

Année 2004

N°16

Thèse
pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par
Solène DRAPEAU

Présentée et soutenue publiquement le 11 mars 2004

**TRAITEMENT ET EDUCATION DE
L'ASTHMATIQUE.**

Président : Madame GRIMAUD Nicole, Maître de conférences de Pharmacologie.

Membres du jury : Monsieur PONGE Thierry, Praticien Hospitalier en Médecine Interne.

Monsieur BRANGER Jacques, Pharmacien.

A Madame **Nicole GRIMAUD**, Maître de conférences de Pharmacologie,

Qui me fait l'honneur de présider cette thèse.

Veillez bien trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Monsieur **Thierry PONGE**, Praticien Hospitalier en Médecine Interne,

Vous nous avez fait l'honneur de diriger ce travail.

Nous vous remercions de vos conseils, de votre disponibilité et de vos encouragements.

Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur **Jacques BRANGER**, pharmacien,

Pour m'avoir si gentiment accueillie au sein de son équipe et pour avoir eu l'amabilité de siéger à ce jury de thèse.

Soyez en vivement remercié et veuillez accepter l'expression de ma très grande reconnaissance.

A Pierre,

Pour m'avoir encouragé tout au long de ce travail et pour tous les bons moments à venir.

Avec tout mon amour.

A mes Parents,

Que vous soyez fiers de moi autant que je suis fière de vous.

Que cette thèse soit le témoignage de ma reconnaissance et récompense toute la confiance que vous m'avez accordée.

A Maël, Adeline et Arthur,

En témoignage des liens solides qui nous unissent.

Merci pour votre soutien pendant toutes ces années, sans vous, le chemin aurait été sans doute plus dur.

A mes Grands-Parents,

Qui m'ont tant soutenue pendant ces années.

Que leur tendresse soit récompensée.

A tous les membres de ma Belle-Famille,

Merci à tous de m'avoir accordé votre confiance et de m'avoir permis de trouver le bonheur auprès de votre fils, frère et petit-fils.

A Valérie, Nicolas, Josette, Bernard,

Pour leur amitié.

A mes amis,

En reconnaissance des bons moments écoulés durant toutes ces années d'études. Bonne humeur, encouragements et entraides ont permis la construction d'une amitié solide.

A Mr et Mme Raoult ainsi qu'à toute la Pharmacie Beaulieu,

Pour ces bonnes années passées au sein de l'équipe et pour tout ce que j'ai appris grâce à vous tous.

LISTE DES ABREVIATIONS

AD : Aérosol-doseur
AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien
AIRE : Asthme Impressions et Réalité en Europe
AMM : Autorisation de mise sur le marché
BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive
CFC : Chlorofluorocarbone
CGRP : Calcitonine gene related peptide
CRF : Capacité résiduelle fonctionnelle
CTAR : Centre de traitement des affections respiratoires
CV : Capacité vitale
DEP : Débit expiratoire de pointe
ECP : Eosinophil cationic protein
EDN : Eosinophil cationic derived neurotoxin
EFR : Epreuve fonctionnelle respiratoire
EPN : Endopeptidase neutre
GINA : Global initiative for asthma
GM-CSF : Granulocyte macrophage colony stimulating factor
GREPA : Groupe de recherche sur l'environnement et la psychologie dans l'asthme
GRP : Gastrin-releasing peptide
HEPA : High efficiency particulate air
HFA : Hydrofluoroalkane
HRB : Hyperréactivité bronchique
IDR : Intradermo-réaction
IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion
Ig : Immunoglobuline
LPPR : Liste des produits et prestations remboursables
MBP : Major basic protein
NANC_e : Non adrénargique non cholinergique exciteur
NANC_i : Non adrénargique non cholinergique inhibiteur
NHLBI : National heart lung and blood institute
NO : Monoxyde d'azote
OMS : Organisation mondiale de la santé
ONAP : Observatoire national des asthmes professionnels
PNE : Polynucléaire éosinophile
PNN : Polynucléaire neutrophile
TVO : Trouble ventilatoire obstructif
VC : Volume courant
VEMS : Volume expiratoire maximum seconde
VIP : Vasoactive intestinal peptide
VR : Volume résiduel
VRS : Virus respiratoire syncytial

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	6
TABLE DES MATIERES.....	7
<u>INTRODUCTION.....</u>	9
<u>RECONNAÎTRE LA MALADIE.....</u>	12
<u>I/ QU'EST-CE QUE L'ASTHME ?.....</u>	13
<u>A. Définition.....</u>	13
<u>B. Physiopathologie.....</u>	14
<u>C. Epidémiologie.....</u>	35
<u>II/ LES FACTEURS DE RISQUE.....</u>	41
<u>A. Facteurs prédisposants.....</u>	42
<u>B. Facteurs favorisants.....</u>	46
<u>C. Facteurs aggravants.....</u>	56
<u>III/ DIAGNOSTIC.....</u>	62
<u>A. Examen clinique.....</u>	62
<u>B. Les épreuves fonctionnelles respiratoires.....</u>	66
<u>C. Autres examens complémentaires dans l'asthme.....</u>	79
<u>D. Conclusion générale.....</u>	86
<u>IV/ EVALUATION DU DEGRE DE SEVERITE DE L'ASTHME.....</u>	87
<u>A. La classification.....</u>	87
<u>B. Chez les nourrissons et les enfants.....</u>	92
<u>C. Conclusion.....</u>	94
<u>CONNAÎTRE LES TRAITEMENTS.....</u>	95
<u>I/ CONNAÎTRE LES MÉDICAMENTS DE L'ASTHME.....</u>	96
<u>A. Les bronchodilatateurs.....</u>	97
<u>B. Les anti-inflammatoires.....</u>	108
<u>C. Autres thérapeutiques.....</u>	114
<u>D. Tendance actuelle.....</u>	116
<u>II/ EXPLIQUER LE MODE D'UTILISATION DES SYSTÈMES D'INHALATION.....</u>	117
<u>A. Caractéristiques de la voie inhalée.....</u>	118
<u>B. Les aérosols-doseurs.....</u>	120
<u>C. Les inhalateurs de poudre sèche.....</u>	136
<u>D. Les nébuliseurs.....</u>	146
<u>IV/ COMMENT CHOISIR SON SYSTÈME D'INHALATION ?.....</u>	158
<u>A. Comparaison entre l'aérosol-doseur et les systèmes de poudre sèche.....</u>	159

<u>AU-DELÀ DE LA PHARMACOPÉE, POUR UNE PRISE EN CHARGE GLOBALE.</u>	164
<u>I/ PRÉVENTION ET PRISE EN CHARGE DE L'ASTHME 2002-2005.</u>	165
<u>A. Développer l'information sur l'asthme.</u>	166
<u>B. Améliorer la qualité des soins.</u>	166
<u>C. Développer l'éducation thérapeutique.</u>	167
<u>D. Mieux prendre en charge et prévenir les asthmes professionnels.</u>	167
<u>E. Mettre en place la surveillance et développer la veille sur l'asthme et ses facteurs de risque.</u>	167
<u>II/ LE CONTRÔLE DES FACTEURS DÉCLENCHANTS.</u>	168
<u>A. Prévention primaire.</u>	168
<u>B. La prévention secondaire.</u>	171
<u>III/ L'ADAPTATION DU TRAITEMENT.</u>	183
<u>A. Rappel des objectifs du traitement.</u>	183
<u>B. Adaptation du traitement en fonction du patient et des symptômes.</u>	184
<u>IV/ L'ÉDUCATION DE L'ASTHMATIQUE.</u>	187
<u>A. Les raisons de l'éducation.</u>	187
<u>B. Méthodes.</u>	191
<u>C. Les acteurs de l'éducation.</u>	193
<u>CONCLUSION.</u>	199
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	201
TABLE DES TABLEAUX.....	225
TABLE DES FIGURES.....	226

Introduction.

En France, il naît un futur asthmatique toutes les dix minutes. Ainsi, on dénombre environ 3,5 millions de Français concernés par cette maladie chronique qu'est l'asthme (c'est-à-dire 6 français sur 100). Ce nombre est en constante augmentation puisqu'il a doublé en 20 ans. Chaque année, en France, l'asthme entraîne la mort de 2.000 personnes soit 5 décès par jour (avec plus de la moitié qui aurait pu être prévenue), tandis que 8 personnes sur 10 disent avoir plusieurs fois par semaine, voire tous les jours, une toux, des essoufflements ou des réveils nocturnes.[138]

Malgré des thérapeutiques très efficaces, trop d'asthmatiques ont encore une qualité de vie médiocre, car ils n'adhèrent pas aux traitements et ne respectent pas certaines règles d'hygiène : [10]

- Des enquêtes scientifiques menées par l'Association Asthme donnent des scores d'observance de 33 à 50%.
- 16 à 18% continuent de fumer.
- Seulement la moitié des allergiques aux acariens suivent les mesures d'éviction.

Ce paradoxe met en valeur la nécessité d'informer le patient sur sa maladie et son traitement, et de l'aider à améliorer la gestion quotidienne de sa maladie. Pour observer son traitement, le malade atteint d'une maladie chronique doit avoir compris la nécessité d'un traitement de longue durée et les bénéfices qu'il peut en obtenir.

En effet, la réussite de toute stratégie thérapeutique pour un patient atteint d'une maladie chronique dépend, non seulement de l'efficacité de la thérapeutique existante, mais aussi, en partie de sa volonté à contribuer à la prise en charge de sa maladie et de son aptitude à la contrôler.[205][102]

Les buts recherchés dans la prise en charge de ces patients sont : améliorer la qualité de vie, supprimer les symptômes, normaliser la fonction respiratoire, réduire et/ou éviter les effets indésirables du traitement associé.[88]

Les objectifs et guides modernes de la prise en charge de l'asthme insistent sur trois points fondamentaux : reconnaître, traiter et suivre l'asthmatique. Il s'agit d'une prise en charge progressive où la place de l'éducation et du suivi est primordiale[107]. Ce sont ces trois points qui guideront cette thèse :

- ❧ Dans une première partie, nous verrons quels sont les différents facteurs qui interviennent dans la maladie asthme. Nous verrons comment RECONNAITRE l'asthme.
- ❧ Puis, nous nous intéresserons aux différentes thérapeutiques existantes, autant en terme de pharmacologie qu'en terme de galénique. Quels sont les moyens pour TRAITER l'asthme ?
- ❧ Enfin, nous verrons comment, après le diagnostic et l'instauration d'un traitement, le malade doit être SUIVI afin de mettre toutes les chances de son côté pour maîtriser son asthme.

Reconnaître la maladie.

I/ Qu'est-ce que l'asthme ?

A.Définition.

Définir l'asthme fut longtemps la source de nombreuses discussions et de désaccords. Par manque de compréhension des mécanismes de la maladie et en l'absence de consensus général, de nombreuses définitions s'avéraient imprécises et non reconnues (American Thoracic Society ; O.M.S. ; Ciba Guest Symposium).

Ainsi, une des dernières définitions de l'asthme fut établie par un groupe de travail du NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute) et de l'O.M.S. (Organisation Mondiale de la Santé). Ce groupe était formé de 21 participants originaires de 17 pays. Son intérêt, hormis le fait qu'elle émane d'un consensus, est son aspect pratique car basée sur les conséquences fonctionnelles de l'inflammation bronchique (phénomène primordial dans la pathogénie de l'asthme).[88]

« L'asthme est un état inflammatoire chronique des bronches dans lequel de nombreuses cellules jouent un rôle, en particulier mastocytes, éosinophiles et lymphocytes T. Chez des individus prédisposés, cette inflammation provoque des épisodes récurrents de sifflements, essoufflement, oppression et toux, particulièrement au cours de la nuit ou à l'aube. Ces symptômes sont habituellement liés à une limitation diffuse mais variable du flux aérien qui est au-moins partiellement réversible soit spontanément, soit par action thérapeutique. Cette inflammation provoque aussi une augmentation de la réactivité bronchique vis-à-vis de stimuli variés. »

B. Physiopathologie.

Trois composantes sont toujours présentes dans la crise d'asthme mais avec des intensités variables [152] :

- Un trouble ventilatoire obstructif (TVO) dû à la contraction et à l'hypertrophie du muscle lisse bronchique sous la dépendance du système nerveux autonome. L'obstruction bronchique est mise en évidence par la mesure du volume expiratoire maximal par seconde VEMS et celle du débit expiratoire de pointe.
- Une inflammation constante de la muqueuse, qui voit la paroi se peupler de cellules monocytaires, de polynucléaires neutrophiles (PNN), de polynucléaires éosinophiles (PNE), particulièrement mobilisés lors de la crise d'asthme, libérant divers médiateurs de l'inflammation.[45]
- Une accumulation de sécrétions bronchiques, conséquence d'une hyperréactivité bronchique (HRB), due à une anomalie de réponse de récepteurs bronchiques qui, sous l'effet d'une stimulation à laquelle une bronche normale serait indifférente, entraîne une diminution importante du calibre bronchique.

Il faut bien comprendre le caractère artificiel de cette séparation car ces trois phénomènes sont étroitement liés : l'obstruction bronchique et l'hyperréactivité bronchique résultent en partie de l'inflammation.

1) Les origines du bronchospasme.

Il est possible que le muscle lisse bronchique de l'asthmatique soit plus contractile que celui du sujet normal mais les résultats des différents travaux de la littérature sont discordants. A côté d'une anomalie « intrinsèque » du muscle lisse, il faut se rappeler que sa contraction et sa relaxation sont sous la dépendance du système nerveux autonome ; les médiateurs de l'inflammation sont également en cause. Par ailleurs, il existe une hypertrophie du muscle lisse bronchique qui est responsable d'une augmentation d'épaisseur de la paroi, donc d'une part d'une réduction de calibre, d'autre part d'une augmentation de la réactivité bronchique.[91]

Les variations soudaines du tonus bronchique, spontanées ou induites par le traitement, ont fait soupçonner tout d'abord une anomalie du système nerveux autonome. Ce dernier est composé :

- du sympathique, bronchodilatateur, médié par l'adrénaline,
- du parasympathique, bronchoconstricteur médié par l'acétylcholine,
- et du système non adrénergique, non cholinergique (NANC), système complexe médié par des neuropeptides, capables d'induire alternativement bronchodilatation et bronchoconstriction, vasoconstriction et vasodilatation.

Si l'implication du système adrénergique semble controversée chez l'homme pour différentes raisons que nous allons étudier, les systèmes cholinergiques et NANC ont une intrication étroite avec l'inflammation bronchique.[45]

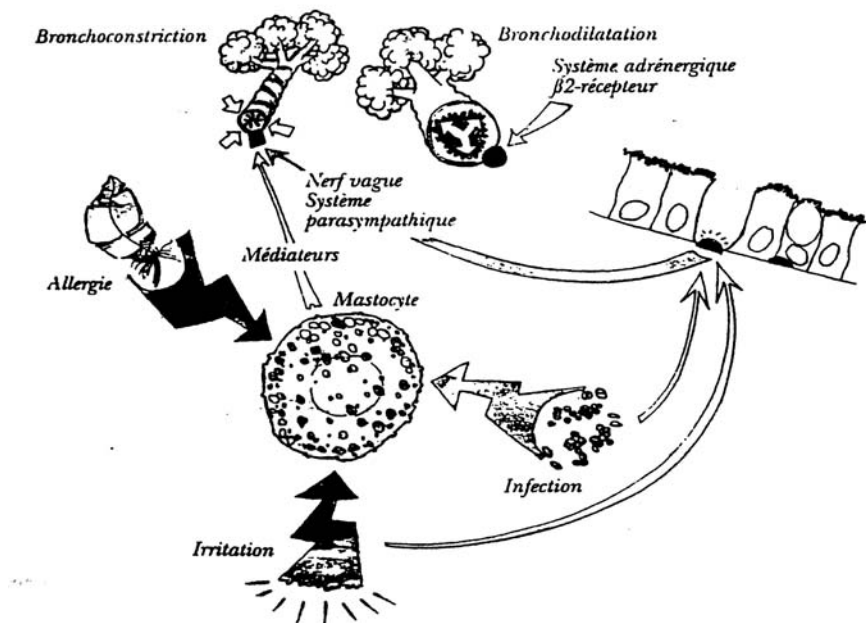


Figure 1 : Les origines du bronchospasme.

a). Le système adrénergique.[90]

- L'innervation sympathique.

Le système nerveux adrénergique est pauvrement représenté au niveau des voies aériennes, contrairement au système nerveux parasympathique. Cette innervation existe essentiellement au niveau des glandes sous-muqueuses et des vaisseaux artériels bronchiques.

- Les récepteurs adrénergiques.

Il existe deux types de récepteurs qui sont caractérisés par leur réponse à différentes molécules très proches de l'adrénaline et de la noradrénaline. Il s'agit des récepteurs α et surtout des récepteurs β -adrénergiques qui sont retrouvés sur un grand nombre de cellules pulmonaires : muscles lisses, cellules épithéliales, cellules glandulaires. In vitro, les β -agonistes sont de puissants bronchodilatateurs et stimulent la sécrétion de mucus. Ils inhibent la libération de médiateurs mastocytaires. Ils semblent moduler la neurotransmission cholinergique. Les β -récepteurs sont essentiellement de type β_2 . Les récepteurs β_1 se

retrouvent eux surtout au niveau cardiovasculaire (un troisième type de récepteurs adrénergiques est connu (les récepteurs β_3), mais il ne se trouve pas au niveau pulmonaire).

- Le blocage des récepteurs β -adrénergiques. [28]

L'efficacité des traitements β -adrénergiques et leur rapidité d'action ont conduit initialement à privilégier une anomalie du système adrénergique chez l'asthmatique. La théorie la mieux argumentée sur une anomalie du système sympathique est la théorie du blocage bêta de Szentivanyi reprise plus récemment par d'autres auteurs [132]. Une hypothèse intéressante attribue ce bêta-blocage, au moins partiellement, à des auto-anticorps anti-récepteurs bêta-adrénergiques qui empêcheraient l'équilibre entre système sympathique et parasympathique. Le doute sur cette anomalie existe toujours.

- Le rôle des récepteurs α -adrénergiques.

Le rôle des récepteurs α -adrénergiques n'est pas clairement défini. Il existe deux types de récepteurs, α_1 post-synaptiques et α_2 pré-synaptiques, régulés par les catécholamines circulantes. Leur activation entraîne, chez l'animal, une bronchoconstriction. Cependant, le phénomène est difficilement observable chez l'homme.

b). Le système cholinergique.[110]

Le système cholinergique, commandé par le parasympathique (nerf vague), joue un rôle prédominant dans la régulation du tonus bronchique chez l'homme normal.

Chez l'asthmatique, on a un hyperfonctionnement de ce système, ou hypertonie vagale de base, notamment en période nocturne. La bronchoconstriction réflexe liée à la stimulation des terminaisons nerveuses (« irritant receptors » et fibres C) situées dans la paroi bronchique est obtenue sous l'effet de stimuli cholinergiques divers : acétylcholine, métacholine, carbachol ou de médiateurs comme l'histamine, les prostaglandines, les bradykinines, les leucotriènes... L'accès des médiateurs est d'autant plus facilité que l'épithélium bronchique de l'asthmatique est altéré. Il existe donc une sensibilité accrue du muscle lisse bronchique ou HRB.

L'augmentation de la réponse cholinergique ne semble pas liée à une expression accrue des récepteurs muscariniques bronchiques, mais on pourrait expliquer des modifications de l'HRB non spécifique, après une infection virale comme la grippe, par le fait que le virus grippal avec la neuraminidase peut dégrader sélectivement le récepteur muscarinique M2 inhibiteur.[197]

Le système cholinergique joue ainsi un rôle important dans la physiopathologie de l'asthme. Les anticholinergiques, comme le bromure d'ipatropium (Atrovent®), font par conséquent partie du traitement de l'asthme.

c) Le système non adrénergique non cholinergique. [110]

Le système non adrénergique non cholinergique (NANC) est constitué de neurones afférents primaires non myélinisés (fibres C) dont on trouve les terminaisons dans l'épithélium, le muscle lisse, les glandes et les vaisseaux. Ces neurones afférents primaires suivent la voie vagale et font relais dans le noyau du tractus solitaire. Son existence fonctionnelle a été démontrée chez l'homme après stimulation in vivo, les systèmes adrénergiques et cholinergiques ayant été bloqués.[91] Ce système est insensible aux antagonistes cholinergiques et adrénergiques, d'où son nom.

C'est un troisième système nerveux de contrôle. Il comporte une double composante bronchodilatatrice et bronchoconstrictrice et module la production de mucus. Il fait intervenir plusieurs neurotransmetteurs appelés neuropeptides.[20]

- Le système NANC inhibiteur.

Le système NANC inhibiteur entraîne une relaxation de la fibre musculaire lisse bronchique. Il agit par l'intermédiaire du peptide vasointestinal (Vasoactive Intestinal Peptide : VIP) sensible aux enzymes protéolytiques et le monoxyde d'azote (NO). Le VIP a une action bronchodilatatrice. Les enzymes libérées par les cellules de l'inflammation dégradent ainsi le VIP et les peptides apparentés, facilitant la survenue du bronchospasme chez l'asthmatique. Cette dégradation favoriserait l'action des nerfs cholinergiques dans le sens d'une réponse bronchospastique exagérée. L'absence de VIP au niveau des terminaisons nerveuses bronchiques, observées chez certains asthmatiques, expliquerait la sévérité du spasme bronchique chez ces malades. Cependant, l'existence d'un système NANC fonctionnel a été montrée chez les sujets asthmatiques.

Le dosage plasmatique du VIP est possible. Au cours d'une attaque d'asthme, sa concentration plasmatique est significativement inférieure à celle mesurée chez des sujets sains. Après injection intraveineuse, il a un effet bronchodilatateur faible chez l'asthmatique. Ce paradoxe peut être expliqué par la difficulté d'accès de cette grosse molécule aux récepteurs, par la dégradation enzymatique rapide in situ et par la limitation des doses injectées liée aux effets cardio-vasculaires (vasodilatation).[91]

Le système NANC inhibiteur exercerait donc une modulation de l'effet cholinergique plutôt qu'un effet bronchodilatateur direct. [197]

- Le système NANC excitateur : les tachykinines.[28][119]

Le système NANC excitateur est capable de libérer des neuropeptides à action bronchoconstrictrice : les tachykinines, représentées par la substance P, les neurokinines A et B, le neuropeptide K et le neuropeptide gamma. Les effets biologiques des tachykinines résultent de la stimulation de récepteurs spécifiques, classés en récepteurs NK₁, NK₂ et NK₃ selon l'affinité des agonistes naturels. D'autres neuropeptides, comme le calcitonine gene related peptide (CGRP), le gastrin-releasing peptide (GRP) sont colocalisés avec les tachykinines dans les terminaisons des fibres sensibles C et libérés avec les tachykinines lors de l'activation de ces fibres. Leur rôle de neurotransmetteur du système NANCe reste à démontrer.

Chez l'animal et chez l'homme, des fibres immunoréactives pour la substance P et la NKA ont été mises en évidence autour des glandes sous-muqueuses, des vaisseaux bronchiques et dans l'épithélium des voies respiratoires. La densité de l'innervation est plus importante dans les bronches que dans la trachée.[142]

L'activité du système NANCe est modulée in vitro et in vivo par de très nombreux facteurs qui agissent sur la libération ou la dégradation des tachykinines. Il a été ainsi montré que le nédocromil sodique (anciennement commercialisé sous le nom de Tilade®), les diurétiques de l'anse (furosémide Lasilix®, bumétanide Burinex®, pirétanide Eurélix®), le rolipram (un inhibiteur de la phosphodiesterase de type IV, famille thérapeutique étudiée comme traitement futur possible) ainsi que la stimulation de nombreux récepteurs présynaptiques situés sur les terminaisons des fibres sensibles C diminuaient la libération des tachykinines. A l'inverse, elle est augmentée par des médiateurs libérés dans les voies aériennes lors des réactions inflammatoires, tels l'histamine, la bradykinine ou le facteur d'activation des plaquettes (PAF-acéther). Le niveau d'activité des enzymes intervenant dans la dégradation des tachykinines constitue un autre mode de régulation de l'activité du système

NANC dans les voies aériennes. La substance P et la NKA sont dégradées dans les voies aériennes principalement par deux enzymes : l'enzyme de conversion de l'angiotensine, localisée à l'endothélium vasculaire et l'endopeptidase neutre (EPN) ou enképhalinase. L'EPN a une distribution ubiquitaire dans les voies aériennes avec une concentration élevée dans l'épithélium. Le niveau d'activité de l'EPN est un facteur déterminant dans la modulation des effets des tachykinines. Chez l'animal une diminution de son activité, provoquée par l'administration d'un inhibiteur enzymatique, le phosphoramidon, ou par des infections virales ou l'exposition à des toxiques, comme l'ozone ou la fumée de cigarettes, est associée à une augmentation des effets des tachykinines.[118]

P.BARNES a énoncé que l'asthme était la conséquence d'un réflexe d'axone. Selon lui, après l'excitation des terminaisons nerveuses sensibles situées dans l'épithélium bronchique et mises à nu par les lésions épithéliales fréquemment observées sur les bronches des asthmatiques, les fibres NANC sont capables de répondre par une bronchoconstriction cholinergique réflexe aux stimulations des prostaglandines et de la bradykinine. Par ailleurs, par conduction antidromique, la substance P est libérée. Ce neuropeptide pourrait accroître les effets des autres médiateurs (inflammatoire ou neurogène) ayant une activité bronchoconstrictrice. [20] Il y aurait une augmentation de sensibilité des muscles lisses bronchiques aux neuropeptides bronchoconstricteurs.

Les tachykinines sont capables d'activer directement certaines cellules, en particulier le mastocyte. Elles favoriseraient ainsi la réaction inflammatoire : on parle d'inflammation neurogène.

La neurokinine A entraîne in vitro une contraction de la bronche humaine plus puissante que la substance P et stimule la sécrétion des cellules à mucus (goblet cells).

2) *L'inflammation.*[91]

Au cours de la dernière décennie, l'inflammation est devenue l'élément majeur pour expliquer la pathogénie de l'asthme. L'inflammation bronchique est déclenchée par des stimuli (appelés aussi irritants). Les plus connus sont les allergènes.

a) La muqueuse bronchique, siège d'une réaction
inflammatoire locale.

C'est à partir de documents anatomopathologiques issus de malades décédés d'état de mal asthmatique que le rôle de l'inflammation dans l'asthme a pu être démontré. On a observé que la muqueuse et la sous-muqueuse étaient le siège d'un infiltrat cellulaire massif. L'épithélium était desquamé, parfois totalement abrasé avec présence de bouchons muqueux obstruant les bronchioles périphériques. Chez des asthmatiques plus légers, on a confirmé ces altérations de la muqueuse respiratoire avec perte de la ciliature bronchique, destruction irrégulière de la couche épithéliale et apparent épaississement de la couche basale lié à un dépôt de collagène de type I et III dans la zone sous-épithéliale [79], tandis que le chorion de la sous-muqueuse est envahi par un infiltrat cellulaire massif riche en éosinophiles et en lymphocytes activés. La réponse inflammatoire au cours de l'asthme trouve donc une explication rationnelle dans les sécrétions par les lymphocytes T et par les mastocytes d'un ensemble de cytokines. Celles-ci orientent notamment la croissance, la maturation des éosinophiles et favorisent la conversion des lymphocytes B vers l'expression des immunoglobulines E (IgE) (impliquées dans les réactions allergiques) au lieu des IgM[103]. La fibrose sous-épithéliale traduit l'activation des myofibroblastes dans la sous-muqueuse et représente un phénomène naturel de réparation et de défense de la muqueuse face aux agents d'agression de l'air.[62]

Ces stigmates inflammatoires sont observés très tôt, y compris chez les patients asymptomatiques. Ils ne se limitent pas à la muqueuse bronchique, mais sont aussi retrouvés au niveau de la lumière des voies aériennes. Ceci est objectivé par l'étude des liquides de lavages bronchoalvéolaires (LBA).[148]

Enfin, la réaction inflammatoire a un profil anatomopathologique similaire pour les asthmes allergiques (asthmes extrinsèques, ayant servi au départ à la description pathogénésique de l'asthme) et les asthmes non allergiques (asthmes intrinsèques).[194]

La figure 2 indique l'histopathologie d'une bronche asthmatique par rapport à celle d'une bronche normale.[31]

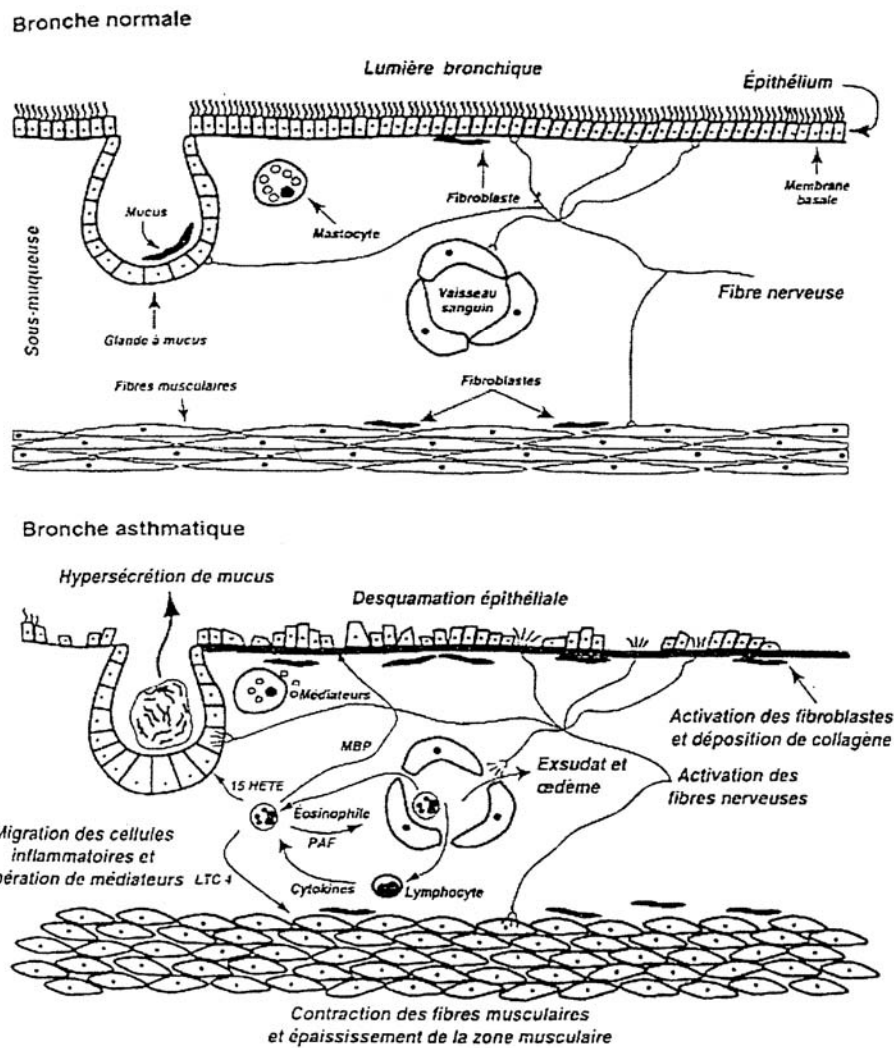


Figure 2 : Histopathologie de l'asthme. [31]

b). Les cellules de l'inflammation.[120]

Avant d'en envisager successivement la place et le rôle précis, il est important de noter que certaines de ces cellules, tels les macrophages alvéolaires, les mastocytes et les cellules épithéliales sont initialement présentes dans la paroi bronchique alors que d'autres comme les lymphocytes T viendront en grande majorité du sang circulant grâce à l'action

conjuguée de facteurs chimiotactiques et de molécules d'adhésion plus récemment individualisées.[157]

➤ Les mastocytes

Les mastocytes sont les cellules « starter » à l'origine de la réaction bronchique allergique. Ils sont présents le long du tractus respiratoire, mais ils prédominent dans la sous-muqueuse bronchique, sous la membrane basale de l'épithélium bronchique et à proximité des structures vasculaires et des glandes de la sous-muqueuse. Ils se retrouvent aussi au niveau des septa intra-alvéolaires, ainsi que dans la lumière des voies aériennes.

Ils ont pour caractère principal de posséder à leur surface des récepteurs pour les IgE qui leur permettent de libérer au contact de l'allergène inhalé leurs médiateurs préformés (contenus dans les granules) et néoformés (PAF-acéther...).[90]

Ils ne sont pas seulement les cellules « starter » de la réaction immédiate, leur dégranulation va également contribuer à l'installation du processus inflammatoire qui va caractériser la réponse retardée grâce à la libération des facteurs chimiotactiques [91]. En effet, après activation par l'allergène, les mastocytes libèrent des médiateurs préformés (contenus dans les granules) et néoformés (libérés après activation de la phospholipase A2 : prostaglandines, PAF-acéther et leucotriènes), comme le mentionne le tableau 1.

MEDIATEURS PREFORMES (dans le granule mastocytaire)	MEDIATEURS NEOFORMES (par activation membranaire)
• Histamine • Tryptase • Facteur chemo-attractant eosinophile : ECF-A • Facteur chemo-attractant neutrophile : NCF (haut poids moléculaire) • Glycosidases • certaines cytokines (TNFα, IL3, IL5...) • Protéoglycanes	• Prostaglandines (PGD2) • Leucotriènes (LTB4 et leucotriènes cystéinés LTC4, D4 et E4) • Platelet activating factor : PAF-acéther

Tableau 1 : Médiateurs d'origine mastocytaire. [197]

Certains médiateurs comme l'histamine, la prostaglandine D2 (PGD2), le PAF-acéther exercent un effet bronchoconstricteur direct (Cysteinyl LTs...) et sont capables d'augmenter la perméabilité vasculaire ainsi que la production de mucus. D'autres interviennent dans la réaction inflammatoire par leur action vasorégulatrice ou par leur pouvoir chémo-attracteur vis-à-vis d'autres cellules.

Dans les heures qui suivent la réaction immédiate, des cellules affluent dans la muqueuse bronchique (éosinophiles, lymphocytes activés...). Elles libèrent à leur tour d'autres médiateurs et cytokines responsables de l'inflammation de la muqueuse, de l'œdème et du développement de la réaction retardée, comme le montre le schéma suivant.

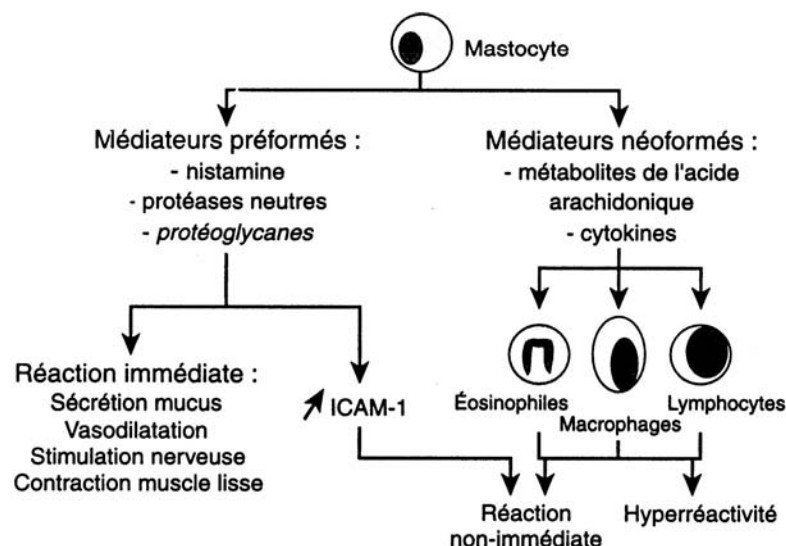


Figure 3 : Rôle des mastocytes.[91]

➤ Les polynucléaires éosinophiles.

Les polynucléaires éosinophiles font également partie des clés de l'inflammation. Leur présence quasi-constante et leur riche équipement en médiateurs sont tenus pour responsables de la majorité des lésions observées, que l'asthme ait une composante allergique ou non. L'action cytotoxique des protéines basiques stockées à l'intérieur des granules [protéine basique majeure (Major Basic Protein MBP), protéine cationique éosinophilique

(eosinophil cationic protein ECP), neurotoxine dérivée des éosinophiles (eosinophil cationic derived neurotoxin : EDN)] envers l'épithélium (lésions des cellules du revêtement bronchique et alvéolaire) et les effets bronchoconstricteurs de leurs médiateurs : facteur activateur des plaquettes (platelet activating factor PAF) et leucotriènes C4 (LTC4) contribuent à l'activité pro-inflammatoire de cette cellule. Cette caractéristique est à l'origine d'une autre définition de l'asthme comme étant une bronchite desquamative à éosinophiles.[89][198]

On sait que l'inhalation de leucotriènes provoque une bronchoconstriction dose-dépendante et que ces substances sont jusqu'à 1000 fois plus puissantes que l'histamine.[100][172]

Les éosinophiles ont aussi la capacité d'être activés spécifiquement. Ils possèdent un récepteur de faible affinité pour les IgE (FcRII) susceptible, après fixation de l'IgE spécifique, d'interagir directement avec l'allergène correspondant.

Les éosinophiles ne sont en général pas retrouvés chez le sujet normal. Ils sont par contre nombreux chez le patient asthmatique [32][129]. Cette augmentation du nombre des éosinophiles peut être due à un afflux de cellules sanguines et/ou à une augmentation de leur survie. Le granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) a les propriétés d'attirer, d'activer et de prolonger la survie des éosinophiles. Il est davantage synthétisé dans la muqueuse des sujets asthmatiques. Son expression est corrélée au nombre d'éosinophiles.[91]

➤ Les macrophages alvéolaires.

A l'état normal, les macrophages tapissent la surface épithéliale et alvéolaire. Chez l'asthmatique, recrutés à partir de monocytes sanguins, ils sont présents dans la muqueuse bronchique [92][196]. Ils possèdent la faculté de libérer, soit après un stimulus IgE dépendant, soit après une activation non spécifique, des enzymes susceptibles de provoquer d'importantes destructions cellulaires et des médiateurs, eux aussi impliqués dans la réaction inflammatoire locale : PAF, LTB4, thromboxane A2, cytokines comme le TNF α , l'IL6...

Les macrophages interviennent aussi comme cellules présentatrices d'antigènes.

Ils s'expriment lors de la phase retardée : 6 à 18 heures après exposition, ils secrètent des quantités importantes de TNF α , IL6, leucotriènes...

➤ Les polynucléaires neutrophiles

Le rôle des polynucléaires neutrophiles (PNN) chez l'homme est controversé. Les études de microscopie électronique et immuno-histochimiques ont permis de mettre en évidence leur présence dans le liquide de LBA peu de temps après une provocation allergénique, mais on ignore quel est leur rôle dans la pathogénie de l'inflammation chronique et de l'HRB. Il est prouvé que les PNN sont recrutés entre 2 et 4 heures après la provocation allergénique, tandis que l'infiltration éosinophilique intervient 8 à 24 heures après l'exposition.

De même, l'infiltration des voies aériennes par les PNN, observée sur des patients décédés d'asthme aigu grave, serait l'un des éléments essentiels de la pathogénèse.[120]

Les PNN sont susceptibles de provoquer des lésions tissulaires en libérant des enzymes toxiques, des cytokines, des radicaux de l'oxygène. Ils secrètent également le facteur relarguant de l'histamine (histamine-releasing factor), qui active les mastocytes et les basophiles, leur faisant libérer davantage de médiateurs.

La portée clinique de ces effets potentiels des PNN dans l'asthme reste à l'heure actuelle obscure et fait l'objet de nombreuses recherches puisqu'il semblerait que certains individus présentent un asthme non caractérisé par les éosinophiles mais bien plutôt par les neutrophiles d'où peut-être une mauvaise réponse aux traitements par les anti-leucotriènes et les corticoïdes inhalés chez ces cas précis.[167]

➤ Les lymphocytes T et la modulation de la réaction inflammatoire bronchique.

De nouvelles théories sont avancées en faveur d'un dérèglement immunitaire concernant les lymphocytes Th1 et Th2. Les lymphocytes Th1, stimulés par les infections, se tournent vers l'immunité cellulaire et le rejet des agresseurs. Les lymphocytes Th2, eux, orientent la réponse immunitaire vers une réaction de type IgE comme l'eczéma par exemple. A la naissance, le système immunitaire du nourrisson est composé principalement de Th2 (ces cytokines inhibent la production de cytokines maternelles, délétères pour la grossesse puisqu'elles peuvent attaquer le trophoblaste). La capacité de produire des réponses de type cellulaire ne s'acquérant qu'autour de la naissance (le « switch »), vraisemblablement sous l'influence de l'environnement antigénique du sujet. Chez un sujet atopique, le système immunitaire maintient une orientation Th2 quelque soit les stimuli rencontrés. La conséquence de cette orientation Th2 est un contrôle inadéquat de la réponse aux allergènes et donc une synthèse anormalement élevée d'immunoglobulines de type E.[106]

Outre leur implication avec leurs médiateurs solubles dans le contrôle de la production d'IgE, leur dysrégulation chez l'atopique, les LT peuvent aussi intervenir dans la réaction inflammatoire locale. Il a été démontré chez le cobaye qu'il y a, au cours de la réaction tardive, accumulation de LT dans la muqueuse bronchique [197][50]. Il s'agit proportionnellement plus de lymphocytes T auxiliaires (helpers, lymphocytes T CD4+) .

Les lymphocytes sécrètent, eux aussi, des cytokines : molécules de la communication intracellulaire comme IL3, IL4, IL5, IL6... secrétées par les lymphocytes Th2.[120]

La présence de tous ces médiateurs participe à l'amplification de la réponse inflammatoire en agissant sur les autres acteurs cellulaires locaux : les cellules épithéliales, les fibroblastes, les cellules du muscle lisse et les cellules endothéliales (ICAM-1, ECAM-1, VCAM-1,...) favorisant ainsi la margination des neutrophiles, des éosinophiles, des lymphocytes et aussi des basophiles[57][72].

Une description analytique de l'implication des différents médiateurs trouvés dans l'asthme est résumée dans le tableau 2.

HISTAMINE

Propriétés : • chémotactique sur les polynucléaires éosinophiles (avec activation : augmentation du C3b) • contracte les cellules musculaires lisses bronchiques • augmente la perméabilité vasculaire des voies aériennes et la sécrétion de mucus	Origine cellulaire : • formée et stockée dans les mastocytes et les basophiles • libérée par des mécanismes immunoallergiques (IgE-dépendants), physiques (froid, soleil, pression, chaleur...) et pharmacologiques	Rôle dans l'asthme démontré par : • ses propriétés et sa libération par des mécanismes IgE-dépendants • son taux augmenté chez l'asthmatique (dans le sang et le LBA) • l'utilisation clinique des antihistaminiques : pas d'efficacité majeure de ces produits (mais études actuelles dans des asthmes modérés seulement)
--	---	---

PROSTAGLANDINES

Les Prostaglandines sont les produits de la cyclo-oxygénase

Propriétés : • bronchoconstrictrices : PGD2 et son métabolite, PGF2α, TXB2 • bronchodilatatrices et immunorégulatrices : PGE2 • augmentation de la perméabilité vasculaire : PGD2 (30 fois > Histamine) • augmentation de l'HRB non spécifique : PGD2	Origine cellulaire : • PGF2α : macrophages alvéolaires, polynucléaires éosinophiles et cellules épithéliales bronchiques • PGD2 : mastocytes et macrophages alvéolaires	Rôle dans l'asthme suggéré par : • leurs propriétés (effets < 30 min) et leur libération IgE-dépendante • leur taux augmenté dans le LBA (études contradictoires) • l'utilisation clinique des anticyclo-oxygénases (peu utiles : d'où le rôle mineur donné actuellement aux PG)
--	---	--

LEUCOTRIENES

Les Leucotriènes sont les produits de la lipoxygénase (LO)

Propriétés : • bronchoconstricteurs : LTC4-D4-E4 • augmentation de la perméabilité vasculaire : LTC4-D4-E4 • augmentation de la synthèse de PAF • chémotactiques pour les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles : LTB4 • mucosécréteurs • augmentation de l'HRB non spécifique chez l'asthmatique : LTE4	Origine cellulaire : • LTB4 : macrophages alvéolaires et polynucléaires neutrophiles • LTC4 : mastocytes, macrophages alvéolaires, polynucléaires éosinophiles et cellules épithéliales	Rôle dans l'asthme démontré par : • leurs propriétés et les études chez l'animal • leur taux augmenté dans le LBA • l'efficacité pharmacologique et clinique des anti-5LO et inhibiteur de la FLAP (5LO activating protein)
--	---	--

PLATELET ACTIVATING FACTOR (PAF) Le PAF est un produit de la phospholipase A2		
Propriétés : • induit des altérations dans l'architecture pulmonaire avec hyperplasie musculaire lisse et infiltrat inflammatoire mixte (mastocytes et éosinophiles) chez l'animal et en administration prolongée • augmente la perméabilité vasculaire (10 000 fois > Histamine) • active et chimotactique sur les plaquettes, les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles (libération de LTC₄, d'anion superoxyde et de MBP) • augmente l'expression du FcεRII des monocytes et des lymphocytes B • induit une bronchoconstriction chez le sujet normal • capable de déclencher une HRB non spécifique chez l'homme sain (controversé)	Origine cellulaire : • basophiles, mastocytes, macrophages alvéolaires, polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, plaquettes et cellules endothéliales • mais pas les cellules épithéliales et les lymphocytes	Rôle dans l'asthme suggéré par : • leurs propriétés et les études chez l'animal • leur taux augmenté dans le LBA • l'utilisation clinique des anti-PAF (en cours, avec une efficacité semblant faible)

CYTOKINES	
Propriétés principales : • IL4 : lymphocyte B (IgE) et T (stimule Th2 et inhibe Th1), monomacrophages (DR, CD 23), mastocytes et basophiles (prolifération), éosinophiles (prolifération), neutrophiles (activation), fibroblastes (prolifération) • IL5 : lymphocytes B (prolifération, IgE et A) et T (différenciation en T cytotoxiques), éosinophiles (prolifération, différenciation, adhésion, survie) et mastocytes et basophiles (histaminolibération) • GM-CSF : mastocytes et basophiles (histaminolibération et chimotactique), éosinophiles, neutrophiles • IL1 : mastocytes et basophiles (histaminolibération), lymphocytes T (comitogène) • IL3 : mastocytes et basophiles (histaminolibération et chimotactique), éosinophiles, neutrophiles, macrophages • IL6 : lymphocytes B (prolifération, différenciation, synthèse des IgE) • IL8 : neutrophiles (chimotactisme, activation) • IFNγ : lymphocytes B (IgE) et T (stimule Th1 et inhibe Th2), monomacrophages (DR), plaquettes • TNFα : polynucléaires et monocytes (activation), cellules endothéliales (activation), fibroblastes (prolifération), cellules épithéliales (activation)	Rôle dans l'asthme démontré par : • leurs propriétés • leur taux augmenté dans le sang et le LBA (GM-CSF, IL1, IL4...) • leur expression accrue (ARN_m) dans les biopsies bronchiques (IL4, IL5...) • l'utilisation clinique des cytokines et des anticytokines est envisagée

NEUROMEDIATEURS	
Propriétés : • bronchoconstricteurs, mucosécréteurs et augmentent la perméabilité vasculaire : système excitateur (cholinergique, α-adrénergique et NANC excitateur : substance P, Calcitonine, Gene-related-peptide, Neurokinine A, Gastrin-releasing-peptide) • bronchodilatateurs : système inhibiteur (adrénergique et NANC inhibiteur : VIP, Peptide-Histidine-Methionine)	Rôle dans l'asthme suggéré par : • leurs propriétés • leur mise en jeu théorique facilitée par l'abrasion épithéliale (réflexe d'axone) • l'activité protéasique des cellules inflammatoires (dégradation du VIP) • leur présence dans le sang et les biopsies (diminution duVIP, augmentation de la substance P...) • cependant leur rôle physiologique reste obscure (multiplicité, récepteurs cellulaires peu connus), et il n'existe pas d'agonistes ni d'antagonistes testés in vivo

LES MEDIEURS CYTOTOXIQUES	
Origine : • les protéines granulaires des éosinophiles : Major Basic Protein (MBP), Eosinophil Cationic Protein (ECP), Eosinophilic Peroxydase (EPO), Eosinophil Derided Neurotoxin (EDN) • les radicaux libres de l'oxygène (RLO) : peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), anion superoxyde (O_2^-), radical hydroxyl ($OH^{\cdot}$) et singulet de l'oxygène (1O_2). Origine endogène (toutes les cellules) et exogène	Rôle dans l'asthme démontré surtout pour certaines protéines éosinophiliques par : • leurs propriétés : ciliotoxique, destruction cellulaire • leur mise en évidence dans le sang, expectoration et biopsies bronchiques (MBP, ECP) et la libération accrue de RLO par les macrophages alvéolaires des asthmatiques

LES AUTRES MEDIEURS	
Les Endothélines : • Origine : cellules épithéliales et endothéliales surtout • Propriétés : bronchoconstrictrices • Rôle dans l'asthme : par leurs propriétés et leur expression accrue dans les biopsies bronchiques	Le Monoxyde d'azote (NO) : • Origine : ubiquitaire • Propriétés : cytotoxique, vasodilatatrice et bronchodilatatrice • Rôle dans l'asthme : par ses propriétés, son taux élevé dans l'air exhalé des asthmatiques et la présence d'une activité NO synthase accrue dans les biopsies bronchiques

Tableau 2 : Description analytique des médiateurs.[91]

c). Les conséquences de l'inflammation.[84]

L'inflammation est à l'origine de plusieurs phénomènes : une desquamation épithéliale et un œdème. De même, comme dans tout processus inflammatoire, il existe des phénomènes de réparation : la fibrose sous-épithéliale et l'hyperplasie glandulaire peuvent être considérées comme des stigmates de régénération muqueuse.

▪ **Une desquamation épithéliale.**

L'atteinte épithéliale est quasi-constante par une fragilité des cellules ciliées et caliciformes qui, en se détachant, entraînent ainsi une mise à nu de la membrane basale sous l'effet de l'œdème sous-muqueux et des substances libérées par les différentes cellules vues précédemment. Il existe une corrélation entre la desquamation épithéliale et l'importance de l'HRB. Ces lésions sont présentes en dehors des crises, même chez l'asthmatique peu symptomatique, d'où l'importance d'un traitement de fond.

▪ **Une fibrose sous-épithéliale.**

Il existe un pseudo-épaississement de la membrane basale et de la muqueuse bronchique pratiquement constant chez l'asthmatique mais non spécifique. Celui-ci est dû à l'accumulation de protéines, de fibres de collagène et de myofibroblastes. La paroi bronchique étant épaissie, le calibre endoluminal se rétrécit, contribuant ainsi à la desquamation épithéliale et à la formation de bouchons muqueux. On a donc une hypertrophie des muscles lisses et un remaniement anatomique des voies aériennes.

▪ **Une hypercrinie.**

Le nombre de cellules caliciformes est augmenté probablement en rapport avec la réparation épithéliale. Ce phénomène participe à l'hypersécrétion. L'augmentation de la production de mucus résulte de l'action des leucotriènes sur les cellules à mucus. Le mucus en excès dépasse la capacité des cellules épithéliales à éliminer le mucus lui-même, les protéines sériques et les débris cellulaires. Le lavage broncho-alvéolaire peut ramener de véritables bouchons muqueux constitués de mucus, d'un exsudat protéique et d'un infiltrat cellulaire fait de polynucléaires et de cellules ciliées desquamées. [91]

▪ **Un œdème.**

L'œdème a une origine vasculaire. Il résulte d'une augmentation de la perméabilité des capillaires sous-muqueux, associée à la libération des leucotriènes et au recrutement des éosinophiles.[103]

Lorsque l'inflammation perdure, un remodelage bronchique est donc possible, aboutissant à la longue à une véritable insuffisance respiratoire obstructive chronique peu réversible.

L'inflammation contribue par conséquent de façon essentielle, non seulement à l'obstruction bronchique provoquée par l'association d'un spasme du muscle lisse, d'une hyperhémie, d'un œdème de la muqueuse et d'une hypersécrétion bronchique, mais aussi à l'HRB non spécifique et au vieillissement bronchique prématuré. Ce vieillissement bronchique se traduit par un handicap respiratoire progressif dont le retentissement fonctionnel est un déclin accéléré du volume expiratoire maximum par seconde VEMS20.

La figure 4 présente l'aspect d'une bronche d'un individu normal, par rapport à celle d'un asthmatique.

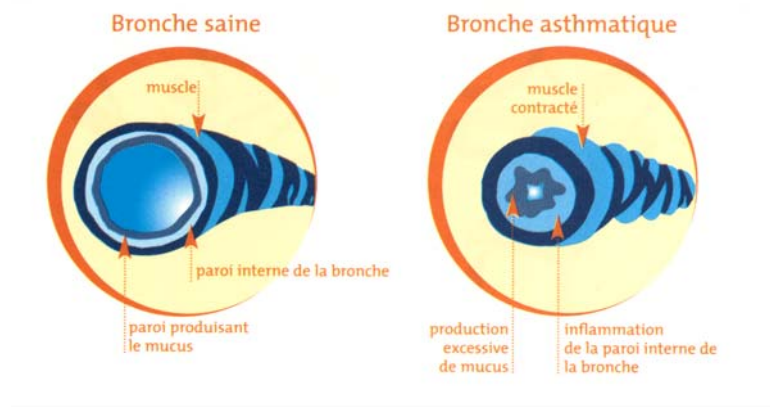


Figure 4 : Comparaison d'une bronche asthmatique à une bronche saine.[1]

3) L'hyperréactivité bronchique.

L'hyperréactivité bronchique (HRB) est la traduction française de « bronchial hyperresponsiveness » qui englobe les notions de réactivité et de sensibilité bronchique.[91] C'est le troisième phénomène concourant à l'obstruction bronchique. Elle peut être définie comme l'aptitude qu'ont les bronches à réagir anormalement, par une obstruction, à des stimuli physiques (froid, exercice), chimiques ou pharmacologiques tels que l'acétylcholine, l'histamine entraînant ainsi une accumulation de mucus. Cette sensibilité exagérée n'est pas spécifique de l'asthme (notamment dans la rhinite allergique, la mucoviscidose et transitoirement au cours d'infections virales respiratoires), mais la quasi-totalité des asthmatiques ont une HRB(98 p.100)[28]. Cette dernière persiste longtemps et n'est guère réversible, que ce soit par traitement ou spontanément. Elle peut être attribuée à un renforcement des voies nerveuses ou à un remaniement de la paroi bronchique par modifications structurelles ou fonctionnelles des cellules bronchiques résidentes.[33]

L' H.R.B. est l'instigatrice de la réaction bronchique et donc de la réaction inflammatoire. S'installe alors un véritable cercle vicieux. En effet, les lésions inflammatoires engendrées (desquamation épithéliale), en facilitant l'atteinte des cellules effectrices et des terminaisons nerveuses afférentes par les stimuli de l'air inspiré, augmentent l'hyperréactivité bronchique. Cela conduit à une aggravation de la maladie asthmatique.

4) Facteur tissulaire héréditaire.

En dépit des progrès considérables que l'analyse des mécanismes inflammatoires de l'asthme a rendu possible, il persiste un facteur tissulaire héréditaire encore indéterminé dont le rôle primordial ressort des constatations faites après transplantations pulmonaires. Les receveurs non asthmatiques d'un poumon d'asthmatique deviennent asthmatiques après succès de la greffe. Les receveurs asthmatiques d'un poumon d'un donneur non asthmatique n'ont pas d'asthme trois ans après la transplantation [51]. Ceci reviendrait à dire que les cellules immunes du donneur peuvent continuer à produire des anticorps après la transplantation sans s'occuper de l'immunité systémique du receveur.

L'asthme est une pathologie dont les principales caractéristiques sont la chronicité, la variabilité et la réversibilité. Si la connaissance de la physiopathologie est indispensable pour bien appréhender la maladie, la connaissance des facteurs pouvant déclencher les symptômes est essentielle pour une prévention des rechutes et de l'évolution vers une insuffisance respiratoire chronique.

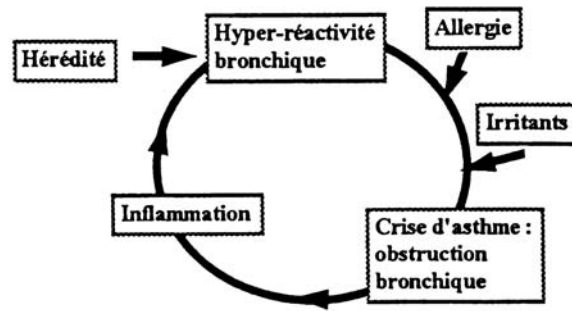


Figure 5 : Asthme : mécanismes.[37]

C. Epidémiologie.

1) L'asthme : véritable problème de santé publique.

L'asthme concerne 3,5 millions de personnes en France. La prévalence annuelle de l'asthme est de 5 à 7 % chez l'adulte, de 10 à 15% chez les jeunes adultes (20 à 24 ans) et les adolescents de 13 – 14 ans. La prévalence de l'asthme augmente : elle était de 2 à 3% il y a 15 ans, contre 5 à 7% actuellement. La fréquence de l'asthme a doublé en l'espace de 10 ans.[10]

Le nombre de décès par asthme est voisin de 2000 par an en France, il reste stable depuis 1988 [2], mais il a augmenté de 36% entre 1980 et 1990[156]. L'augmentation de la prévalence de l'asthme ne peut expliquer à elle seule l'augmentation de la mortalité. Une augmentation de la sévérité semble être en cause. La majorité de ces morts par asthme est cependant évitable. Plus de 600 décès par asthme surviennent chez les adolescents et des adultes jeunes[10]. Les facteurs de risque à cette mortalité sont [91] :

- les antécédents d'asthme aigu grave durant l'année précédant le décès (avec ou sans hospitalisation ou ventilation mécanique)(ces patients sont maintenant dans certaines régions notées sur une liste « à risque »[156]) ;
- une mauvaise estimation de la gravité de la crise (d'où les recommandations d'utilisation des débit-mètres de pointe) ;
- un traitement insuffisant (notamment un mauvais diagnostic de la sévérité de l'asthme, l'inobservance du traitement, une mauvaise éducation) ;
- les désordres psychosociaux (alcoolisme, dépression, troubles de la personnalité, chômage récent, consommation de psychotropes).

La mortalité survient essentiellement en milieu extra-hospitalier ou non spécialisé.

Plusieurs études récentes sur la population générale permettent de situer la fraction des asthmes attribuables à des étiologies professionnelles entre 5 et 10%. Sur la base de cette évaluation, sachant que l'incidence annuelle de l'asthme dans la population adulte est comprise entre 1 et 2 pour mille, on estime entre 1250 et 5000 le nombre de nouveaux cas d'asthme professionnel chaque année en France [156]. De plus, il existe une importante sous-déclaration des cas reconnus en maladie professionnelle.

2) L'asthme : une maladie qui coûte cher.

Le coût pour la société peut se diviser en coûts directs et indirects. Les coûts directs comprennent les hospitalisations, les traitements en salle d'urgence, les consultations médicales, les frais de laboratoires, les médicaments et les autres thérapeutiques. Les coûts indirects résultent des pertes financières non médicales dues à la maladie : absentéisme scolaire et professionnel, invalidité et décès. On estime que 5 millions de journées de travail sont perdues par an en France en raison de l'asthme, celui-ci est également responsable de 25% de l'absentéisme scolaire[91]. Les coûts liés aux asthmes sévères (en rapport principalement avec les traitements en salle d'urgence et les hospitalisations) comptent pour plus de la moitié des coûts. Un traitement adapté de l'asthmatique (surtout lorsqu'il est sévère) et une information de la population devraient donc réduire le coût de moitié [91]

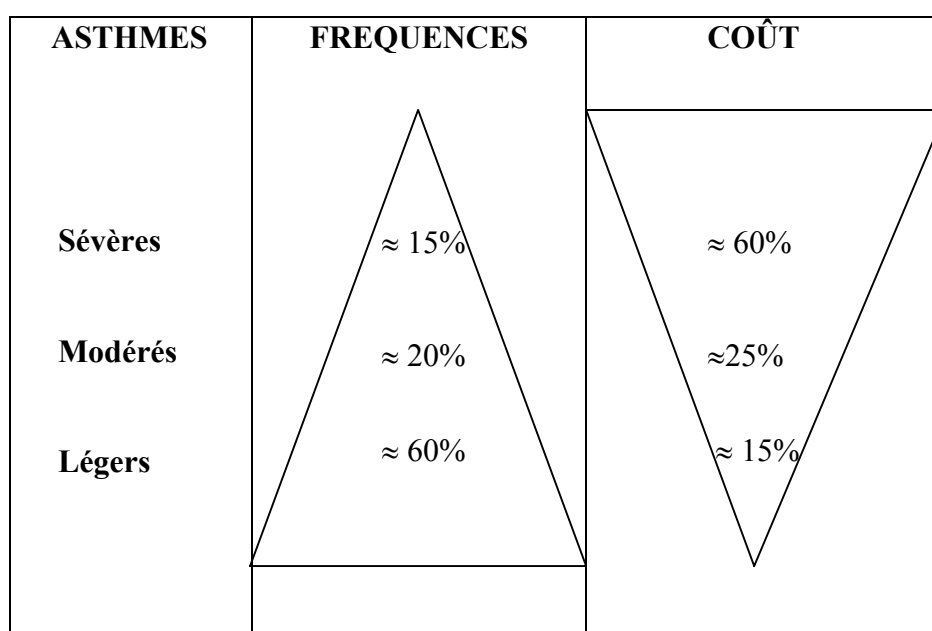
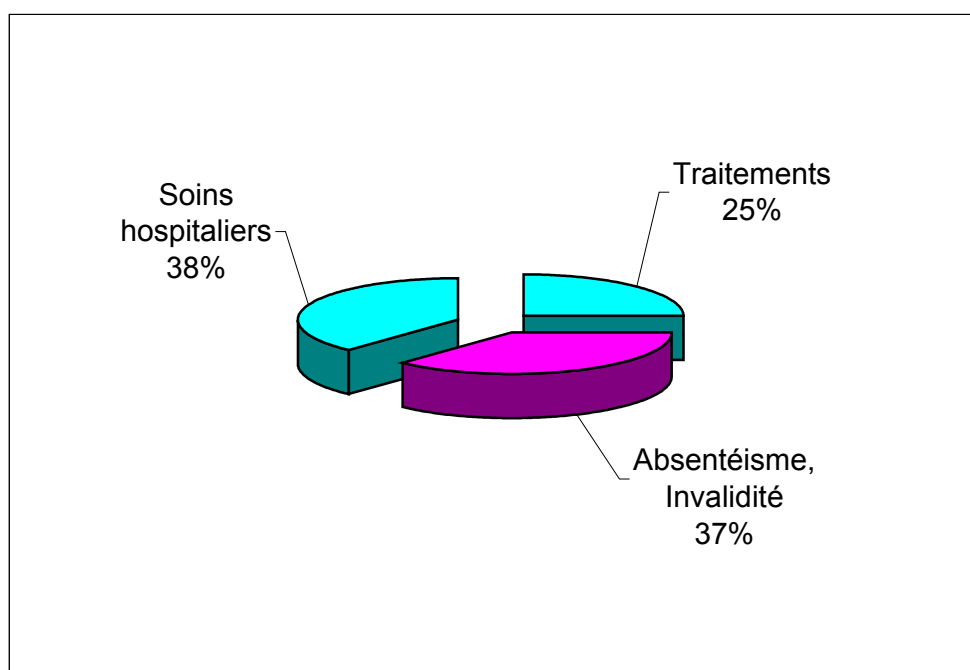


Figure 6 : Répartition des coûts dans l'asthme.[91]

Le montant total des dépenses médicales et sociales de l'asthme était évalué à 7 milliards de francs (1,1 milliard d'Euros) en 1994. En 2001, ces dépenses étaient estimées à 1,5 milliard d'Euros. Selon l'étude publiée en 1994 dans la revue « Echanges Santé-Social », ces dépenses peuvent être schématisées de la manière suivante :



Coûts directs.

Coûts indirects.

Figure 7 : Origine des coûts.[156]

Au niveau des hospitalisations pour asthme, peu de données sont disponibles. Cependant, d'après l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), le nombre de malades hospitalisés pour asthme entre 1981 et 1996 est en constante augmentation. L'augmentation des hospitalisations concerne les tranches d'âge 0-9 ans et 10-19 ans. Pour la tranche d'âge 20-69 ans et chez les plus de 70 ans, la tendance est stable.[2]

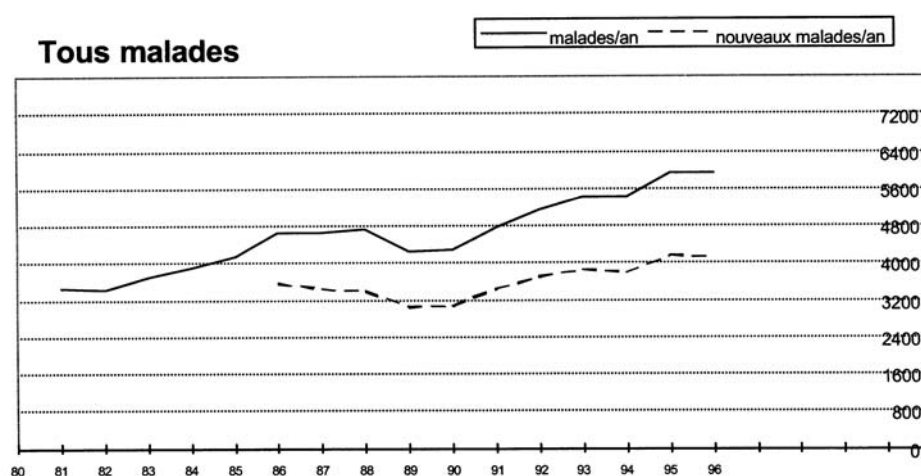


Figure 8 : Evolution des hospitalisations pour asthme en Ile de France.[2]

3) L'asthme : le paradoxe.

La répartition par stade est la suivante en Europe (sur la base de la fréquence des symptômes)[138] :

- asthme persistant sévère : 15,1%
- asthme persistant modéré : 12,9%
- asthme persistant léger : 17,9%
- asthme intermittent : 54,1%.

Malgré des connaissances de plus en plus précises concernant les mécanismes de la maladie, et l'existence de recommandations et d'objectifs thérapeutiques à atteindre, malgré l'existence de traitements performants et disponibles, l'asthme reste insuffisamment contrôlé

aujourd'hui. Cette réalité mise en évidence par l'étude AIRE en 1999 est valable quel que soit le pays européen considéré et quel que soit le degré de sévérité de la maladie [138]. (Asthme Impressions et Réalité en Europe est l'enquête la plus vaste et la plus complète jamais effectuée auprès de patients et d'enfants asthmatiques européens (2803 patients ou parents interrogés). L'un des objectifs essentiels de cette enquête était de mieux comprendre le vécu des patients adultes et des enfants asthmatiques européens.)

- 46% des patients évalués avaient des symptômes diurnes et 30% des perturbations du sommeil en rapport avec leur asthme au-moins une fois par semaine ;
- 30% des interrogés avaient eu recours à des visites d'urgences ou non programmées chez leur médecin ;
- 43% avaient manqué l'école (52% en France) et 17% des adultes ont manqué le travail ;
- 7% des asthmatiques ont été, au cours de l'année, hospitalisés à cause de leur asthme.
- 63% des patients limitent leurs activités à cause de l'asthme (86% en France) ;

En ce qui concerne les traitements, le suivi est encore trop irrégulier :

- 60,5% des parents déclaraient que leur médecin ne leur avait jamais prescrit d'épreuves fonctionnelles respiratoires (alors que l'un des buts du traitement est d'améliorer ces fonctions respiratoires) ;
- seuls 23% (moins d'un patient sur quatre) utilisaient des corticoïdes inhalés, y compris parmi les patients ayant des asthmes de niveau « persistant sévère ». Cette proportion était la plus faible en France (15%).

Pourquoi ce paradoxe ?

Il y a visiblement une sous-évaluation de la sévérité de l'asthme. L'étude a permis de mettre en évidence le décalage entre la perception des parents de la sévérité des symptômes de leur enfant et le stade réel de sévérité de la maladie, tel que défini dans le GINA (Global Initiative for Asthma). Alors que 4,6% des parents estiment que leur enfant asthmatique a des symptômes sévères d'asthme, la réalité est toute autre : 15,1% d'entre eux sont « sévères », toujours selon la même classification.

De même, la surveillance est difficile : la place du débit expiratoire de pointe dans le suivi et la prise en charge des enfants asthmatiques peut encore être améliorée.

Alors que 1 enfant asthmatique sur deux a entendu parler du débitmètre de pointe (75% au Royaume-Uni, 44% en France...), ils ne sont que 7% seulement à l'utiliser au-moins une fois par semaine [138].

II/ Les facteurs de risque.

L'asthme peut être considéré comme le point de rencontre d'un terrain génétiquement prédisposé avec son environnement. L'asthme est en effet une maladie d'origine plurifactorielle survenant chez des sujets prédisposés, sous l'influence de facteurs favorisants. Certains facteurs déclenchent les exacerbations de la maladie.

<u>Facteurs prédisposants</u>	▪ Facteurs génétiques ▪ Atopie ▪ Poids de naissance inférieur à 2,5 Kg ▪ Influence sexe et race
<u>Facteurs favorisants et aggravants</u>	▪ Pneumallergènes domestiques ▪ Pneumallergènes atmosphériques ▪ Allergènes d'origine professionnelle ▪ Allergènes d'origine alimentaire ▪ Médicaments ▪ L'exercice physique ▪ Conditions climatiques défavorables ▪ Pollution domestique ▪ Tabagisme passif et actif ▪ Pollution atmosphérique ▪ Infections virales des voies aériennes ▪ Régime alimentaire ▪ Reflux gastro-oesophagien ▪ Facteurs psychologiques

Tableau 3 : Facteurs prédisposants et facteurs favorisants ou aggravants de l'asthme.[206]

Tous ces facteurs sont détaillés ci-dessous, ils seront repris dans la troisième partie afin de voir comment ils peuvent être pris en charge.

A. Facteurs prédisposants.

1) Facteurs génétiques.

Des études ont montré que 11,5% des enfants sans parent asthmatique ont développé un asthme contre 33% si l'un des parents était asthmatique et 50% si les deux parents étaient asthmatiques.

Il n'existe pas « un gène de l'asthme », mais l'asthme est polygénique.

Les progrès considérables dans les outils d'exploration du génome ont permis de repérer de nombreux gènes ou régions chromosomiques qui pourraient être engagés dans la genèse de l'asthme, mais également dans l'échec de certains traitements [186][182]. Parmi les candidats, certains conditionnent la réponse immunitaire, en particulier la production d'IgE ou de cytokines proTH₂ (bras long du chromosome 5), mais aussi au niveau du système HLA situés sur le chromosome 6 (responsables du contrôle de la réponse immune vis-à-vis d'antigènes spécifiques) [41]. D'autres influencent l'expression de l'HRB dans différents types d'environnement.[69]

Autres faits avancés pour soutenir l'hypothèse de la transmission génétique de l'asthme est traditionnellement les études de jumeaux. Ainsi, on peut différencier ce qui dans la descendance familiale revient à la génétique et à l'environnement. Chez les vrais jumeaux (monozygotes), il est apparu que lorsque l'un des deux avait de l'asthme, dans 60% des cas, le second présentait aussi de l'asthme. Cette concordance n'est retrouvée que dans 23% des cas chez les faux-jumeaux.[64]

2) Atopie.

Chez l'enfant, 95% des asthmes sont d'origine atopique, 70 à 80% chez l'adulte, ce pourcentage diminuant avec l'âge.[156]

« Atopie » signifie une prédisposition génétique de certains individus à synthétiser en quantité excessive des anticorps de l'allergie, les IgE : elle se manifeste par les symptômes tels que l'asthme, les rhinites saisonnières ou perannuelles, ou la dermatite atopique.[121]
[88]

Bien que l'asthme et l'atopie puissent être hérités de manière indépendante, leur coïncidence chez un même sujet augmente le risque d'asthme dans sa descendance. Les

parents asthmatiques atopiques ont un risque d'avoir un enfant asthmatique deux à trois fois supérieur à celui de parents asthmatiques non atopiques.[88]

Les maladies atopiques sont généralement présentées comme des modèles d'interaction entre génétique et environnement. L'étude de jumeaux ayant été élevés dans des environnements différents souligne l'importance de cette interaction.[73] D'autre part, l'augmentation considérable au cours de ces 40 dernières années de la prévalence de l'asthme et des maladies atopiques pourrait être expliquée par des modifications récentes de notre environnement qui exerceraient leurs effets sur des individus présentant des variations ou des combinaisons génétiques jusqu'à présent silencieuses en l'absence d'exposition (une mutation génétique seule ne peut s'être effectuée en si peu de temps sur une telle population)[69].

Les déterminants de l'atopie sont nombreux, certains d'entre eux précèdent la naissance et d'autres interviennent après celle-ci.[135]

-Avant la naissance, il s'agit de facteurs génétiques et de certaines particularités du système immunitaire pendant la grossesse, liées à l'atopie de la mère, à l'exposition in utero à certains allergènes ou à la grossesse elle-même. La transmission de l'asthme ne s'effectuera donc pas suivant un modèle mendélien classique : l'expression des facteurs génétiques est modulée par les facteurs environnementaux.[135]

-Après la naissance, les **habitudes alimentaires** favorisant la consommation d'acides gras ω -6 poly-insaturés, contenus dans certaines graisses végétales, aux dépens d'acides gras ω -3 poly-insaturés contenus notamment dans le lait maternel ou les poissons, pourraient favoriser les sensibilisations. En effet, ces acides gras ω -3 poly-insaturés ont une action immunomodulatrice, agissent sur les probiotiques en les aidant à se fixer à la paroi intestinale et jouent sur le processus inflammatoire.[58][34][149] Les probiotiques (comme le *Lactobacillus*) quant à eux jouent un rôle dans la réponse lymphocytaire en l'orientant vers la voie Th1 et facilite les réponses de tolérance orale.[135][128]

La **pollution automobile** également modifie la réponse immunitaire aux allergènes en favorisant la production d'IgE.[4]

Enfin, le **degré d'exposition aux allergènes** eux-mêmes est proportionnel à la probabilité d'être sensibilisé.[121] Il existe un lien entre l'intensité de l'exposition aux allergènes et la gravité des symptômes [40]. Sporik a montré qu'une densité élevée en

acariens dans la poussière de maison dès les premiers mois de vie va conditionner le délai d'apparition de l'asthme et son évolution au cours de l'enfance.[185] Donc non seulement, le taux d'allergènes présents dans l'environnement est important, mais également le moment d'exposition avec une plus grande susceptibilité dans les premiers mois de la vie.[158]

Il est à noter cependant que les études les plus récentes ne montrent plus cette association acariens dans l'enfance et survenue de wheezing ou d'atopie à l'âge de 7 ans.[55]

L'ensemble de ces déterminants de l'atopie pourrait rendre compte de la prévalence plus élevée de l'atopie dans les sociétés développées.[145]

3) Poids de naissance inférieur à 2Kg500.

Une croissance fœtale disproportionnée (grosse tête, petit tronc), souvent associée à un poids de naissance inférieur à 2,500 kilogrammes, peut impliquer un risque accru d'éclosion d'un asthme durant l'enfance.[93] Ce phénomène s'explique par le fait que ces enfants présentent une réduction de la taille et du calibre des voies aériennes, une propension accrue à la sensibilisation allergique, une susceptibilité supérieure aux infections virales, elle-même génératrice d'une hyperréactivité des voies aériennes.

La prématurité et/ou la pathologie respiratoire néonatale (détresse respiratoire transitoire et/ou dysplasie bronchopulmonaire) sont aussi des facteurs de risque d'asthme au cours de l'enfance.[160]

4) Influence du sexe et de la race.

L'asthme de l'enfant est plus fréquent chez les garçons que chez les filles (1,5 à 2 garçons pour une fille)[91], mais ce fait serait essentiellement lié à une différence de calibre et du tonus des voies aériennes. Cette différence disparaît après l'âge de 10 ans lorsque le ratio diamètre/longueur des voies aériennes devient identique pour les deux sexes.[177][178]

Il existe également une hypothèse de nature culturelle qui expliquerait cette différence. Elle a été suggérée en 1995 par des chercheurs suisses et est appelée le syndrome de Yentl (nom de l'héroïne juive d'une nouvelle d'Isaac Singer qui devait se déguiser en homme pour pouvoir étudier les textes saints du Talmud). Elle fait reposer la différence de prévalence observée sur une différence d'approche, par les parents et les médecins, de la maladie, selon le sexe de l'enfant. Cette hypothèse est corroborée par les observations

réalisées auprès d' enfants scolarisés, âgés de 13 à 14 ans. On a montré que la fréquence des symptômes est très voisine chez les garçons et les filles. Par contre, le diagnostic d'asthme, à égalité de symptômes, est plus souvent porté chez les garçons. Tout se passe comme si les symptômes des garçons étaient pris avec davantage de sérieux par les parents. Il est aussi possible que le médecin lui-même, ait tendance à prendre davantage en considération la santé des garçons qu'il examine. Cette hypothèse a été également posée dans les domaines des maladies cardiaques et du rein. Toutefois, lorsque l'on provoque volontairement une crise d'asthme en exposant des enfants aux allergènes de l'environnement, la crise d'asthme s'avère plus importante, en intensité chez les filles.[202] L'asthme est donc un peu plus fréquent chez les enfants de sexe masculin, mais les filles pourraient être plus sensibles, en particulier aux allergènes.

A partir de l'adolescence, l'asthme devient plus fréquent chez la femme que chez l'homme. Les variations hormonales pourraient jouer un rôle dans l'évolution de la maladie. En effet, trois pics, caractérisés par un bouleversement hormonal, sont observés chez les femmes.

✓ En période menstruelle, des études tendent à montrer qu'il existe souvent des exacerbations de la maladie.[91] Les quelques jours qui précèdent les règles sont une période à risque d'admission aux urgences pour les femmes asthmatiques. Des séjours en réanimation ont aussi été observés de façon exceptionnelle.[202] Plusieurs études tendraient à montrer que les médicaments qui bloquent les sécrétions hormonales ovariennes auraient une efficacité sur l'asthme.[191]

✓ En période de grossesse, l'asthme s'améliore dans un tiers des cas, s'aggrave dans un tiers des cas, reste inchangé dans un tiers des cas.[116] De toute façon, le traitement doit être optimal durant cette période, car un asthme sévère ou grave peut avoir des conséquences importantes sur le fœtus.[88][170]

✓ Au moment de la ménopause, il existe un autre pic de fréquence de l'asthme, mis en évidence tant par les études épidémiologiques que par les constatations cliniques.[91]

La prévalence élevée de la maladie dans certaines populations d'Australie ou des Etats-Unis a fait évoquer la contribution d'un facteur racial. Ce facteur n'a pas été démontré, l'impact de l'asthme étant essentiellement lié aux conditions socio-économiques et environnementales.[139]

B. Facteurs favorisants.

Certains facteurs provoquent une sensibilisation des voies aériennes et le déclenchement de la maladie. Il s'agit essentiellement d'allergènes inhalés ou pneumallergènes, présents parfois en quantité minime, mais capables de sensibiliser les sujets (essentiellement par le biais d'IgE spécifiques) et de déclencher les symptômes. Les pneumallergènes sont des antigènes présents dans l'air inhalé.[155]

Après l'âge de 6 ans, la répartition de l'allergie dans l'asthme est la suivante : acariens (70%), pollens (15 à 20%), autres allergènes (5 à 15%), allergènes alimentaires (moins de 5%).[75]

Le rôle de cet environnement allergénique est facilement mis en évidence par l'étude de populations isolées dans un même endroit. C'est le cas d'une étude mise en place en 1985 en Papouasie, zone autrefois citée comme exemple du rôle de la génétique sur la prévalence de l'asthme puisque son taux de prévalence y était de 0,3p.100, donc l'un des plus faibles du monde. Or, une augmentation très rapide de la prévalence de l'asthme (7,3%) est ensuite apparue, la faisant rentrer dans le groupe des zones à haute prévalence. Finalement, ce qu'on pouvait penser lié à la génétique n'est en réalité que le reflet des circonstances environnantes ; dans le cas présent, l'exposition aux acariens chez des peuplades qui n'y étaient, jusqu'alors, pas exposées.[71]

1) Pneumallergènes domestiques.

Les allergènes domestiques sont nombreux mais les acariens dominent très largement.

a) Acariens.

Les acariens de la poussière de maison constituent l'allergène le plus commun et un des plus clairement mis en cause dans l'asthme. Leur développement est favorisé par une atmosphère humide (75 à 80%) et chaude (20 à 30°C).[52]

En réalité, ce sont des enzymes digestives, retrouvées dans les pelotes fécales des acariens qui sont très allergisantes, mais elles ne sont pas uniquement en cause. Même une fois tués, ils restent allergisants. Les antigènes majeurs sont Der p I (Dermatophagoïdes pteronyssinus I). Der f I (D.farinae) et Eur m I (Euroglyphus maïneï) sont également en cause.[187]

Les acariens se nourrissent des squames humaines, de débris d'ongles, de poils... qui sont particulièrement abondants dans la literie, dans la moquette et sur les peluches.[141] On en dénombre en moyenne 4000 par gramme de poussière et il faut savoir qu'il existe une relation étroite entre les symptômes et le niveau d'exposition.

L'asthme aux acariens est responsable de crises perannuelles, nocturnes souvent associées à des manifestations ORL allergiques (éternuements).[150][5]

Lorsque l'air est sec, les acariens ne survivent pas : cela explique pourquoi on n'en trouve pas en montagne au-dessus de 1500m d'altitude. Les crises vont alors disparaître en altitude .[94]

b). Allergènes d'origine animale.

Les phanères, squames et sécrétions d'un grand nombre d'animaux portent ou contiennent de puissants allergènes capables d'induire des réactions sévères d'hypersensibilité.[91]

Le chat est un animal très sensibilisant, pouvant être à l'origine de crises graves. L'allergène principal est le Fel d1 (Felis domesticus allergen I) présent sur les poils, provenant des glandes sébacées mais également de la salive (la production est sous dépendance hormonale et sera diminuée par la castration).[56][39][208]

Par contre, même une fois le chat retiré de la maison, la concentration de Fel d1 ne décroît que très lentement sur les tapis et il faut vingt semaines pour que les concentrations soient aussi basses que dans les maisons où il n'y avait pas de chat antérieurement.[38][78]

Les chiens sont moins allergisants. L'allergène principal Can f1 est présent dans la salive et les squames.

Les rongeurs sont également sensibilisants, particulièrement chez l'enfant avec lequel le contact est souvent très étroit. Les allergènes sont surtout d'origine urinaire.[168] C'est aussi un problème majeur parmi les travailleurs exposés aux animaux de laboratoire.[91]

Ces allergies peuvent mettre plusieurs années à se développer.[104]

Contradictoirement, depuis quelques années, certaines études ont mis en avant que l'exposition aux allergènes d'animaux pouvait avoir un effet protecteur dans l'apparition de l'atopie et dans l'apparition des symptômes d'allergie respiratoire. Cependant, les données de la littérature sur cet effet restent très discutées. Trois théories ont été évoquées : la théorie

hygiéniste, une éventuelle tolérance à haute dose ou un biais statistique.[63] La théorie hygiéniste tient compte du déséquilibre lymphocytes Th1 et Th2 évoqué dans notre première partie. En effet, nos animaux domestiques véhiculent quantités de bactéries. Celles-ci libèrent dans l'environnement des endotoxines, appelées lipopolysaccharides. Ces molécules auxquelles nous sommes sensibles stimulent notre système Th1 et atténuent l'orientation vers la voie Th2, favorable à l'asthme. Les enfants s'immunisent donc peu à peu contre de nombreux facteurs et ce système Th1 va brimer Th2.[106]

c) Allergènes de blattes (= cafards ou cancrelats).

En affectant près de 5% de la population générale en Europe, la sensibilisation aux antigènes de la blatte est de prévalence inférieure de moitié à celle des acariens et des graminées. En certains endroits, cette prévalence peut devenir plus courante (22% à Madrid).[91] La plupart des espèces de blattes vivent sous des climats tropicaux, mais le chauffage central leur a permis de prospérer hors de leur habitat naturel [77][8]. Les blattes sont devenues un véritable allergène d'actualité, du fait de leur prolifération dans les habitations (cuisines et salles de bain). D'autre part, il apparaît que même après leur extermination, les allergènes restent présents et sont à l'origine de troubles. Par contre, de l'ensemble des études effectuées, on dégage la notion que l'allergie à la blatte, assez rarement isolée, s'intègre dans le cadre d'une polysensibilisation aux acariens de la poussière de la maison.[28]

d) Moisissures.

Les moisissures et levures atmosphériques constituent une importante source d'allergènes. Leur concentration est augmentée par la chaleur et l'humidité. Plusieurs champignons sont en cause : *Aspergillus*, *Penicillium* et *Candida*.

On les retrouve surtout dans les conduits d'aération et de climatisation (chauffage central, air conditionné), autour des conduits d'eau. Dans une maison, on considère que les pièces sensibles sont la salle de bains, la cuisine et la cave.[25][150]

2) *Pneumallergènes atmosphériques.*

a) Pollens.

L'allergie aux pollens est la manifestation atopique la plus courante dans le monde entier. Elle est généralement associée à une rhino-conjonctivite. Les sujets sensibilisés aux pollens risquent d'exacerber leur asthme pendant la saison pollinique.[206]

Les pollens concernés sont essentiellement ceux transportés par le vent (pollens anémophiles) car ils sont émis en plus grande quantité et peuvent franchir de très grandes distances (par opposition aux pollens entomophiles véhiculés par des insectes et qui nécessitent un contact direct pour sensibiliser un sujet) .

Les allergènes polliniques associés au développement de l'asthme proviennent principalement des arbres à chatons, des graminées et des herbacées.[88] L'allergène le plus fréquent est celui des pollens de graminées.

Les concentrations atmosphériques des pollens varient en fonction des conditions géographiques et atmosphériques. La pollution atmosphérique, agressant les muqueuses respiratoires et influençant autant qualitativement que quantitativement la production des protéines de pollens, paraît jouer un rôle adjuvant.[116][170] Ainsi, les particules de diesel, en se déposant sur les grains de pollen, favorisent leur allergénicité, allant jusqu'à modifier la composition qualitative de ces pollens.[13][7] D'autre part, ces mêmes particules de diesel sont capables de moduler la réponse immunitaire en augmentant la synthèse d'IgE chez les personnes prédisposées.[116]

Les calendriers polliniques identifient les végétaux sensibilisants dans une région donnée. Ces calendriers sont différents d'une année sur l'autre et en fonction de la localisation : en effet, les périodes de pollinisation varient suivant les années (printemps plus précoces ou au contraire plus tardifs) et les régions (printemps plus précoces dans le Sud de la France que dans le Nord, en plaine qu'en montagne).

b) Moisissures.

Les spores de moisissures sont présentes dans l'environnement extérieur, dispersées par le vent, surtout dans les périodes chaudes et humides. La plupart des moisissures allergisantes font partie des Deutéromycètes (citons *Alternaria*, *Aspergillus fumigatus* et *Cladosporium*). L'*Alternaria* a été imputée comme un facteur de risque mortel.

3) *Allergènes d'origine professionnelle.*

L'asthme professionnel est défini comme une obstruction réversible des voies aériennes, en rapport avec l'exposition, continue ou répétée lors du travail, à des poussières en suspension dans l'air, des vapeurs, des gaz ou des fumées.[91][109] On estime que 2% des asthmes et 15% de ceux apparus à l'âge adulte sont d'origine professionnelle. Ces données sont probablement sous-évaluées du fait du nombre de cas non reconnus ou non déclarés.[143]

La relation entre les exacerbations et l'exposition est le plus souvent évidente. L'arrêt de l'exposition, en revanche, n'est pas suivi de la disparition de l'asthme.

Des listes d'agents professionnels sont publiées. On regroupe les agents responsables en deux catégories selon leur poids moléculaire :

- dans le cas des molécules de haut poids moléculaire (supérieur à 5000 kiloDaltons kD), on a une réaction allergique IgE dépendante ayant la même physiopathologie que l'asthme allergique non professionnel. L'atopie est un facteur de risque de sensibilisation.
- Dans le cas des agents de bas poids moléculaire (inférieur à 5000kD), le mécanisme est non immunologique. Ces substances agissent plutôt comme des irritants.[206] [144]

AGENTS DE POIDS MOLECULAIRE ELEVÉ (> 5000kD)	PROFESSIONS A RISQUE
<i>Protéines animales</i> ❖ Protéines de mammifères ❖ Poissons, fruits de mer..... ❖ Oiseaux..... ❖ Insectes, hyménoptères..... ❖ Acariens de stockage..... <i>Protéines végétales</i> ❖ Latex..... ❖ Enzymes (alpha-amylase, cellulase, trypsine, papaïne)..... ❖ Farines..... ❖ Café, thé, soja..... ❖ Poussières de bois exotiques.....	❖ Vétérinaires, palefreniers, commerçants en animaux, agriculteurs, employés de laboratoire (rongeurs) ❖ Pêcheurs, ouvriers de la branche alimentaire ❖ Eleveurs, empailleurs ❖ Apiculteurs, entomologistes, meuniers ❖ Boulangers, agriculteurs, fournisseurs ❖ Boulangers, employés d'industrie pharmaceutique, fabricants de détergents, personnel médical ❖ Boulangers ❖ Ouvriers de la branche alimentaire ❖ Artisans, ébénistes, marqueteurs

AGENTS DE BAS POIDS MOLECULAIRE (< 5000 kD)	PROFESSIONS A RISQUE
❖ Isocyanates..... ❖ Anhydrides..... ❖ Persulfate-H₂O₂ ❖ Paraphénylène-diamine..... ❖ Henné (colorant)..... ❖ Fluorocarbone (gaz propulseurs)..... ❖ Formaldéhyde (désinfectant)..... ❖ Métaux..... ❖ Collophane..... ❖ Sulfites..... ❖ Médicaments (antibiotiques par exemple)..... ❖ Formol.....	❖ Peintres en carrosserie, de l'industrie ❖ Ouvriers fabricant des résines époxy ❖ Coiffeurs ❖ Coiffeurs ❖ Coiffeurs ❖ Coiffeurs ❖ Nettoyeurs, personnel médical ❖ Soudeurs ❖ Soudeurs ❖ Viticulteurs ❖ Personnel médical, employés d'industrie... ❖ Fourreurs, tanneurs, imprimeurs, professions de la santé

Tableau 4 : Les agents professionnels responsables d'allergie.[206]

Les agents responsables le plus fréquemment sont, d'après l'Observatoire National des Asthmes Professionnels (ONAP créée en 1996) : la farine (23, 3% des cas), les isocyanates (16,6%), le latex (7,5%), les aldéhydes (5,5%). Les professions les plus exposées sont donc : les boulangers (23,9%), le personnel de santé (12%), les peintres (9,1%) et les coiffeurs (5,2%).[117]

Les asthmes professionnels font partie des réformes prévues par le Programme d'actions, de Prévention et de prise en charge de l'asthme 2002 – 2005 [156]. Ils devront être mieux reconnus, mieux prévenus et mieux pris en charge

4) Allergènes d'origine alimentaire.

a). Moisissures et levures alimentaires.[150]

Le rôle allergénique exact des moisissures et levures contenues dans les aliments est difficile à préciser. On sait pourtant que les denrées qui contiennent de grandes quantités de levures telles que le vin (*Saccharomyces cerevisiae* et *S. minor*), le fromage (*Penicillium*), la pâte de pain complet et de pizza sont responsables d'asthme et de rhinites.

Des champignons microscopiques peuvent contaminer les aliments stockés et certains auteurs déconseillent aux allergiques de manger des aliments, légumes surtout, conservés plus de 72 heures au réfrigérateur.

b). Allergénicité de certains aliments.[150][5]

La prévalence de l'allergie alimentaire avant 15 ans est pour l'œuf : 34,25%, l'arachide : 25,07%, le lait de vache : 8,9%, le poisson : 5,4%, les noisettes et noix diverses : 5,39%, les crustacés : 2,20%. Après 15 ans , la répartition est pour le latex : 13,94%, rosacées : 13,05%, les noisettes et noix : 9,5%, ombellifères : 9,5%, arachide et œuf : 4,45%, les crustacés : 2,96%.[36]

Il ne faut pas non plus oublier :

✓ les réactivités croisées entre les allergènes (allergie croisée entre pomme, cerise et pollens de bouleau...).[11] En effet, les profilines, protéines de petit poids moléculaire des cytosquelettes végétaux seraient communes à certains pollens, légumes et fruits.[66]

✓ d'autres allergies croisées sont aujourd'hui découvertes :

- sensibilisation croisée entre le latex et des aliments comme banane, kiwi, melon, avocat, châtaigne, noix. Les allergies alimentaires sont quatre fois plus fréquentes chez les personnes allergiques au latex.[6][114][201]

- l'allergie aux acariens et aux escargots ou aux bulots [19][164] : l'appareil digestif de ces derniers héberge un acarien (*Riccardoella* spp.) qui peut avoir une antigénicité croisée avec *Dermatophagoïdes p.* et, autre mécanisme possible, l'hémocyanine est un constituant commun des acariens et de ces gastéropodes.

c) Les additifs alimentaires.[150][203]

□ **les colorants** : les plus impliqués sont les colorants de synthèse. Parmi eux, la tartrazine (E102) est souvent incriminée.

Les colorants naturels sont à priori moins agressifs et les colorants minéraux semblent quant à eux inoffensifs.

□ **les conservateurs** : l'acide benzoïque et ses dérivés, les sulfites, les nitrites (utilisés en charcuterie) et les diphénylés peuvent être en cause dans le déclenchement d'une crise d'asthme, alors que les gélifiants ou aromatisateurs sont peu impliqués.

Les sulfites sont une des premières causes d'asthme d'origine alimentaire. En effet 4 à 8% des asthmatiques sont sensibles aux sulfites (avec une sensibilité plus fréquente chez les sujets asthmatiques avec polyposse et intolérance à l'aspirine)[112]. Il faut donc apporter une attention toute particulière aux médicaments du traitement de la crise d'asthme contenant ces conservateurs : Soludécadron (dexaméthasone) et Betnesol (bétaméthasone) qui sont des corticoïdes injectables.

Des spécialités comme Ventoline sirop, Dilatrane sirop ou Betnesol en comprimés contiennent quant à eux des benzoates, possible source de réaction allergique.

5) Certains médicaments.

Les allergies et les intolérances médicamenteuses sont fréquentes car bien souvent les médicaments se comportent comme des haptènes. Dans le cadre d'une réaction médicamenteuse allergique (médiée par les IgE (pénicillines)) ou pseudo-allergique (AINS, produits de contraste), une réaction sévère, notamment un asthme, peut survenir. Certains médicaments doivent donc être utilisés avec précaution chez les asthmatiques.

L'intolérance à **l'acide acétylsalicylique (aspirine) ou aux AINS** peut se manifester par des symptômes de bronchospasme, urticaire, œdème et anaphylaxie. Sa prévalence chez les asthmatiques est estimée à 10 à 30%. Les symptômes apparaissent en général après trente ans, plus souvent chez les patients asthmatiques de sexe féminin (57 à 70% des cas), non atopiques, présentant une rhinosinusite chronique avec polypose nasale. C'est la triade de Fernand Widal.[91][53] Les patients souffrant d'une intolérance à l'aspirine présentent en général également une hypersensibilité aux autres AINS, de structure chimique différente, qui partagent tous la capacité d'inhiber la cyclo-oxygénase, ce qui a pour conséquence une augmentation de la production des leucotriènes bronchoconstricteurs.

Les réactions d'intolérance ne sont pas provoquées avec la même fréquence par tous les AINS. Cela dépend de l'activité anticyclo-oxygénase du produit, mais aussi de la sensibilité individuelle du patient. Le syndrome de Widal n'est pas une allergie (aucun mécanisme IgE dépendant n'a pu être démontré), par contre plusieurs observations permettent d'évoquer la responsabilité des leucotriènes :

- l'acide arachidonique non utilisé dans la production des prostaglandines après ingestion d'AINS pourrait être dévié vers la voie des leucotriènes entraînant une surproduction de ces derniers ;
- les bronches des asthmatiques intolérants à l'aspirine pourraient être plus sensibles aux leucotriènes ;
- les antagonistes des récepteurs et les inhibiteurs de synthèse des leucotriènes s'avèrent remarquablement efficaces dans la prévention des réactions induites par l'ingestion et l'inhalation d'aspirine.[24]

Les produits de radiocontraste peuvent aussi entraîner ou aggraver les symptômes d'asthme. Ils activent les mastocytes et les basophiles qui relarguent leurs médiateurs par un mécanisme non-spécifique dose-dépendant.[195]

Les β -bloquants, même lors d'application locale pour le traitement du glaucome, sont contre-indiqués chez les asthmatiques, car ils peuvent provoquer une bronchoconstriction. L'utilisation des β -bloquants β 1-sélectifs (aténolol, métoprolol) peut également entraîner un bronchospasme. Le mécanisme pathogénique n'est pas exactement connu.[195]

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion IEC provoquent une accumulation de bradykinine et de substance P, bronchoconstricteurs. [195]

6) *L'exercice physique.*

Chez les patients asthmatiques, c'est l'effort qui déclenche le plus fréquemment une crise d'asthme, avec une prévalence de 40 à 90%.[190] Ce facteur est le plus souvent rencontré chez les enfants et chez les jeunes adultes en raison de leur activité physique plus importante. Les crises d'asthme pendant l'effort traduisent le déséquilibre de l'asthme insuffisamment traité. L'effort n'apparaît être qu'un simple stimulus, ne faisant que révéler l'hyperméabilité bronchique, et traduisant son intensité.

Les crises d'asthme après l'effort (5 à 15 minutes après) correspondent à l'asthme post-exercice ou asthme d'effort. L'hyperventilation induite par l'exercice provoque une augmentation des résistances nasales rendant impossible le passage de l'air inspiré par cette filière. La ventilation buccale va donc prendre le relais, court-circuitant ainsi le nez, et laissant pénétrer un air froid et sec. Cet air sec va créer une hyperosmolarité au niveau des cellules de la muqueuse bronchique. On observera alors trois conséquences majeures conduisant toutes à une obstruction bronchique :

- dégranulation de mastocytes bronchiques avec libération de médiateurs bronchoconstricteur dont le principal est l'histamine ;
- une vasodilatation bronchique ayant pour but une diminution de l'hyperosmolarité et conduisant à une hyperhémie ainsi qu'à un œdème de la muqueuse et de la sous-muqueuse bronchique. Cet œdème est directement responsable de l'obstruction bronchique ;
- une activation du réflexe vagal bronchoconstricteur.[200]

L'asthme d'effort est suivi d'une période réfractaire où un nouvel effort ne déclenche pas de crise ou alors d'une intensité beaucoup plus faible. Il peut être maîtrisé, voire prévenu, par la prise d'un traitement adapté.

Ainsi, même si l'exercice peut être un facteur déclenchant de l'asthme, on ne pourra que conseiller aux asthmatiques de pratiquer un sport, ce dernier améliorant la tolérance à l'effort, et décalant l'apparition de l'asthme post-exercice.[91]

7) Conditions climatiques défavorables.

Nous avons vu que l'exercice physique avec inhalation d'air froid et sec pouvait déclencher une crise d'asthme. L'influence du climat sur l'asthme est aujourd'hui indéniable. Les vents violents sont nocifs pour les asthmatiques, en particulier par les pollens qu'ils transportent alors que la pluie les plaque au sol.

Les sujets atteints d'allergie respiratoire tirent profit de l'altitude en raison de la rareté des allergènes en altitude, qu'il s'agisse des acariens ou des pollens.[151][5]

L'humidité ambiante par exemple de la période automnale (et hivernale) seraient redoutée par certains asthmatiques. Mais le rôle exact des conditions climatiques sur l'évolution de l'asthme reste à déterminer.

C. Facteurs aggravants.

Un certain nombre de facteurs contribuent également au développement de l'asthme :

1) Pollution domestique.

La pollution domestique, ou pollution de l'air à l'intérieur des locaux, est moins connue que la pollution atmosphérique urbaine extérieure. Or, elle est d'autant plus délétère qu'un citoyen passe en moyenne 80% de son temps au domicile. Les enfants sont les premiers concernés si l'on sait qu'ils passent plus de 90% de leur temps dans des locaux.[108]

Les principaux polluants d'intérieur sont le monoxyde d'azote (NO), le dioxyde d'azote (NO₂), l'oxyde de carbone (CO), l'anhydride carbonique (CO₂), le dioxyde de soufre (SO₂), le formol et les substances biologiques comme les endotoxines.

Le tabac est bien entendu une des pierres d'angle de cette pollution domestique.[108][206]

2) Tabagisme actif mais aussi passif.

Le tabac possède un effet irritatif direct sur la muqueuse bronchique, responsable d'une augmentation de la perméabilité muqueuse aux pneumallergènes, d'une altération de la clairance mucociliaire et d'une perturbation de la détoxification des agents carcinogènes. L'inflammation produite par la fumée de tabac pourrait également relever de facteurs neurogènes : les oxydants apportés par la fumée de tabac stimuleraient le système NANC, ce qui induirait une inflammation non spécifique des voies aériennes.[74] Le tabagisme est également responsable de nombreuses perturbations immunologiques parmi lesquelles les plus significatives sont une altération de la fonction des lymphocytes T, une dysrégulation de la production des IgE, une diminution de l'activité des macrophages alvéolaires et de la migration des polynucléaires neutrophiles.

a)...Tabagisme prénatal...[101]

Des études soulignent le rôle particulièrement délétère du tabagisme maternel pendant la grossesse. Dans la majorité des études, il est difficile de séparer les effets du tabagisme prénatal de l'exposition postnatale. Taylor et coll. ont suivi de manière prospective pendant cinq ans 12 743 enfants nés en 1970[192]. 493 mères avaient fumé uniquement pendant la grossesse. Le nombre d'hospitalisations pendant les cinq premières années de vie était plus élevé chez les enfants dont la mère avait fumé uniquement pendant la grossesse que chez ceux dont la mère avait fumé après l'accouchement. On a donc un effet prépondérant du tabagisme maternel pendant la grossesse par rapport à l'exposition postnatale. Les conséquences fonctionnelles décrites sont rapportées à une diminution de la croissance thoracique globale, une diminution des propriétés élastiques du tissu pulmonaire et à un moindre jeu diaphragmatique. Les effets de la nicotine sur le contrôle neuro-végétatif de la respiration sont évoqués.[134]

Les enfants soumis au tabagisme maternel pendant la grossesse sont exposés à des altérations de la fonction respiratoire (en particulier diminution des débits expiratoires forcés) et à la survenue précoce d'un asthme. Celui-ci persiste à l'âge de 16 ans chez 15% de ces nourrissons.[136]

b)...Tabagisme passif.[146]

La fumée environnante (courant secondaire) est plus chaude, plus toxique et plus irritante pour la muqueuse respiratoire que la fumée inhalée par l'utilisateur (courant primaire).

Le risque de crise augmente de 14% quand le père fume, de 28% quand la mère fume et de 52% quand les 2 parents fument.[15]

Le tabagisme passif constitue un problème majeur de santé publique à tous les âges de la vie.

c)...Tabagisme actif..

Le tabagisme actif peut accroître le risque de développer un asthme professionnel chez des travailleurs exposés à certains agents de sensibilisation professionnels connus comme facteurs de risque asthmogènes (anhydride d'acide par exemple).

Il pourrait augmenter l'aptitude à développer un asthme allergique.[91]

3) Pollution atmosphérique.

Les polluants atmosphériques actuellement surveillés sont le **dioxyde de soufre** (SO₂), les **oxydes d'azote**, les **particules en suspension**, l'**ozone** [59].

La relation entre l'exposition aux polluants atmosphériques et la sensibilisation allergique est très controversée[41][171], et les effets de ces polluants à long terme sur la genèse de l'asthme n'ont pas été prouvés. Cependant, l'ensemble des auteurs s'accorde sur le rôle de la pollution dans la modulation de la maladie asthmatique déclarée.[16][41][108][206] Toute une série d'études montre qu'au cours et au décours d'un pic de pollution, le nombre de consultations ou d'hospitalisations pour crise d'asthme s'élève transitoirement. Cependant, il semble que les fluctuations de la pollution atmosphérique représentent un facteur de risque

faible à l'échelon individuel.[41] Pour les Professeurs FB.Michel et A.Grimfeld, « ce qui compte, c'est le niveau chronique de pollution, particulièrement pour l'enfant, et non les pics ».[147]

4) Infections virales des voies aériennes.

Des incertitudes planent sur le rôle des infections virales comme facteur de sensibilisation allergique ; et en ce qui concerne leur filiation avec le développement de l'asthme, elle est difficile à évaluer.[41][86] En revanche, la responsabilité des épisodes infectieux viraux, en tant que facteurs d'aggravation de l'asthme, est unanimement reconnue aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte.[108] Les infections virales sont impliquées dans deux tiers des crises d'asthme chez l'enfant de moins de 3 ans.[75] Le virus respiratoire syncytial (VRS) est le plus souvent en cause. Ces infections sont responsables d'une hyperréactivité bronchique qui peut persister pendant plusieurs années. L'infection virale facilite les sensibilisations ultérieures aux pneumallergènes usuels : altérations mécaniques de la paroi bronchique facilitant la pénétration des pneumallergènes, défaut d'exclusion antigénique, déséquilibre de la régulation T-lymphocytaire avec production d'IgE antivirales, puis secondairement d'IgE dirigées contre les pneumallergènes usuels.[86]

Les virus les plus asthmatogènes sont, par ordre décroissant, les rhinovirus, les parainfluenzae (grippe), les coronavirus.[133]

Chez l'adulte, le virus de la grippe est responsable des exacerbations les plus sévères.[133]

Parallèlement, si certaines atteintes sont à incriminer dans l'asthme, d'autres en revanche pourraient contrer l'établissement de l'état atopique. Ceci expliquerait certaines constatations épidémiologiques, comme les effets de la taille de la fratrie, l'existence d'une relation inverse avec les tests tuberculiniques... Il existe peu de données permettant de déterminer quelles sont ces infections qui représentent un bénéfice pour les sujets menacés. Toutefois Matricardi et coll. (2000) ont montré qu'il pourrait s'agir des endotoxines, dérivés de la membrane cellulaire des bactéries Gram négatif, qui auraient un rôle protecteur. [106][135]

5) Régime alimentaire. [135]

L'enrichissement du régime alimentaire en Acides Gras ω -3 entre l'âge de 0 et 6 mois semble diminuer le risque de sifflements selon une étude de cohorte australienne (G.B. Marks, Sydney, Australie).

En ce qui concerne l'allaitement maternel, les auteurs concluent à la nécessité de favoriser au-moins 4 mois d'allaitement. Cependant, le statut atopique de la mère doit être pris en compte. Une mère non atopique protège son enfant, mais une mère allergique protège moins son bébé en allaitant plus de quatre mois qu'en le nourrissant artificiellement. Ces données contradictoires sur l'effet préventif de l'allaitement au sein peuvent s'expliquer par les variations de la composition en acides gras poly-insaturés du lait. A la fin du premier mois, une chute significative du taux d'acides poly-insaturés C 18 : n-3, avec augmentation des taux d'acides gras C 18 : n-6 est constatée chez les mères atopiques par rapport aux mères non-atopiques.

En ce qui concerne le poids, le surpoids ou l'obésité chez la jeune fille (et non le garçon) entre 6 et 11 ans augmentent de sept fois le risque de développer des symptômes d'asthme à 11 ou 13 ans (encore plus marqué si elles ont débuté leur puberté avant l'âge de 11 ans, suggérant le caractère hormonal de l'asthme chez la femme).

6) Le reflux gastro-oesophagien.[98]

Considéré par certains auteurs comme diagnostic différentiel, il peut être considéré comme un facteur déclenchant ou aggravant d'asthme.

Son interprétation est délicate :

- conséquence de l'asthme à la suite de la distension thoracique qui relâche le hiatus oesophagien ?
- cause de bronchospasme par micro-inhalations répétées de particules alimentaires ?

- présence d'acide dans le bas de l'œsophage aggravant l'asthme par réflexe vagal ?

Pour y remédier, l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons semble une bonne approche (amélioration dans 70% des cas).[97]

7) *Facteurs psychologiques.*

Dans le passé, les facteurs psychologiques ont été surestimés, surtout en raison de la méconnaissance de l'étiologie de l'asthme. Cependant, le stress et les émotions peuvent être des facteurs déclenchants d'exacerbations asthmatiques [179], surtout, lorsqu'ils consistent en rires, pleurs, angoisses ou peurs. En effet, ces phénomènes conduisent à une hyperventilation et une hypercapnie entraînant un rétrécissement des voies aériennes. Les crises de panique chez certains asthmatiques peuvent produire le même effet.[131]

III/ DIAGNOSTIC.

Le diagnostic de l'asthme se fait sur l'histoire de la maladie, l'examen physique du patient et des tests spécifiques. La maladie évoluant le plus souvent pendant de nombreuses années, il est indispensable de confirmer le diagnostic au cours d'un bilan initial regroupant certains paramètres.

L'histoire fournit le plus souvent un ensemble de symptômes caractéristiques de l'asthme.

La maladie, étant définie comme une obstruction variable des voies aériennes, la mesure objective de l'obstruction de l'air et de sa variabilité, par des tests adaptés, est également déterminante pour l'établissement du diagnostic.

A.Examen clinique.

Cet examen clinique permet de regrouper les indices nécessaires à l'établissement du diagnostic. Il inclut un interrogatoire minutieux du sujet, reprenant l'histoire de la maladie et un examen physique généralement pauvre entre les crises d'asthme.

1) Les formes cliniques classiques.[91]

a) La crise d'asthme.

La crise d'asthme (symptômes cliniques de courte durée) est l'élément de base du syndrome asthme.

❧ Description de la crise.

Durant la crise d'asthme, une phase dyspnéique est suivie d'une phase polypnéique.

Au cours de la phase dyspnéique, correspondant à la broncho-obstruction, le sujet est assis, penché en avant, avec une bradypnée expiratoire. Le rythme respiratoire expiratoire est ralenti, avec une inspiration brève et une expiration longue, difficile et sifflante. Le sujet

est entièrement occupé par sa respiration, et dans certains cas, il lui est impossible de parler ou il ne peut exprimer que quelques mots.

Lors de l'examen clinique, le thorax commence à être distendu et des râles sibilants sont disséminés aux deux champs pulmonaires. Les sibilants, audibles spontanément, dus au rétrécissement du calibre bronchique à différents endroits des bronches, grosses ou petites, sont caractéristiques de la crise d'asthme.

Si cette phase se prolonge, la phase polypnéique s'installe, avec des signes de gravité immédiats possibles : le thorax se bloque en inspiration ; une respiration rapide (fréquence respiratoire >30 /minute) correspondant à la polypnée s'accompagne d'un tirage (dépression de la paroi thoracique lors de l'inspiration due à un obstacle mécanique à l'entrée de l'air dans les poumons) ; une tachycardie (>120 /minute chez l'adulte), une cyanose, ainsi qu'une accentuation des sibilants complètent la gravité de ce tableau.

Enfin, lorsque la ventilation alvéolaire, par suite de l'obstruction bronchique, diminue, un silence respiratoire succède aux sibilants, traduisant l'extrême gravité de cette crise.

La présence d'un des symptômes de la phase polypnéique constitue une urgence médicale, le risque d'arrêt cardio-respiratoire étant possible.

Selon la gravité de la crise, la phase dyspnéique peut durer de quelques minutes à quelques heures. Elle cèdera parfois spontanément ou le plus souvent après un traitement médicamenteux. La toux survient secondairement, elle provoque l'émission de crachats (dits « perlés de Laënnec ») et annonce la fin de la crise.

❧ Modalités d'apparition d'une crise d'asthme.

Les circonstances de survenue de la crise sont de deux ordres. La crise apparaît brusquement ou est précédée de prodromes, à types de chatouillements laryngés, d'éternuements, de douleurs thoraciques ou de toux.

Elle survient la nuit ou au réveil matinal. L'étiologie de l'asthme nocturne n'est pas complètement élucidée : signe d'asthme non contrôlé ou entité à part entière ? (Plusieurs paramètres entrent en jeu : association au reflux gastro-oesophagien, rythme circadien des cellules inflammatoires, des médiateurs et hormones, anomalies ou polymorphismes de certains récepteurs (notamment les $GR\beta$ et les β -adrénergiques).[35])

Il est à noter que des crises d'asthme peuvent également survenir à n'importe quel moment de la journée et sans facteur déclenchant évident. Des facteurs exogènes comme les allergènes (poussière, poils d'animaux, pollens...), des agents irritants (fumée, air pollué...), un effort, l'inhalation d'air froid ainsi que des infections virales peuvent développer des symptômes asthmatiques durant la journée.

b) Les exacerbations.

Les exacerbations (symptômes cliniques de longue durée) sont des épisodes d'asthme qui surviennent au cours de l'évolution, d'intensité plus ou moins grande, pouvant mettre en jeu le pronostic vital (asthme aigu grave).

c) L'instabilité.

L'instabilité se définit typiquement par une variabilité du débit expiratoire de pointe (D.E.P.) supérieure ou égale à 20% entre le matin et le soir. Certains auteurs précisent que seules les valeurs extrêmes du D.E.P. doivent être prises en compte, quel que soit le moment de la journée, qu'il y ait eu inhalation ou non de β_2 -mimétique. D'autres auteurs acceptent comme définition de l'instabilité une variation du D.E.P. de 20% ou plus sur une semaine.

Il est important de rechercher des signes cliniques évoquant une instabilité tels que des crises de fin de nuit, une consommation accrue de β_2 -mimétiques.

Il existe une corrélation entre le degré de variabilité du D.E.P. et l'hyperréactivité bronchique (mesurée par le test au carbachol ou à l'histamine).

d) L'attaque d'asthme.

L'attaque d'asthme se définit comme la succession de crises, pendant plusieurs jours ; entre les crises, la dyspnée peut être absente ou présente, mais alors sur un mode mineur. Il peut exister un trouble ventilatoire obstructif intercritique, qu'il est intéressant d'apprécier par la mesure biquotidienne du D.E.P. et/ou du V.E.M.S. si cela est possible.

e) L'asthme aigu grave.

L'asthme aigu grave (autrefois dénommé « état de mal asthmatique ») met le pronostic vital immédiat en jeu. Les crises se répètent, en s'intensifiant progressivement ; elles résistent aux différents traitements ; en quelques jours - classiquement un à trois - voire en quelques heures, un état asphyxique s'installe ce qui impose un séjour hospitalier, éventuellement en réanimation.

L'asthme aigu grave est une urgence médicale ; les auteurs anglo-saxons parlent d'« asthme presque mortel » (near fatal asthma).

Il faudra se souvenir des critères indiquant une hospitalisation de l'asthmatique :

- en l'absence d'une réponse rapide (1 à 2 heures) au traitement ;
- s'il existe une obstruction bronchique persistante (D.E.P. < 40%) ;
- s'il y a des antécédents d'asthme aigu grave avec hospitalisation ;
- s'il y a des facteurs de risque ;
- si les symptômes évoluent depuis longtemps ;
- en cas de précarité pour l'accès aux soins ou de conditions de vie défectueuses ;
- si le transport à l'hôpital peut poser des problèmes d'organisation.

2) Histoire de la maladie.

L'histoire est particulièrement importante et la description de la crise est souvent suffisamment caractéristique pour orienter, voire faire le diagnostic. Elle s'attache à retracer les modalités d'apparition de la crise, l'état physique du patient, ses antécédents personnels et familiaux d'atopie (eczéma, rhinite allergique...) et les traitements déjà suivis (aspirine, AINS...).[68]

3) L'examen physique.

L'examen physique du sujet met en évidence une distension thoracique et l'auscultation pulmonaire confirme la présence de sibilances, disséminées aux deux champs pulmonaires, signes de l'obstruction généralisée des voies aériennes.

Cependant, ces éléments étant rarement retrouvés en dehors de la crise d'asthme, cet examen physique présente un intérêt limité pour le diagnostic, celui-ci ayant essentiellement lieu en période intercritique, c'est-à-dire en dehors de la crise.

4) Conclusion.

La difficulté de l'examen clinique repose sur la nature épisodique et réversible de la crise d'asthme et de ses symptômes. De ce fait, soit le diagnostic s'effectue au cours de la crise d'asthme, conférant alors une certaine facilité, soit il a lieu pendant la période intercritique. Le problème majeur réside, dans ces conditions, en l'absence totale ou partielle de signes cliniques.

L'interrogatoire minutieux du malade et/ou de sa famille revêt ainsi toute son importance, permettant d'identifier le caractère récidivant, nocturne ainsi que les sibilances de la crise dyspnéique.

Pour confirmer le diagnostic (il y a des dyspnées nocturnes qui ne relèvent pas de l'asthme ; tout ce qui siffle n'est pas asthme) et surtout évaluer la sévérité de l'affection, il est indispensable de compléter cet examen clinique par des mesures objectives de la fonction respiratoire, grâce à des tests spéciaux, les épreuves fonctionnelles respiratoires ou E.F.R.

B. Les épreuves fonctionnelles respiratoires.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires servent à préciser le diagnostic de l'asthme, à suivre son évolution et à déterminer avant tout la sévérité de l'affection. Par ailleurs, ces examens respiratoires permettent d'évaluer la réponse du patient aux traitements médicamenteux instaurés.

L'étude de la fonction pulmonaire est essentielle pour le diagnostic de l'asthme, l'interrogatoire du patient étant, par définition, subjectif et l'examen clinique pouvant être complètement normal ou douteux. La mesure objective de l'obstruction du débit de l'air est souhaitable pour l'établissement du diagnostic, mais également pour l'instauration rapide d'un traitement.[49]

L'exploration du souffle s'effectue grâce à des épreuves fonctionnelles respiratoires, mesurant la capacité des poumons à aspirer et à évacuer l'air qu'ils contiennent.

Le spiromètre et le débitmètre de point ou peak-flow meter constituent à ce jour les appareils de mesure les plus couramment utilisés.

Dès 5-7 ans, l'enfant est souvent capable d'effectuer des manœuvres forcées comme l'adulte et les mêmes paramètres sont mesurés ; néanmoins, il existe des variations individuelles importantes et les manœuvres doivent donc être adaptées à chaque enfant. Avant l'âge de 4 ans, l'exploration respiratoire est cependant plus difficile, quelque soit l'enfant.

D'autre part, l'exploration doit être effectuée en période intercritique, c'est-à-dire idéalement à quinze jours d'un épisode de dyspnée, pour mesurer l'obstruction bronchique résiduelle.

1) La spirométrie.[76]

Elle est recommandée pour l'évaluation initiale de la plupart des patients chez qui on soupçonne de l'asthme, et périodiquement chez les patients asthmatiques afin de confirmer les mesures du débitmètre de pointe, faites à domicile.

Cet examen permet de connaître les volumes d'air contenus dans les poumons, ainsi que les possibilités de déplacer cet air à travers les bronches.

Cet examen est réalisé chez le médecin, à distance d'une crise d'asthme, en période cliniquement stable.

a) Conduite de l'examen.

Selon les mesures souhaitées par le médecin, celui-ci demande au patient soit de respirer normalement dans un appareil (spirographe) ; soit de souffler fort et longtemps ; soit, après une inspiration forcée, de vider brusquement sa poitrine en une expiration aussi rapide et brutale que possible.

La spirométrie dure en moyenne 30 minutes, les résultats sont immédiats et sont les suivants :

- le **volume courant** (V.C.) est le volume d'air inspiré et expiré au cours d'une respiration normale.
 - Le **volume résiduel** (V.R.) est le volume d'air restant dans les poumons après une expiration forcée. Comme il s'agit d'un volume que l'effort expiratoire ne peut expulser, il ne peut être mesuré par la spirométrie.
 - La **capacité vitale** (C.V.) est le volume d'air maximum que l'on peut expirer après une inspiration complète. C'est le plus grand volume d'air qu'un sujet peut expirer volontairement. On l'enregistre en demandant au sujet de faire une inspiration maximale. Cette mesure témoigne du pouvoir d'expansion de la cage thoracique et du poumon.
- ➔ le volume courant et la capacité vitale constituent les volumes mobilisables.
- La **capacité résiduelle fonctionnelle** (C.R.F.) est le volume d'air contenu dans les poumons à la fin d'une expiration normale.
 - Le **volume expiration maximum seconde** (V.E.M.S.) est le volume d'air expiré par le sujet pendant la première seconde d'une expiration forcée aussi rapide que possible.

Les paramètres les plus fréquemment utilisés sont le volume expiratoire maximum seconde (V.E.M.S.) et la capacité vitale (C.V.).

b). Interprétation du V.E.M.S. et du C.V.

Le V.E.M.S. est la meilleure mesure globale pour évaluer la sévérité de l'obstruction des voies aériennes.

En cas d'obstruction bronchique, le V.E.M.S. chute de manière plus importante que la capacité vitale. Dans ces conditions, le rapport V.E.M.S./C.V. (rapport de Tiffeneau) chute, fournissant une indication précoce et sensible de l'obstruction. Le rapport normal est approximativement de 80% chez les adultes jeunes et tombe autour de 60% chez les personnes âgées. Le rapport traduira l'existence d'un trouble ventilatoire obstructif lorsqu'il est inférieur à 75%.[88]

Dans la crise d'asthme sévère, le V.E.M.S., seul, est un bon guide du degré du désordre physiologique. Tous les indices mesurés (V.E.M.S.,C.V...) doivent être interprétés en fonction des valeurs théoriques déterminées dans une population normale. Ces valeurs

dépendent de la taille, de l'âge et du sexe (hommes ou femmes européens) et sont fournies par des tableaux de référence.[88]

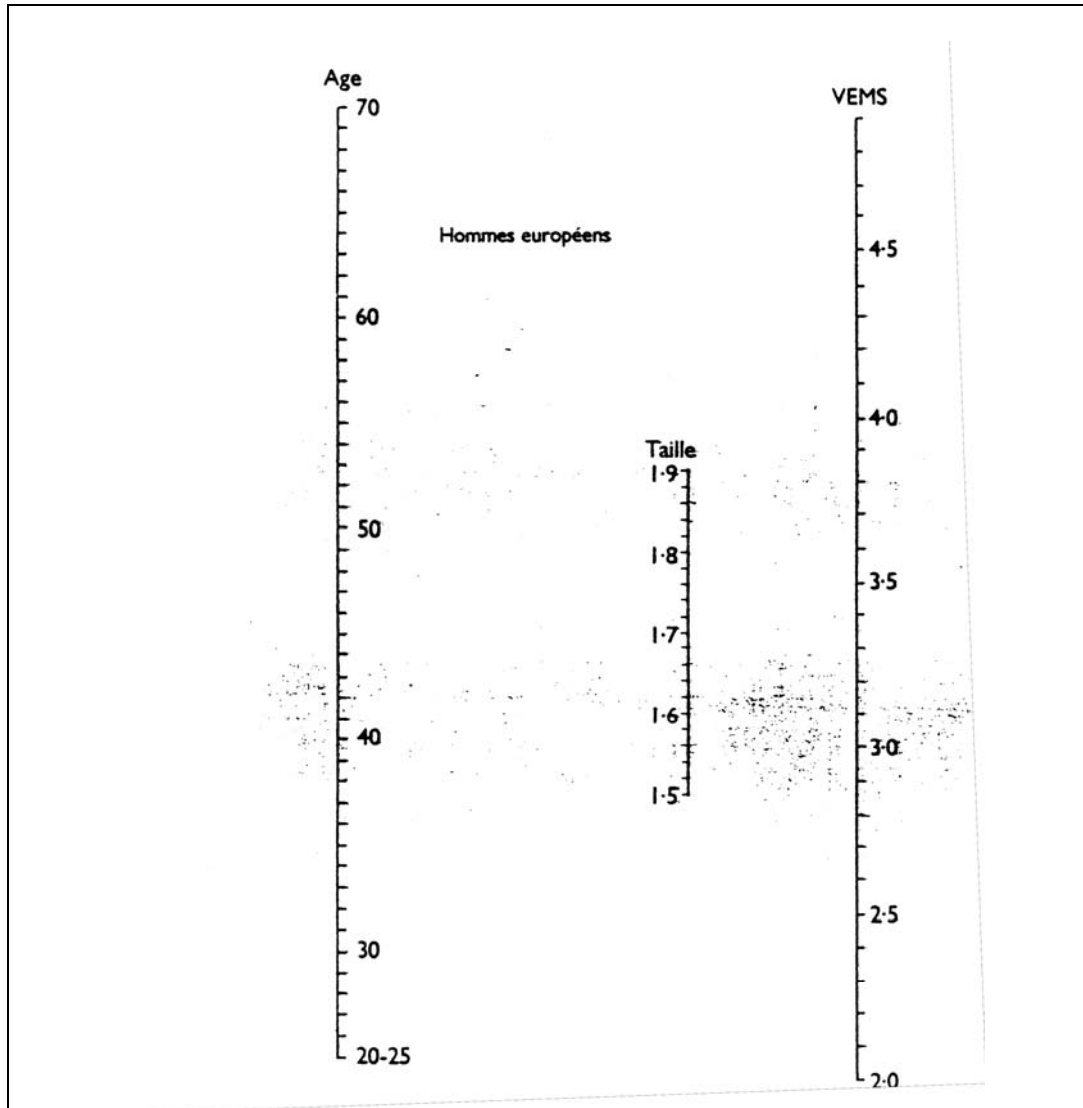


Figure 9 : Valeur théorique du volume expiratoire maximum seconde (VEMS).

c). Conclusion.

Sachant que plus le trouble obstructif intercritique est marqué, plus l'asthme est instable et plus les épisodes de dyspnée paroxystiques sont rapprochés, il est indispensable d'objectiver cette obstruction bronchique intercritique afin de mettre en place une stratégie thérapeutique efficace.

Cependant, bien que ces mesures spirométriques, notamment le V.E.M.S. soient précises, elles ne peuvent être réalisées en ambulatoire. De ce fait, en pratique quotidienne, on utilise un autre paramètre, simple à mesurer, reproductible et dont la variabilité dans le temps est le reflet de l'instabilité de l'asthme. Il s'agit du débit expiratoire de pointe ou D.E.P., mesurable à domicile avec un débitmètre de pointe.

2) Le débitmètre de pointe ou peak-flow meter.[25][5][26][176]

Le débitmètre de pointe ou peak-flow meter chez les anglo-saxons est un appareil portatif, simple, léger et peu encombrant, utilisable par chaque patient chez le médecin ou à domicile. Il permet de mesurer le débit expiratoire de pointe ou D.E.P. Ce débit est le débit le plus élevé au cours d'une expiration forcée, brutale et rapide.

Ce paramètre objectif pouvant être mesuré quotidiennement, de nombreux renseignements découlent de l'analyse des valeurs obtenues :

- évaluation de la sévérité de l'asthme,
- évaluation du degré de variation circadienne de la fonction pulmonaire, qui est en rapport avec le degré d'hypersensibilité des voies respiratoires,
- surveillance de la réponse aux traitements médicamenteux,
- dépistage d'une détérioration asymptomatique de la fonction pulmonaire,
- identification des agents déclenchants (par exemple l'effort).

a) Méthode de mesure du D.E.P.

Pour réaliser le test, le sujet inspire à capacité pulmonaire totale et fait ensuite un effort expiratoire maximum dans l'appareil. La mesure est réalisée pendant les cent premières millisecondes de l'expiration, et dès lors, il est inutile que le patient expire jusqu'au volume résiduel.

b) A quel moment mesurer le D.E.P. ?[26]

Dans certains cas, il peut être intéressant d'étudier la variation du D.E.P. sur une longue période. L'idéal est alors de le mesurer deux fois par jour, immédiatement après le lever et 10 à 12 heures plus tard (le D.E.P. est souvent plus bas au réveil qu'au coucher), avant et après l'utilisation du bronchodilatateur s'il y a lieu. Si le D.E.P. est mesuré une fois

par jour seulement, il doit toujours l'être au même moment, soit avant, soit après l'usage du bronchodilatateur si nécessaire.

Enfin, si le patient mesure le D.E.P. deux ou trois fois par semaine seulement, il vaut mieux faire une lecture le matin et le soir du même jour, et constamment avant ou après l'utilisation du bronchodilatateur. Ainsi, toute variation du D.E.P. supérieure à 15%, indiquant une aggravation de l'asthme, peut être décelée.

c) ...A partir de quel âge ?[26][180][176]

La plupart des adultes et des enfants de plus de 6 ans peuvent d'ordinaire réaliser une mesure du D.E.P. L'obstacle majeur dans la réalisation de ce test est l'effort inspiratoire et expiratoire demandé aux malades. Ceci nécessite donc la coopération du patient et un apprentissage adapté à l'âge du patient. La mesure de ce paramètre est ainsi irréalisable chez les sujets peu motivés ou très gênés pour respirer.

Par contre, il faut noter qu'à partir de 3 ans, certains réussissent à l'utiliser convenablement après un apprentissage adapté à leur âge.

d) ...Conseils d'utilisation d'un débitmètre de pointe.

Certaines recommandations relatives à l'utilisation des débit-mètres de pointe méritent d'être exposées au patient pour une bonne manipulation de son appareil, gage d'une bonne reproductibilité des mesures.

[5][180][25][88]

➤ **avant la mesure :**

- mettre le curseur sur le zéro de l'échelle graduée
- enlever si besoin l'appareil dentaire
- se tenir debout ; si cela n'est pas possible, les mesures doivent être toujours faites dans la même position

➤ **pendant la mesure :**

- prendre l'appareil horizontalement
- gonfler la poitrine au maximum, la bouche ouverte
- introduire l'embout dans la bouche
- fermer les lèvres autour
- souffler d'un seul coup, le plus fort et le plus vite possible.

➤ **après la mesure :**

- recommencer l'opération deux fois (3 mesures en tout)
- retenir la valeur la plus élevée
- l'embout buccal peut être retiré de l'appareil pour le nettoyage ou pour sa stérilisation (eau bouillante, alcool à 60° ou solution antiseptique).

➤ **à ne pas faire :**

- utiliser le débitmètre de pointe comme une sarbacane (joues gonflées, langue dans l'embout buccal...)
- gêner la course du curseur avec les doigts
- boucher les sorties d'air.

e). Les différents débitmètres de pointe [67][176]

Différents appareils existent :

- **Asmalert®** : débitmètre siffleur pour les bas débits (130 à 340 l.min⁻¹)
compact

Remarque : le sifflet est activé dans les cas favorables.

Pour information le prix de vente est d'environ : 23,30 euros

le prix de remboursement LPPR : 22,87 euros

- **Respalert®** : débitmètre siffleur pour les hauts débits (260 à 360 l.min⁻¹)

Pour information le prix de vente est d'environ : 23,30 euros

le prix de remboursement LPPR : 22,87 euros

- **Mini-Bell Atomisor®** : un modèle pour les bas débits (50 à 350 l.min⁻¹)

Et un pour les hauts débits (50 à 800 l.min⁻¹)

Pour information le prix de vente est d'environ : 30,13 euros

le prix de remboursement LPPR : 22,87 euros

- **Miniwright peak-flow®** : un modèle pour les bas débits (30 à 400 l.min⁻¹)

Et un pour les hauts débits (60 à 800 l.min⁻¹)

Pour information le prix de vente est d'environ : 30,70 euros

le prix de remboursement LPPR : 22,87 euros

- **Eolys peak-flow®** : un modèle pour les bas débits (50 à 400 l.min⁻¹)
Et un pour les hauts débits (50 à 750 l.min⁻¹)
Pour information le prix de vente est d'environ : 22,87 euros
le prix de remboursement LPPR : 22,87 euros
- **Frafito peak-flow®** : un modèle pour les bas débits (25 à 260 l.min⁻¹)
Et un modèle pour les hauts débits (50 à 750 l.min⁻¹)
Pour information le prix de vente est d'environ : 22,87 euros
le prix de remboursement LPPR : 22,87 euros

Les modèles bas débits sont particulièrement adaptés pour les enfants, adultes et personnes âgées ayant une fonction respiratoire faible ou une forte obstruction pulmonaire.

Les modèles hauts débits ou débits standards sont destinés aux adultes et enfants de plus de 6 ans ayant une fonction respiratoire normale.

Quelques modèles sont présentés ci-dessous :



Figure 10 : Peak-flow Asmalert®.



Figure 11: Peak-flow Respalert®.



Figure 12 : Peak-flow Miniwright®.



Figure 13 : Peak-flow Eolys®.

f) Interprétation de la mesure du

D.E.P.[5][26][25][180][176][17]

Les débitmètres de pointe permettent de lire directement, grâce à un étalonnage approprié de l'appareil et une échelle graduée, la valeur du débit expiratoire de pointe exprimée en litre par minute. Des tables de référence fournies avec les appareils permettent de comparer les valeurs obtenues par le sujet asthmatique avec les valeurs théoriques.

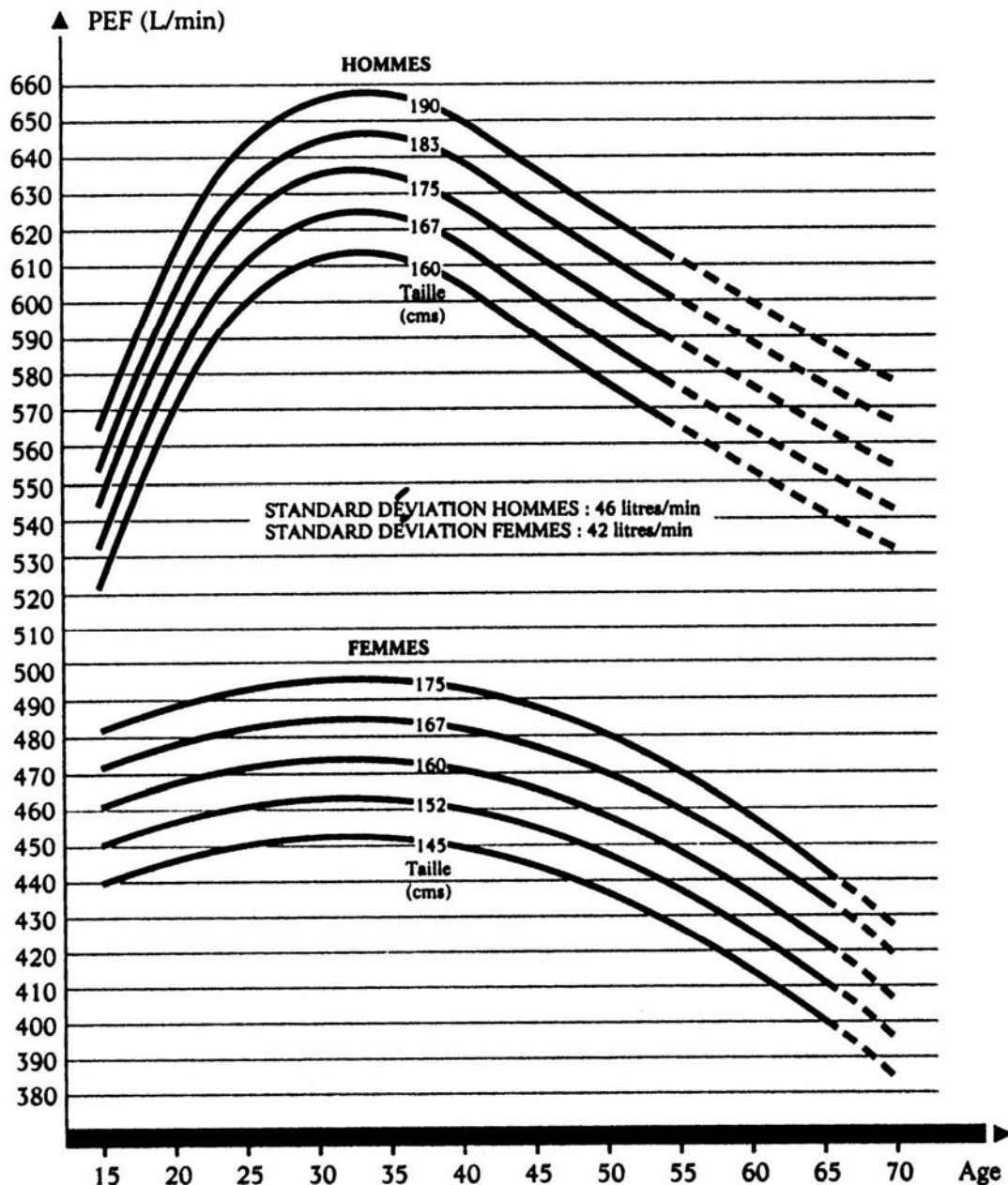


Figure 14 : Tables de référence du DEP. [91]

Cependant, chez de nombreux patients, les valeurs du D.E.P. sont significativement plus élevées ou plus faibles que la moyenne des valeurs théoriques. Il est recommandé de baser les valeurs objectives du D.E.P., utilisées pour le traitement sur le meilleur score de chaque patient et sur la variabilité quotidienne de ce score, plutôt que sur l'utilisation des valeurs théoriques normales. Ces mesures individuelles de référence sont réalisées lorsque le patient est toujours sous traitement efficace et servent ainsi de repère pour l'interprétation des mesures ultérieures de D.E.P.

Afin d'aider les patients à prendre en charge leur maladie asthmatique à domicile, un système de zones à trois couleurs (vert, jaune, rouge) relie les mesures du D.E.P. aux conduites à tenir, notamment médicamenteuses.

Ainsi, une valeur de D.E.P. à 80% (zone jaune) de la valeur normale de référence (zone verte) traduit une anomalie franche imposant une modification de traitement. Par contre, une valeur à 60% (zone rouge) de la valeur normale constitue une alerte justifiant le plus souvent une hospitalisation.

La prise en charge de la maladie par l'asthmatique passe aussi par la tenue d'un journal sur lequel il peut noter, en plus de ses symptômes et de ses traitements, la mesure du D.E.P. L'analyse des variations quotidiennes du D.E.P. est d'un intérêt diagnostique considérable. Sa valeur est un reflet direct de la gravité de la maladie. En cas d'aggravation, la baisse du D.E.P. est le premier signe d'alerte, avant la clinique. La mesure doit alors être répétée et s'accompagner d'un ajustement thérapeutique. En cas de crise d'asthme, le D.E.P. mesuré avant et après la prise de β 2-mimétiques permet de juger de l'efficacité immédiate du traitement.

Par ailleurs, l'étude de l'évolution du D.E.P. par le patient lui-même permet un ajustement du traitement, selon un schéma propre au patient et préétabli avec son médecin, avec des instructions claires face à une détérioration de son asthme. Ceci constitue une bonne façon de responsabiliser le patient face à sa maladie.

g). Enregistrement des résultats : le carnet de surveillance journalier.

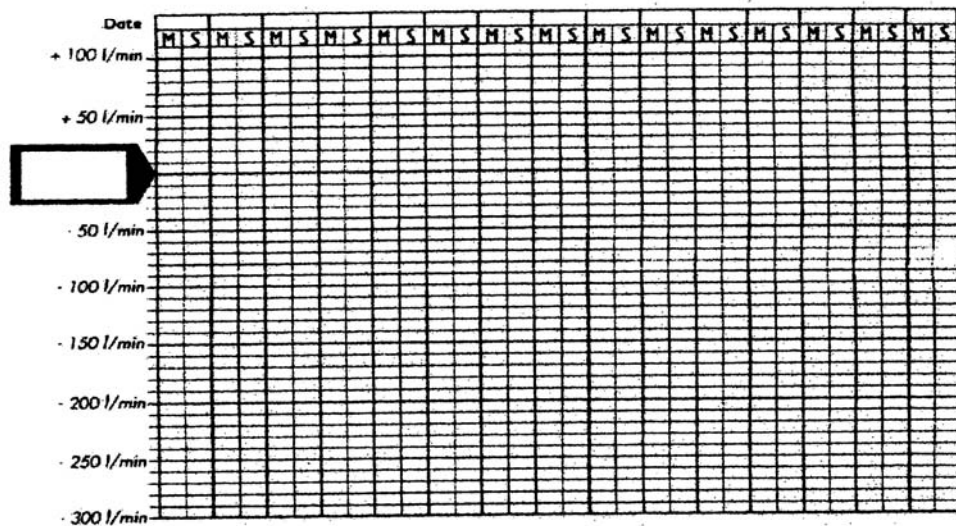


Figure 15 : Carnet de surveillance journalier.

❖ comment utiliser la grille ?

- . inscrire dans le cadre la valeur normale du D.E.P.
- . noter chaque mesure, chaque jour sur la grille
- . noter également les événements quotidiens concernant l'asthme : oppression, sifflements, toux, émotion, sport. Mieux connaître les circonstances de survenue des crises, c'est mieux les prévenir.
- . tracer une ligne rouge correspondant à une baisse de 20% du D.E.P.
- . si une valeur inférieure de 20% par rapport à la valeur normale est enregistrée en dehors d'une crise, prévenir le médecin.

De telles grilles sont à disposition dans les différentes associations ou écoles de l'asthme, elles ne sont pas toutes identiques mais reposent généralement sur le même principe.

❖ exemple :

soit une valeur normale du D.E.P. de 460 l/min.

Il faut tracer une ligne rouge correspondant à une baisse de 20% par rapport au D.E.P. normal : nous la traçons donc à $460 \times 20 / 100 = -92$ l/min.

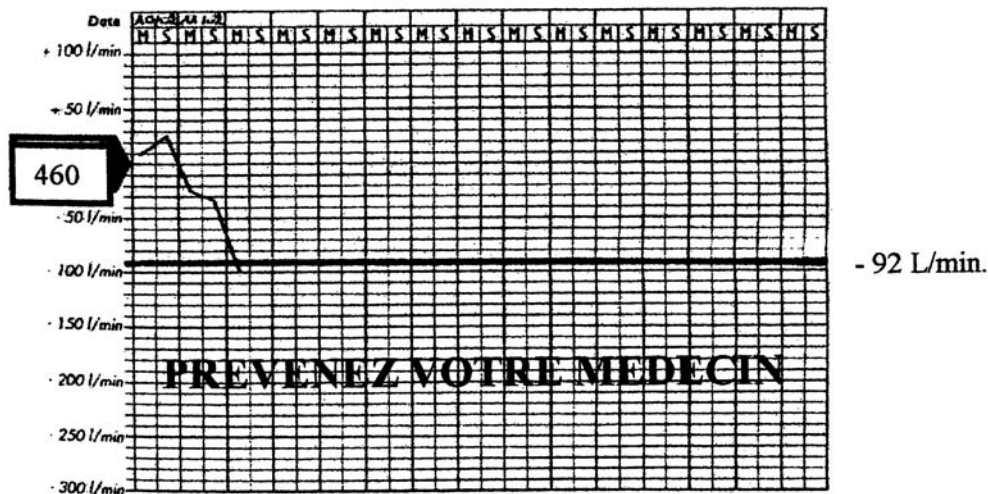


Figure 16 : Exemple de suivi du débit expiratoire de pointe.

h). Conclusion.

Bien que dépendant de l'effort, le D.E.P. est un paramètre respiratoire intéressant et le seul facilement mesurable en ambulatoire. Il existe de plus une excellente corrélation entre le débit expiratoire de pointe et le volume expiratoire maximum seconde (V.E.M.S.). Cependant, si l'on veut que l'interprétation des résultats soit fiable et donc que la mesure du D.E.P. soit reproductible, il est indispensable que la famille reçoive une instruction préalable avant toute instauration d'un monitoring à domicile. Cette formation doit inclure le mode d'utilisation du débitmètre de pointe, la tenue du journal pour enregistrer les mesures du D.E.P., l'interprétation des résultats et la conduite à tenir en cas de changement de D.E.P.

C. Autres examens complémentaires dans l'asthme.

Les examens complémentaires n'ont pas d'indication systématique mais ils sont effectués dans des situations bien précises : pour confirmer le diagnostic de la maladie, complétant ainsi le bilan initial ou pour trouver, dans certains cas, comme l'asthme professionnel, l'étiologie de l'asthme.

Lorsque la recherche d'une allergie est utile, le médecin dispose également de toute une série d'examens biologiques, dont les tests cutanés et les tests de provocation nasale.

Enfin, face à une situation d'urgence d'asthme sévère, les gaz du sang constituent les examens de référence pour suivre l'évolution de la maladie.

Tous ces examens, à condition d'être réalisés rigoureusement et au bon moment, trouvent leur place dans le diagnostic de la maladie et sa prise en charge.

1) Les explorations fonctionnelles à visée diagnostique.

Les tests d'explorations fonctionnelles à visée diagnostique font appel à des tests de bronchomotricité. Il est rarement nécessaire de recourir à ces tests pour établir le diagnostic d'asthme, les symptômes cliniques décrits par le malade étant généralement évocateurs et confirmés par les mesures du V.E.M.S. (spirométrie) et du D.E.P. (débitmètre de pointe).

Ces tests, non dénués de risque, ne sont pas réalisés systématiquement. Plusieurs groupes de malades sont concernés :

- ceux dont l'asthme se présente sous un tableau atypique avec toux nocturne isolée, gêne respiratoire non sibilante...
- ceux dont l'asthme présente un aspect de bronchopneumopathie chronique obstructive (B.P.C.O.) chez un sujet âgé fumeur ou non fumeur.
- ceux nécessitant l'identification d'un asthme d'origine professionnelle : ces tests permettant de confirmer l'existence d'une hyperréactivité bronchique et de vérifier la disparition progressive de l'asthme après éviction du poste exposé.

Parmi ces tests fonctionnels, on distingue le test de bronchodilatation, encore appelé test de réversibilité et le test de bronchoconstriction ou test d'hyperréactivité bronchique.

a) Test de bronchoconstriction.[91]

Les méthodes habituelles de mesure de l'hyperréactivité bronchique consistent en l'inhalation d'agents agonistes tels l'acétylcholine (action brève), le carbachol (action prolongée), la métacholine et l'histamine. Parmi ces agents, la métacholine (ou acétylméthylcholine) est l'agoniste le plus couramment utilisé, n'induisant que peu d'effets secondaires même à fortes doses. L'histamine est également utilisée du fait de son faible coût et de sa stabilité (semblable à la métacholine : à 4°C pendant 3 mois). Par contre, elle induit plus d'effets secondaires (céphalée, tachycardie, « flush », sudation, rarement hypotension) à doses plus faibles, ce qui limite son utilisation dans la population normale. En pratique, on administre d'abord un aérosol de solution diluante puis des concentrations croissantes de l'agoniste en mesurant la fonction respiratoire dans les secondes à minutes qui suivent chaque nébulisation. Le test est arrêté lorsqu'on atteint un certain niveau d'obstruction bronchique (chute de 20% du V.E.M.S.) ou lorsque la concentration la plus forte a été administrée. L'administration se fait soit par nébulisation continue, soit par dosimètre (l'aérosol est généré uniquement à l'inspiration). Les résultats seront exprimés grâce à une courbe dose-réponse. L'analyse des composantes de cette courbe, où les concentrations de l'agoniste sont exprimées sur une échelle logarithmique, permet de définir

- * la réactivité bronchique (ou pente de la courbe)
- * la dose-seuil (ou la plus petite dose qui entraîne une modification significative du paramètre fonctionnel utilisé)
- * la dose ou concentration induisant une chute de 20% du V.E.M.S. par exemple (PC20 ou PD20) et enfin le plateau (dose où l'inhalation de concentrations croissantes n'induit plus de modification significative du paramètre utilisé).

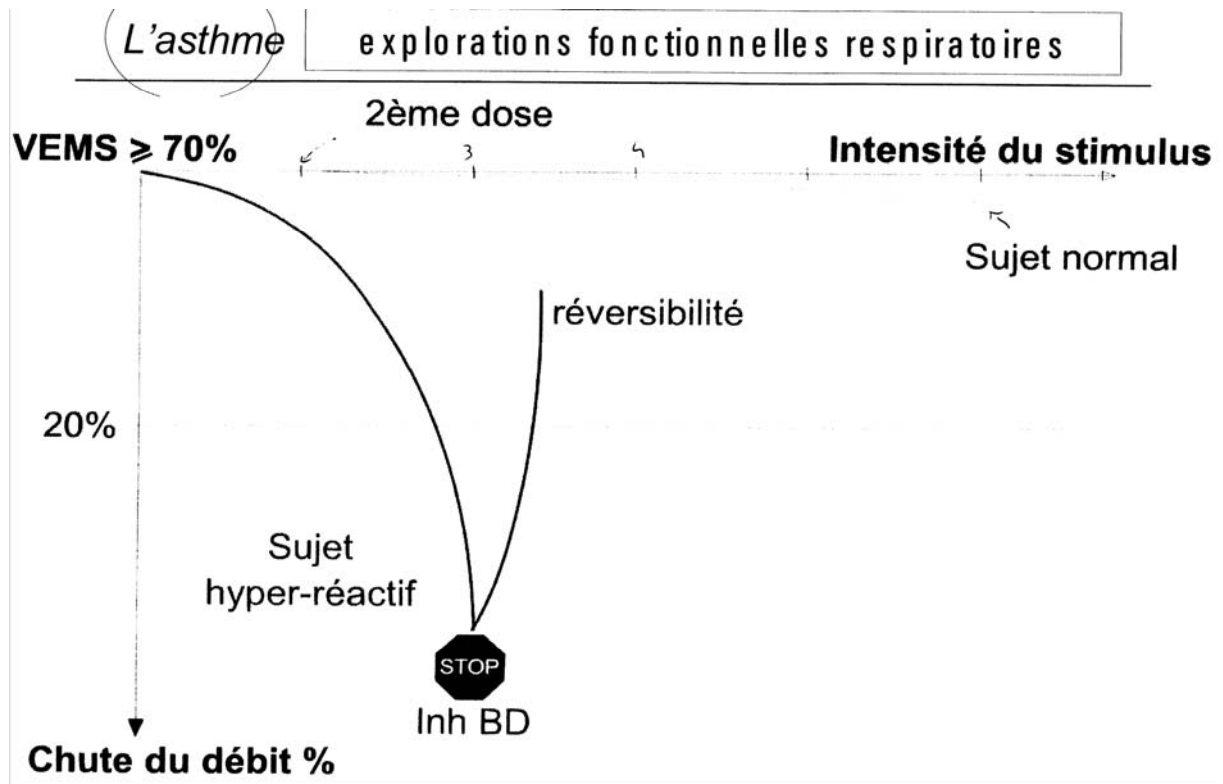


Figure 17 : Courbe dose – réponse des tests de bronchoconstriction.

Les tests d'hyperréactivité bronchique comprennent également l'hyperventilation isocapnique à l'air froid et sec ou l'exercice. Cependant, ces tests nécessitent un équipement plus sophistiqué et sont souvent limités par la condition cardio-respiratoire du sujet.

b). L'épreuve d'effort.[76]

Elle est surtout demandée lorsque le diagnostic d'asthme d'effort, suspecté cliniquement, n'est pas tout à fait certain. On a recours à une épreuve d'effort au laboratoire (effort sur un tapis roulant ou sur une bicyclette ergométrique) et plus rarement à une épreuve réaliste (course de 6 minutes en extérieur).

2) Les examens biologiques pour la recherche d'une allergie.

Ces examens biologiques ne sont réalisés que si l'étiologie allergique est évoquée par les données cliniques, et si la mise en évidence doit conduire à des mesures thérapeutiques spécifiques. Ces recherches allergologiques se font par des tests cutanés à lecture immédiate et des tests de provocation nasale. Elles sont éventuellement complétées par un dosage des immunoglobulines de type E (IgE) spécifiques. A l'heure actuelle, le médecin dispose d'une panoplie d'examens complémentaires qui s'est récemment enrichie du dosage de nombreux médiateurs de l'inflammation allergique : leurs indications respectives doivent donc être précisées. Mais, dans la pratique quotidienne, il faut répéter avec force que l'interrogatoire, l'examen clinique et les tests cutanés d'allergie demeurent les étapes indispensables au diagnostic d'allergie.[121]

a) Les tests cutanés.

Trois techniques principales sont utilisées pour leur réalisation : les prick-tests, les intradermo-réactions (IDR), les patch-tests.[155] Le prick-test est le plus couramment utilisé.[68][85] En effet, bien que plus sensible que le prick-test, l'IDR présente de nombreux inconvénients parmi lesquels le risque d'induire des réactions anaphylactiques parfois violentes, elle est réservée à l'exploration de l'allergie médicamenteuse et aux venins d'hyménoptères.[68]. Quant aux tests à lecture retardée (patch-tests), ils ne sont pas utilisés dans le diagnostic des allergies respiratoires mais plutôt pour certaines formes d'allergie alimentaire ou à l'exploration des dermatites de contact.[68]

Grâce à ces tests, on révèle les anticorps de type IgE fixés sur les mastocytes cutanés : la fixation de l'allergène sur les IgE correspondantes induit une dégranulation mastocytaire immédiate, responsable d'une induration et d'un érythème au point d'inoculation.[68]

🔪 Déroulement des tests cutanés : le prick-test

Une goutte de solution standard antigénique est placée sur la peau et est inoculée au travers de l'épiderme par une fine aiguille stérile à usage unique.

Il est indispensable que toute thérapeutique antihistaminique soit arrêtée, dans des délais variables selon la molécule utilisée (loratadine Clarityne® : 1 semaine, kétotifène Zaditen® : 2 semaines, cromoglycate : aucun, corticoïdes par voie générale ou inhalée : aucun).[121] De nombreux médicaments sont susceptibles de diminuer la réactivité cutanée, antihistaminiques bien sûr, mais aussi, neuroleptiques, antidépresseurs et barbituriques, antipaludéens de synthèse et immunosuppresseurs.[68] Concernant les corticoïdes locaux, l'utilisation au niveau des avants-bras doit être suspendue une semaine avant la date prévue des tests.[155] Le jeune âge n'est pas une contre-indication à la réalisation des tests cutanés.[121]

🔍 Lecture des tests. [169]

Les tests sont lus 5 à 10 minutes après l'inoculation des témoins et après 15 à 20 minutes pour les autres allergènes, en mesurant le diamètre des papules formées. La taille de la papule est en corrélation grossière avec le taux d'IgE spécifiques sériques.

Une diminution de la réaction est prévisible lorsque la circulation au niveau de la peau est réduite, par exemple par le froid. De même, la saison influence également les résultats : la papule des tests cutanés aux pollens de graminées et d'arbres augmente pendant la saison pollinique.[183]

🔍 Conclusion.

Les tests cutanés restent les examens de référence dans les situations où la recherche de l'étiologie allergique est utile. Ces tests, d'une grande valeur diagnostique, sont de plus d'un coût modéré et de réalisation commode.

Cependant, sachant que plus de 30% de la population est atopique, l'interprétation des tests doit toujours être réalisée en recoupant les résultats avec les données cliniques. En effet, l'allergie est commune chez les sujets asthmatiques et fréquemment sans relation avec les symptômes observés.

b). Les tests de provocation nasale.[140]

La provocation délibérée des voies respiratoires à l'aide d'un agent sensibilisateur, soupçonné comme déclenchant de la crise d'asthme, peut être nécessaire dans la détermination de la cause de l'asthme allergique. Ces tests de provocation complètent souvent les tests cutanés. Ils sont demandés lorsqu'il existe une divergence entre les résultats du bilan

allergologique (test cutané et dosage sanguin) et les circonstances de survenue des signes cliniques.

La réponse aux tests de provocation nasale représente donc un élément supplémentaire pour décider d'entreprendre une éventuelle désensibilisation du patient à l'allergie causale. Cet examen peut être également inclus dans le cadre de la recherche d'une allergie professionnelle.

Par rhinomanométrie ou rhinométrie acoustique, les résistances nasales sont mesurées avant et après pulvérisation de l'allergène dans le nez.

c). Les dosages sanguins.

Le dosage des immunoglobulines de type E ou IgE spécifiques est réalisé en cas de discordance entre les données cliniques et les résultats des tests cutanés ou lorsque les tests ne peuvent être faits. Cette situation concerne les patients ayant un eczéma et les sujets ayant un dermatographisme important, rendant toute interprétation des résultats impossible. Ce dosage s'appuie sur des méthodes immuno-enzymatiques ou radioimmunologiques.[121][27] La réponse est globale, qualitative, c'est-à-dire positive ou négative.

Le principal test multiallergénique de dépistage (TMA : plusieurs allergènes sont fixés sur un même support) est représenté par le Phadiatop® (il serait le seul, ainsi que l'Allergyscreen®, à comporter l'allergène de la blatte de plus en plus incriminé). Ces tests sont fiables, mais leur coût, supérieur aux tests cutanés, justifie leur moindre utilisation.

Concernant les autres dosages sanguins, la numération de la formule sanguine (N.F.S.) met en évidence une éosinophilie sanguine élevée (comptage des globules blancs éosinophiles). Elle peut être masquée par une infection ou par la prise de corticoïdes et peut relever d'autres causes qu'une allergie : générales, parasitaires, médicamenteuses.[68][194] Elle va permettre de témoigner d'un terrain allergique à condition d'avoir éliminé une parasitose intestinale, ce qui est fréquent chez l'enfant.

Quant au dosage des IgE totales, à la recherche d'un terrain allergique, les résultats ne sont ni sensibles, ni spécifiques. Le dosage des IgE totales peut être normal chez 20 à 30% des patients qui ont une allergie certaine et, à l'inverse, il peut être élevé dans diverses circonstances pathologiques, en particulier les parasitoses et le tabagisme.

3) *La gazométrie sanguine.*

Les gaz du sang permettent de savoir si l'oxygénation du sang est ou non satisfaisante. Cet examen est réalisé en milieu hospitalier, en cas de crise d'asthme sévère soupçonnée. Ils fournissent des indications importantes pour l'évaluation de la sévérité de la crise.

La crise d'asthme est en effet à l'origine d'échanges gazeux anormaux ayant pour principal mécanisme une inadéquation entre la ventilation et la perfusion pulmonaire.

Les principaux paramètres mesurés sont :

- la pression partielle artérielle en oxygène (PaO_2),
- la pression partielle artérielle en gaz carbonique (PaCO_2),
- la saturation artérielle en oxygène (SaO_2),
- le pH du sang artériel.

Lors d'une crise d'asthme aiguë, une hypoxémie artérielle est toujours présente, correspondant à une baisse de la PaO_2 suite à une hyperventilation alvéolaire provoquée par la bronchoconstriction. A cette hypoxémie s'ajoute une hypercapnie correspondant à une élévation de la PaCO_2 . Ces deux anomalies des échanges gazeux, hypoxémie et hypercapnie, sont très importantes pour objectiver la sévérité de la crise et évaluer l'efficacité des traitements, instaurés le plus souvent en urgence. Il ne faut en effet pas se fier aux seules données cliniques ni aux indices d'obstruction des voies respiratoires (V.E.M.S. et/ou D.E.P.) pour diagnostiquer la fin de la crise. Il y a en effet un retard entre l'amélioration du décalage ventilation-perfusion par rapport aux symptômes et aux mesures du souffle. Il est donc absolument indispensable de se reporter aux valeurs des gaz du sang pour suivre l'adaptation de l'organisme aux handicaps respiratoires.[153]

4) *La radiographie du thorax.*

La radiographie du thorax peut s'avérer utile lors du bilan initial d'un asthme, pour ne pas méconnaître une autre étiologie ou une pathologie associée. Elle est rarement indiquée lors des contrôles ultérieurs, sauf dans les situations particulières faisant craindre la survenue d'un pneumothorax (effraction de la plèvre mettant en communication l'espace pleural avec l'atmosphère) ou une autre complication. Entre les crises, la radiologie du thorax est normale dans les cas d'un asthme non compliqué.[153]

D. Conclusion générale.

Parmi les nombreux examens complémentaires disponibles pour faire le bilan d'un asthme, peu d'entre eux ont une indication systématique mais ils correspondent à des besoins bien précis. Lorsqu'ils sont réalisés, ils doivent obéir à une standardisation rigoureuse.

L'essentiel du bilan, qui est complémentaire à l'examen clinique et physique, repose en fait le plus souvent sur des tests fonctionnels respiratoires simples visant à dépister l'existence d'une obstruction bronchique intercritique dont la présence dicte une stratégie thérapeutique adaptée.

Cette obstruction bronchique peut être facilement mesurée par le débitmètre de pointe qui devrait être réalisé lors de toute consultation d'un asthmatique.

IV/ EVALUATION DU DEGRE DE SEVERITE DE L'ASTHME.

Le degré de sévérité de l'asthme n'est véritablement établi que lors de la deuxième consultation, lorsque le médecin dispose des informations lui permettant de compléter le premier interrogatoire du patient (histoire de la maladie, examen physique).

Il s'appuie notamment sur :

- le journal de bord du patient, mentionnant la fréquence des crises, sa consommation de bronchodilatateurs, ses chiffres de débit expiratoire de pointe avec les variations quotidiennes,
- les résultats des épreuves fonctionnelles respiratoires (spirométrie, débitmètre de pointe),
- l'ensemble des résultats des examens demandés (examens complémentaires, gazométrie sanguine, radiographie du thorax...).

En se basant sur ces renseignements, l'asthme peut être classé en fonction de sa sévérité.

A. La classification.

Si tous les patients asthmatiques sont différents, on peut néanmoins les regrouper en quatre grandes catégories selon la sévérité de leur asthme. A chaque catégorie est associée une stratégie thérapeutique.

La classification actuellement adoptée est une synthèse des recommandations issues de plusieurs réunions internationales d'experts. Elle fut publiée en 1992 [193], actualisée en 1995 par le NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute) et l'OMS, et s'impose comme une référence pour le traitement de l'asthme.[88]

Quatre stades de sévérités ont été définis en fonction de la fréquence des crises, de la sévérité de l'obstruction bronchique par les EFR, de la variabilité du D.E.P. et de la consommation des β 2-mimétiques.

Le traitement de l'asthme se fait donc selon une approche par degrés, dans laquelle le niveau de traitement s'élève à mesure qu'augmente la sévérité de l'asthme, comme le montre le tableau suivant qui présente la classification et la stratégie consensuelle de l'asthme

chez l'adulte. Un patient se retrouvera dans telle ou telle catégorie dès qu'il présentera un seul des critères définis.

Dans tous les cas, le traitement médicamenteux doit être associé aux mesures de contrôle ou mieux, à l'éviction des facteurs déclenchants.

❖ **Stade 1 : asthme intermittent**

- Il y a des crises (épisodes de toux, sifflement ou dyspnée) diurnes, moins d'une fois par semaine pendant une période d'au-moins 3 mois et ces crises sont brèves ; elles durent de quelques heures à quelques jours.
- Les signes d'asthme nocturne surviennent moins de 2 fois par mois.
- Entre les crises, le patient est asymptomatique et a une fonction respiratoire normale.
- Avant traitement, le V.E.M.S. ou le D.E.P. est supérieur ou égal à 80% de la valeur théorique ou personnelle ; les variations de D.E.P. sont inférieures à 20%.

L'asthme intermittent peut correspondre, par exemple, à un asthme allergique déclenché lorsque le patient est exposé à un allergène (pollens, animaux...). Il peut s'agir aussi d'un asthme induit par l'exercice ou de mauvaises conditions atmosphériques.

Un traitement de fond n'est pas nécessaire. Le traitement des symptômes consiste en l'administration de bronchodilatateurs inhalés d'action rapide, à la demande, mais moins d'une fois par semaine. En pratique, on utilise les β 2-mimétiques inhalés. Comme traitement alternatif, quel que soit le degré de sévérité, on dispose d'anticholinergiques inhalés, de β 2-mimétiques per os, de théophyllines à action immédiate, quoique ceux-ci aient une action plus lente et/ou des effets secondaires plus marqués. Un traitement plus intense est fonction de la sévérité de la crise.

Le traitement préventif fait appel à des médicaments, avant l'exercice ou l'exposition à l'allergène (β 2-mimétiques inhalés ou cromones).

❖ **Stade 2 : asthme persistant léger**

Le patient a des altérations de la fonction respiratoire suffisamment fréquentes pour justifier l'emploi quotidien, prolongé, d'un traitement de fond de l'asthme.

- Sur une période d'au-moins trois mois, les symptômes apparaissent au moins une fois par semaine mais moins d'une fois par jour.
- Les crises nocturnes sont présentes plus de deux fois par mois.

- Certaines crises peuvent retentir sur l'activité et le sommeil.
- Avant traitement le D.E.P. ou le V.E.M.S. est supérieur ou égal à 80% de la valeur attendue et la variabilité journalière du D.E.P. va de 20 à 30%.

Le traitement de base d'un asthme persistant léger comporte l'emploi régulier et quotidien d'un médicament anti-inflammatoire : corticoïdes inhalés 200 à 500µg ; cromones ; théophyllines à libération prolongée (LP). Si nécessaire, il faut augmenter les doses de corticoïdes inhalés jusqu'à 800µg par jour, s'ils sont déjà pris à la dose de 500µg et/ou ajouter un bronchodilatateur à action prolongée, en cas de symptomatologie nocturne (β2-mimétiques inhalés LP, théophyllines LP, β2-mimétique oral LP).

Le traitement des symptômes correspond à la prise de β2-mimétiques inhalés d'action brève en fonction des besoins, sans dépasser 3 ou 4 fois par jour.

❖ **Stade 3 : asthme persistant modéré**

- Avant tout, les symptômes sont quotidiens durant de longues périodes.
- Les crises retentissent sur l'activité et le sommeil.
- On a une utilisation quotidienne de β2-mimétiques inhalés d'action rapide.
- Les symptômes d'asthme nocturne apparaissent plus d'une fois par semaine.
- Le D.E.P. ou le V.E.M.S. est supérieur à 60% et inférieur à 80% des valeurs attendues ; la variabilité dépasse 30%.

Les patients ayant un asthme persistant modéré ont chaque jour besoin de médicaments, pour réaliser et/ou maintenir le contrôle de leur asthme.

Le traitement de fond consiste en l'emploi de corticoïdes inhalés (800 à 2000µg) ainsi que de bronchodilatateurs à action prolongée, en particulier en cas de symptômes nocturnes, β2-mimétique inhalé LP, théophylline LP, β2-mimétique oral LP ; la chambre d'inhalation est conseillée.

Le traitement des symptômes correspond à la prise de β2-mimétiques inhalés d'action brève en fonction des besoins, sans dépasser 3 ou 4 fois par jour.

❖ Stade 4 : asthme persistant sévère

- Avant traitement, les symptômes sont permanents.
- Les crises sont fréquentes, tant nocturne que diurne.
- L'activité est limitée par les symptômes d'asthme.
- Le D.E.P. et le V.E.M.S. sont inférieurs à 60% des valeurs attendues, la variabilité est supérieure à 30%.

Le contrôle de cet asthme, selon les critères du NHLBI/OMS, peut ne pas être réalisé. Le but du traitement se limite alors à l'obtention des meilleurs résultats possibles (un minimum de signes cliniques, un besoin aussi faible que possible de β 2-mimétiques d'action brève, un D.E.P. aussi élevé que possible, un minimum de variations circadiennes du D.E.P. et un minimum d'effets secondaires des médicaments). Une chambre d'inhalation est également conseillée.

Le traitement quotidien de fond nécessite plusieurs médicaments, des corticoïdes inhalés (800 à 2000 μ g), des bronchodilatateurs à action prolongée (β 2-mimétique inhalé LP, théophylline LP et /ou β 2-mimétique oral LP), des corticoïdes per os. L'emploi oral prolongé de corticoïdes devrait se limiter aux plus faibles doses possibles (jours alternés ou en prise unique quotidienne après un traitement d'attaque de 3 à 7 jours).

Le traitement des symptômes correspond à la prise de β 2-mimétiques inhalés à action brève en fonction des besoins, sans dépasser 3 ou 4 fois par jour.

Une fois le contrôle de l'asthme réalisé, puis maintenu pendant au-moins trois mois, une diminution graduelle du traitement de fond doit être opérée, jusqu'à atteinte du traitement minimal nécessaire pour maintenir l'équilibre de la maladie. Ceci permet de diminuer les risques d'effets secondaires et d'encourager l'observance du patient vis-à-vis de son traitement.

Si le contrôle de l'asthme est imparfait, il faut envisager de monter d'un degré, mais, auparavant, il faut vérifier la technique d'inhalation, l'observance et le contrôle de l'environnement. Il est à noter qu'un traitement oral par corticoïdes peut être nécessaire à tout moment et à tout palier, lorsqu'une crise grave survient.

STADES DE L'ASTHME	INTERMITTENT	PERSISTANT LEGER	PERSISTANT MODERE	PERSISTANT SEVERE
CARACTERES CLINIQUES AVANT TRAITEMENT D.E.P. (% valeur théorique ou meilleure valeur du patient) D.E.P. (variabilité circadienne*)	*Manifestations intermittentes <1/sem *Crises courtes (de quelques heures à quelques jours) *Manifestation nocturne <2/mois *Pas de manifestations et de perturbations fonctionnelles entre les crises ≥80% <20%	*Manifestations ≥1/semaine mais <1/jour *Crises pouvant gêner l'activité ou le sommeil *Manifestations nocturnes >2/mois ≥80% 20 à 30%	*Manifestations quotidiennes *Crises troublant l'activité et le sommeil *Manifestations nocturnes <1/semaine *Usage quotidien de β2-stimulants à action immédiate 60%<D.E.P.<80% >30%	*Manifestations permanentes *Crises fréquentes *Asthme nocturne fréquent *Limitation par les manifestations d'asthme des activités physiques ≤60% >30%
TRAITEMENT DES SYMPTOMES	Bronchodilatateurs inhalés d'action rapide à la demande	Bronchodilatateurs inhalés d'action rapide à la demande	Bronchodilatateurs inhalés d'action rapide à la demande	Bronchodilatateurs inhalés d'action rapide à la demande
TRAITEMENT DE FOND		Corticostéroïdes inhalés 200 à 500µg ou cromones ou théophyllines Si besoin □ augmenter les corticoïdes jusqu'à 800µg/jour □ bronchodilatateurs à action prolongée en cas de symptomatologie nocturne	Corticostéroïdes inhalés 800 à 2000µg (chambre d'inhalation conseillée) + bronchodilatateurs d'action prolongée	Corticostéroïdes inhalés 800 à 2000µg (chambre d'inhalation conseillée) + bronchodilatateurs d'action prolongée + corticoïdes per os
EVICITION OU MAITRISE DES FACTEURS DECLANCHANT	Eviction ou maîtrise des facteurs déclenchants	Eviction ou maîtrise des facteurs déclenchants	Eviction ou maîtrise des facteurs déclenchants	Eviction ou maîtrise des facteurs déclenchants

Variabilité circadienne* = $100 \times (D.E.P._{soir} - D.E.P._{matin}) \div [\frac{1}{2} \times (D.E.P._{soir} + D.E.P._{matin})]$

Tableau 5 : Classification des stades de sévérité de l'asthme chez l'adulte.[106]

B. Chez les nourrissons et les enfants.

Plusieurs études ont montré que 50 à 80% des enfants asthmatiques ont eu leurs premiers symptômes d'asthme avant leur cinquième anniversaire.[88][176][135]

Le diagnostic peut être particulièrement difficile chez le nourrisson et dans le premier âge. Il repose sur la définition de Tabachnick et Levison qui considèrent comme un asthme tout épisode dyspnéique avec sibilants qui se reproduit au-moins trois fois avant l'âge de 2 ans, quel que soit l'âge de début, l'existence ou non de stigmates d'atopie.

Avant l'âge de 6 ans, l'estimation et le contrôle de la sévérité sont impossibles par la mesure du DEP. Par conséquent, pour classer la sévérité de l'asthme, on ne peut, chez la majorité des enfants, s'appuyer que sur des critères cliniques.

Les signes cliniques, surtout chez les nourrissons, sont la toux et/ou des sifflements et/ou la dyspnée. La mise en route d'un traitement tient aussi compte de l'évaluation de la qualité de vie et de l'examen physique.

Comme pour l'adulte, le NHLBI/OMS a publié une approche thérapeutique de l'asthme pour les nourrissons et les enfants.[88]

Les critères de contrôle de l'asthme sont identiques à ceux de l'adulte. Si le contrôle a été maintenu pendant 3 mois au-moins, il faut envisager une descente progressive d'un palier.

Le tableau suivant indique la stratégie thérapeutique à suivre chez les nourrissons et les enfants.

La classification est la même, seul change le traitement.

STADES DE L'ASTHME	INTERMITTENT	PERSISTANT LEGER	PERSISTANT MODERE	PERSISTANT SEVERE
<i>TRAITEMENT DES SYMPTOMES</i>	Bronchodilatateurs inhalés d'action rapide à la demande (β2-stimulant inhalé ou bromure d'ipatropium selon les besoins mais pas plus de 3/semaine)	Bronchodilatateurs inhalés d'action rapide : β2-stimulant inhalé ou bromure d'ipatropium ou β2-stimulant per os, mais pas plus de 3 ou 4 par jour	Bronchodilatateurs inhalés d'action rapide : β2-stimulant inhalé ou bromure d'ipatropium ou β2-stimulant per os, mais pas plus de 3 ou 4 par jour	Bronchodilatateurs inhalés d'action rapide : β2-stimulant inhalé ou bromure d'ipatropium ou β2-stimulant per os, mais pas plus de 3 ou 4 par jour
<i>TRAITEMENT DE FOND</i>		Chaque jour : * soit corticostéroïdes inhalés * soit cromoglycate disodique (utiliser un aérosol doseur avec une chambre et un masque facial ou utiliser un nébulisateur)	Chaque jour : * nébulisation de budésonide < 1mg Bécotide®	Tous les jours : * nébulisation de budésonide < 1mg Bécotide® * si nécessaire, ajouter stéroïdes per os, aussi faible dose que possible à jours alternés le matin
<i>EVICITION OU MAITRISE DES FACTEURS CAUSAUX.</i>	Eviction ou maîtrise des facteurs déclenchants	Eviction ou maîtrise des facteurs déclenchants	Eviction ou maîtrise des facteurs déclenchants	Eviction ou maîtrise des facteurs déclenchants

Tableau 6 : Classification des stades de sévérité de l'asthme chez l'enfant et le nourrisson.[106]

C. Conclusion.

Facile à utiliser dans la pratique quotidienne, cette classification est fort appréciée pour la mise en place du traitement, une fois le profil de l'obstruction respiratoire établi. Cependant, sachant que l'asthme évolue avec le temps pour un même patient, sa sévérité peut varier. Le médecin doit donc réévaluer régulièrement la gravité de la pathologie du patient.

Connaître les traitements.

I/ Connaître les médicaments de l'asthme.

Les médicaments de l'asthme ont deux cibles principales :

- l'inflammation,
- le bronchospasme.

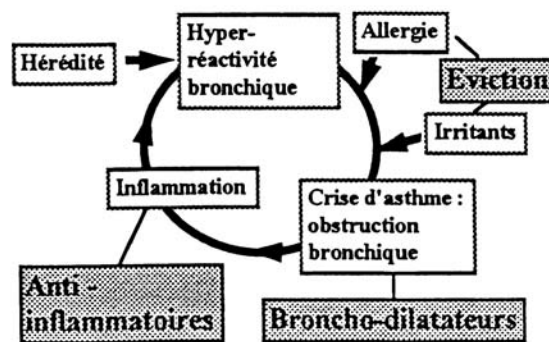


Figure 18 : Asthme : buts du traitement.[37]

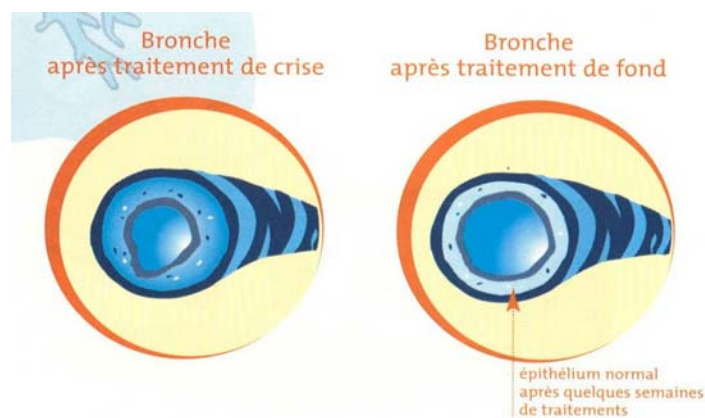


Figure 19 : Intérêt des traitements.[1]

Mais les objectifs du traitement médicamenteux sont multiples :

- réduire les symptômes au minimum (notamment pas de manifestation nocturne) ;
- minimiser ou supprimer les visites en urgence chez le médecin ou à l'hôpital ;
- utiliser un minimum de médicaments tout en ayant une efficacité optimale ;
- conserver une activité physique sans limitation ;
- conserver une fonction respiratoire voisine de la normale ;
- éviter les effets secondaires du traitement.

Les consensus d'experts, avec leurs recommandations pour la prise en charge de l'asthme selon sa sévérité, ont permis une réduction de la mortalité et de la morbidité dans la plupart des pays où ils ont été mis en œuvre.

A. Les bronchodilatateurs.

Les bronchodilatateurs sont définis par leur aptitude à corriger rapidement l'obstruction bronchique. D'une façon générale, ils sont capables de soulager la dyspnée, voire la toux du malade en crise. Ils ont en commun d'améliorer le trouble ventilatoire obstructif ; la réversibilité du V.E.M.S. est le critère le plus communément admis pour comparer leur efficacité. Le muscle lisse bronchique est le site d'action préférentiel de cette classe médicamenteuse.[91]

1) Les β 2-mimétiques.

a) Les propriétés. [17][60][99]

Ce sont les bronchodilatateurs les plus puissants : ils agissent en stimulant les récepteurs β 2 et induisent une relaxation des fibres musculaires bronchiques.

Ils peuvent avoir un effet immédiat ou prolongé.

❧ Les β 2-mimétiques d'action immédiate.[18][60]

Ils sont efficaces très rapidement (dans la minute) lorsqu'ils sont pris par voie inhalée ou injectable mais leur action ne persiste pas au-delà de 6 heures.

Ils regroupent quatre molécules (les spécialités commercialisées sont récapitulées à la page 101) :

- le fénotérol
- le salbutamol
- le pirbutérol
- la terbutaline.

Ce sont les meilleurs médicaments du traitement de la crise d'asthme.

❧ Les β 2-mimétiques de longue durée d'action.

Parmi tous les β 2-mimétiques, on n'en compte que deux : le salmétérol et le formotérol (cf p.102).

Ces médicaments ont un effet moins rapide que les formes d'action immédiate (15 minutes par exemple pour le salmétérol et 3 minutes pour le formotérol) et ne sont pas utilisés pour le traitement des crises mais en traitement de fond. Leur longue durée d'action permet en particulier de couvrir la nuit : leur maximum d'efficacité est atteint en 2 heures et leur action persiste environ 12 heures.[18]

b). Les indications.[67]

Il s'agit du traitement de la crise (β 2-mimétiques de courte durée d'action) et du traitement de fond (β 2-mimétiques de longue durée d'action).

Remarques :

- Si le patient utilise son bronchodilatateur plus souvent que d'habitude, il s'agit là d'un signe de détérioration de son asthme. Il doit consulter son médecin.
- Les β 2-mimétiques de courte durée d'action peuvent être utilisés en prévention, avant de faire de l'exercice ou d'être exposé à un déclencheur de l'asthme.

c). Les effets secondaires et contre-indications. [165]

Par voie inhalée, ces effets indésirables sont très rares.

Les effets indésirables les plus fréquents à retenir sont :

- les tremblements musculaires surtout avec les formes entérales ou parentérales.
- la tachycardie.
- une hypokaliémie surtout pour les voies orales et parentérales.
- des effets neurologiques (insomnie, céphalées, agitation).

Les β 2-mimétiques ont été accusés d'aggraver l'asthme et de favoriser la survenue de mort subite après leur utilisation chez l'asthmatique : l'origine a été et est toujours l'objet d'un vif débat. Les raisons invoquées sont l'action β 1-agoniste sur le myocarde, la tolérance aux agents β 2-adrénergiques, une hypoxémie induite par la modification du rapport ventilation / perfusion et l'inadaptation thérapeutique.

Les chlorofluorocarbones (CFC) (intervenant dans la formulation des aérosols-doseurs) ont été également incriminés, ils auraient augmenté la sensibilité du cœur aux catécholamines. Mais la mesure des concentrations sanguines de CFC chez les asthmatiques était telle qu'il est vraiment peu probable qu'ils puissent induire des troubles du rythme dans les conditions usuelles d'utilisation des aérosols-doseurs.

D'autre part, l'administration de β 2-adrénergiques entraîne souvent une diminution de la pression partielle en oxygène du sang artériel. Cet effet est dû principalement à l'effet vasodilatateur des β 2-adrénergiques : ils augmentent le débit cardiaque et la perfusion de régions peu ou pas ventilées du poumon. Il est donc concevable que l'inhalation sans précaution de β 2-adrénergiques chez un asthmatique hypoxémique puisse être à l'origine d'une diminution additionnelle de la PaO_2 aux conséquences dramatiques.

Le développement d'une tolérance a été décrit pour les β 2-adrénergiques. Les études in vitro ont démontré une diminution marquée du nombre des récepteurs β 2-adrénergiques disponibles. En fait, ce phénomène a été observé avant tout in vitro et dans un nombre limité d'études in vivo aussi bien en utilisant des β 2-adrénergiques par voie orale que par aérosol ; cette hyposensibilisation n'est jamais complète et les β 2-adrénergiques gardent une action même si elle est partielle.

En fait, la mortalité liée à l'utilisation des β 2-adrénergiques en aérosol semble davantage en rapport avec leur utilisation isolée devenue inappropriée en raison de la sévérité de la maladie asthmatique.

En conclusion, les contre-indications sont rares et le plus souvent d'origine cardiovasculaire.

d) Les principales spécialités. [67]

La voie inhalée.

AIROMIR® 100µg/dose	Autohaler® (HFA)	Salbutamol		3M Santé
ASMASAL® Clickhaler 90µg/dose	Clickhaler® Poudre pour inhalation	Salbutamol	Présence de lactose ¹	Celltech Pharma SA
BRICANYL® 250µg/dose	Aérosol doseur (CFC)	Terbutaline	CFC : risque de bronchospasme	AstraZeneca
BRICANYL® Turbuhaler 500µg/dose	Turbuhaler® Poudre pour inhalation	Terbutaline	Absence de lactose ¹	AsraZeneca
BRICANYL® 5mg/2ml	Solution pr inhalation par nébuliseur	Terbutaline	Usage hospitalier	AstraZeneca
BUVENTOL® Easyhaler 100µg/dose	Easyhaler® Poudre pour inhalation	Salbutamol	Présence de lactose ¹	Orion Pharma
MAXAIR® Autohaler 200µg/dose	Autohaler® (CFC)	Pirbutérol	*Enfant>15ans *CFC : risque de bronchospasme	3M Santé
SPREOR® 100µg	Aérosol-doseur (CFC)	Salbutamol	CFC : risque de bronchospasme	Inava
VENTEXXAIR® 100µg	Aérosol-doseur (HFA)	Salbutamol		Schwarz Pharma
VENTODISKS® 200µg	Diskhaler® Poudre pour inhalation	Salbutamol	Présence de lactose ¹	GSK
VENTOLINE® 100µg	Aérosol-doseur (HFA)	Salbutamol		GSK
VENTOLINE® 0,5mg/ml	Solution pr inhalation par nébuliseur	Salbutamol	Réserve hospitalière	GSK

¹ : la présence de lactose permet au patient de contrôler la bonne prise de la dose (goût sucré).

Tableau 7 : Principaux bronchodilatateurs inhalés de courte durée d'action.

	Présentation	Principe actif	Particularités	Laboratoire
FORADIL® 12µg	Spinhaler® Poudre pour inhalation en gélules	Formotérol	*Enfant > 5ans *Présence de lactose permettant de sentir la prise de la dose	Novartis Pharma
SEREVENT® 25µg	Aérosol-doseur (CFC)	Salmétérol	*Enfant > 4ans * CFC: risque de bronchospasme	GlaxoSmithKline
SEREVENT® Diskus 50µg	Diskus® Poudre pour inhalation	Salmétérol	*Enfant > 4ans *Présence de lactose permettant de sentir la prise de la dose	GSK
SEREVENT® Diskhaler 50µg	Diskhaler® Poudre pour inhalation	Salmétérol	*Enfant > 4ans *Présence de lactose	GSK

Tableau 8 : Principaux bronchodilatateurs inhalés de longue durée d'action.

❧ La voie orale.

Nous ne ferons que la citer : les bronchodilatateurs utilisés par voie orale n'ont d'indication que dans le traitement de fond de l'asthme et leur utilisation reste limitée car elle nécessite de plus hautes doses de principes actifs pour obtenir le même effet bronchodilatateur qu'un système d'inhalation et les effets secondaires sont nombreux .

Comprimés :

Salbutamol.....SALBUMOL®

Terbutaline.....BRICANYL®

Bambutérol.....OXEOL®

Solution buvable :

Salbutamol.....VENTOLINE®

La voie parentérale

Cette voie est employée lors des crises d'asthme sévères rebelles aux autres traitements.

Le traitement d'une telle crise imposant une prise en charge hospitalière, nous nous attarderons peu sur cette voie d'administration.

Retenons que deux molécules sont disponibles sous forme injectable :

SalbutamolVENTOLINE® (0,5 mg/ml ; IM ou SC)

SALBUMOL® (0,5 mg/ml ; IM ou SC)

SALBUMOL FORT® (5 mg/5 ml ; IV perfusion)

Terbutaline.....BRICANYL® (0,5 mg/ml ; SC)

2) Les atropiniques ou anticholinergiques de synthèse.

a) Les propriétés. [17][99][60]

Ils s'opposent aux effets du système parasympathique en provoquant :

- une bronchodilatation
- une inhibition de la sécrétion bronchique (mais ceci n'a pas été retrouvé de manière formelle lors de l'administration par inhalation).

b) Les indications. [91]

Cette classe est surtout efficace chez le bronchitique chronique.

Chez l'asthmatique, il s'agit du traitement symptomatique de la crise d'asthme, en complément d'un β 2-mimétique d'action rapide et de courte durée par voie inhalée.

Ces molécules peuvent également constituer une alternative aux β 2-mimétiques lorsque ceux-ci induisent trop d'effets indésirables (tachycardie, tremblement).

c) Les effets secondaires et contre-indications.

[18][67][60][99]

Les effets secondaires sont rares : bouche sèche, irritation pharyngée, épistaxis, mauvais goût. Pour diminuer les irritations pharyngées, il est conseillé de se rincer la bouche après la prise du médicament.

d) Les principales spécialités. [67]

Bromure d'oxitropium.....TERSIGAT®

Bromure d'ipatropium.....ATROVENT®

Il existe également des spécialités associant un β 2-mimétique à un anticholinergique. Ces présentations potentialisent l'effet bronchodilatateur en agissant sur l'ensemble du système nerveux autonome (sympathique et parasympathique), avec une rapidité d'action propre aux deux molécules, tout en diminuant les effets secondaires potentiels des β 2-mimétiques.

Salbutamol / br. d'ipatropium...COMBIVENT® en aérosol

Fénotérol / br. d'ipatropium.....BRONCHODUAL® en aérosol ou poudre pour
inhalation buccale en gélules

Certains rapports montrent en effet que le bromure d'ipatropium a un effet supplémentaire quand il est nébulisé en même temps qu'un β 2-mimétique dans les crises d'asthme.

3) Les théophyllines ou bases xanthiques. [67]

La théophylline, le plus ancien médicament de l'asthme, ne représente plus aujourd'hui le traitement de première intention de l'asthme, ayant été largement supplantée par les β 2-mimétiques. Ceux-ci possédant un effet bronchodilatateur beaucoup plus puissant, des effets secondaires moindres voire inexistantes par voie inhalée ainsi qu'une marge thérapeutique exposant peu à des risques de toxicité.

a) Pharmacologie.

La théophylline a plusieurs sites d'action [91]:

- ✓ C'est un relaxant de la musculature lisse bronchique et un bronchodilatateur.
- ✓ Elle stimule l'activité mucociliaire bronchique.
- ✓ Elle inhibe la dégranulation des mastocytes pulmonaires et des polynucléaires basophiles circulants.
- ✓ Elle renforce la contractibilité du diaphragme et diminue sa fatigabilité.

b) Les données pharmacocinétiques.

Les caractéristiques pharmacocinétiques sont à l'origine de nombreuses précautions lors de leur utilisation.

La vitesse de résorption du principe actif par voie orale est variable selon la forme galénique. Elle est de 1 à 2 heures pour les formes microcristallines et de 4 à 6 heures pour les formes à action prolongée.

Par voie rectale, cette résorption est irrégulière et variable d'un malade à l'autre. Une fixation aux protéines plasmatiques de 50 à 60%, ainsi qu'un métabolisme hépatique de 90% suscitent de nombreuses précautions d'emploi concernant notamment les associations médicamenteuses (inhibiteur enzymatique, phénomène de déplacement protéique, inducteurs enzymatiques). Il y a en effet une étroite corrélation entre la théophyllinémie et l'efficacité thérapeutique. On parle de théophyllinémie efficace entre 10 et 20 mg/l.

Le dosage sérique devra être d'autant plus surveillé que la marge thérapeutique est étroite : le seuil toxique de la théophylline est très proche du seuil efficace.

c) Surveillance du traitement.

❖ Un contrôle des concentrations plasmatiques de théophylline est nécessaire lors de tout traitement afin d'adapter individuellement les posologies et surtout d'éviter tout risque d'intoxication (théophyllinémie > 20 mg/l). Cette attitude s'explique pour deux raisons principales : la marge thérapeutique étroite et les grandes variations interindividuelles.

❖ Une surveillance de la théophyllinémie est donc réalisée en début de traitement pour ajuster la dose quotidienne, puis à intervalles réguliers de 6 à 12 mois.

Certains cas particuliers nécessitent plus de contrôle. C'est le cas si le patient a une réaction à la dose habituelle, lorsque les buts thérapeutiques ne sont pas atteints ou s'il existe un état connu pour modifier le métabolisme de la théophylline.

Activité diminuée par : - activation enzymatique : rifampicine, phénobarbital, alcool ; - tabagisme ; - alimentation (riche en protéines, pauvre en sucres) ; - cuisson au barbecue ; - jeune âge (sauf prématurité).
Activité augmentée par : - inhibition enzymatique : cimétidine, érythromycine, ciprofloxacine ; - allopurinol ; - insuffisance cardiaque congestive ; - maladies hépatiques ; - pneumonie ; - infections virales, vaccinations, fièvre ; - alimentation riche en sucres ; - grand âge.

Tableau 9 : Interactions avec la théophylline.[91]

❖ Les fourchettes thérapeutiques de la théophyllinémie dépendront du type de traitement.

- Si la théophylline constitue le seul traitement de l'asthme, les concentrations devront être situées entre 10 et 20 mg/l.
- Si la théophylline est associée à un autre traitement anti-asthmatique, les valeurs devront être comprises entre 8 et 15 mg/l.

d). Les effets secondaires.

A l'origine entre autre de leur limitation de prescription, auxquels s'ajoute bien évidemment une marge thérapeutique étroite, ils sont fréquents et importants.[67]

✓ Les troubles digestifs sont les plus souvent cités par les patients. 10 à 20% se plaignent de nausées, vomissement, diarrhée, anorexie et douleurs épigastriques, entraînant souvent l'arrêt du traitement, même si les symptômes diminuent progressivement au fil des prises médicamenteuses.

✓ Aux doses thérapeutiques, des effets centraux et neurologiques à type d'insomnie, de nervosité et d'irritabilité et des effets cardiovasculaires comme des arythmies cardiaques peuvent apparaître.

✓ En cas d'intoxication, suite à une théophyllinémie supérieure aux fourchettes thérapeutiques, des effets secondaires plus graves nécessitent une prise en charge

hospitalière, accentuant les effets précédemment décrits, s'y ajoutent une céphalée, une hyperpyrexie, une tachycardie sinusale et une hypotension.

✓ A des doses de théophylline très élevées (> 35 mg/l), des convulsions, des lésions cérébrales voire la mort peuvent se produire.

Face à ces effets, une surveillance appropriée du traitement est tout à fait justifiée pour détecter tout surdosage et contrôler au maximum l'apparition de ces effets, source d'interruption du traitement.

e). Exemples de spécialités.

☞ La voie orale.

... à libération immédiate.

Théophylline.....DILATRANE®(sirop)

THEOLAIR®(comprimé)

Pour adultes (et enfants > 30 mois pour Dilatrane®) : 8 à 12 mg/kg/jour en 3 prises espacées de 8 heures.

...à libération prolongée.

Théophylline.....DILATRANE®(gélule)

EUPHYLLINE LP®(gélule)

THEOSTAT LP®(comprimé)

Pour adultes et enfants > 3 ans : 10 mg/kg/jour en 2 prises espacées de 12 heures.

Bamifylline.....TRENTADIL®(comprimé)

Pour adultes : 2 à 3 comprimés par jour en 2 prises espacées de 12 heures.

☞ La voie rectale.

Bamifylline.....TRENTADIL® 250mg

TRENTADIL® 750mg

Théophylline.....DILATRANE® 350mg (adulte)

Enfants : 30 à 60 mg/kg/jour en 2 prises

Adultes : un suppositoire de 750mg 2 fois par jour.

❧ La voie injectable.

Bamifyline..... TRENTADIL® 300mg / 5ml.

f)....Commentaires.

Les formes à libération prolongée ayant une longue durée d'action sont appropriées pour le contrôle des symptômes nocturnes de l'asthme et permettent l'obtention de taux sériques stables (théophyllinémie entre 10 et 20 µg/ml correspondent à 10 à 13 mg/kg/jour de théophylline pour un adulte). Ces formes permettent également une administration biquotidienne, espacée de 12 heures voire quotidienne (Xanthium®), ce qui favorise l'observance thérapeutique.

Les formes à libération immédiate sont préconisées pour le traitement de la crise d'asthme. Elles ne sont aujourd'hui plus utilisées en comparaison des β2-mimétiques, beaucoup plus puissants et agissant plus rapidement.

g)....Conclusion.

Présentant une marge thérapeutique étroite et des effets secondaires importants et fréquents, les méthylxanthines sont peu utilisées dans le traitement de l'asthme.

La théophylline et ses dérivés présentent cependant un intérêt dans le traitement de fond des symptômes nocturnes de l'asthme.

B. Les anti-inflammatoires.

1) Les corticoïdes.

a)....Les propriétés[17][60][99]

Les glucocorticoïdes sont les médicaments anti-inflammatoires les plus efficaces dans le traitement de l'asthme. Cependant, leur mode d'action précis n'est pas parfaitement élucidé dans le cadre de l'asthme.

Les corticoïdes luttent contre les phénomènes inflammatoires bronchiques et diminuent la sécrétion bronchique.

Ces effets ne sont pas immédiats : ils débutent dans les 2 à 8 heures après l'inhalation et l'amélioration clinique n'est obtenue qu'après plusieurs semaines de traitement.

Trois molécules sont sur le marché par voie inhalée : la béclométhasone, le fluticasone et le budésonide. Une quatrième molécule est en cours d'études : la mométasone. Elle aurait une affinité supérieure aux autres corticoïdes inhalés pour la liaison aux récepteurs cellulaires des corticoïdes [162]. Elle aurait comme autres avantages :

- la possibilité d'une prise unique (alors que les autres sont généralement en deux prises), d'où une meilleure observance.[161]
- une efficacité sur les asthmes sévères corticodépendants (la mométasone permettrait un sevrage de la corticothérapie générale chez des asthmatiques sévères).[81]

b). Les indications.[18][67]

Les thérapeutiques inhalées sont indiquées dans le traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme.

La voie parentérale est indiquée dans l'état de mal asthmatique.

La voie orale et la nébulisation sont utilisées dans le traitement de l'asthme sévère.

Attention :

L'arrêt d'un traitement par corticoïdes en comprimés, pris sur une longue durée (supérieure à un mois) se fait par étape et sous contrôle médical afin d'éviter une insuffisance surrénalienne aiguë.

c). Les effets secondaires.[17][18][67][3]

Les effets secondaires des corticoïdes sont fonction du type, de la posologie et de la durée de traitement.

Par voie inhalée et à doses thérapeutiques, les effets secondaires sont essentiellement locaux : raucité de la voix et candidose oropharyngée. Dans les deux cas, le fait de se rincer la bouche après chaque inhalation suffit à éviter leur apparition.

Tous les corticoïdes inhalés peuvent avoir des effets sur les marqueurs du métabolisme osseux, effets dose-dépendants. La traduction clinique à long terme de ces effets biologiques n'est toutefois pas connue, en particulier en matière d'ostéoporose. L'étude de cet impact est rendue difficile par les facteurs confondants en présence, telle l'utilisation antérieure de corticoïdes oraux. Les travaux existants suggèrent l'innocuité de posologies au

long cours égales ou inférieures à 1000µg d'équivalent dipropionate de béclométhasone (cf tableau des spécialités plus loin) chez l'adulte [96][181].

La sévérité de l'asthme, de même que l'utilisation répétée de corticoïdes oraux en cas de contrôle insuffisant sont à même de retentir sur la croissance de l'enfant. L'impact des corticoïdes inhalés sur la croissance ou le délai d'apparition de la puberté paraît très faible, voire non décelable pour les posologies usuelles[96].

En dehors de ces effets osseux, c'est moins l'apparition d'une fragilisation cutanée, avec une fréquence accrue d'ecchymoses, en particulier chez la femme, que les effets oculaires potentiels qui retiennent l'attention : en effet des études cas-témoins ont suggéré un excès de risque, faible mais significatif, de survenue de glaucome ou de cataracte chez des personnes de plus de 65 ans ayant reçu des corticoïdes inhalés au long cours à des doses supérieures à 1000µg.[96]

Par voie générale, les effets secondaires sont observés lors d'un traitement au long cours pour des posologies élevées. Il peut alors survenir des complications osseuses (ostéoporose), cutanées (purpura), métaboliques (rétention hydrosodée, prise de poids, hyperglycémie, aggravation d'un diabète latent) et oculaires.

Il faut noter que l'apparition de nouveaux gaz propulseurs sans chlorofluorocarbones va amener à réévaluer le rapport efficacité / tolérance : en effet, susceptibles d'entraîner une pénétration intra-bronchique accrue, en particulier au niveau des petites voies aériennes, leur emploi nécessite une complète réévaluation de ce rapport efficacité / tolérance.[96]

d) Les spécialités. [67]

	Présentation	Principe actif	Particularités	Laboratoire
ASMABEC® Clickhaler 100µg 250µg	Clickhaler® Poudre pour inhalation	Béclométasone	*Présence de lactose ¹ *Enfant>6ans	Celltech Pharma
BECLOJET® 250µg	Aérosol-doseur avec chambre d'inhalation intégrée(HFA)	Béclométasone	CFC : risque de bronchospasme	Chiesi
BECLONE® 250µg	Aérosol-doseur (CFC)	Béclométasone	CFC : risque de bronchospasme	Leurquin Médiolanum
BECOTIDE® 50µg 250µg	Aérosol-doseur (CFC)	Béclométasone	CFC : risque de bronchospasme	GSK
BEMEDREX® Easyhaler 200µg	Easyhaler® Poudre pour inhalation	Béclométasone	*Présence de lactose ¹ *Enfant>6ans	Orion Pharma
ECOBEC® 250µg	Easi-Breathe® (HFA)	Béclométasone	Fourni avec un Spacer	Norton
FLIXOTIDE® 50µg 125µg 250µg	Aérosol-doseur (HFA)	Fluticasone		GSK
FLIXOTIDE® Diskus 100µg 250µg 500µg	Diskus® Poudre pour inhalation	Fluticasone	*Corticoïde de longue action *Présence de lactose	GSK
MIFLASONE® 100µg 200µg 400µg	Poudre pour inhalation en gélules	Béclométasone		Novartis
NEXXAIR® 100µg/dose	Aérosol-doseur (HFA)	Béclométasone		Schwarz Pharma
PROLAIR® Autohaler 250µg	Autohaler® (CFC)	Béclométasone	CFC : risque de bronchospasme	3M Santé

PULMICORT® 100µg 200µg	Aérosol-doseur (CFC)	Budésonide	CFC : risque de bronchospasme	AstraZeneca
PULMICORT® Turbuhaler 100µg 200µg 400µg	Turbuhaler® Poudre pour inhalation	Budésonide	Absence de lactose ¹	AstraZeneca
PULMICORT® 1mg/2ml 0.5mg/2ml	Suspension pour inhalation par nébuliseur	Budésonide	Nébuliseur pneumatique	AstraZeneca
QVAR® 100µg	Autohaler® (HFA)	Béclométasone		3M Santé
SPIR® 250µg	Aérosol-doseur (CFC)	Béclométasone	CFC: risque de bronchospasme	Inava

¹ : la présence de lactose permet de sentir la prise de la dose (goût sucré)

Tableau 10 : Principaux corticoïdes par voie inhalée.

2) Les cromones. [17][18][67][60]

Dans la classe des cromones, une seule molécule est actuellement commercialisée pour ses effets anti-inflammatoires : le cromoglycate de sodium (le nedocromil Tilade® n'étant plus commercialisé par choix du laboratoire (raison commerciale)).

Le cromoglycate de sodium (Lomudal®) exerce une action locale directe au niveau de la muqueuse bronchique en inhibant la dégranulation mastocytaire. Il est indiqué dans le traitement préventif de la crise d'asthme allergique ou déclenchée par des agents non spécifiques comme l'exercice ou l'air froid.

Les effets secondaires signalés sont rares : survenue de bronchospasme, de céphalées, de nausées, de vomissements, d'irritation bronchique et de sensation de goût amer.

L'innocuité de cette molécule justifie son utilisation dans le traitement des asthmes allergiques et d'effort peu graves chez l'enfant, même si les corticoïdes restent les anti-inflammatoires de référence.

3) Les anti-histaminiques H1.[18][67][60]

Aucun de ces médicaments n'a d'indication dans le traitement de l'asthme, tous sont indiqués dans les rhinites allergiques souvent associées à l'asthme.

Ces molécules inhibent l'activation des mastocytes.

Les molécules anti-H1 n'ont que des effets très mineurs contre l'asthme et peuvent provoquer des somnolences. Cependant, de nouvelles molécules plus sélectives des récepteurs H1 comme la cétirizine (Zyrtec® : comprimé à partir de 6 ans et sirop à partir de 2 ans, Virlix® : comprimé à partir de 6 ans), la loratadine (Clarityne® : sirop à partir de 2 ans et comprimé à partir de 12 ans), la fexofénadine (Telfast® : comprimé à partir de 12 ans), n'entraînant pas de somnolence, sont actuellement utilisées.

En revanche, le kétotifène (Zaditen®) dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement prophylactique de l'asthme allergique car il permet de réduire l'hyperréactivité bronchique.

Il existe sous forme de gélule, de comprimé ou de solution buvable (dès 6 mois pour la solution buvable).

En début de traitement, il peut survenir une somnolence ainsi qu'une sécheresse buccale, des troubles digestifs et des sensations vertigineuses.

4) Les anti-leucotriènes.[18][60][67]

Ils constituent une nouvelle classe thérapeutique dans l'asthme et sont représentés pour le moment par une seule molécule : le montelukast (Singulair : à partir de 6 ans) (une autre molécule est commercialisée aux U.S.A. et en Grande-Bretagne : le zafirlukast Accolate®)

En agissant sur les leucotriènes, ils diminuent l'inflammation, origine de l'asthme.

Ce ne sont pas des traitements de la crise mais des traitements d'appoint prescrits avec les corticoïdes inhalés ou les cromones : ils sont indiqués dans le traitement des asthmes légers.

Les effets secondaires rapportés font mention de l'apparition de céphalées, de nausées, d'une asthénie ou d'une fièvre (syndrome grippal).

Il existe une contre-indication majeure à retenir pour cette famille : le syndrome de Churg et Strauss. Ce syndrome correspond à une inflammation des vaisseaux (vascularite) et plus spécifiquement des poumons, il débute généralement par un asthme puis plus tard la vascularite se généralise. Le traitement employé est généralement la corticothérapie par voie systémique. Ainsi, on a pu remarquer chez certains patients dont l'asthme était traité par des anti-leucotriènes une apparition d'hyperéosinophilie associée parfois à des symptômes de vascularite. Souvent ces cas apparaissaient lors de la diminution de la corticothérapie. L'imputabilité aux anti-leucotriènes n'a été ni affirmée ni exclue. Une vigilance est donc préférable lors de cette association.[67]

C. Autres thérapeutiques.

1) La désensibilisation.[91]

Cette technique de traitement a été introduite par Noon en 1911. Elle agit principalement au niveau de la réponse immune, augmentant la réponse Th1/Th0 et diminuant la réponse Th2. Elle est efficace chez l'asthmatique allergique. Elle diminue les symptômes, permet de réduire la consommation thérapeutique et améliore la qualité de vie.

Ceci se fait par l'administration de doses croissantes d'allergènes : au début les administrations sont rapprochées (de quelques jours à une semaine) puis lorsque la dose dite de rappel est atteinte, l'administration sera espacée et le traitement sera poursuivi pendant 3 à 5 ans. Elle peut se réaliser par voie sublinguale (sucre placé pendant 2 minutes sous la langue) et sous-cutanée (généralement sur face externe du bras), sans que les deux techniques n'aient fait l'objet d'une comparaison.

En règle générale, chez l'enfant, la désensibilisation est commencée après l'âge de 5 ans. On ne pourra la réaliser efficacement que s'il n'existe pas de polysensibilisation.

2) Les médicaments homéopathiques.[60][209]

De nombreuses observations cliniques plus ou moins isolées, indiquant l'utilité de certains traitements homéopathiques, continuent d'être rapportées dans les revues spécialisées et lors des différents congrès consacrés à l'homéopathie. L'effet thérapeutique spécifique des médicaments homéopathiques n'est toujours pas démontré et leur utilisation reste aujourd'hui encore très controversée.

3) *L'acupuncture.*[209]

Aucune preuve formelle, selon les standards en vigueur dans les pays occidentaux, n'a démontré son efficacité.

4) *La crénothérapie et le thermalisme.* [91]

Ils n'ont pas fait la preuve formelle de leur efficacité ; ils peuvent être recommandés, mais seulement si un programme d'éducation des patients a été mis en place.

Les séjours des cures thermales sont habituellement de trois semaines et sont répétées trois années consécutives.

5) *Les séjours en altitude.* [91]

Ils sont parfois indiqués ; les effets bénéfiques peuvent être importants du fait :

- de l'éviction totale des acariens (encore faut-il que l'allergie aux acariens soit parfaitement documentée) ;
- de la séparation du milieu familial ;
- d'une éducation des malades.

Les résultats sont souvent spectaculaires, mais le retour en plaine n'est pas toujours facile.

6) *Vaccination par le BCG.* [44]

Des études ont montré que cette vaccination améliorerait la fonction pulmonaire et diminuerait la réponse immune du type Th2. Elle réduirait le traitement nécessaire chez les adultes souffrant d'un asthme modéré à sévère. Cependant, ce résultat n'est pas retrouvé par tous. De plus, on peut remarquer que bien que la grande majorité des enfants français aient reçu leur BCG dès leur première année, le nombre d'atopiques y est aussi élevé que dans des pays comme la Suède où la vaccination systématique des nourrissons par le BCG n'est plus pratiquée.[106]

7) *L'avenir.*[184][96][153]

Les voies de recherche les plus nombreuses privilégient en règle générale une seule cible thérapeutique au sein des mécanismes complexes aboutissant à l'inflammation bronchique ; c'est le cas notamment des anticorps monoclonaux, dirigés contre des interleukines, les immunoglobulines de type E ou des chimiokines pro-éosinophiles. Nous retiendrons l'exemple des anti-IgE (omalizumab ou rhuMAb-E25...), à propos duquel quelques travaux cliniques sont disponibles.

Les anticorps anti-IgE développés dans le but d'empêcher la fixation de l'anticorps sur les cellules effectrices par le fragment FcεRI sont des immunoglobulines monoclonales d'origine murine, humanisées s'administrant par voie sous-cutanée. Efficace par voie systémique, le rhuMAb-E25 paraît bien toléré, de rares réactions urticariennes en début de traitement ayant été rapportées. Des études cliniques évaluant l'administration bi-mensuelle de rhuMAb-E25 contre placebo (le complexe IgE-anti-IgE ayant une demi-vie de 40 jours), objectivent une diminution significative des réponses immédiates et tardives à l'allergène, ainsi que de l'hyperréactivité bronchique non spécifique ; parallèlement, on observe un effondrement des taux IgE sériques. Des résultats récents suggèrent également un potentiel épargneur de la corticothérapie inhalée et / ou orale.

Autre piste : les inhibiteurs sélectifs des phosphodiésterases de type IV qui illustrent, quant à eux, l'objectif de bloquer de façon plus générale la réaction inflammatoire bronchique.

D.Tendance actuelle.

D'une part, on constate l'abandon des cromones et le passage direct aux corticoïdes inhalés à faible dose (400µg / béclométhasone ou budésonide, 200µg / fluticasone) en traitement de fond de première intention. D'autre part, on donne la préférence aux associations corticoïde / β2-mimétique de longue durée d'action plutôt qu'à une majoration de la dose en corticoïde dans les asthmes persistants modérés à sévères. Enfin, l'intérêt des antileucotriènes à la fois dans l'asthme persistant léger en alternative aux corticoïdes (indication non agréée à ce jour en France), mais aussi en association à ces derniers dans les asthmes modérés : voici ce qui ressort des derniers consensus internationaux (GINA et NAEP 2002). D'où la tendance actuelle à un recours plus précoce aux corticoïdes inhalés, y compris chez l'enfant, aux associations fixes de corticoïde / β2-mimétique d'action prolongée... Dans le même temps, la

recherche incessante de la dose minimale efficace en corticoïdes nécessaire au contrôle de la maladie motive la recherche de nouvelles solutions thérapeutiques.[184]

II/ Expliquer le mode d'utilisation des systèmes d'inhalation.

Mises au point dans les années 50 pour faciliter l'observance, les thérapeutiques inhalées ont l'intérêt majeur de permettre à la quasi-totalité des enfants asthmatiques de mener une vie normale avec des traitements à la fois efficaces et parfaitement tolérés.[61] Les classes thérapeutiques pouvant être administrées par cette voie sont les bronchodilatateurs (β 2-mimétiques et atropiniques) et les anti-inflammatoires (corticostéroïdes et cromones).

Malgré les progrès thérapeutiques qu'elles représentent, on se rend compte que la technique de prise de ces thérapeutiques inhalées peut constituer un frein à leur efficacité lorsqu'elle n'est pas parfaitement maîtrisée.

Il convient donc d'expliquer au patient lors de la première délivrance de l'ordonnance, le fonctionnement de sa nouvelle thérapeutique inhalée, en l'appuyant éventuellement par une démonstration, et au besoin, il faudra le lui ré-expliquer si le traitement paraît peu efficace.

Les trois principaux systèmes d'aérosolisation sont les nébuliseurs pneumatiques et ultrasoniques, les aérosols-doseurs (AD) avec ou sans chambre d'inhalation et les inhalateurs de poudre sèche. Les AD et les inhalateurs de poudre sèche ont l'avantage sur le nébuliseur de la portabilité, mais ne peuvent pas être utilisés pour tous les malades de façon satisfaisante.

A. Caractéristiques de la voie inhalée.

1) Définition d'un aérosol.

Un aérosol est constitué d'une phase dispersante gazeuse et d'une phase dispersée liquide ou solide qui, dans le cas d'un médicament contient le principe actif. Un aérosol est caractérisé par la distribution des diamètres des particules. Pour être efficace, un système d'inhalation doit donc générer un maximum de microparticules de diamètre inférieur à 5µm capables de sédimenter dans les voies aériennes. Ce sont les seules particules pouvant exercer leur effet thérapeutique au niveau bronchique et pulmonaire.[122]

Un aérosol de médicament va donc avoir des destinées variées : persistance dans l'appareillage après aérosolisation, élimination avec l'air expiré, dépôt dans les voies aériennes. Une fraction des particules qui pénètre dans les voies aériennes s'impacte dans la bouche et le pharynx, avant d'être déglutie, de transiter et / ou d'être absorbée dans l'appareil digestif. Une fraction se dépose dans les bronches ou les unités respiratoires terminales où elle rejoint le tractus gastro-intestinal via l'escalator mucociliaire, et / ou exerce localement une action thérapeutique. Les médicaments déposés dans les bronches, les alvéoles, le tractus digestif, la bouche ou le pharynx peuvent passer dans la circulation systémique et ainsi atteindre d'autres organes.

2) Avantages.

Les médicaments pour les maladies respiratoires peuvent être administrés par de nombreuses voies dont la voie per os, la voie parentérale ou l'inhalation. La voie inhalée est largement reconnue comme la meilleure option dans le traitement de l'asthme, avec comme avantages :

- ✓ Rapidité d'action par rapport à la voie orale.[61]
- ✓ Des effets secondaires systémiques moindres.[61]
- ✓ La possibilité d'avoir le même effet clinique avec une dose de principe actif plus faible que par voie systémique : pour un même effet bronchodilatateur par du salbutamol, il faut plus de 10 fois la dose par voie orale, comparativement à la voie inhalée ; de même pour la béclométhasone.[61]

3) *Inconvénients.*[87][30][173][70]

En ce qui concerne les effets secondaires liés à la voie d'administration, il faut noter la possible survenue de bronchospasme paradoxal lorsque l'inhalation est faite trop rapidement ou que la concentration de fréon inhalée est trop importante (dans le cas des sprays doseurs).

Enfin, il faut noter que le coût des thérapeutiques inhalées est plus élevé que celui des thérapeutiques administrées par voie classique, que l'appareillage peut parfois être encombrant (cas des nébuliseurs) et qu'il est absolument nécessaire d'éduquer le patient et sa famille si besoin.

4) *Recommandations.*

Afin de minimiser les effets secondaires, voire de les annuler, et aussi pour améliorer l'efficacité du produit inhalé, il faut respecter certaines règles :

- Si la prescription mentionne deux inhalations : il faut attendre 30 secondes à une minute entre la première et la seconde inhalation.
- S'il est nécessaire d'utiliser un corticostéroïde et un bronchodilatateur en même temps (difficultés respiratoires) : prendre d'abord le bronchodilatateur puis faire suivre quelques minutes plus tard par l'inhalation du corticostéroïde.
- Après utilisation d'un corticostéroïde, il est recommandé de se rincer la bouche et de se gargariser afin d'éviter l'apparition de muguet.
- Retenir sa respiration 5 à 10 secondes après l'inhalation pour permettre aux particules de se déposer.
- Eviter les inspirations forcées rapides, source de bronchospasme.
- Si l'inhalation est suivie d'une aggravation des symptômes, ne pas répéter la prise et appeler un médecin.

5) *Principe physique et mécanique des aérosols.*[173][17]

Un aérosol n'est efficace que s'il atteint les sites d'action puis s'y arrête.

Pour qu'il ne se dépose pas en amont du site d'action, il faut que le volume d'air inhalé lors de l'inspiration soit suffisant (d'où la nécessité d'expirer puis d'inspirer à fond).

Le site de dépôt est alors déterminé par la taille (MMAD : diamètre aérodynamique) des particules, les systèmes les plus performants étant ceux capables de générer des particules d'une taille comprise entre 1 et 5 μ m (diamètre supérieur = dépôt dans l'oropharynx, la trachée ou les bronches).[61]

Il apparaît donc clairement que l'efficacité des produits administrés par cette voie dépend :

- ❖ Du dispositif d'inhalation : taille et vitesse des particules.
- ❖ De la technique d'inhalation qui conditionne le mécanisme de dépôt et qui est directement liée à une bonne synchronisation « main-poumon », au volume de l'inspiration et à la durée de l'apnée après inhalation.

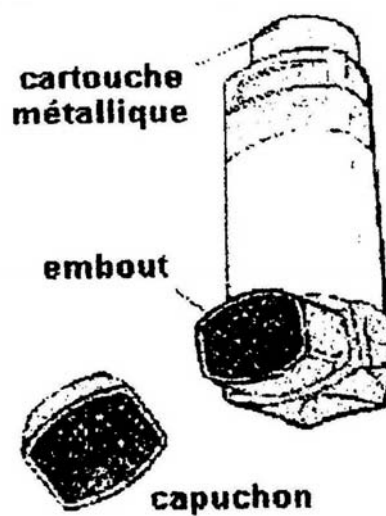
B.Les aérosols-doseurs.

Le médicament est en suspension dans un liquide. L'ensemble est mis sous pression dans un flacon et introduit dans un étui en plastique. Lorsque l'on appuie sur le flacon, une dose précise de médicament est libérée vers l'orifice buccal. Le gaz qui propulse le médicament s'évapore rapidement libérant le médicament sous la forme de fines particules qui sont alors inhalées et qui se déposent dans les bronches.

1) Les aérosols-doseurs.[61]

C'est le spray classique : le plus ancien, le moins cher et le plus utilisé des systèmes d'inhalation. Tous les asthmatiques le connaissent et en apprécient la maniabilité. Cependant, certains enfants n'arrivent pas à l'utiliser efficacement et une mauvaise technique d'inhalation risque de ne pas donner de résultat thérapeutique satisfaisant.

a) Présentation.[60][174]



Le médicament qui est en suspension sous forme liquide est conditionné dans un flacon métallique : celui-ci est inséré dans un petit dispositif en plastique qui permet de délivrer des doses. La bouffée délivrée par les sprays-doseurs est constituée de particules de produit actif, de lubrifiants (lécithine ou dérivé de sorbitane) et d'un gaz propulseur (ChloroFluoroCarbone ou CFC ou fréon : CFC_{11,12} et ₁₁₄ progressivement remplacé par un autre gaz (HydroFluoroAlkane ou HFA)). Ces gaz propulseurs sont ininflammables et non toxiques pour les muqueuses respiratoires, ils sont expulsés à plus de 100 Km/h.

b). Inconvénients.[174]

A la sortie des aérosols-doseurs, les particules sont sous forme de grosses gouttelettes qui s'évaporeront. Leur vitesse initiale est très élevée, de l'ordre de 100 km/h ; une telle vitesse favorise les phénomènes d'impaction pharyngée. Dans le meilleur des cas, on estime que moins de 10 à 15% de la dose émise pénètre dans les poumons et 5% atteint les voies aériennes distales. [122]

Ce dispositif nécessite également une force et une habilité motrice suffisantes pour appuyer sur l'aérosol tout en inspirant lentement (problème rencontré et pour les enfants et pour les personnes âgées qui souffrent d'altérations de la mémoire ou d'arthrose).[61]

D'autre part, la technique d'inhalation est relativement délicate. Parmi les fautes de manipulations les plus souvent rencontrées, on note :

- Aérosol non agité, positionné à l'envers.
- Absence d'expiration profonde et d'inspiration lente.
- Une mauvaise synchronisation : la pression sur le flacon n'est pas faite au bon moment par rapport à l'inhalation. C'est ce qu'on appelle une mauvaise coordination « main-poumon ».
- La respiration n'est pas suffisamment retenue après l'inhalation (5 à 10 secondes).

Seulement 22% des adultes et 20% des enfants asthmatiques ont une technique d'inhalation optimale avec les aérosols-doseurs. En d'autre terme près de quatre asthmatiques sur cinq n'arrivent pas à utiliser les sprays et n'obtiennent pas une efficacité optimale des traitements prescrits[137]. De même, 40% des patients âgés en moyenne de 80 ans ne savent absolument pas utiliser les aérosols-doseurs conventionnels ; par ailleurs, 36% des personnes âgées ont une force manuelle insuffisante pour parvenir à déclencher la libération d'une bouffée de produit[43].

	ADULTES n = 668	ENFANTS n = 100
1. Secouer préalablement avant usage.	72,0%	64,0%
2. Expirer avant d'activer l'inhalateur.	57,8%	62,0%
3. Inhaler doucement et profondément.	78,4%	68,0%
4. Activer l'inhalateur une seule fois.	67,2%	82,0%
5. Retenir sa respiration 5 secondes ou plus après l'inhalation.	60,1%	55,0%
BONNE TECHNIQUE .[107]	33,2%	26,0%
TECHNIQUE OPTIMALE.[106]	22,1%	20,0%

(1) Manœuvres 2,3 et 5 sont correctes, indépendamment des manœuvres 1 et 4.

(2) Toutes les manœuvres sont correctes.

Tableau 11 : Erreurs de manipulation avec les aérosols-doseurs.[137]

Lorsque ces erreurs sont commises, une trop faible quantité de médicament atteint les poumons et le produit ne donne pas son maximum d'effet : c'est pourquoi jusqu'à 8 ans leur utilisation reste parfois délicate.

Autre inconvénient notable de ces aérosols-doseurs : la présence de gaz propulseurs comme les fréons (CFC). Ces gaz sont parfois responsables de toux et de bronchospasme lors de l'inhalation [189]. D'autre part, ces gaz ont été mis en avant lors du protocole de Montréal, en Septembre 1987, comme étant responsables de la destruction de la couche d'ozone.[189] Si les CFC ne sont pas les seuls à réduire la couche d'ozone, ils sont considérés comme particulièrement dangereux en raison d'une demi-vie atmosphérique longue de 70 ans. Le développement d'aérosols-doseurs sans CFC est un processus industriel complexe qui ne se limite pas à une simple substitution des HFC aux CFC. Ces modifications nécessitent des études toxicologiques et cliniques pour évaluer l'équivalence d'efficacité et la tolérance. Certaines reformulations sont difficiles voire impossibles. Les HFA ont un effet de serre bien moindre que les CFC, mais néanmoins un effet : leur bannissement interviendra donc probablement dans les deux ou trois prochaines décennies.

c) Mode d'emploi.[60][174][17]

Retirer le capuchon de l'embout :

- Agiter l'aérosol-doseur. Spray tête en bas.
- Mettre le spray dans la bouche.
- Expirer normalement.
- Inspirer lentement, et en même temps, enfoncer la cartouche dans l'embout buccal.
- Retenir sa respiration pendant 5 secondes au minimum.

Pour inhaler une deuxième dose de médicament, attendre environ 1 minute, puis répéter l'opération.

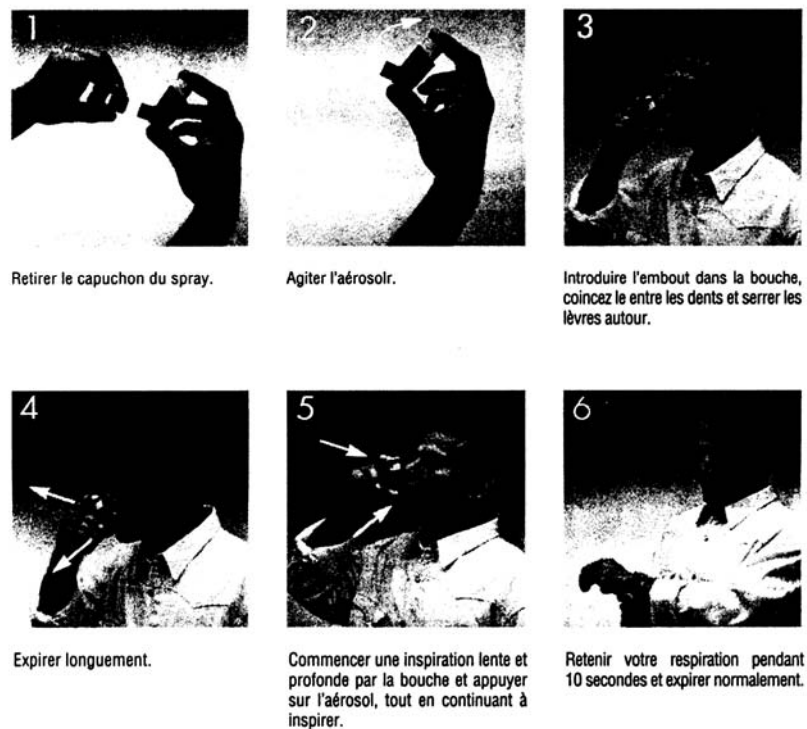


Figure 20 : Les 6 manœuvres d'utilisation des aérosols-doseurs.[91]

Remarque : il est important d'effectuer les « manœuvres » respiratoires de façon lente pour deux raisons essentielles :

- Eviter le bronchospasme lors de l'inspiration.
- Eviter l'impactage des particules au niveau de l'appareil respiratoire supérieur.

d) Entretien.

Si possible, une fois par jour, passer l'embout buccal sous l'eau tiède et laisser sécher. Dans ce cas, il est préférable d'avoir un 2^{ème} spray qu'on pourra utiliser pendant que le premier sèche.

Deux fois par semaine, il est nécessaire de laver l'embout buccal avec du savon et de l'eau chaude avant de le rincer et de le faire sécher.

e) Comment savoir si l'aérosol-doseur est vide ?

La conception des aérosols doseurs est telle qu'il n'y a aucun moyen de savoir quand le spray ne contient plus de principe actif. Les patients continuent alors à utiliser l'aérosol jusqu'à épuisement total du gaz, pouvant ainsi conduire à une rupture du traitement dont les conséquences peuvent être plus ou moins graves.

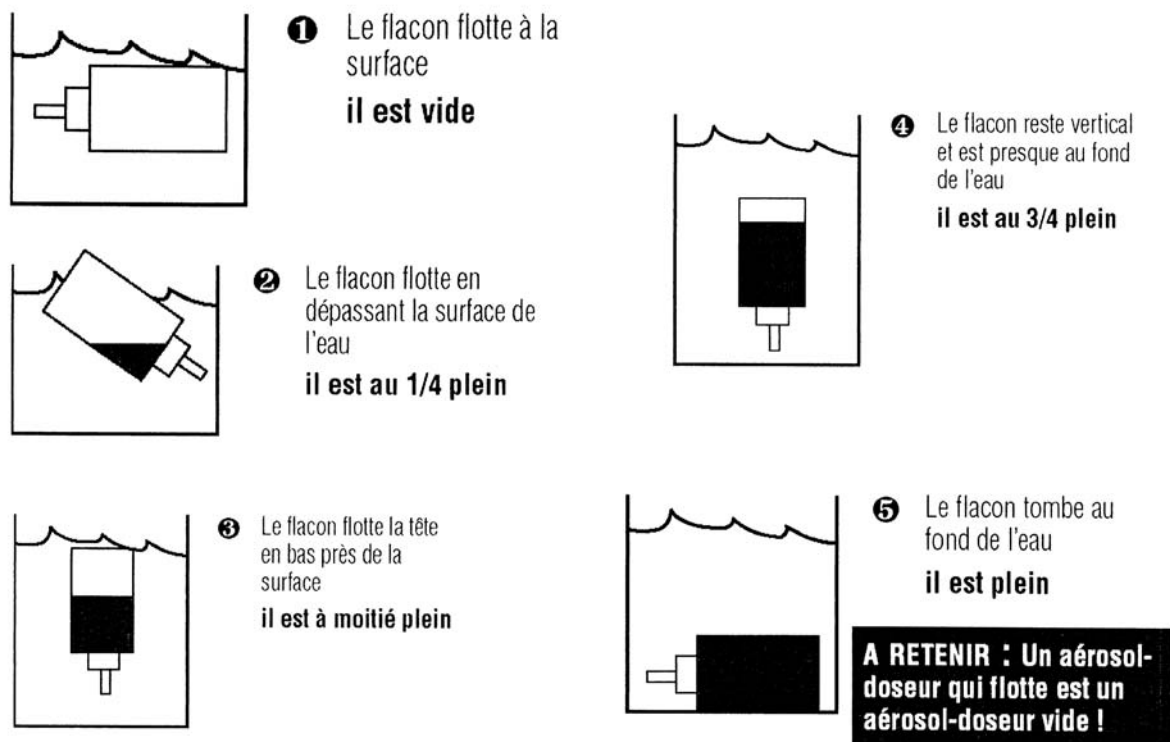


Figure 21 : Tester son aérosol-doseur.

2) Les chambres d'inhalation ou tubes d'espacement.

a) Présentation.[60][18]

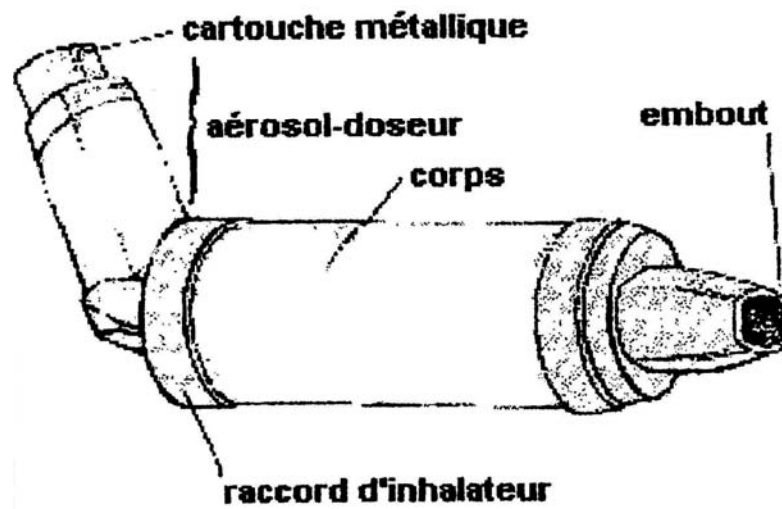


Figure 15 : Chambre d'inhalation (sans masque).

Une chambre d'inhalation est un réservoir en plastique qui retient le médicament volatilisé. Son efficacité est liée à :

- Son volume : le volume moyen des chambres d'inhalation est de 750ml. En ajoutant cet espace supplémentaire, les gouttes voient leur vitesse diminuer et ont le temps de s'évaporer en plus fines particules avant l'inhalation : la déposition oropharyngée est ainsi diminuée..
- Sa forme : les chambres coniques ou en poire diminuent l'impaction des particules sur la paroi de la chambre.
- La présence d'une valve unidirectionnelle et d'un masque adapté : masque ou embout buccal selon l'âge.
- Sa transparence : elle permet de voir si la dose a bien été délivrée.

L'aérosol-doseur s'emboîte à l'un des côtés de la chambre d'inhalation, alors qu'à l'autre extrémité se trouve un embout terminé par une valve par lequel respire le patient. Le médicament diffuse dans les bronches lors de l'inspiration, et étant donné que la valve se ferme à l'expiration (sortie de l'air exhalé par les trous latéraux situés en amont de la valve),

on peut, en plusieurs respirations, faire parvenir la totalité du médicament contenu dans ce réservoir jusqu'aux bronches où il pourra agir.

b). Avantages et inconvénients.

De par leurs caractéristiques physiques, elles présentent plusieurs avantages :

- Elles facilitent l'utilisation des aérosols-doseurs chez les patients ayant une mauvaise coordination « main-poumons » : la fraction du médicament déposée au niveau pulmonaire atteint 21%.
- Elles limitent le dépôt de médicament dans la bouche et la gorge car les plus grosses particules tombent dans la chambre d'espacement (diminution des effets secondaires locaux dans le cas d'une corticothérapie inhalée).
- Elles favorisent l'évaporation du fréon pouvant être responsable de bronchospasme lors de l'inhalation.
- Munies d'un masque facial, elles permettent de proposer des thérapeutiques inhalées dès l'âge de 6 mois.

En revanche, elles sont encombrantes et la plupart étant en plastique, elles accumulent rapidement de l'électricité statique qui fait « coller » le médicament aux parois, réduisant la quantité de médicament qui arrive aux bronches.

c). Différents modèles.[174][60][123]

Les modèles avec masque facial sont utilisés chez l'enfant de 4-5 ans : Babyhaler®, Nesspacer®, Aeroscopic®, Aerochambre Trudell®. En effet, avant quatre ans, le nez n'a pas de poils ni de cornets développés : il ne retient pas les particules de médicament.

La chambre Nesspacer® est incassable et elle minimise les effets de l'électricité statique car elle est en acier inoxydable.

Il existe un système de raccord permettant à tous les aérosols-doseurs de s'adapter à ces différents appareils.

MARQUES	ACCESSOIRES	CARACTERISTIQUES	AEROSOLS COMPATIBLES
<i>Aerochambre Trudell®</i>	Masque facial pour adultes et enfants. Embout buccal.	Transparente. Avec <u>sifflet</u> pour signaler mauvaise inspiration.	<u>Tous les aérosols doseurs.</u>
<i>Aeroscopic®</i>	Masque facial. Embout buccal.	<u>Pliable.</u> Transparente.	<u>Tous les aérosols-doseurs.</u>
<i>Babyhaler®</i>	Masque facial	Ne pas utiliser de détergent pour la nettoyer.	Bécotide® Serevent® Ventoline®
<i>Volumatic®</i>		Pliable.	Uniquement adapté aux aérosols-doseurs GlakoSmithKline Ventoline®, Serevent®, Bécotide®, Flixotide®
<i>Able Spacer®</i>	Masque facial.	<u>Avec dispositif siffleur.</u>	<u>Tous les aérosols-doseurs.</u>
<i>Nebuhaler®</i>		Démontable.	Uniquement adapté aux aérosols-doseurs AstraZeneca Bricanyl® Pulmicort®
<i>Nesspacer®</i>	Masque facial. Embout buccal.	<u>Non électrostatique.</u>	Uniquement adapté aux aérosols-doseurs AstraZeneca Bricanyl® Pulmicort®

Tableau 12 : Les principales chambres d'inhalation et leurs caractéristiques.

Quelques modèles sont présentés ci-dessous :

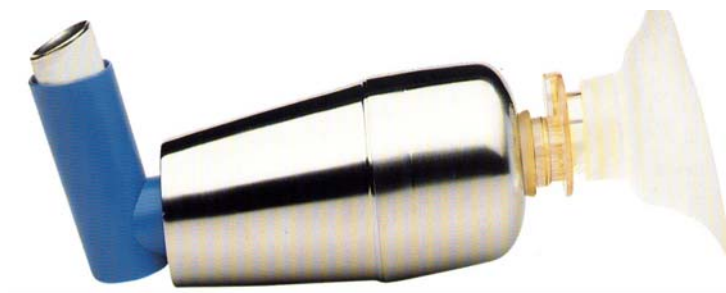
Figure 23 : Babyhaler®.



**Figure 24 : Aerochambre Trudell®
adulte.**



Figure 25 : Nesspacer®



Pour information, les prix sont environ les suivants (ces produits répondant de la législation de la Liste des Produits et Prestations Remboursables) :

Babyhaler® : prix de vente approximatif : 35,60 euros
remboursement : 18,14 euros

Volumatic® : prix de vente approximatif : 17,65 euros
remboursement : 8,84 euros

Aeroscopic® : prix de vente approximatif : 14,60 euros
Cette chambre n'est pas remboursée.

Nebuhaler® : prix de vente approximatif : 21,63 euros
remboursement : 8,84 euros

Nesspacer ® : prix de vente approximatif : 35,00 euros
remboursement : 18,14 euros

Aerochambre Trudell® : prix de vente approximatif : 17,40 euros
remboursement : 8,84 euros

Able Spacer® enfants : prix de vente approximatif : 30,90 euros
remboursement : 18,14 euros

d) Mode d'emploi.[60][123][174]

- Enlever les embouts de l'aérosol et de la chambre.
- Bien agiter l'aérosol.
- Insérer l'embout buccal de l'aérosol dans l'extrémité ouverte de la chambre.

Technique de « grand » enfant (> 3 ans) :

- Introduire l'embout buccal de la chambre dans la bouche et fermer les lèvres autour.
- Appuyer sur la cartouche pour libérer une bouffée à l'intérieur de la chambre.
- Inspirer et expirer par la bouche, normalement, cinq à dix fois.

Technique de nourrisson :

- Appliquer le masque facial sur le nez et la bouche de l'enfant de façon étanche.
- Appuyer sur la cartouche pour libérer une bouffée à l'intérieur de la chambre.
- Laisser l'enfant respirer cinq à dix fois dans l'appareil pour permettre l'absorption du médicament.
- Laver le visage de l'enfant à l'eau douce.

e). Entretien.

Le nettoyage de la chambre doit être fait au-moins une fois par semaine. Attention, les valves sont fragiles : il ne faut pas les placer dans l'eau très chaude ni les exposer à la chaleur, à la lumière directe du soleil ou au froid.

Quelques différences sont à noter selon qu'il s'agit d'une chambre pour nourrisson ou pour enfant.

Chambre d'inhalation pour nourrissons :

Démonter tous les éléments de la chambre et les nettoyer selon une méthode de stérilisation à froid (solution ou comprimé). Il est déconseillé d'utiliser des détergents ou un produit à vaisselle. Rincer à l'eau tiède. Puis laisser les éléments à température ambiante pour qu'ils sèchent rapidement. (Exception avec la Nesspacer® qui peut être séchée avec un chiffon).

Chambre pour enfants et adultes :

Nettoyer la chambre avec de l'eau savonneuse ou un détergent doux, la rincer à l'eau chaude et la laisser sécher (ne pas utiliser de source de chaleur). La frotter avec un chiffon antistatique (comme on en trouve dans les magasins de hi-fi) peut également être une

solution. Une stérilisation par la vapeur à 120°C est possible, mais des stérilisations répétées entraînent une opacification des chambres en plastique.

f). Principales indications des chambres d'inhalation.

Les chambres d'inhalation sont destinées le plus souvent aux malades éprouvant des difficultés à utiliser de façon optimale les thérapeutiques inhalées. Tous les patients peuvent être concernés, mais il faut insister sur certaines catégories de la population :

- Les enfants : le Babyhaler® peut être utilisé dès l'âge de 1 mois et ce jusqu'à 5 ans.
- Le Volumatic® et le Nebuhaler® concernent les enfants à partir de 5 ans et les adultes.
- Les personnes âgées.
- Les asthmatiques en crise.
- Les patients ayant un bronchospasme induit par une inspiration profonde.

On peut également indiquer une chambre d'inhalation en cas de plaintes des asthmatiques vis-à-vis du goût de certains médicaments ; en cas de candidose et en cas de toux induite par certains principes actifs.

g). Le système JET®.[126]

Ce dispositif est utilisé exclusivement pour le Beclojet® (béclométasone) : corticoïde inhalé.

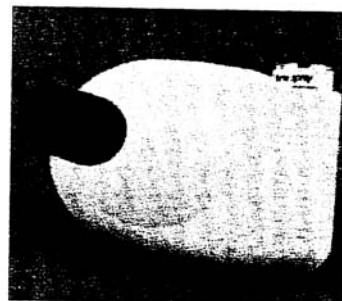
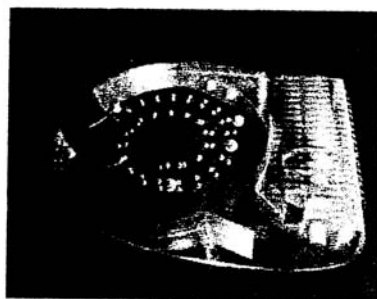


Figure 26 : Le système Beclojet®.

❧ Caractéristiques.

Il s'agit d'une spécialité associant intimement un aérosol-doseur et une chambre d'inhalation « miniature » (103ml). Elle n'en possède pas moins les qualités reconnues des chambres d'inhalation jusque là disponibles.

❧ Mode d'emploi.

Il est similaire à celui des sprays-doseurs : le médicament doit être inspiré en une seule fois (et non pas sur plusieurs cycles respiratoires comme toutes les autres chambres d'inhalation) car le système ne comprend pas de valves capables de retenir le médicament après sa sortie du spray. L'embout buccal est protégé par le capuchon marron lorsque le système n'est pas utilisé.

❧ Entretien.

Pour nettoyer le Beclojet®, il faut retirer la cartouche d'aérosol-doseur, rincer la chambre d'inhalation à l'eau tiède, sécher et remettre la cartouche.

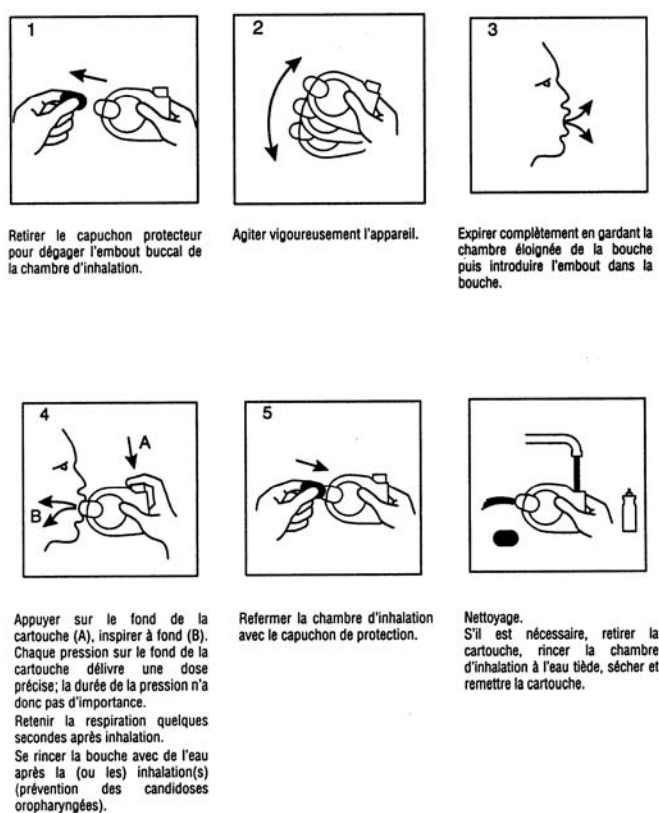


Figure 27 : Comment utiliser son Beclojet® ?[91]

3) Le système Autohaler®.

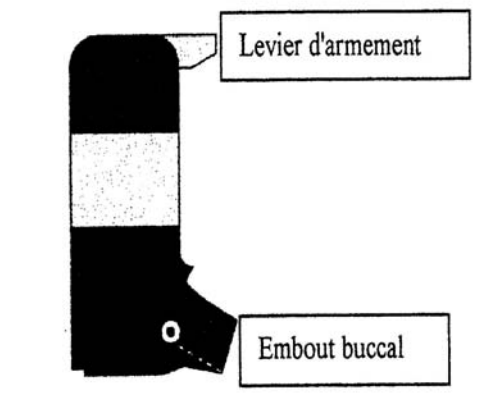


Figure 28 : Système d'inhalation Autohaler®.

a). Présentation.[60][174][17]

L'inhalation déclenche automatiquement la libération d'une bouffée de médicament (comprenant le principe actif mais aussi des gaz propulseurs dont parfois des CFC), ce qui aide à surmonter la difficulté de coordination entre l'inspiration lente et le déclenchement de l'aérosol-doseur classique. L'Autohaler® se déclenche même pour les faibles débits (28 l/min), ce qui rend son utilisation possible pendant une crise.

Il présente d'autres avantages. Des études ont montré que :

- Les patients utilisant un système Autohaler® consomment moins de bouffées supplémentaires de β_2 -mimétiques que ceux utilisant des aérosols-doseurs classiques ou avec chambre d'inhalation.
- L'impaction oropharyngée est moindre avec l'Autohaler® qu'avec un aérosol-doseur classique.

L'Autohaler® est composé d'un levier, d'un flacon, d'un ressort et d'une vanne. Le levier a pour rôle, lorsqu'il est en position verticale, de comprimer un ressort. Le ressort appuie sur la cartouche contenant le principe actif en suspension. Un obstacle mécanique empêche tout déplacement du flacon dans la gaine plastique du système et le maintient en appui sur un balancier. L'inhalation entraîne la bascule de ce balancier, ce qui permet au

flacon d'aérosol de descendre suffisamment bas pour actionner la valve doseuse et libérer le principe actif.

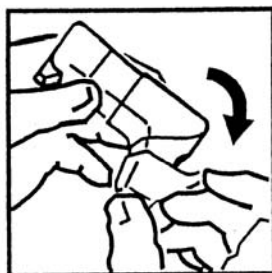
b). Mode d'emploi.[60][174]

- Oter le capuchon.
- Soulever le levier, l'appareil en position verticale, c'est-à-dire armer.
- Bien agiter l'Autohaler®.
- Tenir l'embout de l'Autohaler® dans la bouche en fermant bien les lèvres autour et expirer lentement.
- Inspirer lentement, on entend un « clic ».
- Retenir sa respiration pendant au minimum 5 secondes.

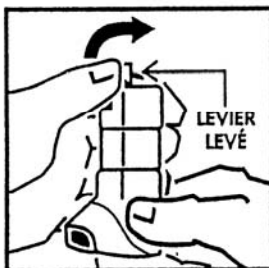
Après chaque bouffée, rabaisser le levier.

Pour savoir si l'aérosol contient encore du médicament, on peut soit agiter la cartouche contre son oreille, soit la mettre dans de l'eau pour vérifier qu'elle ne flotte pas.

• MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION



1 - Avant utilisation, ôtez le couvercle protecteur qui recouvre l'embout buccal de l'aérosol Autohaler.



2 - Soulevez le levier comme indiqué sur le schéma, l'embout buccal dirigé vers le bas.



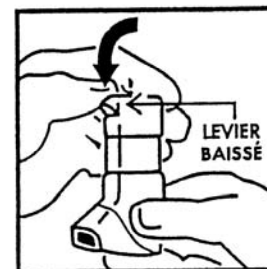
3 - Agitez, l'aérosol Autohaler est prêt à fonctionner.



4 - Expirez normalement. Placez l'embout buccal dans votre bouche et fermez vos lèvres autour. Inspirez profondément. La bouffée d'aérosol va être libérée dans votre gorge.



5 - Après la sortie de la bouffée, ne pas bloquer votre inspiration, mais la poursuivre profondément. Essayez de retenir votre respiration durant dix secondes puis expirez normalement.



6 - Après chaque bouffée, vous devez rabaisser le levier en position fermée. Si vous devez prendre une autre bouffée, recommencez l'opération comme précédemment.

Figure 29 : Utilisation du système Autohaler®.[91]

c) Exemples de spécialités.

Chez l'enfant, seuls Prolair® (béclométasone) et Airomir® (salbutamol) sont utilisables. Le Maxair® (pirbutérol) n'a pas d'AMM chez l'enfant de moins de 15 ans et la posologie de Qvar® (béclométasone) n'est pas précisée chez l'enfant.

d) Entretien.

Nettoyage après chaque utilisation de l'embout avec un linge propre et sec.

C.Les inhalateurs de poudre sèche.

Le médicament est conditionné sous forme de poudre sèche, en dose ou en vrac. Actuellement, il existe trois types d'inhalateurs de poudre sèche : les monodoses (le Spinhaler®), les multidoses (Diskus® et Diskhaler®) et les réservoirs (Turbuhaler®, Easyhaler®, Clickhaler®).

L'absence de gaz propulseur comme le fréon permet de supprimer le risque de bronchospasme lors de l'inhalation, et c'est l'inspiration qui permet l'inhalation du produit (suppression de la synchronisation main-poumon des aérosols-doseurs classiques). La présence de lactose au goût sucré dans les excipients permet au patient de voir s'il a correctement pris son médicament.

Mais en contre partie, en plus de pouvoir garder une apnée d'au-moins 5 secondes après l'inhalation, le patient doit être capable de générer un débit inspiratoire de pointe suffisant. Ceci peut donc poser un problème pour certains patients, notamment les jeunes enfants, les personnes âgées et ceux présentant une obstruction bronchique sévère. Sachant que d'un dispositif à l'autre, ces débits minimaux varient, il faudra en tenir compte pour le choix du système.[61]

Il faut noter qu'il est impératif de souffler en dehors de l'appareil avant l'inhalation, car l'humidité produite entraînerait la formation d'agrégats de poudre, rendant le

système inefficace. L'entretien devra donc se faire sans eau : le passage d'un linge propre et sec au niveau de l'embout buccal suffit.

1) Diskhaler® avec Rotadisk.

a) Présentation.[174]

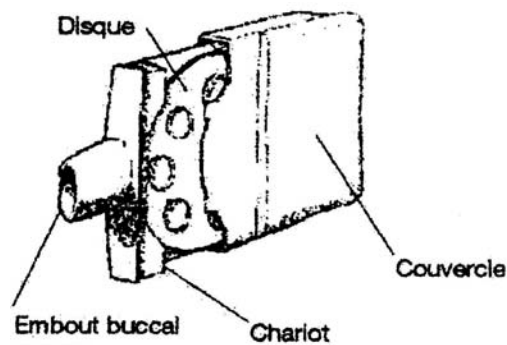


Figure 30 : Le système Diskhaler® avec Rotadisk.

Il s'agit d'un système d'inhalation semi-automatique. En effet, la dose unitaire est obtenue par perforation de l'alvéole d'un disque qui est le « rotadisk ».

Ce dispositif est utilisable à partir de 4 ans. Les recharges du disque peuvent être achetées séparément du boîtier.

b) Mode d'emploi.[174]

- Retirer le capuchon arrondi.
- Tirer à fond le chariot.
- Dégager le chariot en appuyant sur ses côtés.
- Placer le disque contenant les doses sur le cercle du chariot et enfoncer à fond.
- Pousser et tirer doucement le chariot jusqu'à ce que le chiffre 8 ou 4 apparaisse dans la fenêtre, sur le côté du boîtier (nombre de doses restantes). Le Diskhaler est prêt à l'emploi.
- Tenir le Diskhaler bien à plat, soulever le couvercle pour percer une cupule et rabattre le couvercle.
- Expirer profondément par la bouche à l'extérieur de l'appareil.

- Placer ses lèvres autour de l'embout sans recouvrir les orifices sur les côtés de l'embout.
- Pencher légèrement la tête en arrière.
- Inspirer profondément.
- Retenir son souffle pendant 5 secondes.

Au besoin pour prendre une deuxième dose, faire avancer la cartouche au numéro suivant et répéter les étapes.

c) Entretien.

Nettoyage après chaque utilisation de l'embout buccal avec un linge propre et sec.

d) Exemples de spécialités.

Deux spécialités sont commercialisées sous cette forme :

*Ventodisk® (salbutamol)

*Serevent diskhaler® (salmétérol : β 2-mimétiques de longue durée d'action).

Les deux contiennent du lactose parmi leurs excipients.

2) Le système d'inhalation Diskus®.

a) Présentation.[174][17]

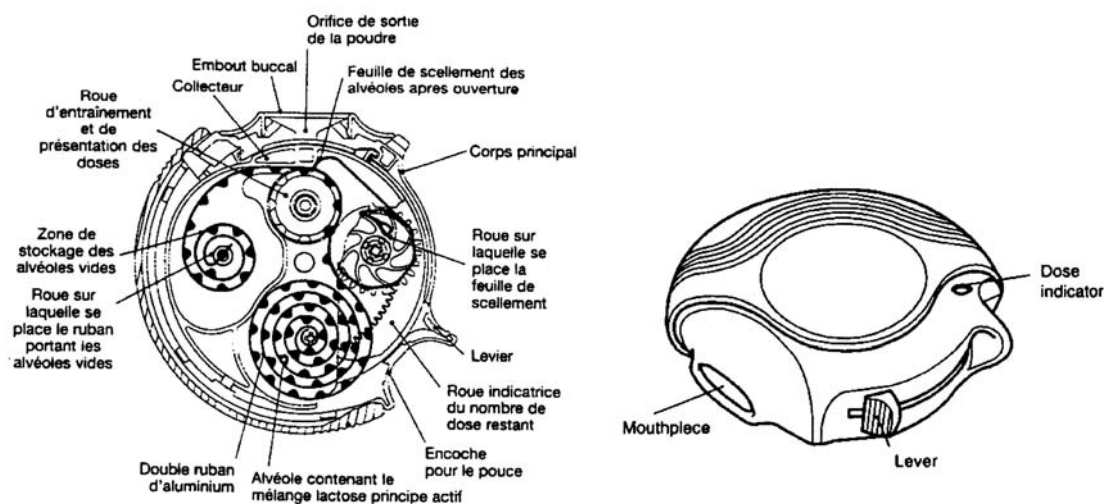


Figure 31 : Le système Diskus®.[127]

Ici, le rotadisk est remplacé par un blister d'aluminium dans lequel sont disposées les doses unitaires de poudre (il faudra le perforer avec un levier avant l'inhalation). L'enveloppement dans un blister protège la poudre médicamenteuse de l'humidité, problème des inhalateurs de poudre sèche (risque de formation d'amas lorsque la poudre est soumise à un taux d'humidité important).

Comme on peut le voir sur le schéma en coupe, la roue de présentation des doses guide le ruban et présente successivement chaque alvéole devant la voie d'écoulement d'air. Elle est entraînée par un mécanisme à cliquet assurant, à chaque armement, le bon alignement de l'alvéole et son ouverture par descellement de l'opercule en aluminium. La délivrance de la dose est assurée par le passage de l'air à travers l'alvéole, déclenché par l'inspiration du patient au niveau de l'embout buccal. Un compteur de doses affiche le nombre exact de doses restant dans l'inhalateur contribuant ainsi à l'observance thérapeutique. Ce dispositif a été conçu pour avoir une faible résistance à l'écoulement de l'air, le patient pouvant ainsi facilement atteindre un débit qui « aérolise » la dose. [127]

A l'intérieur de chaque blister, le principe actif est combiné avec du lactose pour permettre la délivrance exacte d'une petite dose de médicament. Le lactose donne aussi au patient la perception de sa prise (goût sucré après déposition du lactose dans la bouche), ce qui encourage à une meilleure observance.[61]

Le Diskus® apparaît comme un inhalateur fiable, délivrant des doses de médicament homogènes et régulières, peu influencées par le débit inspiratoire et le niveau de prise du médicament par rapport à la durée de vie de l'appareil. Une inspiration à faible débit influence peu les doses libérées et la fraction de particules fines respirables. Ces performances sont expliquées par le principe de conception du Diskus® avec notamment une faible résistance à l'écoulement.

Ce dispositif ne peut cependant être utilisé que chez l'enfant de plus de 4 ans (débit inspiratoire minimal requis).

b) Mode d'emploi.[174]

- Ouvrir en faisant pivoter le couvercle.
- Pour savoir si le Diskus® n'est pas vide, vérifier que le compte-dose ne soit pas à zéro.
- Pousser le levier le plus loin possible jusqu'à entendre un déclic, c'est-à-dire armer.
- Expirer profondément par la bouche à l'extérieur de l'appareil.
- Tenir l'embout buccal dans sa bouche en fermant bien les lèvres autour.
- Inspirer profondément.
- Maintenir sa respiration au minimum pendant 5 secondes.
- Refermer le couvercle.

c) Entretien.

Nettoyage après chaque utilisation de l'embout buccal avec un linge propre et sec.

d) Exemples de spécialités.[174]

Serevent Diskus® (salmétérol)

Sérétide® (salmétérol + fluticasone)

3) Les perforateurs de gélules ou Spinhaler®.

a) Présentation.[17][124]

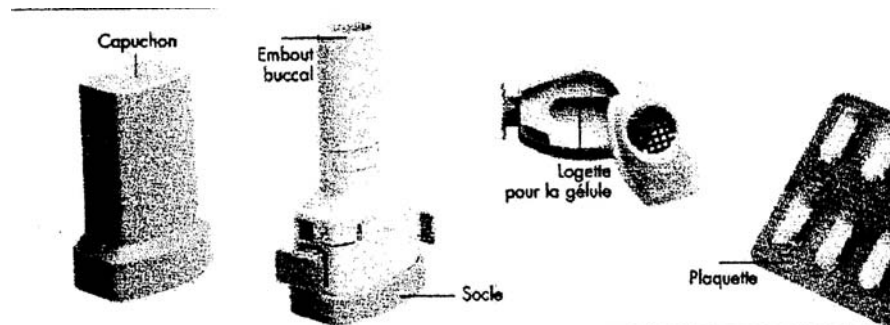


Figure 32 : Le Spinhaler®.

Chaque dose est contenue dans une gélule qu'il faut placer dans une logette avant de la percer et de l'inhaler. La présence de lactose parmi les excipients permet là aussi de savoir si le médicament a été pris correctement (goût sucré). De plus, en ouvrant le dispositif après l'inhalation, on peut s'assurer que la gélule est vide et que tout le médicament a été inhalé.

Ce dispositif ne peut être utilisé qu'à partir de 5 ans.

De plus, on ne pourra pas l'utiliser pour des médicaments d'urgence (temps de l'insertion de la gélule), ni chez des personnes souffrant d'une vision limitée, de tremblements de main ou encore d'arthrite ou d'arthrose.[189]

b) Mode d'emploi.[174][17][124]

- Retirer le capuchon de protection.
- Tenir fermement le socle et faire pivoter l'embout buccal dans le sens de la flèche. Sortir la gélule de son emballage au dernier moment. La placer 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.
- Expirer à fond à l'extérieur de l'appareil.

- Placer l'embout dans la bouche et serrer les lèvres. Incliner la tête en arrière puis inspirer rapidement et très profondément par la bouche. On entend la gélule tourner.
- Retirer l'inhalateur de la bouche en retenant sa respiration au minimum 5 secondes, puis respirer normalement. Ouvrir l'inhalateur pour vérifier que la gélule est vide. S'il reste de la poudre, renouveler l'opération sans recharger l'appareil.

c). Entretien.

Pour l'entretien, nettoyer l'embout buccal et le logement de la gélule avec un linge sec afin d'enlever tout résidu de poudre, une fois par semaine.

d). Exemples de spécialités.[67]

Seules deux spécialités sont commercialisées sous cette forme et sont utilisables chez l'enfant :

*Foradil® (formotérol : β 2- mimétiques de longue durée d'action)

*Lomudal® (cromoglycate de sodium : cromone).

4) Le système d'inhalation Turbuhaler®

a). Présentation.[17][122]

Le système de délivrance a été conçu de sorte qu'au terme de la simple manœuvre de clic-clac de la molette (en la tournant dans les deux sens), le patient soit assuré dans tous les cas de libérer une dose de poudre sphéronisée parfaitement calibrée, sans additif et de pouvoir contrôler le nombre de doses restantes.



Figure 33 : Anatomie du Turbuhaler®.

Le passage des particules dans le double conduit spiralé du canal d'inhalation sous l'effet de l'inspiration du patient permet de microniser les particules dont la taille devient idéale pour un dépôt bronchopulmonaire optimal. Le Turbuhaler® permet de limiter l'effet collutoire. Les particules de substances actives sont en effet propulsées à la vitesse du débit inspiratoire.

Ce système est utilisable à partir de 5 ans. Si les patients s'inquiètent de ne rien sentir lors de l'inhalation, il faut les rassurer. Cette impression est normale car la poudre délivrée par le Turbuhaler® est très fine, et le principe actif est délivré pur, sans additif (lubrifiant) ni excipient tel que le lactose. Pour être sûr que tout le médicament a été inhalé, il faut ouvrir le dispositif pour voir s'il reste un dépôt de poudre. Si tel est le cas, il faut continuer l'inhalation sans recharger le Turbuhaler®.

b). Mode d'emploi.[122][174]

- Tenir la molette en dévissant le capuchon.
- Tenir le Turbuhaler® verticalement et tourner la mollette vers la droite puis vers la gauche jusqu'à entendre un déclic, c'est-à-dire armer.
- Expirer profondément par la bouche à l'extérieur de l'appareil.

- Placer l'embout buccal dans la bouche, en fermant bien les lèvres autour, puis inspirer rapidement et profondément par la bouche.
- Retenir sa respiration pendant au minimum 5 secondes.
- Revisser le capuchon.



Figure 34 : Mode d'utilisation du système Turbuhaler®.

c). Entretien.

Pour savoir si le Turbuhaler® n'est pas vide, vérifier que l'indicateur de doses restantes est blanc. Quand une marque rouge apparaît, il reste 20 doses. Quand il est totalement rouge, il est vide.

Il faudra nettoyer l'embout buccal après chaque utilisation avec un linge propre et sec.

d). Exemples de spécialités.[67]

Bricanyl®Turbuhaler (terbutaline)

Pulmicort® Turbuhaler (budésonide)

5) Les autres systèmes Clickhaler® et Easyhaler®.

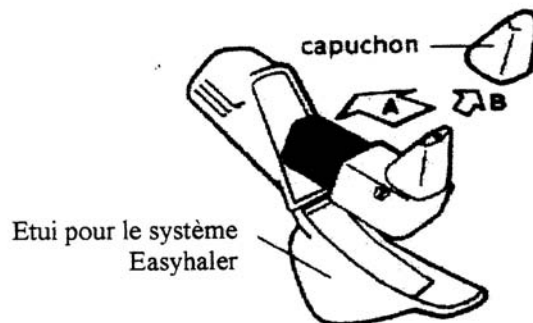


Figure 35 : Easyhaler®.

a). Présentation.[159]

Les principes galéniques des deux systèmes sont identiques et se rapprochent du système Turbuhaler® : la poudre est conditionnée en vrac et une dose est délivrée par pression unique sur le flacon. Le patient n'a plus ensuite qu'à inspirer la poudre ainsi délivrée.

On notera qu'aucune limite d'âge n'est mentionnée. Cependant, tout comme le Turbuhaler®, un débit inspiratoire minimal est requis pour la bonne prise de la dose. On ne conseillera donc pas leur utilisation aux plus jeunes enfants.

b). Mode d'emploi.

- Enlever le capuchon de l'embout de l'inhalateur.
- Secouer l'inhalateur.
- Tenir l'inhalateur à la verticale avec le pouce sur le fond et le doigt sur le bouton presseur de la partie supérieure de l'appareil.
- Appuyer fermement et une seule fois sur le bouton presseur.
- Expirer à l'extérieur de l'appareil.
- Mettre l'embout dans la bouche et bien fermer les lèvres autour.
- Inspirer régulièrement et profondément par la bouche.
- Retenir sa respiration au minimum 5 secondes et retirer l'inhalateur de sa bouche.
- Replacer le capuchon sur l'embout.

Remarque : si vous pensez avoir actionné plusieurs fois l'Easyhaler®, videz l'embout buccal en le tapant contre votre paume de main ou contre une table. Réenclenchez votre appareil.

Pour le Clickhaler®, il existe un système anti-double prise : le système se bloque, le patient ne peut pas appuyer deux fois de suite.

c). Entretien.

Nettoyage après chaque utilisation de l'embout buccal avec un linge propre et sec.

d). Exemples de spécialités.[67]

Les spécialités commercialisées renferment du lactose. Il s'agit :

*pour le système Clickhaler® : Asmasal® (salbutamol)

Asmabec® (béclométasone)

*pour le système Easyhaler® : Buventol® (salbutamol)

Bemedrex® (béclométasone)

Ces dispositifs comportent un compteur de doses restantes : lorsque la graduation apparaît en rouge, il ne reste plus que vingt doses ou dix doses.

Même si les inhalateurs de poudre semblent pallier tous les inconvénients des aérosols-doseurs pressurisés, ils ne sont pas encore totalement satisfaisants car ils ne fonctionnent qu'avec un débit inspiratoire relativement élevé. En outre, toutes les spécialités ne contiennent pas de lactose et le malade peut parfois douter d'avoir correctement inhalé son médicament.

D.Les nébuliseurs.

L'intérêt de l'aérosolthérapie par nébulisation est d'être un système d'inhalation très efficace et de n'exiger aucune coopération de la part du patient puisqu'il supprime la coordination main-poumon. Il lui suffit de respirer calmement pendant 10 à 15 minutes pour

inhaler le médicament. De plus, ce système améliore la tolérance au traitement car il est exempt de gaz propulseurs et de conservateurs.

Cependant, par rapport aux autres systèmes, les nébuliseurs sont chers, volumineux, moins pratiques et leur utilisation demande beaucoup plus de temps. Leur utilisation quotidienne au domicile ne se conçoit donc que pour les patients ayant un asthme sévère résistant au traitement inhalé par chambre d'inhalation.

Les prescriptions d'aérosols sont de plus en plus fréquentes. Or, si le médicament à nébuliser est toujours spécifié sur l'ordonnance, les caractéristiques de l'appareil, le masque ou l'embout à utiliser, la dilution éventuelle du produit et la durée des séances ne sont pas forcément précisés. Les explications et conseils conditionnent donc l'efficacité du traitement.

1) Les systèmes générateurs d'aérosols utilisés dans le traitement de l'asthme.

a) L'aérosol pneumatique.[29][173]

Il comprend quatre parties :

- ✓ Une source de pression : à l'officine, il s'agit d'un compresseur à membrane ou à piston (c'est la classique « mallette » louée en pharmacie).
- ✓ Une tubulure acheminant le gaz sous pression du compresseur jusqu'à la solution à nébuliser.
- ✓ Un nébuliseur comprenant : une cuve dans laquelle est déposé le liquide à nébuliser, un gicleur permettant la détente du gaz et muni d'un fin orifice et un déflecteur sur lequel viennent se briser les fins filaments liquidiens émis par le gicleur.
- ✓ Un embout ou un masque.

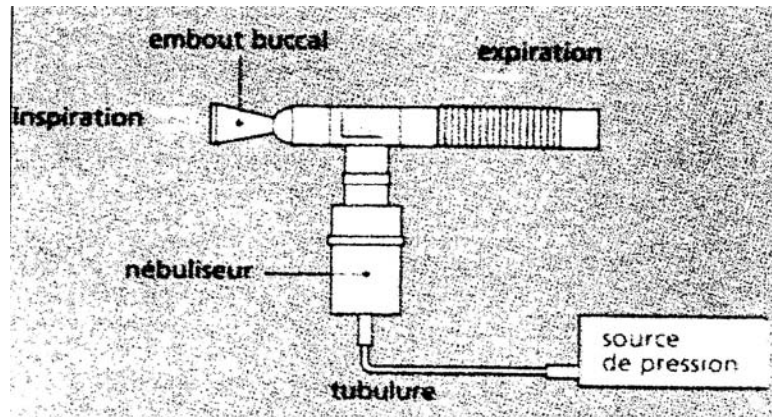


Figure 36 : Circuit de nébulisation d'un générateur pneumatique.[173]

Il existe trois types de nébuliseurs pneumatiques :

- *standard.
- *à double Venturi : diminution des pertes du produit et gain d'efficacité.
- *dosimétriques : délivrance de l'aérosol seulement pendant la phase d'inspiration.

🔗 Mode de fonctionnement.

Le flux de gaz comprimé aspire un mince filet de solution (effet Venturi) et le projette sur un impacteur qui le fait éclater en fines gouttelettes.

🔗 Avantages.

Les nébuliseurs pneumatiques peuvent fournir une granulométrie fine (de $1,3\mu\text{m}$ à $6\mu\text{m}$), ce qui permet d'atteindre les territoires bronchio-alvéolaires. Ce diamètre est inversement proportionnel au débit d'air.

Ils permettent l'administration de produits huileux.

Il n'existe aucun réglage, mais seulement un bouton « marche-arrêt »

❌ Inconvénients.

Leur débit reste faible.

De plus, 99% des gouttelettes formées se déposent sur les parois du nébuliseur et retournent dans la cuve pour y être à nouveau nébulisées. Ainsi, pour de grands volumes, le temps nécessaire à la nébulisation devient beaucoup trop long.

L'autre inconvénient majeur est le bruit important qui accompagne leur fonctionnement.

b). L'aérosol ultrasonique.[29][173]

Il comprend trois parties :

- ✓ Le nébuliseur qui est constitué d'une coupelle où placer le médicament. Celle-ci est posée sur un quartz pouvant vibrer à haute fréquence. Elle peut aussi être séparée du quartz par un coussin d'eau qui propage l'onde émise en évitant l'effet thermique sur la solution à nébuliser (système à « double cuve »).

- ✓ Une tubulure qui amène le brouillard formé jusqu'au patient.

- ✓ Un masque ou embout buccal.

- ✓ En option : un système de ventilation peut pulser l'aérosol vers l'extérieur de l'appareil. En effet, contrairement au générateur pneumatique, l'aérosol ne sort pas tout seul de la cuve de nébulisation. Il se dirige vers les poumons grâce à l'inspiration ou est propulsé à l'extérieur de la cuve à l'aide de ce ventilateur.

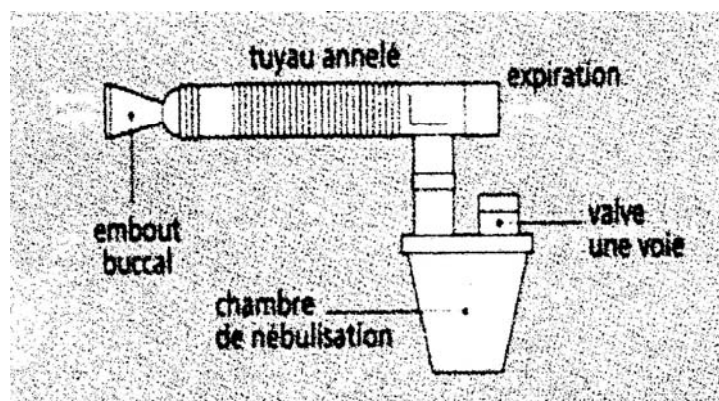


Figure 37 : Circuit de nébulisation d'un générateur ultrasonique sans ventilation.[173]

❧ Mode de fonctionnement.

Le quartz (cristal piézoélectrique), sous l'effet d'un courant électrique, produit des vibrations à haute fréquence qui font éclater le film liquidien de surface en très petites gouttelettes.

L'aérosol ainsi émis est soit inhalé par le patient par simple aspiration soit pulsé dans la tubulure par un courant d'air fourni par un ventilateur annexe.

Remarque : toute l'énergie produite n'est pas utilisée pour la formation de l'aérosol. Une grande partie est convertie en chaleur. Si la solution est en contact avec le quartz, elle peut atteindre une température de 60°C, ce qui peut entraîner la dégradation de certaines molécules.

❧ Avantages.

La taille des particules est proportionnelle à la taille du quartz : certains quartz permettront donc aux particules engendrées d'atteindre les territoires bronchio-alvéolaires. La vitesse de nébulisation est modulable : elle peut être dix fois supérieure à celle d'un aérosol pneumatique, ce qui se traduit par une diminution du temps de nébulisation.

Contrairement à l'aérosol pneumatique, l'aérosol ultrasonique est silencieux.

❧ Inconvénients.

Les ultrasons ne peuvent pas nébuliser :

- les produits huileux ou de viscosité trop élevée.
- les suspensions (Pulmicort®) car seule la fraction liquide sera aérosolisée.
- les molécules thermolabiles sauf si on utilise une « double cuve ».

c) L'interface.[29][173]

Il s'agit de la partie du circuit de délivrance de l'aérosol qui est directement en contact avec le malade. Elle joue un rôle important dans le lieu où se déposent les particules inhalées : il faudra éviter le masque facial chez l'adulte car le nez a une vocation de filtre

grâce à ses poils et cornets (peu développés chez le nourrisson) et donc privilégier l'embout buccal.

2) Les médicaments nébulisables.[29][173]

Seules cinq spécialités possèdent actuellement une AMM dans l'indication de traitement de l'asthme par aérosolthérapie (salbutamol Ventoline®, terbutaline Bricanyl®, budésonide Pulmicort®, ipatropium Atrovent®, cromoglycate de sodium Lomudal®) et seulement deux sont délivrables en officine (Pulmicort® et Lomudal®, les autres étant indiqués dans les crises d'asthme aigu grave d'où nécessité d'une surveillance médicale avec possibilité de mise en place de réanimation et régulièrement association à une oxygénothérapie et une corticothérapie IV).

Le budésonide est actuellement réservé à l'enfant.

SPECIALITE	COMPOSITION	INDICATION	GENERATEUR	REMARQUES
<i>Pulmicort®</i>	Budésonide (corticoïde)	-asthme sévère et persistant (traitement de fond) -sevrage de la corticothérapie orale	Pneumatique (6 à 8 l/min)	Réservé à l'enfant et au nourrisson en cas d'inaptitude à utiliser une autre voie d'inhalation. Se rincer la bouche après utilisation.
<i>Lomudal®</i>	Cromoglycate de sodium (cromone)	-Traitement préventif de l'asthme allergique et de l'asthme à l'effort. -Traitement de l'asthme persistant léger.	Pneumatique ou ultrasonique	

Tableau 13 : Les spécialités nébulisables utilisées dans le traitement de l'asthme et disponibles en officine.[29]

Remarque : certains médicaments sont fréquemment utilisés hors AMM dans le traitement de l'asthme par nébulisation. Il s'agit de l'adrénaline pour le traitement des crises d'asthme aigu en milieu hospitalier et du chlorure de métacholine utilisé pour la confirmation du diagnostic d'asthme.

3) La prescription de la nébulisation.

La prescription de la nébulisation doit être complète et préciser :

- Le principe actif ;
- La dose par séance ou porter la mention « jusqu'à la cessation de la formation du brouillard » ;
- La dilution quand elle est nécessaire (nature et volume du diluant)
- La durée de la séance ;
- Le nombre de séances par jour ;
- Le nébuliseur, l'interface nébuliseur-patient, ou au minimum le lieu de dépôt souhaité du principe actif. Dans le traitement de l'asthme, le lieu de dépôt souhaité est situé au niveau des bronches et est atteint par des particules de diamètre moyen compris entre 2 et 6 μm ;
- L'interface ;
- Le réglage de la puissance si le nébuliseur est muni d'un tel réglage ;
- Le moment de la séance par rapport aux autres soins éventuels, en particulier par rapport à la séance de kinésithérapie chez les sujets encombrés chez lesquels la pénétration de l'aérosol est limitée.

4) Déroulement d'une séance.[29]

a). Préparation de la solution.

La solution doit être préparée de façon extemporanée et ne jamais être conservée plus de 12 heures.

Les dilutions sont réalisables avec du sérum physiologique stérile ; en général, il faut obtenir un volume final d'environ 16 à 20 ml (soit 4 fois le volume mort du nébuliseur).

La manipulation des produits doit se faire avec des mains propres et la préparation de la solution doit tenir compte des volumes et de la posologie prescrits, ainsi que des dates de péremption des produits à nébuliser.

b). Branchement et réglages de l'appareil.

Aérosols pneumatiques :

- Une seule tubulure reliant la sortie de la source de pression au nébuliseur ;
- Aucun réglage du débit. Position marche ou arrêt uniquement.

Aérosols ultrasoniques :

- Une tubulure entre la chambre de nébulisation et l'embout buccal ;
- Eventuellement une seconde tubulure entre un système de ventilation et la chambre de nébulisation ;
- Réglage de la vitesse de nébulisation comme indiqué sur la prescription ou par défaut sur la position moyenne.

c). Cas particuliers : nourrisson et jeune enfant.

Le nez a naturellement pour rôle de filtrer l'air inspiré, de l'humidifier et de le réchauffer, sauf chez le nourrisson qui n'a pas de poils ni de cornets développés.

C'est pourquoi, on peut utiliser un masque facial chez le nourrisson et le jeune enfant (< 5 ans). Celui-ci doit être bien adapté à l'âge de l'enfant : il existe des kits pédiatriques pour certains nébuliseurs.

En revanche, l'embout buccal est toujours préférable quand l'enfant est capable de respirer par la bouche lors de l'inhalation.

d). Pendant la séance.

Au cours de la séance, il faut être installé confortablement (en raison de la durée d'une séance qui est d'environ 10 minutes).

1. placer l'embout buccal dans la bouche ou le masque facial sur le visage.
2. mettre en route le nébuliseur.
3. inspirer lentement et profondément.
4. retenir sa respiration 5 à 10 secondes avant d'expirer.
5. poursuivre ainsi jusqu'à ce que toute la dose ait été délivrée (absence de brouillard).

Pour un dépôt optimal de l'aérosol, il faut veiller à respecter, et ce quel que soit le type de générateur :

- Une fréquence respiratoire normale basse, située entre 10 et 15 inspirations par minute.
- Une inspiration lente et profonde.
- Une apnée de 5 à 10 secondes en fin d'inspiration suivie d'une expiration profonde.

Tout nébuliseur doit produire un brouillard visible. En l'absence de brouillard, il faut s'assurer que :

- le nébuliseur n'est pas vide (en particulier lors d'une dilution inadéquate au départ).
- les tubulures sont bien mises en place.
- le mélange est nébulisable : en cas de doute, il est préférable de faire des séances successives avec chaque produit.

Si le patient s'arrête quelques minutes pour parler ou tousser, il faut arrêter la nébulisation pour minimiser les pertes de produits et éviter aux personnes présentes d'inhaler la substance (sauf pour les nébuliseurs pneumatiques dosimétriques).

En cas de toux importante déclenchée par l'aérosol, il faut arrêter l'aérosol. Il conviendra de prendre rendez-vous alors avec le prescripteur.

e). Les erreurs à ne pas commettre.

❖ Le mélange de plusieurs médicaments dans la même cuve.

Les seules associations possibles sont :

- **bronchodilatateurs β 2-mimétiques nébulisables (réserve hospitalière) + atropiniques nébulisables (réserve hospitalière) + sérum physiologique qsp.**
- **cromoglycate de sodium + bronchodilatateur (réserve hospitalière) auquel il est inutile de procéder à une dilution dans du sérum physiologique.**

Le mélange de médicaments dans la même cuve risque de donner des incompatibilités de produits (formation d'un précipité modifiant les caractéristiques des produits) qui aboutit au mieux à l'inefficacité du traitement, au pire à la toxicité de l'aérosol.

L'introduction d'un seul médicament dans la cuve est donc la règle sauf si les mélanges que l'on s'apprête à réaliser ont fait l'objet d'études de stabilité.

Enfin, en cas de changement de couleur ou de précipitation lors du mélange (à ne pas confondre avec l'apparition d'une solution trouble blanche), il est recommandé de ne pas nébuliser la solution.

❖ La nébulisation de corticoïdes destinés à la voie intraveineuse.

Les corticoïdes destinés à la voie parentérale ne doivent pas être utilisés en aérosolthérapie car ils passent en partie dans le sang et produisent en conséquence les mêmes effets systémiques qu'un corticoïde injecté. Les corticoïdes indiqués en nébulisation ont une biodisponibilité per os nulle à cause d'un effet de premier passage hépatique de presque 100%.

❖ La nébulisation de produits potentiellement nocifs.

Il est déconseillé de nébuliser tout autre produit que celui ou ceux prescrits, y compris l'eau (risque de bronchospasme, de pneumopathie, dégradation de la cuve...).

5) Nettoyage et entretien.

La plupart des modèles de nébuliseurs sont à usage unique et ne doivent donc pas être désinfectés ni réutilisés.

Cependant, certaines cuves sont réutilisables. L'entretien doit être effectué minutieusement après chaque séance de nébulisation afin de retirer toute trace de médicaments et éviter la prolifération des germes. Le nébuliseur doit être démonté après chaque usage. Après un lavage des mains, le récipient, le masque ou l'embout buccal sont tout d'abord rincés à l'eau chaude puis nettoyés à l'aide d'un goupillon et d'un détergent (liquide vaisselle ou savon liquide). Le séchage sera fait à l'aide d'un linge propre non pelucheux ou d'un sèche-cheveux, on peut aussi faire fonctionner le nébuliseur pendant 10 à 20 secondes

afin d'en sécher l'intérieur. Une fois par semaine, après lavage, l'ensemble du circuit est immergé dans une solution désinfectante (alcool à 70° ou eau de javel diluée au 20^{ème}), puis rincé et séché.

A l'officine, la désinfection du matériel de location est obligatoire par vaporisation sur l'appareil nettoyé, au retour de la location, d'un désinfectant bactéricide virucide.

Les thérapeutiques inhalées représentent donc une méthode efficace et relativement sans danger pour le traitement de l'asthme. Cependant, si le patient trouve que ces médicaments pris par voie inhalée ne lui sont d'aucun bénéfice, il doit vérifier que le dispositif fonctionne correctement, qu'il n'est pas vide et qu'il l'utilise correctement. Si toutes ces conditions sont bien remplies et qu'il n'est toujours pas satisfait de leur action, sa maladie s'est probablement modifiée et il faut lui conseiller de consulter rapidement son médecin prescripteur.

IV/ Comment choisir son système d'inhalation ?

Les aérosols-doseurs, apparus il y a plus de 30 ans, sont encore très largement prescrits aujourd'hui. Leur utilisation nécessite un apprentissage du fait de la coordination à acquérir entre le déclenchement de l'appareil et l'inspiration qui permet l'inhalation de la bouffée. Chez certains enfants, personnes âgées ou patients souffrant d'un handicap moteur, cette coordination main-poumon est difficile à acquérir. Des alternatives ont été proposées pour améliorer la prise des aérosols-doseurs (système auto-déclenché, chambre d'inhalation, etc...). Une autre alternative a résidé dans les systèmes poudre sèche. Les poudres sont considérées comme plus faciles à utiliser correctement car elles sont inhalées par l'inspiration active du patient. Les premiers systèmes utilisaient des doses unitaires scellées devant être chargées à chaque prise. Plus récemment des systèmes multidoses ont été développés pour permettre un traitement de plusieurs jours ou plusieurs semaines. Les nébuliseurs doivent être réservés quand les dispositifs portables ne sont pas possibles pour le médicament à utiliser ou en cas d'échec d'utilisation des autres dispositifs.[175]

A.Comparaison entre l'aérosol-doseur et les systèmes de poudre sèche.

Aérosols-doseurs	Inhalateurs de poudre sèche
-nécessité de gaz propulseurs (le plus souvent les fréons)..... -coordination main-poumon -déposition pulmonaire de 10 à 15%..... -possibilité d'augmenter dépôt pulmonaire avec une chambre d'inhalation et diminution des effets oropharyngés -pas d'altération par l'humidité -peut être utilisé chez les personnes intubées . -perception de la dose grâce aux additifs -risque de bronchospasme avec les fréons -aérosolisation non dépendante du débit inspiratoire -pas de compteur de dose. Risque d'utiliser un aérosol vide. -difficulté d'utilisation chez les personnes âgées et les jeunes enfants -facile à transporter et répandu dans tous les pays -problème de fabrication avec la limitation des fréons.	-absence de gaz propulseurs -administration grâce à l'inspiration -déposition pulmonaire similaire aux AD -pas d'ajout de chambre d'inhalation -effet délétère de l'humidité -non utilisable chez les personnes intubées. -dans certains pas d'additif : dose non perçue -pas de fréon -dépendant du débit inspiratoire -présence d'un compteur de doses -utilisable chez les enfants et les personnes âgées -n'existe pas partout -pas de fréon donc amené à remplacer les AD petit à petit.

Tableau 14 : Comparaison : aérosols-doseurs contre inhalateurs de poudre sèche.[189]

Inconvénients -

Avantages -

En plus de se concentrer sur l'éducation du patient pour une bonne technique d'inhalation, il est important que le patient accepte son inhalateur. Des chercheurs ont demandé à 159 asthmatiques quelles seraient pour eux les qualités de l'inhalateur idéal. Les remarques les plus fréquemment retrouvées étaient : facile d'utilisation, existence d'un compteur de doses, hygiène, perception de la dose quand elle est correctement prise, petite taille, facile à recharger. [61]

Le choix du dispositif devra aussi tenir compte du débit inspiratoire de pointe nécessaire pour la prise de la dose. Ainsi, un inhalateur de poudre sèche sera prescrit avec précaution chez le jeune enfant, les personnes âgées et les personnes présentant une

obstruction bronchique sévère.[61] En effet, d'un dispositif à l'autre, des différences apparaîtront :

- ✓ En fonction du débit inspiratoire, les doses délivrées pourront être différentes de celles annoncées par le fabricant (notamment avec les systèmes poudre avec réservoir)[127].
- ✓ Les systèmes de poudre sèche garantissant plusieurs semaines de traitement vont d'un système à l'autre perdre de la régularité dans la délivrance des doses au fil du temps.[127]
- ✓ Avec un bas débit d'inspiration, la fraction de particules fines atteignant les bronches ne sera pas la même d'un système à l'autre.
- ✓ Pour tous les inhalateurs de poudre sèche, l'aérosolisation et la dispersion du médicament dépendent de l'effort inspiratoire fourni par le patient. L'effort inspiratoire produit un débit d'air dans l'inhalateur qui dépend de la résistance intrinsèque de l'inhalateur. D'un appareil à l'autre un même débit d'air peut donc correspondre à un effort inspiratoire très différent, fonction de cette résistance. Pour un effort inspiratoire identique, un patient générera un débit d'air supérieur pour un appareil à faible résistance que pour un appareil à forte résistance. Dans le cas d'un effort inspiratoire insuffisant, les particules de l'aérosol seront plus ou moins grosses avec un risque de dépôt pharyngé supérieur.

La figure suivante rapporte les résultats obtenus en comparant les 3 systèmes de poudre principaux existant sur le marché :

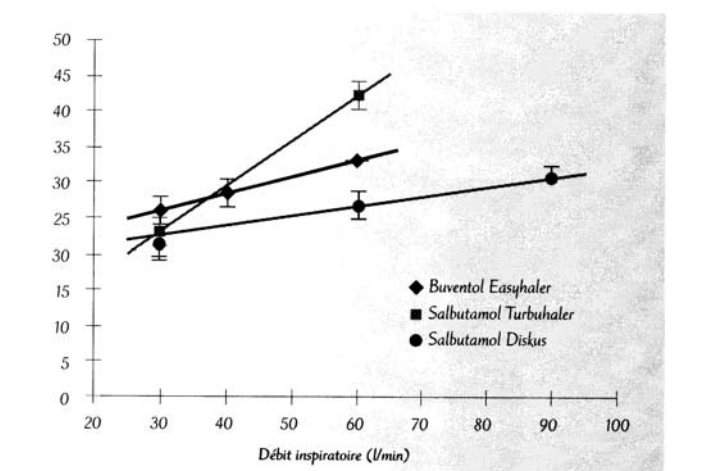


Figure 38 : Doses de fines particules (% dose) inhalées en fonction du débit inspiratoire.[165]

Lorsque la fraction de fines particules est prise en compte, on remarque que leur mobilisation est moins dépendante du débit inspiratoire avec le Easyhaler® qu'avec les autres dispositifs [165]. D'autres études montrent que le Turbuhaler® présente la plus grande variabilité dans la taille des particules délivrées, suivi du Diskus®. L'Autohaler® est le dispositif qui est le plus constant avec en plus les particules les plus fines.[113]

En ce qui concerne la maniabilité des dispositifs, des études ont été menées. Ainsi, des patients arthrosiques montraient leur incapacité à manier le disque du Diskhaler® et leur difficulté de préhension et d'utilisation des aérosols-doseurs ou de l'Autohaler®. Cependant parmi ces dispositifs, l'Autohaler® était tout de même le plus pratique.[189]

Des études ont comparé le Turbuhaler® au Diskus® [189], le Diskus® était préféré pour son compteur de doses, son couvercle intégral, l'hygiène, son poids, sa forme et sa facilité d'utilisation (le Turbuhaler® était préféré pour sa taille).

Le tableau suivant tente de résumer les caractéristiques des différents systèmes d'inhalation.

SYSTEME D'INHALATION	AVANTAGES	INCONVENIENTS	AGE D'UTILISATION THEORIQUE
<i>Aérosols- doseurs</i>	- peu encombrant -action rapide	-coordination main- poumons nécessaire -fréon possible	> 8 – 10 ans
<i>Autohaler®</i>	- peu encombrant - pas de coordination requis	- fréon possible	> 8
<i>Aérosols-doseurs + chambre d'inhalation avec embout buccal</i>	- pas de coordination requis - meilleure pénétration pulmonaire -diminution de la fixation oropharyngée	- système encombrant	> 3 ans
<i>Aérosols-doseurs + chambre d'inhalation avec masque facial</i>	- pas de coordination requis - meilleure pénétration pulmonaire - diminution de la fixation oropharyngée	- système encombrant - acceptation médiocre par le patient	< 3 ans
<i>Poudre sèche pour inhalation (Turbuhaler®, Diskus®, Spinhaler®)</i>	- peu encombrant - pas de coordination requis - absence de fréon	- parfois absence de la sensation de prise de la dose sauf si présence de lactose	> 5 ans
<i>Nébulisation</i>	- pas de coordination requis - absence de fréon	- système encombrant - durée d'administration prolongée	< 3 ans

Tableau 15 : Caractéristiques des différents systèmes d'inhalation.[18]

Il est également important quand le choix du dispositif est fait de conserver le même dispositif pour le traitement des crises et pour le traitement de fond car il est reconnu que la qualité de technique d'inhalation est nettement altérée quand un asthmatique utilise plus de deux systèmes d'inhalation.[80]

*Au-delà de la Pharmacopée, pour
une prise en charge globale.*

Cette prise en charge globale doit aboutir au contrôle de l'asthme qui reprend la plupart des objectifs de moyen et long terme ; 3 étapes essentielles méritent un développement :

- Le contrôle des facteurs déclenchants est un préalable indispensable ;
- L'adaptation du traitement ;
- L'éducation de la personne asthmatique.

Ces 3 points ont également été mis en avant par le Programme d'actions, de prévention et de prise en charge de l'asthme pendant la période 2002 – 2005 et réalisé par le Ministère de l'emploi et de la solidarité, ainsi que le Ministère délégué à la Santé.

I/ Prévention et Prise en charge de l'Asthme **2002-2005.**

Le ministre délégué à la santé en 2001 a décidé de proposer un programme d'actions de prise en charge et de prévention de l'asthme articulé sur 5 objectifs [156] :

- 1- Développer l'information sur l'asthme
 - ❖ Améliorer l'information des patients asthmatiques et du grand public.
 - ❖ Développer le métier de Conseillers en environnement intérieur.
- 2- Améliorer la qualité des soins
 - ❖ Améliorer la prise en charge de l'asthme aigu grave
 - ❖ Améliorer le suivi des patients asthmatiques
 - ❖ Favoriser le repérage et l'accueil des enfants asthmatiques en milieu scolaire
- 3- Développer l'éducation thérapeutique
- 4- Mieux prendre en charge et prévenir l'asthme professionnel
- 5- Mettre en place une surveillance et développer la veille sur l'asthme et ses facteurs de risque

Ce qui va suivre est un résumé des grands points de ce programme.

A.Développer l'information sur l'asthme.

1) Améliorer l'information des patients asthmatiques et du grand public.

En France, la connaissance de l'asthme et de son traitement reste des plus fragmentaires chez les malades, même lorsque la maladie est sévère ou ancienne.

- Mesures :
- Mise en place d'un numéro vert sur l'asthme (0 800 19 20 21)
 - Création d'un portail internet <http://www.asmanet.com>
 - Renforcement de la lutte contre le tabagisme passif. Les principales propositions concernent :
 - la protection des jeunes dont la suppression des fumeurs dans les lycées...
 - les milieux du travail
 - les lieux publics avec l'inscription de points concernant la protection des non-fumeurs dans le classement des restaurants touristiques du ministère du tourisme.
 - Amélioration de l'étiquetage des denrées alimentaires.
 - Labellisation des produits permettant de lutter contre la présence des acariens ou des moisissures.

2) Développer le métier de conseiller en environnement intérieur.

B.Améliorer la qualité des soins.

1) Améliorer la prise en charge de l'asthme aigu grave.

L'asthme aigu grave est une urgence vitale. La prise en charge de ces patients aux urgences était souvent inadaptée et les indications d'hospitalisation mal posées par rapport aux recommandations internationales.

- Mesures :
- Tous les services d'accueil et d'urgence devront mettre en place des protocoles de prise en charge des asthmes aigus graves (2003 – 2005)
 - Extension de l'expérience du SAMU de Caen (établissement d'un registre « des patients à risque » de façon à accélérer leur prise en charge par les services d'urgence) à cinq départements, dans le cadre d'une étude de faisabilité (2002 – 2004).

2) *Améliorer le suivi des patients asthmatiques.*

Mesures : - Impulsion aux développements de réseau « asthme » :

- réalisation d'un cahier des charges afin de promouvoir leur développement ;
- le financement de 10 réseaux dès 2002.

3) *Favoriser le repérage et l'accueil des enfants asthmatiques an milieu scolaire.*

C.Développer l'éducation thérapeutique.

Mesures : - Financer les moyens pris par les différentes structures pour l'éducation thérapeutique ;
- Elaboration par l'ANAES des recommandations de bonne pratique pour l'éducation thérapeutique des enfants asthmatiques ;
- Adaptation des recommandations de bonnes pratiques professionnelles aux patients asthmatiques.

D.Mieux prendre en charge et prévenir les asthmes professionnels.

E.Mettre en place la surveillance et développer la veille sur l'asthme et ses facteurs de risque.

Objectifs : - Définir un système global de surveillance de l'asthme et de ses facteurs de risque pour fournir les informations nécessaires à la planification des interventions et des données permettant d'évaluer l'impact des actions menées dans le cadre du programme d'action de prévention et de prise en charge de l'asthme ;
- Favoriser le transfert des connaissances pour leur utilisation dans le domaine de la prévention ;
- Dégager des axes de recherches prioritaires dans le domaine où les connaissances sont insuffisantes.

II/ Le contrôle des facteurs déclenchants.

La prévention est un des axes forts dans la prise charge de la maladie asthmatique. Les objectifs sont d'éviter le développement de la maladie asthmatique (prévention primaire) et de limiter la survenue des exacerbations (prévention secondaire). La finalité de la stratégie globale est d'éviter la détérioration des fonctions respiratoires.

A.Prévention primaire.

1) Prévention anténatale.

a) Controverse sur la sensibilisation allergénique in utéro.

L'exposition à des allergènes dès la 22^e semaine de gestation s'accompagne d'une réponse des cellules mononuclées chez le fœtus [82]. L'éviction des aliments très allergisants (lait de vache, blanc d'œufs, arachide) ne semble pas prévenir la survenue ultérieure d'asthme. Cependant, les réponses immunologiques sont pondérées selon le seuil d'exposition allergénique. Une faible dose d'allergènes pendant la grossesse entraînera une sensibilisation chez un nourrisson à risque atopique ; les conditions d'exposition ultérieure détermineront alors l'évolution vers une maladie atopique ; à contrario, une forte stimulation allergénique durant la grossesse serait un élément favorisant un état de tolérance. [135][54]

b). Exposition in utéro au tabagisme.

Les effets du tabagisme débutent dès la vie intra-utérine. De nombreuses études témoignent de l'importance et de la précocité des lésions induites sur la croissance et la maturation pulmonaire. Le tabagisme in utéro génère un risque plus important que le tabagisme passif postnatal. L'effet du tabagisme est dose dépendant. [135][54]

c). Le rôle des bactéries acidolactiques.

La qualité de l'activation initiale du système immunitaire de l'enfant est fondamentale. Elle permet peut-être d'éviter les déviations de l'immunité (TH1 – TH2). Cette activation est probablement optimisée par le premier contact avec une flore de qualité dans laquelle se recrutent surtout les bactéries acidolactiques parmi lesquelles *Lactobacilli* et bifidobactéries occupent une place de choix. [135][54]

D'autre part, il faut privilégier la naissance par voie basse au maximum puisque c'est le meilleur moyen d'avoir une colonisation bactérienne plus adéquate. [128][115]

2) Prévention postnatale.

L'objectif serait d'orienter les réponses lymphocytaires T vers la voie TH1. [135][54]

a). Rôle de l'allaitement maternel.

Nous l'avons vu en première partie, le lait maternel, de par sa composition incluant des cytokines et des chemokines, joue un rôle immunomodulateur. L'introduction d'un lait non maternel avant l'âge de 4 mois détermine un odds ratio de 1,25 de survenue d'un asthme à l'âge de 6 ans. Il vaut donc mieux privilégier l'allaitement maternel jusqu'à 4 mois, puis suivant le statut immunologique de la mère, soit passer l'enfant au lait artificiel si la mère est allergique (effet délétère de la composition du lait à cette période), soit continuer dans le cas où la mère n'a pas de problème.

b). Rôle de l'alimentation.

Les études analysant l'influence d'un régime prénatal et postnatal prophylactique chez des enfants à risque montrent bien le bénéfice sur les maladies atopiques mais rien ne ressort quant à l'asthme. Dans ce cas, c'est le statut atopique familial qui prime et non pas l'alimentation.

Par contre, la sensibilisation précoce dès 12 mois au blanc d'œuf est un marqueur prédictif d'une sensibilisation ultérieure aux pneumallergènes. Il faudra donc retarder l'introduction de l'œuf chez les enfants à risque.

Le temps nécessaire doit être pris pour obtenir une maturation harmonieuse du système immunitaire. Ceci sous-entend que la diversification alimentaire qui s'accompagne d'un véritable « bombardement » antigénique sur la muqueuse digestive devrait être lentement progressive et post-posée à 6 mois au minimum, tout effort étant fait pour favoriser l'allaitement exclusif au sein jusqu'à ce moment.[128] Au niveau de la diversification, il faudra donc être prudent [83].

c) Infections.

De plus en plus, les auteurs semblent d'accord pour dire qu'il existe des infections « protectrices » et d'autres « néfastes ». Même si la nature des unes et des autres n'est pas connue (le VRS et la bronchiolite du nourrisson par contre eux sont définitivement classés dans les infections « néfastes »), la mise en communauté dès le plus jeune âge semble souhaitable au long terme (après 6-8 ans).

En ce qui concerne la prévention de la bronchiolite et du VRS, les premières précautions sont des plus rudimentaires et peu onéreuses : se laver les mains, ne pas être soumis au tabagisme passif et ne pas rester trop en contact avec des enfants malades. (pour le VRS, il existe des immunoglobulines anti-VRS, mais elles coûtent cher et restent réserver à des patients à risque.[22]

d) Acariens.

Des études visant à réduire dès le 2^e trimestre de grossesse et durant la 1^e année de vie les teneurs en acariens semblent apporter des résultats prometteurs quant à la prévention chez les familles atopiques.[9]

3) Les grandes lignes à retenir.

Avant la naissance :

- ✓ Arrêt du tabagisme.
- ✓ Aménagement d'un logement propre, bien aéré, bien ventilé.

Pendant la période néonatale :

- ✓ Proscrire toute supplémentation lactée à la maternité.
- ✓ Encourager réellement l'allaitement au sein.
- ✓ Conseiller l'éviction de l'œuf et de l'arachide chez la mère qui allaite.

Pendant la petite enfance :

- ✓ Eviction stricte du tabagisme à la maison.
- ✓ Réduction de l'exposition aux allergènes aéroportés (acariens, animaux domestiques).
- ✓ Alimentation exclusive au sein (minimum 3 mois).
- ✓ Conseiller une diététique maternelle au cours de la lactation excluant les aliments connus pour être les plus allergisants.
- ✓ Recommandation de l'emploi des laits à hydrolyse poussée.
- ✓ Pas d'alimentation solide avant l'âge de 6 mois.
- ✓ Pas d'œuf avant l'âge de 12 mois.

B. La prévention secondaire.

1) Contrôle de l'environnement intérieur.

a) Les acariens.

Pour réduire la multiplication des acariens, il faut agir sur l'ensemble des facteurs qui l'optimise.

D'une manière générale, on retiendra par ordre d'intérêt les méthodes d'éviction des acariens :

IMPORTANT	MODERE	TRES MODERE
- housses à matelas - nettoyage à chaud - suppression des moquettes	- aspirateur - nettoyage à sec - acaricide - contrôle de l'humidité air conditionné	- filtration de l'air - ionisation de l'air

Tableau 16 : Intérêt des différents modes d'éviction des acariens.[91]

L'effort doit d'abord porter sur la chambre à coucher, principale niche écologique des acariens, qui se nourrissent de squames humaines et de moisissures. Il faut s'efforcer de réduire la température de la chambre en dessous de 20°C et de maintenir l'humidité relative entre 40 et 50%. Une étude a montré qu'une humidité relative supérieure de la chambre à coucher est associée à un risque relatif d'asthme de 4,9[13]. Ces recommandations sont valables pour les autres pièces.

La chambre doit être de préférence ensoleillée (orientée vers le Sud), les acariens n'aimant pas la lumière, et surtout aérée régulièrement, ce qui prévient l'accumulation des acariens mais aussi des polluants chimiques ou bactériens. L'expérience a montré dans un pays du Nord où une maison a un taux de renouvellement de 0,2 à 0,4 changement d'air par heure, que si on augmente le changement d'air au-delà de 1,5, on diminue le nombre d'acariens dans les matelas et la moquette et on observe une diminution des symptômes chez l'asthmatique.[13]

La chambre doit être idéalement débarrassée de toute garniture inutile (rideaux, moquettes, tentures, tapis, coussins...) qui retient la poussière et les allergènes. Les matelas, les oreillers, les couettes de laine ou de plume doivent être remplacés par des objets similaires, mais rembourrés de matériaux synthétiques (caoutchouc, polyester). Aucun test n'a permis de prouver l'efficacité des matelas anti-acariens.

La surface des oreillers, matelas, couettes et de tout ce qui est en contact direct avec le sujet pendant son sommeil doit être protégée par une housse lavable anti-acariens,

conçue pour ne pas laisser passer les squames humaines et les acariens, tout en laissant respirer l'ensemble, afin de priver les acariens de sources d'humidité et de nourriture. Des études cliniques ont montré que de telles mesures entraînaient une réduction supérieure à 50% des symptômes d'asthme et six semaines après utilisation des housses une diminution de 99% des taux d'acariens.[13] rappelons qu'il suffit de 2 mois pour qu'un matelas neuf soit infesté d'acariens.

Il faut aérer le lit tous les jours et laver régulièrement la literie. Les couvertures doivent être lavées à au-moins 60°C, tous les trois mois minimum, pour empêcher la reproduction des acariens et éliminer les allergènes résiduels. Les housses anti-acariens doivent être lavées 3 à 4 fois par an à 40°C, sinon l'efficacité diminue au cours du temps[13]. L'aspiration du matelas(40min) ne permet d'éliminer que 8 à 10% des acariens. Il est donc indispensable d'utiliser des housses anti-acariens.

Un traitement de la chambre avec un produit acaricide, si possible dénaturant les allergènes, à pulvériser tous les 2 à 6 mois par une personne non allergique, pourra être effectué. Il est à noter que le groupe de travail du NHLBI/OMS recommande de ne pas appliquer les acaricides chimiques dans les chambres où les enfants ont des contacts prolongés.[88]

Les produits acaricides sont [67] :

❖ **Produits interrompant le cycle de développement des acariens.**

- Acarid® en aérosol.
- Acardust® en aérosol mixte (manuel et automatique).
- Anti-Ac® en spray.
- Baccide® en aérosol diffuseur.

❖ **Produits interrompant le cycle et neutralisant les déjections allergisantes.**

- Acarosane® en mousse et poudre.
- Allerbiocid® en aérosol manuel.
- Altacar® en aérosol avec diffuseur mixte.
- Biostop anti-acariens® en spray.

Le choix des sièges est également déterminant car les acariens se multiplient rapidement dans les rembourrages, qu'il faut proscrire sauf s'ils sont recouverts de cuir, de vinyle, de bois... il faut privilégier les surfaces qui gardent le moins l'humidité.

Les vêtements et tout ce qui peut retenir la poussière devront être rangés dans des placards hermétiques.

Il est recommandé d'exclure les peluches, les jouets en chiffon...du lit de l'enfant ou de limiter le nombre de ceux-ci. Ils devront être lavés régulièrement, tous les 7 à 10 jours, ce qui diminue la concentration des allergènes. La congélation des jouets une fois par semaine ne garantit pas la destruction totale des acariens car ils sont résistants aux basses températures, mais cela permet de neutraliser toute prolifération.

L'ameublement des autres pièces joue un rôle moins direct sur le niveau de provocation des crises, mais il est souhaitable d'éliminer tout ce qui peut constituer une niche préférentielle pour les acariens. Comme pour la chambre, le mur et le sol doivent être constitués par une surface lavable ; les peintures acaricides n'ont pas fait preuve de leur efficacité.

Le sol idéal est un parquet verni que l'on nettoie avec un chiffon humide. La présence de tapis, de moquette dans une chambre à coucher multiplie le risque d'asthme par un facteur 3,6. il faut donc les éviter.

S'il existe des moquettes et des tapis, l'aspiration des poussière est vivement conseillée, en sachant toutefois que le nettoyage à l'aspirateur enlève les poussières libres mais a peu d'influence sur les acariens vivant dans la moquette. Dans des conditions réalistes, soit une minute par m², l'aspiration est inefficace sur le plan de l'élimination des allergènes. L'aspiration doit donc être associée à d'autres mesures d'éviction. L'utilisation de filtre haute efficacité pour les particules aériennes (high efficiency particulate air : HEPA), dans les aspirateurs, les purificateurs d'air... permet d'avoir une diminution du taux d'allergènes notamment ceux d'animaux, mais les appareils doivent avoir une capacité aérienne de ventilation (débit d'air) d'au moins 400m³ par heure.[13] Ils ne sont pas recommandés actuellement au niveau général.

On peut grâce à l'Acarex-Test® doser les allergènes de la poussière ; ce test, disponible en pharmacie, est réalisable par toute personne, de préférence non allergique, qui veut évaluer le taux d'acariens du domicile.

b) Les animaux.

La règle aujourd'hui ne semble plus être au animal zéro. En effet comme déjà mentionné dans la première partie, il semblerait qu'il existe un effet « protecteur » des animaux grâce à la présence de taux élevés d'IgG spécifiques.

Par contre, en cas d'allergie à un animal, l'idéal est de s'en séparer. Néanmoins, ce n'est pas toujours évident en raison de l'impact psychologique que peut entraîner cette séparation. Si l'éloignement est impossible, il faut au-moins interdire à l'animal l'accès de la chambre ou le maintenir dans un espace limité et strict. La technique qui consiste à laver l'animal (essai sur le chat en particulier) est remise en question. La présence de hamsters, cobayes, lapins... à l'école ou à la maison doit être proscrites si les enfants sont allergiques.[7]

Si des blattes ont infesté la maison, il faut utiliser des pesticides, en l'absence du sujet asthmatique ou mieux faire appel à des professionnels. La maison doit bien sûr être régulièrement entretenue. En ce qui concerne les immeubles, l'entretien régulier des gaines des vide-ordures fait l'objet de réglementations.

c) Les moisissures.

Les moisissures se développent surtout dans les pièces humides (salle de bain, cuisine). Il faut donc éviter de faire sécher du linge à l'intérieur des locaux. Les zones colonisées, comme les joints des baignoires, des dessous d'évier, peuvent être nettoyées avec des substances fongicides ou de l'eau de Javel[88].

Dans la salle de bains, il faudra préférer du carrelage et pour les murs choisir du papier peint ou de la peinture lavable.

d) Les plantes vertes.

Il faut éviter les plantes vertes, qui outre le fait de concentrer la poussière, peuvent être allergisantes, comme certains ficus.

e) Les aéropolluants de l'intérieur.

Il faut avant tout supprimer l'exposition à la fumée :

- Le tabagisme doit être banni de la maison ou au-moins interdit dans les pièces où les asthmatiques vivent.
- Attention aux fumées de cuisine, et en particulier de barbecue. L'utilisation d'une cuisinière ou de plaque à gaz peut entraîner une altération de la fonction respiratoire et aggraver les symptômes d'un sujet asthmatique. En effet, ces appareils produisent du NO, du CO et du NO₂.

Il est donc impératif que la cuisine – tout comme les autres pièces – soit bien ventilée.

Il faut également rechercher tous les éléments favorables à un taux d'hygrométrie relative élevée, car ils contribuent au développement des acariens et des moisissures :

- Isolation performante (double vitrage) sans aération ni VMC efficace ;
- Présence de plantes ou d'un aquarium, en particulier dans la chambre à coucher ;
- Promiscuité entre une pièce humide et la chambre à coucher (studio avec cuisine américaine par exemple).

Pour le chauffage, il convient d'éviter celui d'air pulsé qui augmente la diffusion dans l'atmosphère de la maison des débris d'acariens, ainsi que le chauffage par le sol.[13]

L'utilisation de produits ménagers sous forme d'aérosol est déconseillée, dans la mesure du possible, car les gaz propulseurs sont irritants pour les bronches. Il est préférable d'utiliser des produits liquides ou solides.

f) La maison idéale.

- ✓ Humidité relative inférieure à 50%
- ✓ Bonne ventilation
- ✓ Absence de moisissures
- ✓ Matelas, couettes et oreillers en matière synthétique lavable
- ✓ Housse anti-acariens
- ✓ Sommiers à lattes

- ✓ Lavage régulier de tous les éléments amovibles
- ✓ Pas de moquettes
- ✓ Meubles en bois massif avec peu de bibelots.
- ✓ Absence de fumeurs
- ✓ Pas d'animaux domestiques

2) Contrôle de l'environnement extérieur.

a) Les pollens et les moisissures.

L'éviction est manifestement impossible dans ce cas ; cependant, on peut conseiller utilement par exemple :

- ✓ Eviter les régions et les périodes « à risque », où ils sont très présents dans l'air : forêts, spécialement par temps de pluie, pour les moisissures, campagne au printemps et en été, particulièrement lorsque le temps est chaud, venteux et sec pour les pollens.[48]
- ✓ Ne pas se rouler dans l'herbe.
- ✓ Ne pas rouler la vitre ouverte en voiture.
- ✓ Fermer les fenêtres lors de la tonte du gazon.
- ✓ Ne pas dormir la fenêtre ouverte lors de la saison pollinique.
- ✓ Eviter les bouquets de fleurs chez soi comme le mimosa.
- ✓ Divers organismes, notamment l'Institut Pasteur, ont mis en place un réseau de surveillance des pollens. Ces données accessibles aux praticiens, mais aussi aux patients, se révèlent très utiles pour permettre une bonne gestion des déplacements des asthmatiques.
- ✓ Un traitement médicamenteux anti-histaminique, avant et pendant la saison pollinique peut également être prescrit.

b) La pollution atmosphérique.

Les asthmatiques doivent être attentifs aux informations données sur la qualité de l'air et les conseils donnés lors des pics de pollution.

On pourra également :

- éviter les poussettes à hauteur des voitures ;

- éviter si possible les sorties les jours de pic de pollution ;
- éviter les efforts physiques importants en période de pollution intense.

c). Les moyens de transport.

* La voiture.

De nombreux facteurs peuvent contribuer à la survenue d'épisodes paroxystiques durant un voyage en voiture, quelques conseils peuvent être rappelés :

- L'air conditionné permet de diminuer la quantité de grains de pollens à l'intérieur des voitures ;
- Le système de climatisation doit être régulièrement nettoyé afin d'éviter l'accumulation de moisissures ;
- Il existe des filtres à air d'habitacle ;
- Il est déconseillé de rouler fenêtres ou toit ouvert lors des saisons polliniques ;
- Les animaux ne sont pas toujours les bienvenus à bord.

*L'avion.

La pression maintenue dans un avion (= 1500 à 2000m d'altitude) n'a pas lieu de gêner l'asthmatique. La survenue de crises d'asthme en volume est très rarement rapportée.

Par contre, il ne faut pas oublier son aérosol dans sa valise car dans la soute à bagage, il peut être vidé par dépressurisation.

3) La prévention des infections respiratoires.

Peu de mesures peuvent être prises pour cette prévention, les seules qui existent réellement concernent la grippe et le pneumocoque avec leurs vaccins. La vaccination grippale a été accusée d'entraîner une décompensation de l'asthme dans les jours suivant la vaccination. En fait, l'analyse de la littérature n'a pas permis de retrouver cette corrélation. Un auteur a fait remarquer qu'après la prescription de 40 millions de doses de vaccins en sous-unités purifiées, cinq cas seulement d'exacerbations de l'asthme ont été rapportés. D'autres études ont montré une bonne tolérance de la vaccination par le vaccin grippal en

sous-unités purifiées chez l'asthmatique. L'asthme n'est donc pas une contre-indication à la vaccination. La seule contre-indication est l'allergie à l'œuf.

En ce qui concerne la prévention de la bronchiolite et du VRS, les premières précautions sont des plus rudimentaires et peu onéreuses : se laver les mains, ne pas être soumis au tabagisme passif et ne pas rester trop en contact avec des enfants malades. (pour le VRS, il existe des immunoglobulines anti-VRS, mais elles coûtent cher et restent réserver à des patients à risque.[22])

4) La prévention des allergies alimentaires.

La prévention concernera en priorité les populations à risque. Elle consistera en l'introduction progressive des aliments nouveaux et en l'éviction des aliments susceptibles de déclencher une réponse allergique.

En théorie, les mesures préventives devraient être prises dès la grossesse, puisqu'il a été démontré qu'une fraction minime des aliments consommés par la mère était transmise à l'embryon par la voie placentaire. En pratique, il a été relaté que les sensibilisations avant la naissance, bien que théoriquement possibles, restent exceptionnelles ; le régime de la mère ne devrait donc subir aucune restriction.[179]

Il existe maintenant des magasins de diététiques spécialisés pour les personnes allergiques où les produits sont classés en fonction des allergies alimentaires rencontrées.

5) La prévention des asthmes professionnels.

De nombreuses réglementations ont été édictées pour éviter ou limiter l'effet des substances les plus sensibilisantes. La prévention de l'apparition de l'asthme professionnel passe notamment par l'adaptation des locaux (ventilation, aspiration, aération, humidification) et la protection des personnes (port de vêtements adaptés, masques, modifications des modes opératoires...). Un certain nombre d'études scientifiques ont montré l'intérêt des purificateurs d'air en matière d'exposition aux allergènes professionnels. Pour être efficaces, ils doivent munis d'un filtre HEPA, équipés de préfiltres. La médecine du travail a un rôle essentiel dans l'amélioration et le respect des réglementations précitées.

La reconnaissance du caractère professionnel et de son aggravation doit conduire à l'éloignement du sujet sensibilisé de tout contact ultérieur avec l'allergène, ce qui peut impliquer un changement d'orientation professionnelle : c'est le cas du boulanger sensibilisé à la farine, par exemple.

De façon générale, tant les personnes asthmatiques que les personnes atteintes de manifestation mineure du type conjonctivite, rhinite ou les personnes présentant une allergie identifiée, doivent effectuer des examens complémentaires et demander l'avis d'un spécialiste avant de s'engager dans des professions « à risque », afin de s'assurer qu'elles ne vont pas déclencher un asthme dans la voie professionnelle choisie.

6) La prévention des allergies médicamenteuses.

L'aspirine et les autres AINS peuvent provoquer des crises sévères et doivent être évités par les patients ayant déjà réagi à ces médicaments.

Les β -bloquants per os ou en collyre peuvent déclencher un bronchospasme. D'une façon générale, ils ne doivent pas être prescrits aux asthmatiques et, en cas de nécessité absolue d'utilisation, on utilisera de préférence les agents β_1 -sélectifs (bétaxolol Kerlone® per os ou Betoptic® en collyre), mieux tolérés, à demi-vie courte et le dosage le plus faible possible.

Quand une toux apparaît chez un asthmatique sous IEC, il est préférable que le médecin change de classe de médicament et prescrive, par exemple, un inhibiteur de l'angiotensine II comme le losartan (Cozaar®) qui n'augmente pas les bradykinines.

Les produits de radiocontraste doivent être utilisés après information du patient, et seulement si c'est indispensable, du fait de leur rôle allergisant connu. Une prémédication (corticoïdes/antihistaminiques) et/ou l'utilisation d'agents de contraste de basse osmolarité doivent être préconisés.

Enfin, il faudra veiller aux formulations des médicaments dans le cas d'allergies à certains excipients, pensons notamment aux cas des sulfites vus en première partie.

7) *La prévention des manifestations asthmatiques induites par l'effort.*

La pratique du sport est fortement recommandée à l'asthmatique dont la maladie est stable.

Chez l'enfant, l'activité physique permet un développement harmonieux, une croissance normale. Lorsque la maladie est bien traitée, il est exclu de dispenser le jeune asthmatique de sport, ce qui conduirait à un « déconditionnement à l'activité physique » et à une mise à l'écart injustifiée vis-à-vis du groupe scolaire.

Le recours aux mesures de la fonction respiratoire par le débitmètre de pointe constitue une aide pour adapter la pratique sportive : une mesure avant et après l'exercice permet de savoir comment se comporte le souffle.

En revanche pour ne rencontrer aucun problème, le sportif devra suivre quelques règles :

- **l'échauffement** : avant une compétition, le sportif doit s'échauffer durant 1 heure.

avant toute pratique sportive, il est important de débiter par une activité sans effort intense : exercices d'assouplissements, marche à pied, course légère.

- **l'exercice** : dans le but d'améliorer la tolérance à l'exercice, il est conseillé de privilégier des efforts de 10 à 15 minutes entrecoupés de période de repos.

cependant, un sportif asthmatique qui assume parfaitement sa maladie et l'effort peut effectuer un effort continu durant 1 heure.

la respiration par le nez lors d'un effort est indispensable de manière à réchauffer l'air inspiré pour qu'il arrive sur les bronches en étant déjà humidifié. En hiver, par temps froid, il est conseillé de respirer à travers une écharpe afin de réchauffer l'air inhalé.

- **la prémédication** : le sportif dont l'exercice est systématiquement source de crises doit prendre ses traitements avant tout exercice ; l'asthmatique doit toujours avoir sur lui ses médicaments lors des séances de sport.

la prise 10 à 15 minutes avant l'exercice d'un β_2 -mimétique pourra être envisagée.

Rappelons tout de même que les traitements utilisés pour l'asthme font partie de la liste des agents dopants. Il faudra donc toujours avoir sur soi un justificatif médical confirmant l'utilisation légale de ses médicaments.

Si les sports présentent des différences d'asthmogénicité, tous les sports sont bénéfiques, à l'exception de la plongée sous-marine avec bouteille et de l'équitation, en cas d'allergie aux poils de chevaux.

- ❖ La natation : c'est l'exercice physique le plus approprié chez les asthmatiques car c'est un sport complet, effectué en ambiance chaude et saturée en eau. Cependant les effets néfastes de l'eau chlorée doivent être évalués chez certains patients.
- ❖ Les randonnées en altitude : la moyenne altitude est un milieu favorable à l'asthmatique, ce dernier bien traité et équilibré trouvera en montagne :
 - une atmosphère pauvre en pneumallergènes : peu d'acariens et peu de pollens.
 - Une absence de pollution atmosphérique car en altitude, l'air est plus pur grâce à la diminution des concentrations en oxygène.
- ❖ Les arts martiaux : ils comportent une éducation du souffle tout en favorisant la maîtrise de soi ; ils permettront de mieux appréhender cette maladie.

Les sports à risque seront donc :

- la plongée sous-marine.

La plongée en scaphandre est une contre-indication formelle, par risque de surpression pulmonaire chez l'asthmatique non équilibré.

Malgré le respect des tables de décompression et une remontée progressive, l'air va se retrouver emprisonné dans certains territoires alvéolaires ; au cours de la remontée, ne pouvant être évacué, l'air déclenchera la surpression pulmonaire.

Les crises sont dues à un rétrécissement du calibre des bronches, accompagné d'un spasme de la musculature lisse des bronches et des bronchioles, d'un œdème de la muqueuse bronchique, d'une sécrétion importante des mucosités bronchiques.

- l'équitation :

L'équitation est très peu recommandée car les allergies aux phanères de cheval peuvent induire des réactions violentes.

III/ L'adaptation du traitement.

A.Rappel des objectifs du traitement.

Le but du traitement est le contrôle de l'asthme [88] :

- Peu (idéalement aucun) de symptômes chroniques, y compris les symptômes nocturnes.
- Peu de crises d'asthme.
- Pas d'admission au service d'urgence.
- Faible besoin de β 2-sympathomimétiques, à la demande.
- Aucune limitation de l'activité physique, même à l'effort.
- Variation du DEP < 20%.
- Peu (ou pas) d'événements indésirables induits par le médicament.

B.Adaptation du traitement en fonction du patient et des symptômes.

1) Adaptation du traitement par le médecin.

a). Quel traitement instaurer ?

Il existe deux types d'approche pour améliorer le contrôle de l'asthme. On préfère généralement la première approche [88]:

- Débuter par une dose élevée de médicament (par exemple ajouter une brève cure de prednisolone (Solupred®) ou une dose plus élevée de corticoïdes inhalés au traitement qui correspond au degré de sévérité de l'asthme du patient), puis revenir au palier inférieur.
- Commencer le traitement au palier le plus approprié au degré de sévérité de l'asthme et passer au palier supérieur si nécessaire.

Le pourcentage de patients, à chaque stade de sévérité de l'affection, pour lequel les objectifs de contrôle sont atteints, n'est pas connu. Toutefois, les études cliniques qui couvrent un large spectre de sévérité de l'affection suggèrent qu'un tel contrôle peut être obtenu dans la majorité des cas. On a montré que, chez des patients équilibrés avec un traitement soutenu, supérieur à 1000µg par jour de corticoïdes inhalés pendant 2 ans, une dose ultérieure de 400µg permet d'observer un bon contrôle de l'affection durant l'année suivante chez plus de 2/3 des patients[96]. En pratique, un temps initial de traitement de 3 mois minimum est recommandé, tout en sachant que les études ayant évalué les effets d'une décroissance thérapeutique comportaient au-moins un an de traitement anti-inflammatoire à dose pleine. Des paliers de décroissance trimestriels peuvent ensuite être envisagés, jusqu'à la dose minimale efficace, au-dessous de laquelle symptômes et variations du débit de pointe réapparaissent.[88]

L'arme de choix du traitement de l'asthme est donc les corticoïdes pris par voie inhalée. Lorsque ces derniers ne suffisent pas à obtenir un bon contrôle de l'asthme (risque d'effets indésirables à fortes doses et inaccessibilité à certaines voies de l'inflammation bronchique), il est de plus en plus d'actualité de les associer à un anti-leucotriène qui facilitera par la même occasion l'observance du fait de la simplicité offerte par son administration sous la forme d'un comprimé quotidien le soir au coucher.

b). Importance du dialogue entre le médecin et le patient.

Le traitement de l'asthme n'est pas statique. Quel qu'il soit, il faut l'observer. Si à un moment donné, le patient en a assez, il faut qu'il le dise, qu'il négocie avec le médecin une modification du traitement pour qu'il le suive.

De même, le malade ne doit pas oublier de mentionner au médecin l'apparition ou au contraire l'amélioration de ses symptômes. Ainsi, comme déjà mentionné en première partie, alors que les patients ressentent régulièrement des gênes dans leur vie de tous les jours, les médecins traitants pensent que ces derniers vivent bien, au vu des examens réalisés. Il n'existe pas toujours de parallélisme entre l'optimisation des paramètres spirométriques et le bien être ressenti. De la même manière, il n'y a pas toujours de corrélation entre l'intensité d'un trouble ventilatoire obstructif et la sensation de dyspnée. C'est pourquoi, pour améliorer la prise en charge, les écoles de l'asthme encouragent vivement la tenue de « carnet de suivi de l'asthme »: ils permettent aux patients d'y noter leur symptômes persistants, leurs problèmes dans leurs activités quotidiennes, et aux médecins de mieux évaluer l'efficacité du traitement au fil des consultations, et de l'adapter en conséquence.

Il est donc important pour que le traitement fonctionne que :

- le patient comprenne l'intérêt de son traitement afin de mieux l'observer.
- le traitement soit adapté et réévalué : dans des études réalisées par les Caisses d'Assurance Maladie environ 1/3 des patients questionnés n'ont jamais fait d'épreuves fonctionnelles respiratoires.
- les traitements soient conformes aux recommandations : dans ces mêmes études, 28% des asthmatiques présentant un asthme persistant modéré et jusqu'à 17% des malades atteints d'un asthme persistant sévère ne bénéficiaient pas d'une corticothérapie inhalée.

2) L'autogestion guidée.

L'asthme évoluant par crises, le malade doit pouvoir s'autotrainer conformément aux recommandations que son médecin lui a données et connaître les symptômes justifiant une consultation rapide.

Cette autogestion peut s'appuyer sur la reconnaissance des signes cliniques ou, lorsque le profil du patient le permet, sur la mesure au domicile du débit expiratoire de pointe. Dans ce cas, l'autogestion utilise une échelle « tricolore » pour les différentes valeurs du débit expiratoire de pointe que le patient peut mesurer pour évaluer son état respiratoire.

1/ zone verte = asthme contrôlé.

DEP > 80% de l'optimum du patient, variabilité inférieure à 20%.

Symptomatologie minimale, pas de perturbation du sommeil.

⇒ le patient ne modifie pas son traitement.

2/ zone orange = vigilance.

DEP entre 60 et 80% de l'optimum, variation de 20 à 30%, symptômes cliniques.

3 hypothèses :

- exacerbation aiguë

⇒ augmentation transitoire du traitement (β 2-mimétiques)

- l'asthme ne répond plus régulièrement aux bronchodilatateurs, les exercices sont moins bien tolérés, le sommeil est perturbé
⇒ cure courte de corticostéroïdes par voie orale souvent nécessaire : si besoin le traitement de fond sera revu avec le médecin. En cas de besoin prolongé, il faut augmenter les corticoïdes inhalés.

- De fréquents passages en zone orange justifient de revoir à la hausse le traitement de fond.

3/ zone rouge = urgence.

DEP < 60% de l'optimum, gêne quotidienne

⇒ traitement de la crise et consultation en urgence du médecin.

Le débit expiratoire de pointe est un outil efficace pour repérer une aggravation si la surveillance est régulière et que l'expiration forcée est bien réalisée. Un apprentissage du bon geste est souhaitable.

Ce système va aider les patients à :

- comprendre la nature chronique et la variabilité de l'asthme ;
- surveiller leur maladie ;
- identifier le plus tôt possible une détérioration de l'asthme ;

- agir rapidement pour maîtriser les symptômes, selon un plan d'action convenu à l'avance.

IV/ L'éducation de l'asthmatique.

A.Les raisons de l'éducation.

1) L'inobservance du traitement.

Par inobservance, nous entendons l'utilisation non conforme à l'ordonnance des médicaments, ainsi un patient peut sous-doser son traitement (traitement complet mais plus court que prévu, traitement partiel avec un dosage réduit ou des intervalles prolongés entre les prises), sur-doser (le patient abuse des médicaments prescrits) ou utiliser irrégulièrement son traitement (alternance de sur-dosages et de sous-dosages).

L'observance thérapeutique de l'asthmatique est faible : on estime que 30 à 50% des patients prennent l'intégralité de leur traitement. Ces résultats d'observance sont difficiles à obtenir et durs à interpréter en fonction des sources des réponses (journal intime, questionnaire oral ou écrit), les seuls résultats réalistes sont obtenus grâce à des indicateurs électroniques couplés à l'inhalateur.[23] Les facteurs de non-observance sont multiples [199] :

a) la relation malade-maladie :

-une perception insuffisante du risque et de la dyspnée.

Les asthmatiques peuvent s'accoutumer à leur dyspnée, surtout lorsqu'elle est chronique. C'est l'une des raisons qui plaident en faveur de la surveillance régulière du débit expiratoire de pointe.

-certains patients acceptent mal leur maladie.

Il est probable que des facteurs psychiques aggravent la maladie, mais comme toute maladie chronique handicapante, l'asthme peut induire une réaction de refus des contraintes thérapeutiques qu'il impose. Ce comportement est particulièrement

marqué au cours de certaines périodes de l'existence : ainsi, 25 à 30% des personnes âgées ne seraient pas compliantes.

b) un traitement de fond pour une maladie évoluant par crises.

Ce contraste et la variation spontanée importante des symptômes au cours de l'asthme expliquent que de nombreux patients ne voient pas l'intérêt de poursuivre un traitement quotidien aux bénéfices immédiats imperceptibles.[105]

Ceci est encore plus net si le traitement a des effets indésirables gênants. La classe de médicament la plus controversée est représentée par les corticoïdes. Des études, menées à l'aide de dispositifs munis d'un système électronique « mouchard » révèlent que les patients asthmatiques prennent un nombre d'inhalation inférieur à celui qui leur a été recommandé pendant 24 à 69% des journées de traitement[47]. Paradoxalement, les traitements corticoïdes oraux, prescrits seulement quelques jours, s'accompagnent d'une observance plus élevée que les traitements anti-inflammatoires inhalés.

Les raisons de cette corticophobie sont [138] :

- crainte d'une utilisation à long terme pour 55% ;
- manque de symptômes pour 38% ;
- mauvaise compréhension de l'importance du traitement pour 37% (40% des asthmatiques ne savent pas que l'asthme est une pathologie chronique dont le facteur constant est l'inflammation) ;
- crainte des effets secondaires pour 34% ;
- aucun effet immédiat ressenti pour 33% ;
- crainte de perte d'efficacité avec le temps pour 24% ;
- coût des médicaments pour 21%.

De même, les β 2-mimétiques génèrent des craintes vis-à-vis de leur toxicité et d'une éventuelle dépendance.

En outre, l'observance est médiocre lorsque le traitement de fond associe plus de 2 médicaments [46]

c) des difficultés techniques pour réaliser une inhalation efficace.

Les dispositifs les plus anciens (aérosols doseurs) et les plus répandus nécessitent une bonne coordination entre le doigt qui déclenche l'inhalateur et le début de l'inspiration. Cette technique ferait défaut à la moitié des patients.[137]

Les nouveaux dispositifs ne nécessitent pas cette coordination, le transport étant assuré par l'inspiration après que la dose ait été rendue disponible par l'armement du système.

Une bonne inspiration reste indispensable dans tous les cas.

Une bonne compliance dépend de plusieurs facteurs, notamment d'une bonne relation médecin-malade, de la facilité d'utilisation des traitements et d'une information suffisante du malade sur son asthme et sa thérapeutique. L'amélioration de l'observance nécessite un travail relationnel et un travail technique. Dans cette perspective, l'éducation du patient asthmatique est un acte thérapeutique tout aussi important que la prescription de médicaments.

Parallèlement, à cette non-observance du traitement médicamenteux, il ne faut pas omettre la non-observance du traitement non médicamenteux. Ainsi, les consignes générales données au patient quant à l'éviction des facteurs déclenchants sont souvent mal suivies :

- 16 à 18% des asthmatiques continuent de fumer.

- seuls 50% des allergiques aux acariens ou à un allergène professionnel appliquent les mesures d'éviction.[10].

Cette inobservance est particulièrement préoccupante. Il a été montré qu'elle constitue la première cause d'échec thérapeutique [88][105]

2) Notions de maladie chronique.

Le caractère chronique de la maladie peut aussi amener le patient à rejeter la maladie elle-même. Dire à un patient qu'il est asthmatique, c'est le faire passer du statut sain au statut malade.

Cette notion de maladie chronique associée à une mauvaise observance thérapeutique nous amène à discuter de la place de l'éducation des patients telle que celle-ci

est pratiquée depuis de nombreuses années chez les patients, par exemple, souffrant d'un diabète.

En effet, la réussite de toute stratégie thérapeutique pour un patient atteint d'une maladie chronique, dépend non seulement de l'efficacité des traitements existants, mais aussi, en partie de sa volonté de contribuer à la prise en charge de sa maladie, de sa connaissance et de son aptitude à la contrôler.[205][102]

Tous les asthmatiques ne progressent pas vers le processus d'acceptation de leur maladie à la même vitesse et pour toujours. Certains restent dans la phase de déni. Or, un patient qui nie son état ne sera pas capable d'accéder à une autogestion de sa maladie. Ceci est fréquent chez les adolescents et est à l'origine d'une inobservance des traitements dans plus de 50% des cas.[107]

3) Les expériences d'autres pays.

L'évaluation de l'efficacité de ces démarches éducatives sur le contrôle de l'asthme, encore imparfaite, fait actuellement état de résultats contrastés.[188]

On peut constater dans les groupes « éduqués » une diminution des crises, du nombre de jours de travail perdu, du nombre de jours sous antibiotiques, du nombre de consultations médicales, du nombre d'admission en urgence. Ceci aboutit donc à une meilleure qualité de vie et une réduction des dépenses de santé.[95]

De même, au niveau de la mortalité, depuis que les « *Asthma Clinics* » existent en Angleterre (plus de 10 ans), la mortalité par asthme est en diminution (6% chaque année depuis 1983) .[42]

A partir de ces observations et avec une forte demande de la part des asthmatiques (73% selon l'étude AIRE)[138], des programmes d'éducation intégrant une prise en charge globale de la maladie ont été mis en place depuis quelques années. Si éduquer le patient est essentiel, quel type d'éducation lui donner ?

B.Méthodes.

Les recherches pédagogiques de ces dernières années ont montré que pour être efficace, l'éducation du patient doit répondre à plusieurs critères [107].

Elle doit :

- Etre centrée sur le patient, ses besoins spécifiques ;
- Etre structurée, c'est-à-dire fondée sur un même mode conceptuel clair ;
- Prendre en compte les principes d'apprentissage, notamment, l'interactivité ;
- Utiliser des outils pédagogiques variés ;
- Etre délivrée par des personnes compétentes.

1) Une éducation centrée sur le patient.

Dans un projet d'éducation du patient, il est essentiel de s'intéresser au « sujet » malade. Pour avoir un maximum de chances de réussir, une intervention éducative doit impérativement tenir compte de différents facteurs. Le patient n'est jamais une page vierge sur laquelle va s'écrire l'éducation. Il faudra faire avec :

- ses connaissances : il est important de faire l'inventaire de ce que sait le patient sur sa maladie, car des représentations erronées peuvent constituer des obstacles importants à son adhésion au projet thérapeutique.
- son appréhension de la maladie : même si certains patients nous donnent l'impression d'écouter attentivement nos explications et de les approuver, ils ne les « entendent » pas forcément et les « acceptent » encore moins.

L'acceptation est un processus dynamique comparable à celui du deuil. Ces processus peuvent durer des mois ou des années, avec un certain nombre d'étapes bien identifiées [107].

2) Organisation systémique de l'éducation.

Le modèle proposé pour l'éducation du patient asthmatique est issu de « l'approche du système »[107]. L'approche systémique de l'éducation est, en effet, particulièrement adaptée aux formations finalisées, c'est-à-dire conduisant à des compétences objectivables chez les apprenants.

Classiquement, l'approche systémique de l'éducation comporte 4 étapes reliées entre elles dans un cycle :

- La première étape, essentielle, est l'analyse précise des besoins et des potentialités du patient. C'est le diagnostic éducatif.
- La deuxième découle de la première : c'est la définition des objectifs pédagogiques ou buts à faire atteindre au patient au terme de l'éducation. C'est le contrat d'éducation conclut entre l'éducateur soignant et son patient.
- Le choix des contenus d'enseignement / apprentissage les plus pertinents sera ensuite établi en tenant compte des objectifs définis.
- Enfin, dernière étape, l'évaluation est indispensable, associant étroitement critères cliniques, pédagogiques, critères de qualité de vie. Elle permet de vérifier l'acquisition des savoirs et nouveaux comportements par le patient.

3) Les principes d'apprentissage.

L'un des principes fondamentaux est la participation active de l'apprenant (interactivité). Les recherches en pédagogie ont montré les limites d'une transmission verticale d'informations (explications unilatérales, cours classiques, remise de brochures). Le résultat se traduit alors le plus souvent par l'acquisition d'un savoir inerte qui sera quasiment impossible à utilisé par le patient.

L'apprentissage nécessite la mise en situation du patient. Il doit participer à sa formation de façon très active.

La hiérarchisation de l'apprentissage est également importante : cela signifie qu'il faut respecter un certain ordre dans la séquence des interventions pédagogiques. Il ne serait d'aucune utilité, par exemple, d'expliquer à un patient comment tenir un journal de bord et adapter son traitement s'il n'est pas vraiment convaincu d'avoir un asthme et s'il n'a pas compris l'intérêt de se prendre en charge.

4) Des méthodes éducatives variées.

Il n'existe pas de méthodes standardisées applicables à tous les patients.

On n'éduque pas de la même façon un sujet âgé, un enfant ou un adolescent par exemple. Des supports pédagogiques variés sont nécessaires : transparents, brochures, jeux, activité de groupe, CD-ROM...

5) Formation du personnel soignant à l'éducation.

Les résultats de l'éducation du patient dépendent en grande partie de la compétence des éducateurs. Or, les études médicales ou infirmières n'ont pas préparé les soignants à éduquer le patient. Il s'agit pourtant d'une tâche très difficile qui ne s'improvise pas, c'est pourquoi des formations spécifiques existent (la GREPA, l'IPCEM).

C. Les acteurs de l'éducation.

L'éducation du patient asthmatique repose, à titre principal, sur les professionnels de santé, individuellement ou regroupés au sein de centres d'éducation pour les asthmatiques. Diverses associations et institutions tiennent également une place dans cette éducation.

1) Les centres d'éducation pour les asthmatiques.

Les centres d'éducation pour les asthmatiques, encore appelés « école de l'asthme », ont été mis en place suite aux recommandations internationales et aux programmes éducatifs menés à l'étranger, qui ont montré leur efficacité [31]. Il en existe une soixantaine en France, au sein des hôpitaux ou de structures privées. L'équipe éducative se compose, en général, de pneumologues, d'infirmières, de kinésithérapeutes, de psychologues... formés sur le plan pédagogique. L'objectif des centres est d'améliorer la prise en charge globale des patients asthmatiques par l'éducation, l'information et le changement des habitudes.

Les séances d'éducation font souvent suite à des entretiens individuels où un soignant fait le diagnostic éducatif personnalisé du patient. Une fois les besoins et les attentes connus, le patient s'il le souhaite, ainsi que sa famille peuvent participer à des séances collectives (de 8 à 15 personnes en moyenne).

Selon les centres d'éducation, les séances regroupent des asthmatiques de tous les âges (Centre de Traitement des Affections Respiratoires : CTAR) ou de même tranche d'âge (hôpital Ambroise Paré, éducation en centre climatique...) et de degré de sévérité d'asthme plus ou moins important. Les séances sont plus ou moins longues (45 minutes à 2 heures) et le rythme entre les séances est plus ou moins important (une semaine à un mois). C'est souvent au cours de ces séances que les patients apprennent à gérer leur traitement à l'aide des plans d'autogestion guidée par la mesure du DEP, étudiés précédemment.

Les initiateurs de ces écoles sont confrontés à un manque de moyens financiers, mais aussi à un problème de recrutement des patients. De façon générale, les asthmatiques sont en effet peu nombreux à s'investir dans ce type de programme et les plus motivés sont souvent les asthmatiques les moins gravement atteints.[12][13][179]

2) Les centres climatiques.

Le séjour climatique permet d'améliorer l'asthme allergique grâce à l'éviction des allergènes domestiques, l'absence de pollution, mais vise également à développer, chez le patient, les moyens de gérer la maladie dans son environnement d'origine.

Pour les enfants et les adolescents, les activités éducatives, centrées sur la maladie et son traitement, sont intimement liées aux activités scolaires et de loisirs.[111][107]

L'éducation est intégrée au programme de soins et alterne avec des moments de détente. Pour être efficace, le travail éducatif doit être régulier, de courte durée, ludique, interactif, répondant aux besoins du patient.

La famille est intégrée au processus éducatif, puisqu'elle est revue régulièrement, lors du séjour de l'enfant, pour faire le point sur ce que l'enfant a appris, sur la maladie (allergènes identifiés et mesures à prendre pour contrôler l'environnement), revoir les objectifs de sécurité...

L'éducation est menée soit individuellement, soit sous forme de réunions de 8 enfants maximum, regroupés selon un même objectif pédagogique et d'âge équivalent.

A la fin du séjour, les connaissances de l'enfant, pratiques et théoriques, sont évaluées et consignées dans un dossier d'éducation adjoint au dossier médical. Les résultats sont communiqués au médecin traitant qui devra poursuivre l'éducation et réévaluer régulièrement les acquis.

Comme exemple de centre climatique, on peut citer le « Balcon de Cerdagne » à Font-Romeu, institut de thérapie et d'éducation des asthmatiques. Il prend en charge des enfants ou des adolescents de 3 à 17 ans[130].

3) Les stations thermales.

Les stations thermales constituent aussi des lieux d'éducation. Ainsi, à la Bourboule, l'école de l'asthme accueille des enfants de 6 à 15 ans accompagnés de leurs parents, par tranche d'âge, en deux ateliers d'une heure trente chacun, sur 3 semaines [14]. Comme dans les autres programmes d'éducation, on retrouve l'initiation à l'anatomopathologie de l'appareil respiratoire, l'approche des prodromes et des signes de la crise grâce à des jeux, la recherche des facteurs déclenchants, les traitements, les techniques d'inhalation et l'utilisation du DEP.

4) Conseiller en environnement intérieur.

Ce professionnel, chargé d'expertiser le logement des patients, est amené à proposer des conseils d'éviction en fonction des niveaux d'exposition mesurés et des habitudes culturelles du malade. Ils aident les médecins à la fois dans le diagnostic et le traitement des maladies respiratoires et allergiques liés à l'environnement intérieur.

Cette profession nécessite l'obtention d'un diplôme de Conseiller Médical en Environnement Intérieur.[156]

Les pré-requis pour pouvoir demander cette formation est un niveau Bac+2, Bac+3, dans le domaine paramédical ou social.

5) Les associations.

En France, trois associations principales, relayées au niveau régional, diffusent de l'information. Le CNMRT, association la plus ancienne, l'Association Asthme et le Groupe de Recherche sur l'Environnement et la Psychologie dans l'Asthme (GREPA), groupe réservé aux professionnels de santé.

Ces associations sont à l'origine de différentes manifestations. Prenons l'exemple de l'Association Asthme. Sa vocation est de « former, informer, éduquer » toute personne en relation avec la maladie asthmatique, c'est-à-dire les asthmatiques, leur entourage et les différents professionnels de santé.

Elle est à l'origine de nombreuses actions :

- elle publie un bimestriel « Asthme Infos » : journal d'informations pratiques et d'actualité sur l'asthme, réalisé par des médecins, disponible sur abonnement et distribué par certains professionnels de santé ;
- elle collabore avec l'IPCEM pour la formation des soignants en matière de pédagogie ;
- elle organise annuellement les « Etats Généraux de l'Asthme en Europe » : journée d'informations et d'échanges réunissant les patients asthmatiques, leurs familles, les professionnels de santé autour d'un thème. Cette manifestation regroupe environ un millier de participants et s'organise en séances plénières et ateliers thématiques interactifs.
- tous les ans, elle organise la « Semaine nationale de mesure du Souffle ».
- elle aide à la création d'écoles de l'asthme par la mise en relation de professionnels désirant mettre en place des structures d'éducation et la mise à disposition de matériel pédagogique.

6) Le pharmacien.

Le pharmacien est un soignant à part entière : délivrance du médicament et explication du bon usage, intérêt d'une bonne observance. Mais si le pharmacien est depuis longtemps considéré comme « l'homme du médicament », il est important de rappeler qu'il

peut aussi représenter l'homme de la prévention, de l'éducation sanitaire et du suivi pharmaceutique.

Le pharmacien occupe une place privilégiée pour jouer un rôle dans l'éducation de l'asthmatique, certes, mais il est indispensable pour cela de créer un espace de confidentialité et de développer la formation de son équipe officinale.

7) Les laboratoires pharmaceutiques.

Les laboratoires également jouent un rôle, même s'il est beaucoup plus faible que ceux que nous venons de voir, en matière d'éducation. Ils réalisent en effet des outils d'information destinés, soit à être utilisés directement par les professionnels de santé, soit à être distribués, par leur intermédiaire, au patient. Ces moyens prennent la forme de fiche technique des médicaments, des fiches techniques, des CD-ROMS, ils participent à la vie des associations. De même, ils mettent à la disposition des professionnels de santé des sites internet avec des modules de Formation Continue (exemple : www.respiratoire.net par le laboratoire GlaxoSmithKline)

8) Un numéro vert Asthme et Allergies Infos Service.

Un numéro vert (0800192021) est mis en place en collaboration avec l'association Asthme et Allergies depuis fin Janvier 2002. Ce numéro d'appel gratuit permet à toute personne désireuse de s'informer, d'obtenir soit des réponses immédiates aux questions qu'elle se pose sur l'asthme et les allergies, soit d'obtenir des renseignements sous forme d'envoi de documentation, soit d'être orientée vers une démarche de soins. Des conseillers sont à l'écoute des asthmatiques et de leurs familles du Lundi au Vendredi de 9h00 à 18h00.

Les 500 premiers appels concernaient [156]:

- 23% pour des demandes de documentations écrites ;
- 19% pour des conseils d'orientation vers une démarche de soins ;
- 15% pour être écouté ;
- 12,5% ont questionné sur les traitements (effets indésirables...) ;
- 11% pour des conseils sur l'éviction des allergies ;

- 9% pour les formations à suivre pour devenir Conseiller en environnement intérieur ;
- 8% à propos des allergies alimentaires de l'enfant ;
- 2,5% sur des sujets divers.

Conclusion.

L'asthme, grâce à une meilleure compréhension de la physiopathologie, le mode d'action des traitements, disponibles et futurs, est de mieux en mieux appréhendé. Cette dernière décennie a été marquée par la diffusion des recommandations de consensus qui mettent l'accent sur l'importance d'une prise en charge globale, complément indispensable de toute thérapeutique médicamenteuse : c'est dire notamment l'intérêt du contrôle de l'environnement et de l'éducation de la personne asthmatique.

Les objectifs thérapeutiques doivent être envisagés d'une part à court et moyen terme, d'autre part à long terme.

A court et moyen terme, c'est le contrôle clinique : il peut en résulter une augmentation de la qualité de vie, une diminution de l'absentéisme au travail...

A long terme, s'ajoutent les objectifs : de réduction de la mortalité par asthme ; du maintien de la meilleure fonction respiratoire possible ; de limitation des effets secondaires induits par l'affection et ses traitements.

Avec le Programme d'Actions, de Prévention et de Prise en charge de l'asthme du Ministère délégué à la santé, un réel effort a été fait pour mobiliser et aider les professionnels dans ce domaine.

Reste à intervenir au niveau des malades : pour cela, place aux différentes structures que sont les Ecoles de l'asthme, les réseaux Asthme, les associations...mais aussi les médecins généralistes, les pharmaciens. Il faut former, informer les personnes malades et leur permettre de devenir des acteurs actifs de leur traitement. Des inconnues persistent, en particulier quant aux perspectives de rémission après traitement. Enfin, la prévention primaire est une voie de recherche balbutiante, mais pertinente dans le cadre d'une affection dont la fréquence paraît en augmentation dans la plupart des pays occidentaux.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Action Asthme Amiens, 1998**
A ... comme Asthme. 38p.
2. **Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 2001**
Analyse de l'évolution des prescriptions et des consommations des anti-asthmatiques en France en ambulatoire et en milieu hospitalier. 68p.
3. **Allen D.B. et al., 2003**
Inhaled corticosteroids : past lessons and future issues.
J. Allergy Clin. Immunol. – 112 (3 Suppl) : S1-S40
4. **Amato G. (D') et al., 2002**
Respiratory allergic diseases induced by outdoor air pollution in urban areas.
Monaldi Arch. Chest. Dis. – 57 : 161-3
5. **American Academy of Allergy, Asthma and Immunology.**
<http://www.aaaai.org>
6. **Annibaro B. et al., 1993**
Associated sensitization to latex and chesnut.
Allergy. – 48 : 130-1
7. **Armentia A. et al., 2002**
Is Lolium pollen from an urban environment more allergenic than rural pollen ?
Allergol. Immunopathol. – 30 : 218-24
8. **Arruda L.K. et al., 2001**
Cockroach allergens : environmental distribution and relationship to disease.
Curr. Allergy Asthma – 1 : 466-73
9. **Arshad S.H. et al., 2003**
Primary prevention of asthma and atopy during childhood by allergen avoidance in infancy : a randomised controlled study.
Thorax – 58 (6) : 489-93
10. **Association Asthme, 1995**
Deuxièmes états généraux de l'asthme en Europe. Enquête nationale sur l'observance (198 asthmatiques, 49 médecins asthmologues). « Le vécu de l'asthme chronique ».

- 11. Association Asthme, 1997**
Allergies alimentaires et asthme.
Asthme infos N°28.

- 12. Association Asthme, 1997**
Rapport sur les Deuxièmes Journées Francophones Asthme et Education.

- 13. Association Asthme, 1997**
Rapport sur les Quatrièmes Etats Généraux de l'Asthme en Europe.

- 14. Association Thermauvergne, 2000**
La Bourboule : station Oxygène. Guide thermal 2000.

- 15. Assurance Maladie, 2001**
Le tabagisme passif au cœur de la journée mondiale sans tabac.

- 16. Aubier M., 2000**
Pollution atmosphérique et asthme allergique.
Rev. Mal. Resp. – 17 : 159 – 65

- 17. Audeval C. et al., 1999**
Anti-asthmatiques, mode d'emploi.
Les Actualités Pharmaceutiques. – 381 : 27 – 38

- 18. Audhoui J.L. et al., 1999**
L'asthme de l'enfant.
Moniteur des Pharmacies et des Laboratoires. – cahier n°II – 2307.

- 19. Banzet ML. et al., 1992**
Manifestations allergiques après ingestion d'escargots chez douze malades allergiques aux acariens.
Rev. Fr. Allergol. – 32 : 198 – 202

- 20. Barnes PJ., 1990**
Neurogenic inflammation in airways and its modulation.
Arch. Int. Pharmacodyn. – 303 : 67 – 82

- 21. Barnes P.J., 1995**
Overview of neural mechanisms in asthma.
Pulm. Pharmacol. – 8 : 151 – 9

- 22. Barton L.L. et al., 2001**
Respiratory syncytial virus immunoglobulin : decisions and costs.
Pediatr. Pulmonol. – 32 (1) : 20 – 8
- 23. Berg J. et al., 1998**
Compliance with inhaled medications : the relationship between diary and electronic monitor.
Ann. Behav. Med. – 20 : 36 – 8
- 24. Berges-Gimeno M.P. et al., 2002**
The effect of leukotrien-modifier drugs on aspirin-induced asthma and rhinitis reactions.
Clin. Exp. Allergy – 32 : 1491 – 6
- 25. Bidat E.**
AllergieNet
<http://www.allergienet.com>
- 26. Bidat E. et al.**
<http://www.asmanet.com>
- 27. Biot N. et al., 1998**
Un test simple de dépistage de l'allergie respiratoire aux pneumallergènes courants.
Presse Med. – 17 : 376 – 8
- 28. Blic J. (De), Scheinmann P. et al., 1995**
L'asthme. 324p.
Doin Edition. Paris.
- 29. Bontemps F., 2000**
L'aérosolthérapie.
Le Moniteur des Pharmacies et des Laboratoires. – Cahier n°27 – 2343
- 30. Boulet L.P. et al.**
Influence de la prise prolongée de fortes doses de corticostéroïdes inhalés sur le métabolisme calcique et la densité osseuse.
Asmanet.
<http://www.asmanet.com/quebec 96.html>

- 31. Boulet L.P., 1997**
L'asthme. Notions de base Education Intervention. 388 p.
Les Presses de l'Université de Laval.
Ed. AGMV Marquis. Québec Canada.
- 32. Bousquet J. et al., 1990**
Eosinophilic inflammation in asthma.
N. Engl. J. Med. – 323 : 1033 – 9
- 33. Bousquet J. et al., 1992**
Asthma : a disease remodeling the airway.
Allergy. – 47 : 3 - 11
- 34. Calder P.C., 2002**
Dietary modification of inflammation with lipids.
Proc. Nutr. Soc. – 61 : 345 – 58
- 35. Calhoun W.J., 2003**
Nocturnal asthma.
Chest – 123 (3 Suppl): 399S - 405S
- 36. Cercle d'investigations cliniques et biologiques en allergologie alimentaire., 1999**
Fréquence des allergies alimentaires.
Alim. Interne. – 4 : 6 – 7
- 37. Chailleux E., 1998**
L'asthme. EPU Pharm.
- 38. Chan-Yeung M. et al., 1999**
Sensitization to cat without direct exposure to cats.
Clin. Exp. Allergy – 29 : 725 – 8
- 39. Charpin C. et al., 1994**
Effects of castration and testosterone on Fel dI production by sebaceous glands of male cats. II : Morphometric assessment.
Clin. Exp. Allergy – 24 : 1174 – 8
- 40. Charpin D. et al., 1988**
Asthma and allergy to house-dust mites in populations living at high altitude.
Chest. – 93 : 758 – 61

- 41. Charpin D. et al., 2000**
Epidémiologie des maladies allergiques respiratoires : données actuelles.
Rev. Mal. Respir. – 17 : 139 – 58
- 42. Chauvard S., 1997**
Asthme en France : un tiers des morts évitables.
Impact Médecin Hebdo – 370 : 6 – 11
- 43. Chinet T., Huchon G., 1994**
La mauvaise utilisation des aérosols doseurs pressurisés dans le traitement des maladies bronchiques.
Ann. Med. Interne – 145 (2) : 119 – 24
- 44. Choi I.S., Koh Y.I., 2002**
Therapeutic effects of BCG Vaccination in adult asthmatic patients : a randomized controlled trial.
Ann. Allergy Asthma Immunol. – 88 : 584 – 91
- 45. Chung KF., Barnes PJ., 1992**
Role of inflammatory mediators in Asthma.
Br. Med. Bull. - 48 : 135 – 48
- 46. Cochrane G.M., 1996**
Compliance and outcomes in patients with asthma.
Drugs – 52(Suppl.6) : 12 – 9
- 47. Cochrane Mac G. et al., 2000**
Inhaled Corticosteroids for Asthma Therapy : Patient Compliance, Devices, and Inhalation Technique.
Chest – 117 (2) : 542 – 50
- 48. Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française(CESSPF), 1997**
Les dossiers du comité : Asthme.
Paris – 97p.
- 49. Consensus International sur le Diagnostic et le Traitement de l'Asthme., 1994**
Rev. Fr. Allergol. – 34(3) : 267 – 71

- 50. Corrigan C. *et al.*, 1990**
CD4 T-lymphocyte activation in acute severe asthma.
Am. Rev. Respiratoire. – 141 : 970 – 7
- 51. Corris PA., Dark JH., 1993**
Aetiology of asthma : lessons from lung transplantation.
Lancet – 341 : 1369 – 71
- 52. Couper D. *et al.*, 1998**
Determinants of dust mite allergen concentrations in infant bedrooms in Tasmania.
Clin. Exp. Allergy – 28 : 715 – 23
- 53. Crampette L. *et al.*, 2001**
French multicenter prospective epidemiologic study (ORLI Group) of allergenic and lung diseases associated with nasal polyposis.
Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. – 122 : 231 – 6
- 54. Custovic A. *et al.*, 2001**
Effect of environmental manipulation in pregnancy and early life on respiratory symptoms and atopy during first year of life : a randomised trial.
Lancet – 358 (9277) : 188 – 93
- 55. Custovic A. *et al.*, 2002**
Controlling indoor allergens.
Ann. Allergy Asthma Immunol. – 88 : 432 – 41
- 56. Dabrowsky AJ. *et al.*, 1990**
Cat skin as an important source of Fel dI allergen?
J. Allergy Clin. Immunol. – 36 : 462 – 5
- 57. Dahlen S., 1996**
Inflammation in asthma : what are the mechanisms?
Eur. Respir. J. – 6 : 11 - 5
- 58. Das Un, 2002**
Essential fatty acids as possible enhancers of the beneficial action of probiotics.
Nutrition – 18 : 786

- 59. Dautzenberg B., 1999**
Bilan étiologique.
in *Guide pratique de l'asthme*.
Ed. MMI. – 46 - 68
- 60. Dautzenberg B., 1999**
In *Guide Pratique de l'asthme*.
Ed. MMI – 99 - 125
- 61. David P. Joyce et al., 1998**
The Diskus Device – A Novel Multi-Dose Powder Inhaler.
Today's Therapeutic Trends. – 16 : 213 - 35
- 62. Davies D.E. , 2001**
The bronchial epithelium in chronic and severe asthma.
Curr. Allergy Asthma Rep. – 1 : 127 – 33
- 63. De Blay F. et al., 2002**
Les animaux, l'allergie et l'asthme : quels liens ?
Rev. Mal. Respir. – 19 : 681 – 3
- 64. Debétaz LF., Spertini F., 1997**
La génétique de l'asthme et de l'allergie.
Méd. Et Hyg. – 55 : 678 – 82
- 65. Delacourt C., 2002**
Skin tests for trophallergens and asthma.
Allerg. Immunol. – 34 : 375 – 6
- 66. Deviller P., 1995**
Les profilines.
Rev. Fr. Allergol. – 35 : 307 – 8
- 67. Dictionnaire VIDAL., 2003**
Paris. Ed. du Vidal 2003.
- 68. Didier A. et al., 2000**
Le diagnostic allergologique.
Rev. Mal. Resp. – 17 : 203 – 10

- 69. Didier A., 2002**
Asthme et atopie : quand la génétique s'en mêle !
Rev. Mal. Respiratoire. – 19 : 33 – 4
- 70. Didier A., Murris-Espin M.**
Corticoïdes inhalés : faut-il ouvrir l'œil ?
Allergonet.
<http://www.allergonet.com/Articles/ArticleCorticoidesInhalesDidier-Murris.html>
- 71. Dowse GK. et al., 1985**
The association between Dermatophagoides mites and the increasing prevalence of asthma in the village communities within the Papua New Guinea highlands.
J. Allergy Clin. Immunol. – 75 : 75 – 83
- 72. Drazen J. et al., 1995**
Inflammatory mechanisms in asthma.
Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 152 : 403 – 7
- 73. Duffy D.L. et al., 1998**
Genetic and environmental risk factors for asthma : a cotwin-control study.
Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 157 : 840 – 5
- 74. Dusser D., 1996**
Inflammation neurogène, radicaux libres et tabac.
24^e Journée parisienne d'immuno-allergologie infantile. 5 – 33
- 75. Dutau G., 1992**
Asthme chez l'enfant : physiopathologie, diagnostic, évolution, pronostic, principes du traitement.
Rev. Prat. – 42(5) : 657 – 62
- 76. Dutau G., 1996**
Exploration fonctionnelle respiratoire.
in *L'asthme de l'enfant.* – 65 - 71
Ed. Ellipses. Paris.
- 77. Dutau G., 1997**
Le dictionnaire des allergènes.
Ed. Phase V. 135p.

- 78. Egmar A.C. et al., 1998**
Cat and dog allergen in mattresses and textile covered floors of homes which do or do not have pets, either in the past or currently.
Pediatr. Allergy Immunol. – 9 : 31 – 5
- 79. Fahy J.V. et al., 2000**
Airway inflammation and remodeling in asthma.
Curr. Opin. Pulm. Med. – 6 : 15 – 20
- 80. Fayas S. et al., 2003**
Facteurs déterminant la qualité de la prise des traitements inhalés dans l'asthme.
Rev. Française d'Allergol. et d'Immunol. Clin. – Vol. 43 n°6 : 364 – 8
- 81. Fish et al., 2000**
Inhaled mometasone furoate reduces oral prednisone requirements while improving respiratory function and health-related quality of life in patients with severe persistent asthma.
J. Allergy Clin. Immunol. – 106 : 852 – 60
- 82. Flabbee J. et al., 2001**
Prévention des maladies atopiques.
Traité de Médecine Akos. – Ed. Elsevier SAS 2-0070
- 83. Fleurieu (De) M.H., 2002**
Diversification alimentaire des enfants en crèche.
Journal de Pédiatrie et de Puériculture. – Vol. 15n°7 : 390 – 1
- 84. Fournier M., Jebrak G., 1998**
Le pharmacien face à la pathologie asthmatique.
Fiche technique du Comité d'Education Sanitaire et Sociale de la Pharmacie Française (CESSPF) – Février 1998.
- 85. Frew A.J., 1997**
Skin tests.
in *Allergy and allergic diseases.* – 61(2) : 1007 - 11
Ed. Blackwell Science.
- 86. Gern J.E., 2003**
Mechanisms of virus-induced asthma.
J. Pediatr. – 142 : 95 - 145

- 87. Gerson M., 1991**
Effets indésirables des corticoïdes inhalés.
Rev. Prescrire – Tome 11 – n°103 : 19
- 88. Global initiative for Asthma Management and Prevention. Rapport du groupe de travail du NHLBI/OMS, 1996**
Rev. Fr. Allergol. – 36(6) : 559 – 739
- 89. Godard P. et al., 1990**
Epithélium bronchique et asthme.
Médecine et Hygiène. – 48 : 2293 – 6
- 90. Godard P., 1995**
Asthme, physiopathologie, étiologie, diagnostic, évolution, pronostic, traitement.
Rev. Prat. – 45 : 1421 – 31
- 91. Godard P. et al., 1996**
Asthmologie. – 283 p.
Abrégés Masson. Paris.
- 92. Gosset P. et al., 1991**
Increased secretion of tumor necrosis factor and interleukine 6 during the late asthmatic reaction after bronchial allergen challenge.
J. Allergy Clin. Immunol. – 88 : 561 – 71
- 93. Gregory A. et al., 1999**
The relationship between anthropometric measurements at birth : asthma and atopy in childhood.
Clin. Exp. Allergy – 29 : 330 – 3
- 94. Grootendorst D.C. et al., 2001**
Benefits of high altitude allergen avoidance in atopic adolescents with moderate to severe asthma over and above treatment with high dose inhaled steroids.
Clin. Exp. Allergy – 31 : 400 – 8
- 95. Guevara J.P. et al., 2003**
Effects of educational interventions for self management of asthma in children and adolescents : systematic review and meta-analysis.
BMJ – 326 : 1308 – 9

- 96. Gut-Gobert *et al.*, 2000**
Actualités de la prise en charge de la maladie asthmatique.
La Presse Médicale. – 13 : 761 – 5
- 97. Harding S.M., 1999**
Gastroesophageal reflux and asthma : insight into the association.
J. Allergy Clin. Immunol. – 104 : 251 – 9
- 98. Harding S.M., 2001**
Gastroesophageal reflux, asthma and mechanisms of interaction.
Am. J. Med. - 111 Suppl 8A : 8S - 12S
- 99. Hatet I., 1998**
L'asthme.
In *Guide Pratique de l'Etudiant en Pharmacie et les Principales interactions médicamenteuses.*
Ed. ANEPF. Paris. 21 – 35
- 100. Hay DWP. *et al.*, 1995**
Cysteinyl leukotrienes in asthma : old mediators up to new tricks.
Trends. Pharmacol. Sci. – 16 : 304 – 9
- 101. Heraud M.C., Herbelin-Wagner M.L., 2002**
Risk factors : environment, tobacco smoke.
Arch. Pediatr. – 9 : 377S - 83S
- 102. Hilton S. *et al.*, 1986**
Controlled evaluation of the effects of patient education in asthma morbidity in general practice.
Lancet – 4 : 26 – 9
- 103. Holgate ST. *et al.*, 1996**
Leukotriene antagonists and synthesis inhibitors : new directions in asthma therapy.
J. Allergy Clin. Immunol. – 98(1) : 1 – 15
- 104. Housset B. *et al.***
Allergie et asthme.
Association asthme.

- 105. Huchon G., 1998**
De l'observance de l'asthme.
Med. et Hyg. – 56 : 600 – 1
- 106. Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, directeur de Publication, 2002**
Asthme. Dépistage et prévention chez l'enfant. – 76 p.
Edition INSERM. Paris.
- 107. Ivernois (D') JF., Gagnayre R., 1998**
Apprendre à éduquer le patient - 177 p.
Vigot Edition. Paris.
- 108. Jaffuel D. et al., 1996**
Epidémiologie et génétique de l'asthme.
Rev. Mal. Responsable. – 13 : 455 – 65
- 109. Jébrak G., 1998**
Asthme professionnel. Le travail, est-ce vraiment la santé ?
Press. Med. – 27(7) : 319 – 20
- 110. Joos J.F., 2001**
The role of neuroeffector mechanisms in the pathogenesis of asthma.
Curr. Allergy Asthma Rep. – 1 : 134 – 43
- 111. Juchet A. et al., 1997**
Education de l'enfant asthmatique en cure climatique.
Rev. Fr. Allergol. – 37(3) : 351 – 4
- 112. Kaeser P., Fellrath JM., 1996**
Additifs alimentaires : toujours le doute.
Med. et Hyg. – 54 : 1136 – 42
- 113. Kamin W.E. et al., 2002**
Mass output and particle size distribution of glucocorticosteroids emitted from different inhalation devices depending on various inspiratory parameter.
J. Aerosol. Med. – 15 : 65 – 73
- 114. Kanny G. et al., 2001**
Population study of food Allergy in France.
J. Allergy Clin. Immunol. – 108 : 133 – 40

- 115. Kero J. et al., 2002**
Mode of delivery and asthma – is there a connection ?
Pediatr. Res. – 52(1) : 3 – 5
- 116. Kircher S. et al., 2002**
Variables affecting asthma course during pregnancy.
Ann. Allergy Asthma Immunol. – 89 : 437 – 8
- 117. Kopferschmitt-kubler M.C. et al., 2002**
Occupational asthma in France : a 1-year report of the ONAP project.
Eur. Respir. J. – 19 : 84 – 9
- 118. Kraneveld A.D. et al., 2000**
Excitatory non-adrenergic-non-cholinergic neuropeptides : key players in asthma.
Eur. J. Pharmacol. - 405 : 113 – 29
- 119. Kraneveld A.D., Nijkamp F.P., 2001**
Tachykinins and neuro-immune interactions in asthma.
Int. Immuno. Pharmacol. – 1 : 1629 – 50
- 120. Kumar A., Busse WW., 1997**
L'inflammation des voies aériennes dans l'asthme.
Actualités Innovation Médecine. – 36 : 33 – 8
- 121. Labbé A., Dutau G., 1998**
Asthme du nourrisson et du petit enfant. 268p.
Arnette Edition. Velizy – Villacoublay.
- 122. Laboratoire ASTRAZENECA**
Turbuhaler®.
43p.
- 123. Laboratoire ASTRAZENECA, 1997**
Astra France innove avec la NES Spacer.
H2M. 3p.
- 124. Laboratoire ASTRAZENECA, 1997**
Foradil® : comment utiliser l'inhalateur de poudre.
7p.

- 125. Laboratoires GlaxoWellcome, 1995**
L'asthme de l'enfant. 167p.
Ed. Phase V. Paris.
- 126. Laboratoire Promedica-Chiesi.**
Huchon G.
Beclojet® 250µg. Béclométhasone avec chambre d'inhalation intégrée. La rencontre d'une référence et du design technologique.
43p.
- 127. Lacronique J. et al., 1998**
L'apport technologique du Diskus®, inhalateur de poudre.
Rev. Fr. Allergol. – 38 : 667 – 75
- 128. Langhendries J.P., 2001**
Prévention de l'allergie : et si tout (ou presque) se jouait à la naissance ?
Archives de Pédiatrie – Vol.8n°10: 1037 – 41
- 129. Laprise C. et al., 1999**
Asymptomatic airway hyperresponsiveness : relationships with airway inflammation and remodeling.
Eur. Respir. J. – 14 : 63 – 73
- 130. Le Balcon de Cerdagne.**
Asthme : contrat au PER. Le Balcon de Cerdagne. Font-Romeu. Documentation de présentation.
- 131. Lehrer P. et al., 1993**
Asthma and emotion : a review.
J. Asthma – 30 : 5 – 21
- 132. Lemanske R.F. Jr, Kaliner M.A., 1990**
Autonomic nervous system abnormalities and asthma.
Am. Rev. Respir. Dis. – 141 : S157 – 61
- 133. Léophonte P., Marris-Espin M., 1997**
Grippe et asthme.
Actualités Pharmaceutiques. – 358 : 13 – 4

- 134. Le Roux P., 2001**
Tabac et grossesse : conséquence chez l'enfant.
Rev. Mal. Respir. – 18 : 1592 – 3
- 135. Le Roux P. et al., 2002**
Asthma in infants and young children. Prevention, challenge of the 21st century ?
Arch. Pediatr. – 9 Suppl 3 : 408 – 14
- 136. Lewis S. et al., 1995**
Prospective study of risk factors for early and persistent wheezing in childhood.
Eur. Resp. J. – 8 : 349 – 56
- 137. Liard R. et al., 1995**
Misuse of pressurized metered dose inhalers by asthmatics patients treated in french private practice.
Rev. Epidem. et Santé Pub. – 43 : 242 – 9
- 138. Liard R. et al., 2001**
Etude AIRE (asthma insights and reality in Europe) : les asthmatiques en Europe.
Rev. Facteur de risque. Allergol. Immunol. Clin. – 41(suppl 1) : 3 – 14
- 139. Lieu T.A. et al., 2002**
Racial / Ethnic Variation in asthma status and management practices among children in managed medicaid.
Pediatrics – 109 : 857 – 65
- 140. Litvyakova L.I., Baranivk J.N., 2001**
Nasal provocation testing : a review.
Ann. Allergy Asthma Immunol. – 86 : 355 – 64
- 141. Luczynska C. et al., 1998**
Indoors factors associated with concentrations of house dust mite allergen, Der p1, in a random sample of houses in Norwich, UK.
Clin. Exp. Allergy – 28 : 1201 – 9
- 142. Luts A. et al., 1993**
Peptide-containing nerve fibers in human airways : distribution and coexistence pattern.
Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. – 101 : 52 - 60

- 143. Magnan A., Vervloet D., 1998**
Asthme professionnel. Epidémiologie et physiopathologie.
Press. Med. – 27(7) : 321 – 3
- 144. Magnan A., Vervloet D., 1998**
Asthme professionnel. Diagnostic et étiologies.
Press. Med. – 27(7) : 325 – 9
- 145. Magnan A., Vervloet D., 2000**
Histoire naturelle de l'atopie.
Rev. Mal. Resp. – 17 : 235 – 44
- 146. Mannino D.M. et al., 2002**
Involuntary smoking and asthma severity in children : data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey.
Chest – 122 : 409 – 15
- 147. Martin M., 1998**
Asthme : l'avenir respiratoire se joue avant trois ans.
Le Quotidien du Médecin. – 6290 : 7
- 148. Mc Fadden ER., Gilbert IA., 1992**
Asthma.
New Engl. J. Med. – 327 : 1928 – 37
- 149. Mellis C.M., 2002**
Is asthma prevention possible with dietary manipulation ?
Med. J. Aust. – 177 : 578 – 80
- 150. Michel FB., 1981**
Les allergènes.
In *Asthmologie*. Ed. Sandoz – Paris – 81 – 90
- 151. Michel FB., 1981**
Composante liée à l'environnement.
in *Asthmologie*. Ed. Sandoz. – Paris -103 – 8
- 152. Michel FB. et al., 1997**
Asthme bronchique. Physiopathologie, conception classique et nouveaux concepts.
Press. Med. – 26(13) : 621 – 31

- 153. Milgrom H., 2003**
Is there a role for treatment of asthma with omalizumab?
Arch. Dis. Child. – 88 : 71 – 4
- 154. Ministère de l'emploi et de la solidarité. Ministère délégué à la santé.**
Programme d'actions, de prévention et de prise en charge de l'asthme.
2002-2005.
- 155. Moneret – Vautrin DA., 1994**
L'allergol : guide du praticien en immuno-allergologie.
Masson – Paris.
- 156. Moniteur des Pharmacies (Le), 2002**
Asthme et Allergies Infos Service.
Le Moniteur des Pharmacies. – 2438 : 12
- 157. Montefort S. et al., 1993**
Intercellular adhesion molecule I (ICAM 1) and endothelial leucocyte adhesion molecule I (ELAM 1) expression in the bronchial mucosa of normal and asthmatic subjects.
Eur. Respir. J. – 5 : 815 – 23
- 158. Munir A.K. et al., 1997**
Exposure to indoor allergens in early infancy and sensitization.
J. Allergy Clin. Immunol. – 100 : 177 – 81
- 159. Newhouse M.T. et al., 1999**
Clickhaler provides similar bronchodilatation to pressurized Metered-Dose Inhaler, even at Low Flow Rates.
Chest – 115 : 952 – 6
- 160. Ng D.K. et al., 2000**
Pulmonary sequelae in long-term survivors of bronchopulmonary dysplasia.
Pediatr. Int. – 42 : 603 – 7
- 161. Noonan et al., 2001**
Comparison of once-daily to twice daily treatment with mometasone furoate dry powder inhaler.
Ann. Allergy Asthma Immunol. – 86 : 36 – 43

- 162. O'Connor B. et al., 2001**
Dose ranging study of mometasone furoate dry powder inhaler in the treatment of moderate persistent asthma using fluticasone propionate as an active comparator.
Ann. Allergy Asthma Immunol. – 86 : 397 – 404
- 163. Ordre National des Pharmaciens, 1998**
Dossier de presse Action Prévention Asthme « Donnez du souffle à votre santé ».
- 164. Pajno GB. et al., 1994**
Allergie alimentaire et asthme. Bronchospasme après ingestion d'escargots chez les enfants allergiques aux acariens.
Rev. Fr. Allergol. – 34 : 141 – 4
- 165. Palander A. et al., 2000**
In vitro comparison of three salbutamol containing multidose drug powder inhalers.
Clin. Drug. Invest. – 20(1) : 25 – 31
- 166. Pauli G. et al., 1999**
Séance thématique. Exploration des allergies respiratoires et prévention.
Ann. Pharm. Fr. – 57 : 435 – 41
- 167. Peters SP., 2003**
Heterogeneity in the pathology and treatment of asthma.
Am. J. Med. – 115 (suppl 3A) : 495 – 545
- 168. Phipatanakul W., 2002**
Rodent allergens.
Curr. Allergy Asthma Rep. – 412 – 6
- 169. Piette V. et al., 2002**
Tests cutanés aux pneumallergènes : quelles techniques, quels extraits, quelle batterie ?
Rev. Mal. Respiratoire. – 19 : 529 – 31
- 170. Prudhomme A., 1999**
Influence of female sex on asthma.
Rev. Pneumol. Clin. – 55 : 296 – 300

- 171. Ramadair M. et al., 2000**
Prevalence of asthma and rhinitis in relation to long-term exposure to gaseous air pollutants.
Allergy – 55 : 1163 – 9
- 172. Rapin JR., 1998**
Leucotriènes et inflammation.
Actualités Innovations Médecine. – 46 : 24 – 5
- 173. Ratzimbazafy V., Michelet S., 2000**
L'aérosolthérapie par nébulisation.
Les Actualités Pharmaceutiques. – Cahier de Pharmacothérapie n°1 : 34p.
- 174. Refabert L. et al., 1999**
Education des enfants asthmatiques pour l'utilisation de leurs thérapeutiques inhalées.
Rev. Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique.
Volume 39 – n°8 : 701 – 8
- 175. Roche N., Huchon G.J., 2000**
Rationale for the choice of an aerosol delivery system.
J. Aerosol Med. – 13 (4) : 393 – 404
- 176. Roquier-Charles D., 1996**
L'asthme de l'enfant.
Les Actualités Pharmaceutiques. – 342 : 32 – 40
- 177. Rosenthal M. et al., 1993**
Lung function in white children aged 4 to 19 years. I – Spirometry.
Thorax. – 48 : 794 – 802
- 178. Rosenthal M. et al., 1993**
Lung function in white children aged 4 to 19 years. II – Single breath analysis and plethysmography.
Thorax. – 48 : 803 – 8
- 179. Sandberg S. et al., 2000**
The role of acute and chronic stress in asthma attacks in children.
Lancet – 356 : 982 – 7

- 180. Scheinmann P. et al., 1999**
L'enfant asthmatique : sa prise en charge globale. – 39p.
Ed. Phase V. Paris.
- 181. Sharma P.K. et al., 2003**
Effect of inhaled steroids on bone mineral density : a meta-analysis.
J. Clin. Pharmacol. – 43 : 193 – 7
- 182. Sims E.J. et al., 2003**
Add-on therapy with montelukast or formoterol in patients with the glycine-16 β 2-receptor genotype.
Br. J. Clin. Pharmacol. – 56 : 104 - 11
- 183. Sin B.A. et al., 2001**
Is it important to perform pollen skin prick tests in the season ?
Ann. Allergy Asthma Immunol. – 86 : 382 – 6
- 184. Solère P., 2003**
Asthme et allergies.
Impact Pharmacien. – 99 : 38 – 44
- 185. Sporik et al., 1990**
Exposure to house-dust mite allergen (Der pI) and the development of asthma in childhood.
N. Engl. J. Med. – 323 : 502 – 7
- 186. Steinke J.W. et al., 2003**
Genetics of hypersensitivity.
J. Allergy Clin. Immunol. – 111 : 495 – 501
- 187. Stewart G.A. et al., 1992**
A comparative study of allergenic and potentially allergenic enzymes from *Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. Farinae* and *Euroglyphus maisei*.
Exp. Appl. Acarol. – 16 : 165 – 80
- 188. Sudre P. et al., 1999**
Objectives methods and content of patients education programmes for adults with asthma : systematic review of studies published between 1979 and 1998.
Thorax – 54(8) : 681 – 7

- 189. Surender K. Vaswani, Peter S. Creticos., 1998**
Metered dose inhaler : past, present, and future.
Ann. Allergy Asthma Immunol. – 80 : 11 – 21
- 190. Tan R.A., Spector S.L., 2002**
Exercise Induced Asthma : Diagnosis and management.
Ann. Allergy Asthma Immunol. – 89 : 226 – 35
- 191. Tan K.S., 2001**
Premenstrual asthma : epidemiology, pathogenesis and treatment.
Drugs – 61 : 2079 – 86
- 192. Taylor B., Wadsworth J., 1987**
Maternal smoking during pregnancy and lower respiratory tract illness in early life.
Arch. Dis. Child. – 62 : 786 – 91
- 193. The International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Asthma, 1993**
Eur. Respir. Rev. – 3 : 483 – 9
- 194. Tilles-Leblond I., Tonnel AB., 1996**
Les asthmes allergiques.
Rev. Prat. – 46 : 949 – 54
- 195. Timothy J., Craig DO., 1996**
Drugs to be used with caution in patients with asthma.
American Family Physician – 54 : 947 – 53
- 196. Tonnel AB. et al., 1988**
Bronchoalveolar lavage in the study of allergic asthma.
Clin. Immunol. Allergy – 2 : 177 – 95
- 197. Tonnel AB. et al., 1992**
Physiopathologie de l'Asthme.
Rev. Prat. – 42(19) : 2399 – 404
- 198. Venge P., 1994**
Eosinophil activity in bronchial asthma.
Allergy Proc. – 15 : 139 – 41

- 199. Vervloet D., Magnan A., 1998**
L'asthme de l'adulte.
Impact Médecin Hebdo – 426
- 200. Virant FS., 1992**
Exercise-induced bronchospasm : epidemiology, pathophysiology and therapy.
Med. Sci. Sports and Exerc. – 24 : 851 – 5
- 201. Vocks E. et al., 1993**
Common allergenic structures in hazelnut, rye grain, sesame seed, kiwi and poppy seeds.
Allergy. – 48 : 168 – 72
- 202. Vrieze A. et al., 2003**
Perimenstrual asthma : a syndrom without known cause or cure.
J. Allergy Clin. Immunol. – 112 : 271 – 82
- 203. Wasmer S., 1998**
Asthmes médicamenteux.
In *Asthme et allergies. Les causes – Les symptômes – Les traitements actuels.* Ed. De Vecchi SA. 105 - 8
- 204. Wegner GD. et al., 1990**
Intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1 in the pathogenesis of asthma.
Science. – 274 : 456 – 9
- 205. Wigal JK. et al., 1993**
The knowledge, attitude, and self efficacy asthma questionnaire.
Chest – 104: 1144 – 8
- 206. Winter Burdet J., Leimgriber A., 1997**
Facteurs de risque de l'asthme.
Méd. Hyg. – 55 : 685 – 94
- 207. Wood RA. et al., 1990**
Value of a multiantigen radioallergosorbent test in diagnosing atopic disease in young children.
J. Pediatr. – 117 : 882 – 5

208. Zielonka T. *et al.*, 1994

Effects of castration and testosterone on Fel dI production by sebaceous glands of male cats. I : Immunologic assessment.

Clin. Exp. Allergy – 24 : 1169 – 73

209. Ziment I., 2000

Recent advances in alternative therapies.

Curr. Opin. Pulm. Med. – 6 : 71 – 8

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Médiateurs d'origine mastocytaire.

Tableau 2 : Description analytique des médiateurs.

Tableau 3 : Facteurs prédisposants et facteurs favorisant ou aggravants de l'asthme.

Tableau 4 : Les agents professionnels responsables d'allergie.

Tableau 5 : Classification des stades de sévérité de l'asthme chez l'adulte.

Tableau 6 : Classification des stades de sévérité de l'asthme chez l'enfant et le nourrisson.

Tableau 7 : Principaux bronchodilatateurs inhalés de courte durée d'action.

Tableau 8 : Principaux bronchodilatateurs inhalés de longue durée d'action.

Tableau 9 : Interactions avec la théophylline.

Tableau 10 : Principaux corticoïdes par voie inhalée.

Tableau 11 : Erreurs de manipulation avec les aérosols-doseurs.

Tableau 12 : Les principales chambres d'inhalation et leurs caractéristiques.

Tableau 13 : Les spécialités nébulisables utilisées dans le traitement de l'asthme et disponibles en officine.

Tableau 14 : Comparaison aérosols-doseurs contre inhalateurs de poudre sèche.

Tableau 15 : Caractéristiques des différents systèmes d'inhalation.

Tableau 16 : Intérêt des différents modes d'éviction des acariens.

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Les origines du bronchospasme.

Figure 2 : Histopathologie de l'asthme.

Figure 3 : Rôle des mastocytes.

Figure 4 : Comparaison d'une bronche asthmatique avec une bronche saine.

Figure 5 : Asthme : mécanismes.

Figure 6 : Répartition des coûts dans l'asthme.

Figure 7 : Origine des coûts.

Figure 8 : Evolution des hospitalisations pour asthme en Ile de France.

Figure 9 : Valeur théorique du volume expiratoire maximum seconde (VEMS).

Figure 10 : Peak-flow Asmalert®.

Figure 11 : Peak-flow Respalert®.

Figure 12 : Peak-flow Miniwright®.

Figure 13 : Peak-flow Eolys®.

Figure 14 : Tables de référence du DEP.

Figure 15 : Carnet de surveillance journalier.

Figure 16 : Exemple de suivi du débit expiratoire de pointe.

Figure 17 : Courbe dose-réponse des tests de bronchoconstriction.

Figure 18 : Asthme : buts du traitement.

Figure 19 : Intérêts des traitements.

Figure 20 : Les 6 manœuvres d'utilisation des aérosols-doseurs.

Figure 21 : Tester son aérosol-doseur.

Figure 22 : Chambre d'inhalation (sans masque).

Figure 23 : Babyhaler®.

Figure 24 : Aérochambre Trudell® adulte.

Figure 25 : Nesspacer®.

Figure 26 : Le système Beclojet®.

Figure 27 : Comment utiliser son Beclojet® ?

Figure 28 : Système d'inhalation Autohaler®.

Figure 29 : Utilisation du système Autohaler®.

Figure 30 : Le système Diskhaler® avec Rotadisk.

Figure 31 : Le système Diskus®.

Figure 32 : Le Spinhaler®.

Figure 33 : Anatomie du Turbuhaler®.

Figure 34 : Mode d'utilisation du système Turbuhaler®.

Figure 35 : Easyhaler®.

Figure 36 : Circuit de nébulisation d'un générateur pneumatique.

Figure 37 : Circuit de nébulisation d'un générateur ultrasonique sans ventilation.

Figure 38 : Doses de fines particules (% dose) inhalées en fonction du débit inspiratoire.

Nom – Prénoms : DRAPEAU Solène, Marie, Martine.

Titre de la Thèse : Traitement et éducation de l'asthmatique.

Résumé de la thèse : L'asthme est une affection dont l'incidence va croissante. Or, malgré les progrès diagnostiques et thérapeutiques, la maladie reste mal contrôlée chez nombre de patients. En attestent le nombre croissant d'hospitalisations, d'absentéisme scolaire et professionnel... et les 2000 décès, souvent évitables, encore constatés chaque année en France. Par conséquent, au-delà des traitements pharmacologiques, l'asthme implique aujourd'hui une prise en charge globale incluant l'éducation des patients. Avec en ligne de mire, une meilleure appréciation du degré de sévérité de l'asthme, souvent sous-estimé, une meilleure observance, puisque, seuls 50% des asthmatiques suivent correctement leur traitement, et un meilleur contrôle de l'environnement. Ce sont ces différents points que nous nous sommes attachés à décrire dans cette thèse.

MOTS CLES :

-ASTHME

-EDUCATION THERAPEUTIQUE

-TRAITEMENT

-CONSEILS

JURY :

PRESIDENT : Madame Nicole GRIMAUD, Maître de conférences en pharmacologie,
Faculté de Pharmacie de Nantes. Rue Gaston Veil, Nantes.

ASSESSEURS : Monsieur Thierry PONGE, Praticien Hospitalier en Médecine Interne.
Médecine Interne B. 5^{ème} étage Hôtel Dieu, Nantes.
Monsieur Jacques BRANGER, Pharmacien.
Pharmacie Branger - Raoult. Centre Commercial Beaulieu, Nantes.

Adresse de l'auteur : 15 Rue De la Jarnigarnière 44115 Basse-Goulaine.