 : dispositif Easi-breathe (G29)

Le capuchon bascule permettant de libérer l'embout buccal et d'enclencher la dose.

➡ Les poudres pour inhalation

L'ensemble de ces systèmes doivent être nettoyés régulièrement avec un chiffon doux et sec afin d'éviter la formation d'agglomérats pouvant entraîner des risques de sous dosage, de dysfonctionnement, etc...

- Le système Turbuhaler (figure 37) :

Le patient doit commencer par dévisser le bouchon afin de libérer l'embout buccal. Ensuite il faut tourner la base du dispositif dans un sens puis dans l'autre afin d'amorcer la dose. Il doit entendre un clic qui signifie que l'aérosol est chargé et donc que la dose est prête à être inhalée. Il est difficile pour le patient de savoir s'il a bien inhalé sa dose car il y a rarement du lactose donc il n'y a pas de goût. De plus le compteur de doses n'est gradué que de 10 en 10.



Figure 37 : Dispositif Turbuhaler (G30)

Le dispositif est constitué d'un capuchon qu'il faut dévisser pour libérer l'embout buccal. En bas du dispositif se trouve la molette qu'il faut tourner pour enclencher la dose.

- Le système Diskus (figure 38) :

La dose se prépare en poussant la partie supérieure du dispositif le plus loin possible jusqu'à entendre un clic. L'embout buccal apparaît ainsi qu'un levier qu'il faut pousser jusqu'à entendre un deuxième clic signifiant que la dose est alors prête à être inhalée. Le patient peut contrôler sa prise par le compteur de doses mais aussi par un goût légèrement sucré grâce au lactose.

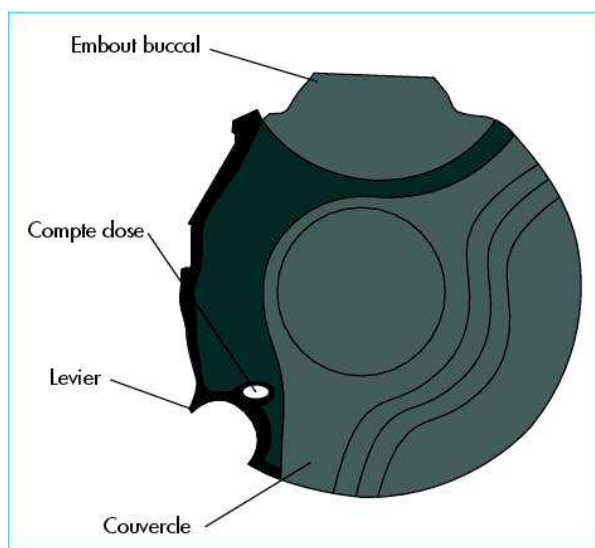


Figure 38 : Système Diskus (G26)

Ce système est composé d'un couvercle à faire basculer ce qui libère l'embout buccal et le levier à pousser pour enclencher la dose.

- Les gélules (figure 39) :

Le patient doit commencer par enlever le capuchon pour libérer l'embout buccal. Cet embout pivote (une flèche indique dans quel sens) afin de libérer l'emplacement qui doit recevoir la gélule. Le patient dépose la gélule dans cet emplacement puis refait pivoter l'embout dans le sens inverse. Il faut alors pousser deux clapets situés de chaque côté du dispositif pour pouvoir percer la gélule. La dose est donc prête. Le patient peut contrôler sa prise grâce au goût sucré de la dose, au petit bruit que fait la gélule lors de l'inspiration et parce qu'il voit la gélule vide à la fin.



Figure 39 : Dispositif d'inhalation à poudre en gélule (G31)

Le dispositif est composé d'un bouchon à enlever et d'un embout buccal qui peut se déplacer pour libérer la chambre de perforation où se place la gélule. Sur les côtés se trouvent des boutons presseurs permettant de perforer la gélule.

- Le système Clickhaler (figure 40) :

L'embout buccal est libéré en appuyant sur chaque côté du capuchon. Le dispositif doit être agité de haut en bas puis la personne appuie fermement sur le bouton doseur situé en haut ce qui fait entendre un clic, signe que l'aérosol est chargé et que la dose est prête à être inhalée. Le patient contrôle sa prise grâce au goût sucré de la dose et au compteur de doses.



Figure 40 : dispositif clickhaler (G32)

Il est composé d'un capuchon, d'un embout buccal et d'un bouton à presser pour enclencher la dose.

- Le système Easyhaler (figure 41) :

Le patient commence par enlever le capuchon et par agiter le dispositif. Il suffit ensuite d'appuyer sur le bouton doseur en haut du dispositif ce qui fait entendre un clic signifiant que l'aérosol est chargé. Le patient contrôle sa prise par le goût sucré de la dose et par le compteur de doses.



Figure 41 : Dispositif Easyhaler (G33)

Il est composé d'un capuchon qui libère l'embout buccal et, en haut du dispositif, d'un bouton à presser pour enclencher la dose.

- Le système Novolizer (figure 42) :

Ce dispositif fonctionne avec des cartouches qui doivent être insérées dans le dispositif. Pour cela, il faut appuyer légèrement sur les surfaces nervurées situées des deux côtés du couvercle puis le pousser vers l'avant et le retirer. Le patient peut alors insérer la cartouche dans l'inhalateur en orientant le compteur de doses face à l'embout buccal. Il doit ensuite remettre le couvercle en le repoussant vers le bouton presseur jusqu'à entendre un claquement indiquant qu'il est en place. Il retire alors le capuchon pour libérer l'embout buccal et appuie à fond sur le bouton doseur. Un double déclic sonore se fait alors entendre et la couleur de la fenêtre de contrôle passe du rouge au vert. L'aérosol est alors chargé. Le patient peut contrôler sa prise par le goût sucré de la dose, par un déclic lors de l'inhalation, par une fenêtre qui change de couleur lors de l'inspiration et par un compteur de doses, mais celui-ci n'est gradué que de 20 en 20.

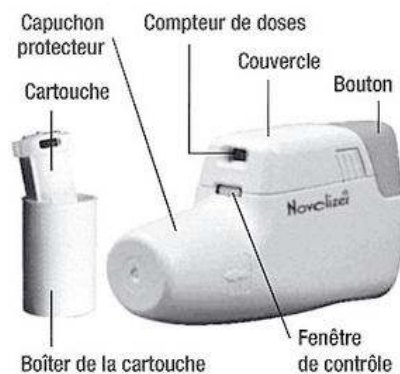


Figure 42 : dispositif Novolizer (G34)

Il est composé d'un capuchon protecteur, d'une fenêtre de contrôle qui change de couleur, d'un compteur de doses, d'un couvercle qui permet d'insérer les cartouches et d'un bouton presseur qui permet d'enclencher la dose.

D. Une frontière étroite avec le dopage

1. Définition du dopage

Il existe de très nombreuses définitions du dopage dans le monde. En France, la loi du 23 mars 1999, codifiée dans le livre VI du code de la santé publique, donne la définition suivante (article L.3631-1 du CSP) : " le dopage est défini par la loi comme l'utilisation de substances ou de procédés de nature à modifier artificiellement les capacités d'un sportif. Font également partie du dopage les utilisations de produits ou de procédés destinés à

masquer l'emploi de produits dopants. La liste des procédés et des substances dopantes mises à jour chaque année fait l'objet d'un arrêté conjoint des ministres chargés des sports et de la santé." (95,96).

Pour les instances sportives et les laboratoires antidopages, le dopage est défini précisément par le code mondial antidopage édité par l'agence mondiale antidopage (AMA). Ce code définit le dopage comme une ou plusieurs violations des règles antidopages énoncées aux articles 2.1 à 2.8 du code (97) :

- 2.1 Présence d'une substance interdite, de ses métabolites ou de ses marqueurs dans un échantillon fourni par un sportif.
- 2.2 Usage ou tentative d'usage par un sportif d'une substance interdite ou d'une méthode interdite.
- 2.3 Refus de se soumettre à un prélèvement d'échantillons ou fait de ne pas s'y soumettre sans justification valable après notification conforme aux règles antidopages en vigueur, ou fait de se soustraire à un prélèvement d'échantillons.
- 2.4 Violation des exigences de disponibilité des sportifs pour les contrôles hors compétition, y compris le non-respect par les sportifs de l'obligation de fournir des renseignements sur leur localisation.
- 2.5 Falsification ou tentative de falsification de tout élément du contrôle du dopage.
- 2.6 Possession de substances ou méthodes interdites.
- 2.7 Trafic ou tentative de trafic de toute substance ou méthode interdite.
- 2.8 Administration ou tentative d'administration à un sportif en compétition d'une méthode interdite ou d'une substance interdite, ou administration ou tentative d'administration à un sportif hors compétition d'une méthode interdite ou d'une substance interdite dans le cadre de contrôle hors compétition, ou assistance, incitation, contribution, dissimulation ou tout autre forme de complicité impliquant la violation, ou tout autre tentative de violation d'une règle Antidopage.

La lutte contre le dopage est une nécessité à l'échelle nationale, mais aussi mondiale. Elle est nécessaire pour continuer à faire rêver les gens sur les performances sportives, pour que le sport de haut niveau reste un modèle pour les amateurs, pour que les parents n'hésitent pas à lancer leurs enfants dans un sport, de peur qu'on ne les dope. Elle est surtout nécessaire pour garder une équité sportive et pour la santé des sportifs. Pour que

cette lutte soit efficace, il faut une coopération à l'échelle nationale et mondiale. C'est pourquoi de nombreux acteurs nationaux et internationaux interviennent dans cette liste. Parmi ces acteurs, on retrouve en France le ministère des sports, le Comité National Olympique et Sportif Français (CNOSF) et l'Agence Française de Lutte contre le Dopage (AFLD). À l'échelle internationale, on retrouve l'Agence Mondiale Antidopage (AMA) et le Comité Olympique International (CIO) (95).

2. La liste des substances dopantes (98)

✿ Substances et méthodes interdites en permanence (en et hors compétition)

➡ Substances interdites

S0. Substances non approuvées :

Toute substance pharmacologique non incluse dans une section de la liste des interdictions et qui n'est pas approuvée pour une utilisation thérapeutique chez l'homme par une autorité gouvernementale réglementaire de la santé est interdite de façon permanente.

S1. Agents anabolisants :

Tous les agents anabolisants sont interdits. On peut citer par exemple les stéroïdes androgènes anabolisants (comme la testostérone) ou le clenbutérol.

Ce sont des dérivés d'hormones testiculaires permettant notamment au sportif d'augmenter la masse musculaire, de diminuer la fatigue et la période de récupération et d'augmenter l'agressivité et les charges d'entraînements. Mais ils ont de nombreux effets indésirables, notamment une masculinisation chez la femme et des troubles de la libido, une atrophie des testicules et des risques de ruptures tendineuses chez l'homme (95).

S2. Hormones peptidiques, facteurs de croissance et substances apparentées :

On y trouve l'EPO (érythropoïétine) qui permet d'augmenter les performances et la récupération par action sur les globules rouges. Les hormones de croissance (GH) et les facteurs de croissance permettent d'augmenter la masse musculaire, de diminuer la masse grasse, la fatigue et la période de récupération. On y trouve également les gonadotrophines (hCG, LH) interdites uniquement chez le sportif masculin et les corticotrophines.

S3. β_2 -agonistes :

Ces drogues sont perçues comme améliorant l'apport d'oxygène essentiel à la performance musculaire. Certaines études ont montré également qu'ils pouvaient brûler les graisses et provoquer une augmentation de la masse musculaire (99).

Ils sont tous interdits à l'exception du salbutamol inhalé, du formotérol inhalé et du salmétérol inhalé. La présence dans l'urine de salbutamol à une concentration supérieure à 1000 ng/mL ou de formotérol à une concentration supérieure à 40 ng/mL sera présumée ne pas être une utilisation thérapeutique intentionnelle et sera considérée comme un résultat d'analyse anormal.

S4. Modulateurs hormonaux et métaboliques :

On peut citer par exemple l'insuline pour les modulateurs métaboliques ou les inhibiteurs de l'aromatase pour les modulateurs hormonaux.

S5. Diurétiques et autres agents masquants :

Ils sont utilisés par le sportif pour masquer l'utilisation éventuelle d'un autre produit dopant ou pour perdre du poids. L'usage par un sportif d'un diurétique ou d'un agent masquant conjointement à une substance soumise à un niveau seuil (salbutamol, formotérol, cathine, éphédrine, méthyléphédrine et pseudoéphédrine) doit faire l'objet d'une autorisation d'usage à des fins thérapeutiques spécifiques pour cette substance, outre celle obtenue pour le diurétique ou l'agent masquant.

➔ Méthodes interdites

M1. Manipulation de sang ou de composants sanguins :

Il est interdit d'administrer ou de réintroduire du sang ou des globules rouges de n'importe quelle origine, d'améliorer artificiellement la consommation, le transport ou la libération d'oxygène ainsi que toute manipulation intravasculaire du sang par des méthodes physiques ou chimiques.

M2. Manipulation chimique et physique :

Les méthodes physiques et chimiques permettant d'altérer l'intégrité et la validité des échantillons recueillis lors du contrôle du dopage sont interdites.

M3. Dopage génétique

Il est utilisé pour augmenter les performances individuelles mais la pratique peut s'avérer dangereuse.

☼ Substances et méthodes interdites en compétition

• Les stimulants :

Ils sont utilisés par le sportif pour augmenter la vigilance, la concentration, l'agressivité et diminuer la fatigue (95). On y trouve notamment la cocaïne ou les amphétamines. La cathine n'est interdite que si sa concentration dépasse 5 $\mu\text{g/mL}$. L'éphédrine et la méthyléphédrine sont interdites quand leurs concentrations dépassent 10 $\mu\text{g/mL}$ et 150 $\mu\text{g/mL}$ pour la pseudoéphédrine.

• Les narcotiques :

Ils permettent au sportif d'oublier la douleur lors de l'effort (95). On y trouve la morphine et ses dérivés, l'héroïne ou encore la buprénorphine (Subutex®).

• Les cannabinoïdes :

Ils permettent d'oublier le stress.

• Les glucocorticoïdes :

Ils sont tous interdits lorsqu'ils sont administrés par voie orale, intraveineuse, intramusculaire ou rectale. Ils sont utilisés en tant que produits dopants pour leurs effets anti-inflammatoires et euphorisants.

☼ Substances interdites dans certains sports

L'alcool est interdit, en compétition seulement, dans l'aéronautique, l'automobile, le karaté, le motocyclisme, le motonautique et le tir à l'arc.

Les β -bloquants sont interdits, en compétition seulement, dans l'automobile, le billard, les fléchettes, le golf, le ski, le tir et le tir à l'arc.

3. Cas des athlètes asthmatiques

En observant la liste des produits dopants interdits, on se rend compte que deux classes de médicaments faisant partie du traitement contre l'asthme sont concernées : les glucocorticoïdes et les β_2 -agonistes. Or ces deux classes de médicaments sont très importantes pour traiter le patient asthmatique, y compris le sportif de haut niveau. C'est pourquoi le législateur a permis l'utilisation de ces substances dopantes sous certaines conditions. Celles-ci sont précisées par le Code Mondial Antidopage à travers l'Autorisation d'Usage à des fins Thérapeutiques (AUT). Chaque sportif ayant dans son traitement des médicaments contenant des substances dopantes interdites doit faire remplir un dossier d'AUT. Le dossier comprend notamment les preuves médicales justifiant la demande d'AUT, ces preuves devant inclure l'histoire médicale du patient, ainsi que les résultats des examens médicaux pertinents. Pour l'asthme d'effort, ces examens à réaliser sont l'exploration

fonctionnelle respiratoire (avec les courbes de mesures), le test de réversibilité aux β_2 -agonistes (avec les courbes de mesures) et enfin le test isocapnique, le test d'hyperréactivité bronchique, le test de laboratoire ou le test de terrain (avec les courbes de mesures) (100, 101).

Tous les β_2 -agonistes ne sont pas concernés par la demande d'AUT. Le législateur a assoupli les règles concernant certaines molécules. Ainsi le formotérol (dose maximale délivrée de 54 microgrammes par 24 heures), le salbutamol (maximum 1600 microgrammes par 24 heures) et le salmétérol sont autorisés à des doses thérapeutiques (95). Par contre, les spécialités à base de terbutaline (Bricanyl®), bambutérol (Oxeol®) et fénotérol (Bronchodual®) nécessitent une AUT. Si les règles ont été assouplies, c'est que la plupart des études n'ont pas démontré de réelles améliorations des performances sportives après l'inhalation de ces molécules.

Les glucocorticoïdes sont interdits seulement en compétition, mais la voie inhalée ne fait pas partie de l'interdiction et l'ensemble des corticoïdes inhalés sont donc autorisés aux doses thérapeutiques mentionnées par le fabricant sans demande d'AUT.

Il est toutefois important pour le sportif d'avoir à sa disposition des certificats médicaux ainsi que les résultats des examens qu'il a passé afin de prouver que son traitement asthmatique lui est nécessaire en cas de contrôle antidopage positif.

Les autres classes de médicaments utilisées dans l'asthme ne sont pas interdites, y compris la théophylline, qui pourrait être dopante mais à des doses telles que les effets indésirables associés seraient particulièrement néfastes à la performance.

Conclusion

L'asthme induit par l'exercice est une pathologie très fréquente chez les patients souffrant d'asthme chronique mais elle se retrouve également chez des personnes n'ayant jamais souffert d'asthme : on préfère alors parler de bronchoconstriction induite par l'exercice.

La prévalence de l'asthme d'effort est plus élevée chez les sportifs de haut niveau que dans la population générale. Ceci s'explique notamment par le fait que l'intensité de l'exercice physique est une condition importante pour induire l'asthme d'effort. Parmi les sportifs de haut niveau, ceux pratiquant des sports d'hiver sont particulièrement atteints car ils respirent un air froid et sec favorisant l'apparition des crises.

La pathogénie est liée à l'agression des muqueuses bronchiques par un air froid et sec, à haut débit, provoquant une inflammation bronchique entraînant la bronchoconstriction. Les caractéristiques de cette inflammation diffèrent quelque peu de celles de l'asthme chronique (infiltration neutrophilique plutôt qu'éosinophilique).

Pendant longtemps, l'asthme d'effort a été une cause d'exclusion des activités sportives chez l'enfant ou chez l'adulte. Depuis, les progrès de la médecine en matière de diagnostic et de traitement ont permis d'inverser cette tendance. Ainsi, le sport fait maintenant partie intégrante du traitement de l'asthme d'effort. Il permet en effet aux patients de s'intéresser à leur maladie et d'en faire des partenaires actifs tout en leur assurant une meilleure intégration sociale.

Depuis quelques années, le diagnostic de l'asthme a considérablement évolué. Les tests d'efforts et les tests de provocation bronchique permettent d'affirmer ou non la présence d'un asthme induit par l'exercice chez une personne et ainsi d'éviter la prise abusive de bronchodilatateurs.

Les traitements contre l'asthme d'effort ont eux aussi beaucoup évolué. En effet, les médecins possèdent actuellement de nombreuses solutions thérapeutiques, notamment préventives, pour permettre aux sportifs amateurs et professionnels de pratiquer leur sport sans gêne particulière. Le médecin devra toutefois faire attention à proposer un traitement efficace ne risquant pas d'exposer le sportif professionnel à un contrôle antidopage positif. En effet, certains traitements utilisés contre l'asthme sont présents dans la liste des produits et méthodes interdites mise à jour régulièrement par le ministère des sports.

La présence de ces traitements dans la liste des produits dopants entraîne une certaine suspicion sur les athlètes asthmatiques. Il est vrai que la prévalence de sportifs asthmatiques plus importante que dans la population générale peut paraître suspecte, notamment pour les sports ne se pratiquant pas dans les atmosphères froides et sèches.

C'est pourquoi les instances internationales ont mis en place de nombreux contrôles antidopage chez les athlètes et obligent également les athlètes à fournir les preuves cliniques et de laboratoire justifiant la prise de traitement antiasthmatique.

Malgré la présence des traitements contre l'asthme sur la liste des produits dopants, la plupart des études scientifiques n'ont pas montré d'amélioration réelle de la performance par rapport aux athlètes non asthmatiques. Un athlète n'a donc pas besoin d'être asthmatique pour réussir. Par contre l'asthme induit par l'exercice n'est plus un facteur limitant dans la réussite d'un sportif.

Actuellement l'asthme induit par l'effort et la bronchoconstriction induite par l'effort sont encore considérés par la plupart des médecins comme une seule et même pathologie. Mais quelques études tendent à les séparer et à en faire deux entités différentes. Des travaux de recherche sur la bronchoconstriction induite par l'exercice sont encore indispensables pour progresser dans les démarches diagnostiques et thérapeutiques spécifiques.

Le rôle du pharmacien auprès du sportif professionnel reste très limité voire inexistant mais il devient très important chez le sportif amateur. En effet, dans un certain nombre de cas, le pharmacien sera le premier interlocuteur auquel une personne décrira les symptômes qu'il ressent mais il pourra aussi compléter les informations données aux patients sur les traitements de l'asthme qui sont souvent mal compris par ces derniers et pourtant indispensables pour une bonne efficacité du traitement. Dans l'avenir, le pharmacien va prendre une place de plus en plus importante dans l'éducation thérapeutique, notamment avec les entretiens pharmaceutiques sur l'asthme.

Bibliographie

- (1) DIDIER A., DUTAU G.
Asthmaguide
Editer par Phase 5, Paris, 2003, 312 p.
- (2) GODART P., CANEZ P., BOUSQUET J., et al.
Abrégés Asthmologie - 2ème édition
Edition MASSON, Paris, 2000, 307 p.
- (3) www.ledocdunet.com/asthme-extrinsèque-et-asthme-intrinsèque/ vue en septembre 2013
- (4) Rapport du GINA (Global Initiative for Asthma), Global strategy for asthma management and prevention, 2012. www.ginasthma.org
- (5) www.irdes.fr/Publications/Rapports2011/rap1820.pdf vue en septembre 2013
- (6) www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/asthme.pdf vue en septembre 2013
- (7) <http://titan.medhyg.ch/mh/formation/article.php3?sid=21794> vue en mai 2014
- (8) JUST J.
L'asthme chez l'enfant, de la clinique au traitement
Edition medcom, 2012, Paris, 277 p.
- (9) DESSAINT J.-P.
Génétique de l'asthme et des allergies
Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, Lille, 2005, p. 200-207
- (10) www.eurekasante.fr/maladies/voies-respiratoires/asthme.html vue en septembre 2013
- (11) DUTAU G.
Abrégés Allergologie - 2ème édition
Edition MASSON, Paris, 2006, 267 p.

- (12) ROLWLANDS B.
Les allergies et l'asthme
Edition SAND, 2000, Paris, 160 p.
- (13) http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MIA/Autres_ressources/Asthme_Adulte_226.pdf Vue en décembre 2013
- (14) www.weballergies.com/fiches/aspirine.html vue en septembre 2013
- (15) <http://www.smaic.ma/boumediene/J2011/Asthme%20et%20RGO.pdf> vue en mai 2014
- (16) AUBIER M., CRESTANI B., FROUNIER M., MAL H.
Traité de pneumologie, 2ème édition
Edition Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 2009, p.675
- (17) BASDEVANT et al.
Médecine et chirurgie de l'obésité
Edition Lavoisier, Paris, 2011, p. 319
- (18) DAUTZENBERG B.
Guide pratique de l'asthme, 2ème édition
Edition MMI, 2000, Paris, 204 p.
- (19) <http://kdperso.free.fr/Medecine/Asthme.htm> vue en septembre 2013
- (20) http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca04/html/ca04_06/ca04_06.htm vue en septembre 2013
- (21) <http://medmatiq.xooit.com/t1371-Physiopathologie-de-l-asthme.htm> vue en septembre 2013
- (22) BOULET L.P.
L'asthme ; notions de base, éducation, intervention
La presse de l'Université Laval, 388 p., 1997.

- (23) <http://medidacte.timone.univ-mrs.fr/webcours/umvf/anapath/disciplines/niveaudiscipline/niveaumodule/chapitre3/leconimprim.pdf> vue en septembre 2013
- (24) http://ipubli-inserm.inist.fr/bitstream/handle/10608/738/1996_3_351.pdf vue en septembre 2013
- (25) PHAM VAN Linh
Thèse: Modulation de la réponse immunitaire par des agonistes de la voie de signalisation TLR/IL-1R dans le modèle de l'asthme. - 252 p.
Th. D: Sciences de la vie et de la santé : Paris : 2010
- (26) BENAYOUN L., PRETALONI M.
Le remodelage bronchique dans l'asthme : mécanisme et enjeux thérapeutique
Revue Médecine Sciences, 2003, p. 319-326
- (27) <http://www.respir.com/doc/abonne/base/RemodelageBronchiqueAsthmeBPCO.asp> vue en octobre 2013
- (28) DAUTZENBERG B.
Pneumologie et soins infirmiers, 5ème édition
Edition Lamare, Reuil-Malmaison, 2008, 230 p.
- (29) LAVERGNE F.
Asthme
Edition Esthem, Paris, 2001, 80 p.
- (30) <http://smur.sgl.free.fr/cours/courspdf/asthme.pdf> vue en novembre 2013
- (31) SALMERON S.
Pneumologie
Edition Estem, Issy-les-Moulineaux, 2006, 300 p. 147-154
- (32) BELON J.P., FAURE S., PILLON F.
Pathologies et thérapeutiques commentées
Edition Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, 2013, p. 17

(33) AUBIER M.

L'asthme: savoir le reconnaître et vivre avec

Edition Odile Jacob, Paris, 2013, p. 38-39

(34) YERNAULT J-CL, DEMEDTS M.

BPCO et asthme: de la clinique à la spirométrie

Edition Garant, Leuven, Belgique, 2001, p. 18-19

(35) BOUTIN H., BOULET L-P.

L'asthme au quotidien

Edition Les Presses de l'Université Laval, Saint-Nicolas (Québec), 2005, p. 27-28

(36) <http://www.spirometrie.info/spirometrie.html> vue en novembre 2013

(37) AUBIERE P., AVELINE L., BEAUJARD R., et al.

Modulo pratique: Pneumologie

Edition Estem, Paris, 1999, p. 229

(38) PEREZ T.

La pléthysmographie est-elle nécessaire dans l'asthme?

Revue d'allergologie française, 2013, p. 113-116

(39) <http://pneumo.flogiston.net/cms/images/stories/bvp/werkgroeppatienteninformatie/FR/infopatienthistamine.pdf> vue en novembre 2013

(40) http://document.cedef.org/enseignement/cours_semiologie/CEDEF_tests_cutanes_allergologiques.pdf vue en novembre 2013

(41) LIBBEY J.

Diagnostic de l'allergie aux médicaments

Edition Eurotext, Paris, 2005, pp. 41-52

(42) TALBERT M., WILLOQUET G., GERVAIS R.

Le guide pharmaco clinique

Edition Wolters Kluwer, Paris, 2009, p. 853

- (43) MATHEVON T., GOPAULOO L., SCHMIDT J.
Traitement de la crise d'asthme aiguë chez l'adulte
Revue Médecine thérapeutique, 2005, p. 248-253
- (44) Fiche technique du CESPARM: rôle du pharmacien dans la prise en charge du patient asthmatique. Disponible sur www.cespharm.fr
- (45) DUTAU G., DIDIER A.
Le GINA 2006 et l'asthme: quoi de neuf en thérapeutique par rapport aux édition antérieures?
Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, 2007, p. 492-500
- (46) BOUVENOT G., CAULIN C.
Guide du bon usage du médicament
Edition Lavoisier, 2012, Paris, p. 183-194
- (47) BOUVENOT G., CAULIN C.
Guide du bon usage du médicament
Edition Lavoisier, 2012, Paris, p. 183-194
- (48) BOUVENOT G., CAULIN C.
Guide du bon usage du médicament
Edition Lavoisier, 2012, Paris, p. 183-194
- (49) DIDIER A., TETU L.
Stratégie thérapeutique dans la prise en charge de l'asthme
La revue du praticien, 2005, p. 1327-1344
- (50) DIDIER A., CHARTIER A., DEMONET G.
Immunothérapie spécifique sublinguale: ODISSEE un an après.
Revue française d'allergologie, 2011, p. 476-484
- (51) BIDAT E., JUST J., DESCHILDRE A., et al
Prévention secondaire et tertiaire de l'asthme allergique de l'enfant
Revue française d'allergologie, 2009, p. 585-592

- (52) PHAM-THI N.
L'immunothérapie spécifique dans l'asthme
Archives de pédiatrie, 2013, p. 100-102
- (53) DIDIER A., TETU L, PREVOT G.,
Quelles avancées en immunothérapie spécifique des maladies allergiques?
Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, 2008, p. 545-550
- (54) PHAM-THI N.
Immunothérapie spécifique: des nouveautés
Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, 2007, p. 572-579
- (55) TAYTARD A.
L'éducation thérapeutique dans l'asthme
Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, 2003, p. 108-112
- (56) <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/asthme.rap.pdf> vue en décembre 2013
- (57) VITAL DURAND D., LE JEUNNE C.,
Dorosz, guide pratique des médicaments
Edition Maloine, Paris, 2013, 1905 p.
- (58) ALI Z., NORISK P, ULRIK C.
Mechanisms and management of exercise-induced asthma in elite athletes
Journal of asthma, 2012, p. 480-486
- (59) RUNDELL K., WILBER R., LEMANSKE R.,
Exercise-induced asthma
Edition Human Kinetics Publishers, Champaign (USA), 2002, 265 p.
- (60) DHIVERT DONNADIEU H.
Asthme et sport
Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, 2008, S10-S15

- (61) TAN R., SPECTOR S.
Exercise-induced asthma
Revue Sports Medicine, Nouvelle-Zelande, 1998, p. 1-6
- (62) MICHEL O.
Exercise-induced asthma
Revue médicale de Bruxelles, 2010, p. 255-259
- (63) RANDOLPH C.
Exercise-induced asthma: Update on pathophysiology, clinical diagnosis, and treatment
Current Problems in Pediatrics, 1997, p. 53-77
- (64) DELCLAUX C.
Asthme d'effort
Revue française d'allergologie, 2013, p. 138-140
- (65) <http://www.clubcardiosport.com/documentation/Sports-endurances/asthme-et-endurance.pdf> vue en janvier 2014
- (66) HELENIUS I., HAAHTELA T.,
Allergy and asthma in elite summer sport athletes
Journal of allergy and clinical immunology, 2000, p. 444-452
- (67) KIPPELEN P., GODARD P., FRIEMEL F.,
L'asthme chez l'athlète
Revue des maladies respiratoires, 2003, p. 385-397
- (68) LUND T., PEDERSEN L., LARSSON B., BACKER V.
Prevalence of asthma-like symptoms, asthma and its treatment in elite athletes
Scandinavian journal of medicine and science in sports, 2009, p. 174-178
- (69) KUCHAR E., MISKIEWICZ K., KURPAS D. et al.
Immunopathology of exercise-induced bronchoconstriction in athletes - A new modified inflammatory hypothesis.
Journal of Respiratory physiology and neurobiolog, 2013, p. 82-87

- (70) <http://www.chups.jussieu.fr/polys/dus/dusmedecinedusport/cardiosport/asthmeinduitparlexercice/asthmeinduitparlexercice.pdf> vue en janvier 2014
- (71) REGNARD J., JALLAT-DALLOZ I., SIMON-RIGAUD M.L.,
Le sport fabrique-t-il des asthmatiques?
Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, 2001, p. 306-312
- (72) <http://campusport.univ-lille2.fr/physio/res/resspdf.pdf> vue en janvier 2014
- (73) COSTE O.,
Prescription des activités physiques
Editions Elsevier Masson, 2009, Paris, p. 177-204
- (74) CARLSEN KH.,
Mechanism of asthma development in elite athletes
Journal Breathe, 2012, p. 279-284
- (75) ANDERSON S., DAVISKAS E.,
The mechanism of exercise-induced asthma is...
Journal of allergy and clinical immunology, 2000, p. 453-459
- (76) <http://www.ffa.org/medias/4f0711643d3b9/files/M%C3%A9decine%20et%20sant%C3%A9%20-%20Guide%20pratique%20Asthme.pdf> vue en janvier 2014
- (77) FITCH K., SUE-CHU M., ANDERSON SD. et al.
Asthma and the elite athlete: Summary of the International Olympic Committee's
Consensus Conference, Lausanne, Switzerland, January 2008
Journal of allergy and clinical immunology, 2008, p. 254-260
- (78) ANDERSON SD, BRANNAN J.
Methods for «indirect» challenge test including exercise, eucapnic voluntary hyperpnea,
and hypertonic aerosols
Clinical reviews in allergy and immunology, 2003, p.27-54

(79) KARILA C.

Epreuve d'effort chez l'asthmatique. Pour qui ? Pour quoi ?

Revue française d'allergologie clinique, 2006, p. 571-575

(80) POUSSEL M., CHENUUEL B.,

Bronchoconstriction induite par l'exercice sans asthme associé chez l'athlètes:
physiopathologie, diagnostic et prise en charge spécifique

Revue des maladies respiratoires, 2010, p. 898-906

(81) ANDERSON SD.,

Exercise-induced bronchoconstriction in the 21st century

Journal of the American Osteopathic Association, 2011, p. S»-S10

(82) PARSONS J., MASTRONARDE J.

Exercise-induced bronchoconstriction in athletes

Journal Chest, 2005, 3966-3974

(83) <http://www.rev-mal-respir.com/rmr/module/displayarticle/article/143630/impression/vue4>
vue en janvier 2014

(84) http://www.msport.net/newSite/index.php?op=aff_article&id_article=120 vue en janvier
2014

(85) VIDAL 2012

(86) <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/EIApneumo/PharmacoPneumoEIA.pdf> vue
en février 2014

(87) BARD M., YAZJI R., SALMERON S.

Place respective des β_2 -agonistes de courte et de longue durée d'action dans la maladie
asthmatique

Revue de Médecine thérapeutique, Paris, 1999, p. 654-662

(88) <http://www.jle.com/e-docs/00/03/0E/7C/article.phtml?fichier=images.htm> vue en février
2014

- (89) http://louis.dewey.free.fr/Cours/D1/pharmaco/premier_semestre/SYSTEME_PARASYMPATHIQUE_CRG_.pdf vue en Février 2014
- (90) <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.14.2.htmlc>
- (91) LANGDEAU J.B., BOULET L.P.
Prevalence and mechanisms of development of asthma and airway hyperresponsiveness in athletes
Revue sports medicines, Quebec City, 2001, p. 601-616
- (92) http://www.asthme-allergies.org/pdf/apropos-association/Brochure_JMA_2008.pdf
- (93) maformationofficinale.com vue en mars 2014
- (94) http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/asthme-fiches-2010.pdf vue en mars 2014
- (95) http://staps.univ-lille2.fr/fileadmin/user_upload/ressources_peda/Licence/Licence_entrainement/lut-antidop-sidney.pdf vue en mars 2014
- (96) Code de la Santé Publique, Article L3631-1 vue sur www.legifrance.gouv.fr en mars 2014
- (97) Code Mondial Antidopage vue sur http://www.wada-ama.org/rtecontent/document/code_v2009_Fr.pdf en mars 2014
- (98) Code Mondial Antidopage : liste des interdictions 2014
Journal officiel de la république française, 31 décembre 2013
- (99) <http://www.irbms.com/beta-2-agonistes>
- (100) Demande d'Autorisation d'usage à des fins Thérapeutique (AUT) vue sur www.afld.fr en avril 2014
- (101) <http://www.provincedeliege.be/sites/default/files/media/82/Traitements%20de%20l'asthme%20et%20des%20allergies%20-%20la%20frontière%20avec%20le%20dopage%20est%20étroite.pdf> vu en avril 2014

Références graphiques

(G1) PHAM VAN Linh

Thèse: Modulation de la réponse immunitaire par des agonistes de la voie de signalisation TLR/IL-1R dans le modèle de l'asthme. - 252 p.

Th. D: Sciences de la vie et de la santé : Paris : 2010

(G2) www.supagro.fr/pollen/ vue en septembre 2013

(G3) www.produit-antinuisible.com vue en septembre 2013

(G4) www.acariens.net vue en septembre 2013

(G5) www.respir.com/doc/abonne/pathologie/asthme/AsthmeAAspirine.asp vue en septembre 2013

(G6) www.htaquebec.ca/maladie_physiologie.html vue en septembre 2013

(G7) <http://tp-svt.pagesperso-orange.fr/inflammation.htm> vue en septembre 2013

(G8) www.leucemie-espoir.org/IMG/jpg/Doc_1-16.jpg vue en septembre 2013

(G9) www.junglekey.fr/wiki/definition.php?terme=Lymphocyte vue en septembre 2013

(G10) www.svt.ac-versailles.fr/spip.php?article596 vue en septembre 2013

(G11) www.isto.ucl.ac.be/safe/sang2.htm vue en septembre 2013

(G12) BENAYOUN L., PRETALONI M.

Le remodelage bronchique dans l'asthme : mécanisme et enjeux thérapeutiques
Revue Médecine Sciences, 2003, p. 319-326

(G13) BOULET L.P.

L'asthme ; notions de base, éducation, intervention
La presse de l'Université Laval, P. 25, 1997.

(G14) BOUTIN H., BOULET L-P.

L'asthme au quotidien
Edition Les Presses de l'Université Laval, Saint-Nicolas (Québec), 2005, p. 29

(G15) www.spirometrie.info/spirometrie.html vue en octobre 2013

(G16) LAVERGNE F.

Asthme

Edition Esthem, Paris, 2001, 80 p.

(G17) www.studyblue.com/notes/note/n/hypersensitivity/deck/3154489 vue en octobre 2013

(G18) <http://anne.decoaster.free.fr/immuno/dico/52rast.htm> vue en octobre 2013

(G19) www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MIA/Autres_ressources/Asthme_Adulte_226.pdf vue en novembre 2013

(G20) <http://campusport.univ-lille2.fr/physio/res/resspdf.pdf> vue en novembre 2013

(G21) www.irbms.com/wp-content/uploads/2008/06/arbre-decisionnel-asthme.pdf vue en novembre 2013

(G22) ANDERSON SD, BRANNAN J.

Methods for «indirect» challenge test including exercise, eucapnic voluntary hyperpnea, and hypertonic aerosols

Clinical reviews in allergy and immunology, 2003, p.38, p. 45

(G23) www.chups.jussieu.fr/polys/dus/dusmedecinedusport/cardiosport/asthmeinduitparlexercice/asthmeinduitparlexercice.pdf vue en janvier 2014

(G24) www.jle.com/e-docs/00/03/0E/7C/article.phtml?fichier=images.htm vue en janvier 2014

(G25) www.asthmacontroltest.com/countries/belgium04/bel_french/intro.asp vue en avril 2014

(G26) www.jle.com/e-docs/00/04/0B/C8/article.phtml?fichier=images.htm vue en mai 2014

(G27) www.sospharma.net/BABYHALER-Chambre-d-Inhalation-pour-Bebe-avec-masque-N2-p-2150-c-11_271.html vue en mai 2014

(G28) www.tevapharma.nl/servicematerialen.htm vue en mai 2014

(G29) [www.liekinfo.sk/liek-ecobec-250-µg-easi-breathe-aer-ora-200x250-µg-1-davka-\(obal-al-tlak-aplik-\)-9354-pil.aspx](http://www.liekinfo.sk/liek-ecobec-250-µg-easi-breathe-aer-ora-200x250-µg-1-davka-(obal-al-tlak-aplik-)-9354-pil.aspx) vue en mai 2014

(G30) www.mims.com/hongkong/drug/info/Symbicort%20Turbuhaler/?type=brief vue en mai 2014

(G31) http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/Concours/2012_Nancy_Antonot_Dupuis_Asthme/co/Dispositifs%20inhalation.html vue en mai 2014

(G32) <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1077161> vue en mai 2014

(G33) <http://www.ics.gencat.cat/3clics/main.php?page=GuiaPage&idGuia=487&comentaris=si> vue en mai 2014

(G34) http://www.allergietahiti.com/pages/Les_systemes_dinhalation-1010157.html vue en mai 2014

Serment de Galien

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, de respecter le secret professionnel.

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.

L'ASTHME INDUIT PAR L'EXERCICE CHEZ LE SPORTIF AMATEUR OU PROFESSIONNEL :

Facteurs de risque, diagnostic, physiopathologie, traitement, rôle du pharmacien et prévention du dopage

RÉSUMÉ :

La prévalence de l'asthme et de l'asthme induit par l'exercice dans le milieu sportif, notamment chez les athlètes endurants de haut niveau est en augmentation ces dernières années.

De nombreux facteurs contribuent à l'apparition de ces troubles, comme l'hyperventilation prolongée, en particulier avec un air froid et sec ou alors chargé en allergènes ou polluants.

La physiopathologie n'est pas encore bien connue même si plusieurs hypothèses (thermique, osmotique et inflammatoire) sont étudiées.

Il est important de bien diagnostiquer cette maladie afin de mettre en place un traitement adapté mais aussi afin d'être sûr que le sportif professionnel ne simule pas ses symptômes dans le but de se doper.

Le rôle du pharmacien, limité chez les sportifs de haut niveau, est très important chez le sportif amateur dans l'initiation du traitement mais aussi dans le suivi du patient qu'il est amené à voir régulièrement dans son officine.

EXERCISE-INDUCED ASTHMA IN AMATEUR OR PROFESSIONAL SPORTSMEN :

Risk factors , diagnosis, pathophysiology , treatment , pharmacist's role and doping prevention

SUMMARY :

The prevalence of asthma and asthma inducing by exercise in the sports word, especially in endurance elite athletes is increased in recent years.

Many factors contribute to the appearance of these disorders , such as prolonged hyperventilation, especially with a cold and dry air or filled with allergens or pollutants. The pathophysiology is not well known although several hypotheses (thermal, osmotic and inflammatory) are studied.

It is important to diagnose this disease in order to establish a suitable treatment but also to be sure that the professional athlete doesn't simulate the symptoms in order to be able to dope himself.

The pharmacist's role - limited with elite athletes - is very important with the amateur sportsman in the initiation of treatment, but also with the patient monitoring he is required to see regularly in his pharmacy.

DISCIPLINE : Pharmacie, filière officine

MOTS CLÉS : Asthme à l'effort, Bronchoconstriction à l'effort, Dopage, Diagnostic, Traitement, Physiopathologie, Rôle du pharmacien, Sport, β_2 -agonistes, Antileucotriènes, Corticoïdes inhalés