

UNIVERSITE DE NANTES

Faculté de Médecine

Année 2007

N°12

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

MEDECINE GENERALE

Par

Mme Karine FORTUN-PENARD

Née le 26 mai 1977 à Saint Nazaire

Présentée et soutenue publiquement le 19 avril 2007

**L'asthme de l'adulte :
Analyse des différents modèles galéniques
d'aérosolthérapie.**

Président : Monsieur le Professeur CHAILLEUX

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur CELLERIN

TABLE DES MATIÈRES

I-Introduction.....	5
II- Objectifs de la thèse.	6
III- Matériels et méthodes.	7
III-1 Matériels.	7
III-2 Méthodes.	7
IV- Physiopathologie de l’asthme.	8
IV-1 Introduction.	8
IV-2 Aspects fonctionnels de la crise d’asthme.	8
IV-3 L’asthme : une maladie multifactorielle[5].....	9
IV-4. Les étapes de la réaction inflammatoire dans l’asthme allergique.	10
IV-5 Les différentes cellules intervenant dans l’asthme.	11
IV-5a La cellule dendritique[6, 7].	11
IV-5b Les lymphocytes[6, 7].....	11
IV-5c Les mastocytes[6, 7].	12
IV-5d les polynucléaires éosinophiles.....	13
IV-5e La cellule épithéliale bronchique.	14
IV-5f la cellule endothéliale.	14
IV-5g La cellule musculaire lisse[8].	14
IV-6 les modifications bronchiques[9, 10].	17
V- Critères de sévérité de la maladie asthmatique[11].	19
Stade1 : l’asthme intermittent.....	19
Stade 2 : asthme persistant léger.	19
Stade 3 : asthme persistant modéré.	20
Stade 4 : asthme persistant sévère.	20
VI- Thérapeutique.	21
VI-1 Traitements symptomatiques.....	22

Les bêta-2-mimétiques.	22
Les anti-cholinergiques.	23
VI-2 Traitement de fond.	24
Les corticoïdes.....	24
Les cromones.....	25
Les Anti leucotriènes.....	25
La Théophylline et ses dérivés.	26
VI-3 Traitements recommandés selon la sévérité de la maladie asthmatique[11].....	27
Stade 1 : asthme intermittent.	27
Stade 2 : asthme persistant léger.	28
Stade 3 : asthme persistant modéré.	28
Stade 4 : asthme persistant sévère.	29
VII- Modèles galéniques.	30
VII-1. L'aérosol doseur ou spray.....	31
VII-2 Le système bronchodual.	33
VII-3.Le Système Aérolizer.....	35
VII-4. Le système Autohaler.	37
VII-5. le système Novolizer.....	39
VII-6. Le système Diskus.	42
VII-7. Le système Turbuhaler.....	44
VII-8. Le système Beclojet.	46
VII-9. le système Clickhaler[13].	48
VII-10. le système Easyhaler.	50
VII-11.Le système Ventodisks.	52
VIII- Comparaison des différents dispositifs.....	54
VIII-1. Comparaison des dispositifs in vitro.	54
VIII-2. Comparaison des systèmes in vivo.....	55
IX Tableaux récapitulatifs des différents dispositifs.....	57

X Conclusion.....	63
XI Annexes.....	64
Annexe 1 :Classification d’après les données des recommandations GINA, 2003 des stades de sévérité de l’asthme selon les caractéristiques du malade avant traitement de fond.	64
Annexe 2 :Traitement recommandés selon les niveaux de sévérité chez l’adulte.	65

I-Introduction

L'asthme, terme grec signifiant dyspnée, doit être considéré comme la description d'un symptôme, syndrome le plus souvent, plus qu'une maladie. La définition de l'asthme reste encore à l'heure actuelle symptomatique ; il s'agit en effet d'une dyspnée sifflante, paroxystique, volontiers nocturne, réversible spontanément ou sous l'effet du traitement. A cette définition clinique, il faut ajouter une note physiopathologique et intégrer l'hyperactivité bronchique non spécifique représentant une caractéristique quasi constante ainsi que l'importance des phénomènes inflammatoires[1].

L'asthme est un syndrome multifactoriel où l'allergie joue un rôle important, cependant chez l'adulte un pourcentage élevé d'asthme n'a pas d'origine allergique [2].

L'asthme est problème de santé mondiale, il est fréquent 4 à 8% dans la population française et sa fréquence augmente. Le taux de mortalité est de 1500 à 2000 décès par an en France et est souvent imputable à une insuffisance thérapeutique.

Les crises d'asthme sont paroxystiques mais l'inflammation est chronique, expliquant la dualité des traitements de l'asthme : traitement des exacerbations, les broncho-dilatateurs et traitement de fond, les anti-inflammatoires. Les aérosols-doseurs, petits, maniables et fiables sont largement prescrits.

Toutefois pour que le produit soit actif, la technique d'inhalation doit être correcte. Ainsi des modèles galéniques variés ont été imaginés. L'apparition de nouveaux médicaments et une meilleure utilisation de ceux préexistants peuvent réduire le risque de mortalité et la morbidité[3] .

II- Objectifs de la thèse.

L'objectif de ce travail est de réaliser un tableau récapitulatif de tous les modèles galéniques, existant sur le marché, avec leurs principes actifs de façon à faciliter leurs prescriptions et leurs utilisations par les professionnels de santé.

Nous expliciterons tout d'abord la physiopathologie de l'asthme, sa classification selon la sévérité de la maladie et les différents traitements utilisés.

Puis nous exposerons les différents modèles galéniques avec leur fonctionnement, les avantages et les inconvénients de leur utilisation.

Enfin, nous comparerons certains modèles galéniques entre eux pour tenter de repérer les modèles d'utilisation les plus aisés.

III- Matériels et méthodes.

III-1 Matériels.

Les données que nous avons exploitées pour réaliser cette thèse sont issues de la littérature. Le recueil s'est effectué à partir du moteur de recherche Medline, en utilisant les mots clés « asthme », « aérosolthérapie », « physiopathologie » et « traitement de l'asthme ».

Nous avons aussi utilisé les données de l'ANAES, l'OMS, des Autorisations de Mise sur le marché et des données du Vidal.

De plus nous avons recueilli auprès des différents laboratoires les fiches produits et les différentes études réalisées pour leurs médicaments respectifs.

III-2 Méthodes.

A partir des données de la littérature nous avons pu décrire les phénomènes physiopathologiques de l'asthme.

La classification de l'asthme et ses traitements est issue de l'ANAES.

La description des modèles galéniques a été recueillie à partir des fiches de renseignements produits issus de l'industrie pharmaceutique.

Enfin les différentes données de la littérature nous ont permis de comparer les différents modèles galéniques entre eux.

IV- Physiopathologie de l'asthme.

IV-1 Introduction.

L'asthme est une maladie qui présente à la fois des aspects aigus (la crise d'asthme) et des aspects chroniques en particulier inflammatoires. Nous allons étudier tout d'abord les aspects fonctionnels de l'asthme puis nous nous intéresserons aux différents facteurs, les différentes étapes intervenant au cours de la maladie asthmatique. Des experts internationaux ont défini l'asthme comme suit : « l'asthme est un désordre inflammatoire des voies aériennes ; [...] Sur un terrain particulier, cette inflammation entraîne des symptômes qui sont en rapport avec une obstruction diffuse et variable, réversible spontanément ou sous l'effet du traitement ; par ailleurs cette inflammation est la cause d'une hyperréactivité bronchique à de nombreux stimuli[4] ».

IV-2 Aspects fonctionnels de la crise d'asthme.

Lors d'une crise d'asthme, il se produit à la fois un rétrécissement et la fermeture des voies aériennes mais aussi on retrouve un œdème et une augmentation des sécrétions bronchiques.

L'ensemble de ces phénomènes entraîne l'obligation par les patients de ventiler un volume plus important ; il s'en suit un épuisement musculaire et de plus on assiste à une consommation d'oxygène plus importante liée au travail des muscles respiratoires accessoires.

Au niveau hémodynamique, on retrouve au cours d'une crise d'asthme une hypertension artérielle pulmonaire ainsi qu'un pouls paradoxal.

Les échanges gazeux sont également perturbés. L'obstruction des voies aériennes est d'une distribution hétérogène. Les troubles de la ventilation sont mal compensés par l'adaptation incomplète de la perfusion. Au niveau du bilan gazeux artériel, on retrouve une hypoxémie ainsi qu'une hypocapnie.

IV-3 L'asthme : une maladie multifactorielle[5].

Il existe de multiples facteurs qui déterminent ou non la maladie asthmatique ainsi que la survenue des crises d'asthme :

- les facteurs congénitaux :
 - terrain atopique.
 - anomalies de la cellule musculaire lisse.
- les facteurs environnementaux :
 - présence d'allergènes, d'irritants, de polluants.
 - les infections.
- les dysfonctionnements du système nerveux autonomes : ces dysfonctionnements peuvent entraîner une bronchoconstriction importante.
- la réponse immunitaire locale aux allergènes agents viraux ou allergènes. Ainsi les facteurs environnementaux ne sont pas responsables à eux seuls du déclenchement d'une crise d'asthme. Il s'agit de la rencontre d'éléments environnementaux et d'un terrain particulier où la réponse à ces stimulants est exagérée.

L'ensemble de ces mécanismes entraîne le développement de la réaction inflammatoire retrouvée dans l'asthme. Les différentes phases d'obstruction bronchique variable dans le temps associent :

- un bronchospasme du fait de la contraction des fibres musculaires lisses.
- une inflammation bronchique comprenant :
 - un œdème pariétal
 - une hypersécrétion de mucus
 - un remodelage des voies aériennes.

IV-4. Les étapes de la réaction inflammatoire dans l'asthme allergique.

L'inflammation est présente à un stade précoce de la maladie et même parfois de façon latente. Il existe plusieurs étapes à la réaction inflammatoires dans l'asthme dit allergique :

- Une étape d'initiation : le contact de l'allergène au niveau des voies entraîne une réaction de type immunitaire. Cette phase est sous la dépendance de la cellule dendritique qui va présenter l'allergène aux différents effecteurs de la réponse immunitaire.
- Une étape effectrice : la présentation de l'allergène entraîne la libération de nombreux médiateurs et fait intervenir de nombreux types de cellules. Il s'en suit un œdème de la paroi, une hypersécrétion bronchique.
- Une étape de réparation : cette étape apparaît à un stade tardif et on observe au stade d'asthme chronique à une altération en partie irréversible de la paroi bronchique.

IV-5 Les différentes cellules intervenant dans l'asthme.

Il existe de nombreuses cellules qui jouent un rôle dans l'asthme. Nous allons décrire dans un premier temps l'ensemble des mécanismes qui interviennent dans la réponse à un allergène puis nous insisterons sur le rôle central joué par la cellule musculaire lisse.

IV-5a La cellule dendritique[6, 7].

La cellule dendritique est présente au niveau de l'épithélium bronchique. C'est une cellule présentatrice de l'antigène. Elle est capable de phagocyter l'allergène. Ce dernier est dégradé en peptides qui sont associés à un complexe CMH et ainsi il est exposé aux lymphocytes T et B

Elle a un rôle clé au niveau de la réaction allergique. L'allergène interagit en premier lieu avec les cellules dendritiques dans un processus de sensibilisation débutant très tôt dans l'existence et c'est l'importance de cette sensibilisation qui va déterminer la survenue ou non de la réaction allergique[7].

IV-5b Les lymphocytes[6, 7].

L'allergène est présenté à la fois aux lymphocytes B et T.

- le lymphocyte B-

Les lymphocytes B vont synthétiser des IgE spécifiques de l'allergène.

- le lymphocyte T-

Les lymphocytes T vont permettre le développement de l'hypersensibilité retardée et vont renforcer la production d'IgE.

Les lymphocytes de phénotypes Th2 sont les lymphocytes spécifiques de l'allergène chez le patient allergique. Il initie et entretient l'inflammation grâce à la sécrétion de nombreux médiateurs :

- Interleukine 4 (Il 4), 13 (Il 13) et 5 (Il5) en quantité importante.
- Sécrétion peu importante d'interleukine 2 (Il2) ou d'interféron Alpha.

L'Il 4 et l'Il 13 sont indispensables à la production d'IgE par les plasmocytes.

L'Il5 est le facteur majeur d'activation des polynucléaires éosinophiles.

L'interféron alpha diminue quant à lui l'action de l'Il4 et Il5.

Les lymphocytes Th2 entraînent donc un renforcement de la production d'IgE et stimulent la différenciation des polynucléaires éosinophiles. Ils sont des initiateurs des cellules et des molécules effectrices de l'allergie.

La différenciation des lymphocytes T en lymphocytes Th2 est liée à plusieurs facteurs. On retrouve des facteurs génétiques (maladie atopique, rhinite allergique,...). Il existe aussi une implication des cytokines présentes lors de la présentation de l'antigène. Ainsi l'Il 4 est nécessaire à la différenciation en lymphocyte Th2.

IV-5c Les mastocytes[6, 7].

Ce sont les cellules starter de la réaction allergique. Leur nombre et leur activité sont sous le contrôle des cellules lymphocytaires. Sous l'action des IgE, on va assister à la dégranulation des mastocytes. Ils vont libérer des médiateurs qui vont avoir différentes actions :

- Des cytokines.
- Les eicosanoïdes qui dérivent de l'acide arachidonique.
- Des médiateurs à l'origine de la réaction allergique (histamine, sérotonine, bradykinine)

- Action de l'histamine -

Elle va entraîner une vasodilatation, un œdème de la paroi et une augmentation des sécrétions muqueuses.

- Action des eicosanoïdes -

Il s'agit des prostaglandines et des leucotriènes. Les leucotriènes ont une action retardée par rapport à l'histamine mais ils ont une action plus puissante. Ils entraînent un œdème et une augmentation des sécrétions.

- Action des cytokines (Il4, Il5, TNF alpha)-

Elles permettent l'accélération des phénomènes inflammatoires. L'Il5 a un effet chimiotactique important pour les Polynucléaires éosinophiles et les lymphocytes. De plus ces cytokines sont stockées sous forme efficace au sein des granules et en grande quantité. Il y a ainsi libération immédiate et en grande quantité de cytokines directement active in situ sans délai de synthèse. Il faut noter l'action des grandes quantités d'IL4 qui permettent la différenciation en lymphocytes Th2.

IV-5d les polynucléaires éosinophiles.

Les polynucléaires éosinophiles vont migrer en suivant le gradient de concentration des chimiokines vers le lieu de l'inflammation. Ils vont libérer de multiples facteurs qui vont avoir plusieurs effets :

- Une toxicité importante pour l'épithélium bronchique. Il existe en effet une importante capacité d'agression de la part du polynucléaire éosinophile qui entraîne des dégâts tissulaires importants.
- Une bronchoconstriction.
- Une augmentation de la perméabilité vasculaire.

Ainsi le polynucléaire éosinophile va augmenter l'obstruction bronchique et favoriser l'hyperréactivité bronchique ainsi qu'il est responsable de dégâts tissulaires.

IV-5e La cellule épithéliale bronchique.

Elle peut subir des lésions de façon précoce. La desquamation est corrélée à l'hyperréactivité bronchique. Les agressions de l'épithélium bronchique induit la libération de médiateur comme le monoxyde d'azote (NO) qui entraîne une bronchodilatation mais aussi une augmentation du flux sanguin et d'une exsudation dans les voies aériennes.

IV-5f la cellule endothéliale.

Elle intervient dans les phénomènes de vasomotricité et de perméabilité vasculaire. Elle participe à l'œdème bronchique et à l'augmentation de la viscosité du mucus. Elle joue un rôle dans le recrutement des leucocytes.

IV-5g La cellule musculaire lisse[8].

La cellule musculaire lisse possède plusieurs propriétés. Elle est bien sur l'effecteur principal de la contraction bronchique mais elle peut aussi proliférer dans certaines conditions comme l'inflammation. De plus, on observe qu'elles peuvent être également des cellules sécrétantes ce qui fait de la cellule musculaire lisse une cellule inflammatoire à part entière.

-rôle physiopathologique de la cellule musculaire lisse-

La contraction de la bronche entraîne une contraction et un raccourcissement de la bronche. Il existe des communications à type de jonctions intermédiaires entre les cellules musculaires lisses. Chez l'asthmatique, on observe qu'il y a plus de jonctions intercellulaires que la normale. De plus, on retrouve des signes de différenciation vers un phénotype sécrétant.

La cellule musculaire lisse est une cible pour les médiateurs inflammatoires qui entraînent une réponse contractile mais aussi une prolifération et la synthèse de divers médiateurs.

-Facteurs agissant sur la contraction de la cellule musculaire lisse-

La contraction de la fibre musculaire lisse est sous le contrôle de nombreux médiateurs extra cellulaires.

Il existe 2 grandes catégories : les neurotransmetteurs du système nerveux autonome et les médiateurs essentiellement produits par les cellules inflammatoires.

Il y a une modulation de la contraction de la cellule musculaire lisse par la libération des neurotransmetteurs du système cholinergique, adrénergique et non adrénergique non cholinergique.

Il existe de nombreux médiateurs produits lors de la réaction inflammatoire qui agissent sur les cellules musculaires lisses :

- L'histamine : libérée par les mastocytes
- Les eicosanoïdes : les prostaglandines et les leucotriènes ont un effet bronchoconstricteur puissant.
- La tryptase : sécrétée par les mastocytes elle entraîne une bronchoconstriction et augmente la réactivité bronchique.
- Le PAF (Platelet Activating Factor) et l'endothéline sécrétés par les cellules endothéliales ont aussi un effet bronchoconstricteur.

-Les modifications de la cellule musculaire lisse dans l'asthme.-

Sous l'effet des médiateurs de l'inflammation, il existe une prolifération du muscle lisse bronchique.

Il y a à la fois une hypertrophie (augmentation de la taille des cellules) mais aussi une hyperplasie (augmentation du nombre de cellules). L'augmentation de l'épaisseur de cette couche musculaire fait partie du remodelage des voies aériennes entraînant une obstruction plus ou moins réversible.

On retrouve également une augmentation de l'activité de synthèse de la cellule musculaire lisse dans l'asthme. Ainsi sous l'effet de nombreux médiateurs, la cellule musculaire lisse va synthétiser des molécules d'adhésions permettant la création de communications intercellulaires directes mais aussi des cytokines dont certaines ont un pouvoir d'attraction pour les cellules inflammatoires.

-La cellule musculaire lisse : cellule centrale de la réponse inflammatoire et cible thérapeutique.-

La cellule musculaire lisse est donc une cellule organisatrice de la réponse inflammatoire mais aussi une cellule cible de la thérapeutique, les beta2-mimétiques ayant une action myorelaxante sur la cellule musculaire lisse et il inhibe la prolifération des cellules musculaires et l'adhésion des cellules inflammatoires à la cellule musculaire lisse. Elle est également une cible pour les anti-inflammatoires ; les corticoïdes vont agir de façon synergique avec les beta2mimétiques mais ils vont aussi diminuer la prolifération cellulaire et les sécrétions de la cellule musculaire lisse même en présence de cytokines inflammatoires.

IV-6 les modifications bronchiques[9, 10].

On observe des transformations des parois bronchiques au cours de la maladie asthmatique. Il faut noter que ces lésions sont déjà présentes avant l'apparition des symptômes.

Il existe différents mécanismes qui entraînent ces modifications : la répétition des phénomènes d'agression et de réparation de l'épithélium bronchique, la production excessive de facteurs de croissance profibrosants, la prolifération et la différenciation des fibroblastes en myofibroblastes.

Ces différents mécanismes entraînent une fibrose sous épithéliale, une métaplasie muqueuse, une hypertrophie et une hyperplasie des cellules musculaires lisses, une altération du cartilage bronchique aboutissant à un épaississement de la paroi bronchique.

-La fibrose sous épithéliale.-

Il s'agit d'une zone de fibrose apparaissant dès le début de la maladie et se situant directement sous la membrane basale de l'épithélium bronchique. Elle contient des collagènes de type I, III, et V, de la fibronectine ...

Les myofibroblastes sont au contact direct de cette zone et sont le siège d'une synthèse protéique intense. Le nombre de myofibroblastes est corrélé à l'importance de la fibrose.

-Les modifications de la matrice extracellulaire bronchique.-

On observe une diminution des fibres élastiques qui se fragmentent probablement sous l'action de protéases comme celles synthétisées par les polynucléaires neutrophiles.

-L'augmentation de la masse des muscles lisses.-

On a noté qu'il existe plus de masse de muscles lisses chez les asthmatiques que chez les patients sains. Il s'agit du résultat de l'hyperplasie et de l'hypertrophie des cellules musculaires lisses mais aussi de l'infiltration des cellules inflammatoires.

-L'hyperplasie glandulaire.-

L'augmentation du nombre de cellules sécrétrices de mucus entraîne en cas de crise d'asthme une augmentation importante de la quantité de mucus sécrété ce qui aggrave la gravité du bronchospasme.

Les corticoïdes préviennent l'hyperplasie glandulaire et accélèrent le retour à la normale.

La modification des cartilages bronchiques.

On observe une modification de la qualité et non de la quantité. Ainsi il existe une augmentation de l'épaisseur du périchondre et une dégénérescence des chondrocytes et de la matrice extracellulaire elle-même.

Cette dégénérescence entraîne une diminution de l'efficacité de la traction radiaire permanente qui, dans les bronchioles, a tendance à laisser la bronchiole ouverte.

V- Critères de sévérité de la maladie asthmatique[11].

On classe schématiquement la maladie asthmatique en quatre stades : l'asthme intermittent, l'asthme persistant léger, l'asthme persistant modéré et l'asthme persistant sévère. (voir annexe 1)

Pour définir cette classification en différents stades, on utilise les critères de sévérité suivants :

- la fréquence des symptômes nocturnes et diurnes.
- la fréquence des exacerbations et leur durée.
- le retentissement de la maladie sur les activités.
- le DEP (Débit expiratoire de pointe) ou le VEMS (volume expiratoire maximal par seconde).

Stade1 : l'asthme intermittent.

On parle d'asthme intermittent quand les symptômes d'asthme diurne sont présents moins d'une fois par semaine et que les symptômes d'asthme nocturne sont présents moins de deux fois par mois. Dans ce type d'asthme, les exacerbations sont brèves. Le patient est asymptomatique et sa fonction respiratoire est normale entre les exacerbations. Le patient présente un DEP ou VEMS à 80 % du théorique, avec une variabilité inférieure à 20 %.

Stade 2 : asthme persistant léger.

On parle d'asthme persistant léger quand les symptômes d'asthme diurne surviennent plus d'une fois par semaine et moins d'une fois par jour. Les symptômes d'asthme nocturne sont eux présents plus de deux fois par mois mais moins d'une fois par semaine. Les exacerbations peuvent gêner l'activité et le sommeil. Le patient a un DEP ou VEMS à 80% du théorique, avec une variabilité de 20% à 30%.

Stade 3 : asthme persistant modéré.

On parle d'asthme persistant modéré quand les symptômes d'asthme diurne sont quotidiens mais ne sont pas présents en permanence. Les symptômes d'asthme nocturne sont présents plus d'une fois par semaine mais ne le sont pas toutes les nuits. Les exacerbations gênent l'activité et le sommeil. Ce type d'asthme demande l'utilisation quotidienne de bêta- 2-stimulant inhalé d'action brève. Enfin, le patient présente un DEP et VEMS entre 60% et 80% de la théorique avec une variabilité supérieurs à 30%.

Stade 4 : asthme persistant sévère.

On parle d'asthme persistant sévère quand les symptômes d'asthme diurne sont permanents, que les symptômes d'asthme nocturne sont fréquents. Les exacerbations sont fréquentes. Les activités physiques du patient sont limitées par les symptômes de l'asthme. Le patient présente un DEP et un VEMS inférieur à 60% du théorique, avec une variabilité supérieur à 30%.

VI- Thérapeutique.

Nous avons pu voir dans le cadre de la physiopathologie de l'asthme que deux phénomènes entrent en jeu dans cette pathologie :

- L'obstruction bronchique réversible marquée par le bronchospasme.
- La composante inflammatoire avec une hyper sécrétion et un œdème sous muqueux qui a long terme entraîne le remodelage bronchique.

On comprend alors que l'on peut classer les médicaments antiasthmatiques en deux parties :

- les traitements qui sont utilisés pour corriger les symptômes encore appelés traitements de la crise ou traitements symptomatiques agissant sur le bronchospasme.
- Les traitements permettant de prévenir la crise appelés traitements de fond agissant sur le contrôle ou la suppression de l'inflammation.

L'ensemble des traitements est repris au niveau de l'annexe 2.

VI-1 Traitements symptomatiques.

Il s'agit des médicaments qui agissent rapidement sur l'obstruction bronchique en relaxant le muscle lisse bronchique. Il faut distinguer les broncho-dilatateurs qui stimulent directement les mécanismes de relaxation du muscle lisse bronchique à savoir les bêta-2-mimétiques. Et ceux qui bloquent les effets constricteurs de certains médiateurs comme les anti-cholinergiques [12].

Les bêta-2-mimétiques.

Les bêta-2-mimétiques sont des agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques présentant une action sélective sur les récepteurs bêta-2. Elles exercent une action stimulante sur les récepteurs bêta-2 du muscle lisse bronchique, entraînant une relaxation qui assure ainsi une bronchodilatation [13].

On distingue deux groupes de bêta-2-mimétiques :

- Ceux ayant un effet broncho-dilatateur d'action rapide et de courte durée d'action appelés les bêta-2-mimétiques de courte durée d'action.
- Ceux ayant un effet broncho dilatateur retardé et de longue durée d'action appelés les bêta-2-mimétiques de longue durée d'action.

Les bêta-2-mimétiques de courte durée d'action.

Trois molécules existent, le salbutamol, le pirbutérol et la terbutaline. Ils se présentent sous forme inhalée, injectable ou orale. Les formes inhalées doivent être, dans la mesure du possible, privilégiées car elles présentent le meilleur rapport efficacité tolérance[12].

La bronchodilatation est obtenue de façon rapide, significative en 3 à 5 minutes et persistant pendant 4 à 6 heures [13].

Ils sont indiqués dans le traitement de la crise d'asthme.

Les bêta-2-mimétiques de longue durée d'action.

Ils se présentent sous forme inhalée ou orale.

Les médicaments actifs par voie inhalée sont le salmétérol et le formotérol qui agissent en se liant de façon prolongée sur les récepteurs bêta-2 bronchiques. La bronchodilatation débute 15 minutes après l'inhalation et persiste environ 12 heures [13].

Les médicaments actifs par voie orale sont des agonistes bêta-2 à courte durée d'action qui sont libérés progressivement dans l'organisme soit à partir de comprimés assurant une libération progressive du principe actif ,Terbutaline LP, soit à partir d'un précurseur inactif le bambutérol qui, une fois absorbé, est progressivement transformé dans l'organisme en molécule active la Terbutaline[14].

Ils sont indiqués dans le traitement symptomatique continu de l'asthme ou en traitement préventif de l'asthme induit par l'effort [13].

Les anti-cholinergiques.

Les anti-cholinergiques sont des antagonistes des récepteurs muscariniques. Ils exercent leur action en bloquant l'effet de l'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques du poumon [12]. Ils obtiennent donc par effet parasympatholytique une relaxation du muscle lisse bronchique et une bronchodilatation[14].

Une molécule est actuellement disponible sous forme inhalée, l'ipratropium bromure. L'action broncho-spasmolytique apparaît en 3minutes et persiste 4 à 6 heures [13].

Les anti-cholinergiques sont des broncho-dilatateurs moins puissants que les bêta-2-mimétiques de par leur mode d'action. Ils sont indiqués dans le traitement de la crise d'asthme en complément d'un bêta-2-mimétique de courte durée d'action [12].

VI-2 Traitement de fond.

Il s'agit de médicaments qui permettent de contrôler l'asthme chronique. Le traitement de fond a pour objectif de supprimer ou de contrôler l'inflammation de l'asthme. Plusieurs classes de principes actifs sont disponibles qui agissent tous à des niveaux différents de l'inflammation bronchique.

Les corticoïdes.

Les glucocorticoïdes sont les médicaments anti-inflammatoires de référence dans le traitement de l'asthme [15]. Leur efficacité anti-inflammatoire résulte de leur capacité d'action sur la majeure partie des cellules impliquées dans la réaction inflammatoire et sur les cellules de structure de la bronche. Ils permettent l'inhibition de la synthèse de nombreuses protéines pro inflammatoires. Ils induisent une vasoconstriction qui réduit l'œdème muqueux ; une inhibition de sécrétion du mucus ; une inhibition de la réponse tardive et une prévention de l'hyperactivité bronchique après exposition à un allergène ; une diminution de la perméabilité vasculaire ; une réduction de la migration et de l'activation des cellules inflammatoires.

Les corticoïdes se présentent sous forme injectable, orale ou inhalée [13]:

- La forme injectable est réservée au traitement de l'asthme aigu grave.
- Trois molécules sont disponibles sous forme orale, la prednisone, la prednisolone et la méthylprednisolone. Le pic de concentration plasmatique est atteint en 1 à 2 heures avec une demi-vie d'élimination de 3 heures 30. Ces médicaments sont indiqués dans le traitement au long court d'un asthme sévère ou difficile restant mal contrôlé par une corticothérapie inhalée à fortes doses et des broncho-dilatateurs de longue durée d'action, ou lors d'un traitement de courte durée en cas d'exacerbation sévère[14].

- Trois molécules sont disponibles par voie inhalée, béclométhasone, budésonide et fluticasone. L'apparition des formes inhalées a transformé la prise en charge de l'asthme en améliorant de façon importante le rapport bénéfice / risque. L'efficacité de ces traitements est obtenue au bout de plusieurs jours de traitement. Ils sont recommandés dès le stade d'asthme persistant léger, en association ou non avec bêta-2-mimétique de longue durée d'action [11].

Les cromones.

Les cromones stabilisent la membrane des mastocytes et inhibent leur libération de médiateurs de l'inflammation mais leur mode d'action n'est pas encore complètement élucidé.

Une seule molécule reste à l'heure actuelle commercialisée, le cromoglicate de sodium [13]. Il se présente uniquement sous la forme d'une solution pour nébulisation et doit donc être inhalé avec un appareil à nébulisation coûteux et encombrant.

Ce médicament est indiqué en prévention de l'asthme d'effort et dans le traitement continu de l'asthme persistant léger [11].

Les Anti leucotriènes.

Les leucotriènes cystéinés sont importants dans la physiopathologie de l'asthme. Ils entraînent une broncho constriction très importante, la formation d'un œdème de la paroi bronchique, un afflux de polynucléaires et stimulent la sécrétion de mucus. Les anti-leucotriènes agissent en inhibant de façon antagoniste les récepteurs. Ils ont donc un mode d'action anti-inflammatoire complémentaire de celui des corticoïdes [12].

Une molécule est commercialisée le montélukast (singulier). Elle se présente sous forme orale à raison d'une prise quotidienne.

L'indication des anti-leucotriènes est en traitement additif chez les patients présentant un asthme persistant léger à modérer insuffisamment contrôlé par les corticothérapies inhalées et chez qui les bêta-2-mimétiques de courte durée d'action n'apportent pas un contrôle clinique suffisant de l'asthme. L'autre indication est le traitement préventif de l'asthme d'effort [13].

La Théophylline et ses dérivés.

Ces médicaments inhibent une famille d'enzyme, les phosphodiésterases. Cette inhibition se traduit au niveau des muscles lisses bronchiques et vasculaires par une relaxation, au niveau de l'épithélium par une amélioration du transport mucociliaire et au niveau des cellules de l'inflammation par une inhibition de la libération des médiateurs pro inflammatoires. Ils ont donc une action broncho-dilatatrice et anti-inflammatoire [12].

La Théophylline et ses dérivés sont disponibles sous forme orale ou sous forme intraveineuse. Ces bases xantiques sont classées en fonction de leur libération immédiate ou prolongée.

Ils sont indiqués pour la forme intraveineuse au traitement de l'asthme aigu grave : état de mal asthmatique. Par contre dans les crises d'asthme sévères, leur utilisation en intraveineux n'est plus préconisée en raison des risques d'effets indésirables[16].

Pour la forme orale son indication est le traitement de fond de l'asthme persistant en cas de symptômes insuffisamment contrôlés par l'association d'une corticothérapie inhalée et d'un bêta-2-mimétique de longue durée d'action.

VI-3 Traitements recommandés selon la sévérité de la maladie asthmatique[11].

A chaque stade schématique de la maladie asthmatique correspond un palier thérapeutique comportant un traitement de fond et un traitement de maîtrise des crises. Le suivi de ses recommandations permet une diminution de la morbidité et de la mortalité.

Stade 1 : asthme intermittent.

- traitement de fond :

Non nécessaire.

- traitement des symptômes :

Bêta-2-stimulant inhalé d'action brève jusqu'à 1 fois par semaine.

Un traitement plus intense est fonction de la sévérité des exacerbations (même à ce palier, une corticothérapie orale en cure courte de trois à dix jours peut s'avérer nécessaire).

Bêta-2-stimulant inhalé ou cromone avant un effort ou l'exposition à un allergène.

Stade 2 : asthme persistant léger.

- traitement de fond quotidien :

Corticoïde inhalé (200 à 500 mg), cromone ou théophylline à libération prolongée.

Si nécessaire augmenter les corticoïdes inhalés jusqu'à 800 mg, ou ajouter un broncho-dilatateur d'action prolongée (en particulier en cas de symptômes nocturnes) : bêta-2-stimulant inhalé d'action prolongée, théophylline à libération prolongée ou bêta-2-stimulant oral à libération prolongée.

- traitement des symptômes :

Bêta-2-stimulant inhalé d'action brève en fonction des besoins, sans dépasser 3 ou 4 prises par jour.

Stade 3 : asthme persistant modéré.

- traitement de fond quotidien :

Corticoïde inhalé (800 à 2000 mg) et broncho-dilatateur d'action prolongée (en particulier en cas de symptômes nocturnes) : bêta-2-stimulant inhalé d'action prolongée, théophylline à libération prolongée ou bêta-2-stimulant oral à libération prolongée.

- traitement des symptômes :

Bêta-2-stimulant inhalé d'action brève en fonction des besoins, sans dépasser 3 ou 4 prises par jour.

Stade 4 : asthme persistant sévère.

- traitement de fond quotidien :

Corticoïde inhalé (1 600 à 2000 mg) et broncho-dilatateur(s) d'action prolongée (bêta- 2-stimulant inhalé d'action prolongée et/ou théophylline à libération prolongée et/ou bêta-2-stimulant oral à libération prolongée) associés à un corticoïde oral au long cours.

- traitement des symptômes :

Bêta-2-stimulant inhalé d'action brève en fonction des besoins.

VII- Modèles galéniques.

La voie inhalée représente le mode d'administration le plus efficace des thérapeutiques antiasthmatiques en apportant une quantité importante de médicaments directement au site malade [17].

On retrouve deux principaux dispositifs, ceux utilisant une thérapeutique en solution ou suspension et ceux utilisant une thérapeutique en poudre. Les principes actifs sous forme de solution ou suspension nécessitent l'utilisation d'un gaz propulseur. Dans les systèmes poudre, c'est l'inspiration du malade qui permet la diffusion du principe actif.

L'utilisation correcte d'un aérosol doseur est complexe ; elle fait intervenir de nombreuses étapes, notamment une bonne coordination entre l'inspiration et le déclenchement de l'aérosol doseur[18].

Les difficultés d'utilisation liées aux différents dispositifs de traitement de l'asthme sont démontrés depuis 1965[19], elles sont à l'origine d'une mauvaise observance[17]. Les laboratoires pharmaceutiques ont donc étudiés et mis sur le marché des modèles galéniques variés. Chaque modèle sera décrit ci-dessous en expliquant son fonctionnement ainsi que ses avantages et inconvénients.

VII-1. L'aérosol doseur ou spray.

Description.

Il s'agit d'une thérapeutique inhalée en solution ou suspension dans un gaz propulseur liquéfié. Ce système est commercialisé par de nombreux laboratoires.

Mode d'utilisation.

- Agiter le flacon.
- Réaliser une expiration forcée.
- Déclencher l'aérosol au moment de l'inspiration profonde. Le déclenchement est réalisé en effectuant une pression sur le spray, ce qui permet d'ouvrir la valve doseuse et par la même de libérer une dose de produit. L'inspiration profonde doit s'effectuer par la bouche, les lèvres fermées et appliquées sur l'embout.
- Maintenir une apnée d'environ 10 secondes.

Avantages du spray.

Ce système est de faible taille. Il est donc peu encombrant. Ce système est commercialisé par de nombreux laboratoires, il existe un large choix de principes actifs. De plus, le système est adaptable sur les chambres d'inhalation correspondantes aux différents sprays ; Ceci permettant une utilisation chez les enfants et les personnes âgées[20].

Inconvénients du spray.

Ce système nécessite une bonne coordination entre l'inhalation et le moment du déclenchement du spray. En effet pour une utilisation optimale du système, il faut que le début de l'inspiration coïncide avec le moment où la pression est effectuée sur le spray. Cette coordination est appelée coordination main- poumon.

Par ailleurs ce système ne permet qu'une faible déposition pulmonaire. Seulement 10% du produit actif arrive aux poumons. Ceci associé à un dépôt oropharyngé qui entraîne un effet collutoire important.

Il n'y a pas de compteur de dose sur ce système. Il n'est donc pas possible pour le patient de définir le nombre de doses restant dans son spray. Il peut donc réaliser des bouffées de gaz sans qu'il ne reste de principe actif.

VII-2 Le système bronchodual.

Description.

Le système bronchodual se compose d'une gélule contenant le principe actif sous forme de poudre et d'un distributeur avec embout buccal pour réaliser l'inhalation.

Mode d'utilisation.

- Ouvrir l'inhalateur en relevant l'embout buccal.
- Introduire la gélule dans l'orifice prévu à cet effet et refermer l'inhalateur.
- Tenir l'embout buccal en position haute .Pousser le bouton blanc jusqu'à ce qu'il cliquette et le relâcher aussitôt. La gélule est ainsi percée aux deux extrémités et la poudre est prête à être inhalée.
- Pour réaliser l'inhalation : Expirer complètement. Puis placer l'embout buccal dans la bouche et serrer les lèvres. Inspirer lentement mais profondément par la bouche.
- Enlever l'appareil et expirer doucement.
- Répéter l'inhalation une deuxième fois pour vider la gélule de son contenu.
- Ne pas expirer dans l'appareil, l'humidité de l'air se déposerait dans le système inhalateur.
- Pour retirer la gélule : Relever l'embout buccal, renverser l'inhalateur et le secouer pour faire sortir la gélule.

Avantages du système bronchodual.

Avec le système galénique bronchodual, il n'est pas nécessaire de coordonner le déclenchement et l'inhalation. Il n'y a donc pas de coordination main poumon. Le principe actif situé dans des gélules est assez simple d'utilisation et permet un comptage des doses. Il n'y a pas de risque de prendre une double dose par erreur puisqu'une gélule égale une dose. De plus le patient voit qu'il a bien pris sa dose quand la gélule est vide.

Inconvénients du système bronchodual.

Il y a un risque de confusion possible avec le système de gélules car celles-ci ne doivent pas être avalées.

Il est stipulé dans le mode d'emploi qu'il faut réaliser deux inhalations pour vider complètement la gélule, ce qui complique et augmente le temps de réalisation.

Le chargement des gélules nécessite de nombreuses manipulations qui sont difficilement réalisables par une personne âgée ou un patient au moment d'une crise asthmatique.

Il est recommandé de ne pas expirer dans l'inhalateur car l'humidité de l'air l'endommagerait.

Il est nécessaire de laver régulièrement l'inhalateur puis de le sécher environ deux minutes avec un sèche-cheveux. Si le séchage n'est pas effectué correctement, l'humidité risque de ramollir la gélule. Cet entretien est assez fastidieux et donc rarement réalisé correctement.

VII-3.Le Système Aérolizer.

Description.

C'est un système de poudre pour inhalation en gélule avec embout buccal.

Mode d'utilisation.

- Retirer le capuchon de protection.
- Tenir fermement le socle et faire pivoter l'embout buccal dans le sens de la flèche.
- Placer la gélule dans le logement prévu à cet effet.
- Refermer l'inhalateur en remettant l'embout buccal dans sa position initiale.
- Appuyer sur les deux boutons poussoirs en maintenant L'inhalateur en position verticale puis relâcher.
- Pour réaliser l'inhalation : Expirer à fond. Placer l'embout dans la bouche et serrer les lèvres. Incliner la tête en arrière et 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.
- Sortir la gélule vide et remettre le capuchon de protection.

Avantages du système Aérolizer.

Avec ce système, la coordination main- poumon n'est pas nécessaire puisque le système ne demande pas de déclenchement manuel. Le comptage des doses est très facile du fait du conditionnement en gélules.

Par ailleurs le patient sait que sa dose est prise car il entend la gélule tourner dans le système, il a une sensation du principe actif car celui-ci est couplé avec du lactose et il voit sa gélule vide.

Le système Aérolizer présente un autre avantage qui est d'être adapté à un faible débit inspiratoire. En effet seize litres par minute suffisent pour obtenir une bonne diffusion du principe actif.

Inconvénients du système Aérolizer.

Il y a un risque de confusion possible avec le système de gélules car celles-ci ne doivent pas être avalées.

Le chargement des gélules nécessite de nombreuses manipulations qui sont difficilement réalisables par une personne âgée ou un patient au moment d'une crise asthmatique.

Il faut être attentif afin de ne pas maintenir les boutons pressoirs enfoncés pendant l'inhalation, sinon la gélule ne peut se vider.

Il est recommandé de nettoyer régulièrement ce modèle galénique à l'aide d'un chiffon sec car le système est endommagé par l'humidité.

La présence de lactose associé au principe actif à l'inconvénient d'augmenter la taille des particules inhalées diminuant la diffusion aux petites bronches.

VII-4. Le système Autohaler.

Description.

C'est une thérapeutique inhalée en solution ou en suspension pour inhalation buccale en flacon pressurisé.

Mode d'utilisation.

- Décapuchonner le système.
- Agiter le flacon.
- Armer l'appareil : Pour cela, en tenant le flacon verticalement redresser le levier.
- Vider les poumons sans forcer.
- Mettre le système dans la bouche, levier vers le haut en fermant bien les lèvres sur l'embout.
- Inspirer par la bouche. On entend alors le système se déclencher. Continuer d'aspirer à fond puis bloquer en apnée environ dix secondes.
- Refermer le système, Rabaissier le levier.
- Laver l'embout après chaque utilisation et remettre le capuchon.

Avantages du système Autohaler.

La coordination main – poumon n'est pas nécessaire avec le système Autohaler car le déclenchement est automatique à l'inspiration.

Ce modèle galénique est peu encombrant. De plus il est utilisable par les enfants de plus de quatre ans.

Le mode d'emploi est simple et nécessite peu de manipulations.

Inconvénients du système Autohaler.

Le système ne comporte pas de compteur de dose. Il n'est donc pas possible pour le patient de définir le nombre de doses restant dans son dispositif.

Avec ce modèle galénique, on retrouve l'inconvénient cité dans le modèle spray à savoir un dépôt oropharyngé important.

VII-5. le système Novolizer.

Description.

C'est un système poudre pour inhalation. Il est composé d'un inhalateur avec embout buccal et d'une cartouche de deux cent doses.

Mode d'utilisation.

L'utilisation de ce modèle galénique requière lors de la première utilisation le chargement de la cartouche contenant le principe actif.

Chargement de la cartouche :

- Appuyer légèrement sur les surfaces nervurées situées sur les deux côtés du couvercle, pousser celui-ci 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 le 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 dans le Novolizer jusqu'à ce qu'elle soit vide ou pendant trois mois au maximum après l'insertion.

Utilisation du dispositif :

- Lors de l'utilisation du dispositif Novolizer toujours tenir celui-ci horizontalement.
- Retirer le capuchon protecteur.
- Appuyer à fond sur le bouton coloré. On perçoit alors un double clic sonore et la couleur de la fenêtre de contrôle (en bas) passe du rouge au vert. Ensuite relâcher le bouton coloré. La couleur verte de la fenêtre indique que le Novolizer est prêt à l'emploi.
- Expirer en dehors de l'inhalateur.
- Fermer les lèvres autour de l'embout buccal.
- Inhaler la poudre par une inspiration rapide et profonde. Pendant cette inhalation on doit entendre un clic sonore prouvant que l'inhalation a été correctement effectuée.
- Retenir sa respiration pendant quelques secondes, puis respirer normalement.
- Replacer le capuchon protecteur sur l'embout buccal, l'inhalation est maintenant terminée.

Avantages du système Novolizer.

Avec ce dispositif, la coordination main- poumon n'est pas nécessaire puisque le système ne demande pas de déclenchement manuel au moment de l'inspiration.

Les doses sont comptées de vingt en vingt par le compteur de dose restante.

Le système Novolizer présente un double contrôle de la bonne prise de la dose par un déclic sonore et par le changement de couleur au niveau de la fenêtre de contrôle lorsque la dose est prise .Ceci permet par ailleurs d'éviter la double prise.

Inconvénients du système Novolizer.

Les manipulations qu'il faut effectuer pour le chargement de la cartouche sont complexes et donc difficilement réalisables par une personne âgée.

Afin que la déposition du principe actif soit optimale, il est nécessaire de réaliser une inspiration vigoureuse aussi profonde que possible. Ceci est difficilement réalisable par une personne dont le débit inspiratoire est limité.

De plus, le système requière un nettoyage au minimum à chaque changement de cartouche, avec un séchage approprié car l'humidité pourrait l'endommager.

VII-6. Le système Diskus.

Description.

Le système Diskus se compose d'une poudre pour inhalation avec embout buccal.

Mode d'utilisation.

- Ouvrir le dispositif en poussant le levier jusqu' en butée pour préparer une dose.
- Réaliser une expiration de façon à vider les poumons de leur air loin du système.
- Fermer les lèvres sur l'embout buccal et inspirer profondément.
- Maintenir une apnée.
- Refermer le dispositif.

Avantages du système diskus.

Ce dispositif ne nécessite pas de coordination main- poumon. De plus il présente un compteur de dose restante.

Le patient sait que sa dose est prise car le principe actif est associé à du lactose conférant un goût lors de l'inhalation.

De plus le nettoyage ne s'effectue qu'au niveau de l'embout buccal, ce qui est rapide et simple.

Enfin, la dose de principe actif délivrée est indépendante du débit inspiratoire.

Inconvénients du système Diskus.

Ce modèle galénique présente l'inconvénient de ne pas avoir de système anti-double prise, en effet, si on actionne le levier plusieurs fois, on inhale autant de dose que l'on a actionné de fois le levier. De plus, la poudre se disperse alors dans le système et l'endommage.

La présence de lactose augmente la taille des particules à inhaler et entraîne donc une moins bonne diffusion du principe actif au sein des bronches.

Le dernier inconvénient de ce modèle galénique est son volume important.

VII-7. Le système Turbuhaler.

Description.

Le modèle galénique Turbuhaler se compose d'une poudre pour inhalation avec embout buccal.

Mode d'utilisation.

- Oter le capuchon protecteur.
- Tourner la base de l'appareil dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, puis le cliquer en tournant à fond dans l'autre sens.
- Réaliser une expiration complète en dehors du système.
- Placer l'embout buccal dans la bouche en fermant les lèvres.
- Inhaler en inspirant profondément par la bouche.
- Refermer le système.

Avantages du système Turbuhaler.

Le fonctionnement de ce dispositif est uniquement lié à l'inspiration, la poudre est délivrée lorsque le patient inspire, la coordination main- poumon n'est pas nécessaire.

Ce système est peu encombrant et très facile d'utilisation. Les manipulations à effectuer sont peu nombreuses et simples. Pour l'entretien du dispositif, aucun nettoyage n'est recommandé après les prises.

Enfin, la présence d'un compteur de dose de dix en dix permet d'évaluer la quantité de principe actif restant.

Inconvénients du système Turbuhaler.

Ce dispositif Turbuhaler n'est pas équipé d'un système anti- double prise, si le patient tourne plusieurs fois la base de l'appareil, il délivre autant de dose que de tour donné.

L'absence de lactose et le fait que la quantité de produit délivrée au cours de chaque inhalation étant très faible, le patient ne perçoit pas la prise du médicament.

La dose délivrée au niveau pulmonaire est variable en fonction du débit inspiratoire, avec une nette diminution pour les plus faibles débits [21].

VII-8. Le système Beclojet.

Description.

Il s'agit d'une solution pour inhalation dans un flacon pressurisé avec valve doseuse. Cela correspond à un spray couplé à une mini chambre d'inhalation.

Mode d'utilisation.

- Agiter l'appareil et enlever le capuchon buccal protecteur.
- Expirer lentement en dehors du système.
- Placer le système cartouche métallique vers le haut, placer la bouche lèvres fermées sur l'embout buccal.
- Appuyer à fond sur la cartouche.
- Inspirer profondément, puis maintenir une apnée de dix secondes. Refermer le dispositif.
- Après chaque utilisation, laver l'appareil à l'eau claire.

Avantages du système Beclojet.

L'appareil est conçu de façon à ce que la dose de produit délivrée soit toujours la même quand on appuie sur la cartouche, et ce, même si l'on maintient celle-ci longtemps enfoncée. Le patient est sûr que sa dose a été délivrée car il entend le gaz sortir de la cartouche.

Grâce à la mini chambre d'inhalation, la coordination main –poumon n'est pas nécessaire et il y a peu d'effet collutoire. De plus, ce système est facile d'utilisation car il y a peu de manipulations à effectuer.

Inconvénients du système Béclojet.

Le dispositif Béclojet est encombrant avec sa mini chambre d'inhalation qui par ailleurs n'a pas toutes les qualités d'une vraie chambre d'inhalation. En effet, il n'y a pas de valve respiratoire qui permettrait de réaliser plusieurs inspirations et expirations dans le système et le volume est trop faible.

Dans cet appareil il n'y a pas de compteur de dose. Il est bien précisé dans la notice d'utilisation qu'il faut rincer la chambre d'inhalation après chaque utilisation ce qui rend son usage contraignant.

VII-9. le système Clickhaler[13].

Description.

Le dispositif Clickhaler est un distributeur de poudre pour inhalation avec embout buccal.

Mode d'utilisation.

- Retirer le capuchon de l'embout de l'inhalateur.
- Secouer l'inhalateur.
- Appuyer sur le bouton doseur une seule fois.
- Expirer le plus profondément possible en dehors du système inhalateur et fermer les lèvres sur l'embout buccal.
- Inspirer régulièrement et profondément par la bouche.
- Retirer l'inhalateur de la bouche et maintenir une apnée pendant cinq secondes.
- Essuyer le corps de l'inhalateur avec un morceau de papier mousseline ou de tissu. Ne pas utiliser d'eau.

Avantages du système Clickhaler.

Avec le système galénique Clickhaler, il n'est pas nécessaire de coordonner le déclenchement et l'inhalation.

Le dispositif est peu encombrant et il possède un compteur de dose restante avec une alarme visuelle pour les dix dernières doses.

Le patient sent que le principe actif est inhalé grâce à la présence de lactose.

Le système Clickhaler est équipé d'un système anti-double prise, en effet il n'est pas possible d'appuyer une deuxième fois sur le bouton doseur tant que la première dose n'a pas été inhalée.

Enfin, cet appareil est adapté au faible débit inspiratoire car quinze litres par minutes suffisent pour une bonne diffusion du principe actif.

Inconvénients du système Clickhaler.

Ce dispositif galénique peut être endommagé par l'humidité et doit donc être nettoyé régulièrement par un morceau de tissu sec.

La présence de lactose augmente la taille des particules à inhaler et entraîne donc une moins bonne diffusion du principe actif au sein des bronches car l'effet collutoire est plus important.

VII-10. le système Easyhaler.

Description.

Le système Easyhaler est un distributeur de poudre pour inhalation avec embout buccal. Il se présente dans un étui de protection.

Mode d'utilisation.

- Lors de la première utilisation, retirer l'inhalateur de son sachet et insérer le dans son étui.
- Enlever le capuchon de l'embout d'inhalation.
- Agiter l'inhalateur.
- Placer l'ensemble en position verticale.
- Presser une seule fois le déclencheur de l'appareil jusqu'au déclic, puis relâcher. Laisser le dispositif revenir à sa position initiale.
- Expirer hors de l'appareil. Et placer vos lèvres bien fermées sur l'embout.
- Inspirer profondément, puis maintenir une apnée de dix secondes.
- Refermer l'étui entre chaque utilisation.

Avantages du système Easyhaler.

Avec ce dispositif, la coordination main- poumon n'est pas nécessaire puisque le système ne demande pas de déclenchement manuel au moment de l'inspiration.

Le dispositif est peu encombrant et il possède un compteur de dose restante de cinq en cinq avec une alarme visuelle pour les vingt dernières doses.

Enfin ce système est simple d'utilisation.

Inconvénients du système Easyhaler.

Ce modèle galénique ne possède pas de système anti double prise, si on presse plusieurs fois le déclencheur il délivre autant de dose que de pression. De plus ceci peut enrailler l'appareil.

Ce système peut être endommagé par l'humidité, il est important de bien expirer en dehors de celui-ci, de le nettoyer avec un chiffon sec et de toujours replacer le dispositif dans son étui de protection entre les utilisations.

Par ailleurs ce système comme le modèle galénique spray ne permet qu'une faible déposition pulmonaire. Seul 10 à 25% du produit actif arrive aux poumons en raison d'un dépôt oropharyngé important.

VII-11.Le système Ventodisks.

Description.

Le système Ventodisks se compose, d'une poudre pour inhalation sous forme d'un disque et de son distributeur avec embout buccal.

Mode d'utilisation.

Lors de la première utilisation du système Ventodisks, il est nécessaire de charger le disque, rotadisk, au sein de l'appareil, diskhaler :

- Retirer le rotadisk de son emballage.
- Insérer le dans le diskhaler.

Utilisation du dispositif :

- Soulever le couvercle au maximum jusqu'à la position verticale pour percer la cupule du rotadisk.
- Refermer ensuite le couvercle.
- Tenir le diskhaler horizontal.
- Expirer profondément en dehors de l'appareil.
- Placer l'embout buccal entre les lèvres sans couvrir les arrivées d'air situées de chaque côté de l'embout buccal.
- Inspirer profondément par la bouche.
- Pour préparer l'inhalation suivante, faire tourner le rotadisk jusqu'à la cupule suivante en faisant glisser doucement et une seule fois le plateau d'arrière en avant.

Avantage du système Ventodisks.

Avec ce dispositif la coordination main-poumon n'est pas nécessaire puisque le système ne demande pas de déclenchement manuel au moment de l'inspiration.

La présentation du rotadisk avec ses 8 cupules par disque permet de compter les doses restantes.

Inconvénients du système ventodisks.

Le système galénique ventodisks est complexe d'utilisation, il faut en effet percer à chaque inhalation une nouvelle cupule et ce en tournant avec précaution le rotadisk.

Si le patient tourne le rotadisk dans le mauvais sens il peut se trouver sur une cupule déjà vide, il n'inhalera donc pas de principe actif et ce, sans s'en rendre compte.

Ce dispositif présente des arrivées d'air qu'il ne faut pas obstruer au moment de l'inhalation pour que le principe actif puisse être diffusé.

VIII- Comparaison des différents dispositifs.

Nous avons vu que l'aérosolthérapie est un mode d'administration des médicaments qui présente l'avantage d'augmenter l'efficacité et la rapidité d'action des médicaments à visée pulmonaire. Cette efficacité est dépendante non seulement du principe actif mais également du dépôt dans les voies respiratoires[22]. Ce dépôt est influencé par les propriétés physiques et les conditions d'utilisation du dispositif inhalateur.

De nombreuses études ont tenté de comparer les différents systèmes inhalateurs entre eux dans des conditions in vitro et in vivo. Ceci afin de déterminer quel type de dispositif inhalateur est le plus performant.

VIII-1. Comparaison des dispositifs in vitro.

Toutes les études réalisées in vitro que nous avons retrouvées dans la littérature comparent le système Diskus versus le système Turbuhaler. Il n'y a pas d'études qui permettent de comparer ces dispositifs avec les autres modèles galéniques.

Dans une étude réalisée par A Malton en 1995, les quantités de principe actif délivré aux poumons via le système Diskus et le système Turbuhaler ont été comparés. Ils ont mesuré la quantité de principe actif délivrée aux poumons en fonction de la force du flux inhalant 30l/min, 60l/min ou 90l/min. Ils ont pu démontrer que la quantité de particule délivrée par le dispositif Turbuhaler est très variable selon le débit inspiratoire. Comparativement les doses délivrées par le système Diskus ne sont pas influencées par le niveau de flux inhalant. On peut donc conclure qu'une inhalation réalisée via le système Diskus sera indépendante de débit inspiratoire[23] contrairement au système Turbuhaler. D'autres études ont pu démontrer le même résultat[24, 25].

VIII-2. Comparaison des systèmes in vivo.

Une étude réalisée en 1998 par le Dr Burton a comparée l'efficacité du salmétérol Diskus versus la terbutaline Turbuhaler. Son étude randomisée réalisée sur 263 patients a montrée de façon significative, que le salmétérol Diskus est plus efficace que la terbutaline Turbuhaler sur les résultats du peak-flow matinal [26]. Ce résultat est donc en accord avec les études réalisées in vitro montrant une meilleure diffusion du principe actif via le système Diskus comparé au système Turbuhaler.

Une étude réalisée en 1997 a comparé, auprès de 169 patients utilisateurs de sprays et n'ayant jamais utilisé de système poudre, l'utilisation du dispositif Diskus et du dispositif Turbuhaler[27]. Dans les deux cas le principe actif avait été remplacé par un placebo permettant une comparaison uniquement sur le modèle galénique. Cette étude montre de façon significative une meilleure utilisation du dispositif Diskus par les patients par rapport au système Turbuhaler. En effet 92.6% des patients utilisaient correctement le système Diskus après simple lecture de la notice d'utilisation contre 89.8% pour le dispositif Turbuhaler. Cette étude a aussi permis de montrer que 60% des patients préfèrent utiliser le système Diskus en raison de la présence du compteur de dose, de la facilité de l'apprentissage et de la perception de la prise. Ceux qui préfèrent le dispositif Turbuhaler le choisissent en raison de sa petite taille. Des résultats identiques sont retrouvés dans l'étude du Dr Schlaeppli avec 68% de préférence pour le dispositif Diskus versus le système Turbuhaler pour les mêmes critères[28].

Les autres études réalisées afin de comparer les différents dispositifs inhalateurs ont mis en évidence une mauvaise utilisation par les patients de leurs traitements. On retrouve en effet selon les études que seul 24% des patients traités par sprays et 34 à 40 % des patients traités par un système déclenché par l'inspiration ne font aucune erreur d'utilisation[29]. Une autre étude réalisée en 2001 montre que 24,2% des patients font au moins une erreur dans la technique d'inhalation qui a pour conséquence de compromettre l'efficacité de leur traitement[30].

Une vaste étude réalisée auprès de 3811 patients utilisant depuis moins de un mois les dispositifs sprays, Diskus, Turbuhaler, Aérolizer et Autohaler fut réalisée. Elle démontre que 66% des patients font au moins une erreur avec le dispositif spray contre 49 à 55% avec les autres systèmes. Par ailleurs 11 à 12% des patients faisaient une erreur majeure qui compromettait la bonne efficacité du traitement avec les systèmes Aérolizer, Autohaler et Diskus contre 28 à 32% avec le spray ou le Turbuhaler[31]. Ceci est concordant avec les résultats retrouvés dans l'étude de Pierre-Olivier Girodet[29].

Toutes ces études ont aussi permis de souligner un problème fréquent qui est la mauvaise observance thérapeutique. Celle-ci est surtout liée à l'inaptitude à utiliser correctement le dispositif inhalateur[32]. 90% des médecins prennent en compte les préférences de leurs patients quand ils prescrivent un système inhalateur et 90% font systématiquement une démonstration lors de la première utilisation[33]. Il a été montré que la qualité de la technique d'inhalation est altérée si le patient utilise plus de deux dispositifs inhalateurs différents[32].

Il est clairement démontré dans de nombreuses études que l'éducation permet une amélioration significative de l'observance thérapeutique[29, 31-33].

IX Tableaux récapitulatifs des différents dispositifs.

La grande diversité et la complexité d'utilisation des différents modèles galéniques nous ont amené à réaliser une synthèse sous forme de tableaux récapitulatifs.

Chaque tableau regroupe une classe médicamenteuse : Les béta2stimulants de courte durée d'action, les anti-cholinergiques, les associations béta2stimulants d'action brève avec les anti-cholinergiques, les corticoïdes en suspension, les corticoïdes en poudre pour inhalation, les béta2stimulants de longue durée d'action et enfin les associations corticoïdes avec béta2stimulants de longue durée d'action.

Dans ces tableaux sont exposés pour chaque modèle galénique le principe actif, son nom commercial, les différents dosages existants, et un avantage et un inconvénient.

Beta2stimulants d'action brève					Avantages	Inconvénients
Aérosol doseur	Salbutamol	ventoline	100	µg/dose	Utilisable avec les chambres d'inhalation	Nécessite une coordination main poumon
Système	acétate de pirbutirol	Maxair Autohaler	200	µg/dose	Ne nécessite pas de coordination main poumon	Dépôt oropharyngé important
Autohaler	sulfate de salbutamol	Airomir Autohaler	120	µg/dose		
Système Clickhaler	Salbutamol	Asmasal Clickhaler	90	µg/dose	Adapté aux faibles débits inspiratoires	Possibilité d'être endommagé par l'humidité
Système Easyhaler	Salbutamol	Buventol Easyhaler	100	µg/dose	Simplicité d'utilisation Pas besoin de coordination	Faible déposition pulmonaire
Système Ventodisks	Salbutamol	Ventodisks	200	µg/dose	Ne nécessite pas de coordination main-poumon	Complexité d'utilisation
Système Novolizer	Salbutamol	Ventilastin Novolizer	100	µg/dose	Présence d'un système anti-doubleprise et d'un compteur de dose	Complexité d'utilisation
Système Turbuhaler	Terbutaline	Bricanyl Turbuhaler	500	µg/dose	Système peu encombrant sans coordination main poumon	Le dépôt pulmonaire est fonction du débit inspiratoire

Suspension pour inhalation

Poudre pour inhalation

Anticholinergiques

					Avantages	Inconvénients
Aérosol doseur	Ipratopium bromure	Atrovent	20	µg/dose	Utilisable avec les chambres d'inhalation	Nécessite une coordination main poumon

Beta2stimulants de courte durée + Anticholinergiques

Aérosol doseur	Salbutamol + Ipratopium bromure	Combivent	100µg-20	µg/dose	Utilisable avec les chambres d'inhalation	Nécessite une coordination main poumon
Système Bronchodual	Fénotérol + Ipratopium bromure	Bronchodual	100µg-40	µg/dose	Système en gélule permettant de contrôler visuellement la prise	Nécessite de nombreuses manipulations Entretien complexe

Suspension pour inhalation

Poudre pour inhalation

Avantages

Inconvénients

Corticoïdes en suspension

Aérosol doseur	Beclometasone dipropionate	Becotide	250	µg/dose	Utilisable avec les chambres d'inhalation	Nécessite une coordination main poumon
		Nexxair	100	µg/dose		
		Béclone	250	µg/dose		
		Bedometasone Merck	50 250	µg/dose		
	Fluticasone	Flixotide	50 125 250	µg/dose		
			Budésonide			
Système Béclojet	Beclometasone dipropionate	Beclojet	250	µg/dose	Ne nécessite pas de coordination main poumon	système volumineux pas de compteur de dose
Système Autohaler	Beclometasone dipropionate	Prolair Autohaler	250	µg/dose	Ne nécessite pas de coordination main poumon	Dépôt oropharyngé important
		Qvar Autohaler	100	µg/dose		

Corticoides + Beta2stimulants longue durée

Aérosol doseur	Fluticasone + Salmétérol	Sérétide	50/25 125/25 250/25	µg/dose	Utilisable avec les chambres d'inhalation	Nécessite une coordination main poumon
----------------	--------------------------	----------	---------------------------	---------	---	--

Suspension pour inhalation

Corticoïdes poudre pour inhalation

Avantages

Inconvénients

Système Clickhaler	Beclometasone dipropionate	Asmabec Clickhaler	100 250	µg/dos e	Adapté aux faibles débits inspiratoires	Possibilité de dégâts par l'humidité
Système Easyhaler	Beclometasone dipropionate	Bemedrex Easyhaler	200	µg/dos e	Simplicité d'utilisation Pas besoin de coordination	Faible déposition pulmonaire
Système Diskus	Fluticasone	Flixotide diskus	100 250 500	µg/dos e	Dépôt pulmonaire indépendant du flux inspiratoire	Pas de système anti- doubleprise
Système Aérolizer	Beclometasone dipropionate	Miflasone	100 200 400	µg/dos e	Système en gélule permettant de	Nécessite de nombreuses manipulations
	Budésonide	Miflonil	200 400	µg/dos e	contrôler visuellement la prise	déliçates
Système Novolizer	Budésonide	Novopulmon Novolizer	200	µg/dos e	Présence d'un système anti-double prise et d'un compteur de dose	Complexité d'utilisation
Système Turbuhaler	Budésonide micronisé	Pulmicort turbuhaler	100 200 400	µg/dos e	Système peu encombrant sans coordination main poumon	Le dépôt pulmonaire est fonction du débit inspiratoire

Beta2stimulants de longue durée d'action

					Avantages	Inconvénients
Aérosol doseur	Salmétérol	Serevent	25	µg/dose	Utilisable avec les chambres d'inhalation	Nécessite une coordination main poumon
Système Diskus	Salmétérol	Serevent Diskus	50	µg/dose	Dépôt pulmonaire indépendant du flux inspiratoire	Pas de système antidoubleprise
Système Aérolizer	Formotérol	Foradil	12	µg/dose	Système en gélule permettant de contrôler visuellement la prise	Nécessite de nombreuses manipulations délicates

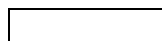
Corticoides + Beta2stimulants longue durée

Système Diskus	fluticasone + salmétérol	Sérétide diskus	100/50 250/50 500/50	µg/dose	Dépôt pulmonaire indépendant du flux inspiratoire	Pas de système antidoubleprise
Système Turbuhaler	Budésonide + Formotérol	Symbicort Turbuhaler	100/6 200/6 400/12	µg/dose	Système peu encombrant sans coordination main poumon	Le dépôt pulmonaire est fonction du débit inspiratoire

Poudre pour inhalation



Suspension pour inhalation



X Conclusion.

Nous avons pu voir au cours de cette thèse la complexité de la maladie asthmatique tant sur le plan physiopathologique que sur le plan thérapeutique.

Les différents modèles galéniques conçus par l'industrie pharmacologique répondent aux besoins des patients et des praticiens qui recherchent la meilleure efficacité avec la meilleure observance. Tous ces modèles présentent des avantages et des inconvénients qui devront être étudiés au cas par cas avant toute prescription.

La synthèse, sous forme de tableaux récapitulatifs des différents modèles d'aérosolthérapie, permet de réaliser un poster qui sera une aide à la prescription. En effet nous avons pu constater que le choix du dispositif inhalateur dépend des besoins en principe actif, mais surtout des capacités du patient à se servir de son dispositif. Il est bien démontré qu'il est nécessaire de ne pas dépasser deux modèles galéniques différents par patient pour ne pas multiplier les risques d'erreur d'utilisation. Les différents prescripteurs intervenant comme les pneumologues, allergologues et médecins généralistes devront y veiller particulièrement.

L'aide à la prescription que nous apportent ces tableaux ne doit pas nous faire oublier d'écouter le choix du patient. L'observance dépendant essentiellement de l'adhésion du patient à son dispositif inhalateur.

XI Annexes.

Annexe 1 : Classification d'après les données des recommandations GINA, 2003 des stades de sévérité de l'asthme selon les caractéristiques du malade avant traitement de fond.

Palier 1 Intermittent	- Symptômes intermittents moins d'1 fois/semaine - Exacerbations brèves (de quelques heures à quelques jours) - Symptômes d'asthme nocturne moins de 2 fois/mois - Absence de symptôme et fonction respiratoire normale entre les crises - DEP ou VEMS . ≥ 80 % des valeurs attendues . variabilité < 20 %
Palier 2 Persistant léger	- Symptômes plus d'1 fois/semaine, mais moins d'1 fois/jour - Crise pouvant retentir sur l'activité et le sommeil - Symptôme d'asthme nocturne plus de 2 fois/mois - DEP ou VEMS . ≥ 80 % des valeurs attendues . variabilité 20-30 %
Palier 3 Persistant modéré	- Symptômes quotidiens - Crises retentissant sur l'activité et le sommeil - Symptômes d'asthme nocturne plus d'1 fois/semaine - Utilisation quotidienne de bêta-2 stimulants inhalés d'action brève - DEP ou VEMS . entre 60 et 80 % des valeurs attendues . variabilité > 30 %
Palier 4 Persistant sévère	- Symptômes permanents - Crises fréquentes - Symptômes d'asthme nocturne fréquents - Activités physiques limitées par les symptômes d'asthme - DEP ou VEMS . ≤ 60 % des valeurs attendues . variabilité > 30 %

Annexe 2 : Traitement recommandés selon les niveaux de sévérité chez l'adulte.

Pour tous les niveaux de sévérité: en plus du traitement de fond, les β_2 -mimétique inhalés ¹ à action rapide peuvent être administrés à la demande en fonction des symptômes. Ne pas dépasser 3 à 4 prises par jour. L'éducation du patient est essentielle quelle que soit la sévérité de l'asthme		
Degré de sévérité	Traitement de fond journalier au long terme ²	Autres options thérapeutiques ³
PAUJER 1 Intermittent⁴	• Pas nécessaire	
PAUJER 2 Léger Persistant	• corticoïde inhalé ($\leq 500 \mu\text{g}$ BDP ou équivalent)	• théophylline longue-action • cromone • ou anti-leukotriène
PAUJER 3 Modéré Persistant	• Corticoïdes inhalés (200-1000 μg BDP ou équivalent) plus β_2 -mimétique inhalé à action prolongée	• corticoïde inhalé (500-1000 μg BDP ou équivalent) <i>plus</i> théophylline longue action • corticoïde inhalé (500-1000 μg BDP ou équivalent) <i>plus</i> β_2 -mimétique longue action par voie orale • corticoïde inhalé à plus forte dose ($>1000 \mu\text{g}$ BDP ou équivalent) • corticoïde inhalé (500-1000 μg BDP ou équivalent) <i>plus</i> anti-leukotriène
PAUJER 4 Sévère Persistant	• corticoïde inhalé ($>1000 \mu\text{g}$ BDP ou équivalent) plus β_2 -mimétique inhalé longue action plus un des traitements suivants si nécessaire: • théophylline longue action • anti-leukotriène • β_2 -mimétique longue action par voie orale • glucocorticoïde oral	
A tous les niveaux: lorsque le contrôle de l'asthme est obtenu et maintenu pendant au moins 3 mois, une réduction progressive du traitement de fond doit être tentée pour obtenir le traitement		

¹Autres options pour les bronchodilatateurs (par ordre de coût croissant): théophylline à courte durée d'action, anti-cholinergique inhalé et β_2 -mimétique par voie orale

²Les doses de glucocorticoïdes sont proposées pour la béclométhasone (BDP). Les autres molécules ont un effet comparable, mais il faut ajuster les doses car les glucocorticoïdes n'ont pas un effet équivalent par mg ou par bouffée

³Les autres options thérapeutiques sont proposées par ordre croissant de prix. Le prix relatif des médicaments peut varier selon les pays

⁴Les patients présentant un asthme intermittent mais avec des crises sévères doivent être traités comme s'ils avaient un asthme persistant sévère

Source : guide de poche pour le traitement et la prévention de l'asthme (GINA) 2002

Bibliographie

1. Pr CHARPIN, P.G., Pr BOUSQUET; Pr MICHEL, *Asthme*, in *la revue du praticien*. 1990. p. 65 à 76.
2. Pr BOUSQUET; Dr DEMOLY, D.G., *Asthme*, in *Impact internat*. 1999. p. 51 à 65.
3. F, P.M., *Aerosol thérapie in asthma*. Revue des maladies respiratoires, 1989. **6**(3): p. 189 à 197.
4. Godard, P., *Asthme: physiopathologie, diagnostic, évaluation.*, in *Traité de médecine*, Godeau, Editor. 2004. p. 995-998.
5. Caubel A, N.R., G Huchon, *traitement de l'asthme*. Encyclopédie Médico-chirurgicale pneumologi, 2002. **6**(039-A-60): p. 1 à 12.
6. Boniface, S. and A. Magnan, *[Pathophysiology of the IgE-dependent reaction in respiratory allergy]*. Rev Pneumol Clin, 2003. **59**(2 Pt 1): p. 77-83.
7. Tillie-Leblond, I., C. Iliescu, and A. Deschildre, *[Physiopathology of inflammatory events in asthma]*. Arch Pediatr, 2004. **11**(Suppl 2): p. 58s-64s.
8. Berger, P., R. Marthan, and J.M. Tunon de Lara, *[The pathophysiological role of smooth muscle cells in bronchial inflammation]*. Rev Mal Respir, 2002. **19**(6): p. 778-94.
9. Cataldo, D., et al., *[Bronchial morphologic modification in asthma]*. Rev Med Liege, 2000. **55**(7): p. 715-20.
10. Delacourt, C., *[Bronchial changes in untreated asthma]*. Arch Pediatr, 2004. **11**(Suppl 2): p. 71s-73s.
11. NHLBI, N.H.L.a.B.I. *global initiative for asthma GINA*. 1995.
12. Devillier, P., *Médicaments antiasthmatiques*. La revue du praticien, 2001. **51**: p. 523 à 531.
13. VIDAL. 2006.
14. A Caudel, N.R., G Huchon, *traitement de l'asthme*. Encyclopédie Médico-chirurgicale pneumologi, 2002. **6**(039-A-60): p. 1 à 12.
15. Barnes, P., *Inhaled glucocorticoids for asthma*. New Engand journal of Medecine, 1995. **332**: p. 868 à 875.
16. Parameswaran, *addition of intravenous aminophylline to béta₂-agonists in adult with acute asthma*. Cochrane Database system revue, 2000. **4**.
17. Dubus J. C., A.V., Reynier J.P., *Les systèmes d'inhalation dans les traitements de l'asthme*. Rev Mal Respir, 2002. **19**: p. 90-92.
18. Huchon, P., *Les risques d'une mauvaise utilisation des aérosols doseurs chez le patient asthmatique*. JAMA, 1993. **hors série Mars**.

19. Saunders, Br Medical Journal, 1965. **1**: p. 1037 à 1038.
20. VecellioNone. *Aérosolthérapie*. in *Traité de medecine Akos*. 2005.
21. Prime, D., *A critical comparaison of the dose delivery characteristics of four alternative inhalatyion devices delivering salbutamol: pressurized metered dose inhaler, Diskus inhaler, Diskhaler and Turbuhaler inhaler*. journal of aerosol medecine, 1999. **12**: p. 75 à 84.
22. Pauwels, *Airway deposition and airway effects of antiasthma drugs delivered from metered-dose inhalers*. Eur respir j, 1997. **10**: p. 2127 à 2138.
23. Malton, A., *A comparaison of in vitro drug delivery from two multidose powder inhalation devices*. European journal of clinical rersearch, 1995. **7**: p. 177 à 193.
24. Prime, D., *Assessing dose delivery from the Flixotide Diskus inhaler- A multi-dose powder inhaler*. pharmaceuttical technology europe, 1996. **march**: p. 23 à 29.
25. Fuller, R., *The Diskus: a new multi_dose powder device- Efficay and comparaison with turbuhaler*. journal of aerosol medecine, 1995. **8**(supplément 2): p. 11 à 17.
26. Burdon, *Comparison of efficacy and ease of handling of salmeterol and terbutaline powder inhalers*. IJCP, 1998. **52**(2): p. 85 à 88.
27. Serra-Batlles, *Patient perception and acceptability of multidose dry powder inhalers: A randomized crossover comparison of Diskus with Turbuhaler*. Journal of aerosol medicine, 2002. **15**(1): p. 59 à 64.
28. Schlaeppi, *Patient perception of the Diskus inhaler: A comparison with the Turbuhaler inhaler.*, in *BJCP*. 1996. p. 14 à 19.
29. Girodet, P.O., et al., *[Real-life use of inhaler devices for chronic obstructive pulmonary disease in primary care]*. Therapie, 2003. **58**(6): p. 499-504.
30. Hesselink, *Determinants of an incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD*. Scand J Prim Health care, 2001. **19**: p. 255 à 260.
31. Molimard, M., et al., *Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care*. J Aerosol Med, 2003. **16**(3): p. 249-54.
32. Fayas, S., *Facteurs déterminants la qualité de la prise des traitements inhalés dans l'asthme*. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, 2003. **43**: p. 364-368.
33. Megas, *Enquête "Compli'Asthme": Observance thérapeutique et bonne utilisation des médicaments inhalés dans l'asthme perçues par les médecins praticiens*. revue pneumologie clinique, 2004. **60**(3): p. 158 à 165.

**Titre de thèse : L'asthme de l'adulte :
Analyse des différents modèles d'aérosolthérapie.**

RESUME

L'asthme est une maladie aux origines multifactorielles. Nous nous sommes intéressés dans un premier temps à sa physiopathologie. Puis, après une exposition des critères de sévérité de la maladie asthmatique et des différents traitements, un rappel des traitements recommandés selon la sévérité de l'asthme est effectué. Les différents modèles galéniques, conçus par l'industrie pharmaceutique, sont un à un détaillés afin de mettre en évidence les avantages et les inconvénients de chacun. Une revue de la littérature a permis de comparer les différents dispositifs in vitro et in vivo. La synthèse des différents modèles inhalateurs est présentée sous forme d'un tableau récapitulatif. Celui-ci présente pour chaque dispositif inhalateur : le principe actif, le nom commercial, les différents dosages et les avantages et inconvénients des modèles classés par classe thérapeutique.

MOTS-CLES

Asthme, Physiopathologie, Thérapeutique, Aérosolthérapie, Modèles galéniques