



HAL
open science

Thérapeutiques inhalées des pathologies bronchiques chroniques

Edouard Hanin

► **To cite this version:**

Edouard Hanin. Thérapeutiques inhalées des pathologies bronchiques chroniques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03039870

HAL Id: dumas-03039870

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03039870>

Submitted on 4 Dec 2020

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

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

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 18 06 2020
par
Édouard HANIN

Thérapeutiques inhalées des pathologies bronchiques chroniques

Directeur de thèse : Pr Pascal COUDERT

Jury

Président : Pr Pascal COUDERT

Professeur,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : Mme Anne BOYER

Maître de conférences,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Christine COURTEIX

Professeur,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

M Sébastien CHAVIGNER

Maître de stage, Docteur en Pharmacie

Mme Anne-Marie BERTHIER

Docteur en Pharmacie

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 18 06 2020
par
Édouard HANIN

Thérapeutiques inhalées des pathologies bronchiques chroniques

Directeur de thèse : Pr Pascal COUDERT

Jury

Président : Pr Pascal COUDERT

Professeur,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : Mme Anne BOYER

Maître de conférences,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Christine COURTEIX

Professeur,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

M Sébastien CHAVIGNER

Maître de stage, Docteur en Pharmacie

Mme Anne-Marie BERTHIER

Docteur en Pharmacie

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier Monsieur Pascal COUDERT, Professeur à l'Université de Pharmacie de CLERMONT-FD, qui m'a encadré tout au long de cette thèse et qui m'a fait partager ses brillantes intuitions. Qu'il soit aussi remercié pour sa gentillesse, sa disponibilité permanente et sa grande patience.

J'adresse tous mes remerciements à Madame Christine COURTEIX, Professeur à l'Université de Pharmacie de CLERMONT-FD, ainsi qu'à Madame Anne BOYER, Maître de conférence à l'Université de Pharmacie de CLERMONT-FD, de l'honneur qu'elles m'ont fait en acceptant d'être membres de mon jury de thèse.

J'exprime ma gratitude à Monsieur Sébastien CHAVIGNER, Maître de stage, qui m'a formé durant mon stage de fin d'étude en 6^{ème} année de pharmacie, d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Je tiens aussi à remercier Madame Anne-Marie BERTHIER, Docteur en pharmacie, qui m'a accueilli pour plusieurs remplacements dans son officine. C'est grâce à elle que j'ai pu continuer d'apprendre mon métier avec bonheur.

Merci aussi à mon frère Nelson HANIN, pneumologue au CHU de CLERMONT-FD, de m'avoir apporté son avis médical sur la pertinence de mes propos.

Enfin, je tiens à remercier ma femme Sibylle, de m'avoir permis de rédiger ma thèse sans me soucier des tâches quotidiennes.

Un grand merci aussi à mes parents qui ont tout mis en œuvre pour que je puisse réaliser mes études sereinement et me construire un bel avenir.

SOMMAIRE

Introduction	2
Première partie : Physiologie de l'appareil respiratoire	4
1.1. Anatomie des poumons	5
1.2. Anatomie et histologie du système respiratoire	7
1.3. Ventilation	15
1.4. Circulation sanguine dans le système respiratoire	20
1.5. Échanges Air-Sang	22
1.6. Centres de régulation.....	26
Deuxième partie : Épreuves Fonctionnelles Respiratoires.....	29
2.1. Généralités.....	30
2.2. Différents volumes pulmonaires	30
2.3. Spirométrie	32
2.4. Pléthysmographie	34
2.5. Test de réversibilité	34
2.6. Place des Épreuves Fonctionnelles Respiratoires dans le diagnostic et le suivi d'un patient asthmatique.....	35
Troisième partie : Principales pathologies bronchiques de l'appareil respiratoire.....	36
3.1. Asthme	37
3.1.1. Définition	37
3.1.2. Épidémiologie	37
3.1.3. Facteurs pouvant favoriser, voire déclencher une maladie asthmatique	40
3.1.4. Physiopathologie	40
3.1.5. Diagnostic.....	44
3.1.6. Recommandations de prise en charge	45
3.2. Bronchopneumopathie chronique obstructive.....	50
3.2.1. Définition	50
3.2.2. Epidémiologie	51
3.2.3. Physiopathologie	55
3.2.4. Symptomatologie	58
3.2.5. Diagnostic.....	59
3.2.5. Recommandations	62

Quatrième partie : Les différents systèmes d'inhalation.....	64
4.1. Spray pour inhalation	65
4.2. Autohaler®	67
4.3. Novolizer®	68
4.4. Turbuhaler®	69
4.5. Aerolizer®	70
4.6. Breezhaler®	71
4.7. Diskus®	72
4.8. Respimat®	73
4.9. Ellipta®	74
4.10. Easyhaler®	75
4.11. Twisthaler®	76
4.12. Handihaler®	77
4.13. Easi-breathe®	78
4.14. Spiromax®	79
Cinquième partie : Principes actifs inhalés de l'appareil respiratoire.....	80
5.1. Bronchodilatateurs	80
5.1.1. Agonistes sélectifs des récepteurs β	80
5.1.2. Anticholinergiques	83
5.2. Anti-inflammatoires bronchiques.....	84
5.3. Anticorps Monoclonaux	87
5.4. Associations de principes actifs	87
Conclusion.....	92

LISTES DES TABLEAUX ET DES FIGURES

Figure 1: Vue d'ensemble de l'appareil respiratoire	5
Figure 3 : Poumon droit ; segments broncho-pulmonaires ; vue latérale.....	5
Figure 2: Poumon droit ; vue latérale	5
Figure 4 : Poumon gauche ; vue latérale	6
Figure 5 : Poumon gauche ; segments broncho-pulmonaires ; vue latérale.....	6
Figure 6 : Anatomie du nez	7
Figure 7 : Image d'une endoscopie montrant les cornets.....	7
Figure 8 : Schéma du parcours des sécrétions nasopharyngées et bronchiques.....	8
Figure 9 : Schéma des voies aériennes inférieures.....	9
Figure 10 : Larynx, trachée et bronches	9
Figure 11 : Schéma d'une alvéole pulmonaire	10
Figure 12 : Schéma des échanges gazeux	11
Figure 13 : Schéma des pneumocytes	13
Figure 14 : Diaphragme.....	14
Figure 15 : Muscles de l'abdomen, plan profond	14
Figure 16 : Courbe Volume / Pression	18
Figure 17 : Circulation pulmonaire et systémique	21
Figure 18 : Circulation pulmonaire	22
Figure 19 : Échange air-sang.....	24
Figure 20 : Évolution de l'hémoglobine en fonction de l'âge.....	25
Figure 21 : Schéma d'une molécule d'hémoglobine.....	26
Figure 22 : Schéma des groupes respiratoire dorsaux et ventraux	27
Figure 23 : Chémorécepteurs centraux.....	28
Figure 24 : Spirogramme illustrant les subdivisions de la capacité totale	31
Figure 25 : Courbe Volume/Temps.....	32
Figure 26 : Courbe Débit/Volume.....	33
Figure 27 : Courbes test de réversibilité.....	35
Figure 28 : Schéma de l'hyperréactivité bronchique	42
Figure 29 : Schéma du mécanisme inflammatoire de l'asthme	43
Figure 30 : Schéma récapitulatif des principales caractéristiques du remodelage des voies aériennes dans l'asthme.....	44
Figure 31: Arbre décisionnel de la prise en charge d'une crise d'asthme chez l'adulte	46
Figure 32: Arbre décisionnel de la prise en charge d'une maladie asthmatique au long cours chez l'adulte	47

Figure 33: Questionnaire « Asthma Control Test »	48
Figure 33: Arbre décisionnel de la prise en charge d'une crise d'asthme chez l'enfant	49
Figure 34 : Arbre décisionnel de la prise en charge d'une maladie asthmatique au long cours chez l'enfant.....	50
Figure 35: Schéma comparatif d'une bronche normale et d'une bronche chez un patient atteint de BPCO.....	51
Figure 36: Tableau récapitulatif des études de prévalence de la bronchite chronique et/ou de la BPCO	52
Figure 37: Mortalité liée à la BPCO (causes multiples) et mortalité par BPCO (cause initiale) en France métropolitaine chez des adultes de plus de 45 ans	53
Figure 38: Tableau récapitulatif des études concernant l'hospitalisation de patient atteint d'une bronchite chronique et/ou d'une BPCO	54
Figure 39: Mécanisme de l'inflammation lors d'une BPCO.....	56
Figure 40: Schéma d'une obstruction et d'un emphysème.....	57
Figure 41: Classement GOLD de la sévérité d'une BPCO.....	60
Figure 42: Arbre décisionnel de la prise en charge d'une BPCO	63
Figure 43 : Schéma du mode d'utilisation de la Ventoline®.....	66
Figure 44 : Image illustrant un AIROMIR Autohaler® et sa boîte correspondante	67
Figure 45: Schéma d'utilisation du dispositif Autohaler®	67
Figure 46: Schéma du VENTILASTIN®	68
Figure 47: Schéma du Turbuhaler®.....	69
Figure 48 : Schéma d'un Aerolizer®.....	70
Figure 50: Schéma de l'utilisation du Diskus®	72
Figure 51: Mode d'utilisation du Respimat®	73
Figure 52: Schéma du dispositif ELLIPTA®.....	74
Figure 53: Schémas d'utilisation du dispositif Easyhaler®.....	75
Figure 54: Schéma de l'utilisation du Twisthaler®	77
Figure 55: Dispositif HandiHaler®	78
Figure 56: Dispositif Easi-breathe®.....	78
Figure 57: Dispositif Spiromax®	79

LISTE DES ABREVIATIONS

ACT = Asthma control test
ATS = American thoracic society
BPCO = Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
CRF = Capacité résiduelle fonctionnelle
CI = Capacité inspiratoire
CPT = Capacité pulmonaire totale
CRE = Capacité de réserve expiratoire
CRI = Capacité de réserve inspiratoire
CV = Capacité vitale
CVF = Capacité vitale forcée
CVL = Capacité vitale lente
DEP = Débit expiratoire de pointe
ECG = Électrocardiogramme
EFR = Explorations fonctionnelles respiratoires
GRD = Groupe respiratoire dorsal
GRV = Groupe respiratoire ventral
Hb = Hémoglobine
IL = Interleukine
PMSI = Programme de médicalisation des systèmes d'information
PNE = Polynucléaires éosinophiles
SPLF = Société de pneumologie de langue française
VC = Volume courant
VEMS = Volume expiratoire maximal en un seconde
VMM = Ventilation maximale par minute
VRE = Volume de réserve expiratoire
VRI = Volume de réserve inspiratoire

Introduction

L'asthme touche environ 4 millions de personnes en France. Il est responsable chaque année de près de 60 000 hospitalisations (38 000 chez les asthmatiques de plus de 15 ans). En 2014, 851 décès par asthme sont survenus en France, soit un taux brut de mortalité par asthme de 1,3/100 000 habitants. De plus, entre 15 et 20% des maladies asthmatiques sont d'origine professionnelle. Les traitements de fond peuvent permettre de contrôler la quasi-totalité des asthmes. Pourtant en France, une grande partie des asthmatiques ne prennent pas leur traitement ou ne le prennent pas correctement. En effet, l'observance par les patients est souvent mauvaise, les traitements étant pris au long cours, quotidiennement, avec un suivi parfois contraignant.

La bronchopneumopathie chronique obstructive, due dans la grande majorité des cas au tabac, concerne environ 3 millions de Français. Longtemps considéré comme une pathologie masculine, la bronchopneumopathie chronique obstructive concerne aujourd'hui presque autant de femmes que d'hommes de par le développement du tabagisme féminin. Environ 16 000 décès par an, en moyenne, ont été enregistrés sur la période 2000-2011. La mortalité associée à la maladie baisse peu malgré les progrès de la prise en charge, probablement en raison d'un sous-diagnostic de la maladie ou de diagnostics trop tardifs.

Cette thèse a pour objectif de dresser un bilan des modalités de prise en charge pluri-professionnelle des principales pathologies bronchiques chroniques, à savoir la maladie asthmatique et la bronchopneumopathie chronique obstructive. Il conviendra dans un premier temps de revenir sur la physiologie de l'appareil respiratoire, notamment en rappelant son anatomie, son histologie, les grandes lignes de la circulation pulmonaire et sa régulation, la mécanique de la ventilation et de la circulation, et comment ces derniers interagissent entre eux. Dans un deuxième temps nous aborderons les épreuves fonctionnelles respiratoires, indispensable au diagnostic ainsi qu'au suivi de ces maladies, avec une description des différents volumes pulmonaires obtenus par spirométrie ou pléthysmographie. Dans un troisième temps, nous ferons le point sur l'épidémiologie, la physiopathologie, le déroulement du diagnostic et les dernières recommandations concernant la maladie asthmatique et la bronchopneumopathie chronique obstructive. Dans un quatrième temps, nous ferons un tour d'horizon des différents systèmes d'inhalation disponibles sur le marché en officine en présentant leur fonctionnement et caractéristiques à connaître afin de bien éduquer le patient à leur utilisation. Dans un cinquième et dernier temps, nous détaillerons l'ensemble des principes actifs inhalés utilisés pour traiter l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive dont notamment les bronchodilatateurs agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques et anticholinergiques, les anti-inflammatoires bronchiques, les anticorps monoclonaux ainsi que l'association de ceux-ci.

Première partie :
Physiologie de l'appareil
respiratoire

1.1. Anatomie des poumons (1-3)

Les poumons se trouvent en grande majorité dans la cage thoracique (Figure 1). En effet, ils sont entourés en avant par les côtes (face latérale ou pariétale), reposent sur le diaphragme avec deux bases larges (face diaphragmatique), mais l'apex (soit le sommet des poumons) dépasse légèrement entre les deux clavicules (on parle du dôme pleural). On retrouve ainsi une forme pyramidale. Les deux poumons sont séparés au centre par le médiastin (face médiastinale ou médiale).

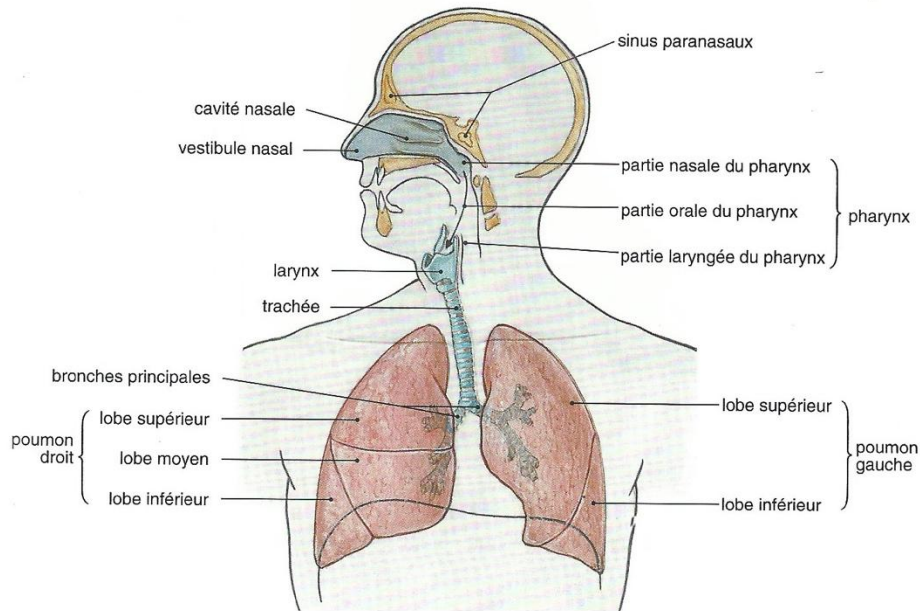


Figure 1: Vue d'ensemble de l'appareil respiratoire (3)

Ils mesurent environ 20 cm de hauteur, 20 cm de profondeur et 10 cm en largeur, pour un poids moyen total de 1.250 kg (soit 700 g pour le poumon droit, et 600 g pour le poumon gauche).

Le poumon droit est constitué de 3 lobes (Figure 2), eux-mêmes divisés en segments (Figure 3): le lobe supérieur (segments apical, postérieur et antérieur), le lobe moyen (segments latéral et médial) et le lobe inférieur (segments supérieur, basal médial, basal antérieur, basal latéral, basal postérieur). Ces lobes sont séparés par une scissure oblique (entre le lobe supérieur et inférieur), et par une scissure horizontale (entre le lobe supérieur et moyen).



Figure 2: Poumon droit ; vue latérale (3)

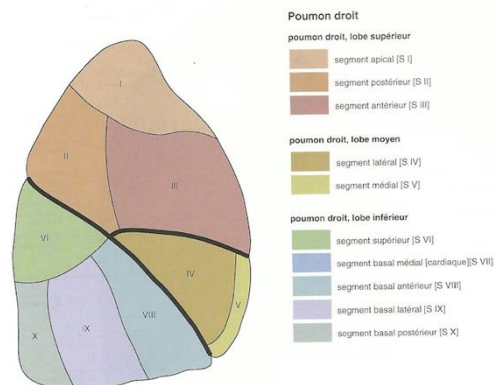


Figure 3 : Poumon droit ; segments broncho-pulmonaires ; vue latérale (3)

Le poumon gauche est constitué de 2 lobes (Figure 3), également constitués de segments (Figure 4) : le lobe supérieur (segments apico-postérieur, antérieur, linguale supérieur, linguale inférieur) et le lobe inférieur (segments supérieur, basal médial, basal antérieur, basal latéral, basal postérieur). Une scissure oblique sépare ces deux lobes.



Figure 4 : Poumon gauche ; vue latérale (3)

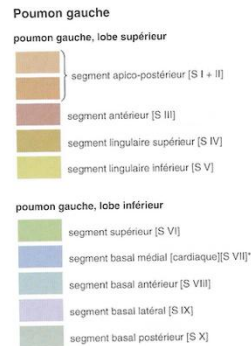


Fig. 918 Poumon gauche ; segments broncho-pulmonaires ; vue latérale.
* Ce segment est le plus souvent pas individualisé ; il est, très souvent, fusionné avec le segment basal antérieur [S VIII].

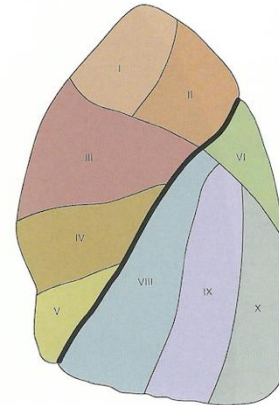


Figure 5 : Poumon gauche ; segments broncho-pulmonaires ; vue latérale (3)

Entre ces deux poumons, nous retrouvons les gros vaisseaux ainsi que le cœur empiétant sur l'espace du poumon gauche expliquant sa taille inférieure à celle du poumon droit. Les artères et les veines pulmonaires circulent dans les poumons en passant par le hile pulmonaire, au niveau de sa face médiale.

Chaque poumon est entouré par une plèvre. Les plèvres sont des enveloppes à deux couches ayant pour rôle de diminuer les frottements occasionnés par la respiration.

On retrouve en externe une face pariétale (plèvre pariétale) située entre les poumons, la cage thoracique, le diaphragme et le médiastin. Ce feuillet externe est innervé par des nerfs sensitifs, et en interne, une face viscérale (plèvre viscérale ou pulmonaire) est accolée aux poumons et non innervée.

Entre ces deux feuillets, il se trouve une cavité (ou fente) pleurale contenant du liquide pleural. Ce liquide pleural est sécrété en continu par un phénomène de filtration de micro-vaisseaux au niveau de la plèvre pariétale. A ce niveau, la pression est toujours négative (dépression) et inférieure à la pression thoracique afin de maintenir les feuillets cohésifs et d'autoriser des mouvements dans le parenchyme pulmonaire.

Les poumons sont remplis de bronches et de vaisseaux sanguins (cf. 1.2.1.2. Les voies aériennes inférieures)

1.2. Anatomie et histologie du système respiratoire (3, 4-14)

Nous retrouvons deux parties complémentaires dans le système respiratoire : une partie qui va servir à guider l'air depuis le nez jusqu'aux bronchioles, puis une partie qui va être le lieu de communication entre l'air et le sang à travers l'échange de différents éléments.

Nous suivrons donc l'itinéraire chronologique de l'air inspiré tout en décrivant anatomiquement et histologiquement les zones empruntées.

1.2.1. Parties conductrices d'air

1.2.1.1. Les Voies Aériennes Supérieures

➔ Le nez

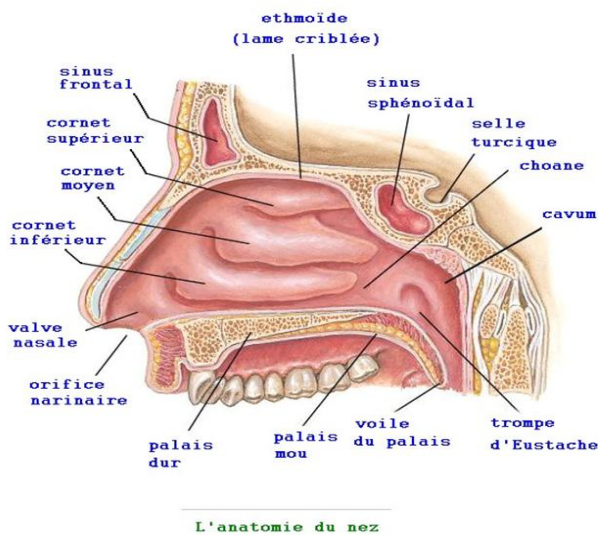


Figure 6 : Anatomie du nez (4)

Le nez est le seul élément visible de l'extérieur de notre système respiratoire.

Il est constitué de deux fosses nasales qui sont deux cavités situées au milieu du massif facial médian, séparées par une cloison sagittale ou septum nasal. Les fosses nasales sont protégées en avant par la pyramide nasale.

Les cavités nasales sont délimitées par une charpente osseuse et cartilagineuse.

De plus, chaque cavité nasale s'ouvre en arrière dans le cavum par un orifice appelé choane et a une forme irrégulière due à l'existence de trois structures en relief superposées, les cornets, jouant un rôle important dans la respiration.

Nous retrouvons donc ces 3 cornets (Figure 6), les cornets inférieur, médian et supérieur (du plus grand au plus petit) séparés entre eux par des méats (les méats inférieur, moyen et supérieur).

Ces cornets sont recouverts d'une muqueuse érectile, on parle de la couche endothéliale. En effet, ils gonflent en fonction de la température permettant de réchauffer plus ou moins l'air.

Par exemple, en présence d'air froid, les cornets vont se gonfler permettant ainsi d'augmenter la surface d'interaction entre l'air et la muqueuse et donc de favoriser le réchauffement de l'air ainsi que son humidification.

Au-delà de ce tissu érectile, l'épithélium alvéolaire assure la fonction de filtre *via* la production de mucus. Ce mucus permet en effet d'absorber les allergènes et autres particules néfastes pour les éliminer grâce aux cils alvéolaires par le pharynx puis vers l'œsophage.



Quant aux sinus, ce sont des cavités remplies d'air, communiquant entre elles par des ostia, et recouvertes d'une muqueuse respiratoire. Il existe des sinus antérieurs et postérieurs. Les sinus antérieurs comprennent les sinus maxillaires, éthmoïdiens antérieurs et frontaux. Ils sont verticaux et se drainent dans les cavités nasales par le méat moyen.

Pour leur part, les sinus postérieurs sont horizontaux et englobent les sinus éthmoïdiens postérieurs et sphénoïdiens.

Ainsi, on comprendra qu'une affection des sinus antérieurs résulte d'un problème local (œdème, inflammation, pathologie dentaire) tandis qu'une affection des sinus postérieurs concerne une pathologie plus globale de la muqueuse respiratoire.

Le mucus provenant des sinus et des cavités nasales, s'évacue, non pas dans les bronches, mais directement dans l'œsophage pour une élimination classique des allergènes et autres poussières *via* le système digestif.

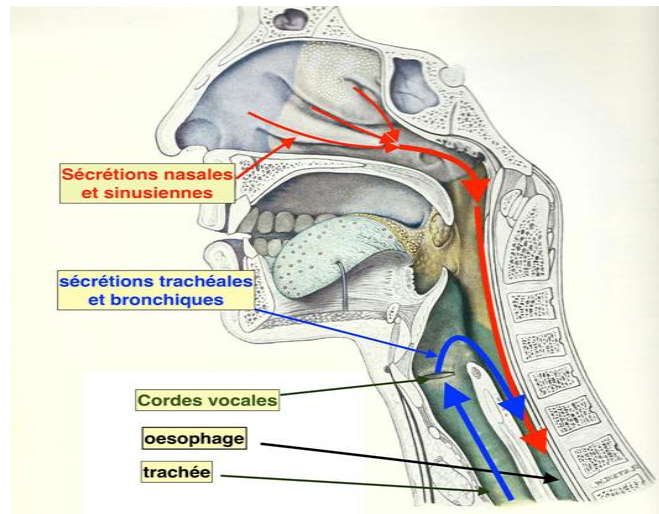


Figure 8 : Schéma du parcours des sécrétions nasopharyngées et bronchiques (5)

Il en va de même pour les sécrétions trachéales et bronchiques, qui après le passage des cordes vocales, seront expulsées des voies aériennes inférieures par l'œsophage.

→ Le pharynx

Le pharynx est un conduit vertical musculo-membraneux que l'on retrouve entre le nez et l'œsophage. De plus, il communique avec le larynx en avant. Il s'agit donc d'un carrefour entre les voies respiratoires (fosses nasales – larynx) et digestives (cavité buccale – œsophage).

Il peut être décomposé en trois parties : le nasopharynx ou rhinopharynx (communicant avec les fosses nasales), l'oropharynx ou buccopharynx (communicant avec la cavité buccale), et le laryngopharynx ou hypopharynx (communicant avec le larynx).

Ainsi, le pharynx a une fonction participative dans la respiration, la digestion et la phonation.

→ Le larynx

Le larynx est un tube cartilagineux et musculo-membraneux situé en avant du pharynx, sous la langue. Il constitue la partie supérieure de la trachée. On distingue 3 étages : sus glottique, glottique et sous glottique. Sa fonction principale est la phonation *via* les cordes vocales.

1.2.1.2. Voies Aériennes Inférieures

Les Voies Aériennes Inférieures peuvent se schématiser en imaginant un arbre inversé (Figure 8) dont :

- le tronc est la trachée,
- les branches sont les bronches,
- les petites branches sont les bronchioles
- les feuilles à l'extrémité représentent les espaces alvéolaires (lieu d'échange entre l'air et le sang)

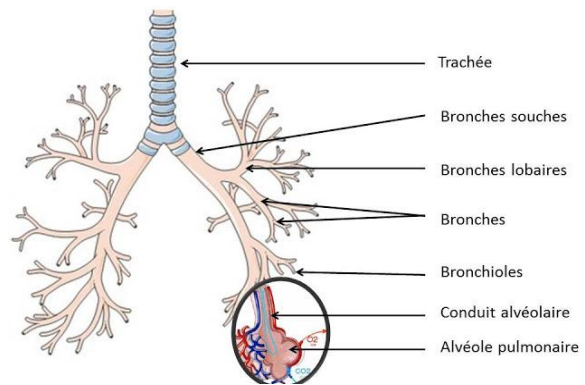


Figure 9 : Schéma des VAI (8)

→ Trachée

Elle est située entre le larynx et les bronches. Elle descend jusqu'au niveau de la 5^{ème} vertèbre thoracique environ. Il s'agit d'un conduit tubulaire fermé en avant par des anneaux de cartilage hyalin et ouvert en arrière afin de permettre l'expansion de l'œsophage lors du passage d'aliments.

→ Bronches

Chaque bronche principale se ramifie 11 fois en bronches lobaires puis segmentaires.

Les deux bronches principales (droite et gauche) traversent ainsi les poumons (au niveau du hile) pour ensuite se fragmenter en bronches lobaires et segmentaires.

Plus les bronches se divisent, plus leur diamètre se réduit jusqu'à atteindre 1 mm et une surface de 10 cm².

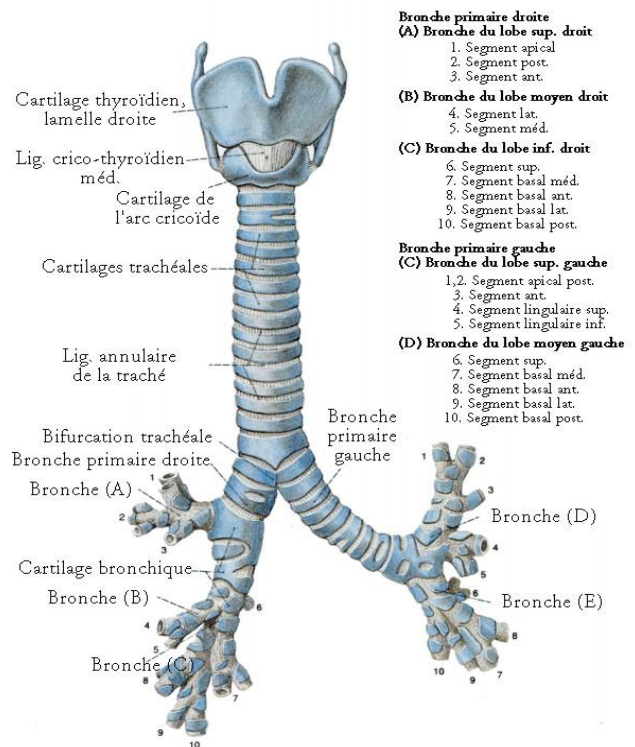


Figure 10 : Larynx, trachée et bronches (3)

Il y a ainsi à droite :

- la bronche lobaire supérieure avec la bronche culminale (bronches segmentaires supéro- postérieure et antérieure) et la bronche linguale (bronches segmentaires latérale et médiale)
- la bronche lobaire moyenne qui donne les bronches segmentaires latérale et médiale,

- la bronche lobaire inférieure avec les bronches segmentaires apicale, paracardiaque (ou médio-basale), ventro-basale, dorso-basale, latéro-basale.

A gauche, le poumon n'ayant que deux lobes, il existe :

- la bronche lobaire supérieure puis :
 - la bronche culminale avec les bronches segmentaires supéro-postérieure et antérieure,
 - la bronche linguale qui donne les bronches segmentaires latérale et médiale
- la bronche lobaire inférieure donnant les bronches segmentaires apicale, paracardiaque, latéro-basale, ventro-basale et dorso-basale.

La paroi des bronches est cartilagineuse et comporte une muqueuse identique à celle de la trachée.

➔ Bronchioles

Les bronchioles se situent dans les lobules pulmonaires et continuent de se diviser jusqu'à la 23^{ème} division. A ce stade là on parle de bronchioles respiratoires avec un diamètre de 0.5 mm pour une surface totale de 1m².

Pour schématiser, chaque bronche lobulaire se ramifie dans le lobule, formant 3 à 5 bronchioles terminales qui constituent l'acinus pulmonaire. Puis, chaque bronchiole terminale se divise en deux bronchioles respiratoires ou alvéolaires.

Ces bronchioles alvéolaires continuent leurs divisions en canaux alvéolaires entourés par les alvéoles pulmonaires.

Ici, on n'a plus de cartilage mais seulement des muscles lisses. On comprend donc que le diamètre peut être soumis à des variations résultant notamment de facteurs chimiques.

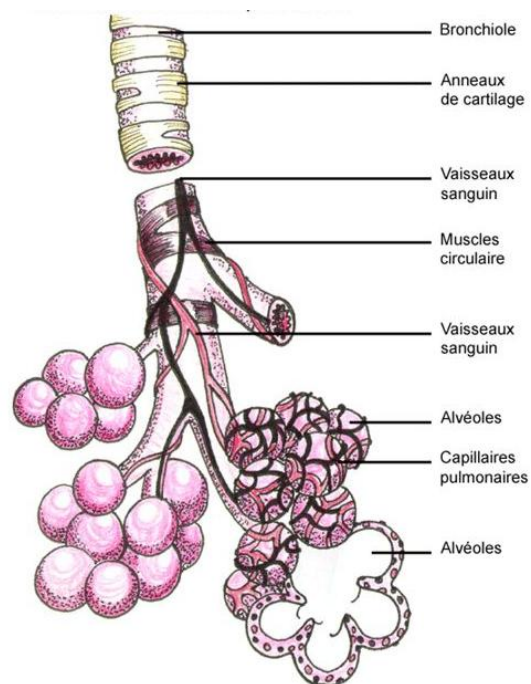


Figure 11 : Schéma d'une alvéole pulmonaire (9)

1.2.2. Espaces alvéolaires

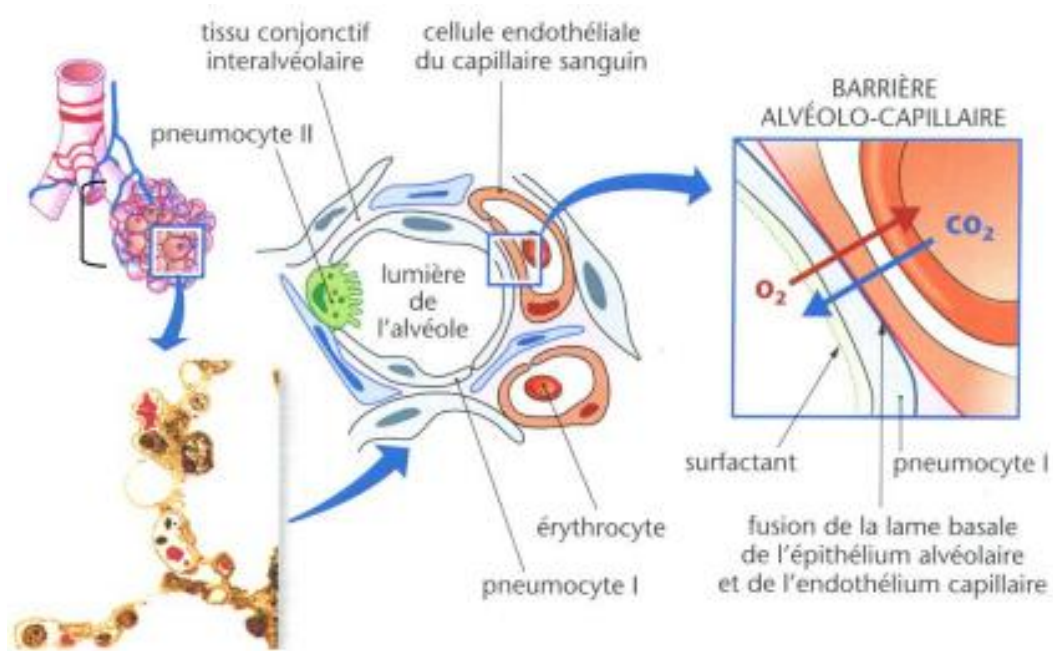


Figure 12 : Schéma des échanges gazeux (10)

Les espaces alvéolaires comprennent les canaux alvéolaires, ou bronchioles alvéolaires, et les alvéoles pulmonaires.

C'est ici que les échanges gazeux s'effectuent entre l'air inspiré et le sang.

➔ Canaux alvéolaires

Ces bronchioles alvéolaires finissent leur division pour aboutir à un ensemble de plusieurs alvéoles que l'on appelle le sac alvéolaire. Ces dernières communiquent entre elles par le biais des pores de Kohn.

➔ Alvéoles

Environ 300 millions, elles représentent une surface de 150 m².

Leur paroi contient notamment des fibres élastiques (riches en élastase et en α 1-antitrypsine : un déséquilibre engendre une élasticité importante aboutissant à un emphysème) ainsi que de nombreux capillaires sanguins. On y retrouve aussi des fibroblastes source de filaments d'actine contractiles, des protéoglycanes et des fibres de collagène.

Quant à l'épithélium, il renferme deux types de pneumocytes :

- les pneumocytes de type I :

Ils représentent 95% de la surface alvéolaire. Ce sont des cellules plates, minces, formant le voile cytoplasmique (sorte de film) qui est le lieu des échanges gazeux grâce à sa proximité avec les capillaires sanguins. D'ailleurs, ces derniers recouvrent environ 80% de la surface alvéolaire. Ce lieu d'échange correspond donc à la fusion entre l'épithélium alvéolaire et l'endothélium vasculaire, soit une épaisseur d'environ 0.5 μ m. De plus, ils sécrètent l'enzyme de conversion de l'angiotensine régulant ainsi la pression artérielle *via* le système rénine angiotensine aldostérone.

- les pneumocytes de type II :

Ils représentent 5% de la surface alvéolaire et ont une forme cubique. Ils contiennent des mitochondries, un réticulum endoplasmique et des corps lamellaires à l'origine de la production de surfactant recouvrant les pneumocytes. Ce dernier a pour but d'aider les alvéoles à supporter les variations de volume et de pression lors d'inspiration et d'expiration. En effet, sans surfactant, les alvéoles ne pourraient plus s'ouvrir. De plus, à l'instar des pneumocytes de type I, ils peuvent remplacer ces derniers en perdant leurs corps lamellaires puis en s'aplatissant. Enfin, ce sont sur les pneumocytes de type II que l'on retrouve les pores de Kohn.

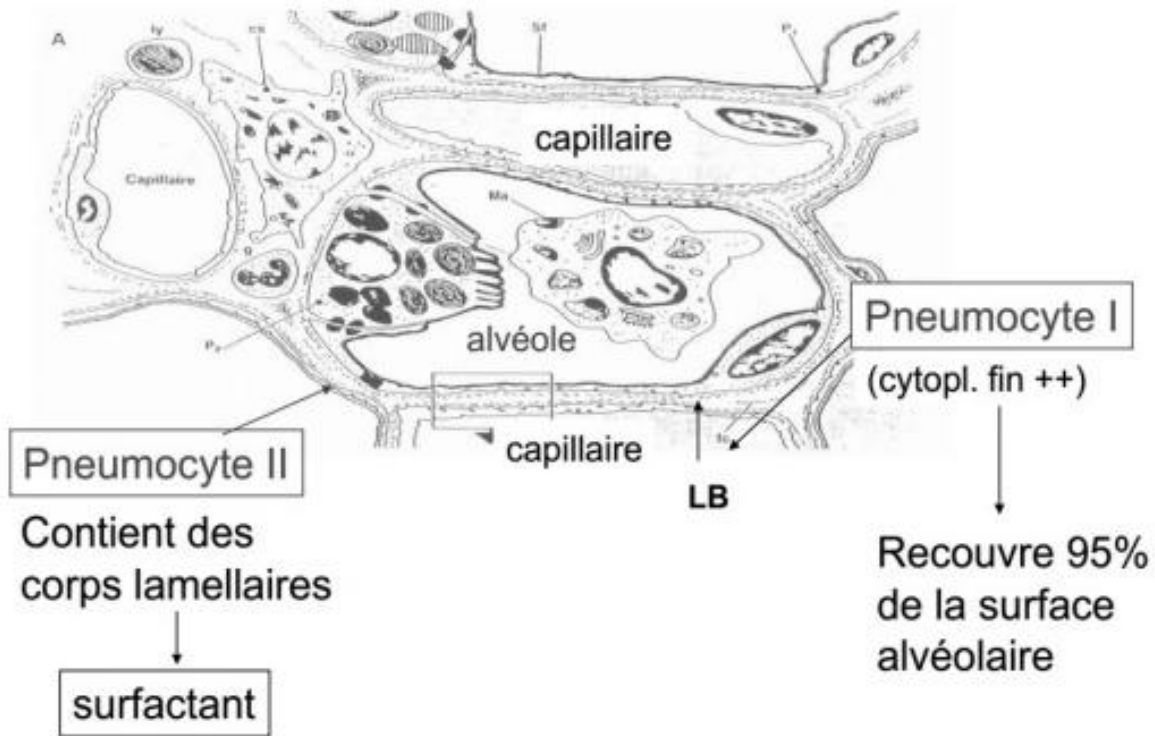


Figure 13 : Schéma des pneumocytes (12)

1.2.3. Parties musculaires

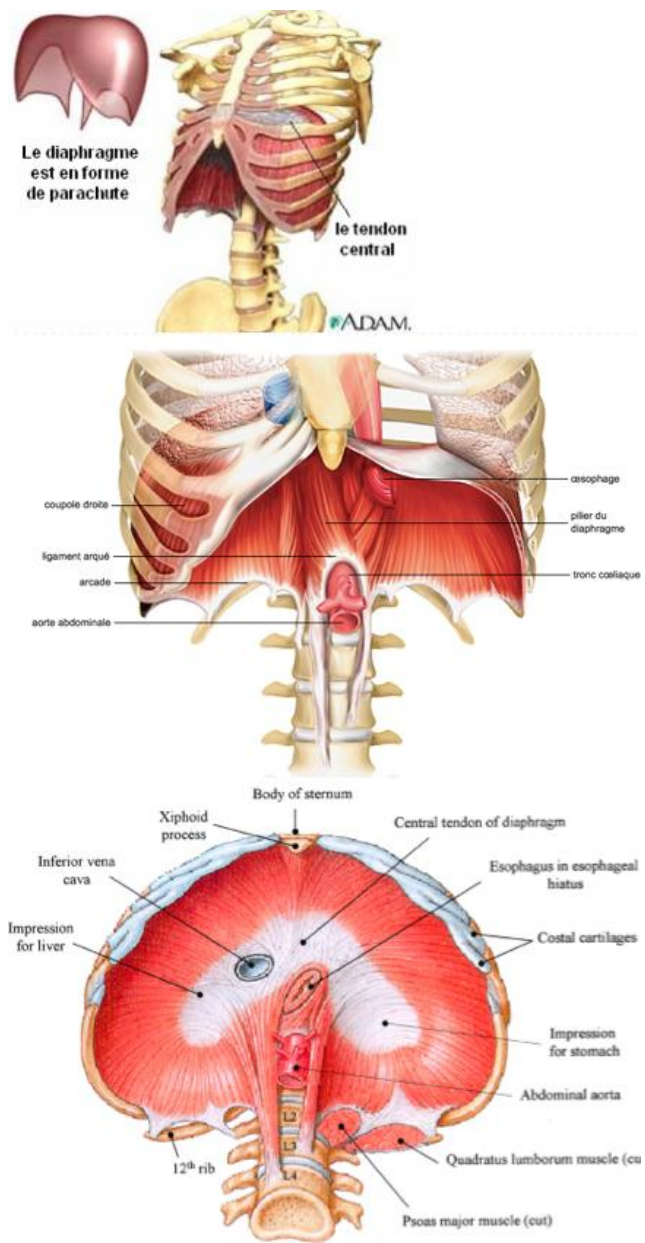
➔ Diaphragme

Le diaphragme est une séparation musculaire entre la cavité thoracique et abdominale.

Il est large et mince composé de muscles digastriques c'est-à-dire de muscles comportant deux fibres musculaires séparés par un tendon intermédiaire. Les tendons intermédiaires se rassemblent au milieu du diaphragme donnant ainsi forme au centre phrénique.

On retrouve :

- une partie verticale tendineuse « vertébro- lombaire ». On a ainsi des tendons qui débutent au niveau ventral du rachis lombaire de L1 à L3 pour le pilier droit, et de L1 à



L2 pour le gauche. Ces deux piliers se retrouvent à la hauteur de la 12^{ème} vertèbre thoracique (T12) formant le ligament arqué médian (passage de l'aorte à ce niveau).

- une partie horizontale musculaire « sterno-chondro-costale » dans la continuité des piliers tendineux avec deux coupoles. En expiration forcée ces coupoles atteignent le 4^{ème} espace intercostal (coupole droite) et le 5^{ème} espace intercostal (coupole gauche). On retrouve à la hauteur de la 10^{ème} vertèbre thoracique (T10) le hiatus œsophagien où passe l'œsophage, les nerfs vagues = pneumogastriques.
- une partie costale avec le ligament arqué latéral (du processus transverse de L1 au sommet de la 12^{ème} côte) puis avec des arcades tendineuses tendues entre chaque sommet de la 11^{ème} à la 7^{ème} côte pour finir en convergeant vers le centre phrénique.
- une portion sternale depuis la face dorsale du sternum jusqu'au centre tendineux.

Figure 14 : Diaphragme (14)

➔ Muscles intercostaux

Les muscles intercostaux sont situés dans les espaces intercostaux.

Les intercostaux parasternaux et externes peuvent élever les côtes et ont ainsi un rôle inspiratoire en créant une dépression intrathoracique.

Pour leur part, les intercostaux internes, en se relâchant, favorisent l'expiration en se contractant par la création d'une surpression thoracique.

➔ Muscles abdominaux

Les muscles abdominaux se composent des muscles droit, oblique interne, oblique externe, et transverse.

C'est le muscle transverse de l'abdomen qui, en se contractant, permet au diaphragme de remonter vers la cage thoracique lors d'une expiration.

Les différentes fibres du muscle transverse partent notamment de la face interne

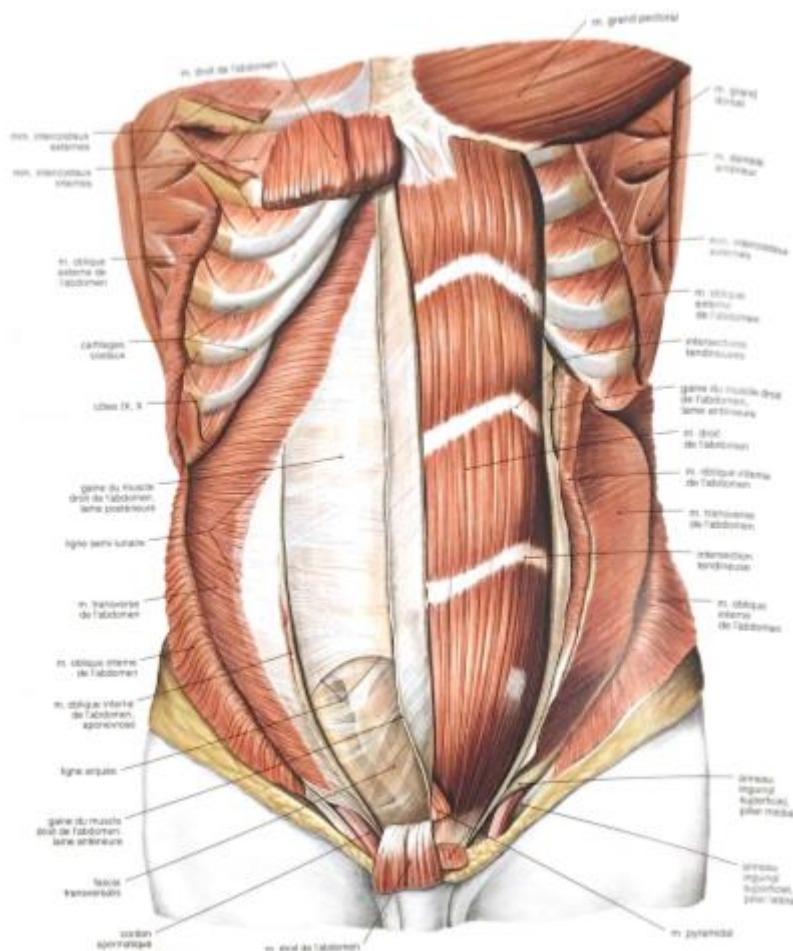


Figure 15 : Muscles de l'abdomen, plan profond (3)

des six dernières côtes, des cinq vertèbres lombaires et de la crête iliaque pour aboutir au muscle droit de l'abdomen au niveau central.

→ Scalènes

Il existe 3 muscles scalènes (antérieur, moyen, et postérieur) partant des 5 premières vertèbres cervicales pour s'insérer au niveau de la 1^{ère} et de la 2^{ème} côte. Ils ont ainsi une fonction d'élévation des côtes donc un rôle dans l'inspiration.

→ Muscle sternocléidomastoïdien

Ce muscle a, entre autres, pour insertion caudale, les clavicules (« cléïdo ») et le sternum (« sterno ») *via* un faisceau profond et superficiel, et, une insertion crâniale sur le processus mastoïde de l'os temporal (« mastoïdo »).

En se contractant ce muscle entraîne une flexion de la tête et de la colonne vertébrale sur le thorax soulevant ainsi la cage thoracique et le sternum pour aboutir à une sensible augmentation de l'efficacité inspiratoire.

1.3. Ventilation (1, 15-16)

La ventilation pulmonaire correspond à un cycle faisant entrer de l'air jusqu'aux alvéoles pulmonaires, lieu d'échange air/sang, puis inversement.

Pour cela, différentes structures entrent en jeu :

- les voies aériennes supérieures et inférieures qui prépareront l'air à sa mission d'oxygénation du sang
- les muscles respiratoires.

En effet, d'après la loi de Mariotte, à température constante, les variations de volume sont égales aux variations de pression.

Or, lors de l'inspiration, pour que l'air passe de l'extérieur aux alvéoles, il faut que la pression atmosphérique (P_{atm}) soit supérieure à la pression alvéolaire (P_{alv}).

En effet, un gaz se déplace d'une pression élevée vers une pression plus basse. Et inversement, lors de l'expiration, pour que l'air passe des alvéoles vers l'extérieur, il faut que P_{alv} soit supérieure à P_{atm} .

Ces variations de pression seront effectuées grâce notamment aux muscles respiratoires.

1.3.1. Conditionnement de l'air

Trois éléments sont nécessaires à la préparation de l'air.

Afin de conserver une température corporelle constante de 37°C, il faut en général réchauffer l'air inspiré jusqu'à cette température. L'air en se faufilant entre les fins espaces laissés par les cornets se réchauffe.

De plus, toujours au niveau du nez, l'air inspiré est totalement saturé en eau grâce à la vapeur d'eau générée par la muqueuse. A l'inverse, lors de l'expiration, on constate une légère rétention d'eau afin de limiter les pertes hydriques.

Ces deux mécanismes se retrouvent également lors d'une respiration buccale, mais de façon moins efficace. Ceci explique notamment le fait que, lors d'un effort par temps frais, apparaissent des douleurs au niveau de la gorge due à un assèchement et à un refroidissement de la muqueuse buccale.

Enfin, l'air sera filtré sous la responsabilité de l'épithélium bronchique et des glandes séromuqueuses. L'épithélium respiratoire est composé de 4 types de cellules :

- les cellules ciliées sont les plus abondantes. Ces cellules jouent un rôle fondamental dans l'épuration pulmonaire en assurant la clairance muco-ciliaire. Les cils, entre 200 et 300 par cellules, se situent au pôle apical, mesurent 5 à 7 μ m de long, 0,25 μ m de diamètre, et battent à une fréquence régulière de 10 à 20 battements par seconde. Entre ces cils existent quelques microvillosités.
- les cellules caliciformes (1 pour environ 5 cellules ciliées) contiennent du mucigène qui participe, avec les sécrétions des glandes séromuqueuses à la formation du mucus (10 à 20 mL/j). Celui-ci permet d'emprisonner les impuretés de l'air inspiré, d'absorber certains gaz (SO_2 , ozone...) et possède des propriétés rhéologiques (viscoélasticité, filance) et antibactériennes. Il se compose à 95 % d'eau et d'électrolytes, 2 % de mucines, 1 % de protéines, 1 % de lipides et 1 % de sels inorganiques. Les cellules ciliées persistent dans les bronches de petit calibre au-delà des cellules caliciformes. Une phase gel est présente à la surface des cils, très viscoélastique, permettant le transport du mucus. La phase sol, très liquide, se situe à la base des cils.
- les cellules basales sont des petites cellules situées dans la partie profonde de l'épithélium contre la membrane basale. Elles sont très importantes dans le renouvellement cellulaire (cellules de réserve) car elles sont capables de remplacer n'importe quel autre type de cellule bronchique.
- les cellules neuroendocrines sont minoritaires (3 à 5 % des cellules épithéliales). Ces cellules se groupent pour former des corps neuro-épithéliaux : chémorécepteurs capables de détecter les variations de teneur en O_2 ou CO_2 de l'air.

Le rôle des glandes séromuqueuses est également important dans le conditionnement de l'air. La sécrétion des glandes séreuses humidifie l'air et possède des propriétés antibactériennes. Ces glandes disparaissent à l'étage bronchiolaire.

En résumé, la trachée et les bronches sont recouverts d'un épithélium cilié avec à la base des cils une solution saline liquide (lieu de battement), et, à la surface, un mucus viscoélastique attrapant les impuretés à la surface. Ce mucus est transporté *via* les cils vers le pharynx où il sera avalé. On parle de l'escalator mucociliaire.

1.3.2. Mécanismes

1.3.2.1. Inspiration

L'inspiration est un processus actif car nécessitant l'intervention des différents muscles respiratoires. Il faut que la pression alvéolaire soit inférieure à la pression atmosphérique P_{atm} pour que l'air puisse pénétrer à l'intérieur des bronches. D'après la loi de Mariotte, en faisant varier le volume, la pression varie.

Le but des muscles respiratoires lors de l'inspiration est d'augmenter le volume de la cage thoracique, et donc des poumons car ceux-ci suivent le mouvement. En effet, il existe une pression négative intra pleurale (d'environ 3 mm Hg) permettant aux poumons de rester solidaires à la paroi thoracique. En augmentant le volume des poumons, on laisse plus d'espace aux alvéoles, ce qui diminue la pression alvéolaire P_{alv} .

Ainsi le diaphragme, en se contractant, va s'abaisser (le dôme s'aplatit) d'environ 1.5 cm, augmentant de ce fait la hauteur de la cage thoracique. Cela explique 2/3 du changement de volume. Les muscles intercostaux externes quant à eux vont étirer la cage thoracique en frontal et en caudal, responsable de l'autre 1/3 du changement de volume.

Enfin, les muscles sternocléidomastoïdiens et scalènes vont également participer aux variations de volume de la cage thoracique en élevant les côtes supérieures et le sternum. Ainsi, l'air va rentrer dans les poumons jusqu'au blocage de l'extension de la cage thoracique, où l'on aura une P_{alv} égale à la P_{atm} , marquant la fin de l'inspiration.

1.3.2.2. Expiration

Il existe deux types d'expiration. L'expiration normale qui est passive, et l'expiration forcée qui est active.

L'expiration normale passive s'effectue à la fin de l'inspiration avec la décontraction des muscles respiratoires. En se relâchant, les muscles intercostaux externes abaissent les côtes, le diaphragme reprend sa place avec son dôme apical, les scalènes et sternocléidomastoïdiens laissent le sternum et les côtes supérieures se remettre en position de repos. Ainsi, le volume de la cage thoracique, donc des poumons, diminue, ce qui augmente proportionnellement la pression alvéolaire. Celle-ci devient supérieure à la pression atmosphérique entraînant une sortie d'air des alvéoles vers l'extérieur jusqu'à ce que P_{atm} soit égale à P_{alv} .

L'expiration forcée active met en jeu, en plus des mécanismes de l'expiration normale, les muscles abdominaux et intercostaux internes. Les muscles abdominaux vont, en se contractant, remonter les viscères (notamment l'intestin et le foie) vers le haut, obligeant le diaphragme à comprimer la cage thoracique. La contraction des muscles intercostaux internes ramène quant à elle les côtes en profondeur pour finir de diminuer le volume de la cage thoracique.

1.3.3. Facteurs modificateurs

1.3.3.1. Forces élastiques

Deux forces élastiques, la compliance et l'élastance, permettent d'évaluer la « résistance » à la distension des poumons dont dépendent leurs volumes.

La compliance (noté C) est la capacité à se laisser distendre. On parle donc de l'aptitude d'une cavité organique à changer de volume (noté ΔV) sous l'influence d'une variation de pression (ΔP), soit $C = \Delta V / \Delta P$.

La compliance est mesurée à partir de la variation du volume pulmonaire et de la pression transmurale (soit la différence de pression de part et d'autre de la paroi pulmonaire : pression atmosphérique, pression alvéolaire, pression pleurale). On utilise pour cela un pléthysmographe qui permet d'établir une courbe pression-volume grâce à ces deux paramètres.

Sachant que $C = \Delta V / \Delta P$, la compliance correspond à la pente de la courbe pression/volume. En moyenne, $C = 200 \text{ mL/cm H}_2\text{O}$ dans des conditions normales.

La droite représente la compliance moyenne au cours d'un cycle respiratoire (inflation-déflation).

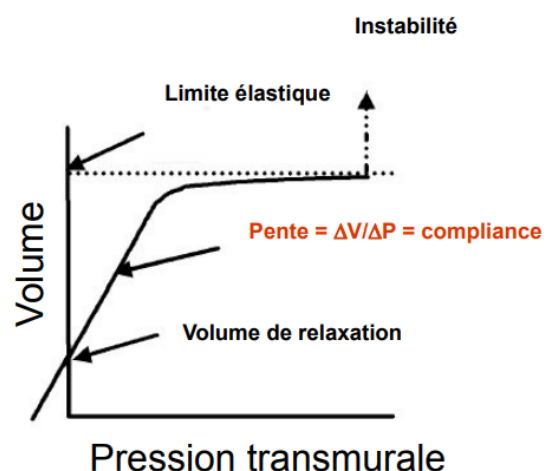


Figure 16 : Courbe Volume / Pression (16)

En phase d'inflation, de -5 à -15 cm H₂O (pression normale de la plèvre), la compliance est très importante. La distensibilité pulmonaire est maximale à l'inspiration, ce qui facilite le travail respiratoire et diminue la quantité d'énergie nécessaire à ce phénomène.

Une diminution de la compliance peut être causée par :

- un hyperdébit veineux pulmonaire
- un œdème pulmonaire : le liquide dans les alvéoles ou l'interstitium rend le poumon plus lourd donc moins compliant
- une atélectasie : moins d'air dans les alvéoles engendre plus de « matériel organique » donc moins de compliance
- une fibrose : le tissu élastique est remplacé par du collagène.

Une augmentation de la compliance peut être causée par :

- l'âge
- l'emphysème

Dans ces deux derniers cas, la destruction du parenchyme pulmonaire et son non-remplacement tend à augmenter la compliance. Cependant, ceci n'améliore pas la performance respiratoire. En effet, l'élastance (soit l'élasticité du poumon) diminue par destruction des fibres élastiques, ralentissant le retour du poumon à sa position de repos.

L'élastance (noté E) est l'inverse de la compliance, soit $E = 1/C$. Elle correspond à la capacité du poumon à revenir à sa taille initiale après sa déformation à la suite d'une inspiration. L'élastance représente donc la capacité de rétractation du poumon.

1.3.3.2. Forces résistives

L'air se déplace toujours d'un lieu de haute pression vers un lieu de basse pression.

Or, $\Delta P = D \times R$ avec ΔP = différence de pression, D = Débit et R = Résistance. Le débit est donc directement modifié en fonction de la résistance. Cette résistance est composée de trois facteurs :

- la viscosité (représenté par la quantité de mucus),
- la longueur (non significative car propre à chaque individu),
- le rayon du tube (soit les bronches, bronchioles, etc...).

En fonction de la localisation, tel ou tel paramètre s'avère plus ou moins important.

En effet, au niveau de la trachée et des bronches, étant donné que ce sont des structures plutôt rigides du fait d'une proportion significative de cartilages, la variation du rayon est infime.

Ainsi, c'est plutôt la quantité de mucus présent qui peut modifier le débit d'air. Cette

augmentation de mucus est principalement due à des affections telles que les infections pulmonaires ou des pathologies liées à l'inhalation d'allergènes.

A contrario, dans les bronchioles, le rayon est susceptible d'être modifié du fait de leur constitution riche en muscles lisses. Ainsi la bronchoconstriction est considérablement augmentée engendrant une forte diminution du débit.

Différentes causes sont susceptibles de provoquer une bronchoconstriction.

Tout d'abord, en cas d'inhalation de substances irritantes, le système nerveux parasympathique induit une bronchoconstriction limitant leur propagation. De même, en cas de réactions allergiques, les mastocytes libèrent de l'histamine induisant une bronchoconstriction.

Par ailleurs, si la pression en CO₂ augmente dans les alvéoles, les bronchioles concernées se dilatent afin de drainer plus rapidement le CO₂.

Enfin, il y a des cellules contenant des récepteurs β_2 -adrénergiques dans la paroi des bronchioles qui permettent une bronchodilatation avec des agents β_2 -stimulants.

1.4. Circulation sanguine dans le système respiratoire (1, 17-19)

Deux types de circulation sanguine existent dans le système respiratoire :

- l'une pour oxygéner le sang provenant du cœur, soit la circulation pulmonaire ou petite circulation ayant un rôle fonctionnel.
- l'autre pour oxygéner les structures bronchiques, soit la circulation bronchique ou grande circulation ayant un rôle nourricier.

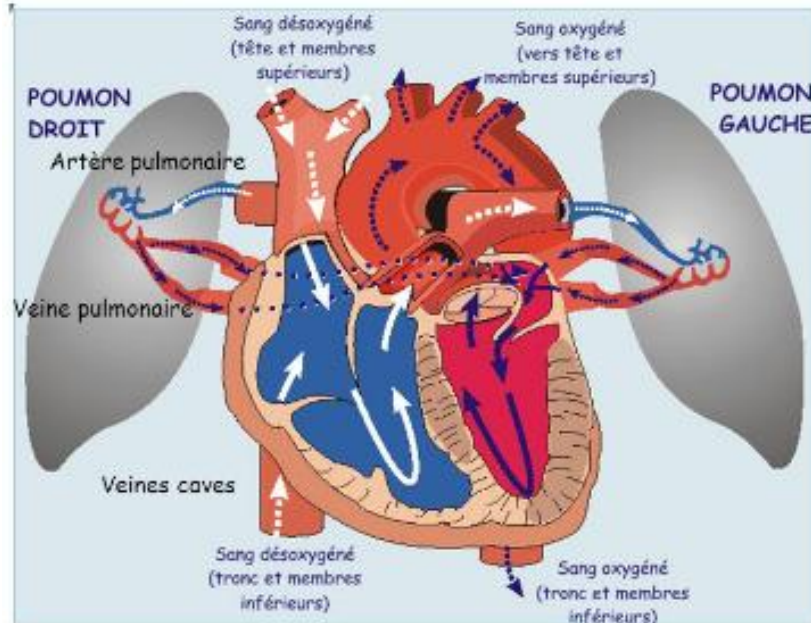


Figure 17 : Circulation pulmonaire et systémique (17)

1.4.1. Petite circulation ou circulation pulmonaire

Le sang non hématosé (= non oxygéné) s'évacue du ventricule droit par l'artère pulmonaire qui se divise ensuite en suivant le schéma trachéo-bronchique jusqu'à former les artéριοles pulmonaires au niveau des bronchioles respiratoires. Ces artéριοles pénètrent dans le septum puis forment un réseau capillaire autour des alvéoles pulmonaires (lieu d'échange air/sang).

Une fois le sang oxygéné (= hématosé), il passe dans les veinules pulmonaires, puis dans les veines pulmonaires sortant au niveau du hile pulmonaire jusqu'à l'atrium gauche. Cela correspond au trajet de la petite circulation.

La circulation pulmonaire constitue un circuit à basse pression. En effet, la pression au début de l'artère pulmonaire est d'environ 25 mm Hg, puis de 10 mm Hg au niveau des capillaires pour atteindre 5 mm Hg dans les veines pulmonaires. Comme il n'existe pas de sphincter pulmonaire, cette différence de pression est nécessaire pour éviter d'avoir un reflux sanguin et permettre un bon écoulement du sang. Par exemple, dans le cas d'une insuffisance ventriculaire gauche, la pression hydrostatique de sortie est plus élevée pouvant entraîner un œdème pulmonaire.

De plus il existe une pression oncotique dans les capillaires de 25 mm Hg, traduisant la présence de protéines en solution qui attirent l'eau. Autrement dit, cette pression oncotique empêche le passage de fluide des capillaires vers les alvéoles, permettant uniquement un échange de gaz.

Enfin, cette circulation s'adapte en fonction de la pression sanguine. Si celle-ci diminue, on observe une fermeture des capillaires proportionnelle à la baisse de pression. De ce fait, la fermeture de quelques capillaires permet de maintenir une pression suffisante dans les autres. Ce sont les capillaires situés à l'apex des poumons qui se ferment en premier. Au repos la

circulation s'effectue plutôt à la base des poumons tandis qu'en cas d'effort la totalité des poumons est mise à contribution.

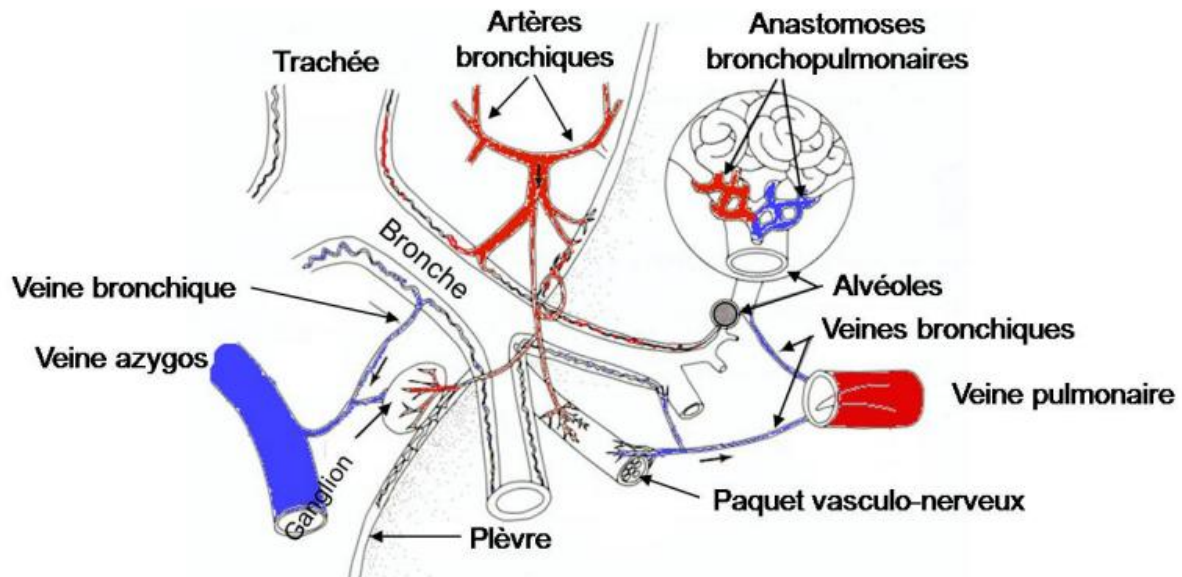


Figure 18 : Circulation pulmonaire (19)

La circulation pulmonaire a donc pour but, d'une part, d'effectuer les échanges gaz/sang, et d'autre part, de s'adapter aux besoins métaboliques de l'organisme. Elle reçoit la totalité du débit cardiaque.

1.4.2. Grande circulation ou circulation bronchique

Quant à la grande circulation, le sang hématosé passe du ventricule gauche dans l'aorte, puis rejoint les artères bronchiques jusqu'aux capillaires bronchiques où l'échange inverse se produit entre le sang et l'air. En effet, le sang « bronchique » se décharge en oxygène pour nourrir le tissu bronchique. Ce sang non oxygéné part ensuite dans les veines bronchiques puis se jette dans le système des veines azygos et pulmonaires.

Une partie du sang est ainsi reversée dans la petite circulation. Ce shunt physiologique entraîne un sang systémique qui est moins oxygéné que le sang alvéolaire. Les veines azygos se déversent enfin dans la veine cave supérieure qui aboutit à l'atrium droit.

Cette circulation, qui ne reçoit que 1% du débit cardiaque, a pour rôle de nourrir les parois bronchiques.

1.5. Échanges Air-Sang (1, 20-23)

La diffusion d'un gaz est soumise à plusieurs lois.

Ainsi un gaz diffuse toujours d'un endroit à haute pression vers un endroit à basse pression.

De plus, le passage à travers une membrane obéit à la loi de Fick. Cette loi précise que la vitesse de diffusion d'un gaz à travers une membrane est dépendante du gradient de

concentration (soit la différence de concentration entre les volumes séparés par la membrane), de l'épaisseur, de la résistance et de la surface membranaire.

De la sorte, dans des conditions physiologiques, seul le gradient de concentration est significatif pour calculer la vitesse de diffusion d'un gaz à travers une membrane.

L'air inspiré a la même composition quel que soit le lieu où nous nous trouvons.

En effet, on retrouve trois éléments constants : l'oxygène, le dioxyde de carbone, et l'azote. En quantité cela représente 21% d'O₂, 0.04% de CO₂ et 79% de N₂. Mais, l'air inspiré peut avoir une teneur en vapeur d'eau différente et faire varier la pression des gaz.

L'air alvéolaire, à la suite des échanges gazeux, est bien entendu déchargé en oxygène et rempli de dioxyde de carbone avec 14% d'O₂ contre 5.5% de CO₂.

Cependant, il faut exprimer ces valeurs en pression afin d'expliquer ce processus.

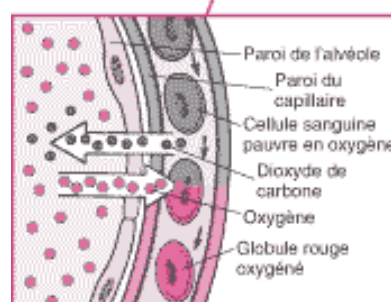
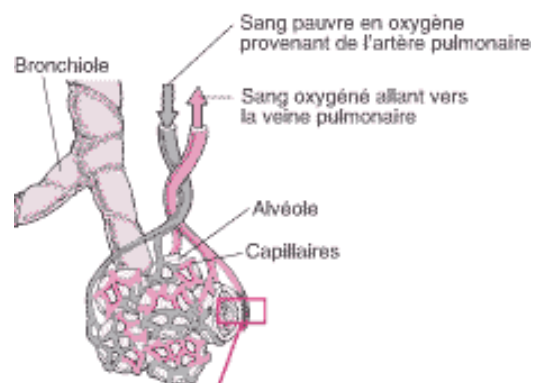
On trouve ainsi dans l'air inspiré : pO₂ = 150 mm Hg, pCO₂ = 30 mm Hg (avec pO₂ la pression partielle en oxygène, et pCO₂ la pression partielle en dioxyde de carbone).

Le corps humain comporte deux lieux d'échanges gazeux :

- les poumons (respiration externe) et,
- les tissus (respiration interne).

1.5.1. Respiration pulmonaire

La respiration pulmonaire s'effectue entre les alvéoles et les capillaires pulmonaires. C'est la différence de pression de l'oxygène et du dioxyde de carbone entre ces deux milieux qui permet leurs échanges.



En effet, dans les alvéoles pulmonaires, la pression en oxygène est de 100 mm Hg et la pression en dioxyde de carbone est de 40 mm Hg. Or, dans les capillaires, où le sang est « désoxygéné », la pression en oxygène est de 40 mm Hg et la pression en dioxyde de carbone est de 44 mm Hg.

Ainsi, l'oxygène passe des alvéoles pulmonaires vers les capillaires pulmonaires donnant ainsi du sang dit « oxygéné » jusqu'à l'atteinte d'un état d'équilibre (pression égale de part et d'autre de la membrane).

Figure 19 : Échange air-sang (20)

De la même manière, le dioxyde de carbone passe des capillaires pulmonaires vers les alvéoles pulmonaires jusqu'à l'état d'équilibre.

A la vue des différences de pression entre les deux milieux (60 mm Hg pour l'oxygène contre 4 mm Hg pour le dioxyde de carbone), on pourrait croire que les temps de diffusions diffèrent. Pourtant, seule la diffusibilité du gaz et sa solubilité dans l'eau régissent ce temps. Or, le dioxyde de carbone est 25 fois plus diffusible que l'oxygène, et 25 fois plus soluble dans l'eau. On retrouve donc un temps de diffusion identique, de l'ordre de 0.25 seconde. Sachant que le temps d'échange est de 0.75 seconde, cela permet, lors d'un effort nécessitant plus d'oxygène, de garantir une diffusion optimale sans nécessiter plus de temps.

Différents facteurs peuvent cependant modifier cette respiration pulmonaire :

- la surface d'échange membranaire, diminuée lors d'emphysème pulmonaire notamment.
- la pression en oxygène de l'air alvéolaire. En effet, si la pression atmosphérique baisse, la pression en oxygène et donc la quantité d'oxygène diffusant est diminuée. C'est pour cela que plus l'altitude est élevée, plus l'oxygène se fait rare.
- l'épaisseur de la membrane alvéolo-capillaire : l'épaississement en cas de fibrose pulmonaire diminue la diffusion.
- le volume d'air inspiré.

1.5.2. Respiration tissulaire

La respiration tissulaire correspond à la distribution de l'oxygène depuis le système artériel *via* les capillaires vers les tissus.

La pression en oxygène dans le sang artériel est de 95 mm Hg contre 40 mm Hg dans les tissus. Ainsi, à partir de l'hémoglobine, l'oxygène passe dans les tissus jusqu'à l'état d'équilibre.

A l'inverse, la pression en dioxyde de carbone dans les tissus est de 44 mm Hg contre 40 mm Hg dans le sang oxygéné entraînant le passage du dioxyde de carbone des tissus vers les capillaires sanguins.

A l'issue des échanges, le sang « désoxygéné » a les mêmes pressions en oxygène et en dioxyde de carbone que dans les tissus.

1.5.3. Transport des gaz

L'oxygène est transporté sous deux formes, soit lié à une molécule d'hémoglobine (notée Hb), soit dissout dans le plasma.

L'hémoglobine est une métalloprotéine constituée de quatre sous unités. Chez l'Homme, on retrouve majoritairement de l'hémoglobine de type A (97%), avec une globine composée de deux sous-unités α et de deux sous-unités β (formées respectivement de 141 et de 146 acides aminés). On parle ainsi de l'Hb $\alpha_2\beta_2$. On trouve également dans le sang, une petite quantité (entre 1 et 3%) d'hémoglobine de type A₂ (Hb $\alpha_2\delta_2$).

Par contre, lors de notre enfance, nous sommes constitués majoritairement d'hémoglobine de type F, constitué de deux sous-unités α et de sous-unités γ (Hb $\alpha_2\gamma_2$).

Plus nous grandissons, plus les sous-unités γ sont remplacées par les sous-unités β . Chez l'adulte, on retrouve moins d'1% d'hémoglobine F.

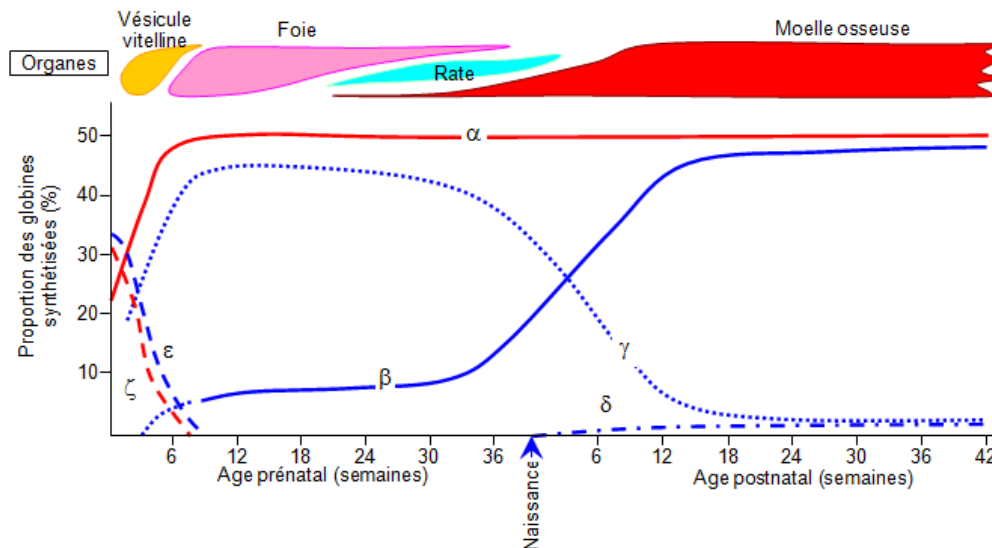
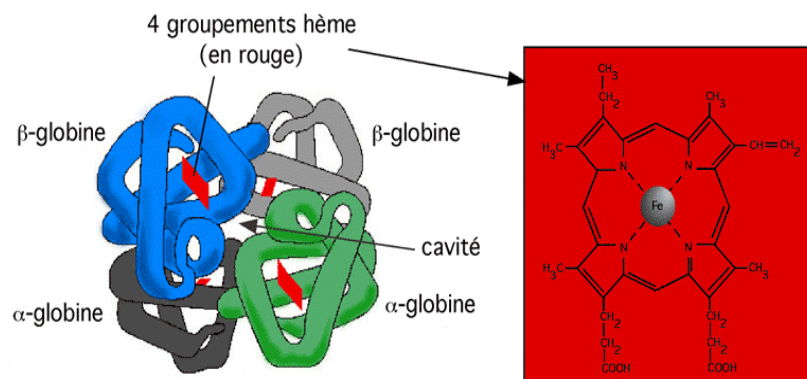


Figure 20 : Évolution de l'hémoglobine en fonction de l'âge (22)

De plus, l'hémoglobine est une hémoprotéine. En effet, chacune de ces sous-unités est reliée à un hème (molécule non protéique) constitué d'un cation de fer divalent (Fe^{2+}) complexé avec une porphyrine. Le fer ferreux est ainsi relié à la fois à la porphyrine *via* les atomes d'azote et à l' O_2 . La présence du fer à l'état ferreux est nécessaire pour se lier à l' O_2 . En effet, s'il est à l'état ferrique (Fe^{3+}), il ne pourra pas fixer d' O_2 donnant alors de la méthémoglobine.

En résumé, l'hémoglobine est donc constituée de 4 globines, identique 2 à 2, et de 4 hèmes contenant chacun un atome de fer ferreux relié à une molécule d'oxygène.



Chez la femme, le taux d'hémoglobine plasmatique se situe entre 12 et 15 g/dL, tandis que chez l'homme, le taux est entre 13 et 16 g/dL.

Ainsi, dans les poumons, la pression en O_2 étant élevée, l'hémoglobine va se lier à l' O_2 à raison de 4 molécules d' O_2 par hémoglobine, tandis que dans les tissus, où la concentration en O_2 est plus faible, l'hémoglobine se sépare de ses molécules d' O_2 .

Figure 21 : Schéma d'une molécule d'hémoglobine (23)

Il s'agit d'une liaison réversible. Seule la pression en O_2 et le nombre de sites disponibles (donc la quantité d'hémoglobine) fait varier la quantité d'oxygène présent sur l'hémoglobine.

Mais comme une molécule d'hémoglobine ne peut seulement fixer que 4 molécules d'oxygène, c'est surtout la pression en oxygène qui est responsable de l'oxygénation ou de la désoxygénation du sang. De ce fait, la quantité d' HbO_2 est fonction de la pO_2 de l'environnement.

Cependant, différents facteurs peuvent modifier l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène :

- une diminution du pH entraîne une perte d'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène notamment au niveau des tissus. Cela s'explique par le fait que les ions H^+ favorisent la création de ponts salins entre les globines ce qui diminue l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène. Ainsi, en situation d'acidose, l'hémoglobine peut libérer plus d'oxygène vers les tissus à pO_2 faible (situation de production d'acide lactique, ou d'exercice en anaérobiose). Cependant, cet oxygène n'est pas directement utilisable. C'est pour cela qu'il existe aussi de l'oxygène dissous dans le plasma en très petite quantité pour une mobilisation plus rapide. De plus, comme l'oxygène diffuse des alvéoles pulmonaires vers le plasma, puis, du plasma dans les globules rouges (ou hématies) où se trouve l'hémoglobine, la pO_2 plasmatique reste faible.
- le CO_2 peut se fixer directement sur l'hémoglobine *via* les groupes aminés terminaux non chargés de la globine. Il se forme alors de la carbhémoglobine (notée $HbCO_2$) à la place de l'hémoglobine « oxygénée ». Cette formation de carbhémoglobine est proportionnelle à la pCO_2 : plus la pCO_2 est élevée, plus le rapport carbhémoglobine/hémoglobine est important et donc moins le sang est oxygéné. Le CO_2 est transporté dans le sang soit sous sa forme dissoute (7% du CO_2 total) soit dans les globules rouges (93% du CO_2 total dont 70% sous forme de bicarbonates et 30% sous forme de carbhémoglobine).
- la température : les tissus en activité, donc nécessitant *a fortiori* plus d'oxygène, libèrent plus de chaleur. Cette augmentation de la température diminue l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène. Cela permet d'avoir plus d'oxygène disponible à partir de l'hémoglobine dans ces tissus.

1.6. Centres de régulation (1, 24-25)

Les centres de régulation de la ventilation sont localisés dans la région bulbo-protubérantielle du tronc cérébral. Il s'agit de réseaux de neurones formant des centres nerveux. On retrouve deux groupes de neurones : le groupe respiratoire dorsal (GRD) que l'on peut trouver en arrière de la racine de la IX^e paire de nerfs crâniens, et le groupe respiratoire ventral (GRV) situé en avant de la racine de la IX^e paire de nerfs crâniens.

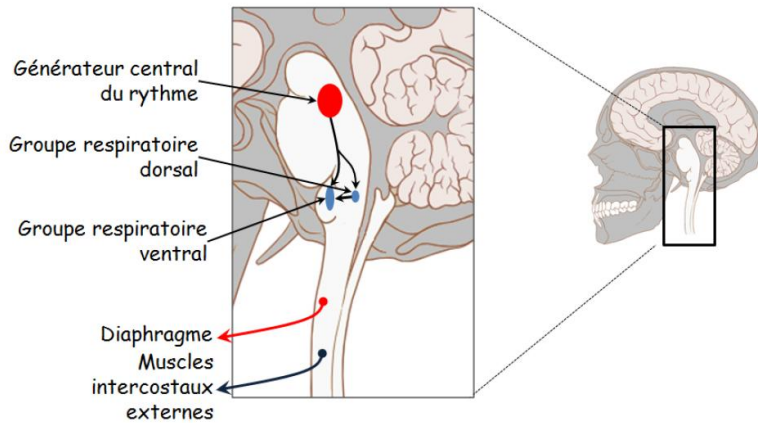


Figure 22 : Schéma des groupes respiratoire dorsaux et ventraux (24)

Le GRV correspond au centre générateur du rythme respiratoire. Les neurones émettent des influx à la fois pendant l'inspiration et pendant l'expiration. C'est donc la fréquence d'émission de ces neurones qui détermine le rythme respiratoire. De plus, lors d'une inspiration, l'émission des influx se fait de plus en plus rapprochée afin d'obtenir une augmentation progressive du volume inspiré.

Cela est permis par la connexion des neurones avec les nerfs intercostaux externes et le nerf phrénique, lesquels peuvent provoquer une augmentation du volume de la cage thoracique. Il faut noter que le GRV est soumis au contrôle par un autre centre respiratoire : le centre respiratoire pontin (ou pneumotaxique) dont les neurones modulent le rythme respiratoire proposé par le GRV.

Le GRD prend toute son utilité en tant que centre intégrateur des influx en provenance des chémorécepteurs. Il existe deux types de chémorécepteurs : centraux et périphériques. Les chémorécepteurs centraux sont localisés dans le tronc cérébral (au niveau du bulbe rachidien, entre la IX^e et la X^e paire de nerfs crâniens) dans le liquide extra cellulaire, tandis que les chémorécepteurs périphériques se situent sur la crosse de l'aorte et au niveau de la division des artères carotides communes. En cas de stimuli, on observe dans ces cellules une inactivation des canaux K^+ et donc une dépolarisation ouvrant des canaux Ca^{2+} voltage-dépendants. Cette ouverture entraîne une augmentation de Ca^{2+} libérant par exocytose des neurotransmetteurs comme la dopamine. La dopamine va générer dans les neurones des potentiels d'action qui remontent ensuite jusqu'aux centres respiratoires bulbaires.

Ces stimuli apparaissent lors de variations de la pression artérielle en CO_2 , de la pression artérielle en O_2 , et du pH principalement.

La pression artérielle en CO_2 est l'inducteur le plus important de stimulus. En effet, même une petite variation de la pCO_2 (qui est de 40 mm Hg en temps normal) entraîne un stimulus. Toute augmentation de la pCO_2 stimule les chémorécepteurs périphériques qui augmentent la fréquence et l'amplitude respiratoire (30% du contrôle). Toutefois, c'est au niveau des chémorécepteurs centraux que 70% de la régulation est effectuée.

Si la $p\text{CO}_2$ augmente dans le sang artériel, une augmentation proportionnelle se produit dans le liquide extracellulaire, là où se trouvent les chémorécepteurs centraux. Cette augmentation de CO_2 dans le liquide extracellulaire engendre la formation d'acide carbonique H_2CO_3 puis d'ions bicarbonates HCO_3^- et d'ions H^+ . Ces ions H^+ diminuent le pH et donnent lieu au stimulus. En réponse, la fréquence et l'amplitude respiratoire augmentent pour compenser l'augmentation de la $p\text{CO}_2$.

La variation de la $p\text{CO}_2$ est donc à l'origine de la régulation mais ce sont les ions H^+ qui sont responsables du stimulus. De plus, si la $p\text{CO}_2$ vient à diminuer en dessous de la norme, le mécanisme inverse se met en place que ce soit au niveau des chémorécepteurs centraux ou au niveau des chémorécepteurs périphériques.

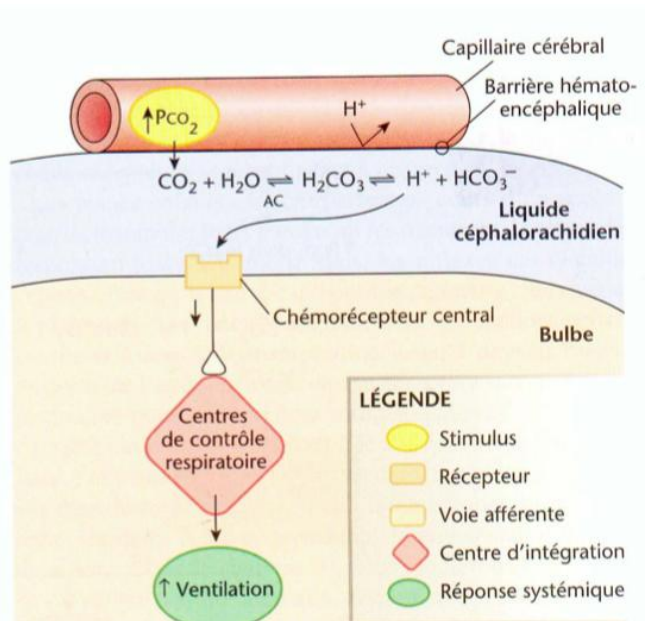


Figure 23 : Chémorécepteurs centraux (25)

Cependant, si la $p\text{CO}_2$ stagne à des valeurs hautes, on peut observer un phénomène de tolérance. En effet, les ions HCO_3^- formés dans le sang finissent par être transportés dans le LCR (liquide céphalo-rachidien) par le plexus choroïde qui captent les ions H^+ diminuant ainsi la stimulation du centre respiratoire. On retrouve ce phénomène dans des pathologies pulmonaires chroniques telles que l'emphysème. Du coup, ce sera la diminution de la $p\text{O}_2$ qui engendrera une régulation *via* les chémorécepteurs périphériques.

Contrairement à la $p\text{CO}_2$, il faut une grosse variation de la $p\text{O}_2$ pour avoir une influence sur la régulation de la respiration. Cependant, une diminution de la $p\text{O}_2$ peut augmenter la sensibilité des chémorécepteurs à une éventuelle augmentation de la $p\text{CO}_2$.

Ensuite, la variation du pH peut intervenir dans la régulation de la respiration. Les ions H^+ peuvent agir sur les chémorécepteurs périphériques, cependant comme ils ne diffusent pas aussi bien que le CO_2 à travers la barrière hémato-encéphalique, leur action sur les chémorécepteurs centraux est limitée. Toutefois, en cas d'alcalose ou d'acidose chronique, des transporteurs d'ions peuvent se mettre en place et être à l'origine d'une action centrale. Ainsi, la diminution du pH peut être due à une augmentation de la concentration en CO_2 mais aussi à la suite d'acidose métabolique (excès d'acide lactique, acidocétose diabétique).

Enfin, il existe des récepteurs, situés directement sur les voies aériennes, qui en cas de stimulation, peuvent induire une modification du diamètre bronchique et donc modifier la ventilation. Les stimuli peuvent être des substances inhalées irritantes, des sécrétions bronchiques ou des corps étrangers. Les émotions, la douleur ou les changements de température du corps influent également sur le rythme respiratoire.

Deuxième partie :
Épreuves Fonctionnelles
Respiratoires

2.1. Généralités (1, 27)

Les Explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR) regroupent différents examens ayant pour but de mesurer la capacité respiratoire d'un patient. Ces mesures peuvent permettre au praticien d'affiner son diagnostic en précisant le type d'anomalie ventilatoire (obstructive intra ou extra-thoracique, ou restrictive) au cours d'une maladie respiratoire, ou d'une maladie extra-thoracique pouvant retentir sur l'appareil respiratoire.

On peut également avoir recours aux EFR pour étoffer un bilan préopératoire afin de mieux apprécier les risques per ou postopératoires potentiels.

De plus, les EFR sont utiles en prévention primaire chez les patients tabagiques, atopiques, ainsi que chez ceux exposés professionnellement à des composés volatils pour le dépistage d'éventuelles anomalies ventilatoires.

Enfin les EFR ont également vocation de caméra de surveillance du retentissement respiratoire de traitement potentiellement toxique pour le poumon. Il existe en effet des médicaments susceptibles de causer un bronchospasme (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, certains bêtabloquants comme le propranolol, l'aténolol et le timolol, amiodarone, carbamazépine, méthotrexate, produits de contraste, nitrofurantoïne, érythromycine, gemcitabine, vinblastine), d'induire une toux (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, morphine, fentanyl, sufentanyl, paroxétine, sertraline, méthotrexate, acide mycophénolique, nitrofurantoïne).

Les EFR rassemblent différents examens comme la spirométrie, la pléthysmographie, la gazométrie et les épreuves d'exercices.

Les résultats sont exprimés en valeur absolue et en pourcentage de valeurs théoriques. Les valeurs théoriques ont été déterminées sur des populations de référence, en tenant compte du sexe, de l'âge et de la taille. Les résultats doivent être interprétés en fonction de la qualité de l'exécution et du contexte clinique. Habituellement, les variations supérieures de 10 à 20 % des valeurs théoriques sont considérées comme pathologiques.

2.2. Différents volumes pulmonaires (1, 27-28)

Il faut distinguer les volumes pulmonaires statiques mobilisables et ceux non mobilisables. Le volume mobilisable correspond à l'air pouvant être utilisé lors d'une ventilation. En effet, la ventilation pulmonaire ne mobilise pas la totalité du volume contenu dans les poumons.

En ce qui concerne les volumes statiques mobilisables, on retrouve :

- le volume courant (noté V_t ou VC), soit le volume d'air mobilisé lors d'une inspiration et d'une expiration normale (non forcée), correspondant à 0,5 L d'air en moyenne.

- le volume de réserve inspiratoire (noté VRI), soit le volume maximal d'air inspiratoire mobilisable après une inspiration profonde, correspondant à 3,1 L chez l'homme et 2 L chez la femme en moyenne.

- le volume de réserve expiratoire (noté VRE), soit le volume maximal d'air expiratoire mobilisable après une expiration forcée, correspondant à 1,2 L d'air en moyenne.

Quant au volume pulmonaire statique non mobilisable, il correspond au volume résiduel (noté VR) c'est-à-dire au volume d'air restant dans les poumons après une expiration forcée.

Ces volumes permettent de calculer des capacités respiratoires (constituées d'au moins 2 volumes pulmonaires) :

- la capacité résiduelle fonctionnelle (notée CRF) mesurée au repos : c'est la somme du volume résiduel et du volume de réserve expiratoire soit le volume d'air restant dans les poumons après une expiration normale (non forcée). La CRF correspond à la position de repos du système thoraco-pulmonaire, soit $CRF = VR + VRE$.
- la capacité vitale (notée CV) est la somme du volume courant, du volume de réserve inspiratoire et du volume de réserve expiratoire. Il s'agit donc du volume utilisé lors d'un cycle respiratoire forcé et donc du plus grand volume pulmonaire mobilisable, soit $CV = Vt + VRI + VRE$.
- la capacité inspiratoire (notée CI) est la somme du volume courant et du volume de réserve inspiratoire soit le volume d'air inhalable lors d'une inspiration forcée, soit $CI = Vt + VRI$.
- La capacité pulmonaire totale (CPT) est la somme des volumes pulmonaires mobilisables et non mobilisables, soit $CPT = CV + VR = CI + CRF$.

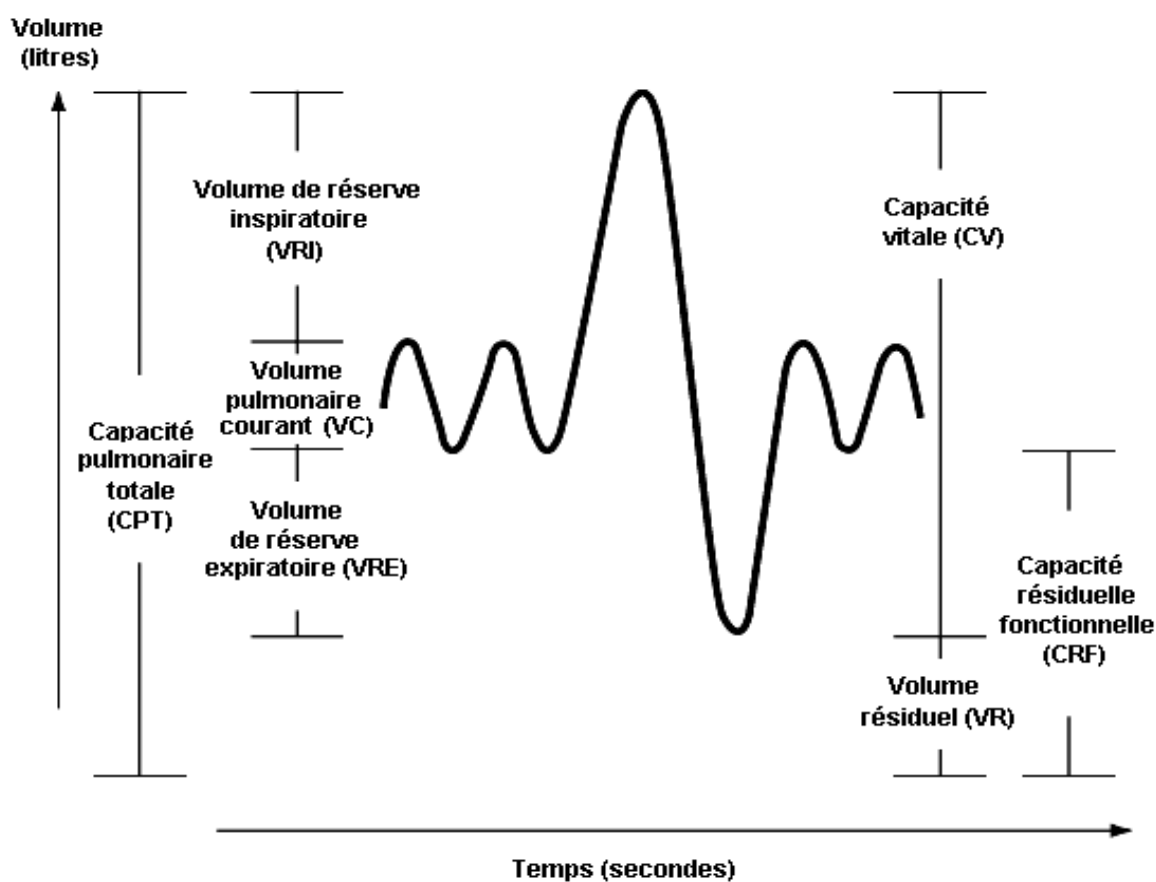


Figure 24 : Spirogramme illustrant les subdivisions de la capacité totale (28)

2.3. Spirométrie (1, 27-30)

La spirométrie permet de mesurer les volumes pulmonaires statiques mobilisables. C'est un examen non traumatique et rapide. Il existe plusieurs tests de spirométrie : la CVF (capacité vitale forcée), la CVL (capacité vitale lente), et la VMM (ventilation maximale par minute).

2.3.1. Capacité Vitale Forcée

Le spiromètre est relié au patient par un embout buccal dans lequel on demande au patient de pratiquer une ventilation forcée. Il faut donc que le patient inspire profondément puis expire rapidement le plus d'air possible jusqu'à vider complètement ses poumons. Selon les normes ATS (American Thoracic Society), la durée de l'expiration devrait être d'au moins de 6 secondes. On répète ce geste environ trois fois afin d'obtenir un résultat cohérent.

Ce test offre deux courbes de résultats :

- une courbe volume/temps permettant de mesurer le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS, soit le volume d'air expiré à $t = 1$ seconde) et le VEMS6 (volume d'air expiré à $t = 6$ secondes) assimilable à la CV. D'après cette courbe, il est possible de calculer l'indice (ou le rapport) de Tiffeneau = $VEMS / CVF$: s'il est inférieur à 70%, on se trouve alors dans un syndrome obstructif pulmonaire ou trouble ventilatoire obstructif.

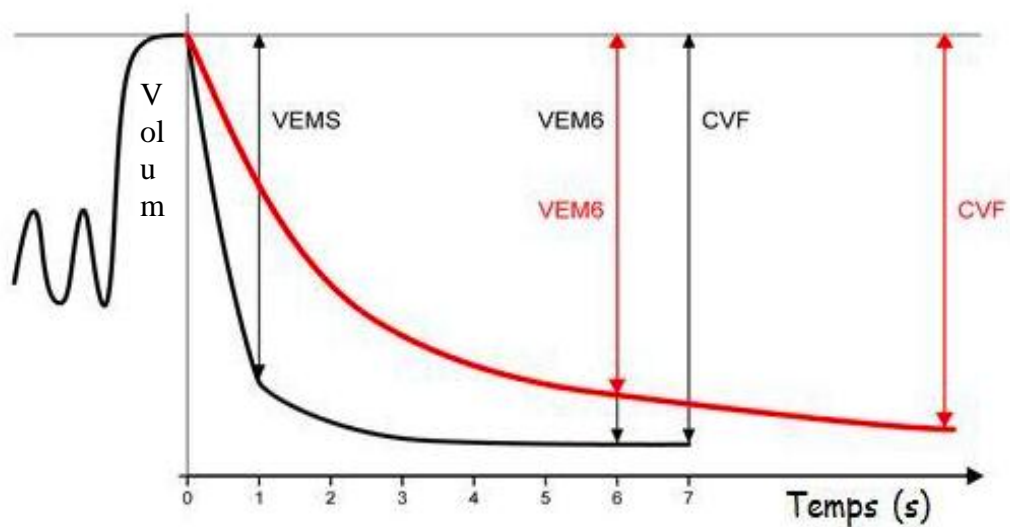


Figure 25 : Courbe Volume/Temp (29)

Le rapport VEMS/CVF est donc utile dans le cadre d'un diagnostic de bronchopathie chronique obstructive ou d'asthme. On classe la sévérité fonctionnelle du syndrome obstructif en fonction du VEMS (léger si supérieur à 80%, modéré de 50 à 80%, sévère de 30 à 50%, très sévère si inférieur à 30%).

- une courbe débit/volume permettant de mesurer le débit expiratoire de pointe (DEP), ou peak-flow, soit le débit observé à $t = 100$ millisecondes. Ce débit expiratoire de pointe est utilisé dans le cadre d'un suivi d'une maladie asthmatique. En effet, si le débit expiratoire de pointe mesuré est supérieur à 80% du débit expiratoire de pointe de référence, on considère que la maladie est bien contrôlée. Entre 50 et 80% une adaptation du traitement est nécessaire, tandis qu'en dessous de 50% le risque de faire une crise d'asthme est élevé, des traitements immédiats sont alors à mettre en place.

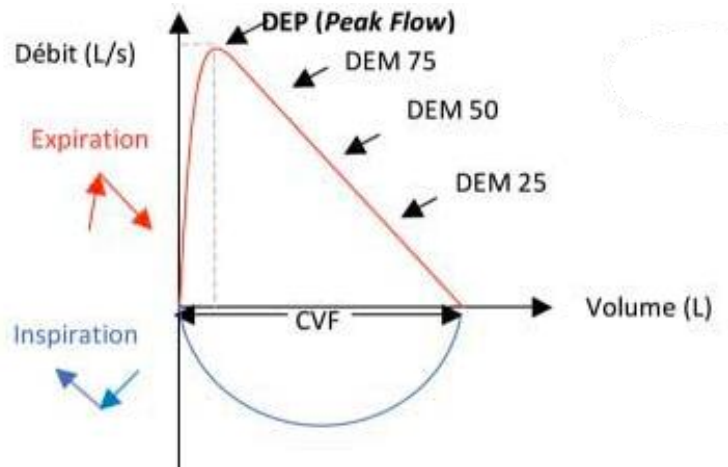


Figure 26 : Courbe Débit/Volume (30)

Il n'est pas possible d'employer la spirométrie afin de mesurer le volume résiduel car cette technique utilise les volumes pulmonaires mobilisables. Par contre, le volume résiduel peut être quantifié grâce à la pléthysmographie ou à des techniques de dilution gazeuse.

2.3.2. Capacité Vitale Lente

La capacité vitale lente est évaluée à l'aide du spiromètre mais il est demandé au patient d'inspirer ou d'expirer lentement en fonction de la capacité à mesurer.

En effet, à partir d'une inspiration jusqu'à saturation suivie d'une expiration lente, il est possible de mesurer la capacité de réserve expiratoire ou CRE.

Par contre, si le patient, après une expiration totale, inspire lentement jusqu'à saturation, la mesure porte sur la capacité de réserve inspiratoire ou CRI.

2.3.3. Ventilation Maximale par Minute

C'est une mesure rarement effectuée en pratique car nécessitant des expirations et des inspirations forcées pendant plusieurs secondes. Elle est réservée aux sportifs de haut niveau.

2.4. Pléthysmographie (31)

La pléthysmographie consiste à mesurer la capacité pulmonaire totale et les résistances aériennes pulmonaires.

Pour cela, le patient est assis dans une boîte hermétique où l'on fait varier la pression pour calculer la variation de volume. En effet, selon la loi de Mariotte : $\Delta P \times \Delta V = T$ (avec P = Pression, V = Volume, T = Température). De ce fait, à température constante, la variation de volume est inversement proportionnelle à la variation de pression.

La capacité pulmonaire totale (CPT) est calculée en circuit fermé (l'air n'est plus inspiré de l'extérieur) ce qui permet d'obtenir une pression buccale (P_{buc}). En circuit fermé cette pression buccale est égale à la pression alvéolaire (P_{alv}). Donc, en faisant varier la pression buccale et en mesurant la variation du volume d'air, on pourra calculer, par une formule issue de la loi de Mariotte, la capacité pulmonaire totale.

Ainsi, le volume résiduel peut être calculé car $CPT = CV + VR$ soit $VR = CPT - CV$. La capacité vitale étant calculé par spirométrie.

On peut également mesurer les résistances aériennes : $R = \Delta P / \text{Débit}$ (avec R = Résistance).

Deux types de pléthysmographe existent :

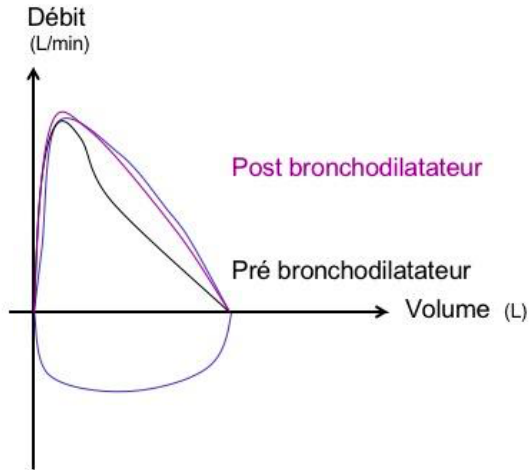
- le pléthysmographe bariatrique, complètement hermétique où toute variation de pression correspond à une variation de volume. Il est utilisé pour les petites variations de volume. Le patient en inspirant de l'air extérieur augmente la pression dans la boîte, laquelle est mesurée par un capteur.
- le pléthysmographe débit métrique, ouvert sur l'extérieur *via* une grille. Il est employé pour les grandes variations de volume. Le patient en inspirant l'air extérieur par la grille provoque une fuite de gaz qui est mesurée.

2.5. Test de réversibilité (32-34)

Le test de réversibilité est utilisé pour diagnostiquer de façon probabiliste une pathologie asthmatique afin d'écarter d'autres maladies responsables d'obstruction pulmonaire. Cependant, ce test ne permet pas d'affirmer avec certitude un diagnostic d'asthme.

Le test de réversibilité suit un protocole simple composé :

- d'un test de spirométrie afin de mesurer le VEMS et la CVF. Cela permet d'obtenir deux courbes dites « pré-bronchodilatateur » c'est-à-dire avant la prise d'un bronchodilatateur : une courbe pour le VEMS (volume/temps) et une courbe pour la CVF (débit/volume)
- d'une prise de 400 μg d'un broncho-dilatateur par inhalation
- d'un temps de latence de 15 minutes
- d'un second test de spirométrie pour obtenir à nouveau deux courbes dites « post-bronchodilatateur » c'est-à-dire après la prise d'un bronchodilatateur : une courbe pour le VEMS (volume/temps) et une courbe pour la CVF (débit/volume)



complète est spécifique de l'asthme alors que la réversibilité significative, certes plus évocatrice d'asthme, est également possible dans la BPCO.

On dispose ainsi de deux groupes de courbes comparables après le test de réversibilité : un groupe de « prémédication » (ou « pré-bronchodilatateur ») et un groupe de post médication (« post-bronchodilatateur »).

Dans le cadre d'un asthme, 2 situations sont possibles. Soit le rapport VEMS/CVF se normalise après la prise de broncho-dilatateur et on parle de réversibilité complète. Soit le VEMS augmente d'au moins 12% et d'au moins 200 mL après la prise d'un broncho-dilatateur et on parle de réversibilité significative. La réversibilité

Figure 27 : Courbes test de réversibilité (32)

2.6. Place des Épreuves Fonctionnelles Respiratoires dans le diagnostic et le suivi d'un patient asthmatique

D'après la société de pneumologie de langue française (SPLF), il faut réaliser une spirométrie devant tout patient chez lequel on suspecte une pathologie asthmatique afin de confirmer le diagnostic.

L'obstruction est mesurée par la mesure du volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) ainsi que par celle de la capacité vitale forcée (CVF) afin d'obtenir le rapport de Tiffeneau (VEMS/CVF).

La mesure seule du débit expiratoire de pointe (DEP) par un débitmètre de pointe ne suffit pas pour affirmer le diagnostic d'un trouble ventilatoire obstructif du fait d'une grande variabilité interindividuel. Il est cependant utile en médecine générale ou en pharmacie pour dépister une obstruction bronchique qui pourra alors être confirmée par une spirométrie. Il peut également se révéler utile pour le suivi et l'adaptation du traitement par le patient lui-même à son domicile.

Troisième partie :
Principales pathologies
bronchiques de l'appareil
respiratoire

3.1. Asthme (35-50)

3.1.1. Définition

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique et réversible des voies respiratoires. C'est une maladie récurrente qui agit par crises plus ou moins espacées dans le temps.

Les symptômes sont de courte durée et spécifique à chaque patient, spontanément réversibles ou sous traitement bronchodilatateur et/ou anti-inflammatoire. On retrouve notamment une dyspnée associée à une toux irritative, une oppression thoracique et des sibilants à l'auscultation.

La maladie asthmatique est représentée par trois mécanismes : l'hyperréactivité bronchique, l'inflammation, et le remodelage bronchique.

De plus, on retrouve une composante génétique dans l'asthme qui est non négligeable. En effet, en fonction des antécédents parentaux, l'enfant a plus ou moins de risques de développer un asthme :

- lorsqu'aucun des deux parents n'est ou n'a été asthmatique, l'enfant a une probabilité de contracter une maladie asthmatique de l'ordre de 10%,
- si l'un des deux parents est atteint, cette probabilité passe à 25%,
- en cas de parents tous deux asthmatiques, on dépasse alors les 50% de risque de maladie asthmatique pour leur enfant.

Cependant, il faut nuancer ces résultats car l'asthme est une maladie polygénique. De nombreux gènes sont impliqués, que ce soit dans l'inflammation due aux lymphocytes Th2, l'hyperréactivité bronchique, et les remaniements structuraux.

3.1.2. Épidémiologie

3.1.2.1. Prévalence

D'après le site de l'institut de veille sanitaire en France, les premières estimations de la prévalence de l'asthme en France sont issues de grandes études multicentriques internationales, dont :

- l'enquête ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) chez l'adulte (38)
- l'enquête ISAAC (International Study on Asthma and Allergies in Childhood) chez l'enfant (39)

Le dispositif de surveillance de la prévalence de l'asthme, coordonné par Santé publique France, a pour objectif de suivre au cours du temps la prévalence de l'asthme en France, par stade de sévérité de la maladie, et d'estimer la part d'asthme non diagnostiqué ou insuffisamment traité.

Cette surveillance repose sur une collaboration avec l'Institut de recherche et documentation en économie de la santé (Irdes), l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees) du ministère chargé de la Santé.

Elle s'appuie sur les données de plusieurs enquêtes nationales de santé, effectuées au sein de la population générale dont notamment :

- l'enquête nationale (conduite par le ministère chargé de la Santé, en partenariat avec le ministère de l'Education nationale et Santé publique France) (40),
- l'enquête décennale santé de l'Insee (Institut national de la statistique et des études économiques) (41),
- l'enquête santé et protection sociale par l'Irdes (42).

L'enquête nationale est effectuée alternativement dans 3 niveaux scolaires : CM2, troisième et grande section de maternelle. Depuis 2012, elle est conduite tous les deux ans (soit tous les 6 ans pour chaque niveau scolaire enquêté). On parle du cycle triennal d'enquêtes. Les élèves sont tirés au sort et interrogés, à l'aide d'un questionnaire standardisé, par le médecin ou l'infirmier de l'éducation nationale. Le questionnaire reprend celui de l'enquête ISAAC-1, complété par une question sur la prise de traitement contre les crises d'asthme ou de sifflements au cours des 12 derniers mois.

L'enquête décennale santé de l'Insee est effectuée environ tous les dix ans depuis 1960 auprès de ménages tirés au sort résidant en France métropolitaine. Au cours de la dernière enquête qui s'est déroulée entre octobre 2002 et septembre 2003, chaque ménage a fait l'objet de trois visites d'un enquêteur en deux mois. Il était demandé à chacun des membres du ménage âgé de 11 ans ou plus de remplir un questionnaire, dont un auto-questionnaire portant sur la santé respiratoire qui était issu, pour les enfants âgés de 11 à 14 ans, du questionnaire utilisé dans l'enquête ISAAC-1 et, pour les 15 ans ou plus, du questionnaire postal de l'enquête ECRHS-1.

L'enquête santé et protection sociale est effectuée tous les deux ans par l'institut de recherche et documentation en économie de la santé auprès d'un échantillon d'assurés sociaux et de leurs cohabitants de France métropolitaine. Les personnes sont interrogées par téléphone (ou par un enquêteur à domicile pour celles n'ayant pas le téléphone). Un volet détaillé sur l'asthme a été inclus dans les vagues d'enquêtes de 1998 et 2006. En utilisant les mêmes questionnaires à chaque vague d'enquête, ces trois enquêtes constituent dorénavant la base de la surveillance de la prévalence de l'asthme en France.

Pour résumer, la France compte environ 3.5 millions de personnes présentant une maladie asthmatique, dont un tiers d'enfants. Cela représente par rapport à la population générale 10% des enfants, et 6% des adultes. La maladie chez l'enfant atteint davantage les garçons que les filles jusqu'à l'âge de dix ans (trois garçons atteints pour deux filles environ). Après cet âge, le ratio garçon et fille s'inverse. Après 60 ans, l'asthme peut toujours se manifester dans 10% des cas.

3.1.2.2. Mortalité

D'après le Centre d'épidémiologie de l'Inserm sur les causes médicales de décès, le CépiDc (44), en 2016, il est apparu que 885 décès étaient liés à une maladie asthmatique en France, dont 260 hommes et 625 femmes (tout âge confondu), soit un taux brut de mortalité par asthme de 0,8/100000 pour les hommes, et 1,9/100000 pour les femmes (1,4/100000 âge et sexe confondus).

Or, en 1996, 2090 décès étaient liés à une maladie asthmatique en France, dont 860 hommes et 1230 femmes (tout âge confondu), soit un taux brut de mortalité par asthme de 3/100000 pour les hommes, et 4,1/100000 pour les femmes (3,6/100000 âge et sexe confondus). On note donc une nette diminution de la mortalité liée ou due à l'asthme en 20 ans (diminution de 40% environ), malgré une hausse de la population asthmatique.

3.1.2.3. Hospitalisation

La plupart des hospitalisations pour exacerbation d'asthme sont considérées comme évitables grâce à la prise en charge appropriée des exacerbations et, si nécessaire, la prise d'un traitement de fond.

La répétition des hospitalisations pour asthme chez un même patient constitue un indicateur de sévérité ou de prise en charge insuffisante de sa maladie.

Les hospitalisations pour asthme sont issues des données du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) de 2015 (45).

Ont été pris en compte :

- les séjours pour asthme ou en diagnostic principal selon la CIM-10 (10e révision de la classification internationale des maladies),
- les séjours pour asthme aigu grave,
- Les séjours pour insuffisance respiratoire aiguë associée à un asthme.

Ces données sont classées en fonction de l'âge et du sexe des patients.

En France, en 2015, ont été relevés environ 63 000 séjours hospitaliers pour asthme, soit un taux brut d'hospitalisation pour asthme de 9,5 pour 10 000 habitants, âges et sexes confondus.

Chez les garçons de moins de 15 ans, le taux observé est de 57 pour 10 000 contre un taux de 32 pour 10 000 chez les filles. Cela représente ainsi un taux d'environ 89 pour 10 000 habitants pour les moins de 15 ans tous sexes confondus avec une forte proportion pour les moins de 4 ans. Plus des deux tiers des séjours concernent des enfants âgés de moins de 15 ans.

Chez l'adulte, le taux annuel d'hospitalisation pour asthme, standardisé sur l'âge et le sexe, est passé de 5,8/10 000 pour les hommes et de 8,2/10 000 pour les femmes en 2000 à respectivement environ 3/10 000 et 5/10 000 en 2015. Cette diminution se produit majoritairement entre les années 2000 et 2004. Elle est moins marquée depuis 2004 (-2,0 % par an en moyenne chez les hommes, -1,04 % par an chez les femmes).

A l'inverse chez l'enfant (âge <15 ans), on observe une très nette augmentation des hospitalisations depuis 2004 chez les garçons (+ 3,0 % par an) comme chez les filles (+ 2,7 % par an) avec un passage de 30/10 000 en 2000 à 43/10 000 en 2015 pour les garçons, et de 18/10 000 à 25/10 000 pour les filles.

De plus, selon des données du PMSI 2002-2003 et 2004-2005, il a été montré que les réadmissions pour asthme constituaient un indicateur pertinent pour la surveillance de l'asthme, notamment de sa prise en charge.

Chez les asthmatiques connus, le traitement de l'asthme est insuffisant, ce qui suggère que des hospitalisations pourraient être évitées par une amélioration de la prise en charge globale de l'asthme. Cependant, toutes les hospitalisations ne sont pas expliquées par un mauvais contrôle préalable de l'asthme et d'autres facteurs de risque d'hospitalisation sont à rechercher.

3.1.3. Facteurs pouvant favoriser, voire déclencher une maladie asthmatique

Tout d'abord, les facteurs allergiques sont retrouvés dans 95% des cas de maladie asthmatique chez les enfants, et dans 75% des cas chez l'adulte. Cette cause allergique est due en premier lieu à l'exposition des voies respiratoires à un allergène. On parlera alors de pneumallergènes.

Ces pneumallergènes sont représentés par les acariens, les pollens, les phanères animales, les moisissures. C'est pourquoi un bilan allergologique sera réalisé chez tous les asthmatiques.

D'autres substances inhalées peuvent également aggraver un asthme tel qu'un tabagisme passif ou actif, ou tout simplement la pollution atmosphérique (NO₂, SO₂, ozone) ou professionnel (risque professionnel pour les boulangers, peintres, coiffeurs, menuisier, agent d'entretien, professionnels de santé).

Les bêtabloquants non sélectifs, par blocage du système bêta-adrénergique, induisent une bronchoconstriction majorant l'hyperréactivité bronchique. De plus, il existe le syndrome de Widal associant un phénotype d'asthme avec trois signes cliniques : une polypose rhino sinusienne, un asthme et une intolérance à l'aspirine et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Enfin, toutes les infections des voies respiratoires peuvent nuire au contrôle d'un asthme, tout comme le stress, les hormones (mauvais contrôle de l'asthme lors de la puberté, de la ménopause, d'une grossesse...), un effort physique, l'obésité, le reflux gastro-œsophagien...

Les médiateurs de l'inflammation, lorsqu'ils sont libérés en quantité importante et de façon chronique peuvent induire une bronchoconstriction et une hyperréactivité bronchique.

L'hyperréactivité bronchique se traduira par une hypersécrétion de mucus, qui, en plus de la bronchoconstriction, produira une gêne respiratoire.

3.1.4. Physiopathologie

Comme nous l'avons vu précédemment, l'asthme se caractérise par trois processus que nous allons décrire successivement :

- l'hyperréactivité bronchique
- l'inflammation bronchique
- le remodelage bronchique

3.1.4.1. Hyperréactivité bronchique

L'hyperréactivité bronchique correspond à une réponse exagérée des voies respiratoires à une agression diverse comme cité précédemment (cf. 3.1.3.).

Celle-ci peut être spécifique, c'est-à-dire propre à un patient donné. Par exemple dans le cas d'une exposition à un allergène pour lequel le patient a déjà été sensibilisé, on aura une phase précoce lors de l'inhalation de ceux-ci avec l'activation de lymphocytes Th2 qui eux-mêmes augmenteront la production de polynucléaires éosinophiles (PNE, on obtient donc une hyperéosinophilie) et stimuleront les lymphocytes B.

Ensuite, une production importante d'immunoglobulines E (notées IgE) induira une dégranulation des mastocytes, puis la libération des médiateurs de l'inflammation (histamine, leucotriènes, cytokines, prostaglandines). L'histamine est directement impliquée dans la contraction du muscle lisse bronchique et l'augmentation de la perméabilité vasculaire.

La phase retardée (trois à huit heures après) se traduit par le recrutement d'éosinophiles (*via* l'interleukine 5 (IL-5)) dont l'activation conduit à la sécrétion de protéines cationiques spécifiques : la MBP (major basic protein), l'ECP (eosinophil cationic protein), l'EPO (eosinophil peroxidase) et l'EDN (eosinophil-derived neurotoxin). De par leurs propriétés cyto-toxiques, ces médiateurs sont impliqués dans l'altération de la cohésion de l'épithélium bronchique.

De plus, en réponse à l'agression, les cellules épithéliales produisent des facteurs de croissance favorisant la prolifération des fibroblastes/myofibroblastes et avec productions de protéines de la matrice (en particulier collagène et protéoglycanes).

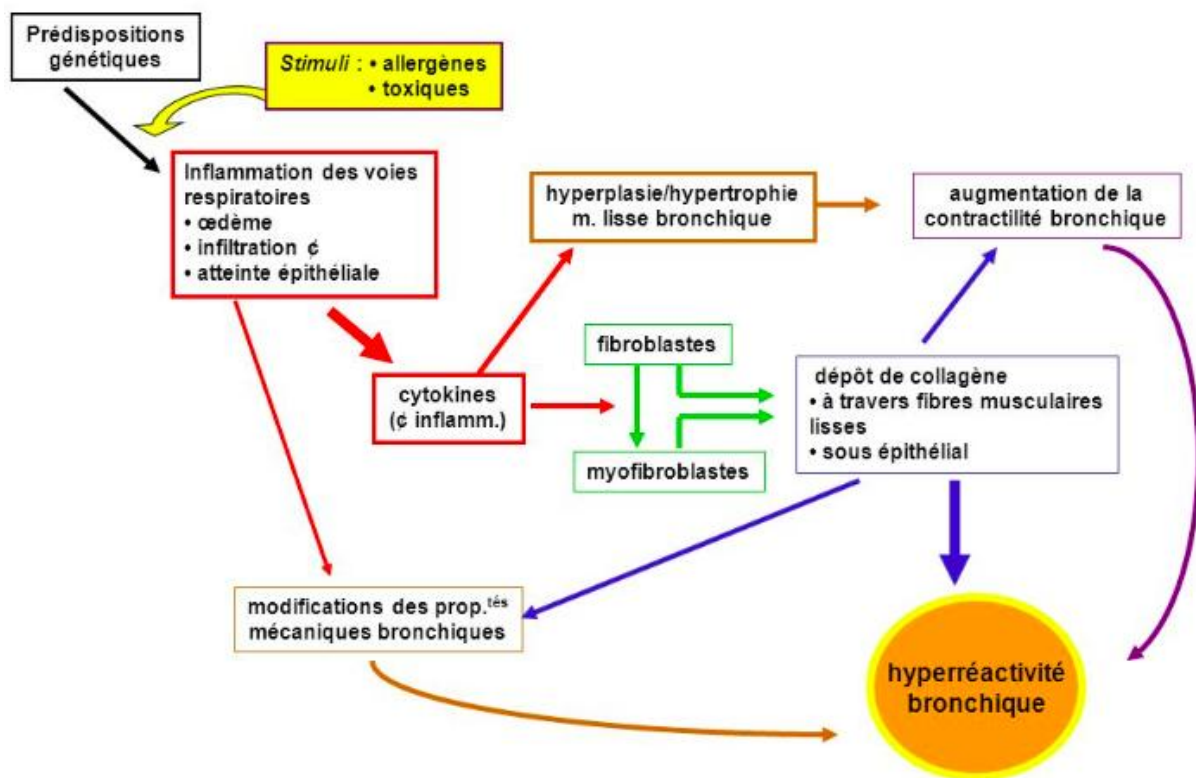


Figure 28 : Schéma de l'hyperréactivité bronchique (48)

Elle peut également être non spécifique lors de stimuli directs comme avec les bêtabloquants notamment, qui, en se fixant sur les récepteurs membranaires bêta-adrénergiques des cellules musculaires lisses du muscle bronchique induiront une bronchoconstriction. On retrouve le même mécanisme lors du test d'hyperréactivité bronchique induite à la métacholine.

Enfin, il existe une hyperréactivité bronchique non spécifique avec des stimuli indirects, comme un exercice physique, qui engendreront une libération de médiateurs bronchoconstricteurs par un refroidissement trop rapide des voies aériennes, notamment par temps froid et sec.

3.1.4.2. Inflammation bronchique

La maladie asthmatique est également une maladie inflammatoire chronique caractérisée par une inflammation des bronches due à l'infiltration de cellules inflammatoires telles que les lymphocytes T et les mastocytes dans la paroi bronchique.

Les mastocytes, dont la dégranulation est induite par l'immunoglobuline E, sont à l'origine d'une bronchoconstriction suite à la libération d'histamine, de leucotriènes, de cytokines, et de prostaglandines. Cela aggrave l'hyperréactivité bronchique, mais augmente également la quantité de mucus. De plus, par leur infiltration, ils augmentent la masse musculaire et donc interviennent dans le remodelage bronchique.

Les lymphocytes T helpers modulent la réponse inflammatoire par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires IL-4, IL-5 et IL-13. Ces cytokines recrutent, stimulent et activent les cellules dendritiques et les mastocytes mais également des polynucléaires éosinophiles, neutrophiles et basophiles. Ceux-ci produisent par la suite des médiateurs inflammatoires

(comme l'histamine, les leucotriènes) qui participent au remodelage bronchique. De plus, ils augmentent la quantité de cellules musculaires lisses bronchiques.

Quant aux polynucléaires éosinophiles, ils ne vont pas se loger dans la paroi bronchique, contrairement aux mastocytes et aux lymphocytes T, mais agissent à la fois :

- sur la bronchoconstriction par la libération de prostaglandines et de leucotriènes
- sur l'hyperréactivité bronchique par la MBP (Major Basic Protein)
- sur le remodelage bronchique par la production de TGF- β (Transforming Growth Factor β) et de l'ECP (Eosinophil Cationic Protein)

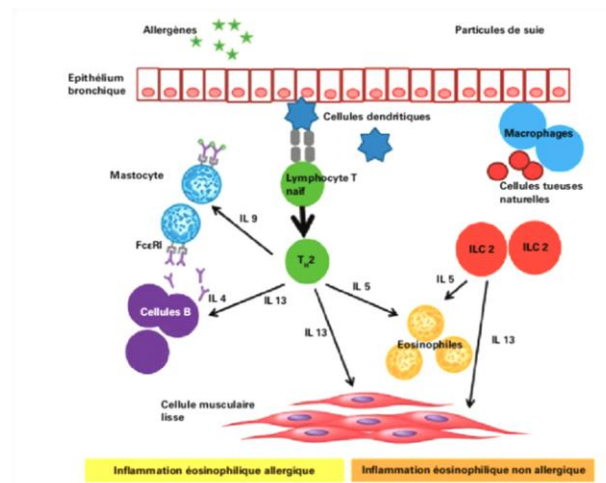


Figure 29 : Schéma du mécanisme inflammatoire de l'asthme (49)

3.1.4.3. Remodelage bronchique

Ce remodelage bronchique est la conséquence d'une inflammation bronchique chronique. Il se caractérise notamment par :

- une augmentation de la proportion de cellules caliciformes au détriment des cellules ciliées favorisant ainsi la pénétration des substances irritantes dans la muqueuse bronchique. De plus, la destruction de l'épithélium met à nu les terminaisons nerveuses sensibles qui sont donc facilement activables par les médiateurs de l'inflammation induisant une bronchoconstriction
- une augmentation de la masse du muscle lisse bronchique (infiltration des mastocytes et des lymphocytes T)
- une néo angiogenèse associée à une hyperperméabilité des vaisseaux entraînant un œdème bronchique
- une hypertrophie des glandes séromuqueuses induisant une hypersécrétion de mucus

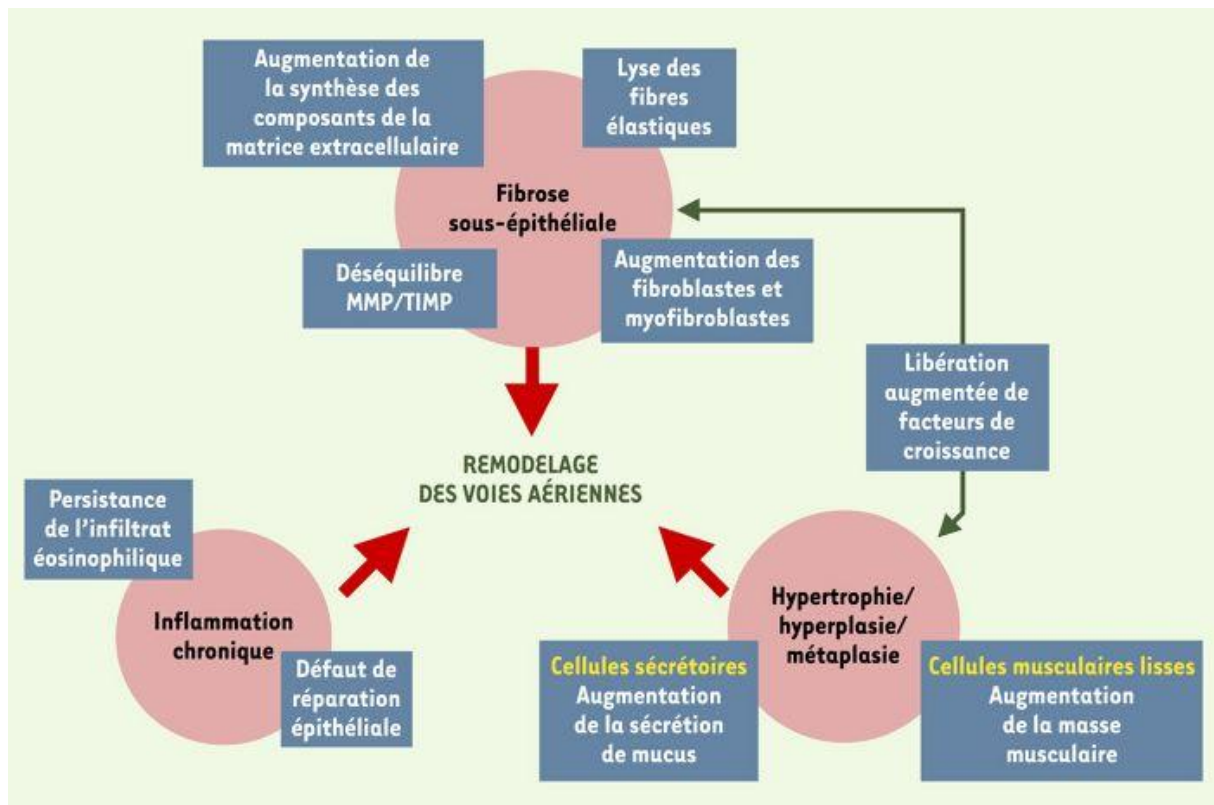


Figure 30 : Schéma récapitulatif des principales caractéristiques du remodelage des voies aériennes dans l'asthme (50)

Tous ces remaniements structuraux contribuent ainsi à l'obstruction bronchique soit par épaissement de la paroi bronchique, soit par obstruction de la lumière bronchique liée à une hypersécrétion de mucus.

3.1.5. Diagnostic

3.1.5.1. Clinique

Le diagnostic de la maladie asthmatique se fera surtout lors de l'anamnèse car, en dehors d'une exacerbation de la pathologie, les signes cliniques sont presque normaux.

On retrouve donc dans l'historique du patient, lors de crises non caractéristiques, de courte durée et récidivantes :

- une dyspnée aiguë de type bradypnée expiratoire d'apparition brutale,
- des sibilants (sifflement respiratoire),
- une toux sèche irritative,
- une sensation d'oppression thoracique.

De plus, le diagnostic sera appuyé par la présence d'antécédents familiaux ou personnels d'asthme, les circonstances d'apparition des symptômes (lors d'un effort, la nuit, suite à une

exposition à des substances irritantes, etc...), l'association à d'autres pathologies aiguës telles qu'une rhinite ou une rhino-conjonctivite.

On associera à cela une mesure du DEP grâce à un débit mètre de pointe pour suspecter la présence ou non d'une obstruction bronchique. On pourra également apprécier la réversibilité des symptômes après la prise d'un bronchodilatateur.

3.1.5.2. Épreuves Fonctionnelles Respiratoires

La courbe débit/volume permet de rechercher un trouble ventilatoire obstructif (noté TVO) qui correspond au rapport du VEMS (Volume Expiratoire Maximal par Seconde, en litre par seconde) sur la CVF (Capacité Vitale Fonctionnelle, en L), plus connu sous le nom de coefficient de Tiffeneau.

On parlera de TVO pour un indice de Tiffeneau inférieur à 0.7, soit $VEMS/CVF < 0.7$ ou 70%. De plus, on évaluera la réversibilité du TVO. Pour que la réversibilité soit significative (*cf. 2.5. Réversibilité*), il faut que le VEMS augmente de 200 mL et de 12% par rapport à la valeur initiale suite à la prise d'un bronchodilatateur. En dessous de ces valeurs, on ne pourra pas corrélérer l'obstruction à une maladie asthmatique. A noter que l'on peut aussi retrouver une réversibilité complète avec normalisation du coefficient VEMS/CVF.

Enfin, on pourra rechercher une hyperréactivité bronchique en cas d'indice de Tiffeneau normal mais avec de fortes présomptions cliniques. On utilisera ici de la métacholine, substance broncho constrictrice, qui devra entraîner une baisse du VEMS d'au moins 20%.

3.1.5.3. Radiographie

La radiographie thoracique est réalisée lors du diagnostic initial de la maladie asthmatique afin d'éliminer un éventuel diagnostic différentiel ou lors d'exacerbations graves pour trouver le facteur déclencheur.

3.1.6. Recommandations de prise en charge

3.1.6.1. Chez l'adulte en crise

Il existe plusieurs recommandations de prise en charge dont la suivant issu du VIDAL Recos® :

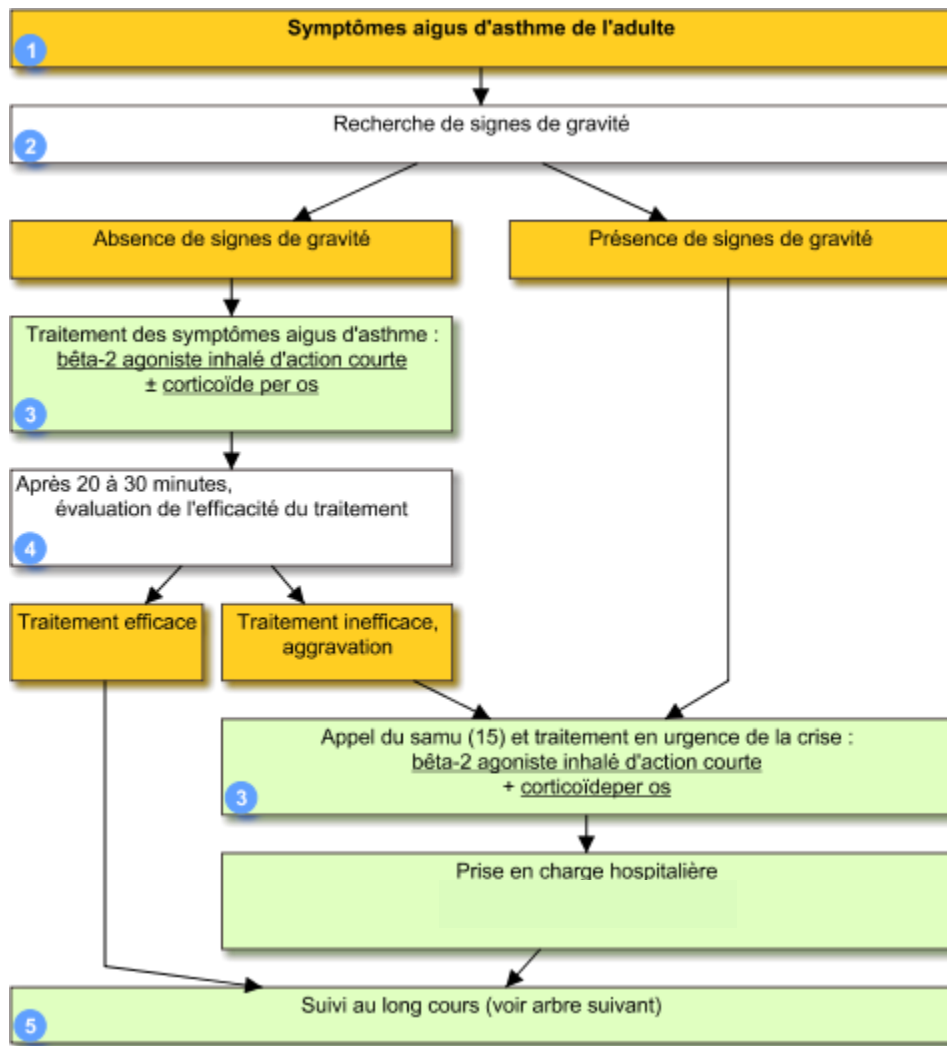


Figure 31: Arbre décisionnel de la prise en charge d'une crise d'asthme chez l'adulte (51)

Les principaux signes cliniques de gravité sont :

- les troubles de la vigilance,
- l'agitation,
- l'impossibilité de parler,
- les pauses respiratoires,
- les sueurs,
- la cyanose,
- une tachycardie > 110 battements/min, une polypnée > 30/min et un DEP < 30 % de la valeur théorique

A noter, qu'à compter de 2019, pour des raisons de sécurité, la GINA (Global Initiative for Asthma) recommande comme traitement de secours une association budésonide-formotérol ou béclométazone-formotérol à faible dose.

3.1.6.2. Chez l'adulte au long cours

Les recommandations sont basées sur les recommandations internationales du GINA (Global Initiative For Asthma). On retrouve ici une traduction française du VIDAL Recos® :

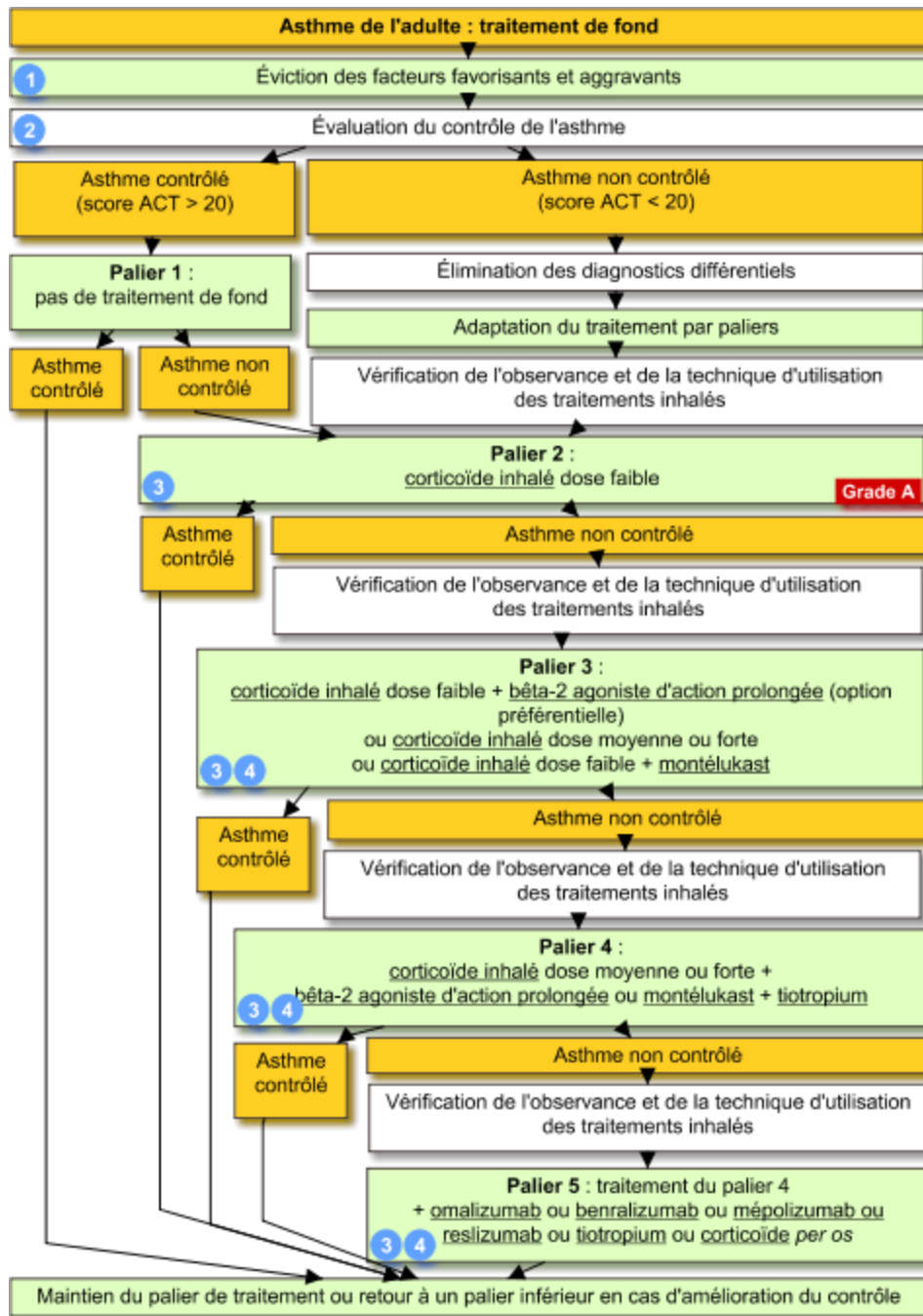


Figure 32: Arbre décisionnel de la prise en charge d'une maladie asthmatique au long cours chez l'adulte (51)

On retrouve cependant deux nouvelles mises à jour à notifier suite aux dernières recommandations du GINA 2019, chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans, à savoir :

- L'utilisation en palier 1 d'une faible dose de corticoïde inhalé associé à un β_2 agoniste de longue durée d'action (formotérol) en si besoin seulement.

- L'utilisation sur les autres paliers d'une faible dose de corticoïde inhalé associé à un bêta 2 agoniste de longue durée d'action (formotérol) en traitement de secours.

Par ailleurs, l'évaluation du contrôle de l'asthme est basée sur le score ACT (asthma control test). Il s'agit d'un questionnaire sur 25 points permettant en 5 questions (5 points par question) de savoir si le patient a une maladie asthmatique contrôlée ou non sur le dernier mois.

On considère que la maladie asthmatique est contrôlée pour un score compris entre 20 et 25.

Au cours des 4 dernières semaines, votre <u>asthme</u> vous a-t-il gêné(e) dans vos activités au travail, à l'école/université ou chez vous ?					
Tout le temps	La plupart du temps	Quelquefois	Rarement	Jamais	Points
1	2	3	4	5	
Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous été essoufflé(e) ?					
Plus d'une fois par jour	Une fois par jour	3 à 6 fois par semaine	1 ou 2 fois par semaine	Jamais	Points
1	2	3	4	5	
Au cours des 4 dernières semaines, les symptômes de l'asthme (sifflements dans la poitrine, toux, essoufflement, oppression ou douleur dans la poitrine) vous ont-ils réveillé(e) la nuit ou plus tôt que d'habitude le matin ?					
4 nuits ou + par semaine	2 à 3 nuits par semaine	Une nuit par semaine	1 ou 2 fois en tout	Jamais	Points
1	2	3	4	5	
Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous utilisé votre inhalateur de secours ou pris un traitement par nébulisation (par exemple salbutamol, terbutaline) ?					
3 fois par jour ou plus	1 ou 2 fois par jour	2 ou 3 fois par semaine	1 fois par sem. ou moins	Jamais	Points
1	2	3	4	5	
Comment évalueriez-vous votre <u>asthme</u> au cours des 4 dernières semaines ?					
Pas contrôlé du tout	Très peu contrôlé	Un peu contrôlé	Bien contrôlé	Totalement contrôlé	Points
1	2	3	4	5	

Figure 33: Questionnaire ACT (52)

3.1.6.3. Chez l'enfant en crise

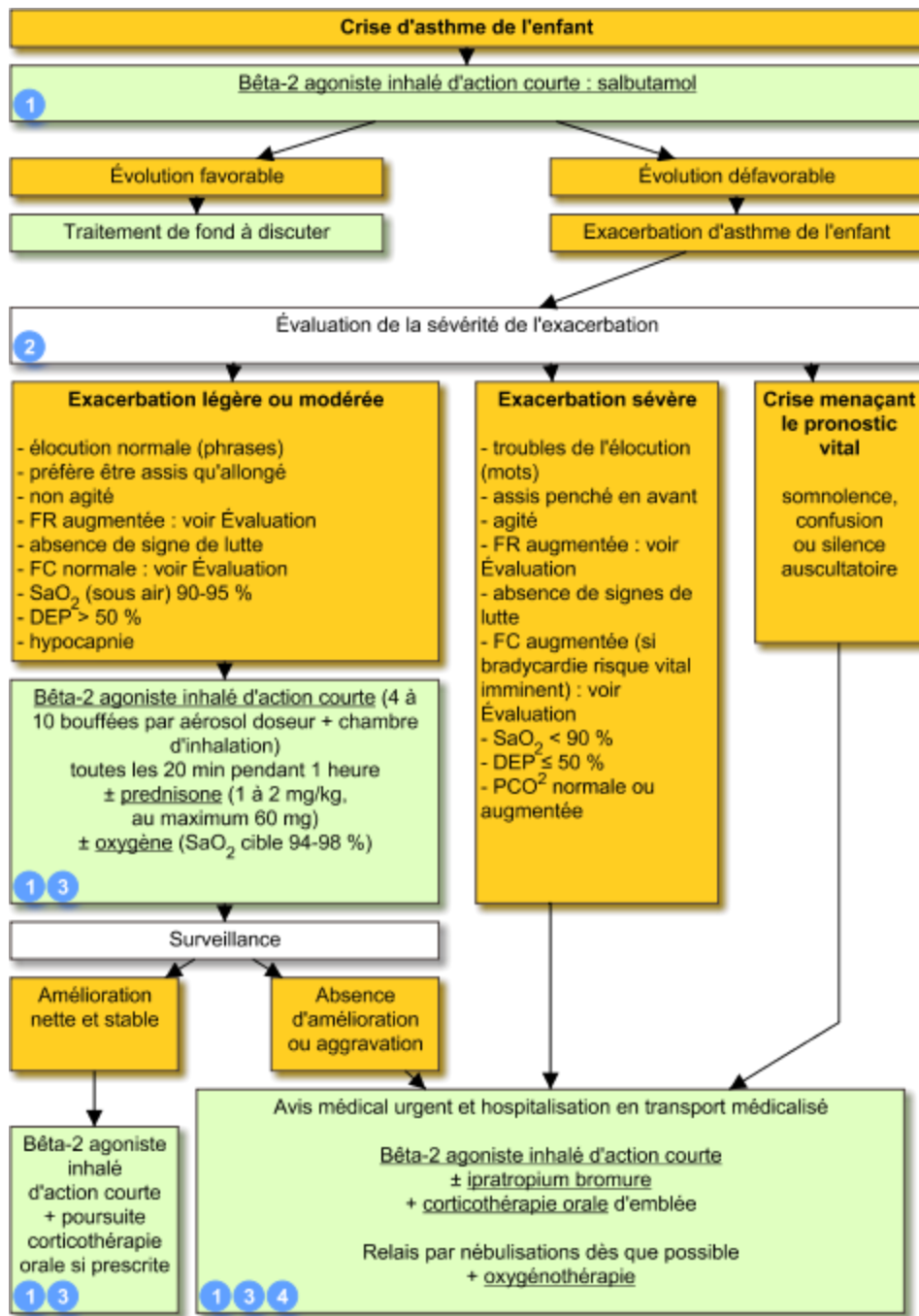


Figure 33: Arbre décisionnel de la prise en charge d'une crise d'asthme chez l'enfant (51)

3.1.6.4. Chez l'enfant au long cours

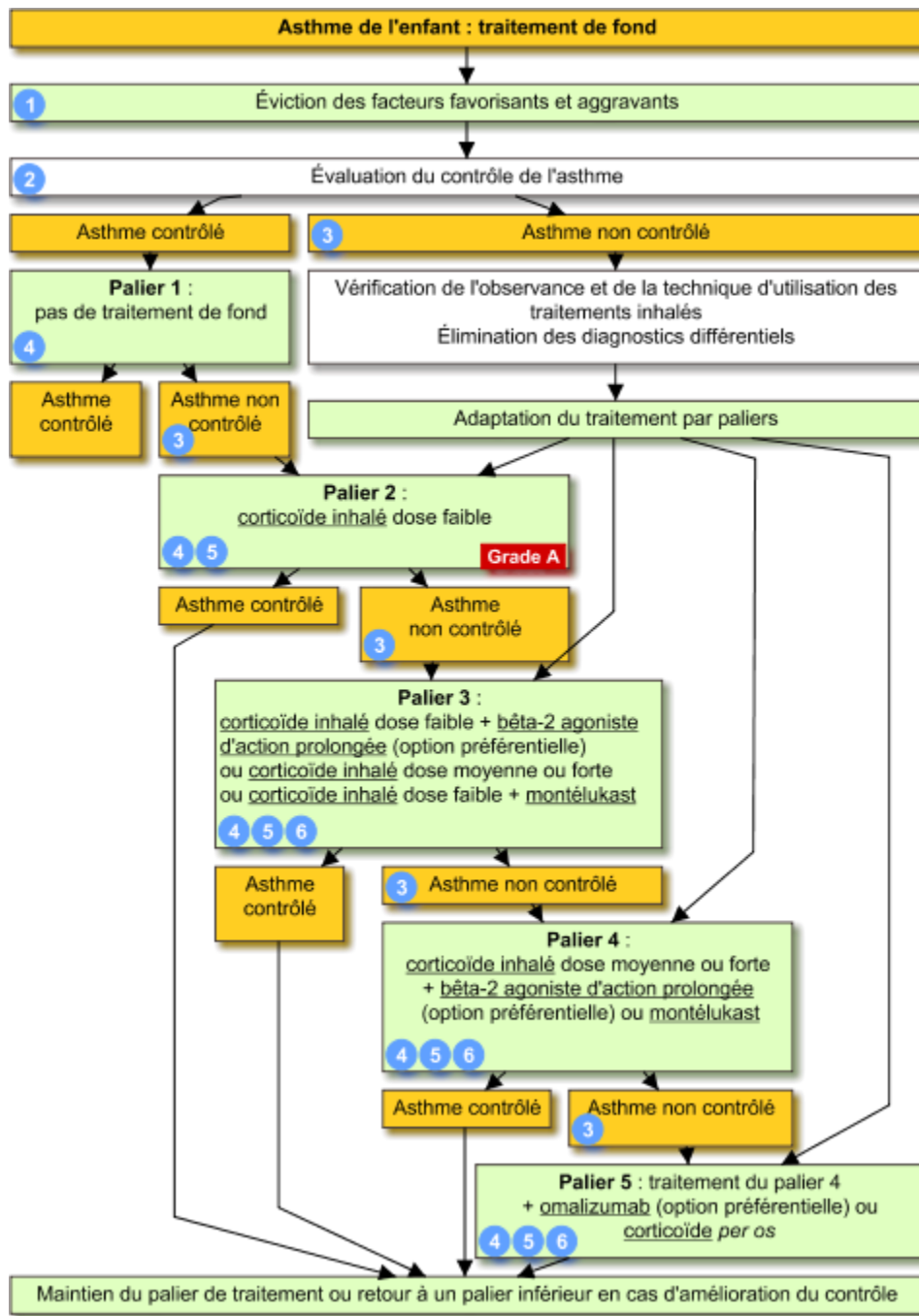


Figure 34 : Arbre décisionnel de la prise en charge d'une maladie asthmatique au long cours chez l'enfant (51)

3.2. Bronchopneumonie chronique obstructive (1, 54-70)

3.2.1. Définition

La bronchopneumopathie chronique obstructive (ou BPCO) est une maladie chronique inflammatoire des bronches, et lentement progressive.

Elle se caractérise par un rétrécissement progressif et une obstruction chronique non réversible (à la différence d'une maladie asthmatique) des voies aériennes et des poumons, entraînant une gêne respiratoire, le plus souvent en réponse à des toxiques inhalés, notamment le tabac.

Une inflammation des voies aériennes est retrouvée (dont les bronches) provoquant un épaissement des parois par atrophie des muscles lisses, ainsi qu'une hypersécrétion réactionnelle de mucus.

Le tissu pulmonaire est également inflammatoire, ce qui entraîne des perturbations cellulaires et des anomalies fonctionnelles. Les alvéoles pulmonaires qui permettent les échanges gazeux lors de la respiration sont progressivement détruites (emphysème).

La maladie peut être asymptomatique au commencement avec une toux, une expectoration matinale, puis progressivement s'installe un essoufflement à l'effort puis au repos.

La BPCO est une maladie mortelle incurable. Cependant, il existe des traitements visant à diminuer les symptômes et à améliorer la qualité de vie.

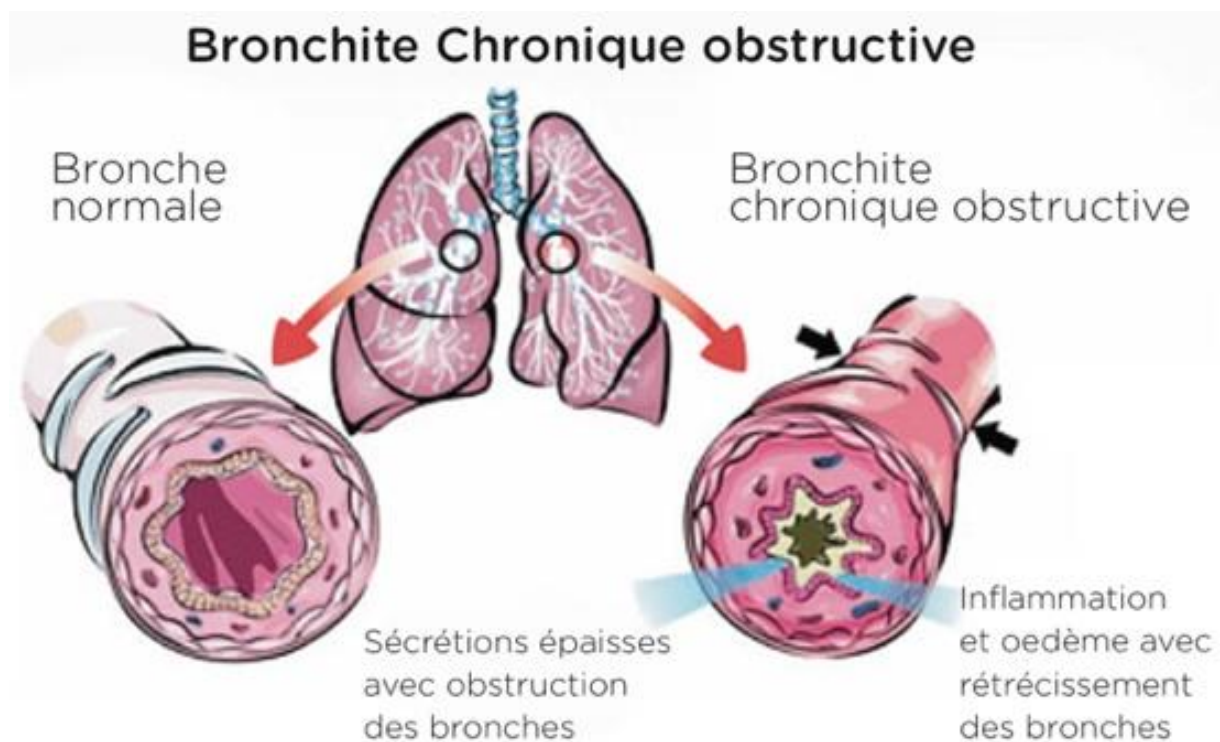


Figure 35: Schéma comparatif d'une bronche normale et d'une bronche chez un patient atteint de BPCO (64)

3.2.2. Epidémiologie

3.2.2.1. Prévalence

Les études portant sur la prévalence de la BPCO sont peu fréquentes. De plus, la maladie est sous-diagnostiquée. En effet, les symptômes évocateurs sont non spécifiques et la mesure de la fonction ventilatoire est peu réalisée en médecine de ville.

Les questionnaires permettent ainsi d'évaluer une prévalence des symptômes (toux, dyspnée) et non celle d'une BPCO. La prévalence de la BPCO est donc basée sur une auto-déclaration de la maladie ce qui entraîne une prévalence sous-estimée.

Diverses études ont estimé la prévalence d'une bronchite chronique et quelquefois d'une BPCO dont les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Étude (référence)	Cible étudiée	Symptômes ou maladies évoquées	Prévalence
En 2000 (57)	> 25 ans	Bronchite chronique Toux ou expectorations chroniques	4,1 % soit 1,7 million 11,1%
Enquête décennale de l'Insee en 2003 (58)	> 45 ans	Bronchite chronique Toux ou expectorations chroniques	3,5% 9,6%
Enquête internationale (Confronting COPD survey) en 2000 (59)	> 45 ans et > 10 PA (paquet-année)	Bronchite chronique ou BPCO	3,2%
Étude dans les CES en 2003 (60)	> 40 ans dans les CES (centre d'examen de santé)	Bronchite chronique BPCO	3,9% 7,5%
Étude européenne ECHRS 1991-1993 (61)	20-44 ans	BPCO	1,5%

Figure 36: Tableau récapitulatif des études de prévalence de la bronchite chronique et/ou de la BPCO

Plus récemment, d'après l'HAS (62), 40 763 personnes étaient en ALD pour bronchite chronique en 2009.

3.2.2.2. Mortalité

Les données sur les causes de décès sont fournies par le CépiDc (Inserm).

Dans les années 2000 ont été mis en place un logiciel de codage automatique des causes de décès, ainsi que l'application de la nouvelle classification internationale des maladies, la CIM-10.

Ainsi, deux périodes se dégagent des données portant sur la mortalité, à savoir 1979-1999, et 2000-2006, date des dernières données accessibles. L'ancienne classification étant moins précise que CIM-10, une cassure de la courbe de mortalité est visible.

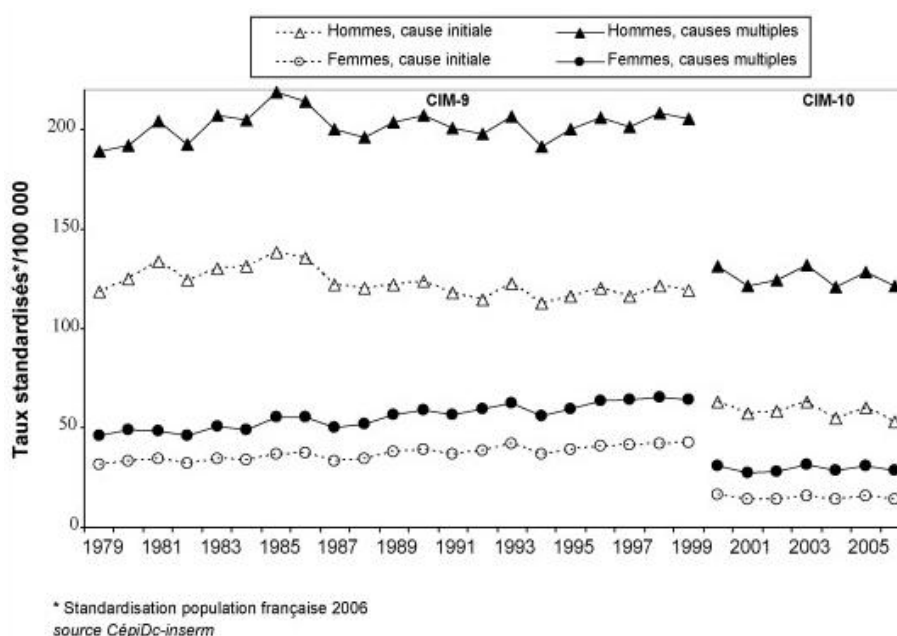


Figure 37: Mortalité liée à la BPCO (causes multiples) et mortalité par BPCO (cause initiale) en France métropolitaine chez des adultes de plus de 45 ans (65)

Un article paru dans la revue des maladies respiratoires (56) décrit une analyse concernant les décès survenus en France chez les adultes âgés de 45 ans ou plus.

La mortalité liée à la BPCO est analysée selon deux approches :

- la mortalité par BPCO en cause initiale du décès
- la mortalité liée à la BPCO en cause initiale ou en cause associée de décès

En 2006, chez les adultes de 45 ans ou plus, les taux bruts de mortalité par BPCO étaient de 41/100 000 chez les hommes et 17/100 000 chez les femmes.

3.2.2.3. Hospitalisation

La BPCO entraîne chaque année de nombreuses hospitalisations et des décès liés aux exacerbations de la maladie (poussées d'aggravation des symptômes habituels).

Étude (référence)	Cible étudiée	Symptômes ou maladies évoquées	Hospitalisation
En 2004 (64)	Patients en service d'urgence	Exacerbations de BPCO	90% hospitalisés Dont 12% en soins intensifs
Étude SCOP en 2000 (65)	Patients lors d'une consultation de médecine générale	BPCO connue ou suspectée	Mortalité de 7,4% 1,7 exacerbations par an par patient
Enquête internationale (Confronting COPD survey) en 2000 (66)	Patients contactés par téléphone dans huit pays	Bronchite chronique ou BPCO	22% hospitalisés au moins 1 fois 11% hospitalisés dans l'année
En 2013 (54)	Population générale	BPCO	95 000 à 145000 hospitalisations

Figure 38: Tableau récapitulatif des études concernant l'hospitalisation de patients atteints d'une bronchite chronique et/ou d'une BPCO

De plus, il existe des données issues du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Cependant, la BPCO ne figure pas toujours en diagnostic principal, et les séjours à l'hôpital pour bilans ne sont pas identifiables. Ainsi, l'estimation est peu précise, entre 66 000 à 109 000 pour 2006-2007.

3.2.2.4. Facteurs de risques

Le principal facteur de risque de BPCO est le tabagisme (actif ou passif), plus de 80% des cas lui sont attribuables, notamment :

- chez l'homme à plus de 20 paquets/années,
- chez la femme à plus de 15 paquets/années,
- en cas de tabagisme associé ou non à l'inhalation de cannabis,
- en cas de tabagisme passif

Les autres facteurs accroissant également le risque de développer la maladie sont :

- la pollution de l'air intérieur et extérieur
- les expositions professionnelles (secteur minier, BTP, fonderie, sidérurgie, industrie textile, milieu agricole) ou domestiques à des poussières et des substances chimiques (silice, poussières de charbon, poussières végétales, moisissures)
- des infections des voies respiratoires inférieures fréquentes au cours de l'enfance peuvent aussi créer un terrain propice au développement ultérieur de la BPCO.
- une composante génétique existe également

3.2.3. Physiopathologie (1,67-70)

L'inflammation, les infections pulmonaires et l'obstruction des voies respiratoires sont responsables de la diminution du flux aérien et des complications de la BPCO.

3.2.3.1. Inflammation

Chez les sujets prédisposés génétiquement, l'exposition à des agents inhalés peut déclencher une réponse inflammatoire dans les voies respiratoires et les alvéoles, ce qui conduit au développement d'une BPCO.

Le processus en cause semble être en rapport avec une augmentation de l'activité protéasique ainsi qu'avec une réduction de l'activité antiprotéasique.

Les protéases du poumon sont :

- l'élastase des neutrophiles,
- les métalloprotéinases de matrice (MMP-9, MMP-12)
- les cathepsines

Ces dernières détruisent l'élastine et le tissu conjonctif lors d'un processus normal de réparation tissulaire. Leur activité est normalement contrôlée par les antiprotéases :

- l'alpha1-antitrypsine,
- l'airway epithelium-derived secretory leukoproteinase inhibitor,
- l'élafine,
- les inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases de matrice.

En cas de BPCO, les polynucléaires neutrophiles et les macrophages libèrent des protéases au cours du processus inflammatoire. Ici, l'activité protéasique est supérieure à l'activité antiprotéasique, ce qui entraîne une destruction tissulaire et une hypersécrétion de mucus.

Le recrutement de ces cellules inflammatoires est médié par le leukotriène B4 (LTB4) et les chimiokines (IL-8 notamment) qui stimulent des récepteurs couplés aux protéines G.

L'activation des polynucléaires neutrophiles et des macrophages provoque également une accumulation :

- de radicaux libres,
- d'anions superoxydes et,
- de peroxyde d'hydrogène

Cela inhibe les antiprotéases et cause une bronchoconstriction, un œdème de la muqueuse bronchique et une hypersécrétion de mucus.

Les lésions oxydatives induites par les polynucléaires neutrophiles, la libération de neuropeptides profibrotiques, et des faibles concentrations de facteur de croissance de l'endothélium vasculaire peuvent également contribuer à la destruction du parenchyme pulmonaire.

L'inflammation dans la BPCO augmente avec la sévérité de la maladie et, dans les formes graves (avancées), la résolution complète de l'inflammation n'est pas obtenue malgré le sevrage tabagique.

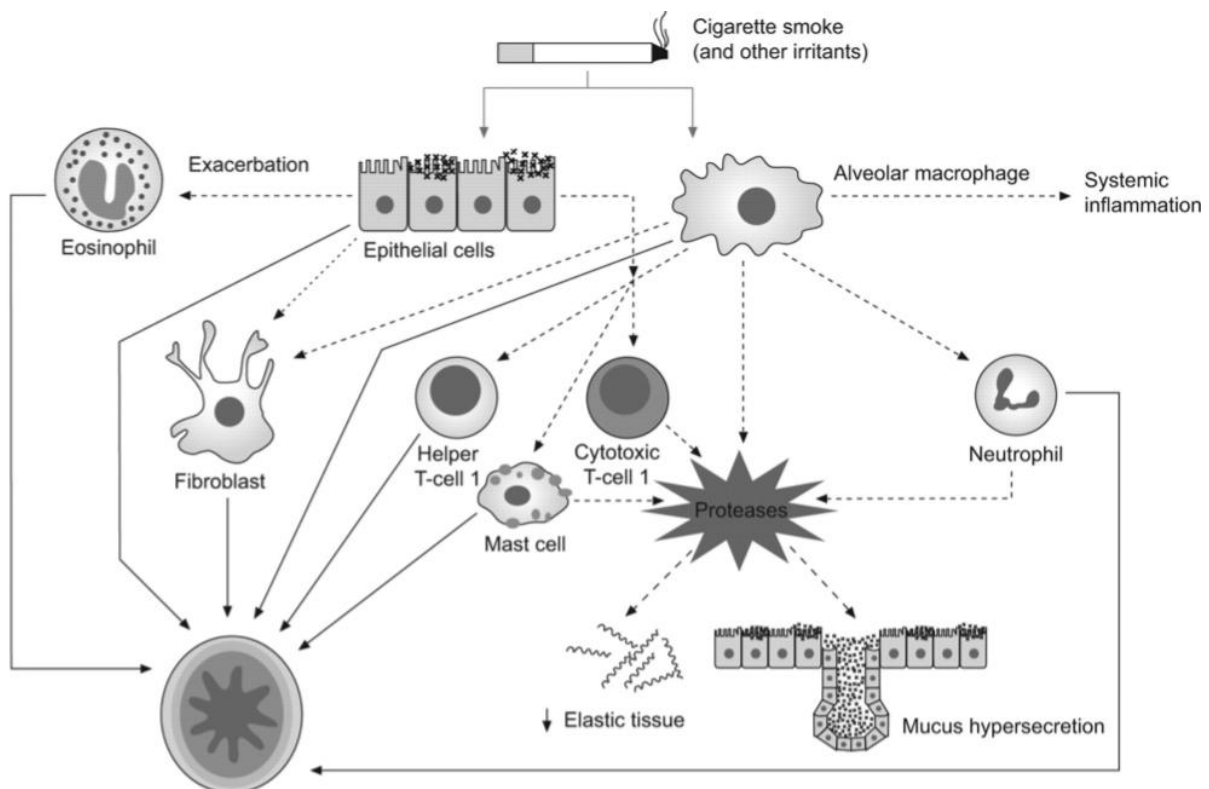


Figure 39: Mécanisme de l'inflammation lors d'une BPCO (70)

3.2.3.2. Infection

Les infections respiratoires (auxquelles les patients qui ont une BPCO sont davantage sensibles), peuvent amplifier la progression de la destruction pulmonaire.

Des bactéries, en particulier *Haemophilus influenzae*, colonisent les voies respiratoires basses, d'environ 30% des patients qui ont une BPCO. Chez le patient plus sévèrement touché la colonisation par *Pseudomonas aeruginosa* est fréquente.

En effet, le tabagisme et l'obstruction des voies respiratoires contribue à une altération de l'élimination du mucus dans les voies respiratoires basses, ce qui favorise les infections. Les

épisodes d'infections à répétition aggravent la réaction inflammatoire, ce qui accélère la progression de la maladie.

3.2.3.3. Obstruction des voies respiratoires

L'obstruction des voies respiratoires est le principal signe physiopathologique de la BPCO. Il provoque une diminution du débit aérien. Cette limitation peut-être également due au rétrécissement des voies respiratoires et/ou à la perte de l'élasticité pulmonaire.

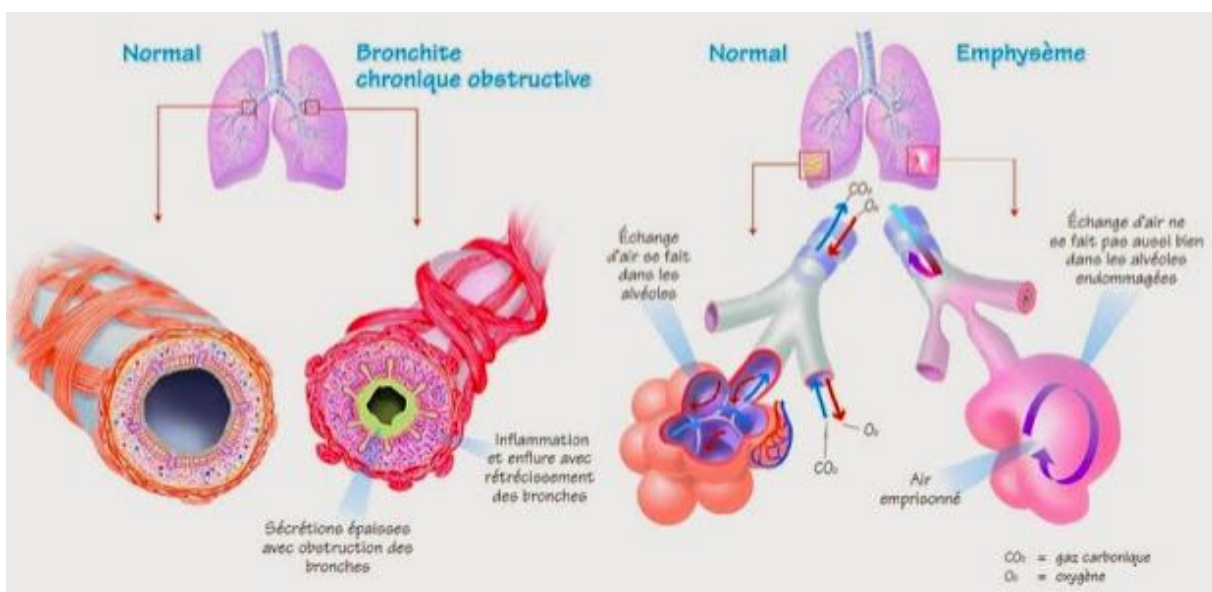


Figure 40: Schéma d'une obstruction et d'un emphysème (71)

L'obstruction et le rétrécissement des voies respiratoires sont causés par un ou plusieurs de ces mécanismes :

- l'hypersécrétion de mucus médiée par l'inflammation,
- les bouchons muqueux,
- un œdème de la muqueuse,
- une fibrose péribronchique et,
- une destruction des voies respiratoires de petit calibre

Les septa alvéolaires sont détruits, ce qui réduit le nombre de canaux qui vont du parenchyme aux voies respiratoires et facilite ainsi la fermeture des voies respiratoires lors de l'expiration.

Les espaces alvéolaires élargis peuvent fusionner pour former des bulles, qui sont définies comme un volume d'air ≥ 1 cm de diamètre. Les bulles peuvent être entièrement vides ou contenir des fragments de tissu pulmonaire dans les régions d'emphysème sévère. Ces modifications architecturales conduisent à une perte d'élasticité et une hyperinflation pulmonaire.

L'augmentation de la résistance des voies respiratoires augmente le travail respiratoire. L'hyperinflation pulmonaire, bien qu'elle diminue la résistance des voies respiratoires, augmente également le travail respiratoire.

L'augmentation du travail respiratoire peut aboutir à une hypoventilation alvéolaire, comportant une hypoxie et une hypercapnie, bien que l'hypoxémie soit également liée à un déséquilibre ventilation/perfusion.

3.2.3.4. Complications

Les complications de la BPCO comprennent :

- l'hypertension artérielle pulmonaire par hypoxémie chronique induite augmentant le tonus vasculaire pulmonaire, pouvant être aggravée par la destruction du lit capillaire pulmonaire due à la destruction des septa alvéolaires
- des infections respiratoires virales ou bactériennes
- un amaigrissement, une coronaropathie, un cancer bronchique

3.2.4. Symptomatologie

La BPCO évolue et progresse sur plusieurs années. La plupart des patients ont fumé au moins, voir plus de 20 cigarettes/jour pendant plus de 20 ans.

Une toux productive est habituellement le premier symptôme, chez des sujets fumeurs âgés de 40 à 60 ans. Chez les patients âgés de 50 ou 60 ans survient une dyspnée chronique, d'aggravation progressive, lors des efforts ou majorée lors d'une infection respiratoire.

Les symptômes progressent habituellement de manière plus rapide chez les patients qui continuent de fumer et ceux dont l'exposition tabagique est plus importante. Les céphalées matinales surviennent à un stade avancé de la maladie et traduisent une hypercapnie ou une hypoxémie nocturne.

Les signes d'examen dans la BPCO comprennent :

- un wheezing,
- une augmentation du temps expiratoire,
- une distension thoracique se traduisant par un assourdissement des bruits du cœur et une diminution du murmure vésiculaire, ainsi qu'une augmentation du diamètre antéropostérieur du thorax (thorax en tonneau).

Les signes de maladie avancée comportent :

- une respiration lèvres pincées,
- le recrutement des muscles respiratoires accessoires,
- un mouvement paradoxal des espaces intercostaux inférieurs vers l'intérieur lors de l'inspiration (signe de Hoover),
- une cyanose.

Un pneumothorax spontané peut survenir en raison de la rupture de bulles, et doit être suspecté chez tout patient souffrant d'une BPCO dont l'état respiratoire s'aggrave brutalement.

Des poussées aiguës (ou exacerbations) se produisent de façon épisodique au cours de l'évolution de la BPCO et sont annoncées par l'aggravation des symptômes. Elles sont souvent attribuées à des infections virales des voies respiratoires supérieures, à des bronchites aiguës d'origine bactérienne ou à une exposition aux irritants respiratoires. Lorsque la BPCO évolue, les exacerbations aiguës tendent à devenir plus fréquentes, environ 1 à 3 épisodes/an en moyenne.

3.2.5. Diagnostic

Le diagnostic est suspecté devant l'anamnèse, l'examen clinique et l'imagerie thoracique. Il est confirmé par les épreuves fonctionnelles respiratoires. Des diagnostics similaires peuvent être provoqués par l'asthme, l'insuffisance cardiaque et la bronchectasie (diagnostics différentiels des BPCO). La BPCO et l'asthme sont parfois facilement confondus et peuvent se chevaucher (appelé syndrome de chevauchement de la BPCO asthme ou ACO pour Asthma COPD Overlap).

Certaines maladies systémiques peuvent comporter une composante d'obstruction des voies respiratoires, ce qui peut faire évoquer une BPCO, elles comprennent :

- l'infection par le VIH,
- la toxicomanie par voie intraveineuse (en particulier avec la cocaïne et les amphétamines),
- la sarcoïdose sur une compression extrinsèque ou une sténose endobronchique,
- le syndrome de Sjögren sur une sécheresse endobronchique secondaire,
- la bronchiolite oblitérante avec une origine constrictive et/ou proliférative,
- la lymphangioloïomyomatose en lien avec une destruction des voies aériennes distales.

La BPCO peut être différenciée des maladies pulmonaires interstitielles par imagerie du thorax, qui caractérise une augmentation des marques interstitielles dans les maladies pulmonaires interstitielles, et par les épreuves fonctionnelles respiratoires, qui montrent un trouble ventilatoire restrictif, en général associé à un trouble de la diffusion, plutôt qu'un trouble ventilatoire obstructif.

Chez certains patients, la BPCO et les maladies pulmonaires interstitielles coexistent (fibrose pulmonaire combinée et emphysème) et les volumes pulmonaires sont relativement préservés, mais les échanges gazeux sont sévèrement altérés.

3.2.5.1. Épreuves fonctionnelles respiratoires

Les patients chez lesquels une BPCO est suspectée doivent subir des épreuves fonctionnelles respiratoires pour confirmer la présence d'un trouble ventilatoire obstructif, quantifier sa sévérité et sa réversibilité et pour éliminer certains diagnostics différentiels de la BPCO.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires sont également utiles pour surveiller la progression de la maladie et la réponse au traitement.

Les diminutions du VEMS1, de la CVF et du rapport VEMS1/CVF sont les caractéristiques d'un trouble ventilatoire obstructif.

Typiquement, on retrouve un trouble ventilatoire obstructif non réversible (gain de VEMS inférieur à 200ml et 12%) en opposition à l'asthme. Cependant, une réversibilité significative est possible dans la BPCO. Si celle-ci est importante, elle peut orienter sur syndrome de chevauchement ou ACO. Une réversibilité complète élimine par contre une BPCO et oriente vers un asthme.

Le VEMS1 et la CVF sont facilement mesurés par un spiromètre au cabinet médical. Ils permettent de définir la sévérité de la maladie (Classification et traitement de la BPCO) car ils sont corrélés avec les symptômes et la mortalité. Les valeurs théoriques sont déterminées par l'âge, le sexe et la taille du patient.

Des épreuves fonctionnelles respiratoires supplémentaires sont nécessaires dans certaines circonstances, notamment avant une chirurgie de réduction chirurgicale du volume pulmonaire.

Les signes de distension thoracique avec augmentation de la capacité pulmonaire totale, de la capacité résiduelle fonctionnelle et du volume résiduel, permettent de distinguer la BPCO de pathologies pulmonaires restrictives dans lesquelles les valeurs de ces paramètres sont diminuées.

Grade GOLD	Critères	Traitement de fond
0 (patients à risque)	Spirométrie normale Toux et expectorations chroniques	Aucun
I (légère)	Tiffeneau < 70 % + VEMS ≥ 80%	Bronchodilatateur d'action courte
II (modérée)	Tiffeneau < 70 % + 50% ≤ VEMS < 80%	Bronchodilatateur(s) de longue durée et de courte durée + kinésithérapie respiratoire
III (sévère)	Tiffeneau < 70 % + 30% ≤ VEMS < 50%	Corticoïdes inhalés en cas de limitation des activités ou de décompensations ou surinfections fréquentes
IV (très sévère)	Tiffeneau < 70 % + VEMS < 30% Ou Tiffeneau < 70% + VEMS < 50% + insuffisance respiratoire (PaO2 < 60 ou PaCO2 > 50 mmHg) ou signes d'insuffisance cardiaque droite	Idem stade II +- Oxygénothérapie (> 15 h/ jour) en cas d'insuffisance respiratoire Envisager chirurgie

Figure 41: Classement GOLD de la sévérité d'une BPCO (72)

3.2.5.2. Radiographie

La radiographie du thorax permet d'observer des signes caractéristiques.

Dans l'emphysème, les anomalies retrouvées peuvent être :

- une hyperinflation pulmonaire, soit un aplatissement du diaphragme
- une raréfaction vasculaire hilare et la présence de bulles,
- un élargissement de l'espace aérien rétrosternal,
- un élargissement de l'espace aérien rétro-cardiaque

- une opacité cardiaque de petite taille, verticale.

Les poumons peuvent parfois présenter :

- un aspect hyperclair lié à la destruction du parenchyme pulmonaire
- une majoration des opacités bronchovasculaires des deux bases pulmonaires, due à l'épaississement de la paroi bronchique,
- un élargissement du hile par les artères pulmonaires proximales en cas d'hypertension artérielle pulmonaire.

Au niveau du cœur, une hypertrophie du ventricule droit peut être observée dans le cœur pulmonaire chronique.

La TDM (tomodensitométrie ou scanner) thoracique peut quant à elle révéler d'autres pathologies (pneumonie, pneumoconiose ou cancer bronchique). Elle permet également d'évaluer l'étendue et la distribution de l'emphysème. Les indications de la TDM dans la BPCO comprennent l'évaluation pré-opératoire d'une chirurgie de réduction du volume pulmonaire chirurgical ou endoscopique, une suspicion de comorbidité ou de complication non décelée, une suspicion ou le dépistage du cancer du poumon.

3.2.5.3. Examens complémentaires

Le taux d'alpha1-antitrypsine doit être mesuré chez les patients de moins de 50 ans qui ont une BPCO symptomatique et chez les non-fumeurs de tout âge présentant une BPCO, afin d'en détecter un déficit.

De plus, des antécédents familiaux de BPCO précoce ou de pathologie hépatique inexplicée, d'une distribution de l'emphysème au niveau des lobes inférieurs et l'association d'une BPCO à une vascularite à Ac anticytosol des polynucléaires neutrophiles (ANCA) sont des indications pour cette mesure. Si la concentration d'alpha1-antitrypsine est basse, le diagnostic doit être confirmé par des tests génétiques, en établissant le phénotype alpha1-antitrypsine.

L'ECG est réalisé pour éliminer les causes cardiaques de dyspnée, pour confirmer des signes d'hypertrophie ventriculaire droite, ou un trouble du rythme.

L'échocardiographie peut être utilisée pour évaluer la fonction ventriculaire droite et l'hypertension artérielle pulmonaire,

La numération de formule sanguine peut montrer une polyglobulie (hématocrite > 48%) si le patient présente une hypoxémie chronique. Les patients anémiés ont une dyspnée d'une sévérité amplifiée.

Une élévation du taux d'HCO₃ en cas d'hypercapnie chronique est visible lors d'un ionogramme. . Il peut alors être confirmé sur la gazométrie artérielle ou capillaire en mesurant le PaCo₂.

3.2.5. Recommandations

Les recommandations françaises de la société de pneumologie de langue française (SPLF) sont résumées ci-dessous dans le VIDAL Recos® :

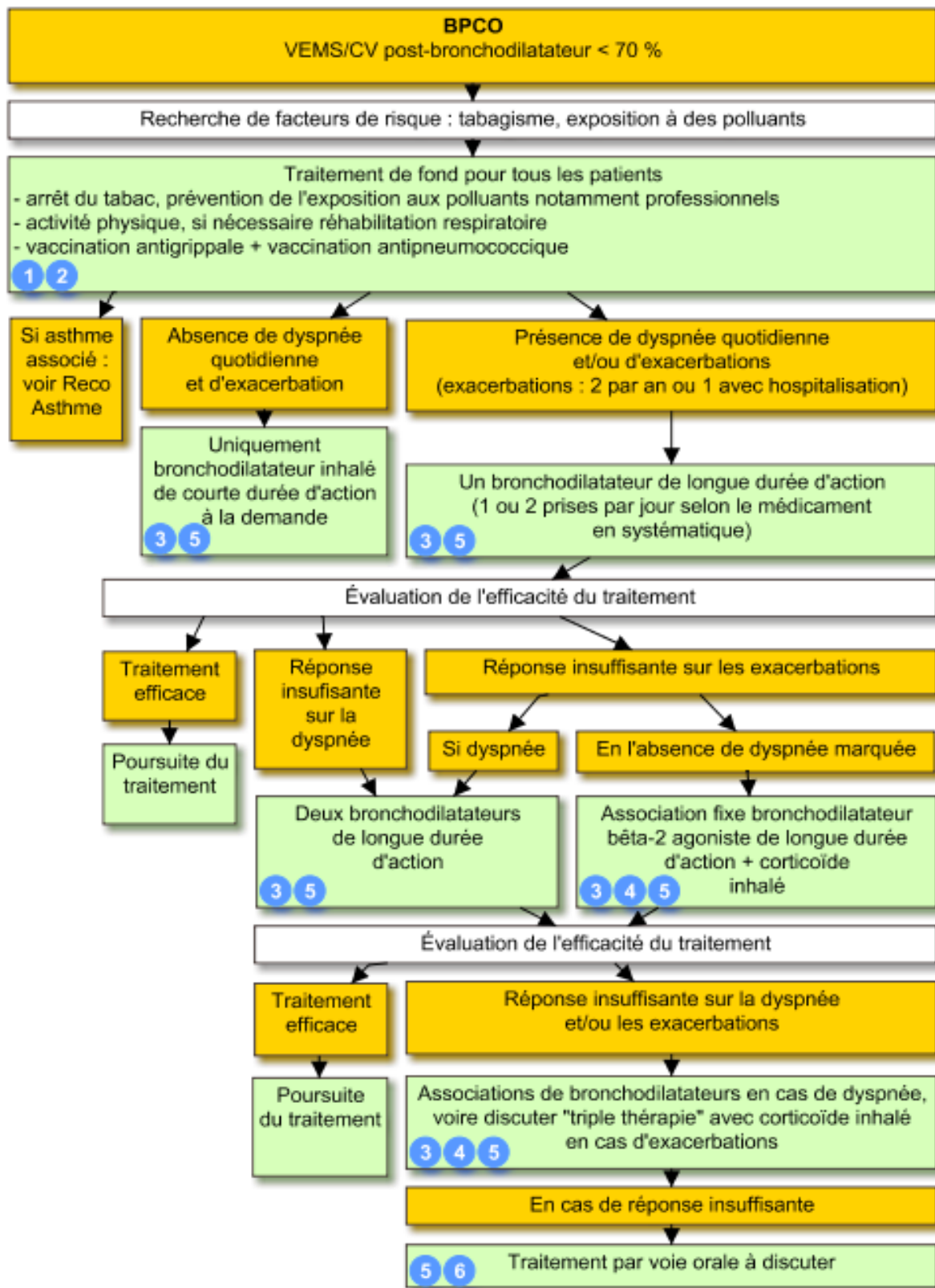


Figure 42: Arbre décisionnel de la prise en charge d'une BPCO (51)

Quatrième partie : Les différents systèmes d'inhalation

Il existe trois principaux systèmes d'inhalation :

- les aérosols-doseurs : récipients sous pression émettant des bouffées calibrées d'aérosol. Ils peuvent être utilisés en direct par le patient (nécessitent une bonne coordination main/poumons) ou avec des chambres d'inhalation.
- les inhalateurs à poudre : récipients contenant de la poudre sèche ne nécessitant pas une coordination main/poumons. La poudre est inhalée après avoir percé une gélule ou directement après avec enclenché le système selon le dispositif.
- la nébulisation : utilisation d'un système de nébulisation composé d'un générateur et d'un nébuliseur qui va transformer une solution liquide en nuage de gouttelettes que le patient va inhaler "passivement" pendant plusieurs minutes.

Le choix du système d'inhalation dépend d'un certain nombre de facteurs : la nature et la gravité de la maladie, les propriétés du système de nébulisation, l'âge et l'état de santé du patient, ainsi que les médicaments utilisés.

Dans le cas de patients incapables d'inhaler de manière contrôlée, les aérosols-doseurs doivent être utilisés avec une chambre d'inhalation.

Si le débit inspiratoire du patient est trop faible, les aérosols-doseurs sans chambre d'inhalation et les inhalateurs de poudre sèche sont inadaptés. Les substances actives peuvent par exemple n'atteindre que la gorge ou le pharynx ou peuvent juste être avalées. Dans ce cas, les systèmes de nébulisation offrent une bonne alternative.

Nous détaillerons ici les systèmes aérosols-doseurs et inhalateurs de poudre, les systèmes de nébulisation restent peu prescrits en officine de ville car réservée aux pneumologues, aux pédiatres ainsi qu'à la médecine hospitalière.

4.1. Spray pour inhalation (73-74)

Lorsque l'inhalateur est utilisé pour la première fois ou s'il n'a pas été utilisé depuis plus de 5 jours, il convient de s'assurer de son bon fonctionnement.

Pour cela, il faut retirer le capuchon de l'embout buccal en pressant doucement de chaque côté, bien agiter l'inhalateur, et appuyer sur la cartouche pour libérer deux bouffées de produit dans l'air ambiant.

Pour l'utilisation courante, après avoir enlevé le capuchon de l'embout buccal en exerçant une pression de chaque côté de celui-ci, le patient devra :

- vérifier l'absence de corps étrangers à l'intérieur de l'inhalateur, y compris dans l'embout buccal
- bien agiter l'inhalateur afin de s'assurer que les composants de la solution contenue dans la cartouche ont été correctement mélangés
- expirer profondément en dehors de l'inhalateur
- présenter l'embout buccal entre les lèvres, à l'entrée de la bouche, le fond de la cartouche métallique dirigé vers le haut
- commencer à inspirer en pressant sur la cartouche métallique tout en continuant à inspirer lentement et profondément
- retirer l'embout buccal et retenir sa respiration pendant au moins 10 secondes
- renouveler l'inhalation si besoin
- repositionner le capuchon sur l'embout buccal et appuyer fermement pour le remettre en position

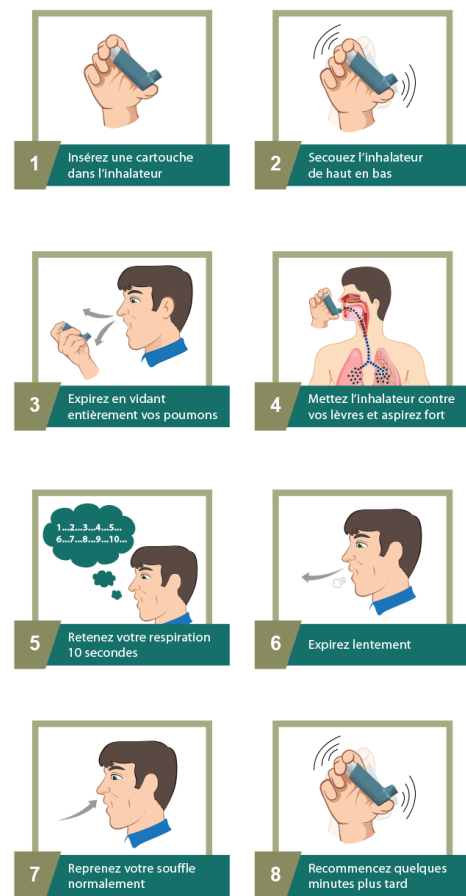


Figure 43 : Schéma du mode d'utilisation de la Ventoline (73)

L'embout buccal de l'inhalateur doit, par mesure d'hygiène, être nettoyé après emploi.

L'inhalateur n'est pas muni d'un compteur de doses à l'exception du FLUTIFORM® (code couleur : vert, puis jaune lorsqu'il reste moins de 50 doses, puis rouge en dessous de 30 bouffées) et du TRIMBOW® (compteur de dose au dos du Spray).

De plus, le nettoyage de l'inhalateur doit être effectué au moins une fois par semaine. Pour cela, il faut :

- séparer la cartouche de l'applicateur en plastique et retirer le capuchon ;
- rincer soigneusement l'applicateur en plastique sous l'eau tiède ;
- sécher soigneusement l'applicateur à l'aide d'un tissu sec aussi bien à l'intérieur qu'à l'extérieur ;
- une fois ces opérations effectuées, remettre en place la cartouche métallique et le capuchon.
- ne pas plonger la cartouche métallique dans l'eau

On retrouve ce dispositif avec les spécialités suivantes : VENTOLINE®, SEREVENT®, ATROVENT®, BECLOJET®, BECLOSPRAY®, BECOTIDE®, QVARSPRAY®, ACORSPRAY®, FLIXOTIDE®, BRONCHODUAL®, FORMODUAL®, INNOVAIR®, FLUTIFORM®, SERETIDE®, TRIMBOW®.

4.2. Autohaler® (75-77)



L'inhalateur AUTOHALER® est auto-déclenché par une inspiration au travers de l'embout buccal du dispositif.

Il peut être utilisé chez les patients chez qui a été mise en évidence une mauvaise synchronisation main/poumon empêchant la coordination des mouvements inspiration/déclenchement d'un inhalateur pressurisé standard.

Figure 44 : Image illustrant un AIROMIR AUTOHALER® et sa boîte correspondante (75)

Après avoir agité l'appareil (étape 1), enlevé le capuchon protecteur de l'embout buccal et mis le levier en position « relevée » (étape 2), le patient devra expirer normalement (étape 3).



Figure 45: Schéma d'utilisation du dispositif AUTOHALER (76)

Il devra ensuite présenter l'embout buccal à l'entrée de la bouche, refermer les lèvres autour et inspirer lentement et complètement (étape 4).

Une dose du produit est délivrée dans le poumon lorsque le patient inspire profondément par l'embout buccal. Une apnée de quelques secondes devra être maintenue après chaque inspiration (étape 5).

Après usage, le levier sera remis en position fermée et le couvercle protecteur sera remplacé sur l'embout buccal (étape 6). Par mesure d'hygiène, l'embout buccal doit être nettoyé après utilisation.

On retrouve ce dispositif avec les spécialités AIROMIR® et QVAR®.

4.3. Novolizer® (78-79)

On procède tout d'abord au chargement de l'appareil. Pour cela, il faut:

- appuyer légèrement sur les surfaces nervurées situées des deux côtés du couvercle, pousser le couvercle vers l'avant et le retirer.
- retirer le film protecteur en aluminium du boîtier de la cartouche et prélever une cartouche neuve.
- insérer la cartouche dans l'inhalateur de poudre Novolizer® en orientant le compteur de doses face à l'embout buccal.
- replacer le couvercle dans ses guides latéraux et le pousser horizontalement vers le bouton jusqu'à ce qu'il s'insère dans son logement. La cartouche peut être laissée jusqu'à ce qu'elle soit vide ou pendant six mois au maximum après son insertion.

Puis, pour utiliser le dispositif, il faut:

- tenir le dispositif Novolizer® horizontalement et retirer le capuchon protecteur
- appuyer à fond sur le bouton coloré. On perçoit alors un double déclic sonore et la couleur de la fenêtre de contrôle (en bas) passe du rouge au vert.
- relâcher ensuite le bouton coloré. La couleur verte de la fenêtre indique que le Novolizer® est prêt à l'emploi.
- expirer (hors de l'inhalateur de poudre).
- fermer les lèvres autour de l'embout buccal.
- inhaler la poudre fermement, profondément et aussi rapidement que possible (jusqu'à l'inhalation complète). Pendant cette inhalation, on doit entendre un déclic sonore témoin d'une inhalation correctement effectuée.
- retenir sa respiration pendant quelques secondes, puis respirer normalement.
- replacer le capuchon protecteur sur l'embout buccal ; l'inhalation est maintenant terminée.

Le chiffre qui apparaît dans la fenêtre supérieure indique le nombre de doses restantes.

Remarque : il ne faut appuyer sur le bouton coloré qu'immédiatement avant l'inhalation.

Avec le dispositif Novolizer®, l'inhalation involontaire d'une double dose n'est pas possible. Le déclic sonore et le changement de couleur de la fenêtre de contrôle indiquent que l'inhalation a été effectuée correctement. Si la couleur de la fenêtre de contrôle demeure inchangée, il faut recommencer l'inhalation. Un intervalle d'au moins une minute doit être respecté entre chaque inhalation.

L'inhalateur de poudre Novolizer® doit être nettoyé à intervalles réguliers et au minimum lors de chaque changement de cartouche. Pour cela, il suffit de tapoter doucement l'appareil pour éliminer les résidus de poudre puis de nettoyer l'embout buccal, le bec d'alimentation et l'inhalateur de poudre avec un linge souple et sec, non pelucheux.

On retrouve ce dispositif avec les spécialités ASMELOR®, NOVOPULMON® et VENTILASTIN®.

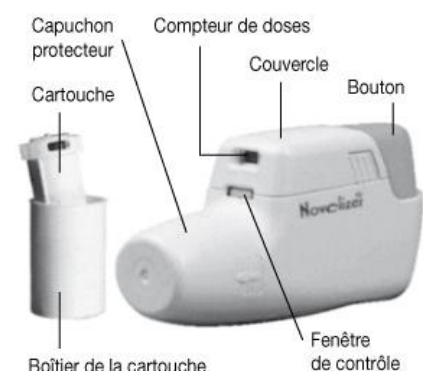


Figure 46: Schéma du VENTILASTIN (78)

4.4. Turbuhaler® (80)

Avant d'utiliser l'inhalateur Turbuhaler® pour la première fois, on doit le préparer en procédant comme suit :

- dévisser le capuchon et l'enlever,
- tenir l'inhalateur bien droit à la verticale, la molette rouge vers le bas. Ne pas tenir l'inhalateur par l'embout buccal,
- tourner la molette rouge à fond dans un sens puis à fond dans l'autre (le premier sens par lequel on débute n'a pas d'importance) jusqu'à entendre un « clic »,
- répéter cette manipulation une deuxième fois,
- l'inhalateur est maintenant prêt à l'emploi.

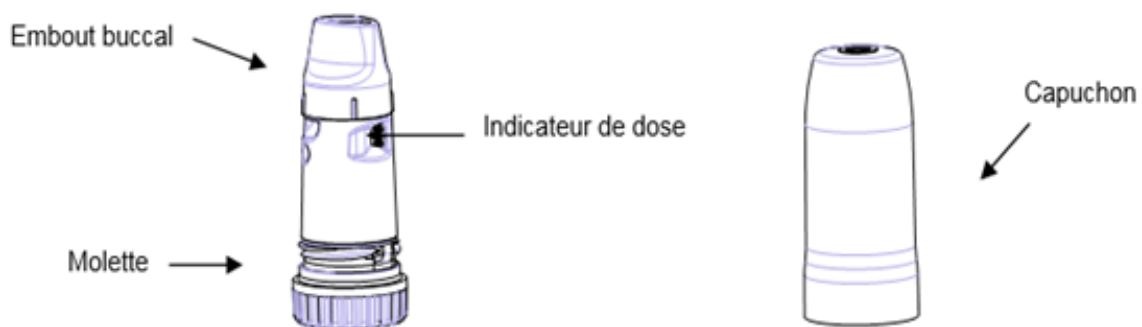


Figure 47: Schéma du Turbuhaler (79)

Pour l'utilisation, il faut :

- répéter les opérations de la mise en route du Turbuhaler®,
- souffler en dehors de l'inhalateur,
- placer l'embout buccal entre les dents, fermer la bouche et inspirer profondément à travers l'embout buccal,
- avant d'expirer, retirer l'inhalateur.

La quantité de poudre délivrée étant très faible, on ne perçoit pas de goût particulier. Cependant, il faut se rincer la bouche à l'eau, sans avaler l'eau, après inhalation.

Enfin, le nettoyage de l'extérieur de l'embout buccal doit être fait régulièrement (1 fois par semaine) avec un linge propre et sec.

On retrouve ce dispositif avec les spécialités BRICANYL®, PULMICORT®, et SYMBICORT®.

4.5. Aerolizer® (81-82)

Les étapes de mise en route de ce dispositif sont les suivantes :

- retirer le capuchon de protection (1),
- tenir fermement le socle (2) et faire pivoter l'embout buccal (3) dans le sens de la flèche,
- placer la gélule dans le logement prévu à cet effet (4),
- refermer l'inhalateur en remettant l'embout buccal dans sa position initiale,
- appuyer sur les 2 boutons poussoirs (5) en maintenant l'inhalateur en position verticale, puis relâcher,
- expirer à fond puis placer l'embout dans la bouche et serrer les lèvres, incliner la tête en arrière, inspirer rapidement et très profondément par la bouche,
- retirer l'inhalateur de la bouche en retenant sa respiration aussi longtemps que possible, puis respirer normalement,
- ouvrir l'inhalateur pour vérifier qu'il ne reste plus de poudre,
- après utilisation, sortir la gélule vide, remplacer l'embout buccal et remettre le capuchon de protection.

On retrouve ce dispositif avec les spécialités FORADIL®, MIFLASONE®, MIFLONIL®.

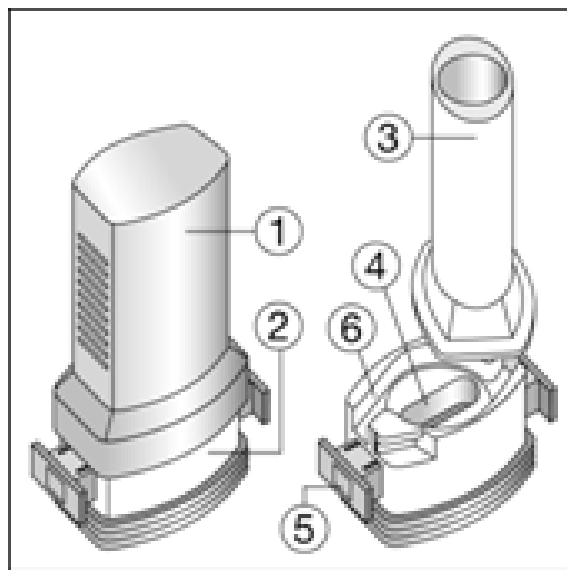


Figure 48 : Schéma d'un AEROLIZER (81)

4.6. Breezhaler® (83-84)

Le dispositif s'utilise ainsi :

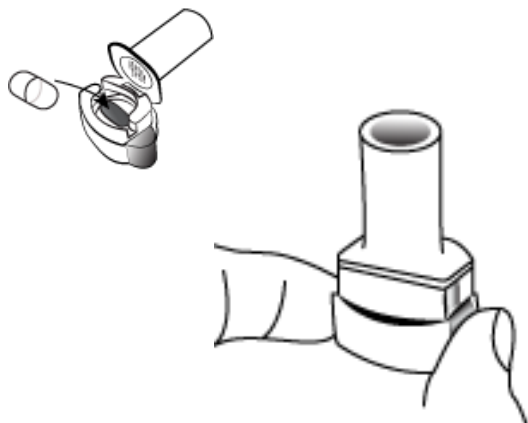


Figure 49 : schéma du Breezhaler (83)

- retirer le capuchon et faire basculer l'embout buccal,
- retirer la gélule de la plaquette alvéolée immédiatement avant l'utilisation,
- placer une gélule dans le compartiment sous l'embout buccal.
- fermer fortement l'embout buccal jusqu'à entendre un « clic ».
- percer la capsule en enfonçant complètement les deux boutons tout en tenant l'inhalateur vers le haut puis relâcher.

A savoir qu'une seule pression sur les boutons suffit à percer la gélule et donc à libérer la poudre.

Inhalation de la poudre :

- tourner la tête pour l'éloigner de l'inhalateur, puis expirer profondément,
- placer l'embout dans votre bouche, entre les lèvres, sans le mordiller,
- garder la tête droite puis inspirer vivement et profondément,

On doit entendre la capsule vibrer, sinon ouvrir l'inhalateur et vérifier si la capsule est coincée. Si c'est le cas, tapoter doucement la base du dispositif pour la dégager.

- retenir sa respiration 5 à 10 secondes ou plus longtemps si possible,
- expirer doucement après avoir retiré l'inhalateur de votre bouche,
- ouvrir l'inhalateur pour voir s'il reste de la poudre dans la gélule (si tel est le cas, recommencer pour obtenir la totalité de la dose),
- enfin, pour jeter la capsule, ouvrez l'embout buccal et penchez l'inhalateur vers l'avant.

Remettre le couvercle protecteur avant de ranger l'inhalateur. Si le dispositif tombe par terre après son chargement ou si vous expirez dans l'embout, la dose est perdue. Il faut recommencer les étapes ci-dessus.

Il est normal de ne pas ressentir le contact lors de l'inhalation de la poudre sèche. Toutefois, on peut détecter un goût sucré lors de l'inhalation.

On retrouve ce dispositif avec les spécialités ONBREZ®, OSLIF®, SEEBRI®, et ULTIBRO®.

4.7. Diskus® (85)



Pour ouvrir le Diskus®, le tenir dans une main et placer le pouce de l'autre main sur l'encoche. Pousser aussi loin que possible jusqu'à entendre un clic.

Tenir le Diskus®, embout face à vous puis pousser le levier vers l'extérieur, pour l'amener en butée jusqu'à entendre un clic. La dose du médicament est alors positionnée dans l'embout buccal. Attention, chaque fois que le levier est poussé en butée, un blister est ouvert et une nouvelle dose est prête à être inhalée.



Éloigner le

Diskus® de la bouche et expirer profondément.



Placer l'embout buccal du Diskus® entre les lèvres ; inspirer régulièrement et profondément par la bouche.

Retirer le Diskus® de la bouche en retenant sa respiration pendant environ 10 secondes puis expirer lentement.

Rincer sa bouche avec de l'eau et crachez-la et/ou brossez-vous les dents. Cela peut éviter l'apparition d'une candidose ou d'une raucité dans la voix (avec les Diskus® contenant un corticoïde).



Pour fermer le Diskus®, placer le pouce dans l'encoche et ramener la partie mobile jusqu'à entendre un clic. Le levier retournant automatiquement à sa position initiale.

Il est utile d'essuyer l'embout buccal du Diskus® avec un chiffon ou un mouchoir propre et sec pour le nettoyer une fois par semaine.

On retrouve ce dispositif
SERETIDE®,
et

Figure 50: Schéma de
l'utilisation du DISKUS®
(84)

avec les spécialités
FLIXOTIDE®,
SEREVENT®.

4.8. Respimat® (86)

Lors de la première utilisation (flèches noires) :

- maintenir le capuchon fermé puis appuyer sur le cliquet de sécurité tout en retirant fermement la base transparente avec l'autre main
- insérer la cartouche par son extrémité la plus étroite et placer l'inhalateur sur une surface solide et pousser fermement jusqu'à ce qu'il se mette en place,
- remettre en place la base transparente jusqu'à entendre un déclic,
- tourner la base transparente dans la direction des flèches imprimées sur l'étiquette jusqu'à entendre un déclic (un demi-tour),
- ouvrir le capuchon jusqu'à ce qu'il s'ouvre complètement,
- diriger l'inhalateur en direction du sol, presser le bouton de libération de la dose, fermer le capuchon, répéter les étapes jusqu'à ce qu'un nuage soit visible puis trois autres fois.

L'inhalateur est maintenant prêt à être utilisé. Ces étapes n'impacteront pas le nombre de doses disponibles. Une fois préparé l'inhalateur pourra délivrer 60 bouffées.

Pour les prochaines utilisations (flèches rouges) il faut:

- tourner la partie transparente,
- fermer les lèvres autour de l'embout buccal,
- inspirer lentement et profondément par la bouche,
- presser le bouton de libération de la dose,
- inspirer lentement aussi longtemps que possible.

Il est conseillé de maintenir sa respiration pendant 10 secondes.

On retrouve ce dispositif avec les spécialités SPIOLTO®, STRIVERDI® et SPIRIVA®.

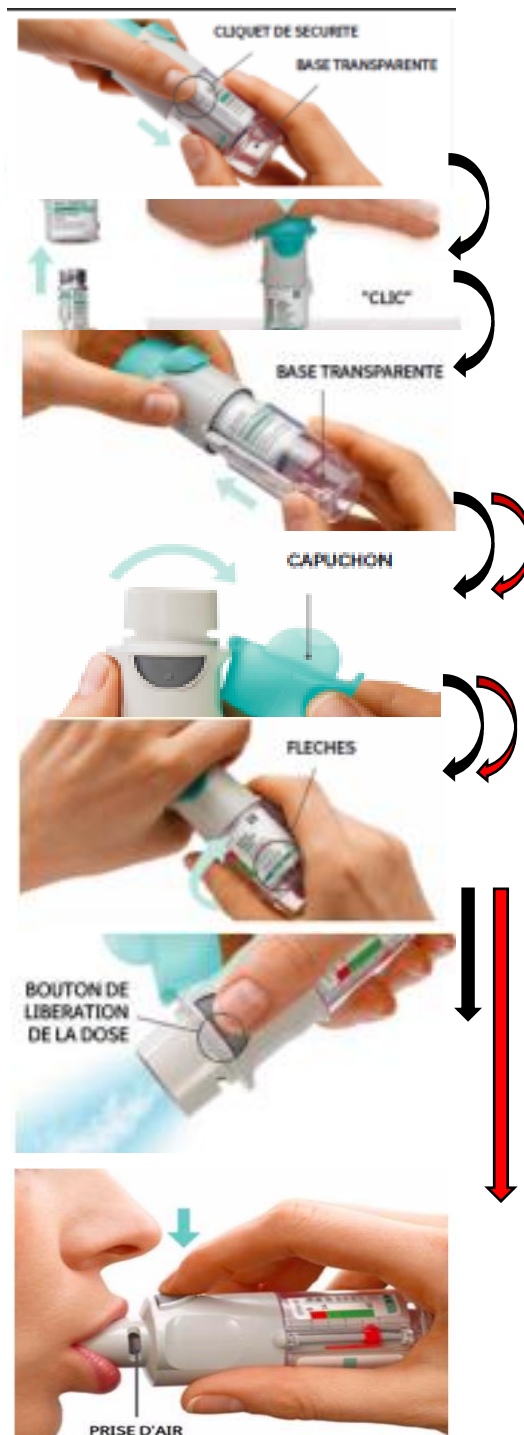


Figure 51: Mode d'utilisation du RESPIMAT® (85)

4.9. Ellipta® (87-88)

L'inhalateur est conditionné dans une barquette, à n'ouvrir qu'au moment de la première inhalation. De plus, la barquette contient un sachet dessiccant pour réduire l'humidité à jeter.

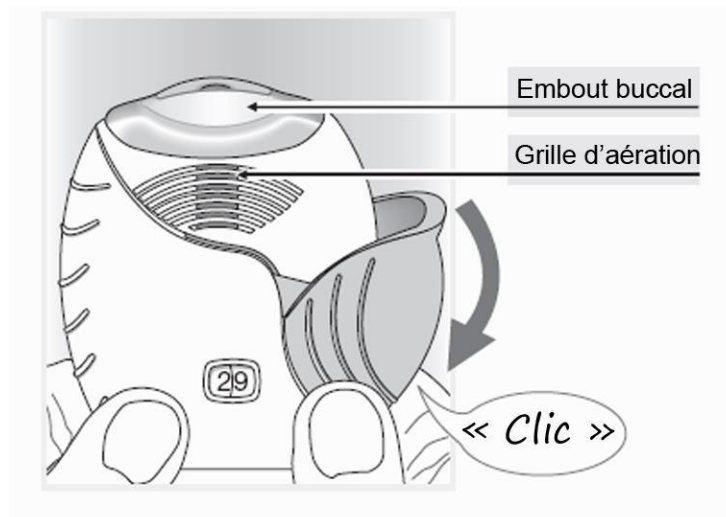


Figure 52: Schéma du dispositif ELLIPTA® (87)

Ensuite, il faut suivre les étapes suivantes pour administrer le principe actif :

- faire glisser le couvercle vers le bas jusqu'à entendre un « clic ». Le compteur de doses affiche 1 dose en moins pour le confirmer (à savoir que lorsqu'il reste moins de 10 doses, la moitié du compteur devient rouge),
- éloigner l'inhalateur de la bouche et expirer autant que possible,
- placer l'embout buccal entre les lèvres et les fermer autour de lui tout en faisant attention à ne pas bloquer la grille d'aération avec les doigts,
- inspirer profondément et régulièrement, puis retenir son souffle aussi longtemps que possible (pendant au moins 3-4 secondes),
- retirer l'inhalateur de votre bouche avant d'expirer lentement et doucement,
- refermer le couvercle.

Il ne faut pas secouer l'inhalateur.

Il est possible de ne pas sentir le produit ou son goût. A noter que le nettoyage avec un tissu sec doit se faire après une inhalation et avant d'avoir refermé le couvercle.

De plus, il est recommandé de se rincer la bouche avec de l'eau après avoir utilisé l'inhalateur, afin de pas développer des effets indésirables comme une irritation/douleur de la bouche ou de la gorge.

On retrouve ce dispositif avec les spécialités ANORO®, ELEBRATO®, INCRUSE®, LAVENTAIR®, RELVAR®, REVINTY®, et TRELEGY®.

4.10. Easyhaler® (89)

Le dispositif EASYHALER® est composé de l'inhalateur, d'un capuchon de protection ainsi que d'un capuchon anti-poussière. Ces capuchons permettent notamment d'éviter le déclenchement accidentel de l'inhalateur.

Pour utiliser ce dispositif, il faut enlever les deux capuchons, puis :

- agiter le dispositif vigoureusement de haut en bas trois à cinq fois pour assurer la bonne distribution de la poudre et la préparation de la dose qui doit être administrée,
- tenir l'inhalateur en position verticale entre l'index et le pouce,
- pincer l'inhalateur entre l'index et le pouce jusqu'à entendre un clic, puis le relâcher jusqu'à entendre à nouveau un clic. Cette manœuvre délivre la poudre pour l'inhalation par l'embout buccal,
- expirer normalement à l'extérieur de l'inhalateur, placer l'embout buccal dans la bouche, entre les dents, et refermer la bouche sur l'embout en serrant bien les lèvres,
- inspirer fortement et profondément, sortir l'inhalateur de la bouche puis respirer normalement.

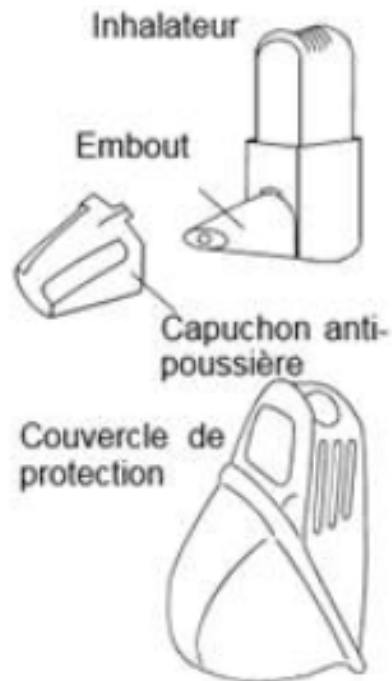
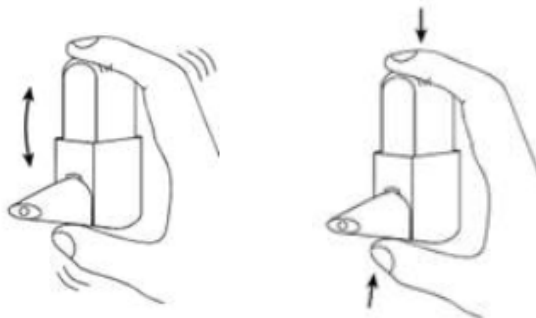


Figure 53: Schémas d'utilisation du dispositif EASYHALER (89)



On retrouve ce dispositif avec les spécialités BEMEDREX® et GIBITER®.

4.11. Twisthaler® (90)

Afin de bien utiliser le dispositif Twisthaler®, la position recommandée est de se tenir debout ou le buste à la verticale.

Avant de retirer le capuchon blanc fixé sur le dispositif, il faut s'assurer que le compteur et l'encoche sur le capuchon soient alignés l'un en face de l'autre. Puis, il faut suivre les étapes suivantes :

- retirer le capuchon blanc, tenir la base rose et tourner le capuchon dans le sens inverse des aiguilles d'une montre pour le retirer (figure 1). En dévissant le capuchon, le compteur décomptera une dose,
- placer l'embout buccal dans la bouche, en fermant les lèvres autour, puis inspirer rapidement et profondément (figure 2),
- retirer l'inhalateur et retenir sa respiration pendant environ 10 secondes ou aussi longtemps que possible sans expirer dans l'inhalateur,
- pour fermer l'inhalateur, replacer immédiatement le capuchon de l'inhalateur après chaque inhalation. Le capuchon doit être bien remplacé et revissé afin de charger la dose suivante pour la prochaine inhalation. Pour cela, maintenir l'inhalateur à la verticale et faire tourner le capuchon dans le sens des aiguilles d'une montre, tout en maintenant une légère pression sur le capuchon jusqu'à ce qu'un dé clic retentisse et que le capuchon soit complètement fermé (figure 3). L'encoche sur le capuchon doit être tout à fait alignée avec la fenêtre du compteur (Figure 4).

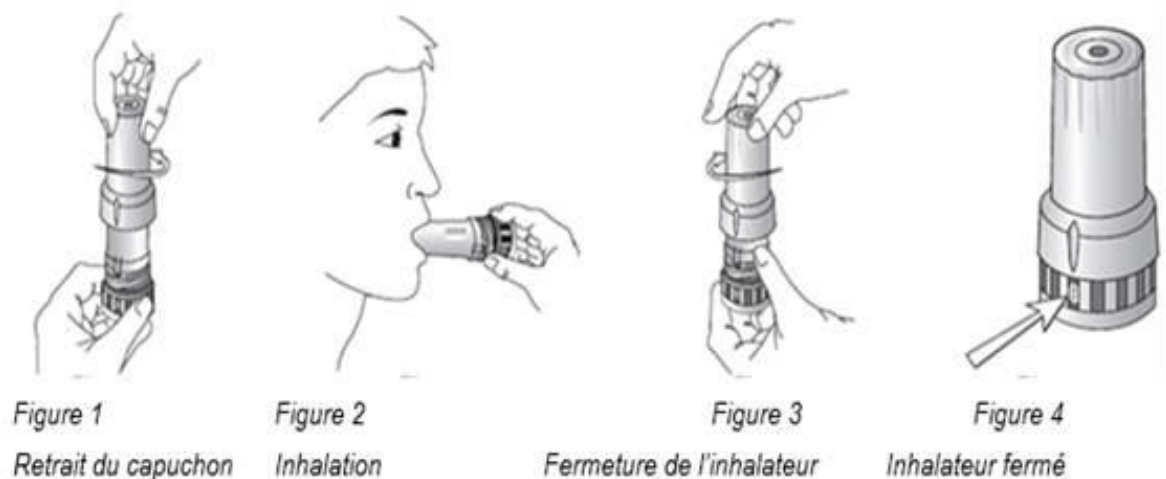


Figure 54: Schéma de l'utilisation du TWISTHALER (90)

Il est préférable de toujours garder ce dispositif inhalateur propre et sec en nettoyant l'extérieur de l'embout buccal avec un linge ou un tissu sec.

A la base de l'inhalateur apparaît une fenêtre qui contient un compteur. Celui-ci affiche le nombre de doses restant dans l'inhalateur.

Ce dispositif est présent dans la spécialité ASMANEX®.

4.12. HandiHaler® (91)

Le dispositif HandiHaler® permet d'inhaler le médicament contenu dans la gélule de SPIRIVA® 18 microgrammes, poudre pour inhalation en gélule.

Voici les étapes à respecter pour utiliser correctement le dispositif :

- ouvrir le dispositif en appuyant complètement sur le bouton perforateur puis le relâcher
- relever le capuchon puis ouvrir l'embout buccal en le tirant vers le haut
- mettre une gélule dans la chambre centrale et refermer l'embout buccal jusqu'à entendre un clic
- enfoncer le bouton perforateur pour percer la gélule tout en tenant le dispositif verticalement puis relâcher
- expirer en dehors du dispositif puis inspirer lentement et profondément (la gélule doit vibrer). Retenir autant que possible sa respiration avant d'expirer. Répéter cette opération une fois afin de bien vider la gélule.
- Ouvrir à nouveau l'embout buccal, faire tomber la gélule puis refermer l'embout buccal et le capuchon anti-poussière

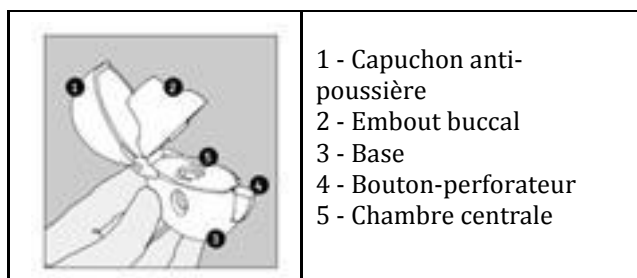


Figure 55: Dispositif HandiHaler® (91)

Le nettoyage du dispositif est à faire tous les mois à l'eau chaude. Il est préférable de le réaliser immédiatement après l'inhalation car le temps de séchage peut durer 24 heures.

4.13. Easi-breathe® (92)

Pour que l'action du médicament soit optimale, il faut amorcer le dispositif lors de la première utilisation :

- dévisser la partie supérieure jusqu'à l'apparition de la cartouche métallique
- ouvrir le capuchon protecteur
- agiter l'inhalateur et appuyer sur le flacon avec votre index ou le pouce afin de produire une pulvérisation
- remettre le capuchon et la partie supérieure en place

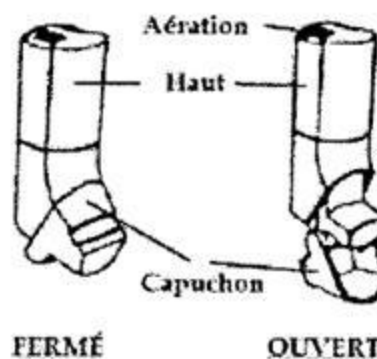


Figure 56: Dispositif Easi-breathe (92)

Pour les prochaines inhalations, il suffira, après agitation et ouverture du capuchon protecteur, d'inhaler lentement et profondément par l'embout buccal tout en veillant à ne pas boucher les trous d'aération avec les mains.

Pour nettoyer le dispositif, il faut dévisser la partie supérieure, enlever la cartouche métallique, et rincer à l'eau chaude.

Le médicament ECOBEC® utilise ce dispositif.

4.14. Spiromax® (93-94)

L'utilisation du dispositif Spiromax® consiste en trois étapes simples : ouverture, inspiration et fermeture (voir description ci-dessous).

- ouverture : tenir Spiromax® avec le capuchon de l'embout buccal vers le bas et ouvrir l'embout buccal en le pliant jusqu'à entendre un clic.
- inspiration : placer l'embout buccal entre les dents et placer les lèvres autour de l'embout buccal, ne pas mordre l'embout buccal de l'inhalateur. Inspirer profondément à travers l'embout buccal. retirer Spiromax® de la bouche en bloquant l'inspiration pendant 10 secondes ou aussi longtemps que cela est possible sans gêne. .
- fermeture : expirer doucement et fermer le capuchon de l'embout buccal

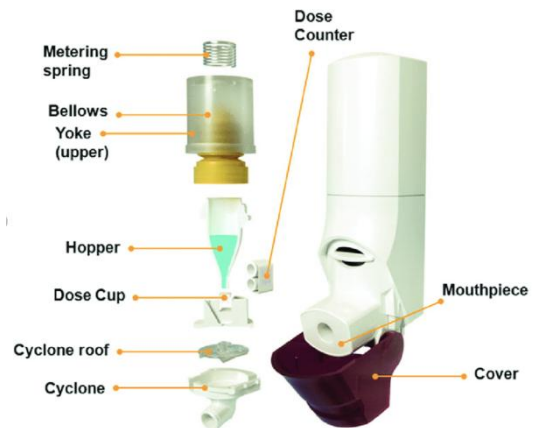


Figure 57: Dispositif Spiromax® (93)

Il est également important de dire aux patients de ne pas agiter l'inhalateur avant utilisation, de ne pas souffler dans Spiromax®, et de ne pas obstruer les aérations du dispositif lorsqu'ils préparent l'étape d'« inspiration ».

La spécialité DUORESP SPIROMAX® utilise ce dispositif.

Cinquième partie :

Principes actifs inhalés

5.1. Bronchodilatateurs (51)

Afin d'obtenir une relaxation des cellules musculaires lisses bronchiques, deux classes de médicaments sont utilisés pour leur effet bronchodilatateur, les agonistes sélectifs des récepteurs β_2 , et les antagonistes des récepteurs muscariniques M3 ou anticholinergiques.

5.1.1. Agonistes sélectifs des récepteurs β

La sélectivité des agonistes des récepteurs β_2 permet une limitation de leurs effets au niveau des muscles lisses viscéraux (bronchodilatation), du foie (glycogénolyse et gluconéogenèse), des reins (diminution de la captation du potassium), des vaisseaux périphériques (vasodilatation), de l'utérus (relaxation), et du pancréas (sécrétion d'insuline).

Cependant, la sélectivité des agonistes des récepteurs β_2 n'est pas absolue. Des effets secondaires cardiaques sont possibles par action sur les récepteurs β_1 se trouvant au niveau du cœur et des reins, à savoir des effets :

- inotrope positif (la force de contraction cardiaque augmente)
- chronotrope positif (la fréquence cardiaque augmente)
- hypertenseur par augmentation de la sécrétion de rénine

Parmi les principes actifs disponibles, la terbutaline est le principe actif présentant la meilleure sélectivité pour les récepteurs β_2 . La voie inhalée permet d'augmenter cette sélectivité.

On distingue les β_2 -mimétiques à courte durée d'action (Tableau n°1), de 4 à 6 heures, (salbutamol et terbutaline) indiqués principalement pour le traitement et la prévention des crises d'asthme en association avec un corticostéroïde inhalé, des β_2 -mimétiques à longue durée d'action, de plus de 12 heures, (formotérol, indacatérol, salmétérol) plutôt utilisés pour le traitement de fond de l'asthme et de la BPCO.

Enfin, la stimulation au long cours des récepteurs β_2 peut aboutir à leurs désensibilisation, prévenue par des glucocorticoïdes en association aux β_2 -mimétiques.

(T = traitement curatif, P = traitement préventif, CI = contre-indication, F = fréquent, PF =

(T = traitement curatif, P = traitement préventif, CI = contre-indication, TF = très fréquent, F = fréquent, PF = peu fréquent, TR = très rare)

logie	Contre-indications et interactions	Effets indésirables
Agonistes sélectifs des récepteurs β <i>À courte durée d'action</i>		
CO soin	CI : allergie à l'un des constituants, intolérance (survenue de toux ou de bronchospasme) Interactions : → bêtabloquants non sélectifs (Propranolol) : antagonisme antidiabétique : diminution de l'efficacité par augmentation de la glycémie	(F) : tachycardie, céphalées, tremblements (PF) : palpitations, crampes, irritations C (TR) : hyperglycémie hypokaliémie
CO soin à l'effort bronchique	CI : allergie à l'un des constituants, intolérance (survenue de toux ou de bronchospasme) Interactions : → bêtabloquants non sélectifs (propranolol) par antagonisme, antidiabétique par diminution de l'efficacité par augmentation de la glycémie	(TF) : céphalées, tremblements (F) : tachycardie, palpitations, crampes hypokaliémie

Tableau n° 1 : Agonistes sélectifs des récepteurs β à courte durée d'action

Tableau n° 2 : Agonistes sélectifs des récepteurs β à longu

	Indications et posologies	Contre-indications et interactions Agonistes sélectifs des récepteurs β <i>A longue durée d'action</i>	Effets indésirables	Pharmacodynamie	Pharmacocinétique
Formotérol 12 μ g FORADIL AEROLIZER® ASMELOR NOVOLIZER®	(T) Asthme en continu si prise quotidienne de bronchodilatateurs d'action rapide et/ou en cas de symptômes nocturnes en association avec un anti-inflammatoire bronchique inhalé → adulte : 1 à 2 gélules à inhaler deux fois par jour → enfant > 6 ans : 1 gélule à inhaler deux fois par jour (P) Asthme d'effort → 1 à 2 gélules à inhaler 15mn avant l'effort (T) Obstruction bronchique au cours d'une BPCO → 1 à 2 gélules par 24h jusqu'à 4 par 24h (si besoin)	CI : hypersensibilité Interactions : → sympathomimétiques par augmentation des effets indésirables du formotérol, → bêtabloquants par diminution de l'efficacité du formotérol	(F) : céphalées, tremblements, palpitations (PF) : tachycardie, bronchospasme, irritation de la gorge, sécheresse buccale, crampes musculaires, myalgie, agitation (R) : hypokaliémie (TR) : hyperglycémie	Bronchodilatateur bêta-2-mimétique à action rapide (1 à 3 minutes, maximale en 2 heures) et de longue durée (12 heures) par voie inhalée	Demi-vie d'élimination = 17 heures
Indacatérol ONBREZ BREEZHALER® 150 μ g ONBREZ BREEZHALER ® 300 μ g	(T) Obstruction bronchique au cours d'une BPCO → 1 gélule de 150 μ g par 24h jusqu'à 1 gélule de 300 μ g en cas de BPCO sévère	CI : hypersensibilité Interactions : → sympathomimétiques par augmentation des effets indésirables de l'indacatérol, → hypokaliémiants (digoxine, corticostéroïdes, diurétiques hypokaliémiants (furosémide, hydrochlorothiazide)), → bêtabloquants par antagonisme.	(F) : infection respiratoire haute*, rhinopharyngite*, sinusite*, céphalées, vertiges, toux, irritation de la gorge (PF) : hyperglycémie, palpitations, fibrillation auriculaire, tachycardie, douleur musculosquelettique**, myalgie *(TF) à 300 μ g **(F) à 300 μ g	Bronchodilatateur bêta-2-mimétique à action rapide (5 minutes) et de longue durée par voie inhalée	Biodisponibilité absolue : 43 État d'équilibre atteint entre 14 jours Demi-vie d'élimination = 40 à 52 heures
Salmétérol SEREVENT® 25 μ g SEREVENT DISKUS® 50 μ g	(T) Asthme en continu si prise quotidienne de bronchodilatateurs d'action rapide et/ou en cas de symptômes nocturnes en association avec un anti-inflammatoire bronchique inhalé à partir de 4 ans → 50 μ g matin et soir jusqu'à 100 μ g matin et soir (P) Asthme d'effort → 50 μ , 30mn à 1h avant l'effort (T) Obstruction bronchique au cours d'une BPCO → 50 μ g matin et soir	CI : hypersensibilité Interactions : → bêtabloquants : antagonisme → hypokaliémiants : digoxine, corticostéroïdes, diurétiques hypokaliémiants (furosémide, hydrochlorothiazide) → inhibiteurs puissants du CYP450 3A4 (kétoconazole) : augmentation des effets indésirables du salmétérol	(F) : céphalée, tremblements, palpitations, crampes (PF) : tachycardie (R) : hypokaliémie (TR) : hyperglycémie	Bronchodilatateur bêta-2-mimétique à action rapide (15 minutes) et de longue durée (12 heures) par voie inhalée	Pas de données très faibles sur la pharmacocinétique par inhalation

Les anti

muscariniques. L'acétylcholine est un neuromédiateur libéré par le système parasympathique au niveau des voies respiratoires. La liaison de l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques entraîne entre autres:

- une bronchoconstriction (M1, M2, M3),
- l'augmentation des sécrétions salivaires (M3) et gastriques (M1),
- la contraction du detrusor donc une vidange de la vessie (M3),
- des effets cardiaques inotrope et chronotrope négatifs (M2),
- une vasodilatation par synthèse de monoxyde d'azote (M3),
- un myosis et une diminution de la pression intraoculaire (M1).

Elle intervient également dans la réponse inflammatoire (M1, M3).

Les anticholinergiques par voie inhalée utilisés pour la prise en charge de l'asthme et de la BPCO sont antagonistes des récepteurs muscariniques M3.

Il existe des anticholinergiques d'action courte (Tableau n° 3) ou d'action longue (Tableau n°4).

Cependant, du fait d'une bronchodilatation moins puissante que les β₂-mimétiques, les anticholinergiques sont généralement utilisés en association avec un β₂-mimétiques en deuxième intention en cas de crise d'asthme ou d'exacerbations de BPCO

pat
flan

glu
isol

Tableau n° 4 : Anticholinergique à longue durée d'action

Tableau n° 3 : Anticholinergique à courte durée d'action

Indications et posologies	Contre-indications et interactions	Effets indésirables	Pharmacodynamie	Pharmacocinétique
Anticholinergique				
<i>A longue durée d'action</i>				
<p>on lors d'une BPCO 24h</p>	<p>CI : hypersensibilité</p> <p>Interactions :</p> <p>Idem ATROVENT® (non étudié mais non recommandé)</p>	<p>(F) : nasopharyngite, insomnie, céphalée, sécheresse de la bouche, infection urinaire (chez les > 75 ans)</p>	<p>Bronchodilatateur anticholinergique par voie inhalée de longue durée d'action (environ 24 heures).</p> <p>Action compétitive préférentielle au niveau des récepteurs cholinergiques du muscle lisse bronchique entraînant par effet parasympholytique une relaxation de celui-ci et une bronchodilatation.</p>	<p>Biodisponibilité absolue : 45%</p> <p>Demi-vie d'élimination, t½ = 33 à 57 heures environ</p>
<p>on lors d'une BPCO 24h (SPIRIVA®) successives par 24h (SPIMAT®)</p> <p>ur additionnel tients > 6 ans ont présenté au écédente une ou ions sévères, et sous alés successives par 24h SPIRIVA)</p>	<p>CI : hypersensibilité</p> <p>Interactions :</p> <p>Idem ATROVENT® (non étudié mais non recommandé)</p> <p>Prudence en cas de glaucome à angle fermé, d'hypertrophie de la prostate ou de rétrécissement du col de la vessie</p>	<p>(F) : sécheresse buccale</p> <p>(PF) : rétention d'urine, constipation</p> <p>(R) : glaucome</p>	<p>Bronchodilatateur anticholinergique par voie inhalée de longue durée d'action (environ 24 heures).</p> <p>Action compétitive préférentielle au niveau des récepteurs cholinergiques du muscle lisse bronchique entraînant par effet parasympholytique une relaxation de celui-ci et une bronchodilatation.</p>	<p>SPIRIVA® :</p> <p>→ biodisponibilité absolue : 19,5%</p> <p>→ demi-vie d'élimination, t½ = 27 à 45 heures environ</p> <p>SPIRIVA RESPIMAT® :</p> <p>→ biodisponibilité pulmonaire : 33%</p> <p>→ demi-vie d'élimination, t½ = 27 à 45 heures environ</p>
<p>on lors d'une BPCO 24h</p>	<p>CI : hypersensibilité</p> <p>Interactions :</p> <p>Idem ATROVENT® (non étudié mais non recommandé)</p> <p>Prudence en cas de glaucome à angle fermé, d'hypertrophie de la prostate ou de rétrécissement du col de la vessie</p>	<p>(F) : rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, infection urinaire, sinusite, céphalée, tachycardie, toux</p> <p>(PF) : constipation, sécheresse buccale</p>	<p>Bronchodilatateur anticholinergique par voie inhalée de longue durée d'action (environ 24 heures).</p> <p>Action compétitive préférentielle au niveau des récepteurs cholinergiques du muscle lisse bronchique entraînant par effet parasympholytique une relaxation de celui-ci et une bronchodilatation.</p>	<p>Biodisponibilité absolue : 13%</p> <p>Demi-vie d'élimination, t½ = 19 heures</p>

(T = traitement curatif, CI = contre-indication, F = fréquent, PF = peu fréquent, R = rare)

minéralocorticoïdes responsables d'effets indésirables (rétention hydrosodée avec hypokaliémie et hypertension artérielle), à la différence du cortisol ou de l'hydrocortisone.

Leur principal effet est l'activité anti-inflammatoire par inhibition de l'ensemble des séquences de l'inflammation qu'elle soit aiguë (perméabilité capillaire, œdème), retardée subaiguë (migration leucocytaire, phagocytose), ou chronique (angiogenèse, fibrose, cicatrisation).

Cela est dû à la répression de gènes pro-inflammatoires (synthèse de cytokines) ainsi qu'à l'induction de gènes anti-inflammatoires (synthèse de la lipocortine) entraînant un blocage de la phospholipase A2. Cette inhibition diminue la production d'acide arachidonique et donc celle des prostaglandines (par les cyclo-oxygénases) et des leucotriènes (par la 5-lipo-oxygénase).

Les autres effets physiologiques des glucocorticoïdes sont les suivants :

- augmentation de la glycémie (par augmentation de la synthèse de glucagon et induction d'enzymes hépatiques impliquées dans la néoglucogenèse)
- réduction de la masse musculaire (par activation du catabolisme protidique)
- redistribution facio-tronculaire des masses grasses
- catabolisme osseux global (pouvant aboutir à de l'ostéoporose chez l'adulte et à un arrêt de croissance chez l'enfant)

La voie inhalée limite le passage systémique et ainsi les effets indésirables lors d'un traitement au long cours.

Tableau n°5 : Glucocorticoïdes inhalés

Tableau n°5 (suite et fin) : Glucocorticoïdes inhalés

Glucocorticoïdes inhalés		Effets systémiques en cas d'utilisation prolongée et à fortes doses :		Prudence en cas de tuberculose pulmonaire active ou quiescente et d'infections fongiques, virales ou bactériennes		Corticostéroïde inhalé ayant une action anti-inflammatoire localisée sur les poumons		Biodisponibilité systémique > 50%	
Ciclésoméride ALVESCO® 80, 160 µg	(T) Asthme persistant en continu à partir de 12 ans :	Inhibition de la fonction surrénalienne, retard de croissance, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte et glaucome,	Métabolisme enzymatique dans les poumons en C21-déméthylpropionyl-ciclésoméride (métabolite actif)	Métabolisme par le CYP3A4	Corticostéroïde inhalé ayant une action anti-inflammatoire localisée sur les poumons	Prudence en cas de tuberculose pulmonaire active ou quiescente et d'infections fongiques, virales ou bactériennes	Effets systémiques en cas d'utilisation prolongée et à fortes doses :	Biodisponibilité systémique > 50%	Métabolisme par le CYP3A4
	→ dose réduite : 80 µg/j								
Mométasone ASMANEX TWISTHALER® 200, 400 µg	(T) Asthme persistant en continu à partir de 12 ans :	(F) : candidose oropharyngée, pharyngite, dysphonie, maux de tête	Mécanisme d'action : → Inhibition de la libération des leucotriènes (LT) issus des leucocytes de patients allergiques → inhibition de la synthèse et de la	Biodisponibilité systémique faible	Demi-vie d'élimination, t½ = 4,5 heures	CI :	Effets systémiques en cas	Métabolisme par le CYP3A4	Métabolisme par le CYP3A4
	→ asthme léger à modéré : 200 à 400 µg par jour en 1 à 2 prises								
(T) = traitement curatif, CI = contre-indication, TF = très fréquent, F = fréquent, PF = peu fréquent, TR = très rare									
PULMICORT TURBUHALER® 100, 200, 400 µg	... asthme modéré : 150 à 500 µg, 2x/j	densité minérale osseuse, cataracte et glaucome, troubles psychologiques ou comportementaux	Interactions : inhibiteurs puissants du CYP3A4 (ritonavir, cobicistat, kétoconazole) par risque d'effets indésirables systémiques liés aux corticostéroïdes	Interactions : inhibiteurs puissants du CYP3A4 (ritonavir, cobicistat, kétoconazole) par risque d'effets indésirables systémiques liés aux corticostéroïdes	Interactions : inhibiteurs puissants du CYP3A4 (ritonavir, cobicistat, kétoconazole) par risque d'effets indésirables systémiques liés aux corticostéroïdes	vorticonazole, les IP/r par augmentation de la concentration de budésénone	densité minérale osseuse, cataracte et glaucome, troubles psychologiques ou comportementaux	issues des cellules humaines T CD4+	Biodisponibilité systémique faible
	... asthme sévère : 500 à 1000 µg, 2x/j								

Tableau n°6 : Caractéristiques du montélukast

	Indication et posologie	Contre-indications et interactions	Effets indésirables	Pharmacodynamie	Pharmacocinétique
Montélukast SINGI 4 mg c 4 mg à 5 mg à 10 mg	(T) additif de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles → de 6 à 11 ans : 40 mg en S/C / 4 semaines → à partir de 12 ans : 100 mg en S/C / 4 semaines	CI : hypersensibilité à l'un des constituants Risque d'interactions peu probable	(TF) : céphalées (F) : infection pulmonaire, infection urinaire, pharyngite, congestion nasale, eczéma, dorsalgie (PF) : réaction systémique non allergique (éruptions cutanées, bouffées vaso-motrices et douleurs musculaires)	Anticorps monoclonal humanisé (IgG1, kappa), qui cible l'interleukine-5 (IL-5) humaine empêchant la croissance et la différenciation, le recrutement, l'activation et la durée de vie des éosinophiles	Biodisponibilité absolue après injection dans : → l'abdomen : 64% → la cuisse : 71% → le bras : 75% Temps de demi-vie d'élimination : t½ = 20 jours
	(T) additif de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles → la dose et la fréquence d'administration adaptées sont déterminées en fonction du taux initial d'IgE (U/ml), mesuré avant le début du traitement, et du poids corporel (kg). 75 à 600 mg* en 1 à 4 injections S/C pourra être nécessaire lors de chaque administration * Les doses supérieures à 150 mg doivent être réparties sur au moins deux sites d'injection (T) urticaire chronique spontanée présentant une réponse insuffisante aux traitements anti-H1 → 300 mg en S/C / 4 semaines	CI : hypersensibilité à l'un des constituants Risque d'interactions peu probable	(TF) : fièvre (F) : céphalées*, douleurs abdominales hautes**, réactions (gonflement, prurit, rougeur) au site d'injection * TF chez les 6-11 ans ** chez les 6-11 ans	Anticorps monoclonal humanisé (IgG1, kappa) qui se fixe aux IgE et empêche leurs fixations aux FcεR1 (récepteurs de haute affinité des IgE) sur les basophiles et les mastocytes, réduisant ainsi la quantité d'IgE circulantes pouvant déclencher la chaîne de réactions allergiques	Biodisponibilité moyenne absolue de 62% Temps de demi-vie d'élimination : t½ = 26 jours
Montélukast SINGI 4 mg c 4 mg à 5 mg à 10 mg	(T) additif de l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des β-agonistes de longue durée d'action → adulte : 30 mg en S/C / 4 semaines pendant 3 fois puis 30 mg en S/C / 8 semaines	CI : hypersensibilité à l'un des constituants Risque d'interactions peu probable	(F) : pharyngite, réactions d'hypersensibilité (urticaire, éruption cutanée), fièvre, céphalée, réaction au site d'injection	Anticorps monoclonal humanisé (IgG1, kappa), qui cible l'interleukine-5 (IL-5) humaine, par liaison à la sous-unité alpha du récepteur humain de l'interleukine 5 (IL-5Ra), avec une affinité élevée pour les récepteurs FcγRIII des cellules tueuses naturelles (NK), induisant une apoptose des éosinophiles et des basophiles	Biodisponibilité absolue : 59% Temps de demi-vie d'élimination : t½ = 15,5 jours
	→				

5.3. Anticorps Monoclonaux

est parfois caractérisé sang et dans les expectorations actuelles développées globulines E (IgE) et div

éosinophiles
anticorps
lement les
(5).

(T = traitement curatif, CI = contre-indication, TF = très fréquent, F = fréquent, PF = peu fréquent, TR = très rare)

Tableau n°8 : Anticholinergique + bêta-stimulant de courte durée d'action

Reslizumab CINQUAERO® 10 mg/mL (perfusion) Non disponible en ville	(T) additionnel de l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé par les corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre médicament destiné au traitement continu de fond → la dose recommandée dépend du poids corporel du patient. Une perfusion toutes les 4 semaines	CI : hypersensibilité à l'un des constituants Risque d'interactions peu probable	(F) : élévation de la créatine phosphokinase sanguine (CPK) (PF) : myalgie, réaction anaphylactique	Anticorps kappa), qui humaine et différentiel et la durée
---	--	---	--	---

5.4. Associations de principes actifs (51)

En cas de non-contrôle de la maladie asthmatique ou de la BPCO avec un seul principe actif, on lui associe souvent un deuxième principe actif. Une fois le patient stabilisé, il est préférable de lui proposer un seul médicament réunissant deux ou trois principes actifs (Tableaux n° 8, 9, 10 et 11) afin de favoriser l'observance et donc d'obtenir un meilleur contrôle de sa maladie.

Tableau n°9 : Anticholinergique

Spécialités	Principes actifs	Dosage (µg)	Indication
ANORO ELLIPTA® LAVENTAIR ELLIPTA®	Umécidinium + Vilantérol	55 22	(T) bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes présentant u
B			
SPIOLTO RESPIMAT®	Tiotropium + Olodatérol	2,5 2,5	(T) bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes présentant u
ULTIBRO BREEZHALER®	Glycopyrronium + Indacatérol	43 85	(T) bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes présentant u

Spécialités	Principes actifs	Dosage (µg)	Indications	Posologie
FORMODUAL®, FORMODUAL NEXTHALER®, INNOVAIR®, INNOVAIR NEXTHALER®	Béclométasone + Formotérol	100 200 6	(T) continu de l'asthme de l'adulte chez : - des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta2-agoniste à action rapide et de courte durée par voie inhalée « à la demande », ou, - des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta2-agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. (T) symptomatique de la BPCO (uniquement en 100/6) chez les adultes dont le VEMS est < 50 % de la valeur théorique (post-BD) et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu	100/6 : asthme 1 inhalation 2x/j (max 8/j) BPCO 2 inhalations 2x/j 200/6 : 2 inhalations 2x/j
DUORESP SPIROMAX®, GIBITER EASYHALER®	Budésomide + Formotérol	160 320 4,5 9	(T) continu de l'asthme à partir de 12 ans chez : - des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta2-agoniste à action rapide et de courte durée par voie inhalée « à la demande », ou, - des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta2-agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. (T) symptomatique de la BPCO chez les adultes dont le VEMS est < 70 % de la valeur théorique (post-BD) et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu	1 inhalation 2x/j jusqu'à : - 2 inhalations 2x/j en 160/4,5 à partir de 12 ans - 2 inhalations 2x/j en 320/9 chez l'adulte
SYMBICORT RAPHALER®		200 6	(T) symptomatique de la BPCO chez les adultes dont le VEMS est < 70 % de la valeur théorique (post-BD) et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu	2 inhalations 2x/j
SYMBICORT TURBUHALER®		100 200 400 6 12	(T) continu de l'asthme à partir de 12 ans (6 ans pour le 100/6) chez des patients : - insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta2-agoniste à action rapide et de courte durée par voie inhalée « à la demande », ou, - contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta2-agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. (T) symptomatique de la BPCO (pour le 200/6 et le 400/12) chez les adultes dont le VEMS est < 70 % de la valeur théorique (post-BD) et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu	1 à 2 inhalations 2x/j, jusqu'à : - 4 inhalations 2x/j chez l'adulte en 100/6 et 200/6, - 2 inhalations 2x/j chez l'adulte en 400/12
FLUTIFORM®		50 125 250 5 10	(T) continu de l'asthme à partir de 12 ans (4 ans pour le SERETIDE 50 et le SERETIDE DISKUS 100, 5 ans pour le FLUTIFORM 50/5) chez : - des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta2-agoniste à action rapide et de courte durée par voie inhalée « à la demande », ou, - des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta2-agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.	2 inhalations 2x/j
SERETIDE®	Fluticasone + Formotérol	50 125 250 25		
SERETIDE DISKUS®		100 250 500 50	(T) symptomatique de la BPCO (uniquement SERETIDE DISKUS 500/50) chez les adultes dont le VEMS est < 60 % de la valeur théorique (post-BD) et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu	1 inhalation 1x/j
RELVAR ELLIPTA®, REVINTY ELLIPTA®	Fluticasone + Vilanterol	92 184 22	(T) continu de l'asthme à partir de 12 ans chez : - des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta2-agoniste à action rapide et de courte durée par voie inhalée « à la demande », ou, - des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta2-agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. (T) symptomatique de la BPCO (uniquement en 92/22) chez les adultes dont le VEMS est < 70 % de la valeur théorique (post-BD) et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu	1 inhalation 1x/j

Spécialités	Principes actifs	Dosage (µg)	Indication	Posologie
TRIMBOW®	Béclométasone	87	(T) continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association : - d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou, - d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un anticholinergique de longue durée d'action	2 inhalations 2x/j
	Formotérol	5		
	Glycopyrronium	9		
ELEBRATO ELLIPTA® TRELEGY ELLIPTA®	Fluticasone	92		
	Uméclidinium	55		
	Vilantérol	22		
				1 inhalation 1x/j

Conclusion

Le pharmacien est le premier professionnel de santé auquel un patient parlera de sa fatigue, de son essoufflement, de ses difficultés à faire de long effort pour avoir un avis sur ses problèmes quotidiens qui le gênent.

Grâce à la connaissance de son patient, de ses traitements habituels, il peut instaurer avec lui au comptoir un dialogue sur sa pathologie, sur les moyens pour optimiser son traitement.

Le pharmacien peut dépister des conduites dangereuses pour le patient : abus de bronchodilatateurs de courte durée d'action, non-respect des heures de prises d'un traitement chronique, mauvaise observance, pas de rinçage buccal après l'inhalation de corticoïdes, réutilisation des dispositifs d'inhalation de gélule, tabagisme. Il pourra alors lui rappeler quelques règles de prise des médicaments.

De plus, en fonction de ses réponses, le pharmacien peut, si nécessaire, l'orienter vers son médecin traitant ou son pneumologue afin de rechercher d'éventuelles comorbidités ou de ré-évaluer les médicaments prescrits ainsi que leur posologie.

Un patient asthmatique ou atteint de bronchopneumopathie chronique obstructive bien suivi, correctement traité et suffisamment contrôlé, doit pouvoir avoir une vie active normale et connaître de longues périodes sans symptôme ou sans dégradation. Il est fondamental que le patient comprenne l'enjeu d'une bonne observance. Ceci ne peut se faire sans le soutien de l'ensemble du corps médical l'entourant.

La coordination entre le médecin généraliste, le pneumologue, et le pharmacien, dans les pathologies bronchiques chroniques a donc une place importante à la fois dans le diagnostic de la maladie mais surtout dans le suivi du patient.

Le Doyen de l'UFR de Pharmacie,

Brigitte VENNAT

Le Président du Jury,

Pascal COUDERT

BIBLIOGRAPHIE

- 1) Lacour/Belon, Bernard/Jean-Paul. Physiologie. Elsevier-Masson, 2015. 497 pages.

- 2) Putz/Pabst, R/R. Sobotta Tome 1. 5^{ème} édition française. Editions Médicales Internationales, 2010. 431 pages.
- 3) Putz/Pabst, R/R. Sobotta Tome 2. 5^{ème} édition française. Editions Médicales Internationales, 2010. 399 pages
- 4) Anatomie du nez. [consulté le 26/10/2018] Disponible sur <http://idpassport.me/anatomie-si-nez/>
- 5) Dr Garcia, Dominique. Dominiquegarcia.over-blog.com. 2015 [consulté le 24/10/2018]. Anatomie du nez et des sinus. Disponible sur : http://www.dominiquegarcia.fr/pages/Anatomie_du_nez_et_des_sinus-2636903.html
- 6) Dr Garcia, Dominique. Dominiquegarcia.over-blog.com. 2015. [consulté le 24/10/2018]. Schéma du parcours des sécrétions nasopharyngées et bronchiques
- 7) Pr Charles H. Marquette. Pneumologie, Référentiel pour la préparation de l'ECN ; Collège des Enseignants de Pneumologie. S-Editions, 2014. 389 pages.
- 8) L'asthme de A à E. Schéma des VAI. [consulté le 27/10/2018] Disponible sur <http://tout-sur-lasthme.blogspot.com/p/fonctionnement-normal-des-voies.html>
- 9) Physiologie de la respiration. Schéma d'une alvéole pulmonaire. [consulté le 30/10/2018] Disponible sur : <https://slideplayer.com/slide/10579641/>
- 10) Respiration. Schéma des échanges gazeux. [consulté le 30/10/2018] Disponible sur : <http://www.lycee-sainte-cecile.com/sites/resources/files/Biologie-Physiopathologie/cours%20eleve%20RESPIRATION%20ST2S%202012-2013.pdf>
- 11) Université de Rennes 2. Anatomie et physiologie de la respiration. [Consulté le 31/10/2018]. Disponible sur : https://cursus.univ-rennes2.fr/file.php/848/Microsoft_PowerPoint_-_respiration.pdf
- 12) Appareil respiratoire. Schéma des pneumocytes. [Consulté le 30/10/2018] Disponible sur : <http://www.aem2.org/wp-content/uploads/2011/05/2-.Cours-du-25-Sept-App-Respi-Bases-histo-et-anapath-CORRIGE.pdf>
- 13) E. Roux. Université de Bordeaux Segalen. Physiologie de la respiration. [Consulté le 07/11/2018]. Disponible sur : http://efisio.online.fr/enseignement11/TECSAN/s_respiratoire-TECSAN.pdf
- 14) M. Rupé. Diaphragme. [Consulté le 07/11/2018] Disponible sur <https://maevarupe-osteopathe.weebly.com/actualiteacutes/diaphragme>
- 15) B. Vergier, A. Taytar, H. Bégueret. FGLMR. Histologie broncho-pulmonaire. 1999, révisé en 2009. [Consulté le 14/11/2018]. Disponible sur : <http://www.respir.com/doc/abonne/base/Histologie.asp>
- 16) Mesure de la compliance thoraco-pulmonaire. Courbe Volume / Pression. [Consulté le 16/11/2018] Disponible sur : http://unf3s.cerimes.fr/media/paces/Grenoble_1112/launois_rollinat_sandrine/launois_rollinat_sandrine_p05/launois_rollinat_sandrine_p05.pdf
- 17) La circulation sanguine. Circulation pulmonaire et systémique. [Consulté le 20/11/2018] Disponible sur : <https://slideplayer.fr/slide/1851120/>
- 18) Studylib. La circulation pulmonaire. 2009. [Consulté le 21/11/2018] Disponible sur : <https://studylibfr.com/doc/3600996/la-circulation-pulmonaire>
- 19) Rappels d'anatomie. Circulation pulmonaire. [Consulté le 21/11/2018] Disponible sur : http://unf3s.cerimes.fr/media/paces/Grenoble_1112/launois_rollinat_sandrine/launois_rollinat_sandrine_p07/launois_rollinat_sandrine_p07.pdf
- 20) Noah Lechtzin, MD, MHS, Johns Hopkins University School of Medicine. Échanges d'oxygène et de dioxyde de carbone. Échange air-sang. [Consulté le 24/11/2018] Disponible sur : <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-pulmonaires-et-des->

voies-aériennes/biologie-des-poumons-et-des-voies-respiratoires/échanges-d'oxygène-et-de-dioxyde-de-carbone

- 21) Université d'Angers, Faculté de médecine. Physiologie du globule rouge. Octobre 2011. [Consulté le 28/11/2018]. Disponible sur : <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/26-physiologie-du-globule-rouge>
- 22) Expression des gènes de l'hémoglobine : hémoglobines embryonnaires et fœtales, hémoglobines adultes. Évolution de l'hémoglobine en fonction de l'âge. [Consulté le 01/12/2018] Disponible sur : <http://svt.ac-dijon.fr/schemassvt/spip.php?article2677>
- 23) Russell P.J, 1996, Genetics, Harper Collins, New-York. Schéma de l'hémoglobine. [Consulté le 05/12/2018] Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01984727/document>
- 24) Physiologie des systèmes intégrés. Schéma GRD et GRV. [Consulté le 05/12/2018] Disponible sur : <http://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/grain9a1.html>
- 25) DU Silverthorn, Pearson Education France, 2007. Physiologie. Chémorécepteurs centraux. [Consulté le 05/12/2018] Disponible sur : http://unf3s.cerimes.fr/media/paces/Grenoble_1112/launois_rollinat_sandrine/launois_rollinat_sandrine_p10/launois_rollinat_sandrine_p10.pdf
- 26) G. Clark P. Camus J.-G. Frey. Revue Médicale Suisse. Poumons et médicaments : aspects utiles pour le praticien. 2005 ; volume 1. 30474. [Consulté le 05/12/2018]. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2005/RMS-23/30474>
- 27) Auteur inconnu. Tests de spirométrie. Année inconnue. [Consulté le 12/12/2018]. Disponible sur : <https://www.spirometrie.info/spirometrie.html>
- 28) Encyclopédie de sécurité et de la santé au travail. Physiologie de la respiration. Spirogramme illustrant les subdivisions de la capacité totale. [Consulté le 15/12/2018] Disponible sur : <http://www.ilocis.org/fr/documents/ilo010.htm>
- 29) T. Perez. EFR et BPCO, clinique des maladies respiratoires et service EFR au CHRU de Lille. [Consulté le 15/12/2018] Disponible sur formathon.fr
- 30) Scheherazade Fischberg, Sandrine Motamed, Jean-Paul Janssens, Rev Med Suisse 2009 ; volume 5. 1882-1889. Pratique et interprétation de la spirométrie au cabinet du médecin de premier recours. [Consulté le 15/12/2018] Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-218/Pratique-et-interpretation-de-la-spirometrie-au-cabinet-du-medecin-de-premier-recours>
- 31) Société de Pneumologie de Langue Française. Pléthysmographie, théorie et pratique. Mars 2013. [Consulté le 19/12/2018]. Disponible sur : <http://splf.fr/wp-content/uploads/2014/10/Atelier-Plethysmographie-2013.pdf>
- 32) Dr Michèle CATTO – EFR CHRU Calmette LILLE inspirée par la formation « Spiroform BPCO ». Détecter la BPCO en médecine générale. [Consulté le 19/12/2018] Disponible sur : <http://formathon.fr/Formathon/425/efr-au-cabinet-du-medecin-generaliste>
- 33) Auteur inconnu. Test de réversibilité. Année inconnue. [Consulté le 26/12/2018]. Disponible sur : <https://www.spirometrie.info/reversibilite.html>
- 34) H. Ben Saad, R. Ben Attia Saafi, S. Rouatbi, S. Ben Mdella, A. Garrouche, A. Hadj Mtir, I. Harrabi, Z. Tabka, A. Zbidi. Elviesier Masson. Quelle définition faut-il choisir pour la réversibilité de l'obstruction bronchique? Novembre 2007. [Consulté le 02/01/2018]. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/rmr/article/146589>
- 35) Le moniteur des pharmacies, Cahier 2, n°3161. L'asthme. Publié le 28/01/2017. [Consulté le 27/02/2019]. Disponible sur :

- <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/ejournal/feuillestage4.php?m=2&issue=e2127931-28f6-4a8f-9e99-01549c0f275c>
- 36) Collège des enseignants de Pneumologie. Asthme de l'adulte. 2015. [Consulté le 27/02/2019]. Disponible sur : http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2015/01/item_184_ASTHME.pdf
 - 37) Institut de Veille Sanitaire en France. Surveillance épidémiologique de l'asthme en France. Publié le 21/03/2011 - Dernière mise à jour le 18/10/2018. [Consulté le 24/02/2019] Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Asthme/Surveillance-epidemiologique-de-l-asthme-en-France>
 - 38) ECRHS - European Community Respiratory Health Survey. Responsable(s) :Leynaert Benedicte, U 700, pneumologie infantile, département de pédiatrie, Neukirch, U700 Date de modification : 05/09/2017. Version : 2. ID : 60146 [Consulté le 24/02/2019]
 - 39) Isabella Annesi-Maesano pour le groupe ISAAC-France. Épidémiologie et biostatistique, Inserm U472, Villejuif. [Consulté le 24/02/2019] Disponible sur : <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/162/?sequence=16>
 - 40) Enquête nationale. Ministère de la santé. Pr. P. Godard, CHU de Montpellier, Mme J. Boudot, adjoint au sous-directeur : pathologie et santé - Direction générale de la santé, Mme Martine Vacarie, chef du bureau Maladies chroniques, enfants et vieillissement - Direction générale de la santé. [Consulté le 24/02/2019] Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/asthme.pdf>
 - 41) 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 (Fra) : Institut de veille sanitaire, février 2008, 89 p. [Consulté le 24/02/2019] Disponible sur : www.invs.sante.fr
 - 42) Enquête santé et protection sociale. [Consulté le 24/02/2019] Disponible sur : <https://www.irdes.fr/recherche/enquetes/esps-enquete-sur-la-sante-et-la-protection-sociale/actualites.html>
 - 43) Institut de Veille Sanitaire en France. Mortalité de l'asthme. Publié le 21/03/2011. Dernière mise à jour le 18/10/2018. [Consulté le 24/02/2019]. Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Asthme/Surveillance-epidemiologique-de-l-asthme-en-France/Mortalite>
 - 44) Centre d'épidémiologie de l'Inserm sur les causes médicales de décès. Données des décès concernant la maladie asthmatique. [Consulté le 24/02/2019] Disponible sur : <http://cepidc-data.inserm.fr/cgi-bin/broker.exe>
 - 45) Santé publique France. Données sur les hospitalisations pour asthme. [Consulté le 24/02/2019] Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/asthme/donnees/#tabs>
 - 46) Le souffle. Epidémiologie, anatomie et physiopathologie de l'asthme. Mis à jour le 3 avril 2017. [Consulté le 24/02/2019]. Disponible sur : <https://www.lesouffle.org/poumons-sante/maladies-du-poumon/asthme/epidemiologie-anatomie-et-physiopathologie/>
 - 47) Institut de Veille Sanitaire en France. Hospitalisation due à l'asthme. Publié le 21/03/2011. Dernière mise à jour le 18/10/2018. [Consulté le 24/02/2019]. Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Asthme/Surveillance-epidemiologique-de-l-asthme-en-France>
 - 48) Physiopathogénie de l'asthme allergique, auteur inconnu. Schéma de l'hyperréactivité bronchique. [Consulté le 15/03/2019] Disponible sur : <https://slideplayer.fr/slide/10246690/>

- 49) T. Rothe. Asthme bronchique chez l'adulte. Schéma du mécanisme inflammatoire de l'asthme. [Consulté le 15/03/2019] Disponible sur : https://www.researchgate.net/figure/Inflammation-dans-les-phenotypes-eosinophiliques-de-lasthme_fig1_324194282
- 50) Article de la revue M/S : médecine sciences, Volume 19, Numéro 3, mars 2003, p. 319–326. Schéma récapitulatif des principales caractéristiques du remodelage des voies aériennes dans l'asthme. [Consulté le 15/03/2019] Disponible sur : <https://www.erudit.org/fr/revues/ms/2003-v19-n3-ms516/006468ar/>
- 51) VIDAL®, site internet, 2019. [Consulté en 2019]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr>.
- 52) ACTTM, © 2002, by QualityMetric Incorporated Asthma France / French. Control Test™. Disponible sur : <https://www.mc44.fr/pdf/49-7.pdf>
- 53) Base des données de santé publique des médicaments, site internet, mise à jour du 25 juin 2019. [Consulté en juillet 2019]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.
- 54) Maurice Hayot (PU-PH, membre de l'unité 1046 Inserm/CNRS), département de physiologie clinique, unité d'explorations respiratoires au CHU Arnaud de Villeneuve, Montpellier. BPCO. [Consulté le 13 septembre 2019] Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/bronchopneumopathie-chronique-obstructive-bpco>
- 55) Association BPCO. Faire connaître et reconnaître la Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive. [Consulté le 13 septembre 2019] Disponible sur : <https://bpco-asso.com/bpco-2/quest-ce-que-la-bpco/>
- 56) C. Fuhrman, M.-C. Delmas. Épidémiologie descriptive de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) en France. *Revue des Maladies Respiratoires*. Volume 27, numéro 2, pages 160-168 (février 2010)
- 57) Huchon GJ, Vergnenègre A, Neukirch F, Brami G, Roche N, Preux PM. Chronic bronchitis among French adults: high prevalence and underdiagnosis. *Eur Respir J* 2002;20:806-12.
- 58) Fuhrman C, Roche N, Vergnenègre A, Chouaid C, Zureik M, Delmas C. Bronchite chronique : prévalence et impact sur la vie quotidienne. Analyse des données de l'enquête santé Insee 2002-2003. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2008. 37 p.
- 59) Rennard S, Decramer M, Calverley PM, Pride NB, Soriano JB, Vermeire PA et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of Confronting COPD International Survey. *Eur Respir J* 2002;20:799-805.
- 60) Roche N, Dalmay F, Perez T, Kuntz C, Vergnenègre A, Neukirch F, Giordanella JP, Huchon G. Impact of chronic airflow obstruction in a working population. *Eur Respir J* 2008;31:1227-33.
- 61) De Marco R, Accordini S, Cerveri I, Corsico A, Sunyer J, Neukirch F et al. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax* 2004;59:120-5
- 62) HAS. Guide du parcours de soins. BPCO. [Consulté le 16 septembre 2019] Disponible sur : http://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_bpco_finale.pdf
- 63) Figure sur la mortalité liée à la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (causes multiples) et par BPCO (cause initiale), France métropolitaine, adultes âgés de

- 45 ans ou plus, 1979–1999 et 2000–2006. [Consulté le 16 septembre 2019] Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/rmr/module/displayarticle/article/244927/iconosup/fig1>
- 64) Figure représentant une bronchite obstructive chronique. [Consulté le 16 septembre 2019] Disponible sur : <https://eich.chl.lu/tags/bpco>
- 65) Roche N., Zureik M., Soussan D., Neukirch F., Perrotin D. Predictors of outcomes in COPD exacerbation cases presenting to the emergency department Eur Respir J 2008 ; 32 : 953-961
- 66) Fournier M., Tonnel A.B., Housset B., Huchon G., Godard P., Verloet D., et al. Impact économique de la BPCO en France : étude SCOPE Rev Mal Respir 2005 ; 22 : 247-256
- 67) Piperno D., Huchon G., Pribil C., Boucot I., Similowski T. The burden of COPD in France: results from the Confronting COPD survey Respir Med 2003 ; 97
- 68) Robert A. Wise , MD, Johns Hopkins University School of Medicine. BPCO. [Consulté le 30 septembre 2019]. Disponible sur : <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-pulmonaires/broncho-pneumopathie-chronique-obstructive-et-troubles-apparentés/broncho-pneumopathie-chronique-obstructive-bpco>
- 69) N. Roche, P. Devillier, B. Aguilaniu, R. Escamilla, B. Wallaert, P.-R. Burgel, P. Berger, P.-Y. Brillet, A. Chambellan, P. Chanez, A. Chaouat, R. Louis, H. Mal, R. Marthan, J.-F. Muir, T. Pérez, T. Similowski, M. Aubier. Revue des Maladies Respiratoires, Volume 28, numéro 4, pages 427-442 (avril 2011). [Consulté le 01 octobre 2019]. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/rmr/article/288621>
- 70) BPCO et inflammation: mise au point d'un groupe d'experts. Les mécanismes de l'inflammation et du remodelage ? Revue des Maladies Respiratoires, volume 27, issue 10, december 2010, Pages 1254-1266. [Consulté le 01 octobre 2019] Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0761842510004377>
- 71) Bronchite chronique et emphysème. Living well with COPD [Consulté le 01 octobre 2019] Disponible sur : <https://www.livingwellwithcopd.com/en/what-is-copd.html>
- 72) GOLD, At a glance outpatient management reference for chronic obstructive pulmonary disease (CPOD), 2015. [Consulté le 01 octobre 2019] Disponible sur : https://www.wikimedecine.fr/Classification_GOLD
- 73) VENTOLINE 100 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé - Notice patient. Base de données publique des médicaments. [Consulté le 01 octobre 2019] Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64720167&typedoc=N>
- 74) Schéma du mode d'utilisation de la Ventoline. 121docs. [Consulté le 01 octobre 2019] Disponible sur: <https://www.121doc.com/fr/asthme/ventoline>
- 75) AIROMIR AUTOHALER® 100 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé - Notice patient. Base de données publique des médicaments. [Consulté le 01 octobre 2019] Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66086181&typedoc=N>
- 76) Image illustrant un AIROMIR AUTOHALER® et sa boîte correspondante. SPLF. [Consulté le 01 octobre 2019] Disponible sur: <https://splf.fr/project/airomir/>
- 77) Schéma d'utilisation du dispositif AUTOHALER® [Consulté le 01 octobre 2019] Disponible sur : <https://www.e-notice.be/fr/notices/patient/529/15123>
- 78) VENTILASTIN NOVOLIZER® 100 microgrammes/dose, poudre pour inhalation, Salbutamol. Base de données publique des médicaments. [Consulté le 01 octobre

- 2019] Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65779001&typedoc=N>
- 79) RCP du VENTILASTIN NOVOLIZER®. Site internet du VIDAL®. [Consulté le 01 octobre 2019] Disponible sur : <http://document-rcp.vidal.fr/43/689b7f84172a4ca99400fa0bdf95743.pdf>
- 80) SYMBICORT TURBUHALER 100 microgrammes/6 microgrammes par dose, poudre pour inhalation - Notice patient. Base de données publique des médicaments. [Consulté le 01 octobre 2019] Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67916395&typedoc=N>
- 81) FORADIL AEROLIZER® 12 microgrammes, poudre pour inhalation en gélule - Notice patient. Base de données publique des médicaments. [Consulté le 01 octobre 2019] Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66732677&typedoc=N>
- 82) Schéma d'un AEROLIZER®. MERCK, novembre 2012. [Consulté le 03 octobre 2019] disponible sur: https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/f/foradil/foradil_mg.pdf
- 83) ONBREZ BREEZHALER® 150 microgrammes, poudre pour inhalation en gélule. Notice patient. Base de données publique des médicaments. [Consulté le 03 octobre 2019] Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67084265>
- 84) Schéma du BREEZHALER®. Vigilance santé. [Consulté le 03 octobre 2019] Disponible sur : <https://www.groupeproxim.ca/fr/article/modes-demploi/breezhaler>
- 85) SERETIDE DISKUS® 500 microgrammes/50 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose. Notice patient. Base de données publique des médicaments. [Consulté le 03 octobre 2019] Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60569419&typedoc=N>
- 86) STRIVERDI RESPIMAT® 2,5 microgrammes/dose, solution à inhaler. Notice patient. Base de données publique des médicaments. [Consulté le 03 octobre 2019] Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64559568&typedoc=N>
- 87) ANORO ELLIPTA® 55 microgrammes/22 microgrammes, poudre pour inhalation en récipient unidose. Notice patient. Base de données publique des médicaments. [Consulté le 03 octobre 2019] Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67657035>
- 88) Schéma du dispositif ELLIPTA®. Glaxo Operations UK Ltd. [Consulté le 03 octobre 2019] Disponible sur: https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/fr_BE/Products/trelegy-ellipta/pdf/Trelegy-Notice%20patient.pdf
- 89) GIBITER EASYHALER®, 320 microgrammes/9 microgrammes/dose, poudre pour inhalation. Notice patient. Base de données publique des médicaments. [Consulté le 03 octobre 2019] Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65441590&typedoc=N>
- 90) ASMANEX TWISTHALER® 200 microgrammes/dose, poudre pour inhalation. Notice patient. Base de données publique des médicaments. [Consulté le 03 octobre 2019] Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69337532&typedoc=N>
- 91) SPIRIVA 18 microgrammes, poudre pour inhalation en gélule. Tiotropium. Notice patient. Base de données publique des médicaments. [Consulté le 11 janvier 2020]

- Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60363967&typedoc=N>
- 92) ECOBEC 250 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon. Notice patient. Base de données publique des médicaments. [Consulté le 11 janvier 2020] Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66594817&typedoc=N>
- 93) DUORESP SPIROMAX® 160 microgrammes/4,5 microgrammes, poudre pour inhalation. Notice patient. Résumé des Caractéristiques du Produit. [Consulté le 11 janvier 2020] Disponible : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190408143977/anx_143977_fr.pdf
- 94) Figure illustrant la configuration du DUORESP SPIROMAX®. [Consulté le 11 janvier 2020] Disponible sur : https://www.researchgate.net/figure/Configuration-of-the-Spiromax-inhaler_fig1_281634208

RESUME

L'asthme est une maladie fréquente qui touche plus de 4 millions de personnes en France. Ses premières manifestations surviennent le plus souvent pendant l'enfance. L'asthme est caractérisé par une dyspnée, une bronchoconstriction et une hypersécrétion de mucus. La survenue d'un asthme résulte de l'association d'une prédisposition génétique et de facteurs environnementaux dont notamment les allergènes intérieurs et extérieurs, la fumée du tabac, et la pollution. La réalisation d'épreuves fonctionnelles respiratoires est indispensable pour affirmer son diagnostic. L'asthme ne se guérit pas : il persiste toute la vie même si des phases de rémission peuvent durer plusieurs années. Les traitements de fond à base de corticoïdes inhalés, bronchodilatateurs adrénergique et anticholinergiques permettent de rétablir un flux respiratoire adapté en fonction de la sévérité de l'asthme. Ils possèdent peu d'effets indésirables aux doses minimales efficaces. La bronchopneumopathie chronique obstructive touchait il y a 20 ans 1,7 million de personnes en France, et de nos jours environ 3 millions. Cette maladie est plus fréquente chez les fumeurs. On retrouve une inflammation des voies aériennes (dont les bronches) qui provoque un épaississement des parois par atrophie des muscles lisses, ainsi qu'une hypersécrétion réactionnelle de mucus. Les signes cliniques non spécifiques (toux chronique, expectorations, essoufflement) nécessitent la réalisation d'une spirométrie pour étayer le diagnostic. Le contrôle de ces deux maladies repose sur un traitement de fond quotidien bien observé avec des corticoïdes inhalés, des bronchodilatateurs adrénergiques et anticholinergiques choisis en fonction de la prédominance des symptômes (dyspnée et/ou exacerbations), parfois en association. Le traitement de crise est réservé uniquement en cas de symptômes aigus. Il est en outre fondamental d'éliminer les facteurs déclenchants de son environnement, pour limiter les crises ou exacerbations.

MOTS CLES

- Physiologie respiratoire
- Épreuves Fonctionnelles Respiratoires
- Asthme
- Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
- Thérapies inhalées
- Inhalateurs, systèmes d'inhalations