



HAL
open science

La cellule musculaire dans l'asthme et rôle du pharmacien dans la prise en charge

François Migerditichan

► **To cite this version:**

François Migerditichan. La cellule musculaire dans l'asthme et rôle du pharmacien dans la prise en charge. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02338534

HAL Id: dumas-02338534

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02338534>

Submitted on 30 Oct 2019

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.

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2018-2019

Thèse n°79

THESE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par MIGERDITICHAN, François

Né(e) le 20/05/1992 à Ajaccio

Le 18/09/2019 à Bordeaux

**La cellule musculaire dans l'asthme et rôle du
pharmacien dans la prise en charge**

Sous la direction de : Jean-Paul Lasserre

Membres du jury :

M Thomas Trian
Mme Isabelle Passagne
Mme Virginie Dias

Président
Examinatrice
Examinatrice

Remerciements

A Monsieur Jean-Paul Lasserre, mon directeur thèse,

Pour m’ avoir fait l’honneur de bien vouloir diriger cette thèse.

Je vous remercie pour vos nombreuses relectures, pour tous les conseils que vous m’avez apportés tout le long de cette thèse et pour votre accessibilité et votre gentillesse.

A Monsieur Thomas Trian, président du jury,

Pour avoir accepté de présider ce jury.

Veillez trouver ici l’expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame Isabelle Passage, membre du jury,

Pour avoir accepté d’être membre de mon jury.

Veillez trouver ici l’expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame Dias Virginie, membre du jury

Pour avoir accepté d’être membre de mon jury.

Je vous remercie pour tous les nombreux conseils que vous m’avez donnés au cours de mon stage de 6eme année ainsi que pour toute la confiance que vous m’avez apportée.

Un grand merci et je vous souhaite tout le meilleur.

A mes parents et ma grande sœur,

Merci pour tout ce que vous faites pour moi au quotidien, et pour tout l’amour que vous me donnez depuis toujours.

A ma Mina,

Qui m’a tant apporté et donné tant d’affection, «Pà sempri in mimoria mea »

A tous « mes pécheurs »,

Merci d'être là pour moi au quotidien, j'ai beaucoup de chance de vous avoir, vous êtes des amis en or.

A ma Philippine adorée,

Qui m'a encouragé lors de ces derniers mois d'écriture

A ma binôme Morgane,

Qui m'a supporté durant ces 6 années, je te souhaite le meilleur

REMERCIEMENTS	2
LISTE DES ABREVIATIONS.....	9
INTRODUCTION.....	11
I. L’asthme.....	13
I.1. Définition.....	13
I.2. L’appareil respiratoire.....	13
I.2.1. Les voies respiratoires.....	13
I.2.1.1. Supérieures.....	13
I.2.1.2. Inférieures.....	14
I.2.2. Les poumons.....	14
I.3. Epidémiologie.....	16
I.3.1. Prévalence.....	16
I.3.2. Hospitalisations.....	16
I.3.3. Mortalité.....	18
I.3.4. Coûts.....	19
II. Diagnostic et classification.....	21
II.1. Classification.....	21
II.1.1. Les recommandations.....	21
II.1.1.1. Global Initiative for Asthma (GINA).....	21
II.1.1.2. Société de pneumologie de langue française (SPLF)..	21
II.1.1.3. Haute autorité de santé (HAS).....	22
II.1.2. Les différents stades de l’asthme.....	23
II.1.2.1. Asthme intermittent.....	23
II.1.2.2. Asthme persistant léger.....	23
II.1.2.3. Asthme persistant modéré.....	23
II.1.2.4. Asthme persistant sévère.....	24
II.1.2.5. Asthme aigu grave.....	24
II.2. Diagnostic.....	25
II.2.1. Examen clinique.....	25

II.2.2. Débit d'expiration de pointe.....	25
II.2.3. L'exploration fonctionnelle respiratoire.....	26
II.2.3.1. Volumes pulmonaires.....	28
II.2.3.2. Les débits ventilatoires.....	28
II.2.4. Hyperactivité bronchique.....	29
II.2.5. Utilisation d'un bronchodilatateur.....	29
II.2.6. Imagerie.....	29
II.2.6.1. Radiographie thoracique.....	29
II.2.6.2. Scanner.....	29
III. Physiopathologie.....	30
III.1. Le mécanisme inflammatoire.....	30
III.1.2. Les cellules résidentes.....	30
III.1.2.1. Les polynucléaires éosinophiles.....	30
III.1.2.2. Les lymphocytes.....	32
III.1.2.2.1. La réponse TH2.....	32
✓ IL4	
✓ IL5	
✓ IL9	
✓ IL13	
III.1.2.2.1 La réponse TH17.....	33
✓ IL 17	
III.1.2.3. Les mastocytes.....	35
III.1.3. Autres médiateurs.....	35
III.1.3.1. Histamine.....	35
III.1.3.2. Leucotriènes.....	35
III.1.3.3. Les prostaglandines.....	35
III.1.3.4. Le monoxyde d'azote.....	36
III.2. Le bronchospasme.....	36
IV. La cellule musculaire lisse.....	37
IV.1. Organisation.....	37

IV.2. Les rôles de la cellule musculaire lisse dans l'asthme.....	39
IV.2.1. Le rôle de la cellule musculaire lisse dans l'hyperréactivité bronchique	
IV.2.1.1. Les médiateurs.....	39
✓ Histamine	
✓ Eicosanoïdes	
✓ Cytokines	
✓ Autres médiateurs	
IV.2.1.2. Les neurotransmetteurs.....	41
✓ Système cholinergique	
✓ Système adrénergique	
✓ Système non adrénergique non cholinergique (NANC)	
✓	
IV.2.2. Le rôle de la cellule musculaire lisse dans l'inflammation...	45
IV.2.2.1. Synthèse de médiateurs inflammatoires.....	45
IV.2.2.2. Interaction CML- Mastocyte.....	45
IV.2.2.3. Le récepteur activé par les protéases de type PAR2...	47
IV.2.2.3.1. Signalisation dépendante des protéines G...	47
IV.4.2.3.2. Voies impliquant les Béta-arrestines.....	48
IV.2.3. Le rôle de la cellule musculaire lisse dans le remodelage bronchique	
IV.2.3.1. Déséquilibre prolifération/apoptose.....	50
IV.2.3.2. Anomalies morphologiques et fonctionnelles de l'épithélium et du mésenchyme respiratoire.....	52
V. Prise en charge de l'asthme.....	53
V.1. Prise en charge non médicamenteuse	53
V.1.1. Tabac.....	53
V.1.2. Pratiquer une activité sportive.....	53
V.1.3. Chez soi.....	54
V.1.4. Autres facteurs irritants.....	54
V.2. Prise en charge médicamenteuse.....	56
V.2.1. Les bronchodilatateurs.....	56
V.2.1.1. Mécanisme d'action.....	56
V.2.1.2. Les bronchodilatateurs à action brève.....	56

V.2.1.3. Les bronchodilatateurs à action longue.....	58
V.2.1.4. Les effets indésirables.....	58
V.2.1.5. Les contre-indications.....	58
V.2.2. Les corticoïdes (Tableau 6).....	60
V.2.2.1. Mécanisme d'action.....	60
V.2.2.2. Les effets indésirables.....	60
V.2.2.3. Association corticoïdes et B2 adrénergiques...	60
V.2.3. Les Anticholinergiques.....	62
V.2.3.1. Mécanisme d'action.....	62
V.2.3.2. Les effets indésirables.....	62
V.2.3.3. Les contre-indications.....	62
V.2.4. Les anti-leucotriènes.....	64
V.2.4.1. Mécanisme d'action.....	64
V.2.4.2. Les effets indésirables.....	64
V.2.4.3. Contre-indications.....	64
V.2.5. Les dérivés xanthiniques.....	64
V.2.5.1. Mécanisme d'action.....	64
V.2.5.2. Les effets indésirables.....	66
V.2.5.3. Les contre-indications.....	66
V.2.6. Anti-IgE (Omalizumab, Xolair).....	66
V.2.6.1. Mécanisme d'action.....	66
V.2.6.2. Les effets indésirables.....	67
V.2.6.3. Les contre-indications.....	67
V.2.6.4. Les modalités de prescription et d'utilisation.	67
V.3. Les Systèmes d'inhalation.....	68
V.3.1. Les aérosols.....	68
V.3.1.1. Les aérosols doseurs.....	68
V.3.1.2. Autohaler.....	69
V.3.1.3. Beclojet.....	69

V.3.2. Les poudres sèches à inhaler.....	70
V.3.2.1. Diskus.....	71
V.3.2.2. Turbuhaler.....	71
V.3.2.3. Aerolizer.....	71
V.3.2.4. Breezhaler.....	71
V.3.3. Les Chambres d'inhalation.....	72
V.3.4. Les nébusilateurs.....	73
V.4. L'éducation thérapeutique.....	74
V.4.1. Genèse.....	74
V.4.2. Atouts du pharmacien.....	74
V.4.3. Les rôles du pharmacien.....	75
V.5. Les entretiens pharmaceutiques.....	76
V.5.1. Genèse.....	76
V.5.2. Lieu de l'entretien.....	77
V.5.3. A qui s'adresse cet entretien.....	77
V.5.4. Qui est habilité à conduire cet entretien.....	77
V.5.5. Mise en œuvre de l'entretien.....	79
V.5.6. Déclarations des entretiens pharmaceutiques.....	79
V.5.7. Rémunération.....	80
V.5.8. Déroulement d'un entretien pharmaceutique.....	81
V.5.9. Récapitulatif des objectifs des entretiens pharmaceutiques..	83
✓ Aide à la compréhension de la maladie et du traitement	
✓ Promouvoir le bon usage du médicament.	
✓ Apprentissage et évaluation des techniques d'inhalation	
✓ Aide à identifier et à maîtriser les facteurs déclenchants	
✓ Surveiller l'automédication et les interactions médicamenteuses	
✓ Aider à l'apprentissage de l'auto-gestion	
✓ Repérer un mauvais contrôle de l'asthme	
✓ Evaluer l'observance médicamenteuse	
CONCLUSION.....	89
SERMENT DE GALIEN.....	99

Liste des Abreviations

AAG	Asthme Aigu Grave
Ac	Anti-corps
ach	Acétylcholine
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADP	Adénosine diphosphate
AG	Acide Gras
Ag	Antigène
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ANT	Adénosine nucléotide translocation
ATP	Adénosine triphosphate
BPCO	Broncho pneumonie chronique obstructive
CepiDc	Certification électronique des causes de décès
CGRP	Calcitonin gene Related peptide
CHU	Centre universitaire Hospitalier
CML	Cellule musculaire lisse
CO ₂	Dioxyde de Carbone
CPT	Capacité Pulmonaire Totale
CRF	Corticotropin releasing hormone
CVF	Capacité vitale forcée
CVL	Capacité Vitale lente
DEP	Débit Expiratoire de pointe
EFR	Exploration Fonctionnelle Respiratoire
GINA	Global initiative for Asthma
HAS	Haute Autorité de Santé
	Hunderton Central Regional
HCRHS	High school
HFK	HydroxyFluoroAlkane
HSPT	Loi Santé Hôpital Patients Territoire
Ig	Immunoglobulines
iL	interLeukines
Inf	interféron
IRDES	Institut de recherche en documentation de l'économie de santé
ISAAC	International study of asthma and allergies
Lt	Leucotriènes
ME	Microscope Electronique
MI	Mililitre

Mm	Milimètre
MO	Microscope Optique
NADH	Nicotinamide adénine dinucléotide
NANC	Non adrénérgique Non cholinérgique
NK	Neuro-Kinine
NO	Monoxyde d'azote
O ₂	Dioxygène
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PNE	Polynucléaires Eosinophiles
Pt	Prostaglandines Retinoid related orphan
ROR-gt	receptor gamma
ROSP	Rémunération obligatoire de Santé Publique
SPLF	Société de Pneumologie de Langue française
TNF	Tumor necrosis factor
TX	Thromboxane
UNCAM	Union national des caisses d'Assurance Maladie
VEMS	Volume Expiration Maximal lors de la première seconde
VIMS	Volume Inspiration Maximal lors de la première seconde
VIP	Vasoactive intestinal peptide
VR	Volume Résiduel

Introduction

En France, la prévalence de l'asthme chez l'adulte est de 6 à 7%. On observe une augmentation significative au cours de ces dernières années. Cette pathologie, caractérisée de « courante » et considérée comme « bénigne » par le grand public, est responsable de plus d'un millier de morts et de 600 000 hospitalisations chaque année en France.

L'asthme est une maladie complexe, multifactorielle. A l'heure actuelle, la méconnaissance physiopathologique de cette maladie rend sa prise en charge plus complexe, même si trois composantes sont toujours présentes avec, cependant, une intensité variable. On retrouve ainsi comme symptômes toujours présents, l'inflammation des voies aériennes responsable d'un œdème, la modification des sécrétions bronchiques et le bronchospasme. Dans 99% des asthmes, la présence d'une hyperactivité bronchique est relevée. De plus, il a été montré que la cellule musculaire lisse bronchique a un rôle prépondérant dans le remodelage bronchique. Cette hyperplasie du muscle lisse est due à une augmentation de la biogenèse mitochondriale.

L'asthme, par sa fréquence élevée et par les coûts socio-économiques engendrés, représente un problème de santé publique majeur. Malgré une prise en charge codifiée par les recommandations internationales (GINA) et plus spécifiquement françaises (HAS (II.1.1.3. Haute autorité de santé)), le contrôle de la maladie reste insuffisant.

Au cours de ces dernières années, le métier de pharmacien d'officine ne cesse d'évoluer devant la problématique des déserts médicaux, le déficit grandissant de la sécurité sociale et la volonté des pharmaciens de mettre à profit leurs compétences dans de nouvelles missions. C'est dans ce contexte que la loi « Hôpital, Patient, Santé, Territoire » a élargi en 2009 les missions du pharmacien d'officine à l'éducation thérapeutique. Par sa disponibilité, son accessibilité et sa proximité, le pharmacien d'officine joue donc un rôle prépondérant dans la prise en charge de l'asthme. En effet, grâce aux entretiens pharmaceutiques, il est en mesure de s'assurer de la bonne compréhension de la maladie et de la bonne utilisation des médicaments indispensables pour assurer un bon contrôle de la maladie.

APPAREIL RESPIRATOIRE

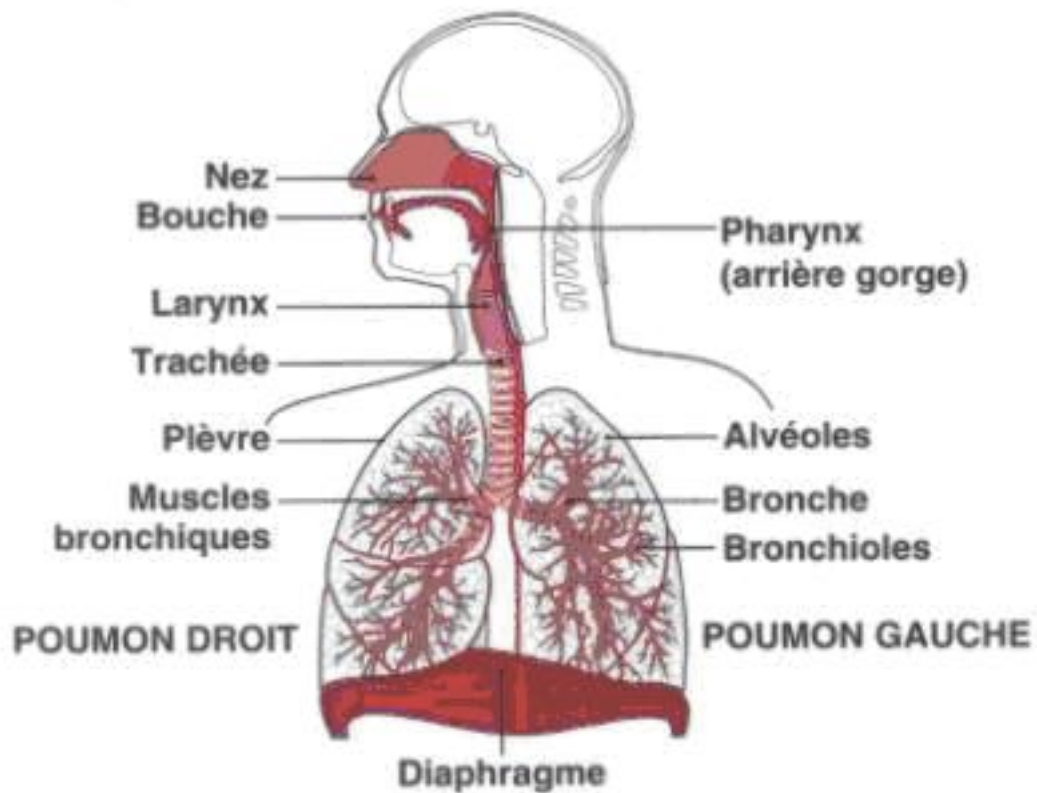


Figure 1 : Appareil Respiratoire

I. L'asthme

I.1. Définition

L'asthme est une maladie inflammatoire des voies respiratoires au niveau des bronches et des petites bronches (bronchioles) (Fig. 1). Elle se caractérise par une difficulté à respirer, un essoufflement, une oppression thoracique ainsi qu'une toux accompagnée de sifflements, plus particulièrement la nuit ou lors d'un effort. Ces événements sont associés à une obstruction bronchique qui peut être réversible spontanément ou sous l'effet d'un médicament. L'asthme est une maladie qui ne se guérit pas. Cependant, une prise en charge (médicamenteuse et non médicamenteuse) adaptée peut permettre de contrôler cette maladie et, par conséquent, améliorer la qualité de vie du patient.

I.2. L'appareil respiratoire

L'appareil respiratoire permet l'introduction de dioxygène (O_2) dans le corps et le rejet du dioxyde de carbone (CO_2). L' O_2 est indispensable au bon fonctionnement et à la survie des cellules. L'appareil respiratoire est le siège de ces échanges gazeux. Il est divisé en deux parties : les voies respiratoires et les poumons (Fig. 1).

I.2.1. Les voies respiratoires

I.2.1.1. Supérieures

Elles sont formées des fosses nasales qui s'ouvrent via les narines et aboutissent dans le pharynx. Les poils situés à l'intérieur permettent de retenir les grosses poussières. Elles sont tapissées d'une muqueuse ciliée très vascularisée. Cette dernière va permettre de réchauffer, d'humidifier et de purifier l'air inspiré. Le pharynx est au carrefour des voies aériennes et digestives. Il contient les amygdales. Le larynx, formé d'un cartilage entre lequel se trouvent les cordes vocales, est l'organe de la voix. Il permet de laisser passer l'air jusqu'à la trachée. A l'entrée du larynx, on retrouve l'épiglotte. Celle-ci ferme le passage vers le larynx au moment de la déglutition. La trachée est un conduit formé de vingt anneaux cartilagineux qui permet d'amener l'air jusqu'au niveau des bronches.

I.2.1.2. Inférieures

La trachée se divise en deux bronches (droite et gauche). Celles-ci pénètrent au niveau des poumons et se ramifient en bronches secondaires de plus en plus petites qui donnent naissance aux bronchioles. Les bronchioles ont un diamètre inférieur au millimètre. Elles aboutissent aux vésicules pulmonaires. Les vésicules pulmonaires sont formées d'alvéoles remplies d'air. Leur paroi très fine permet d'assurer un rôle important dans les échanges gazeux. A l'intérieur des poumons, ces vésicules sont compartimentées en lobules pulmonaires.

L'ensemble bronches-bronchioles-lobules pulmonaires constitue l'arbre bronchique. Il est recouvert de cils vibratiles qui permettent d'expulser les poussières à l'extérieur. De plus, il est formé de glandes qui sécrètent du mucus. Le mucus permet d'humidifier l'air, d'englober les poussières et d'éliminer les agents pathogènes. [1]

I.2.2. Les poumons

Ils sont au nombre de deux. Le poumon droit est divisé en trois lobes tandis que le gauche en deux. Ce sont des organes mous séparés par le médiastin. Ils sont entourés par une séreuse : la plèvre (Fig. 1). Elle est formée de deux feuillets : Le feuillet viscéral qui adhère au poumon et le feuillet pariétal qui tapisse la face interne de la cage thoracique. Entre ces deux feuillets, on retrouve le liquide pleural qui permet le glissement des deux plèvres.

Nombre et taux bruts d'hospitalisation pour asthme, France, 2015				
Age	Hommes		Femmes	
	Nombre de séjours	Taux/10 000	Nombre de séjours	Taux/10 000
0-1 an	8 734	110,9	4 284	56,9
2-4 ans	9 965	81,2	5 666	48,2
5-9 ans	5 249	24,7	2 971	14,6
10-14 ans	2 226	10,5	1 452	7,2
15-19 ans	733	3,6	1 195	6,1
20-34 ans	1 561	2,7	2 748	4,6
35-49 ans	1 655	2,6	2 836	4,3
50-64 ans	1 733	2,8	3 297	5,0
65 ans ou plus	1 813	3,4	4 664	6,6
Tous âges	33 669	10,5	29 113	8,5

Tableau 1 : Nombre et taux bruts d'hospitalisation pour asthme, en 2015 en France.

On remarque que la majorité des hospitalisations concerne les enfants de moins de 15 ans avec une proportion plus importante chez les garçons que chez les filles. Chez les adultes >15 ans le nombre d'hospitalisation augmente avec l'âge et cela est d'autant plus important chez les femmes.

I.3. Epidémiologie

L'asthme représente un problème de santé publique majeur puisque 300 millions de personnes sont atteintes de cette maladie dans le monde selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). La prévalence de cette maladie ne cesse d'augmenter depuis cinquante ans, surtout dans les régions qui s'urbanisent et adoptent un mode de vie à l'occidentale. Ceci peut être expliqué par l'augmentation des manifestations atopiques, par l'obésité et par la pollution (intérieure et atmosphérique). De plus, l'asthme est responsable de 250 000 décès par an dans le monde.

En France, la surveillance épidémiologique est basée sur des enquêtes déclaratives qui sont réalisées par un réseau de partenaires qui définissent les indicateurs de surveillance puis analysent et interprètent les résultats.

I.3.1. Prévalence

Les premières données sur la prévalence de l'asthme proviennent de deux grandes études menées dans les années 90. La première ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood in France) a été menée chez les enfants tandis que la deuxième ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) a été menée sur des adultes. Tout âge confondu, la prévalence était de 2-3% au début des années 90 alors qu'en 1998, la prévalence était de 5,7%. [2][3][4] Depuis, plusieurs enquêtes ont été menées au sein de la population incluant des questions sur l'asthme. La dernière étude réalisée date de 2006 à partir de l'Enquête Santé et protection de l'IRDES (Institut de recherche et documentation en économie de la santé). Cette étude montre une prévalence, tout âge confondu, de 6,7%. Il y a donc une augmentation de cette prévalence. [5][6]

I.3.2. Hospitalisations

Une prise en charge adaptée permettrait d'éviter la plupart des hospitalisations liées à l'asthme. Celles-ci sont liées à des exacerbations dues à un traitement inadapté. Le PMSI (programme de médicalisation des systèmes d'information) permet la surveillance des hospitalisations liées à l'asthme. En 2015, on enregistre 62782 hospitalisations pour l'asthme

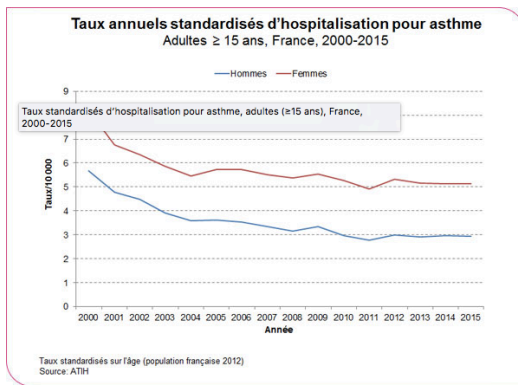


Figure 2 : Diagramme représentant le taux annuel standardisés d'hospitalisation chez les adultes de plus de 15 ans pour asthme en France entre 2000 et 2015

On remarque que le nombre d'hospitalisation a diminué entre 2000 et 2015 aussi bien chez les hommes que chez les femmes. Cette diminution suit la même courbe avec un taux plus important chez les femmes.

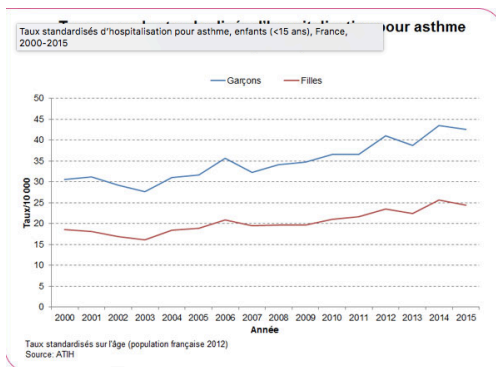


Figure 3 : Diagramme représentant le taux annuel standardisés d'hospitalisation chez les enfants de moins de 15ans pour asthme en France entre 2000 et 2015.

On remarque que le nombre d'hospitalisation a augmenté aussi bien chez les garçons que chez les filles avec une augmentation plus importante chez les garçons.

Age	Hommes		Femmes	
	Nombre	Taux /100 000	Nombre	Taux /100 000
0-14 ans	6	0,1	4	0,1
15-24 ans	7	0,2	4	0,1
25-44 ans	18	0,2	16	0,2
45-64 ans	67	0,8	60	0,7
65-84 ans	99	2,2	194	3,5
85 ans ou plus	84	14,2	292	21,9
Tous âges	281	0,9	570	1,7

Tableau 2 : Mortalité par asthme, nombres et taux brut de décès en France en 2014

On remarque ainsi que le nombre de décès augmente considérablement avec l'âge.

De plus, si la répartition homme/femme est identique avant 65 ans la proportion de décès est bien plus importante chez les femmes après cet âge de 65 ans.

en France métropolitaine. Deux tiers de ces hospitalisations concernent les enfants de moins de 15 ans (Tableau 1). [7]

Sur cette même période, chez l'adulte, le taux annuel d'hospitalisation pour l'asthme a diminué avec une proportion plus importante chez les femmes comparée aux hommes (Fig. 2). Toujours sur cette même période, le taux d'hospitalisation chez les enfants de moins de 15 a augmenté avec une proportion plus importante chez les garçons que chez les filles (Fig. 3). La durée moyenne des séjours d'hospitalisation est d'environ trois jours. Cette durée est hétérogène selon les âges. Elle est d'environ 2,5 jours chez les enfants de moins de 1 an, de 1,5 jours chez les 5-9ans, et de 6,7 jours chez les personnes de 65 ans ou plus. [8][9]

I.3.3. Mortalité

Le CEPIDC (centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'Inserm) étudie les causes médicales des certificats de décès. Cela va permettre la surveillance de la mortalité due à l'asthme. Cette surveillance prend aussi bien en compte la mortalité par asthme, c'est-à-dire celle où l'asthme est la principale cause du décès, que la mortalité liée à l'asthme, c'est-à-dire que l'asthme est une cause parmi d'autres dans le décès. Sur l'année 2014 en France métropolitaine, on recense 851 décès. Cela représente un taux de mortalité par asthme de 1,3 pour 100000 habitants (Tableau 2). On remarque ainsi que le nombre de décès augmente considérablement avec l'âge : 10 entre 0 et 10 ans contre 669 après 65 ans (Tableau 2). De plus, il est intéressant de noter que si la répartition homme/femme est identique avant 65 ans la proportion de décès est bien plus importante chez les femmes après cet âge de 65 ans (Tableau 2).

Entre 2000 et 2014, les taux annuels standardisés de mortalité par asthme ont diminué chez l'homme (3,4/100000 à 1,1/100000) et chez la femme (3,1/100000 à 1,4/100000). Cela s'explique par un meilleur diagnostic de la maladie, une meilleure prise en charge médicamenteuse avec un meilleur suivi des traitements. [10] [11]

I.3.4. Coûts

En France, l'asthme est une maladie qui touche 3,5 millions de personnes. Son coût annuel est estimé à 1,5 milliard d'euros. Les principaux déterminants de ce coût sont le contrôle et la sévérité de la maladie. En effet, l'hospitalisation est responsable de plus de la moitié des coûts, et seulement 10% des patients sont responsables à eux seuls de 50% des coûts.

La réalisation du modèle médico-économique de Markov à partir des données de la littérature a permis de déterminer le coût moyen annuel de la maladie :

- 298 euros pour un asthme contrôlé,
- 1052 euros pour un patient ayant eu au moins une crise dans l'année,
- 3811 euros pour un patient ayant eu au moins une hospitalisation dans l'année.

Il est donc important de remarquer qu'une bonne observance du traitement permet de réduire fortement les coûts liés à l'asthme. Ceci montre l'importance de l'éducation thérapeutique pour avoir un asthme contrôlé afin d'éviter le passage aux urgences et les hospitalisations. [12]

	STADE I intermittent	STADE II persistant léger	STADE III persistant modéré	STADE IV persistant sévère
SYMPTÔMES	<ul style="list-style-type: none"> • symptômes présents moins d'une fois par semaine • exacerbations brèves • symptômes nocturnes pas plus de 2 fois par mois 	<ul style="list-style-type: none"> • symptômes présents plus d'une fois par semaine mais moins d'1 fois par jour • exacerbations pouvant affecter les activités et le sommeil • symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois 	<ul style="list-style-type: none"> • symptômes présents quotidiennement • exacerbations pouvant affecter les activités et le sommeil • symptômes nocturnes présents plus d'une fois par semaine • utilisation quotidienne de β_2 agoniste de courte durée d'action 	<ul style="list-style-type: none"> • symptômes présents quotidiennement • exacerbations fréquentes • symptômes nocturnes fréquents • limitation des activités physiques
SPIROMÉTRIE	<ul style="list-style-type: none"> • DEP ou VEMS $\geq 80\%$ de la valeur prédite • variabilité du DEP ou VEMS $< 20\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> • DEP ou VEMS $\geq 80\%$ de la valeur prédite • variabilité du DEP ou VEMS 20-30% 	<ul style="list-style-type: none"> • DEP ou VEMS 60-80% de la valeur prédite • variabilité du DEP ou VEMS $> 30\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> • DEP ou VEMS $\leq 60\%$ de la valeur prédite • variabilité du DEP ou VEMS $> 30\%$

Tableau 3 : Différents stades de l'asthme selon la classification GINA

Il existe 4 stades d'asthmes fonction classés selon différents critères : les symptômes diurnes, la limitation des activités, la fréquence des symptômes nocturnes et des réveils, la nécessité d'utiliser des B2 mimétiques de courte durée d'action, la fonction respiratoire la présence ou non d'exacerbations.

II. Diagnostic et classification

II.1. Classification

II.1.1. Les recommandations

II.1.1.1. Global Initiative for Asthma (GINA)

Le GINA « Global Initiative for Asthma » a été fondé en 1993. Ce programme regroupant des professionnels de santé, les personnels de soins et les pouvoirs publics a pour objectif de diminuer la prévalence, l'incidence, la mortalité et la morbidité liés à l'asthme. D'après les dernières recommandations parues en 2016, le niveau de contrôle est évalué selon les symptômes ressentis au cours des quatre dernières semaines. Les critères sont les suivants :

- La fréquence des symptômes diurnes (> 2 fois par semaine),
- Limitation des activités,
- La fréquence des symptômes nocturnes et des réveils,
- La nécessité d'utiliser des B2 mimétiques de courte durée d'action,
- La fonction respiratoire (évaluée à partir du DEP (II.2.2. Débit d'expiration de pointe) ou de la VEMS (II.2.3.1. Volumes pulmonaires)),
- La présence ou non d'exacerbations.

Ces critères sont évalués par un questionnaire et les résultats ainsi obtenus permettent une classification selon trois niveaux de contrôle possible : (i) soit cet asthme peut être contrôlé, (ii) soit il est partiellement contrôlé si un ou deux items sont positifs, (iii) soit il est non contrôlé si trois ou quatre des items sont positifs (Tableau3). Il est capital de définir le niveau de contrôle, car ce résultat va conditionner la stratégie thérapeutique à tenir. [13]

II.1.1.2. Société de pneumologie de langue française (SPLF)

La société de pneumologie de langue française a pour objectif et mission d'étudier les maladies respiratoires. En effet, la SPLF intervient à plusieurs niveaux tels que la formation et le perfectionnement des pneumologues, la promotion de la recherche, mais aussi la mise en œuvre de programme de lutte contre l'asthme ou encore la sensibilisation, la prévention et le dépistage de cette maladie.

L'objectif de ses recommandations est de proposer des stratégies de suivi basées sur le niveau de contrôle de la maladie selon trois niveaux de contrôle (Contrôlé, partiellement

contrôlé et non contrôlé). Ces recommandations permettent aussi de définir les critères de suivi que sont les symptômes diurnes et nocturnes, la limitation des activités, les recours à des médicaments et les exacerbations. Elles harmonisent les pratiques professionnelles et diminuent la morbidité liée à l'asthme. Enfin, elles permettent d'adopter la stratégie thérapeutique en fonction du contrôle. [14]

II.1.1.3. Haute autorité de santé (HAS)

La haute autorité de santé (HAS) est une autorité publique indépendante à caractère scientifique et but non lucratif. Elle a été créée par la loi du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie. Elle a pour principales missions :

- Evaluer, d'un point de vue médico-économique, les produits, actes, prestations et technologies de santé en vue de leur admission au remboursement,
- Promouvoir les recommandations de bonnes pratiques (clinique, santé publique, utilisation des produits, stratégie de prise en charge...) aux professionnels de santé et aux patients,
- Certifier les établissements de santé,
- Veiller à la qualité de l'information médicale diffusée,
- Informer les professionnels de santé et le grand public.

La Has a établi des recommandations pour le suivi des patients asthmatiques. Elle définit le contrôle de l'asthme à partir d'une appréciation individuelle de la maladie sur plusieurs semaines. Le suivi thérapeutique et la prise en charge médicamenteuse découlent de ce niveau de contrôle. L'évaluation est faite à partir de plusieurs critères :

- Présence de symptômes diurnes,
- Présence de symptômes nocturnes,
- Limitation des activités,
- Besoin d'un traitement de secours,
- Evaluation de la fonction pulmonaire a parti du DEP (II.2.2. Débit d'expiration de pointe),
- Présence d'exacerbations,
- Absentéisme professionnel ou scolaire.

Ces critères permettent une classification selon trois niveaux : (i) un niveau considéré inacceptable si un ou plusieurs critères ne sont pas respectés, (ii) un niveau acceptable lorsque tous les critères sont satisfaits, et (iii) un niveau optimal si stricte normalité des critères de contrôle. On remarque que la présence d'un seul critère de gravité permet de placer un patient dans un niveau de contrôle inacceptable. A la différence des deux autres classifications vues précédemment, celle-ci n'est utilisable qu'avant traitement et doit être réévaluée tous les 3 à 6 mois. Après chaque réévaluation, selon la maîtrise de la maladie, il est possible d'envisager une réduction par palier. *A contrario*, il faut augmenter de palier si la maladie n'est pas suffisamment contrôlée. [15]

II.1.2. Les différents stades de l'asthme

Selon la dernière classification du GINA, l'asthme peut être classé selon quatre stades distincts : (i) Le stade 1 correspond à l'asthme intermittent, (ii) le stade 2 est un asthme persistant mais léger alors que (iii) le stade 3 est aussi un asthme persistant mais modéré. Enfin, (iv) le stade 4 correspond à de l'asthme persistant sévère (Tableau 3).

II.1.2.1. Asthme intermittent

Ce type d'asthme est caractérisé par moins d'une crise par semaine avec moins de deux épisodes nocturnes par mois. Entre les crises, la fonction respiratoire est tout à fait normale et le patient ne présente aucun symptôme. Le VEMS (II.2.3.1. Volumes pulmonaires) est normal.

II.1.2.2. Asthme persistant léger

Il est caractérisé par plus d'une crise par semaine, mais moins d'une crise par jour avec plus de deux épisodes nocturnes par mois. Les crises peuvent limiter l'activité du patient. Le VEMS (II.2.3.1. Volumes pulmonaires) est supérieur à 80% de la valeur théorique.

II.1.2.3. Asthme persistant modéré

Il est caractérisé par des crises et des symptômes quotidiens avec plus d'un symptôme nocturne par semaine. L'activité et le sommeil du patient sont limités. Le patient utilise

quotidiennement des B2 adrénergiques de courte durée d'action. Le VEMS (II.2.3.1. Volumes pulmonaires) se situe entre 60 et 80% de la valeur théorique.

II.1.2.4. Asthme persistant sévère

Ce type d'asthme correspond au stade le plus avancé de la maladie. Il est caractérisé par des symptômes et crises quotidiennes. Les exacerbations et les symptômes nocturnes sont fréquents. L'activité physique et le sommeil du patient sont fortement dégradés. Le VEMS (II.2.3.1. Volumes pulmonaires) est inférieur à 60% de la valeur théorique.

II.1.2.5. Asthme aigu grave

Il constitue la principale complication de l'asthme. Il engage le pronostic vital du patient et peut conduire à un arrêt ventilatoire. Il est caractérisé par une détresse respiratoire aiguë sous deux formes cliniques :

- Exacerbations sévères et particulièrement importantes et inhabituelles,
- Gravité immédiate d'un symptôme (bronchospasme).

Tout patient asthmatique est susceptible un jour ou l'autre d'avoir cette complication. Cela est d'autant plus vrai chez les patients atteints d'asthme non contrôlé, sévère ou ancien.

Le diagnostic doit être posé devant une symptomatologie critique :

- Trouble de la vigilance,
- Difficulté à parler, tousser et s'alimenter,
- Orthopnée (difficulté respiratoire en position couchée),
- Cyanose,
- Sueur,
- Silence auscultatoire,
- Fréquence cardiaque > 110 battements/min,
- Polypnée (fréquence respiratoire) > 30 battements/min.

Le débit de pointe est inférieur à 30% de la valeur théorique. Cependant, il est généralement difficile d'effectuer la mesure. C'est une urgence médicale qui nécessite des soins à l'hôpital, l'utilisation d'agoniste B2 adrénergique est ici inefficace.

On recense une diminution de la mortalité due à l'asthme aigu grave depuis les années 2000. Ceci s'explique par l'utilisation de plus en plus fréquente des corticoïdes inhalés dans le traitement de fond de la maladie.

II.2. Diagnostic

Le diagnostic de l'asthme reste compliqué du fait des nombreuses étiologies possibles de la maladie.

II.2.1. Examen clinique

Le diagnostic de l'asthme est avancé devant des signes cliniques d'origines bronchiques. Les principaux symptômes sont une toux à prédominance nocturne, des épisodes de gênes respiratoires associés à des sifflements, des expectorations ainsi qu'une oppression thoracique. Généralement, l'examen clinique chez le patient asthmatique est normal. Néanmoins, il peut être retrouvé un râle sibilant à l'auscultation des poumons. Celui-ci peut être absent ou présent seulement avec une expiration forcée. Pour ces raisons, le diagnostic de l'asthme reste délicat et difficile. Cependant, lors de l'examen clinique et surtout lors de l'investigation par le médecin, certains critères doivent permettre de l'orienter vers l'asthme [16] :

- Les antécédents familiaux font partis du diagnostic médical et complètent l'anamnèse,
- L'apparition des crises après un effort physique ou une exposition à un allergène (pollens, pollution etc...) sont aussi des signes de cette maladie,
- La présence des symptômes principalement la nuit,
- Il existe aussi d'autres manifestations telles que l'eczéma atopique ou la rhinite allergique.

II.2.2. Débit d'expiration de pointe

Le débit d'expiration de pointe (DEP) permet de mettre en évidence la présence ou non d'une obstruction bronchique. Pour cela, le résultat obtenu est comparé à une valeur théorique dite de référence prise pour une personne de même âge, même sexe, même taille. La mesure est faite à partir d'un débitmètre de pointe. C'est un petit instrument qui permet d'évaluer à tout moment ses capacités respiratoires. [17] C'est l'outil indispensable afin de repérer le début d'une crise ou pour suivre l'efficacité de son traitement. Le débitmètre de pointe est disponible

en pharmacie, remboursé par l'assurance maladie à hauteur de l'achat d'un appareil tous les trois ans. Celui-ci est délivré suite à la prescription par un pneumologue. En ce qui concerne le bon usage de l'appareil, quelques règles sont à respecter :

- Se tenir en position debout ou assise avec un buste droit,
- Placer le curseur à zéro,
- Tenir l'appareil sans gêner le curseur ni les sorties d'air,
- Inspirer au maximum,
- Placer l'embout dans la bouche,
- Expirer le plus fort et le plus vite possible,
- Répéter l'opération au moins 3 fois et noter le meilleur chiffre. [18]

L'asthme se caractérise par une grande variabilité du calibre bronchique pour une même personne. Cela se ressent sur la valeur du DEP. Il peut y avoir une variation de 20% entre le matin et le soir. Il est donc important de réaliser les mesures tous les jours à la même heure. L'amélioration du DEP après la prise d'un B2 adrénergique à courte durée d'action témoigne du caractère réversible de l'obstruction bronchique. Comme vu précédemment, cela est un facteur de diagnostic de l'asthme.

II.2.3. L'exploration fonctionnelle respiratoire

Lors de la respiration, nous inspirons et expirons grâce à nos poumons. Les volumes respiratoires (inspiration et expiration) peuvent être mesurés au repos grâce à ce que l'on appelle l'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR). L'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) est donc indispensable pour affirmer ou infirmer le diagnostic de l'asthme et apprécier sa sévérité. Rien ne remplace l'exploration fonctionnelle respiratoire. Elle va permettre d'évaluer l'obstruction bronchique afin de déterminer la nature du trouble ventilatoire : obstructif, restrictif ou mixte. C'est un examen considéré comme un acte professionnel qui est réalisé par un pneumologue. Il est réalisé régulièrement en dehors de toute crise afin de suivre la maladie. Il est recommandé de ne pas fumer dans les 4 heures qui précèdent le rendez-vous. L'EFR permet donc d'apprécier les capacités des poumons en termes de ventilation via les débits et volumes pulmonaires ainsi que l'efficacité de la respiration via le taux d'oxygène et de gaz carbonique dans le sang. [17]

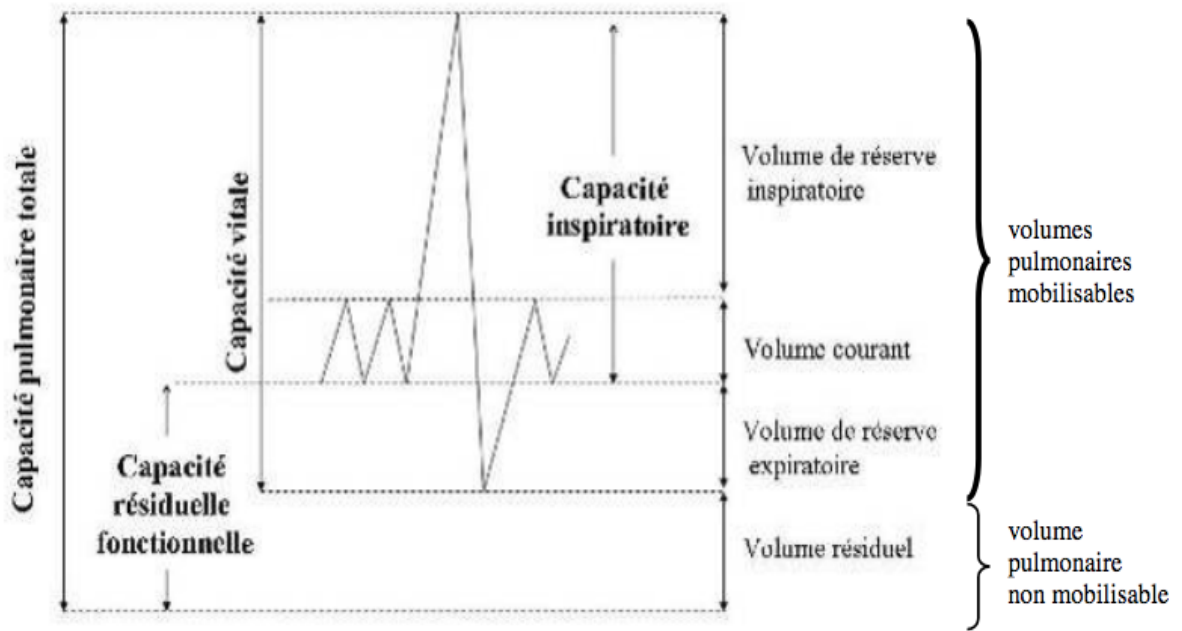


Figure 4 : Volumes et capacités pulmonaires.

II.2.3.1. Volumes pulmonaires

La spirométrie explore les volumes pulmonaires mobilisables, c'est-à-dire (Fig. 4) :

- VEMS : Volume expiration maximale lors de la première seconde,
- VIMS : Volume inspiration maximale lors de la première seconde,
- CPT : Capacité pulmonaire totale,
- CVF : Capacité vitale forcée,
- CVL : Capacité vitale lente.

La pléthysmographie et les techniques utilisant un gaz inhalé dilué (Hélium) permettent la mesure du volume pulmonaire non mobilisable. [19] Cela correspond au volume résiduel celui qui reste dans les poumons après l'expiration. De plus, grâce à ces méthodes, la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) peut aussi être mesurée. Enfin, l'addition du VR (volume résiduel) et de la CRF donne la capacité pulmonaire totale (CPT) (Fig. 4).

II.2.3.2. Les débits ventilatoires

La spirométrie dynamique permet de mesurer, comme vu précédemment, plusieurs paramètres qui sont : la VEMS, VIMS, CVF mais aussi les débits inspiratoires et expiratoires maximaux. Ces derniers sont mesurés à 25%, 50% et 75% de la capacité vitale. L'indice de Tiffeneau correspond au rapport VEMS/CV. Il permet de différencier la nature du trouble ventilatoire :

- Si le rapport est inférieur à 0,7 : le trouble ventilatoire est obstructif. On se réfère alors à la valeur du VEMS pour évaluer la sévérité du syndrome obstructif,
- Si le rapport est supérieur à 0,7 : il n'existe pas de syndrome obstructif.

Dans le cas d'un syndrome obstructif, le débit est diminué car la quantité d'air qui sort des bronches est ralentie. [19]

II.2.4. Hyperactivité bronchique

Devant une exploration fonctionnelle respiratoire normale avec une suspicion clinique d'un asthme, un test à la méthacholine peut être réalisé pour confirmer ou infirmer cette suspicion. La méthacholine est une substance irritante, broncho-constrictrice qui va entraîner une hyperactivité bronchique chez le patient asthmatique alors qu'elle sera asymptomatique chez le patient sain. Si après inhalation de la méthacholine, une chute de plus de 15% des débits respiratoires est observée, alors l'examen est en faveur du diagnostic de l'asthme.

II.2.5. Utilisation d'un bronchodilatateur

Si après inhalation d'un bronchodilatateur à courte durée d'action (Ventoline), une amélioration de 15 à 20% du VEMS est observée, alors l'examen est en faveur du diagnostic de l'asthme.

II.2.6. Imagerie

II.2.6.1. Radiographie thoracique

Selon les dernières recommandations, la radiographie thoracique est indiquée dans le diagnostic initial de l'asthme. Lors de la crise, un épaississement des bronches ou une distension pulmonaire est observé. Si on n'est pas en période de crise ou si la maladie est contrôlée, la radiographie est parfaitement normale.

II.2.6.2. Scanner

Cet examen est indiqué si une anomalie est décelée lors de la radiographie. Il est donc complémentaire de la radiographie. En effet, le scanner peut permettre d'affirmer le diagnostic. De plus, selon les dernières recommandations, il est particulièrement utile chez les patients qui présentent un asthme non contrôlé malgré la prise de corticoïdes inhalés.

III. Physiopathologie

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

L’asthme est une maladie complexe, multifactorielle. A l’heure actuelle, la méconnaissance physiopathologique de cette maladie rend sa prise en charge plus complexe, même si trois composantes sont toujours présentes avec, cependant, une intensité variable. En effet, l’inflammation des voies aériennes responsable d’un œdème, la modification des sécrétions bronchiques et le bronchospasme sont des symptômes toujours présents. De plus, dans 99% des asthmes, la présence d’une hyperactivité bronchique est relevée. [20]

III.1. Le mécanisme inflammatoire

Plusieurs médiateurs inflammatoires sont impliqués dans l’asthme. [21]

III.1.2. Les cellules résidentes

III.1.2.1. Les polynucléaires éosinophiles

Les polynucléaires éosinophiles (PNE) se trouvent dans la muqueuse bronchique et dans la région intra-épithéliale bronchique. La présence des PNE est corrélée à la sévérité de la maladie. Ces derniers synthétisent des médiateurs et des protéines pro-inflammatoires nocifs pour l’épithélium bronchique. Parmi ces médiateurs, l’INF alpha, le THF bêta, le GM-CSF, sont responsables d’une bronchoconstriction et d’une augmentation de la perméabilité vasculaire à l’origine de l’œdème. De plus, les PNE jouent un rôle prépondérant dans le processus de la réaction allergique. [22]

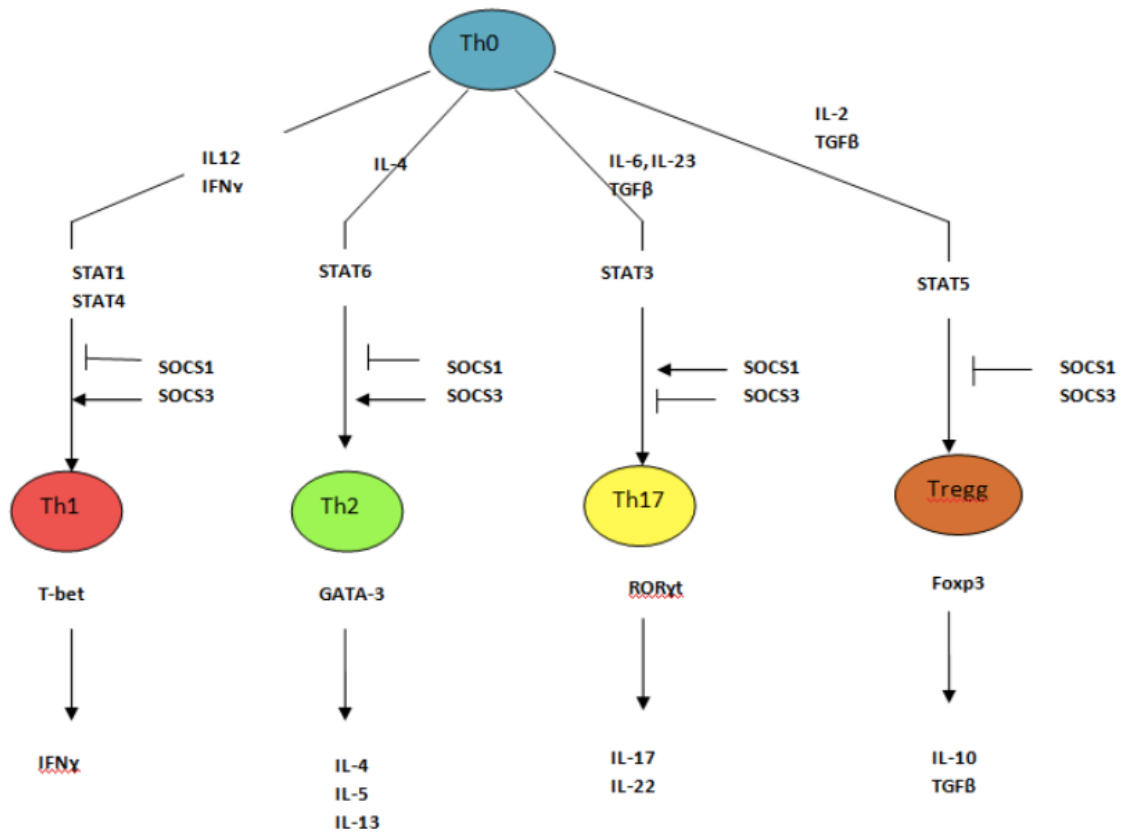


Figure 5 : Différenciation des lymphocytes T

A partir du lymphocyte non polarisé Th0 et sous l'influence de l'IL12 on obtient un lymphocyte TH1 qui a pour principale cytokine l'IFN γ .

A partir du Th0 et sous l'influence de l'IL4, on obtient un lymphocyte TH2 qui synthétise l'IL4, l'IL5 et IL13 qui sont responsables et surexprimés dans les maladies atopiques comme l'asthme.

L'IL23, IL6, TGF β sont responsables de la différenciation du TH0 en TH17 qui synthétise l'IL17 et IL22 prépondérantes dans l'inflammation.

Les lymphocytes Treg jouent un rôle dans le maintien de la tolérance immunitaire

III.1.2.2. Les lymphocytes

Les lymphocytes sont présents en quantité bien plus importante chez les patients asthmatiques par rapport aux patients sains. Les lymphocytes T4 (LT4) synthétisent le GM-CSF. C'est un facteur de croissance qui attire et prolonge la durée de vie des PNE. Dans l'asthme, plusieurs cytokines sont impliquées dans la physiopathologie. Le rôle de l'interleukine (IL) 1, IL6 et le TNF alpha dans l'inflammation a déjà été démontré.

Par conséquent, on les retrouve dans la physiopathologie de l'asthme.

Les cellules TH2 synthétisent les IL4, IL5, IL9 et IL13. Dans l'asthme, il a été démontré que la réponse TH2 était amplifiée (Fig. 5).

Les cellules TH17 synthétisent l'IL17 et l'IL22. Dans l'asthme, il a été démontré que la réponse TH17 était amplifiée (Fig. 5). [22] [23]

III.1.2.2.1.La réponse TH2

✓ IL4

Cette cytokine joue un rôle prépondérant dans la différenciation des TH0 en TH2 (Fig. 5). De plus, elle est impliquée dans le phénomène de sensibilisation aux allergènes. Elle est aussi indispensable à la transformation des cellules B responsables de la synthèse des IgE à partir des IgB. Chez le patient asthmatique, on a une surexpression de l'IL4.

✓ IL5

Cette cytokine joue un rôle indirect dans l'inflammation. Elle participe à la différenciation des cellules précurseurs de la moelle et prolonge la durée de vie des PNE. Chez le patient asthmatique, il a été montré qu'il existait une corrélation directe et significative entre la concentration en IL5 et la fréquence annuelle des exacerbations. C'est pourquoi, l'IL5 est utilisée comme biomarqueur dans la prédiction des exacerbations.

✓ IL9

L'IL9 provoque l'inflammation indirecte par les PNE en favorisant leur différenciation. De plus, elle augmente la production des cytokines TH2, entraîne une hypersécrétion de mucus et une hyperactivité des voies aériennes.

✓ IL13

Comme l'IL4, l'IL13 stimule la production des IgE par les lymphocytes B. De plus, elle active les macrophages et monocytes. Et augmente la sécrétion de mucus. Des biopsies sur des souris présentant un asthme sévère ont révélé une augmentation importante de l'ARNm qui code pour l'IL13.

III.1.2.2.2. La réponse TH17

✓ IL 17

Cette cytokine est synthétisée par les cellules TH17 produites à partir des cellules TH0 sous l'influence de l'IL23 (Fig. 5). IL23 est synthétisée par les cellules dendritiques et les macrophages en réponse à une stimulation des récepteurs induite par une bactérie. IL23 est en fait un promoteur de la production de l'IL17. IL17 joue un rôle prépondérant dans les maladies inflammatoires. Elle est régulée par le facteur de transformation ROR-gt.

Dans l'asthme, l'IL17 est impliquée dans le processus inflammatoire médié par les neutrophiles avec la libération de chémokines (CXCL1, CXCL6 et CXCL8). Ces dernières sont retrouvées au niveau de l'épithélium bronchique et dans les cellules musculaires lisses.

De plus, dans les exacerbations des patients asthmatiques sévères, on retrouve une surexpression de l'IL17. Cela a été démontré par la mise en évidence d'une augmentation de l'expression de l'ARNM qui code pour l'IL17. [23]

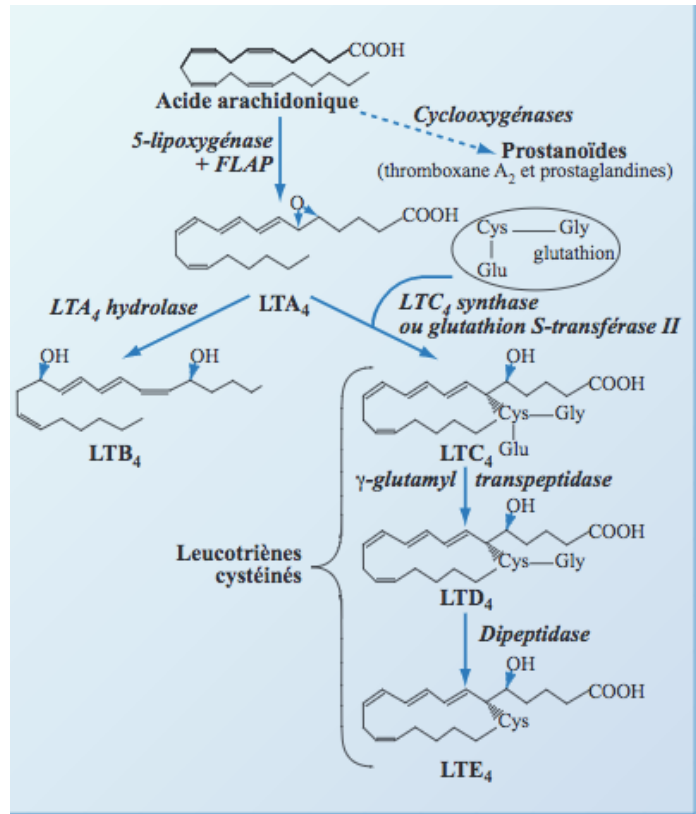


Figure 6 : Synthèse des leucotriènes

A partir de l'acide arachidonique et sous l'influence de diverses enzymes, on obtient deux types de leucotriènes. Les LTB₄ qui sont pro-inflammatoires et les LTC₄, LTD₄ et LTE₄ qui ont un pouvoir bronchoconstricteur puissant.

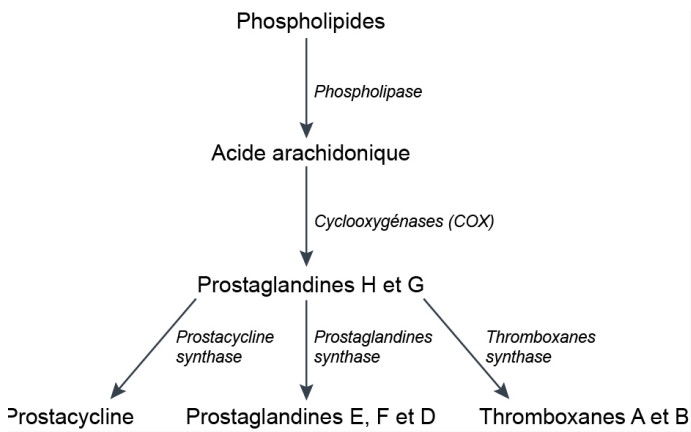


Figure 7 : Synthèse des Prostaglandines

A partir de l'acide arachidonique et sous l'influence des cyclo-oxygénases on obtient les prostaglandines H et G. Ce sont des précurseurs par l'intermédiaire d'enzymes de la prostacycline, des prostaglandines E,F et D et des thromboxanes A et B.

III.1.2.3. Les mastocytes

Ce sont des cellules tissulaires qui jouent un rôle prépondérant dans la réponse aigüe de l'asthme. Elles sont présentes tout le long de l'arbre respiratoire et peuvent être actives de plusieurs manières, notamment par la fixation d'IgE ou par la stimulation de récepteurs du complément par exemple. Leur activation est suivie d'une dégranulation qui libère quatre types de médiateurs dont l'histamine, la prostaglandine D₂, des interleukines et le TNF alpha. [22]

III.1.3. Autres médiateurs

III.1.3.1. Histamine

L'histamine induit une bronchoconstriction responsable de la crise d'asthme. C'est la première étape de la réponse inflammatoire. Elle est synthétisée et libérée lors de la dégranulation des mastocytes.

III.1.3.2. Leucotriènes

Les leucotriènes (LT) sont synthétisés à partir de l'acide arachidonique. Il existe deux types de LT produits soit par les LTB₄ avec des effets clairement définis sur le processus inflammatoire, soit par les LTC₄, LTD₄, LTE₄ qui sont les leucotriènes cystéinés (Fig.6). Ces leucotriènes peptidiques ont un pouvoir bronchoconstricteur ainsi qu'un fort pouvoir spasmogène au niveau de la cellule musculaire lisse. De plus, au niveau moléculaire, il a été démontré que l'effet bronchoconstricteur des LT est 1000 fois plus important que celui de l'histamine. [24]

III.1.3.3. Les prostaglandines

Les prostaglandines sont synthétisées à partir de la voie de la cyclo-oxygénase (Fig.7). La principale prostaglandine intervenant dans le processus inflammatoire de l'asthme est la PGD₂. Elle est bronchoconstrictrice et potentialise la libération de l'histamine.

III.1.3.4. Le monoxyde d'azote

Le monoxyde d'azote est broncho et vasodilatateur. Il entraîne une diminution de la libération d'acétylcholine. D'autre part, la proportion de NO dans l'air exhalé des patients asthmatiques est bien plus importante comparée à celle de patients sains.

III.2. Le bronchospasme

Au niveau de l'arbre bronchique [25], plusieurs systèmes d'innervation sont présents :

(i) Le système cholinergique est responsable d'une bronchoconstriction consécutivement à la synthèse d'acétylcholine. Une hyperactivité de ce système est présente chez les patients asthmatiques (ii) Le système adrénérgique est responsable d'une bronchodilatation suite à la synthèse des catécholamines. Ces catécholamines sont produites par les glandes surrénales et se fixent sur les récepteurs B2 adrénérgiques présents au niveau des bronches. Ce système explique l'utilisation d'agoniste B2 adrénérgique pour le traitement de l'asthme, (iii) Le troisième système présent au niveau de l'arbre bronchique est un système inhibiteur non cholinergique et non adrénérgique. Les fibres de ce troisième système se distribuent dans la paroi bronchique. Il est stimulé par l'agression de l'épithélium respiratoire qui entraîne la sécrétion de neuropeptides parmi lesquels la substance P et la neurokinine A (NK-A). Ces neuropeptides ont une puissante activité pro-inflammatoire et bronchoconstrictrice. [26]

IV. La cellule musculaire lisse

IV.1. Organisation

La cellule musculaire lisse (CML) occupe un rôle prépondérant dans la physiopathologie de l'asthme. Ce rôle lui donne une place particulière comme cible privilégiée dans les nouvelles thérapies innovantes. La CML intervient à différents niveaux :

- effecteur principal de la contraction et de la réactivité bronchique,
- rôle prépondérant dans le phénomène d'inflammation et de remodelage bronchique via la synthèse de nombreux médiateurs.

Au niveau de l'embryogenèse, le muscle lisse bronchique apparaît dès le 55^{ème} jour de gestation. Il se présente sous forme de bandes musculaires déjà très visibles et bien constituées au niveau des voies aériennes proximales. *A contrario*, cette organisation est plus éparse au niveau des bronches distales.

Dès la naissance, le muscle lisse bronchique est mature. On le retrouve tout le long de l'arbre trachéo-bronchique allant de la trachée jusqu'aux bronchioles. Au niveau de la trachée, le muscle lisse s'organise en faisceaux transversaux à la partie postérieure. A mesure des subdivisions bronchiques, le diamètre diminue. Par conséquent, le muscle lisse bronchique occupe de plus en plus de place et devient prépondérant par rapport aux autres structures. Les faisceaux sont alors organisés sous forme d'hélices.

D'un point de vue histologique, les cellules musculaires lisses présentent une forme allongée organisées parallèlement les unes aux autres. Cela donne une organisation en faisceau.

La CML présente un noyau unique et central autour duquel s'appose divers organites intracellulaires comme les mitochondries, lysosomes, appareil de golgi, réticulum sarcoplasmique.

Comme vu précédemment, la CML bronchique possède une activité contractile, ce qui explique la présence dans le cytosol de trois types de filaments : (i) des filaments fins de 4 à 7 nm de diamètre constitués essentiellement d'actine). Ces filaments sont aussi constitués de la tropomyosine, la caldesmone et la calponine. Cependant, il n'y a pas de troponine C, constituant essentiel du filament fin des cellules musculaires squelettiques et cardiaques. Cela représente la différence majeure entre les CML et les autres types de cellules musculaires. (ii) des filaments plus intermédiaires de 8 à 12 nm de diamètre et, (iii) des filaments plus épais de myosine de 12 à 20 nm de diamètre. La caldesmone et la calponine sont deux protéines qui, lorsqu'elles

sont phosphorylées, régulent les activités des protéines des filaments et participent notamment à la sensibilisation de l'appareil contractile.

IV.2. Les rôles de la cellule musculaire lisse dans l'asthme.

IV.2.1. Le rôle de la cellule musculaire lisse dans l'hyperactivité bronchique

La réactivité bronchique correspond à la capacité des voies aériennes des sujets normaux à diminuer leur diamètre face à un stimuli physique, chimique ou pharmacologique. Le principal effecteur de HRB est le muscle lisse bronchique. D'un point de vue physiologique, la contraction du muscle lisse est due à une interaction entre des messagers extracellulaires et des récepteurs présents sur la membrane la cellule musculaire lisse. On retrouve deux types de messagers :

- les médiateurs produits par les cellules inflammatoires et épithéliales,
- les neurotransmetteurs du système nerveux autonome.

IV.2.1.1 Les médiateurs

Les médiateurs sont des substances ubiquitaires. Ils sont sécrétés en grande majorité par les cellules inflammatoires parmi lesquelles on retrouve les mastocytes, les polynucléaires neutrophiles, les polynucléaires éosinophiles et les macrophages, mais aussi par les cellules épithéliales. [27] [28] [32]

✓ Histamine

C'est un médiateur chimique qui est libéré lors de la dégranulation mastocytaire. L'histamine libérée interagit directement avec le récepteur H1 présent sur la membrane du muscle lisse entraînant sa contraction.

✓ Eicosanoides

Les eicosanoides sont issus du métabolisme de l'acide arachidonique. Ce sont des lipides représentés majoritairement par deux familles : les prostanoides et les leucotriènes. A partir de l'acide arachidonique, et sous l'action de la cyclo-oxygénase, sont formées deux prostaglandines : H2 et G2. Ces dernières, suite à leur métabolisation par différentes enzymes, forment trois sortes de prostanoides :

- Thromboxane A₂,
- Prostacycline,
- Prostaglandine E₂, F₂, D₂.

Le thromboxane A₂ et les prostaglandines E₂ et F₂ interagissent avec le récepteur T_p, ce qui entraîne une contraction du muscle lisse.

Les leucotriènes sont métabolisés par la lipo-oxygénase. Les leucotriènes C₄, E₄ et D₄ sont des puissants constricteurs des muscles lisses en se fixant sur leur récepteur : cysLT₁, cysLT₂, cysLT₃.

✓ Cytokines

Les cytokines correspondent à des glycoprotéines de communication qui agissent par l'intermédiaire de récepteurs pour réguler l'activité et la fonction des cellules. En ce qui concerne la réactivité bronchique, on retrouve :

- IL5 et le GM-CSF qui augmentent la contraction induite par l'acétylcholine,
- IL13 qui diminue la réactivité bronchique,
- TNF α qui augmente la réactivité des voies aériennes.

✓ Autres médiateurs

Les cellules endothéliales et épithéliales bronchiques sécrètent l'endothéline-1. Ce neuropeptide est un bronchoconstricteur puissant qui agit spécifiquement sur les récepteurs ETB.

IV.2.1.2. Les neurotransmetteurs

Le muscle lisse bronchique est sous l'influence du système nerveux autonome. Il est innervé par des fibres afférentes et efférentes. On retrouve trois types de voies efférentes : [29][33]

- Système cholinergique,
- Système adrénargique,
- Système non adrénargique non cholinergique.

✓ Système cholinergique

Il constitue la principale commande bronchoconstrictrice. Les fibres nerveuses empruntent le nerf vague. Le neurotransmetteur principal est l'acétylcholine (Ach).

L'Ach agit de façon spécifique au niveau du muscle lisse bronchique par l'intermédiaire du récepteur muscarinique M3. Toutefois, l'Ach agit aussi au niveau du récepteur M2 couplé à une protéine inhibitrice Gi qui entraîne un relâchement du muscle lisse. [30][32][33]

✓ Système adrénargique

Son rôle au niveau des voies aériennes reste limité. Cela s'explique par une faible innervation. Ceci est paradoxal par rapport à la densité des récepteurs B2 adrénargiques présents sur les cellules musculaires lisses. La stimulation de ces récepteurs entraîne une bronchodilatation, ce qui en font une cible de choix pour de nombreux médicaments. Par ailleurs, la stimulation des fibres adrénargiques entraîne une bronchodilatation par inhibition de la voie cholinergique. [30][32][33]

Types de médiateurs	Effets	Stimuli
Inflammatoire	Contraction	Histamine Tryptase Prostanoïdes (PGF2 α , PGD2, ...) Cystéinyl leucotriènes (LTC4, L...) Endothéline
Neurotransmetteurs	Contraction	Acétylcholine Neurokinine A Substance P Peptide apparenté au gène de calcitonine
Inflammatoire	Relaxation	Prostanoïdes (PGE2, PGI2)
Neurotransmetteurs	Relaxation	Adrénaline Noradrénaline Peptide intestinal vasoactif

Tableau 4 : Les différents types et les effets des médiateurs au niveau de la cellule musculaire lisse

✓ Système non adrénérgique non cholinérgique (NANC)

Ce système est composé de :

- NANC_i : inhibiteur qui libère du monoxyde d'azote (NO) et le peptide vasointestinal (VIP) qui ont des propriétés bronchodilatatrices,
- NANC_e : excitateur qui possède ses propres fibres nerveuses via les fibres sensibles C.

Les effets de ce système sont liés à la libération de médiateurs appelés tachykinines. Elles sont au nombre de trois :

- La substance P,
- Les neurokinines A et B,
- Calcitonin gene Related peptide (CGRP).

Ils agissent sur trois types de récepteurs : NK1, NK2 et NK3. Il a été démontré une hyperactivité de neurokinine A et de la substance P dans les phénomènes allergiques (Tableau 4). [31][32][33]

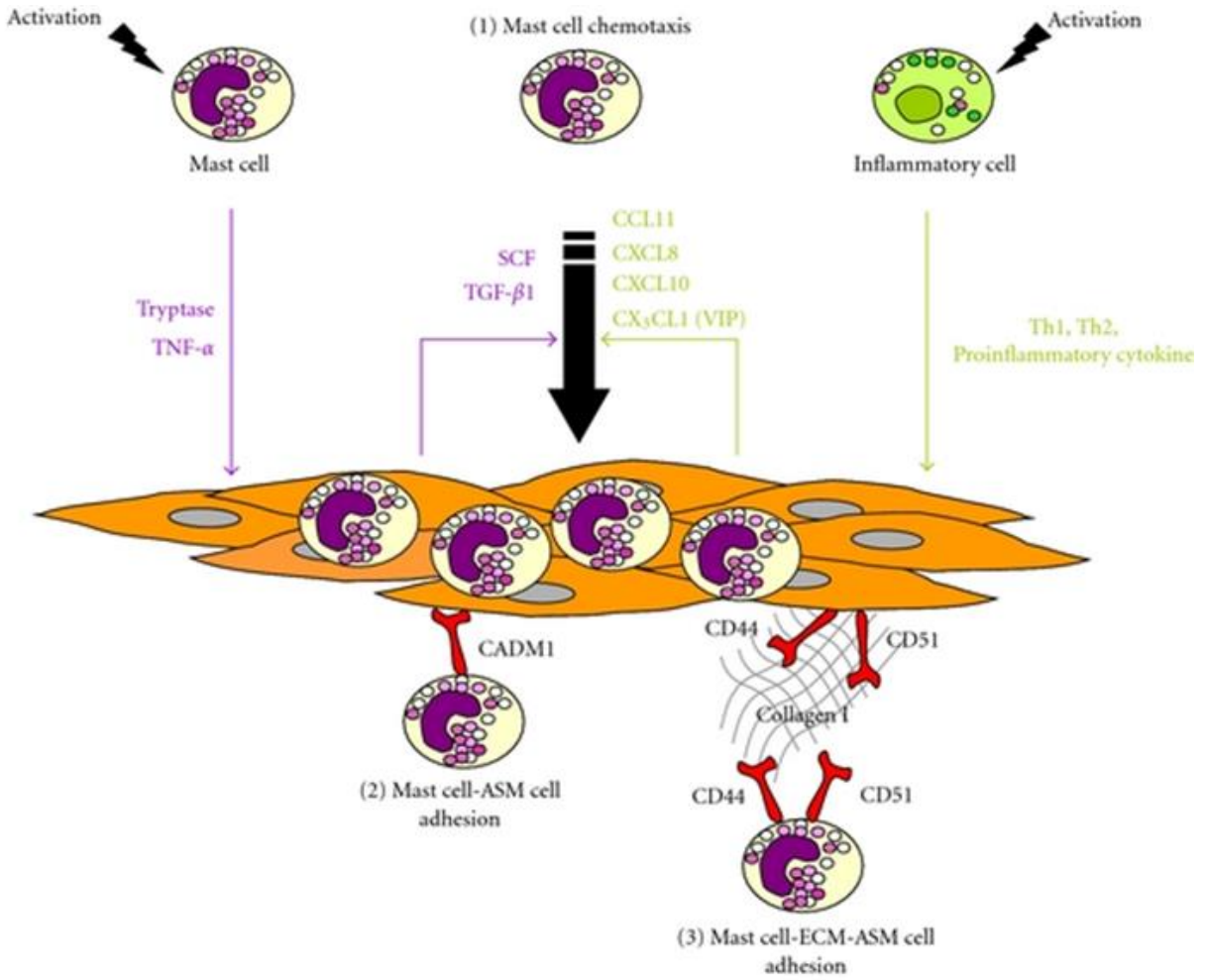


Figure 8 : Interaction CML/Mastocyte

IV.2.2. Le rôle de la cellule musculaire lisse dans l'inflammation

Outre son rôle dans l'hyperactivité bronchique, la cellule musculaire lisse joue un rôle fondamental dans le processus inflammatoire. En plus de synthétiser des médiateurs inflammatoires, la CML est aussi capable d'interagir avec les mastocytes.

IV.2.2.1. Synthèse de médiateurs inflammatoires

La CML bronchique synthétise puis sécrète une multitude de médiateurs. Elle sécrète ainsi des cytokines de type TH1 (IL2, IL12, IFN γ) et des cytokines de type TH2 (IL5). Des études ont démontré une activité plus importante de la réponse TH2 par rapport à la réponse TH1 sur des CML préalablement sensibilisées avec du sérum de malades asthmatiques. De plus, en culture, la synthèse d'IL8 par les CML bronchiques et stimulé par le TNF alpha est inhibée par la dexamétasone qui est un glucocorticoïde de synthèse. Par ailleurs, la dexamétasone inhibe aussi la synthèse de GM-CSF par les CML.

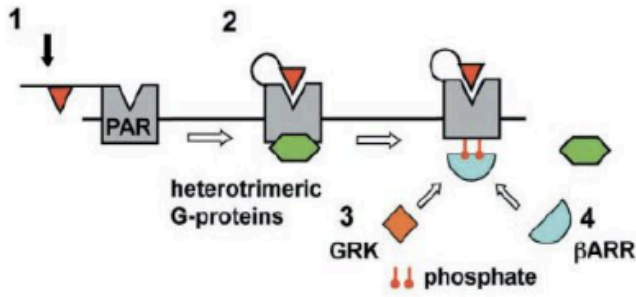
La synthèse par la CML de facteurs chimiotactiques permet d'initier et d'entretenir la migration d'autres cellules inflammatoires. Cela participe alors à l'entretien de la réaction inflammatoire. Ensuite, la synthèse de cytokines pro-inflammatoires par les CML bronchiques lui confère le statut de cellule inflammatoire à part entière. [34]

IV.2.2.2. Interaction CML- Mastocyte

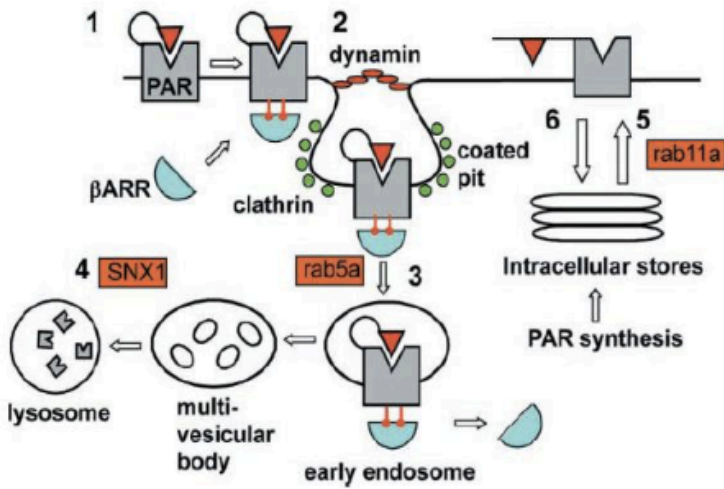
Comme vu précédemment, la synthèse de cytokines par la CML entraîne l'attraction de nombreuses cellules inflammatoires notamment les mastocytes. De plus, il a été démontré une importante infiltration mastocytaire au sein de la couche musculaire lisse de la paroi bronchique. Ce phénomène est appelé myosite mastocytaire et est spécifique chez les malades asthmatiques. La myosite mastocytaire est possible par la présence d'un chimiotactisme des mastocytes par la CML via une boucle d'auto d'activation positive (Fig.8). [35]

Lors de la dégranulation mastocytaire, le TNF alpha et la tryptase sont libérés et vont stimuler la CML. Une fois stimulée, la CML va synthétiser du TGF bêta et du SCF qui vont attirer de nombreux mastocytes et, par conséquent, amplifier cette réaction. De plus, la CML

A Irreversible activation and desensitization of PARs



B Endocytosis and down-regulation of PARs



C Endocytosis and PAR signaling

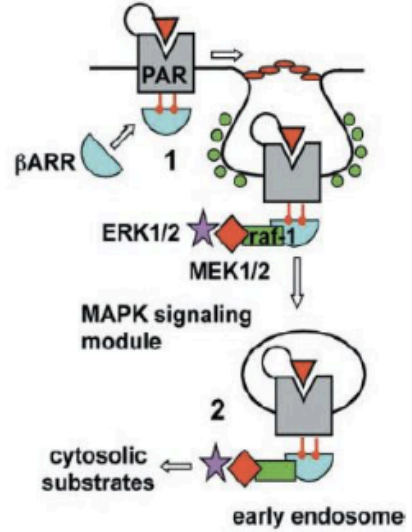


Figure 9 : Désensibilisation et le recyclage du recepteur impliquant les B-arrestines

peut favoriser le chimiotactisme de mastocyte en sécrétant de nombreuses cytokines tel CCL11, CXCL8, CXCL10, CX3CL1. A la surface de la CML, le récepteur PAR2 activé par les protéases est une cible particulièrement importante dans la boucle d'auto-activation. La tryptase libérée lors de la dégranulation mastocytaire active le récepteur PAR2. [36]

IV.2.2.3. Le récepteur activé par les protéases de type PAR2

Il existe quatre types de récepteurs PAR : PAR1, PAR2, PAR3, PAR4. Ce sont des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés à une protéine G. Le récepteur PAR2 est formé d'une partie NH₂ terminale extracellulaire et d'une partie COOH terminale intracellulaire. Ce récepteur a un fort tropisme vasculaire et bronchique.

Le récepteur PAR2 présent au niveau de la CML bronchique est activé par des protéases comme la tryptase par un phénomène de clivage protéolytique. Il peut être aussi activé par des protéases exogènes comme de nombreux allergènes tels que les acariens de la poussière de maison. Une fois la fixation de la tryptase à la surface du récepteur PAR2, s'en suit le clivage de la partie NH₂ terminale au niveau d'un site spécifique de séquence SLIGKV. Cela permet ainsi la fixation d'un nouveau ligand sur la deuxième boucle extracellulaire. Cette nouvelle interaction entraîne un changement de conformation du récepteur lui donnant une configuration active. [37] Deux voies de signalisation entrent en jeu après l'activation du récepteur :

- Voie d'activation après recrutement de protéine G,
- Voie de désensibilisation et recyclage du récepteur impliquant les Béta-arrestines (Fig. 9).

IV.2.2.3.1. Signalisation dépendante des protéines G

Au niveau de la partie C terminale, trois sous-unités sont recrutées :

- Alpha i,
- Alpha q/11,
- Alpha 12/13.

Chaque sous-unité va stimuler une voie de signalisation différente qui aboutit, *in fine*, à la contraction de la cellule musculaire lisse. La sous-unité alpha 12/13 activée stimule la voie Rho. Cela aboutit à une réorganisation du cytosquelette d'actine et à la contraction de la cellule musculaire lisse. La sous-unité q/11 activée stimule la voie des phospholipides membranaires (phospholipase C β , inositol triphosphate, augmentation du calcium intracellulaire, activation de la protéine kinase C), ce qui entraîne la contraction de la cellule musculaire lisse. Enfin, la sous-unité alpha i activée, va avoir plusieurs actions :

- Inhibe l'adénylate cyclase,
- Active la PI3K,
- Active la voie ERK des Maps Kinases,
- Active la transcription de gènes impliqués dans la prolifération cellulaire.

IV.2.2.3.2 Voies impliquant les Béta-arrestines

Cette voie a pour rôle principal d'éteindre le signal d'activation des PARS selon trois modalités : (i) Suite au clivage du récepteur, le PAR couplé aux protéines G hétérotrimériques est activé. Cette activation va induire la translocation à la membrane des GRKs (protéine G couplée à un récepteur Kinase), qui phosphorylent le PAR. Cela va permettre la translocation membranaire des Béta-arrestines induisant le découplage et la désensibilisation, (ii) Le clivage du récepteur et l'interaction avec les bêta-arrestines vont induire une endocytose dépendante de deux types de molécules : les dynamines et les clathrines. Les endosomes nouvellement formés sont sous l'influence du facteur rab5a et sont ensuite dirigés vers les lysosomes. La présence d'un pool intracellulaire de PAR est indispensable pour la resensibilisation. Il nécessite la synthèse de PAR, (iii) Le signal est généré au niveau de la membrane plasmique et entraîne la formation de complexes RAS-RAF-MAPK/ERK kinase (MAPKK) lié au complexe récepteur PER-beta-arrestine. L'ERK activé est ensuite libéré de l'endosome précoce pour se déplacer et notamment migrer dans le noyau pour phosphoryler ses cibles. [38]

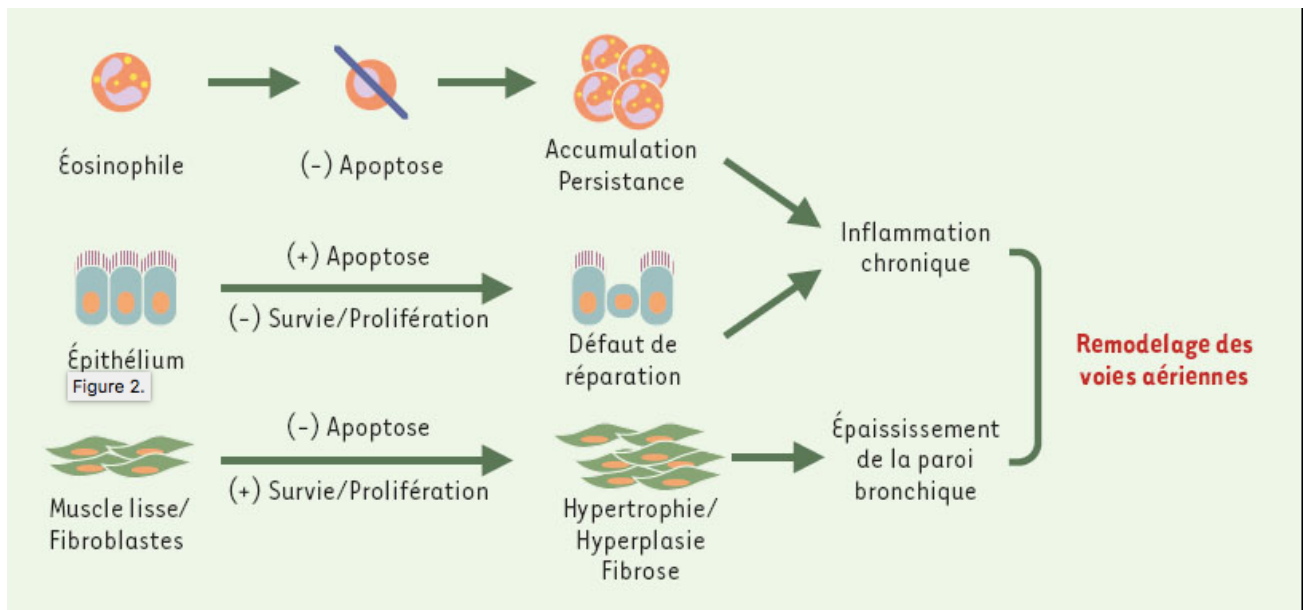


Figure 10: Déséquilibre prolifération/apoptose

IV.2.3. Le rôle de la cellule musculaire lisse dans le remodelage bronchique

D'un point de vue histologique, le remodelage bronchique va être caractérisé par une :

- Desquamation de l'épithélium associé à une augmentation de l'espace entre les cellules épithéliales basales,
- Hypertrophie et une hyperplasie de muscle lisse bronchique,
- Hypertrophie des cellules glandulaires,
- Hypersécrétion du mucus,
- Fragmentation des fibres d'élastines du tissu conjonctif.

Différents facteurs sont responsables et participent au développement du remodelage bronchique dans l'asthme.

IV.2.3. Déséquilibre prolifération/apoptose

La principale cause du remodelage bronchique est le déséquilibre entre les phénomènes de prolifération cellulaire et les phénomènes d'élimination cellulaire dans lequel l'apoptose joue un rôle prépondérant. En effet, le remodelage tissulaire est principalement dû à des lésions successives de la paroi bronchique qui sont mal ou non réparées. En condition normale, les lésions sont réparées et remplacées par des cellules fonctionnelles. Les lésions sont par la suite à l'origine d'une métaplasie, hypertrophie et une hyperplasie des différents tissus. De plus, les lésions sont la cause de phénomène d'apoptose, de prolifération et de différenciation des cellules inflammatoires et structurales de la paroi bronchique à savoir les cellules épithéliales, musculaires lisses et mésenchymateuses (Fig 10).

Un défaut d'apoptose (élimination) des éosinophiles entraîne une accumulation et une persistance de ces derniers au niveau des voies aériennes, ce qui contribue au maintien de l'inflammation chronique (Fig. 10). [39]

En ce qui concerne les cellules épithéliales, une apoptose accrue associée à une diminution de leur prolifération entraîne un défaut de réparation épithéliale. Cela a pour conséquence de maintenir le contact avec les allergènes présents au niveau des voies aériennes avec les structures sous-épithéliales. Cela participe aussi au maintien de l'inflammation chronique (Fig. 10).

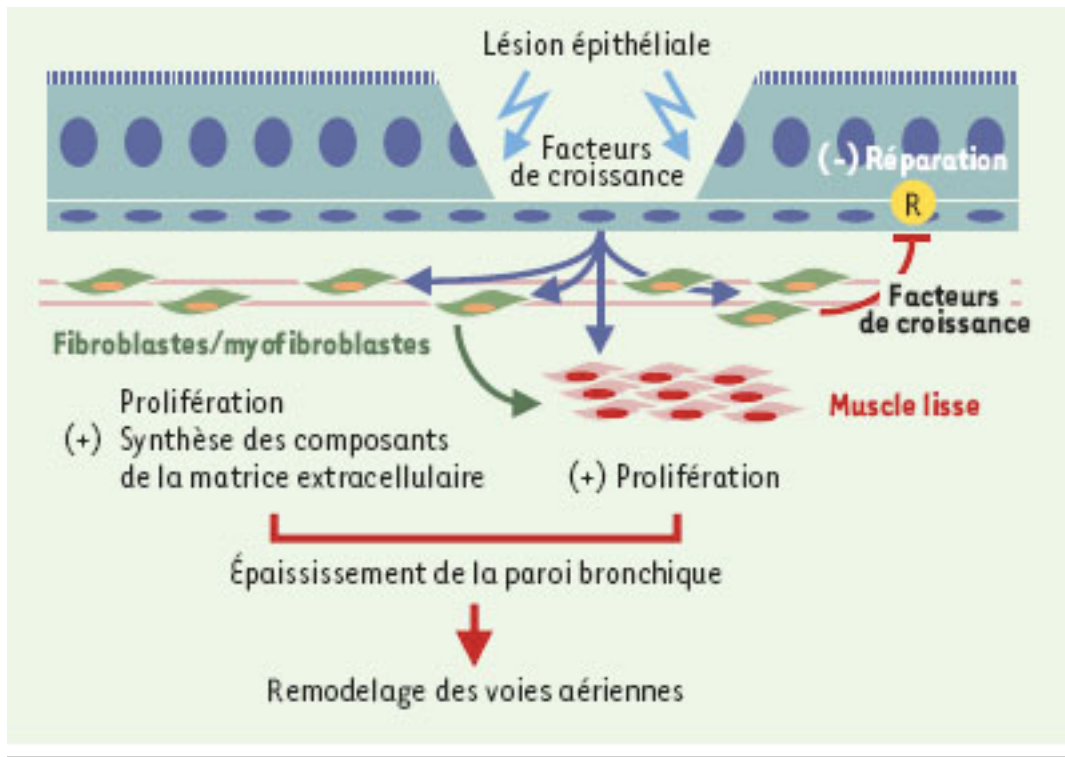


Figure 11 : Le remodelage des voies aériennes

D'autre part, une prolifération exagérée associée à une élimination par apoptose diminuée des fibroblastes et des cellules musculaires lisses vont être à l'origine d'une fibrose sous-épithéliale ainsi que d'une hyperplasie musculaire. Cela va entraîner un épaississement de la paroi bronchique (Fig. 10).

Le maintien de l'inflammation chronique au niveau des voies aériennes et l'épaississement de la paroi bronchique sont responsables du remodelage bronchique. [40]

IV.2.3.2. Anomalies morphologiques et fonctionnelles de l'épithélium et du mésenchyme respiratoire

L'épithélium respiratoire constitue le lieu de rencontre entre les particules exogènes inhalées et l'organisme. Par conséquent, cela lui confère un rôle primordial dans les phénomènes de défense. La présence de lésions épithéliales entraîne la libération par l'épithélium de facteurs de croissance qui vont agir à différents niveaux. En activant et en induisant la prolifération des cellules mésenchymateuses, ils contribuent au maintien de la fibrose sous épithéliales. De plus, ils activent la prolifération des cellules musculaires lisses, ce qui augmente la masse musculaire. Les fibroblastes et les myofibroblastes sécrètent également des facteurs de croissances de la migration et de la prolifération des cellules épithéliales. De plus, la présence d'anomalie de l'expression de ces facteurs et de leurs récepteurs entraîne la persistance des lésions épithéliales en empêchant le processus normal de réparation. Il en résulte un épaississement global de la paroi bronchique responsable du remodelage des voies aériennes (Fig. 11).

V. Prise en charge de l'asthme

V.1. Prise en charge non médicamenteuse

L'asthme est une maladie chronique qui nécessite une bonne observance du traitement afin de contrôler la maladie et prévenir la survenue des crises. L'éducation thérapeutique faite par le médecin et le pharmacien est importante. Outre les règles de prise des médicaments, il est important, au moment de la délivrance, de donner des conseils associés. En effet, chez un patient asthmatique, l'environnement expose à de nombreux allergènes qui peuvent être responsables de crises. [41] Par conséquent, un des rôles du pharmacien va être d'identifier ces allergènes ou les agents déclenchants les crises. Cela va permettre d'améliorer la prise en charge médicamenteuse et par suite la qualité de vie du patient.

V.1.1. Tabac

Le tabac est responsable d'un bronchospasme d'une vingtaine de minutes. De plus, il augmente l'irritation de la muqueuse bronchique par le charbon et les substances toxiques contenus dans les cigarettes. Il est donc important de sensibiliser les patients sur la nécessité de réduire dans un premier temps puis d'arrêter de fumer (orienter vers les associations, mais sans tabac, substituts nicotiques). [42][43][44]

V.1.2. Pratiquer une activité sportive

La pratique d'une activité sportive ou physique est recommandée chez les patients asthmatiques car elle va permettre de mieux ventiler les poumons et mieux oxygéner le sang, mais aussi de renforcer les muscles respiratoires.

Les sports d'endurance (vélo, course à pied, natation) sont particulièrement conseillés car ils vont augmenter les capacités respiratoires et aussi diminuer l'essoufflement. Il est toutefois important de vérifier certaines conditions, notamment le pic de pollution, la chaleur, l'humidité, la quantité d'allergène (pollens) avant ces pratiques. Par exemple, dans le cas de la course à pied et du vélo, il est conseillé de le faire à distance des axes routiers. La natation, grâce à l'humidité de l'air, permet de diminuer les crises car les bronches se rétractent moins. Par ailleurs, l'idéal est de choisir une piscine sans chlore ou autres substances irritantes. Toutefois, certains sports restent à déconseiller. Les sports dits de « cardio » comme le football,

le basket, rugby, la boxe. Un seul sport est formellement contre-indiqué, la plongée. En effet, la possibilité de faire une crise en profondeur rend ce sport interdit.

De plus, l'utilisation d'un agoniste B2 adrénergique d'action courte, type ventoline, permet de prévenir la survenue d'une crise d'effort. Dans tous les cas, l'activité sportive doit commencer doucement et augmenter par pallier.

V.1.3. Chez soi

Le patient asthmatique devra limiter au maximum les agents allergisants chez lui afin de réduire la survenue d'asthme allergique. Pour cela, il existe certaines précautions à prendre pour éviter le confinement des allergènes : [41]

- Secouer régulièrement les draps, couvertures et serviettes,
- Privilégier les matières synthétiques aux plumes,
- Faire la poussière régulièrement avec des chiffons humides, ce qui permet d'empêcher de remettre les particules en suspension,
- Aérer au moins 10 minutes par jour les pièces,
- Éviter la moquette qui confine la poussière,
- Maintenir une température inférieure à 20°C,
- Lutter contre les moisissures (VMC, aération),
- Lutter contre les poils d'animaux,
- Bannir les atmosphères enfumées (Tabac, cheminée).

V.1.4. Autres facteurs irritants

Outre le tabac, il faut faire attention aux produits chimiques utilisés pour l'entretien des maisons (Javel, vernis, colle, peintures) qui sont irritants pour les bronches. Comme vu précédemment, la pollution est, elle aussi, irritante. Certains médicaments tels les anti-inflammatoires non stéroïdiens, certains antitussifs et les Beta bloquants sont contre indiqués chez le patient asthmatique. De plus, les huiles essentielles peuvent provoquer un bronchospasme et sont donc déconseillées.

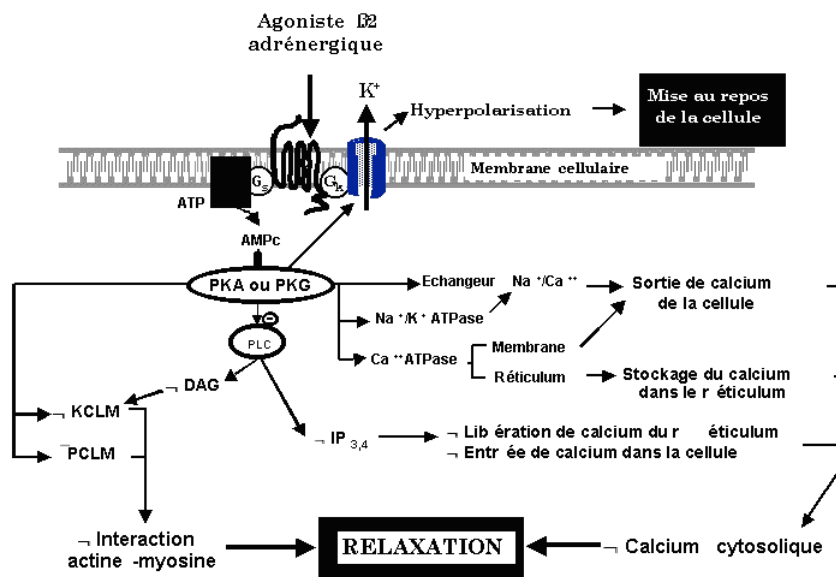


Figure 12 : Mécanisme d'action des bronchodilatateurs.

DCI	PRINCEPS	Système d'inhalation	Dosages	Indications
Salbutamol	Ventoline/ Aïromir	Solution pour inhalation	100ug	Adulte+ enfant 1 à 2 bouffées répétées si besoin
	Ventilastin Novolizer	Poudre sèche pour inhalation Façon de 200 doses avec distributeur	100ug	Adulte+ enfant 1 à 2 bouffées si besoin +++ coordination main/bouche difficile
	Ventoline unidose	Solution pour inhalation par nébulisation	2,5mg/2,5ml 5mg/2,5ml	
Terbutaline	Bricanyl Turbulaher	Poudre sèche pour inhalation sans gaz propulseur	500ug	Adulte+ enfant 1 inhalation répété si besoin
	Bricanyl Unidose	Solution pour inhalation par nébulisation	5mg/2ml	

Tableau 5 : Les bronchodilatateurs à action brève utilisés dans l'asthme

V.2. Prise en charge médicamenteuse

Différents types de médicaments appartenant à des classes pharmacologiques différentes sont utilisés dans le traitement de l'asthme. L'objectif de la prise en charge médicamenteuse est de contrôler au mieux la maladie en réduisant le nombre de crises, ce qui permet d'améliorer la qualité de vie du patient.

V.2.1. Les bronchodilatateurs

V.2.1.1. Mécanisme d'action

La principale action des agonistes B2 adrénergiques est la relaxation du muscle lisse bronchique par action sur les récepteurs B2. Cela va entraîner la synthèse d'AMPc qui induit une cascade de phosphorylation de protéines kinases intervenant dans la régulation de la cellule musculaire lisse. Ces protéines kinases vont permettre une diminution de la concentration en calcium cytosolique, l'ouverture de canaux potassiques présents sur la cellule musculaire lisse et des interactions actine-myosine. Cela entraîne une hyperpolarisation et une mise en repos de la cellule qui a pour conséquence une bronchodilatation (Fig. 12). [46]

Il existe deux types de bronchodilatateurs, ceux ayant une action brève utilisés dans le traitement de crise et ceux ayant une action longue utilisés dans le traitement de fond.

V.2.1.2. Les bronchodilatateurs à action brève

Ils sont réservés au traitement de la crise d'asthme » car leur action est immédiate et de courte durée. En effet, ils agissent généralement en moins de 2 minutes et leur action dure entre 3 et 5 heures (Tableau 5). La voie inhalée est la voie la plus utilisée car le médicament pourra ainsi directement atteindre les voies aériennes. Cela permet d'augmenter l'efficacité thérapeutique et de diminuer les effets indésirables en administrant des doses moins importantes. Différents systèmes d'inhalation existent : les chambres d'inhalation, les aérosols doseurs, les poudres à inhaler. [45] [47]

DCI	PRINCEPS	Système d'inhalation	Dosages	Indications
Formotérol	Formoair	Solution pour inhalation	12ug	Traitement de fond Adulte : 12ug 2fois par jour
	Foradil Asmelor novolizer	Poudre sèche pour inhalation sans gaz propulseur	12ug 12ug	
Salmeterol	Serevent	Solution pour inhalation avec gaz propulseur	25ug	Traitement de fond Adulte : 50ug 2 fois par jour
	Serevent diskus	Poudre sèche pour inhalation	50ug	

Tableau 6 : Les bronchodilatateurs à action longue utilisés dans l'asthme

V.2.1.3. Les bronchodilatateurs à action longue

Ils sont utilisés dans le traitement de fond de l'asthme généralement en association avec un glucocorticoïde inhalé. Leur action est retardée et de longue durée. Ils entraînent une bronchodilatation pouvant aller jusqu'à 12h (Tableau 6). Ils existent sous trois formes galéniques différentes : comprimés, aérosol doseur et inhalateur de poudres sèches. [48] [49]

V.2.1.4. Les effets indésirables

Comme vu précédemment, la voie inhalée diminue les effets indésirables. Les récepteurs B2 adrénergiques ne sont pas uniquement localisés au niveau du muscle lisse bronchique. En effet, ces récepteurs sont aussi présents au niveau cardiaque, vasculaire, des muscles striés ainsi qu'au niveau utérin. Les effets indésirables de ces médicaments sont les effets exercés sur ces récepteurs. Pour cette raison, ces médicaments peuvent entraîner des tachycardies, des hypotensions par un mécanisme de vasodilatation. De plus, il peut y avoir des tremblements des extrémités, des crampes musculaires, des céphalées, des vertiges ainsi que des hypokaliémies. Chez les patients utilisant des poudres sèches, une irritation de la gorge avec toux ou enrouement est possible. Toutefois, les agonistes B2 adrénergiques sont généralement bien tolérés. [45] [48]

V.2.1.5. Les contre-indications

Les B2 adrénergiques sont contre indiqués en cas d'angor, d'insuffisance coronarienne et d'infarctus du myocarde au stade aigu. [47][49]

DCI	PRINCEPS	Système d'inhalation	Dosages	Indications
Beclometasone	Beclojet Beclospray Becotide Qvar	Suspension pour inhalation avec gaz propulseur, distributeur avec embout buccal	250ug 50ug, 250ug 250ug 100ug	Utilisés dans l'asthme persistant léger et dans l'asthme sévère
	Miflasone	Poudre sèche pour inhalation avec dispositif sans gaz propulseur	100ug, 200ug, 400ug	Asthme 800ug/jour en moyenne jusqu'à 2000ug/ jour
		Suspension pour inhalation par nébuliseur		400 à 800 ug 2 fois par jour
	Beclospin		400ug/1ml 800ug/2ml	
Budénoïde	Pulmicort turbuhaler Novopulmon novolizer Mifloni	Poudre sèche pour inhalation en gélules	100ug, 200ug, 400ug 200ug, 400ug 200ug, 400ug	Adulte : 200 à 400 ug 2 à 4 fois par jour Enfant : 100 à 200ug 2 à 4 fois par jour
	Pulmicort	Suspension pour inhalation par nébuliseur	0,5mg/2ml 1mg/2ml	Enfant : 0,5 à 2mg/jour en 2 séances d'aérosolthérapie
Fluticasone	Flixotide	Suspension pour inhalation avec gaz propulseur	50ug, 125ug, 250ug	50-100ug 2 fois par jour
	Flixotide diskus	Poudre sèche pour inhalation	100ug, 250ug, 500ug	100-1000ug 2 fois par jour
Ciclésonide	Alvesco	Solution pour inhalation	60 doses au travers de l'embout buccal à 80ug et 160ug par D	Adulte et enfant > 12ans : 160ug 1 fois par jour en entretien

Tableau 7 : Les corticoïdes utilisés dans l'asthme

V.2.2. Les corticoïdes (Tableau 7)

Les corticoïdes sont utilisés en association avec les agonistes B2 adrénergiques dans le traitement de fond chez les patients atteints d'un asthme dit persistant (stade 2, 3, 4, Tableau 4). Leur prise est quotidienne, généralement matin et soir.

V.2.2.1. Mécanisme d'action

Les corticoïdes exercent des effets sur toutes les cellules impliquées dans les phénomènes inflammatoires : lymphocytes, éosinophiles, neutrophiles, macrophages, mastocytes, et cellules musculaires lisses. Ils vont non seulement induire la synthèse de facteurs anti-inflammatoire, mais aussi diminuer la synthèse de protéines pro-inflammatoire. De plus, il est important de bien noter que l'amélioration des symptômes sous corticoïdes n'est pas immédiate. En effet, elle ne sera ressentie qu'après plusieurs semaines de traitement. [51]

V.2.2.2. Les effets indésirables

Les effets indésirables sont généralement locaux par voie inhalée. Ces effets indésirables concernent une candidose buccale ou encore une raucité de la voix ou dysphonie. Ces effets sont généralement réversibles et peuvent être évités avec des règles simples. En effet, il est important de préciser, au moment de la délivrance, la nécessité de se rincer la bouche après l'utilisation de ces médicaments. Bien qu'extrêmement rares, il est aussi possible d'avoir des effets généraux tels que des hématomes ou des insuffisances surrénaliennes. [50]

V.2.2.3. Association corticoïdes et B2 adrénergiques

Désormais, il existe sur le marché des spécialités qui associent agoniste B2 adrénergique et corticoïde inhalé (Tableau 8). Ces spécialités sont indiquées dans le traitement de fond de l'asthme non contrôlé par l'association d'un corticoïde inhalé associé à un agoniste B2 adrénergique à la demande. De plus, ces spécialités permettent d'améliorer l'observance en simplifiant la prise en charge avec un médicament « 2 en 1 ». En ce qui concerne les effets indésirables et les contres indications, ce sont les mêmes que ceux des corticoïdes et des B2 adrénergiques. [52][53]

DCI	PRINCEPS	Système d'inhalation	Dosages	Indications
Fluticasone+ Salmétérol	Seretide	Flacon de 120 doses	50ug/25ug 125ug/25ug 250ug/25ug	Adulte et enfant > 12 ans 1inh 2 fois par jour
Budésonide+ Formotérol	Symbicort turbuhaler	Poudre sèche pour inhalation Flacon de 120 doses Flacon de 60 doses	200ug/6ug 400ug/12ug	Adulte et enfant > 12 ans 1inh 2 fois par jour
Béclométasone+ Formotérol	Innovair	Solution pour inhalation Flacon de 120 doses	100ug/6ug 200ug/6ug	Adulte > 18ans 1inh 2 fois par jour
	Innovair Nexthaler	Poudre sèche pour inhalation	100ug/6ug 200ug/6ug	
Fluticasone+ Vilantérol	Relvar Ellipta	Poudre pour inhalation Flacon de 30 doses	100ug/25ug 200ug/25ug	Adulte+ enfant > 12 ans 1inh par jour

Tableau 8 : Association corticoïdes et B2 adrénergiques utilisées dans l'asthme

DCI	PRINCEPS	Système d'inhalation	Dosages	Indications
Ipratropium	Atrovent	Solution pour inhalation avec gaz propulseur	20ug	Adulte : 1 à 2 doses 2à4 fois par jour
	Atrovent unidose	Solution pour inhalation par nébulisation	0,5mg/2ml 0,5mg/1ml	
Tiotropium	Spiriva respimat	Solution pour inhalation	2,5ug	2 bouffées soit 5ug 1 fois par jour
Glycopyrronium	Seebri breezhaler	Poudre pour inhalation en gélules	Boite de 6, 10 ou 30 gélules à 44ug pour inhalation	1 gélule par jour.

Tableau 9 : Les anticholinergiques utilisés dans l'asthme

DCI	PRINCEPS	Système d'inhalation	Dosages	Indications
Ipatropium+ Fenoterol	Bronchodual	Poudre pour inhalation	20ug/50ug	1 à 2 bouffées 2 à fois par jour
Umeclidinium+ Vilanterol	Anoro	Poudre pour inhalation	55ug/22ug	1 inhalation 1 fois jour

Tableau 10 : Association anticholinergiques et B2 adrénergiques utilisées dans l'asthme

V.2.3. Les Anticholinergiques

V.2.3.1. Mécanisme d'action

Au niveau bronchique, le système cholinergique est présent par l'intermédiaire du nerf vague X (système parasympathique). Il est composé de trois types de récepteurs muscariniques M1, M2 et M3. Ce système est activé par les médiateurs de l'inflammation ainsi que les agents irritants (fumées, allergènes.). Par conséquent, l'utilisation d'anticholinergique permet d'interrompre la transmission cholinergique responsable d'un bronchospasme. Les anticholinergiques provoquent une bronchodilatation. Cependant, cette dernière est moins puissante que celle engendrée par les agonistes B2 adrénergiques. Ceci s'explique par une inhibition partielle du bronchospasme. L'action des anticholinergiques prédomine sur les bronches de gros calibre supérieures à 2 mm. L'effet apparaît en 3 minutes et va persister jusqu'à 4 h (Tableau 9). C'est chez le patient atteint d'asthme irritatif que les anticholinergiques sont le plus efficaces. Cette stratégie de prise en charge médicamenteuse reste une solution de seconde intention utilisée essentiellement lorsque les B2 adrénergiques sont inefficaces ou mal tolérés. [55]

V.2.3.2. Les effets indésirables

Les effets indésirables restent rares bien qu'une sécheresse buccale, une irritation pharyngée ainsi qu'une toux ou un bronchospasme déclenchés par l'inhalation puissent survenir. Les effets systémiques sont peu nombreux car les anticholinergiques passent très peu la barrière hémato-encéphalique. [54]

V.2.3.3. Les contre-indications

Du fait que ces molécules ont un faible passage systémique, aucune contre-indication n'est décrite.

DCI	PRINCEPS	Galénique	Dosages	Indications
Montelukast	Singulair	Comprimés	5mg, 10mg	1 comprimé le soir au coucher
		Granulés	4mg	1 sachet le soir au coucher

Tableau 11 : Anti-leucotriène utilisé dans l'asthme

DCI	PRINCEPS	Galénique	Dosages	Indications
Theophylline	Gélules	Euphylline	5mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg	Adulte et Enfant > 3ans 10mg/kg/jour
		Dilatrane	50mg, 100mg, 200mg, 300mg	en 2 prises espacées 12heures
		Tedralan	200mg	
	Sirop	Dilatrane	10mg/ml	Enfant > 30mois 6mg/kg en 1 prise Adulte 8 à 12mg/kg/jour en prises
	Comprimés Sécables	Theostat Lp	100mg, 200mg, 300mg	Adulte et Enfant > 3ans 10mg/kg/jour en 2 prises espacées 12heures

Tableau 12 : Dérivés xanthiniques utilisés dans l'asthme

V.2.4. Les anti-leucotriènes

V.2.4.1. Mécanisme d'action

Les anti-leucotriènes sont des antagonistes aux récepteurs des leucotriènes. Ces derniers sont des médiateurs produits et libérés par dégranulation des mastocytes et des éosinophiles lors d'une réaction immunoallergique. Par conséquent, ils vont inhiber l'inflammation, et par suite la bronchoconstriction (Tableau 11). [57]

V.2.4.2. Les effets indésirables

Parmi les effets indésirables, il a été noté des céphalées, de la fièvre, de l'asthénie, une sécheresse buccale, des troubles digestifs (nausées, vomissement), ainsi que des manifestations allergiques (éruption cutanée, urticaire, prurit ...).[56]

V.2.4.3. Contre-indications

La seule contre-indication est l'hypersensibilité à un des constituants pouvant entraîner une réaction allergique.

V.2.5. Les dérivés xanthiniques

V.2.5.1. Mécanisme d'action

Les dérivés xanthiniques inhibent la phosphodiesterase et provoquent une relaxation des muscles lisses bronchiques et du diaphragme. De plus, ils présentent un effet anti-inflammatoire. La théophylline est administrée par voie orale ou injectable car elle est inactive par voie inhalée. Elle reste peu utilisée du fait d'une marge thérapeutique très étroite (Tableau 12). [58]

DCI	PRINCEPS	Galénique	Dosages	Indications
Omalizumab	Xolair	Solution injectable A conserver au frais	1 seringue pré-remplie pour injection SC 75mg= 0,5ml 150mg= 1,5ml	Adulte et enfant > 6Ans

Tableau 13 : Anticorps monoclonal utilisé dans l'asthme

V.2.5.2. Les effets indésirables

Des effets dose-dépendants parmi lesquels l'agitation, la nervosité, des nausées, des gastralgies ainsi que des tachycardies sont évoqués.

V.2.5.3. Les contre-indications

La théophylline est contre-indiquée chez les patients atteints d'hypertension, d'arythmie et d'hyperthyroïdie.

V.2.6. Anti-IgE (Omalizumab, Xolair)

L'Omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé obtenu par la méthode dite de l'ADN recombinant (Tableau 13).

V.2.6.1. Mécanisme d'action

Cet anticorps va se fixer de manière spécifique aux IgE. Ce sont des immunoglobulines qui, après fixation sur leurs récepteurs, sont responsables de la cascade allergique. En effet, il a été démontré que lors d'une réaction immunitaire exagérée due à un allergène le taux d'IgE circulant est anormalement élevé et responsable de crises d'asthme.

Le Xolair trouve sa place dans la stratégie de prise en charge dans l'asthme sévère d'origine allergique. Il est utilisé chez les adultes et les enfants de plus de 6 ans. Selon la HAS, il est indiqué en traitement additionnel pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumo-allergène qui malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un agoniste B2 adrénergique longue durée d'action présente des symptômes diurnes ou nocturnes. [59][60][61]

V.2.6.2. Les effets indésirables

Les effets indésirables fréquents retrouvés sont des maux de tête, des douleurs abdominales, de la fièvre ainsi que des réactions au niveau du point d'injection. Il est aussi possible, de façon plus rare, de retrouver des somnolences, de la toux, des troubles gastro-intestinaux.

V.2.6.3. Les contre-indications

Hypersensibilité à un des constituants du médicament pouvant entraîner une réaction allergique.

V.2.6.4. Les modalités de prescription et d'utilisation

Le Xolair est un médicament d'exception prescrit sur une ordonnance d'exception. La prescription initiale est hospitalière et le renouvellement doit être fait uniquement par un pneumologue ou un pédiatre. Il s'administre en sous-cutanée au niveau de la région deltoïde. Il se conserve au frais pour assurer la stabilité de l'anticorps. Le pharmacien doit fournir une poche réfrigérée lors de la délivrance pour assurer le transport jusqu'au domicile du patient.

[60]

V.3. Les Systèmes d'inhalation

L'inhalation représente la voie de choix dans le traitement de l'asthme. C'est celle qui est la plus utilisée car elle présente plusieurs avantages. En effet, l'inhalation permet une action plus rapide du principe actif au niveau des bronches, l'utilisation de doses inférieures à celles administrées par voie orale, et un faible passage systémique engendrant ainsi moins ou peu d'effets indésirables. [62]

Un système d'inhalation est un appareil qui permet de déposer le médicament au niveau des bronches. Pour assurer l'efficacité du dépôt et donc l'efficacité clinique, le dispositif doit être bien utilisé par le patient. [64] Pour cela, un rappel est nécessaire par le pharmacien au moment de la première délivrance pour s'assurer que le patient ait bien compris comment utiliser son dispositif. [63]

V.3.1. Les aérosols

L'aérosol est le système le plus utilisé. Le médicament est dissous dans un gaz propulseur. Le gaz retrouvé dans les aérosols est l'hydroxyfluoroalkane. Avec ce gaz propulseur, les particules de médicament sont uniformément dissoutes, ce qui enlève la nécessité de secouer le dispositif avant utilisation. [65]

V.3.1.1. Les aérosols doseurs

Le médicament est en suspension dans un gaz propulseur liquéfié et sera utilisé grâce à un flacon pulvérisateur. Lorsqu'on actionne le flacon, une dose précise de médicament est libérée. Le gaz s'évapore et libère le principe actif sous forme de fines particules de l'ordre du micron qui se déposent au niveau des bronches. Ce système d'inhalation reste très efficace mais nécessite une coordination main/bouche, c'est-à-dire une pression sur le flacon en même temps que l'inspiration. En ce qui concerne son utilisation, quelques règles sont à respecter. Il faut d'abord agiter l'aérosol, puis expirer et le placer de façon hermétique dans la bouche ; en même temps que l'on inspire, on appuie sur le bouton déclencheur ; pour finir, on retient (5 à 10 secondes) sa respiration pour permettre la fixation des substances actives. Les avantages de l'aérosol doseurs sont nombreux : il est peu coûteux, peu encombrant, délivre une dose unitaire de principe actif. De plus, l'administration est indépendante de la capacité respiratoire du

patient. Enfin, le gaz propulseur permet de se rendre compte de la prise. Les principaux inconvénients restent la nécessité de la coordination main/bouche pour assurer l'efficacité de la prise et le fait que le gaz propulseur peut être responsable d'une toux. De plus, il faut aussi éviter l'exposition à de fortes températures car cela peut entraîner une surpression dans la cartouche. C'est dans cette logique que certaines spécialités se conservent au réfrigérateur avant la délivrance (Innovair, Formoair). Après ouverture, leur durée de conservation est de 5 mois à température ambiante.

V.3.1.2. Autohaler

Ce système d'inhalation est retrouvé dans deux spécialités : Qvar et Airomir. Comme les aérosols doseurs, un gaz propulseur liquéfié et un principe actif sont retrouvés. La grande différence est que la dose est libérée automatiquement par l'inspiration du patient et ne nécessite donc pas une coordination main/bouche. Cependant, il nécessite un débit d'inspiration suffisant pour pouvoir déclencher le système.

En ce qui concerne son utilisation, il faut ouvrir le capuchon, puis secouer l'appareil. Ensuite il faut actionner le levier provoquant ainsi une pression. Il faut alors expirer puis placer l'embout dans la bouche de façon hermétique. Enfin, il faut inspirer (ce qui déclenche la dose). Pour permettre la fixation des particules, il est nécessaire de maintenir sa respiration 5 à 10 secondes. [66]

V.3.1.3. Beclojet

Ce système d'inhalation est retrouvé dans la spécialité beclojet. Comme l'autohaler, il ne nécessite pas de coordination main/bouche car ce dispositif associe un aérosol doseur et une chambre d'inhalation. En ce qui concerne son utilisation, il faut retirer le capuchon, bien agiter et vider ses poumons. Ensuite, il faut introduire l'embout dans sa bouche, appuyer sur le fond de la cartouche, inspirer et, enfin, retenir sa respiration. [67]

V.3.2. Les poudres sèches à inhaler

Les inhalateurs de poudre sèche sont de plus en plus utilisés en raison de leur simplicité. De plus, la coordination main/bouche n'est pas nécessaire. Le médicament est sous forme de poudre sèche dosé soit dans une capsule, soit directement dans le dispositif de l'inhalateur. La dose de médicament est libérée avant chaque utilisation. Pour cela, selon le dispositif utilisé, il sera nécessaire de perforer une capsule, appuyer sur un bouton presseur puis tourner une molette. Pour assurer l'efficacité des inhalateurs de poudre sèche, une forte inspiration est absolument nécessaire. Par conséquent, cette méthode d'inhalation n'est pas adaptée aux enfants de moins de 6 ans, aux patients victimes de crise d'asthme ainsi qu'aux patients n'ayant pas un débit inspiratoire suffisant. Il existe deux types de dispositifs :

- Unidose sous forme de gélules dont le contenu est libéré par perçage,
- Multidoses munis d'un réservoir contenant plusieurs doses.

Ces inhalateurs étant sensibles à l'humidité, il ne faut ni souffler dedans, ni laver le dispositif sous peine que la poudre se désagrège. Dans la suite, seuls les inhalateurs de poudre sèche les plus courants dans la pratique quotidienne en officine sont présentés.

V.3.2.1. Diskus

Ce dispositif se retrouve dans plusieurs spécialités telles que Seretide, Serevent, (Flixotide). C'est un système multidoses présenté sous forme de boîtier rond contenant un embout, un couvre embout, un levier et un compteur de doses. Il présente aussi un blister formé de 60 alvéoles contenant chacune une dose de médicament. Ces spécialités sont généralement prises matin et soir par les patients, ce qui explique les 60 doses de médicament équivalent à un mois de traitement. L'utilisation est très simple. Après ouverture du couvercle qui libère l'embout buccal, il faut pousser le levier jusqu'à entendre le clic signifiant que la poudre est disponible. Le patient, comme toujours, expire un bon coup, met sa bouche dans l'embout, puis inspire et retient sa respiration pour assurer l'efficacité thérapeutique. Ce système requiert de le tenir horizontalement pour que la poudre ne se disperse pas. [68]

V.3.2.2. Turbuhaler

Ce système est retrouvé dans les spécialités suivantes : Pulmicort, Symbicort, Bricanyl. Il est composé d'une roue cannelée permettant de recharger une dose lorsqu'elle est tournée puis remise dans sa position unidose, un disque doseur rotatif qui détermine la dose de médicament à délivrer, un racloir doseur qui supprime l'excédent de dose permettant d'assurer une dose précise de médicament, un réservoir qui contient les doses de médicaments et un embout buccal. Le turbuhaler est un système qui s'utilise verticalement pour éviter que la poudre se disperse. [69]

V.3.2.3. Aerolizer

C'est un système unidose retrouvé dans les spécialités Foradil, Miflasone, Miflonil. Pour utiliser ce système, il faut sortir la gélule au dernier moment de son blister juste avant de l'insérer dans le dispositif. Cette dernière va être perforée par deux aiguilles puis sera mise en rotation sous l'effet de l'inhalation. Il est préférable d'incliner la tête en arrière et d'inspirer profondément afin d'inhaler la totalité de la poudre. [70]

V.3.2.4. Breezhaler

C'est un nouveau système unidose retrouvé dans les spécialités suivantes : Onbrez, Seebri, Ultibro. En ce qui concerne l'utilisation, il faut enlever le capuchon, basculer l'embout buccal, déposer la gélule, la percer (à l'aide des deux boutons latéraux). Après expiration, inspirer fortement. Il est important de rappeler aux patients que dans les formes unidoses, les gélules ne doivent pas être prises directement mais insérées dans les systèmes d'inhalation. [71]

Il existe d'autres systèmes d'inhalation de poudre sèche comme novolizer, easyhaler, twisthaler mais ces derniers sont moins rencontrés au quotidien.

V.3.3. Les Chambres d'inhalation

La chambre d'inhalation est un système interposé entre la bouche du patient et l'aérosol doseur. Ce n'est pas destiné à être utilisé avec les inhalateurs de poudre sèche. C'est une alternative thérapeutique pour les patients n'arrivant pas à assurer la synchronisation main/bouche. Elle est principalement utilisée chez les nourrissons, les enfants de moins de 8 ans et chez les personnes âgées. Elle se compose des éléments suivants :

- Un tube de forme et de volume variable : cylindrique (130 à 350 mL) ou conique (750 mL),
- Un orifice qui permet la jonction avec l'embout de l'aérosol doseur,
- Un embout buccal,
- Deux valves : une qui s'ouvre au moment de l'inspiration et laisse passer le médicament, et l'autre qui, au moment de l'expiration, sert à laisser sortir l'air à l'extérieur de la chambre.

L'utilisation d'une chambre d'inhalation permet un meilleur dépôt du médicament au niveau des voies aériennes inférieures car la vitesse des particules de l'aérosol doseur est moindre. En ce qui concerne l'utilisation, il suffit d'insérer l'aérosol dans l'embout de la chambre et appuyer sur l'aérosol. Le patient respire normalement. Il existe différents types de chambre selon l'âge. Chez les enfants de moins de 6 ans, il y a la présence de masque qui occultent le nez et la bouche. Chez les plus de 6 ans, il y a juste un embout buccal. Ce sont des produits réutilisables qui se lavent à l'eau et au savon.

V.3.4. Les nébusilateurs

La nébulisation est la transformation d'une préparation médicamenteuse liquide en un aérosol. Elle a plusieurs indications en pneumologie dont celles dans l'asthme (souvent à l'hôpital dans les situations d'urgence), dans les exacerbations de la BPCO, dans le traitement de la mucoviscidose et dans les infections à *Pneumocystis carinii*.

La nébulisation présente un certain nombre d'avantages. En effet, elle permet de mélanger des fortes doses de bronchodilatateurs et corticoïdes tout en réduisant les effets indésirables du fait du faible passage systémique. Les particules fines permettent un meilleur ciblage des zones anatomiques avec une biodisponibilité suffisante. Les inconvénients de la nébulisation sont que les appareils sont volumineux, encombrants et bruyants. Les contaminations microbiennes peuvent être fréquentes sans une hygiène rigoureuse. Selon les recommandations des bonnes pratiques de la nébulisation, il est nécessaire de désinfecter au moins une fois par semaine les appareils. [72]

En ce qui concerne l'utilisation, la durée ne doit pas dépasser 10 minutes chez les enfants et 20 minutes chez les adultes. Au moment de la délivrance, il est important de rappeler qu'il ne faut pas sortir dans les 30 minutes qui suivent la séance pour éviter les bronchospasmes. Il existe actuellement trois types de nébuliseurs : [73]

- Pneumatique ou la préparation est nébulisée sous l'effet d'un gaz comprimé,
- Ultrasonique ou la préparation est nébulisée sous l'effet d'ultrasons,
- A tamis ou la préparation est nébulisée sous l'effet de vibrations de hautes fréquences avec un fort débit en passant au travers des micro-orifices d'un tamis.

V.4. L'éducation thérapeutique

Selon la haute autorité de santé, « l'éducation thérapeutique » vise à aider les patients à gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. C'est un processus continu qui consiste à acquérir les bonnes compétences afin d'améliorer la qualité de vie du patient. Dans les pathologies chroniques, l'éducation thérapeutique fait désormais partie intégrante de la prise en charge. Son principal objectif est de faire comprendre au patient leur maladie pour qu'ils assimilent bien l'importance de leurs traitements afin d'améliorer l'observance. C'est un processus qui met en scène plusieurs professionnels de santé : médecins, pharmaciens, infirmiers, masseur-kinésithérapeutes, etc... avec le but d'améliorer la prise en charge et donc la qualité de vie des patients. [74]

V.4.1. Genèse

En France, en 2009, paraît la loi « hôpital, patient, santé territoire » (HSPT). Par l'article L5125-1-1, cette dernière a défini les nouvelles missions du pharmacien, notamment celles sur l'éducation thérapeutique : « Dans les conditions définies par le présent code, les pharmaciens peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients » Articles L.1161-1 à L.1161.5. [75]

V.4.2. Atouts du pharmacien

Les pharmaciens possèdent de nombreux atouts pour intervenir dans l'éducation thérapeutique des patients. Tout d'abord, le maillage officinal, particulièrement dense avec 33 officines en moyenne pour 100000 habitants, crée une proximité très importante entre le patient et le pharmacien. D'autant plus que la rencontre patient-pharmacien est réalisée sans rendez-vous. La répartition permet d'assurer un réseau de proximité sur l'ensemble du territoire : 4 personnes sur 5 ont au moins une officine dans leur commune. De plus, les pharmacies ont de grandes plages d'ouverture, ce qui les rend très disponibles. Chaque jour, 4 millions de français franchissent les portes des officines.

Souvent, les patients sont fidèles à leur pharmacie, ce qui permet au pharmacien de connaître son patient dans sa globalité (contexte familial et socio-professionnel, contact avec l'entourage, historique médicamenteux etc..). Au fur et à mesure des visites, cela permet de

créer une relation de confiance entre le patient et le pharmacien. De nombreux sondages ont montré que les patients se sentaient moins jugés par les pharmaciens que par les médecins. Pour cette raison, il semble que les patients se dévoilent plus à leur pharmacien. Pour finir, les études et la connaissance approfondie des médicaments sont des atouts majeurs pour le pharmacien. [76]

V.4.3. Les rôles du pharmacien

Le pharmacien dispose de nombreux rôles qui lui confèrent une place majeure dans la prise en charge du patient et dans son éducation thérapeutique. Tout d'abord, il va être le premier relais après l'annonce de la maladie. A ce moment-là, il doit soutenir et accompagner le patient. Suite à une hospitalisation, c'est le pharmacien qui fait le relais entre l'hôpital et le retour au domicile. Il doit alors informer le patient sur sa maladie et son traitement en s'assurant qu'il ait bien tout compris. Pour cela, il doit promouvoir le bon usage des médicaments qui visent à aider le patient dans sa vie quotidienne. Ensuite, notamment dans l'asthme avec les aérosols et les inhalateurs, il doit apprendre et renforcer les techniques d'utilisation des appareils. Lors des renouvellements, le pharmacien doit être capable de déceler les signes d'un mauvais contrôle de la maladie et être un acteur majeur dans le circuit de la prise en charge en avertissant les autres professionnels de santé. Outre la prise en charge médicamenteuse, le pharmacien doit rappeler l'importance des règles hygiéno-diététiques indispensables pour assurer une efficacité thérapeutique. Enfin, il participe aux actions de prévention et de dépistage. [77]

V.5. Les entretiens pharmaceutiques

Pour accomplir l'ensemble de ces missions auprès du patient, le pharmacien doit mettre en place des entretiens avec le patient.

V.5.1. Genèse

Le 4 avril 2012 est signée une nouvelle convention publiée au Journal Officiel le 6 mai 2012. Elle définit les rapports entre l'assurance maladie et les pharmaciens titulaires d'officine. Les acteurs de cette convention sont :

- L'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM),
- Les 3 syndicats qui représentent les pharmaciens d'officine :
 - o Fédération des syndicats pharmaceutiques de France,
 - o Union des syndicats des pharmaciens d'officine,
 - o Union nationale des pharmacies de France.

Cette convention marque le renouveau de la fonction du pharmacien d'officine avec pour objectif de revaloriser son rôle d'acteur majeur en santé publique. A cette fin, différents axes sont présentés : [78]

- L'entretien pharmaceutique pour accompagner les malades atteints de pathologies chroniques,
- Le développement des délivrances trimestrielles pour améliorer l'observance,
- La mise en place de l'harmonie de dispensation,
- La garantie de l'accès au soin.

Les entretiens pharmaceutiques font partie intégrante des nouvelles missions afin d'assurer un suivi personnel et optimal de chaque patient atteint d'une maladie chronique. Selon l'assurance maladie, les entretiens pharmaceutiques doivent renforcer les rôles de conseil, d'éducation et de prévention du pharmacien auprès des patients et évaluer non seulement la connaissance du patient sur son traitement, mais aussi évaluer l'appropriation par le patient de son traitement. De plus, ces entretiens permettent de valoriser l'expertise du pharmacien sur les médicaments et rechercher l'adhésion thérapeutique du patient sur son traitement. [79]

A l'heure actuelle, les entretiens pharmaceutiques concernent les patients sous anticoagulants (AVK), sous anticoagulants à action directe et, enfin, les patients asthmatiques. La durée, la fréquence et le contenu spécifique des entretiens sont définis dans des avenants qui complètent le texte initial de la convention. L'avenant 4 à la convention nationale pharmaceutique fixe les modalités de mise en œuvre du dispositif d'accompagnement par le pharmacien des patients asthmatiques. Il est paru dans le Journal Officiel le 2 décembre 2014.

V.5.2. Lieu de l'entretien

Un entretien pharmaceutique est personnel et doit, par conséquent, s'effectuer en toute confidentialité. Le pharmacien s'y engage (article 8 de la convention nationale). Il doit y avoir dans la pharmacie un espace isolé permettant de recevoir ses patients. Selon l'article 10.1 du code de santé, le pharmacien doit également respecter plusieurs principes :

- Droits, devoirs, interdiction, c'est-à-dire obtenir au préalable, avant le début de l'entretien, le consentement éclairé du patient. Le pharmacien a interdiction de poser un diagnostic,
- Publicité et communication, c'est-à-dire interdiction de promouvoir les entretiens par le biais de la publicité,
- Continuité de service de l'officine, c'est-à-dire garantir l'exercice personnel de sa profession.

V.5.3. A qui s'adresse cet entretien

Ces entretiens s'adressent à tous les patients majeurs en initiation ou en reprise (après une interruption de 4 mois) sous corticoïdes inhalés. Le recrutement des patients est réalisé par l'équipe officinale au moment de la délivrance. Elle propose au patient un suivi. Elle lui remet un document d'information élaboré par l'assurance maladie.

V.5.4. Qui est habilité à conduire cet entretien

Seuls les pharmaciens titulaires ou adjoints inscrits à l'ordre des pharmaciens peuvent réaliser les entretiens pharmaceutiques. Avec l'accord du patient, les étudiants ou les préparateurs en pharmacie peuvent y assister.

1 Les principes du traitement	Entretien 1	Entretien 2	Entretien 3
1. Le patient sait-il nommer ses médicaments de l'asthme : - pour le traitement de fond ? - pour les crises ? Si non, préciser et l'indiquer sur la boîte.	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
2. Le patient connaît-il la dose prescrite par son médecin pour : - le(s) médicament(s) du traitement de fond ? - le médicament de la crise ? Si non, préciser les posologies conformément à l'ordonnance.	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
3. Le patient peut-il bien différencier le traitement de la crise et le traitement de fond et décrire comment ses médicaments agissent ? Si non, expliquer et évoquer notamment : - la chronicité de l'asthme pour expliquer la nécessité de se traiter sur du long terme ; - les composantes inflammatoire et obstructive de l'asthme qui permettent de comprendre comment agissent les 2 types de traitement.	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
4. Le patient connaît-il le bénéfice de son traitement de fond ? Si non, réexpliquer que l'asthme contrôlé peut aboutir à ZÉRO gêne respiratoire, d'où l'intérêt de prendre le traitement de fond et décrire les effets recherchés (cf guide).	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
5. Le patient sait-il qu'il doit toujours avoir à disposition immédiate un traitement de la crise ? Si non expliquer.	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
6. Le patient sait-il quand prendre le « médicament de la crise » ? Lui demander de préciser. Si non, rappeler les circonstances adéquates et en parler au médecin traitant, après accord du patient.	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA

Figure 13 : Questionnaire entretien pharmaceutique

V.5.5. Mise en œuvre de l'entretien

Les modalités sont décrites dans l'article 28.2.2 de la convention nationale. Le contrôle de l'observance du traitement de fond est un des points majeurs chez les patients asthmatiques pour prévenir les crises. Il est mentionné que le pharmacien doit au moins réaliser deux entretiens pharmaceutiques la première année, et au minimum un entretien les années suivantes avec au moins deux suivis de l'observance en complément. La mise en place des suivis est fonction de l'appréciation du pharmacien suite à l'entretien. Il juge, à ce moment-là, le niveau d'observance et la compréhension du traitement par le patient. Pour réaliser le suivi d'observance, des questionnaires sont mis en place. Ils se présentent sous la forme de 6 questions (Fig. 13).

Chaque bonne réponse rapporte un point. A la fin, une note est attribuée pour évaluer l'observance :

- La note finale de 6 correspond à une bonne observance,
- La note finale de 4 ou 5 correspondent à une faible observance,
- La note finale ≤ 3 correspond à une non observance.

Ces résultats doivent permettre de montrer au patient l'importance de réaliser des entretiens afin d'adopter la bonne attitude face au traitement. Un résultat ≤ 5 justifie l'importance et la nécessité de maintenir la fréquence des entretiens avec pour objectif final d'obtenir la note de 6.

V.5.6. Déclarations des entretiens pharmaceutiques

La déclaration des entretiens pharmaceutiques se fait sur le site de l'assurance maladie via l'espace pro. Le pharmacien y inscrit ses coordonnées, celles du patient, la date de l'adhésion au dispositif d'accompagnement et la date de l'entretien. Il est préférable d'obtenir la signature du patient, gage de son consentement éclairé.

V.5.7. Rémunération

La rémunération sur objectif de santé publique (ROSP) prévoit pour être éligible un traitement chronique, c'est-à-dire ≥ 6 mois, et la réalisation de deux entretiens dans la première année. Si ces deux conditions sont remplies, une rémunération de 40 euros par an et par patient peut être perçue. Les années suivantes, selon le profil du patient, un ou deux entretiens peuvent être réalisés en complément d'au moins deux suivis d'observance. Dans ce cas-là, la rémunération est de 30 euros par an et par patient.

V.5.8. Déroulement d'un entretien pharmaceutique

Il faut d'abord fixer un rendez-vous avec son patient en l'informant que la durée moyenne d'un entretien est d'environ 45 minutes. Après s'être installé dans un endroit confidentiel, le pharmacien commence par récolter un certain nombre d'informations, à savoir, les coordonnées du patient, ses traitements en cours, ses habitudes et mode de vie.

Le pharmacien commence par aborder les notions générales relatives à l'asthme. Il explique le plus simplement possible la maladie au patient. Pour cela, il peut s'aider d'un schéma didactique qui illustrera la maladie. Des guides réalisés par l'assurance maladie expliquent la maladie et peuvent être remis au patient à ce moment-là.

Une fois la maladie abordée, le pharmacien passe au traitement. Il est important de bien différencier le traitement de crise du traitement de fond. Le pharmacien présente les différents médicaments en expliquant leur utilité dans la prise en charge. Vient ensuite, la partie sur l'utilisation des médicaments. Généralement, il est préconisé de laisser le patient montrer comment il utilise les dispositifs. Cela permet au pharmacien de le corriger et de lui montrer la bonne conduite à tenir en distinguant bien tous les étapes d'utilisation. Le pharmacien questionne alors le patient sur son traitement. Il essaie de savoir si la prise est bien quotidienne, si le patient se sent mieux avec ou sans traitement, etc....Le cas échéant, il est impératif de chercher les causes de non observance et de proposer des mesures au patient afin d'améliorer sa vie quotidienne tout en prenant son traitement.

Le pharmacien discute des interactions médicamenteuses avec son patient en lui rappelant les risques de l'auto médication. En ce qui concerne les effets indésirables, si le patient ne les connaît pas, il faut lui rappeler les plus importants (se rincer la bouche après l'utilisation d'un corticoïde inhalé par exemple).

A la fin de l'entretien, le pharmacien demande à son patient s'il a des questions. Enfin, il juge la nécessité de proposer ou non un nouvel entretien ou d'orienter ou non son patient vers son médecin.

Cet exercice est un vrai dialogue entre le patient et le pharmacien. Ce dernier ne doit émettre aucun jugement, prendre le temps de tout bien expliquer avec la plus grande complaisance possible pour ne pas braquer le patient. Les mots utilisés doivent être les plus simples afin que le patient comprenne tout. Pour finir, le pharmacien doit avoir une posture éducative et poser des questions ouvertes afin d'avoir des réponses ne se limitant pas par « oui » ou « non ». Cela permet de faire avancer l'entretien.

Mode d'emploi des aérosols-doseurs

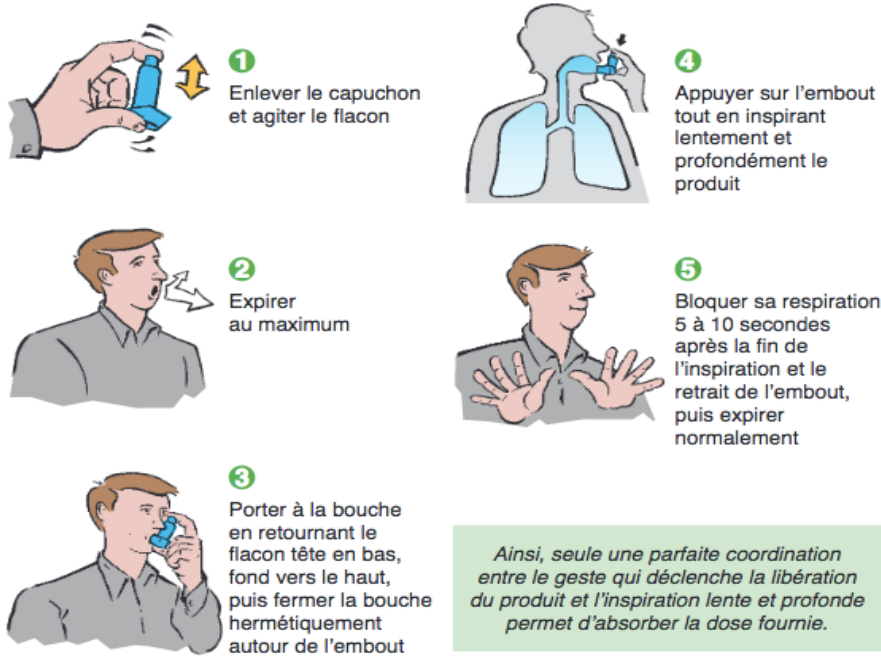


Figure 14 : Mode d'emploi d'utilisation des aérosols-doseurs

V.5.9 Récapitulatif des objectifs des entretiens pharmaceutiques

- ✓ Aide à la compréhension de la maladie et du traitement

Un des rôles fondamentaux du pharmacien est de s'assurer que le patient ait compris le mécanisme de sa maladie, l'action de ses médicaments, effets indésirables compris et surtout la différence fondamentale entre le traitement de fond (à prendre tous les jours) et le traitement de la crise. En effet, au quotidien, je me suis rendu compte que de nombreux patients ne font pas la distinction et donc la dissociation entre le traitement de fond et de crise. La conséquence en est, dans de très nombreux cas, un oubli du traitement de fond, ce qui entraîne une augmentation des crises et donc un asthme non contrôlé. C'est pour cela qu'il est important et nécessaire d'évaluer au préalable les connaissances réelles du patient sur sa maladie et son traitement afin de pouvoir rectifier en amont ses pratiques.

- ✓ Promouvoir le bon usage du médicament.

Au moment de la dispensation du ou des médicaments, le pharmacien s'attache à :

- Expliquer la différence entre le traitement de fond et de crise,
- Expliquer les modalités de prise du médicament,
- Insister sur la nécessité d'une prise quotidienne du traitement de fond,
- Rappeler les principaux effets indésirables des médicaments (bien se rincer la bouche après la prise de corticoïde inhalé pour éviter les candidoses buccales).

- ✓ Apprentissage et évaluation des techniques d'inhalation

Pour que le traitement soit efficace, il est nécessaire de bien savoir utiliser son produit. C'est pour cela qu'il faut apprendre au patient à utiliser correctement son dispositif d'inhalation. Il est préférable de faire une démonstration plutôt qu'un long discours et de s'aider de schémas (Fig. 14). [64]



Figure 15 : Role du dossier pharmaceutique

- ✓ Aide à identifier et à maîtriser les facteurs déclenchants

Les facteurs déclenchants de l'asthme sont multiples et propres à chacun. Il est donc important de connaître ses propres facteurs déclenchants et ou aggravants afin de les éviter. Un des rôles du pharmacien est d'aider le patient à les reconnaître afin de mettre en place avec lui des mesures préventives pour les éviter.

- ✓ Surveiller l'automédication et les interactions médicamenteuses

Le pharmacien doit s'assurer que le patient ne prend pas de médicaments contre-indiqués dans l'asthme. Pour cela, le pharmacien interroge son patient au moment de la dispensation. Le pharmacien peut aussi consulter le dossier pharmaceutique si celui-ci est activé. Le dossier pharmaceutique permet de recenser pour chaque bénéficiaire de l'assurance maladie tous les médicaments délivrés qu'ils soient prescrits par les médecins ou conseillés par les pharmaciens. Il permet ainsi d'assurer et d'améliorer la coordination entre les professionnels de santé, d'assurer le lien hôpital-ville et favorise l'amélioration de la couverture vaccinale (Fig. 15). Il ne peut être activé sans le consentement du patient.

En ce qui concerne l'asthme, le pharmacien s'assure que le patient ne prend pas des :

- Antitussifs contenant des dérivés opiacés (dépresseurs respiratoires),
- Beta-bloquants susceptibles de déclencher une crise ou de l'aggraver (effet bronchoconsticteur),
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens et de l'aspirine,
- Aérosols (hormis ceux pour l'asthme) pouvant entraîner une irritation locale,
- Huiles essentielles,
- Produits anti-poux.

- ✓ Aider à l'apprentissage de l'auto-gestion

Un des rôles du pharmacien est de faire prendre conscience aux patients qu'ils peuvent devenir des acteurs majeurs de leur maladie. Pour cela, ils doivent être capables de reconnaître les signes cliniques nécessitant une consultation rapide chez le médecin. De plus, quand c'est possible, cette auto-gestion peut passer par la mesure à domicile du débit expiratoire de pointe.

Dans ce cas, un système à trois zones permet au patient de situer lui-même les valeurs obtenues du débitmètre de pointe et d'adopter une attitude thérapeutique préalablement définie avec le médecin.

Les trois zones sont les suivantes :

- Zone verte : asthme contrôlé

DEP > 80% de l'optimum du patient, variabilité inférieure à 20%, symptomatologie minimale, pas de perturbation du sommeil. Le patient ne modifie pas son traitement.

- Zone orange : vigilance

DEP compris entre 60% et 80% de l'optimum, variabilité de 20 à 30%, présence de symptômes cliniques. Nécessité d'une consultation médicale.

- Zone rouge : alerte

DEP < 60% de l'optimum, gêne quotidienne ou au repos. Prise du traitement de crise et consultation médicale en urgence.

L'automesure du débit expiratoire de pointe s'avère être un outil d'éducation thérapeutique très utile pour certains patients à savoir ceux qui ont un asthme non ou mal contrôlé ou ceux qui ne perçoivent pas les symptômes annonciateurs d'une crise.

- ✓ Repérer un mauvais contrôle de l'asthme

Un des rôles du pharmacien est d'être capable de repérer les signes qui peuvent laisser penser à un mauvais contrôle de l'asthme. Dans ce cas-là, le pharmacien s'efforce à inciter le patient à consulter son médecin après avoir préalablement vérifié l'observance médicamenteuse ainsi que la technique d'inhalation. En effet, le pharmacien est un acteur majeur pour surveiller la consommation médicamenteuse effective du patient asthmatique. La surconsommation de B2-mimétiques à courte durée d'action est un signe d'alarme qui doit amener le patient à revoir rapidement son médecin. Cela concerne plus d'un flacon tous les trois mois. Outre cela, d'autres signes laissent suspecter un mauvais contrôle de l'asthme :

Test de contrôle de l'asthme*

Étape 1 : entourez votre score pour chaque question et reportez le chiffre dans la case à droite. Veuillez répondre aussi sincèrement que possible. Ceci vous aidera, votre médecin et vous-même, à mieux comprendre votre asthme.

<p>► 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 ?</p>					
Tout le temps 1	La plupart du temps 2	Quelquefois 3	Rarement 4	Jamais 5	Points <input type="text"/>
<p>► Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous été essoufflé(e) ?</p>					
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 <input type="text"/>
<p>► 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 ?</p>					
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 <input type="text"/>
<p>► Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous utilisé votre inhalateur de secours ou pris un traitement par nébulisation (par exemple salbutamol, terbutaline) ?</p>					
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 <input type="text"/>
<p>► Comment évalueriez-vous votre asthme au cours des 4 dernières semaines ?</p>					
Pas contrôlé du tout 1	Très peu contrôlé 2	Un peu contrôlé 3	Bien contrôlé 4	Totalement contrôlé 5	Points <input type="text"/>

Étape 2 : additionnez vos points pour obtenir votre score total.

Bien vivre avec son asthme c'est avoir un asthme contrôlé.
Si votre score est inférieur à 20, votre asthme n'est peut-être pas contrôlé.
Consultez votre médecin et apportez lui les résultats de ce test pour en discuter avec lui.

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 qui suivent un traitement de fond.

Figure 16 : Test de contrôle de l'asthme

- Utilisation de B2-mimétiques à courte durée d'action plus de deux fois par semaines ou plus de quatre fois dans la même journée,
- Un réveil nocturne plus de deux fois par mois,
- Une toux inhabituelle, une dyspnée persistante,
- Une détérioration des valeurs du DEP.

Le « test de contrôle de l'asthme » est un questionnaire simple, facilement utilisable par le pharmacien au moment de la dispensation pour évaluer le niveau de contrôle de l'asthme (Fig. 16). Il doit s'agir avant tout d'un dialogue qui permet d'obtenir des informations précieuses dont le pharmacien se sert par la suite à des fins éducatives. Si le patient ne souhaite pas répondre directement au pharmacien, il peut lui donner le questionnaire pour qu'il le remplisse chez lui.

✓ Evaluer l'observance médicamenteuse

Le pharmacien est un acteur majeur dans la prise en charge du patient pour vérifier l'observance médicamenteuse, à savoir l'adéquation entre la prescription et la prise médicamenteuse. En cas d'une suspicion d'une mauvaise observance du traitement de fond, le pharmacien en recherche les causes et essaie d'y remédier. Il s'assure :

- De la compréhension du traitement par le patient et de l'importance du traitement de fond,
- De la perception de l'efficacité de son traitement de fond,
- D'encourager le patient à exprimer les craintes et/ou les difficultés liées au traitement de fond ou d'une difficulté liée à la technique d'inhalation,

De la non présence d'effets indésirables gênants.

Conclusion

L'asthme est une maladie chronique qui se caractérise par des crises récurrentes, une dyspnée et des sifflements.

Par sa prévalence en augmentation, l'asthme représente un véritable enjeu de santé publique par ses répercussions multiples en termes de qualité de vie et d'économie.

L'asthme est une maladie inflammatoire associée à une hyperactivité et à un remodelage bronchique. De plus, il a été montré une prolifération plus importante du muscle lisse chez les patients asthmatiques. Cela est dû à une biogenèse et à une consommation d'oxygène mitochondriale accrues.

Cette découverte est source d'espoir et ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Dans ce contexte de pathologie chronique, le pharmacien a un rôle fondamental dans la prise en charge du patient par sa disponibilité, sa proximité et ses connaissances sur les médicaments et sur ses patients.

C'est dans ce sens que les entretiens pharmaceutiques sont mis en place pour permettre d'impliquer le patient dans sa maladie, indispensable pour obtenir un meilleur contrôle et pour améliorer la qualité de vie.

Le métier de pharmacien d'officine est en pleine mutation et de nouvelles missions lui sont attribuées.

La loi HPST de 2009 recentre le pharmacien au cœur du parcours de soin.

Les entretiens pharmaceutiques sont l'avenir de l'officine et ont de belles perspectives avec l'extension pour la majorité des pathologies chroniques.

Au cours de mon expérience professionnelle, j'ai pu me rendre compte de l'importance des entretiens pharmaceutiques et la nécessité de les développer.

En effet, de trop nombreux patients ne connaissent ni leur maladie ni leur traitement ce qui entraînent une mauvaise observance et une qualité de vie réduite.

Après mes deux ans d'exercice je n'ai malheureusement pu réaliser que deux entretiens.

Bibliographie

[1] L'appareil respiratoire.[En ligne]. Disponible sur :

<http://www.polyprepas.com/images/files/7.%20l%27appareil%20respiratoire.pdf>

[2] Delmas MC, Leynaert B, Com-Ruelle L, Annesi-Maesano I, Fuhrman C. Asthme : prévalence et impact sur la vie quotidienne - Analyse des données de l'enquête décennale santé 2003 de l'Insee. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2008, 89 p.

[3] Delmas MC, Guignon N, Leynaert B, Com-Ruelle L, Annesi-Maesano I, Chardon O, Fuhrman C. Évolution de la prévalence de l'asthme chez l'enfant en France : enquêtes nationales de santé en milieu scolaire 2003-2008. Bull Epidemiol Hebd 2014 ;20 :360-5.

[4] Delmas MC, Guignon N, Leynaert B, Moisy M, Marguet C, Fuhrman C. Augmentation de la prévalence de l'asthme chez le jeune enfant en France. Rev Mal Respir 2016. Doi : 10.1016/j.rmr.2016.09.002.

[5] Com-Ruelle L, Crestin B, Dumesnil S. L'asthme en France selon les stades de sévérité. No. 1290. Paris : CreDES, 2000. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.irdes.fr/>

[6] Afrite A, Allonier C, Com-Ruelle L, Le Guen N. L'asthme en France en 2006 : prévalence et contrôle des symptômes. Questions d'économie de la santé Irdes n° 138. 2008. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.irdes.fr/>

[7] L'état de santé de la population en France - Edition 2015. Direction de la recherche, de l'évaluation, des études et des statistiques (Drees), Paris, 2015.

[8] Fuhrman C, Nicolau J, Rey G, Solet JL, Quénel P, Jouglu E, Delmas MC. Asthme et BPCO : taux d'hospitalisation et de mortalité dans les départements d'outre-mer et en France métropolitaine. Bull Epidemiol Hebd 2011;13-14:168-72.

[9] Pascal L, Delmas MC, Fuhrman C. Hospitalisations pour asthme en France métropolitaine, 1998-2002. Evaluation à partir des données du PMSI. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, janvier 2007.

[10] L'état de santé de la population en France. Edition 2015. Direction de la recherche, de l'évaluation, des études et des statistiques (Drees), Paris, 2015.

[11] Delmas MC, Zeghnoun A, Jouglu E. Mortalité par asthme en France métropolitaine, 1980-1999. Bull Epidemiol Hebd 2004;47:221-22.

[12] Chouaid C, Vergnenègre A, Vandewalle V, Liebaert F, Khelifa A. Coûts de l'asthme en France : modélisation médico-économique par un modèle de Markov. Rev Mal Respir 2004 ; 21 :493-9

[13] « Guide de poche pour le traitement et la prévention de l'asthme ». [En ligne]. Disponible sur : <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/09/WMS-French-Pocket-Guide-GINA-2016.pdf>

[14] Raheison C, Bourdin A, Bonniaud P, Deslée G, Garcia, Leroyer C, Taillé C, De Blic J, Dubus J.-C, Tillié-Leblond I, Chanez P. Mise à jour des recommandations (2015) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adultes et adolescents (de 12 ans et plus) sous l'égide de la Société de pneumologie de la langue française (SPLF). Rev Mal Respir 2016 ;33 :279-325

[15] « Recommandations pour le suivi médical des patients asthmatiques adultes et adolescents ». [En ligne]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/fiche_de_synth_350se_asthme.pdf

[16] Devouassoux G, Asthme de l'adulte. Faculté de médecine de Grenoble. Janvier 2006.

[17] Quanjer P.-H, Tammeling G.-J, Cotes J.-E, Pedersen O.-F, Peslin R, Yernault J.-C, Volumes pulmonaires et débits ventilatoires forcés. Groupe de travail sur la standardisation des épreuves fonctionnelles respiratoires. Communauté européenne du charbon et de l'acier. Position officielle de l'European Respiratory Society. Eur Respir J 1994 ; 6(Suppl 16) : 5-40.

[18] Bidat E, Débit expiratoire de pointe. [Enligne] . Disponible sur : <https://www.allergienet.com/dep-debit-expiratoire/>

[19] J. Wanger, J.L. Clausen, A. Coates, O.F. Pedersen, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, R. Crapo, P. Enright, C.P.M. Van Der Grinten, P. Gustafsson, J. Hankinson, R. Jensen, D. Johnson, N. MacIntyre, R. McKay, M.R. Miller, D. Navajas, R. Pellegrino, G. Viegi, Standardisation de la mesure des volumes pulmonaires. Rev mal resp 2007 ; 24 :51-64.

[20] Létuvée S, Taillé C, Physiopathologie de la réponse inflammatoire dans l'asthme de l'adulte. EMC-Pneumologie 2013 ; 10(2) :1-8 [Article 6-039-A-45].

[21] Renand A. Neuropilin 1 and IL-2 receptor alpha (CD25) : expression and implication in normal or pathologic human T cell homeostasis. Th d'exercice : Médecine, Université de Paris, 2011.

[22] Dubé J, Boulet L.-P, Rôles de l'inflammation et des modifications des structures bronchiques dans l'asthme allergique. Médecine/Science 1996 ;12 :351-7

[23] Leung-Theung-Long S, Guerder S, Les cellules Th17 : une nouvelle population de cellules T CD4 effectrices pro-inflammatoires. Médecine/Science 2008 ;24 :972-6

[24] Devillier P, Les leucotriènes : Des médiateurs de l'inflammation bronchique dans l'asthme.

La lettre du Pneumologue- n°2- décembre 1998

[25] Tillie-Leblond I, Louis R, Magnan A, Humbert M, Bilic J, Chanez P, L'asthme une maladie de tout l'arbre aérien. Rev Mal Respir 2009 ; 26 :851- 8

[26] Malo J.-L, Lockhart A, Hyper-excitabilité bronchique non allergénique. Médecine/Science 1887 ;3 : 522-9

[27] Pacheco Y, Asthme. [Enligne] . Disponible sur :
http://allergo.lyon.inserm.fr/2015_DESC/Pacheco_Yves_ASTHME_DESC2015.pdf

[28] Anderson S.-D, Kippelen P, Leuppi J, Brannan J.-D, Evaluation de l'hyperréactivité bronchique par l'inhalation de mannitol : Etat des lieux en 2008. La lettre du pneumologue ; 5. Septembre octobre 2008.

[29] Grandordy B, Neuromédiateurs bronchiques et pulmonaires. Médecine/sciences 1988 ; 4 :27-35.

[30] Roux E, La réactivité des voies aériennes. [Enligne] . Disponible sur :
<http://efisio.online.fr/enseignement11/SAIB/M1-SAIB-reactivite.pdf>

[31] Aubier M, Crestani B, Fournier M, Mal H, Traité de pneumologie 2^{ème} édition, Flammarion.

[32] Berger P, Marthan R, Tunon de Lara J._M, Physiopathologie de la cellule musculaire lisse dans l'inflammation bronchique. Rev mal resp 2002 ; 19 : 778-794.

[33] Kaguelidou F, Pharmacologie des systèmes adrénergiques et cholinergique. Paris 7,PCEM2,Nov 2011.

[34] GSKpro, Cellules inflammatoires clés impliquées dans l'asthme. Enligne] . Disponible sur:
https://gskpro.com/content/dam/global/hcportal/fr_FR/AiresThrapeutiques/Asthme%20s%C3%A9v%C3%A8re/NK%20042_MEDED_Figure%202.pdf

[35] Pujol W, Adhésion des mastocytes aux cellules musculaires lisses bronchiques humaines. Rev mal resp 2004 ; 21 :421-440.

[36] Mecheri S, David B, Le parcours historique du mastocyte. 41^{ème} journée du groupement d'allergologie et d'immunologie clinique du Rhône Moyen. Mars 2018.

[37] Allard B, Implication du PAR-2 dans le remodelage musculaire lisse bronchique de la physiopathologie de l'asthme. Th. d'exercice 2011 ; 88-102.

[38] Metayé T, Perdrisot R, Kraimps J.-L, GRK et arrestines : la piste thérapeutique ? Médecine/sciences 2006 ;22 : 537-543.

[39] Benayoun L, Pretolani M, Le remodelage bronchique dans l'asthme : mécanismes et enjeux thérapeutiques. Médecine/sciences 2003 ;19 :319-326.

[40] Gras D, Bourdin A, Chanez P, Vachier I, Remodelage bronchique dans l'asthme : conséquences cliniques et fonctionnelles respiratoires. Médecine/science 2011 ; 27 : 959-965.

[41] Casset A, Braun J.-J, Relation entre allergènes de l'environnement intérieur, sensibilisation et symptômes de rhinite et asthme allergiques. Rev mal resp 2010 ; 27 : 913-920.

[42] Nguyen L, Raheison C, Vernejoux J.-M, Tunon de Lara J.-M, Taytard A, Influence du tabagisme sur la vie quotidienne des adolescents asthmatiques. Rev mal resp 2002 ; 19 : 301-309.

[43] Maliki L, Badri F, Amro L, Serhane H, Sajjai H, Ait Batahar S, Alaoui Yazidi A, Influence du tabagisme sur le contrôle de l'asthme. Rev mal resp 2015 ; 32 : 68-9.

[44] De Blay F, Casel S, Colas F, Spirlet F, Pauli G, Eviction des pneumallergènes de l'environnement domestique. Rev mal resp 2000 ; 17 :29-39.

- [45] Dorosz, Guide pratique des médicaments, 36^{ème} édition 2017, [pages 1510-1515]
- [46] Quignard JF -BPCO : Bronchopneumopathie Chronique obstructive -cours de 4^{ème} année -Physiologie, physiopathologie et médicaments du système respiratoire (janvier 2014)
- [47] Asthme de l'adulte. VIDAL recos. 3^{ème} édition. Flammarion : 2009
- [48] Dorosz, Guide pratique des médicaments, 36^{ème} édition 2017, [pages 1516-1519]
- [49] Battu V, Saint-Paul A. L'asthme et son traitement. Actualités pharmaceutiques. 2014 ; 537 : 5-12.
- [50] Dorosz, Guide pratique des médicaments, 36^{ème} édition 2017, [pages 1534-1538]
- [51] Michel V. -pharmacologie des médicaments de l'asthme et de la BPCO -cours de 4^{ème} année -Physiologie, physiopathologie et médicaments du système respiratoire (janvier 2014)
- [52] Dorosz, Guide pratique des médicaments, 36^{ème} édition 2017, [pages 1520]
- [53] Noël C, Radideau E, Ménager P. Asthme chez l'adulte : place des β 2-agonistes et des corticoïdes inhalés. Dossier du Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. 2014.
- [54] Dorosz, Guide pratique des médicaments, 36^{ème} édition 2017, [pages 1524-1526]
- [55] Patout M, Cuvelier A, Les anticholinergiques dans la BPCO et l'asthme. Rev mal resp 2015 ;7 :187-193.
- [56] Dorosz, Guide pratique des médicaments, 36^{ème} édition 2017, [pages 1528]
- [57] Bellecoste V, Devouassoux G, Pacheco Y, Place du montelukast dans le traitement de l'asthme persistant léger à modéré. Rev mal resp 2011 ; 28 :706-729

[58] Dorosz, Guide pratique des médicaments, 36^{ème} édition 2017, [pages 1530-1532]

[59] Dorosz, Guide pratique des médicaments, 36^{ème} édition 2017, [page 1527]

[60] Résumé des caractéristiques du produit. [En ligne]. Disponible sur:

http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181210142995/anx_142995_fr.pdf.

[61] Perotin J.-M, Barnig C, Mécanismes d'action de l'omalizumab : au-delà de l'action anti-IgE. Rev mal resp 2016.

[62] Dubus J.-C, Andrieu V, Reynier J.-P, Les systèmes d'inhalation dans le traitement de l'asthme. Rev mal resp 2002 ; 19 : 90-92.

[63] Devillier P, Salvator, Roche N, Le choix du dispositif d'inhalation (hors nébulisation) : un acte médical. Rev mal resp 2015 ; 32, 599-607.

[64] AMELI, Assurance Maladie, Asthme : Comment bien utiliser les dispositifs d'inhalation.

[65] Chinet T, Modifications des gaz propulseurs dans les aérosols-doseurs pressurisés. Rev mal resp 2000 ; 17 : 15-20.

[66] Résumé des caractéristiques du produit. [En ligne]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67089369&typedoc=R>.

[67] Notice du produit. [En ligne] . Disponible sur :

<http://agenceprd.anism.sante.fr/php/ecodex/notice/N0293383.htm>

[68] Résumé des caractéristiques du produit. [En ligne]. Disponible sur :

<http://base-donnees>

[publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60569419&typedoc=R](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60569419&typedoc=R)

[69] Résumé des caractéristiques du produit. [En ligne]. Disponible sur :
<http://base-donneespublique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64275087&typedoc=N>

[70] Résumé des caractéristiques du produit. [En ligne]. Disponible sur :
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66732677&typedoc=N>

[71] Résumé des caractéristiques du produit. [En ligne]. Disponible sur :
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180709141711/anx_141711_fr.pdf

[72] Diot P, Zarka V, Lemarié E, Recommandations pour la pratique de la nébulisation. Rev mal resp 2002 ; 19 : 87-89.

[73] Vecellio L, Choix du dispositif d'inhalation en fonction de l'indication. Aerodrug

[74] HAS, L'Education thérapeutique en 15 questions-réponses. [En ligne]. Disponible sur :
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/questions_reponses_vvd_.pdf

[75] Code de la santé- Article L1161-3. Code de la santé juill 23, 2009.

[76] Lamouroux A, Vervloet D, L'éducation thérapeutique est-elle la réponse ? Rev mal resp 2006 ; 23 : 10S37-10S40.

[77] ANAES texte court 2001, Education thérapeutique du patient asthmatique : Adulte et enfant. Rev mal resp 2002 ; 19 :112-24.

[78] Arrêté du 4 mai 2012 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie. [En ligne]. Disponible sur :

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025804248>

[79] AMELI, Assurance maladie, L'accompagnement pharmaceutique : un patient chronique mieux pris en charge. [En ligne]. Disponible sur :

http://news.utip.fr/newsletter/2018/30_04/Accompagnement_pharmaceutique.pdf

Serment de Galien

Serment de Galien

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

- 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.*

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.



RESUME

L'asthme est une maladie chronique, inflammatoire dont la gravité et la fréquence varient d'une personne à une autre. Elle est caractérisée par des crises où l'on observe des difficultés respiratoires.

Ses causes ne sont pas encore toutes établies mais la cellule musculaire lisse y joue un rôle prépondérant en ayant une action dans l'hyperactivité bronchique, dans l'inflammation et dans le remodelage bronchique. Ce sont les trois composantes physiopathologiques caractéristiques de l'asthme.

En France, encore aujourd'hui l'asthme est responsable de 600 000 hospitalisations par an, dû à un mauvais contrôle de la maladie et à une mauvaise prise des traitements. C'est dans ce contexte que le pharmacien joue un rôle important dans la prise en charge du patient. Les entretiens pharmaceutiques mis en place en 2012 vont dans ce sens en plaçant le pharmacien au cœur du parcours de soin. Ils permettent de mettre à profit les connaissances du pharmacien en lui confiant de nouvelles missions.

Asthma is a chronic and inflammatory disease which seriousness and frequency vary from one person to another. It is characterized by crises where respiratory difficulties are observed.

Its causes are not all established but the smooth muscular cell plays a major role by having an action in the bronchial hyperactivity, in the inflammation and in the bronchial remodeling. These are the three pathophysiological components characterizing asthma.

In France, yet nowadays, asthma is responsible for 600,000 hospitalizations per annum, due to a poor control over the disease and an inappropriate medication intake. In that context, pharmacist plays an important role in the patient care. Pharmaceutical interviews implemented in 2012 are in line with this direction, putting the pharmacist in the heart of the care pathway. They enable the leverage of the pharmacist's knowledge entrusting him to new duties.

TITRE

Rôle de la cellule musculaire lisse dans l'asthme, et place du pharmacien dans la prise en charge de cette pathologie

DISCIPLINE

Pharmacie

MOTS CLES

1: Asthme

4 : Médicaments

2: Cellule musculaire lisse

5 : Entretien pharmaceutique

3: Physiopathologie

6 : Pharmacien

U.F.R des Sciences Pharmaceutiques, Université de Bordeaux

146, rue Léo Saignat – 33076 BORDEAUX Cedex