

UE12 - Appareil Respiratoire
Pr Florentia Kaguelidou
Le 17/02/17 de 10h30 à 12 h30
Ronéoficheuse : Zoé Boshi-Bex
Ronéotypeur : Rubén Bermudez

Cours 12 :

Bases pharmacologiques du traitement de l'asthme

Le Pr Florentia Kaguelidou est pédiatre et pharmacologue au centre d'investigation de Robert Debré, elle a dit qu'elle prendrait le temps de relire cette ronéo, nous vous ferons part des éventuelles modifications via Facebook.

Elle n'a pas donné beaucoup d'informations sur les questions tombables si ce n'est que les mécanismes d'action des différents médicaments traités dans ce cours sont à savoir et pourraient faire l'objet de quelques QCM au partiel. Elle a également précisé que les détails des tableaux se trouvant dans les diapos ne sont pas forcément à savoir à notre niveau mais qu'on devra les apprendre pour l'ECN.

Bon chance

Plan du cours

I) La maladie asthmatique

II) Principes du traitement

III) Les médicaments

- A) Bronchodilatateurs
- B) Anti-inflammatoires

IV) Stratégies thérapeutiques

- A) Traitement de la crise
- B) Traitement de fond

I - La maladie asthmatique

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes.

1) Epidémiologie

C'est une maladie très fréquente qui touche 300 millions de personnes dans le monde avec des degrés de sévérité variables (asthmatique léger, asthmatique sévère), dont 5 millions de personnes en France parmi lesquelles la moitié souffre d'un asthme persistant. La prévalence de la maladie asthmatique est en augmentation dans le monde. Certains pays sont sujets à une proportion très importante d'asthmatiques (Etats-Unis, Canada, Brésil, Angleterre...) où la prévalence est supérieure à 10%, tandis que dans d'autres parties du monde la prévalence y est très faible (Afrique).

C'est une maladie très présente durant l'enfance et dont la prévalence varie en fonction du sexe. Durant l'enfance, elle touche plus souvent les garçons que les filles. A l'âge adulte, les deux sexes sont concernés de la même façon, puis vers 50-60 ans ce sont surtout les femmes qui sont touchées. L'asthme est une maladie qui peut être mortelle, et bien que sa mortalité soit en diminution, la morbidité liée à cette maladie est en augmentation du fait qu'1/3 des asthmatiques sont mal ou insuffisamment traités, et de part les coûts qu'elle génère (1,5 milliards d'euros par an en 2004) à cause des hospitalisations, des soins d'urgence et du retentissement social.

2) L'asthme : une maladie multifactorielle

La prédisposition génétique, l'hérédité est un facteur très important dans la maladie asthmatique. Sans parents asthmatiques la probabilité de le devenir est d'environ 10%, si un des deux parents est touché elle est de 25%, et si les deux parents sont asthmatiques l'enfant a une chance sur deux de le devenir (50%). Il existe également d'autres facteurs propres à l'environnement qui ont un impact sur le risque de devenir asthmatique tels que les allergènes, les infections, les virus, les facteurs digestifs (reflux gastro-œsophagien...), physiques (effort, froid), l'obésité, les facteurs endocriniens, psychologiques (stress), professionnels (coiffeurs, boulangers, médecins, infirmières...), la pollution, le tabagisme, les médicaments...

3) Physiopathologie

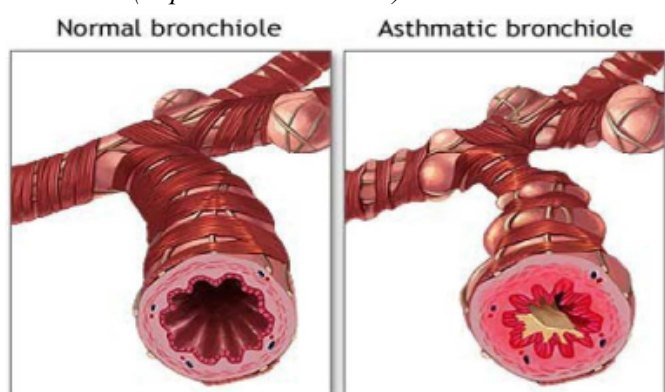
Dans la maladie asthmatique on distingue 4 phénomènes (*important à savoir !/!*)

→ **L'inflammation** : le parenchyme pulmonaire s'épaissit. Ceci est dû à une infiltration par des cellules du système immunitaire : les mastocytes et les granulocytes éosinophiles (qui sont liés à tout ce qui est phénomène allergique)

→ **Spasmes du muscle lisse bronchique** : contraction des muscles lisses qui diminue la lumière bronchique.

→ **Hypersécrétion de mucus et hypertrophie des glandes à mucus** : le mucus contribue à boucher la lumière bronchique.

→ **Lésion de l'épithélium bronchique avec exposition des terminaisons nerveuses** : lésion de l'épithélium bronchique par les médiateurs cytotoxiques libérés par les éosinophiles aboutissant à une exposition des terminaisons nerveuses sensibles qui vont être plus rapidement et plus facilement stimulées par les facteurs déclenchant la crise d'asthme (allergènes, cytokines, prostaglandines...). On parle d'**hypersensibilité** ou d'**hyperréactivité bronchique**.



4) Innervation des voies aériennes

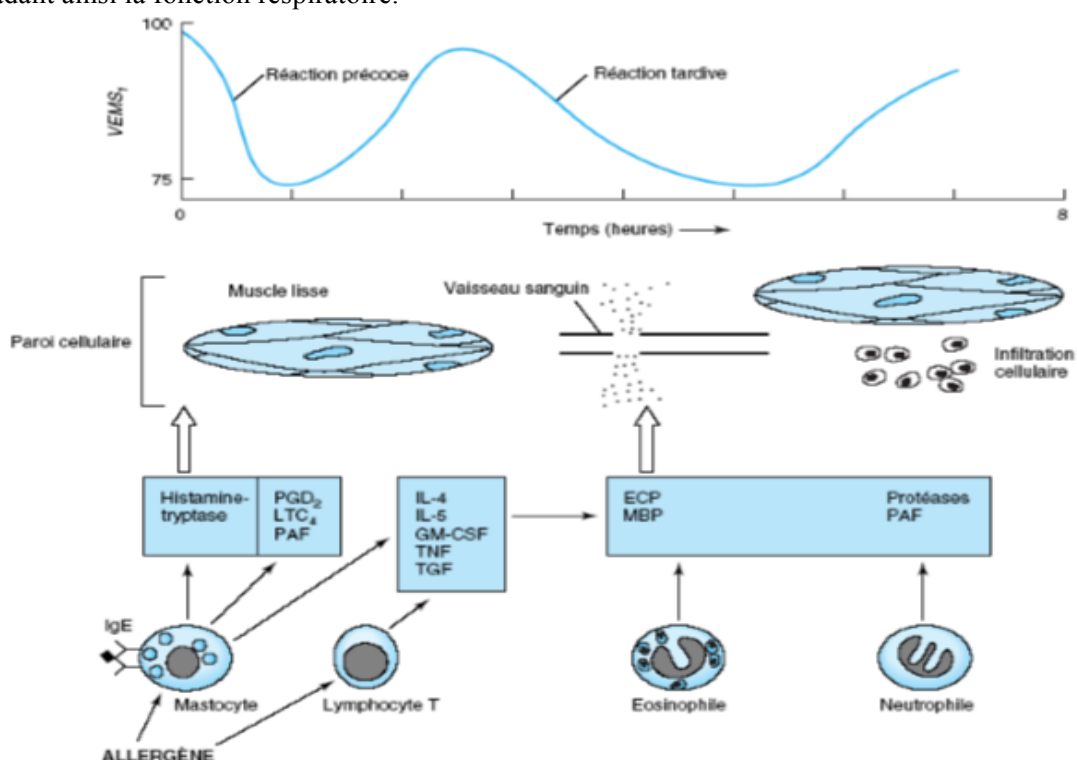
- Système cholinergique : Au niveau des muscles lisses bronchiques, on trouve des récepteurs muscariniques (M1, M2 et M3) qui vont être activés par les terminaisons du nerf vague (système parasympathique) via la libération d'acétylcholine. Il induit une **bronchoconstriction**.
- Système adrénergique : Ce système ne possède pas de terminaisons nerveuses au niveau des bronches. Ici, on constate une activation des récepteurs β_2 via l'adrénaline produite par la médullo-surrénales et sécrétée dans la circulation sanguine pour induire à distance une **bronchodilatation**.
- Système Non Adrénergique Non Cholinergique : Consiste en la sécrétion de neuropeptides par des terminaisons nerveuses qui vont avoir des effets différents en fonction de la nature du neuropeptide : **bronchoconstriction**, **bronchodilatation**, mais ils peuvent également intervenir dans la **vasodilatation** et donc dans l'inflammation.

5) Phases initiale et tardive de l'asthme, passage à la chronicité

Le volume expiratoire maximal seconde (VEMS) est le reflet de l'expiration, et donc du diamètre des bronches.

Lors de la phase initiale d'une crise d'asthme, les mastocytes, les lymphocytes et les éosinophiles, en réponse à une stimulation par des allergènes ou des cytokines, vont sécréter des cytotoxines (IL4, IL5, histamines...) induisant ainsi une bronchoconstriction due à une diminution du diamètre des bronches, et donc une diminution du VEMS. Après cette phase, l'état du patient s'améliore, et il retrouve temporairement une fonction respiratoire normale.

Quelques heures plus tard, la phase tardive se déclenche. En effet, les médiateurs cytotoxiques précédemment sécrétés vont attirer les cellules de l'inflammation, qui vont à leur tour sécréter des médiateurs de l'inflammation et être à l'origine de l'infiltration des cellules du SI et d'œdèmes, dégradant ainsi la fonction respiratoire.



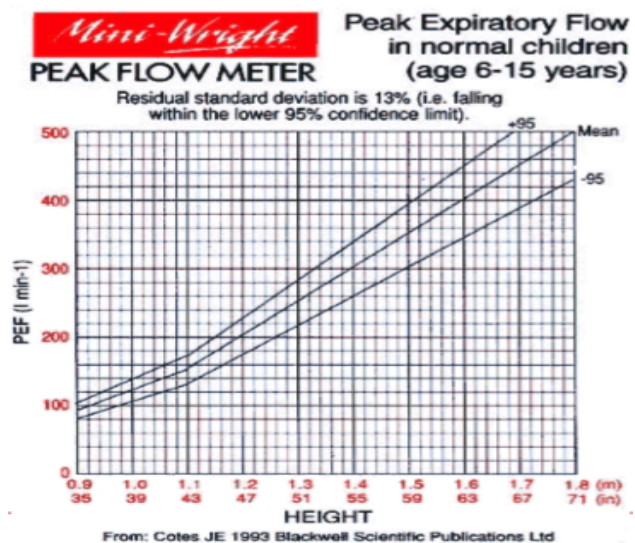
L'asthme étant une maladie chronique, la répétition de ces crises vont être à l'origine d'une inflammation permanente du parenchyme bronchique ayant deux conséquences principales :

- **L'hyperréactivité bronchique** : sensibilité accrue des bronches aux allergènes entraînant des spasmes bronchiques et des crises d'asthme plus systématiques.
- **La détérioration de la fonction respiratoire même en dehors des épisodes critiques** due à l'installation progressive d'une fibrose bronchique.

6) Clinique, DEP et EFR

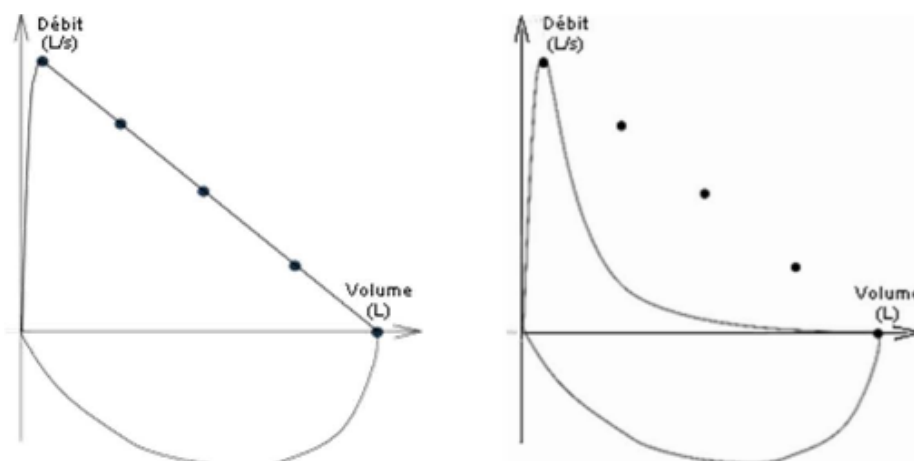
Une crise d'asthme consiste en l'apparition plus ou moins brutale d'une dyspnée expiratoire avec une sensation d'oppression respiratoire, un essoufflement rapide et une toux sèche surtout nocturne (typique de l'asthme). Des sifflements expiratoires (**sibilants**) peuvent être écoutés au stéthoscope voire à l'oreille dans certains cas.

Le débit expiratoire de pointe (**DEP**) est mesuré à l'aide d'un débitmètre. Après une bonne inspiration, le patient effectue une expiration dans le tube. La valeur obtenue est ensuite rapportée sur des courbes prenant en compte le sexe, le poids et la taille afin de situer le patient par rapport à la normale.



Les patients asthmatiques doivent régulièrement être suivis en raison de la détérioration progressive de leur fonction respiratoire. Les explorations fonctionnelles respiratoires (**EFR**) vont permettre de mesurer certains paramètres comme la capacité vitale (CV), le volume résiduel (VR) ou encore le volume expiratoire maximal seconde (VEMS).

Cette courbe permet de mettre en évidence l'existence d'un trouble ventilatoire obstructif (TVO). En effet, comme on peut le voir à gauche, pour une courbe considérée comme normale, la pente de la partie descendante doit être linéaire. En revanche, si sa partie descendante est "creusée", cela signifie que l'expiration est plus lente, anormale, et témoigne donc de l'existence d'un TVO.



II - Principes du traitement

Le principe du traitement pharmacologique de l'asthme est de faire disparaître les crises et de réduire la symptomatologie clinique par un traitement efficace et bien toléré. Le but est de permettre au patient d'avoir une vie normale que ce soit sur le plan familial, professionnel ou sportif; et de normaliser sa fonction ventilatoire au long cours.

1) Moyens de prise en charge

La prise en charge de l'asthme doit être globale et prendre en compte les facteurs aggravants ou associés, par des mesures sur l'environnement du patient. Elle repose également sur l'éducation thérapeutique du patient.

La prise en charge médicamenteuse doit être axée sur :

- La composante obstructive avec l'utilisation de **bronchodilatateurs** comme les agonistes β 2-adrénergiques, les anticholinergiques ou encore les xanthines comme la théophylline et ses dérivés.
- La composante inflammatoire et l'hyperréactivité via l'utilisation d'**anti-inflammatoires** comme les corticostéroïdes, les anti-leucotriènes, les cromones...

On peut également avoir recours à de l'immunothérapie avec l'utilisation d'anti-IgE et d'antihistaminiques pour les patients très allergiques.

2) Deux phases du traitement de l'asthme

Le traitement de la **crise d'asthme**, où la composante obstructive domine le tableau, va se faire avec des médicaments à activité rapide, afin de rétablir au plus vite une fonction respiratoire normale. Elle repose sur l'utilisation de **bronchodilatateurs**.

Le **traitement de fond**, pour les cas où la composante inflammatoire et l'hyperréactivité dominant, a pour but de prévenir la survenue de crises via l'utilisation d'**anti-inflammatoires** tels que les corticostéroïdes inhalés.

3) Voie locale d'administration des médicaments

Dans le traitement de l'asthme, on privilégie la voie inhalée car elle permet au médicament d'atteindre directement le tissu concerné ce qui nous permet d'utiliser des doses plus faibles ainsi que de réduire les conséquences néfastes d'un passage systémique du médicament .

Lors d'une inhalation, on a environ 10 à 20% du médicament qui va agir au niveau des bronches, les 80-90% restant vont être déglutis et absorbés au niveau du tractus digestif. Une partie va subir un métabolisme hépatique et le reste sera éliminé par les reins : on remarque donc que la voie inhalée n'empêche pas le passage systémique du médicament (à l'origine d'effets indésirables) mais qu'elle ne fait que le minimiser.

La pénétration pulmonaire dépend de la quantité et de la taille des particules, du débit inspiratoire (d'où l'importance de l'éducation du patient) et de l'anatomie des voies aériennes. La présence de mucus dans les bronches peut également être un facteur de difficulté thérapeutique car il bloque l'accès du médicament à son récepteur.

III - Les médicaments

A - Les bronchodilatateurs : Agonistes β_2 adrénergiques

Les récepteurs β_2 -adrénergiques sont les plus représentés au niveau du muscle lisse bronchique. Ils sont à l'origine de la relaxation du muscle bronchique mais ont également des effets sur les vaisseaux et l'utérus. Les agonistes β_2 ont une structure proche de l'adrénaline ou la noradrénaline et ont un effet intense, rapide (inférieur à 1 minute) sur un muscle préalablement contracté par le système parasympathique cholinergique, ils jouent donc un rôle d'antagonisme fonctionnel.

❖ Mode d'action

La liaison d'un agoniste β_2 sur son récepteur adrénergique va permettre la synthèse d'AMPc et induire l'activation de protéines kinases qui vont entraîner une diminution du calcium cytoplasmique par sa sortie ou son stockage, et donc une diminution des interactions actine-myosine, ainsi que l'ouverture des canaux potassiques calcium dépendants. On aura par la suite une sortie extracellulaire du potassium à l'origine d'une hyperpolarisation et d'une mise au repos de la cellule.

❖ Pharmacodynamie

Pour ce qui est de leur pharmacodynamie, au niveau du parenchyme, ils inhibent la libération d'acétylcholine pour contrer le système parasympathique, ou celle des neuropeptides pour contrer le système NANC. Ils vont permettre une augmentation du battement ciliaire au niveau des cellules épithéliales ainsi qu'une augmentation de la sécrétion de mucus et de surfactant (*Le surfactant pulmonaire est un matériau complexe tensioactif sécrété continuellement dans la lumière alvéolaire par les pneumocytes de type 2.*). Ils sont aussi à l'origine d'une vasodilatation des vaisseaux.

Au niveau des cellules de l'inflammation ils vont inhiber la dégranulation des médiateurs cytotoxiques par les mastocytes et les polynucléaires éosinophiles.

❖ Les classes

Il y a deux classes d'agonistes β_2 en fonction de leur latence et de leur durée d'action.

- Les β_2 mimétiques d'action rapide et courte (**SABAs**) ont un délai d'action compris entre 1 et 5 minutes pour une durée d'action comprise entre 2 et 6 heures. C'est un traitement à la demande utilisé en cas de crise. Il n'y a pas de corrélation entre les taux sanguins et la courbe d'efficacité mais pour maintenir un traitement efficace il faut que les administrations soient répétées au cours de la journée. Ils peuvent être éliminés par les reins sous leur forme active ou sous forme de métabolites inactifs. L'administration à l'aide d'un aérosol est privilégiée, cependant, ils peuvent être administrés par voie orale ou injectable (IV, SC, IM); la voie IV permettant d'obtenir un pic plasmatique immédiat et plus précoce que la voie per os.

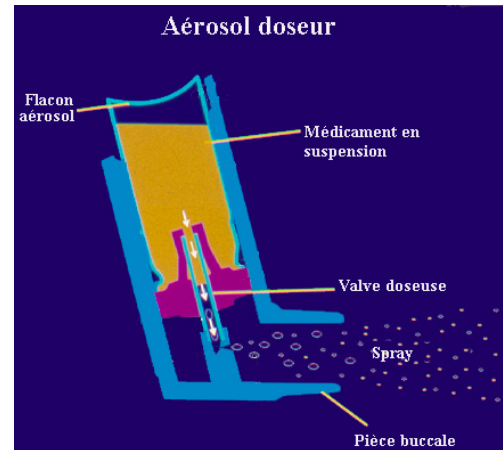
- Les β_2 mimétiques d'action longue (**LABAs**) ont une durée d'action beaucoup plus longue pouvant aller de 12 à 24 heures. Ils sont utilisés comme traitement de fond des crises d'asthme. Ce sont des molécules lipophiles ce qui leur permet de se dissoudre dans la membrane cellulaire et donc d'être libéré de façon progressive et de stimuler ainsi de façon prolongée le récepteur. Ils ne sont jamais prescrits seuls, mais toujours associés à des corticoïdes inhalés, car nous nous sommes rendus compte que leur utilisation seule pouvait être à l'origine d'exacerbations pulmonaires leur faisant perdre leur fonction de dilatateur par des mécanismes encore inconnus. Ils sont administrés à l'aide d'aérosols.

❖ Voies d'administration

- Voie **injectable** (SC ou IV) : urgences ou asthmes sévères (en réanimation), mais favorise l'apparition d'effets systémiques et donc indésirables.
- Voie **orale** : biodisponibilité faible et variable du au premier passage hépatique
- Voie **inhalisée** qui favorise l'action pulmonaire et limite l'action extra-pulmonaire, c'est la voie d'administration la plus utilisée.

Concernant l'administration par voie inhalée, il y a trois procédés pour produire des particules en suspensions :

- Les **aérosols doseurs** dans lesquels on trouve le médicament en suspension dans un gaz propulseur inerte mis sous forte pression. Cependant, pour que le traitement soit efficace, il faut que le patient fasse preuve d'une bonne coordination main-bouche-mouvement inspiratoire. En cas de problème de coordination, on a recours à une chambre d'inhalation (surtout chez les enfants).



- Les **inhalateurs de poudre** permettent d'aspirer lors d'un mouvement inspiratoire le médicament stocké sous forme de poudre (gélule ou disques). Ils présentent l'avantage d'être facile d'emploi mais pas toujours évident pour les petits enfants. Cependant ils coutent très chers (jusqu'à 5 fois plus cher que les aérosols doseurs).

- Les **appareils générateurs d'aérosols** ou **nébuliseurs** permettent la production d'aérosol obtenue par le passage d'un jet d'air ou d'oxygène comprimé dans la solution pour nébulisation. Il ne nécessitent pas la coopération du patient, la durée d'administration dure environ 10-15 minutes et on les retrouve souvent aux urgences.

Selon l'âge et les coûts il est nécessaire de prendre le dispositif le plus adapté au patient pour maximiser les effets et l'efficacité du traitement thérapeutique et une bonne observance.



❖ Indications

On va avoir recours aux β_2 mimétiques d'action rapide et courte (**SABAs**) pour le traitement symptomatique de la crise d'asthme, le traitement symptomatique des exacerbations, parfois en prévention de l'asthme d'effort ou encore lors de la réalisation des tests de réversibilité de l'obstruction bronchiques (EFR).

Les β_2 mimétiques d'action longue (**LABAs**) seront utilisés pour le traitement symptomatique continu de l'asthme en association avec un traitement anti-inflammatoire continu comme les corticoïdes inhalés. On peut les donner également en prévention de l'asthme d'effort.

/!\ Attention il ne faut pas dépasser **12** bouffées par jour /!\

❖ Effets indésirables et précaution d'emploi

Les effets indésirables sont beaucoup plus fréquents par voie parentérale ou orale que par voie inhalée car ces effets sont liés à la stimulation des récepteurs β_1 et β_2 extra-pulmonaires qui peuvent induire :

- Des effets cardiovasculaires : hypotension ou tachycardie, palpitations et arythmie (effet reflexe secondaire à la vasodilatation périphérique via le récepteur β_2 auquel s'ajoute l'effet direct des β_1 cardiaques).
- Tremblements, crampes des extrémités dues à la présence des récepteurs β_2 au niveau du muscle strié qui favorisent la captation du potassium.
- Céphalées
- Effets métaboliques à doses élevées (hyperglycémie chez le diabétique)

Il faut prendre des précautions avec l'utilisation de ces médicaments chez les patients ayant une hyperthyroïdie, une cardiomyopathie obstructive, des troubles du rythme, des coronaropathies, de l'HTA, du diabète de type I, des infections bronchiques et des bronchorrhées abondantes ainsi que chez les sportifs car les glucocorticoïdes peuvent positiver le dopage.

A - Les bronchodilatateurs : Anticholinergiques

❖ Mécanisme d'action

Ils agissent par action compétitive préférentielle au niveau des récepteurs muscariniques du muscle lisse bronchique entraînant ainsi un effet parasympatholytique qui permet la contraction du muscle via la libération d'acétylcholine.

Deux produits par voie inhalée sont commercialisés :

- L'Ipratropium (Atrovent ®) : de courte durée d'action, c'est un antagoniste non spécifique de M1, M2 et M3 utilisé dans le traitement de l'asthme et des BPCO.
- Le tiotropium (Spiriva ®) : de longue durée d'action, c'est un antagoniste de M3 longue durée d'action et un antagoniste de M2 de courte durée d'action utilisé dans le traitement des BPCO.

❖ Pharmacodynamie

Les anticholinergiques induisent une bronchodilatation. Leur action prédomine au niveau des bronches de gros calibre (supérieur à 2mm). Leur effet bronchodilatateur est moins rapide et moins puissant que celui des β_2 mimétiques par voie inhalée d'où le fait qu'ils soient donnés en seconde intention, et ils ne semblent pas modifier de façon significative les sécrétions bronchiques. Ils sont utilisés en cas d'asthme avec une composante irritative importante (asthme d'effort).

❖ Indications et effets indésirables

Ils sont disponibles en aérosol doseur et en préparations pour nébulisation. Ils peuvent servir de traitement symptomatique de la crise d'asthme et des exacerbations en complément d'un β_2 mimétique d'action rapide (toujours en première intention). Dans la prévention de l'asthme d'effort, on peut utiliser une spécialité associant anticholinergique et un β_2 mimétique d'action rapide : Duovent®

! Attention il ne faut pas dépasser **12** bouffées par jour !

Ils peuvent être à l'origine d'une sécheresse de la bouche, d'irritations pharyngées, de toux, de bronchospasmes paradoxaux. Leurs effets systémiques sont peu importants car il y a un faible passage de l'endothélium et que les anticholinergiques ne peuvent pas traverser la BHE.

A - Les bronchodilatateurs : Xanthines (théophylline)

❖ Mécanismes d'action - Pharmacodynamie - Pharmacocinétique

La théophylline, qui est moins rapide et moins puissante que les β_2 mimétiques, a une action relaxante sur le muscle lisse bronchique par inhibition non spécifique des phosphodiésterases (4 et 5). Elle a une activité anti-inflammatoire via l'inhibition de la dégranulation des mastocytes. Au niveau du SNC elle est psychostimulante et au niveau cardiovasculaire elle est inotrope positive.

La théophylline est inactive par voie inhalée, elle doit donc être administrée par voie orale ou injectable. Sa biodisponibilité orale est d'environ 100% mais elle demeure variable. Son métabolisme est hépatique ce qui donne des risques de surdosage ou de sous-dosage par interactions avec d'autres médicaments, et sa marge thérapeutique est très étroite (*dose efficace très proche de la dose toxique*).

❖ Indications - Effets indésirables

La théophylline est (exceptionnellement) utilisée en France comme traitement de fond de 3ème ligne pour traiter l'asthme sévère (avec une faible marge de sécurité). Cependant, dans d'autres pays, en raison de son bas coût, elle est encore utilisée comme traitement de fond de seconde intention (Angleterre).

Elle possède des effets indésirables qui sont dose-dépendants : céphalées, excitation, insomnie, nausées, vomissements, douleurs épigastriques, tachycardie, convulsions.

B - Les anti-inflammatoires : Les corticostéroïdes

Les corticostéroïdes sont des glucocorticoïdes. Ils sont la base du traitement de fond et le complément du traitement de la crise. Leur action prédomine au moment de la phase tardive de la réaction asthmatique (phase inflammatoire), 6 à 8 heures après la provocation allergénique ou un exercice physique. Ils prédominent également sur les processus physiopathologiques observés au cours de la phase de chronicité comme l'inflammation, la fibrose ou l'hyperréactivité.

❖ Mécanisme d'action

Ils ont des effets multiples sur toutes les cellules impliquées dans les phénomènes inflammatoires (lymphocytes, PNE, PNN, macrophages...) avec une action directe sur la transcription : en effet, ils augmentent la synthèse de facteurs anti-inflammatoires (IL10, lipocortine...), c'est la **transactivation**. Ils ont également une action indirecte sur la transcription en diminuant la synthèse des protéines pro-inflammatoires (cytokines, récepteurs NK1, COX2...).

Au niveau des bronches, ils vont permettre la cicatrisation de l'épithélium, la diminution de l'œdème, la relaxation du muscle et la diminution de la sécrétion de mucus.

❖ Formes galéniques - Indications

Les corticostéroïdes peuvent être administrés par voie inhalée, orale ou injectable. La voie inhalée va être la voie de référence pour le traitement de fond de la maladie asthmatique car elle a un effet retardé et maximal après plusieurs semaines de traitement, et permet une prise en charge au long cours à dose minimale. Les corticostéroïdes peuvent être pris seuls ou en association avec les β_2 stimulants de longue durée d'action comme le Seretide diskus® ou encore le Symbicort®. Ils peuvent également être administrés par voie injectable (IM, IV) dans les cas d'urgences et d'asthmes sévères, ou encore par voie orale lors d'exacerbations mal contrôlées par la voie inhalée (en cures courtes).

❖ Effets indésirables

Les corticostéroïdes par voie inhalée peuvent avoir plusieurs effets indésirables (candidose oropharyngée, gêne pharyngée, dysphonie, raucité de la voix, amincissement cutané, hématomes sous cutanés, dépression des fonctions surrénaliennes, raréfaction du tissu osseux) qui sont proportionnels à la dose administrée. Ils ont un retentissement sur l'axe hypothalamo-hypophysaire qui est limité par voie inhalée, mais pas totalement exclu en particulier pour les fortes doses (freinage de la croissance ?). Il faut faire attention à leur utilisation chez le sportif, et ces médicaments sont inefficaces face aux infections bronchiques et aux bronchorrées qui demeurent abondantes malgré leur utilisation.

B - Les anti-inflammatoires : Les anti-leucotriènes

❖ Mécanisme d'action - Pharmacodynamie - Pharmacocinétique

En cas de réactions immuno-allergiques, les leucotriènes induisent une bronchoconstriction, une augmentation de la sécrétion de mucus et de la perméabilité vasculaire, et ils favorisent le recrutement des polynucléaires éosinophiles (PNE).

Actuellement en France, on utilise un anti-leucotriène qui est un antagoniste des récepteurs aux leucotriènes (médiateurs produits par les mastocytes et les PNE). Il s'agit de Montelukast

(Singulair®), qui sont des comprimés à croquer (5-10mg), d'absorption rapide, ayant une biodisponibilité de 60% et étant métabolisés par le foie via une interaction avec CYP3A4.

❖ **Indications - Effets indésirables**

Les anti-leucotriènes vont être prescrits chez les enfants de plus de 6 ans et en association avec les corticoïdes inhalés, dans le traitement de fond de l'asthme persistant léger à modéré, insuffisamment contrôlé par corticothérapie inhalée et β 2-mimétiques administrés "à la demande". Ils peuvent également être prescrits en prévention de l'asthme d'effort.

Leurs effets indésirables sont généralement rares et bénins avec des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, une sécheresse buccale, des myalgies et arthralgies, des céphalées, des cauchemars, insomnies et agitations nocturnes. On trouve également un œdème de Quincke, de l'urticaire et des prurits.

B - Les anti-inflammatoires : Les cromones et autres traitements

❖ **Les cromones**

Les cromones inhibent la synthèse et la libération des médiateurs de l'inflammation (bronchoconstricteurs, pro-inflammatoires, chimiotactiques) en stabilisant les mastocytes. Ils sont indiqués dans le traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant léger et en prévention de l'asthme d'effort. On peut prendre pour exemple l'acide cromoglicique (Lomudal®) inhalé, qui a pour effets indésirables une sécheresse buccale, une irritation pharyngo-laryngée et de l'urticaire. Aujourd'hui, en pratique, il y a encore peu d'indications pour ce médicament mais en tout cas il n'est pas recommandé chez l'enfant.

❖ **Anticorps monoclonal anti-IgE circulants**

Les anticorps monoclonal anti-IgE circulants (Omalizumab ou Xolair®) sont issus de la biotechnologie, et se fixent sélectivement aux IgE humaines induisant ainsi une réduction de la quantité d'IgE circulantes, une inhibition de la fixation des IgE sur le récepteur mastocytaire ainsi qu'une diminution de la libération d'histamine sous l'effet des allergènes. Ils sont injectés par voie sous cutanée (SC) et connaissent un pic plasmatique à 7 jours. Leur administration nécessite 1-2 injections SC par mois, les premières se faisant en milieu hospitalier, et leur élimination est réticulo-endothéliale. La prescription de ce médicament est réservée à certains spécialistes (pneumologues), et elle vise à traiter les asthmes allergiques non contrôlés malgré un traitement de fond de niveau élevé et bien conduit chez les enfants de plus de 6 ans.

❖ **Anticorps monoclonal anti-IL5**

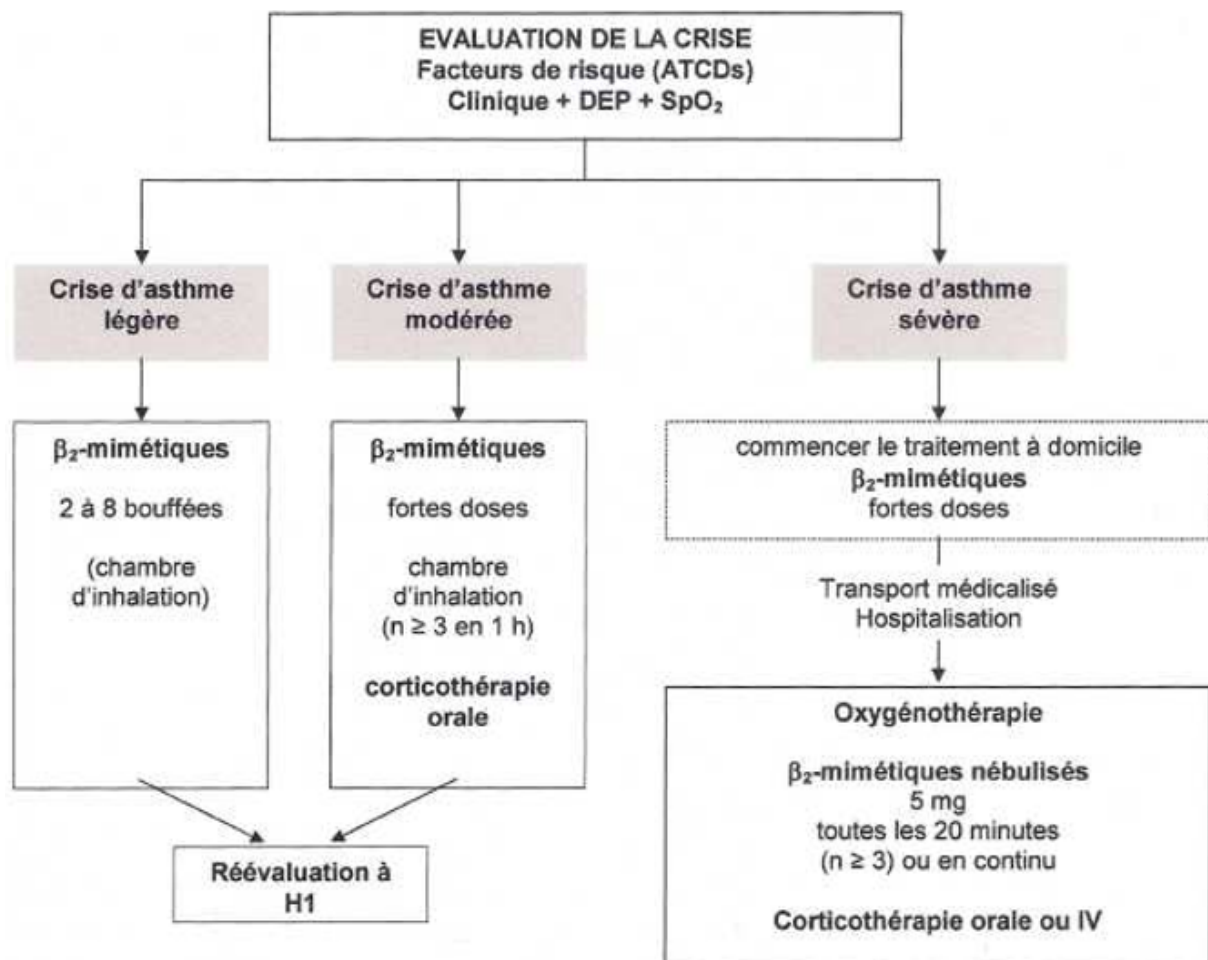
Le Métrolizumab (Nucala®) est un anticorps monoclonal anti-IL5 dont l'administration par voie sous cutanée doit se faire 1 fois toutes les 4 semaines (les premières se faisant en milieu hospitalier). Sa prescription est également réservée à certains spécialistes et son utilisation en tant que traitement additionnel est destinée à traiter des adultes victimes d'un asthme réfractaire à éosinophiles.

Les perspectives d'avenir pour le traitement de l'asthme s'orientent aujourd'hui également vers des antagonistes des tachykinines (récepteurs NK2) ainsi que vers les inhibiteurs sélectifs des phosphodiésterases III et IV.

IV - Les stratégies thérapeutiques

❖ Le traitement de la crise

Il faut dans un premier temps évaluer le niveau de gravité de la crise. On distingue plusieurs niveaux (légère, modérée, sévère, arrêt respiratoire imminent), qui se distinguent les uns des autres par un certain nombre de critères exposés dans différents guides. Pour traiter les crises on va avoir recours dans un premier temps à des bronchodilatateurs β_2 mimétiques à action rapide administrés par voie inhalée, puis par nébulisations et par voie injectable. On peut aussi utiliser des anticholinergiques en alternance avec des nébulisations de β_2 mimétiques, ou encore des corticoïdes par voie orale (systémiques) qui de part leur action d'au moins 4 heures permettent d'éviter une rechute précoce de la crise.

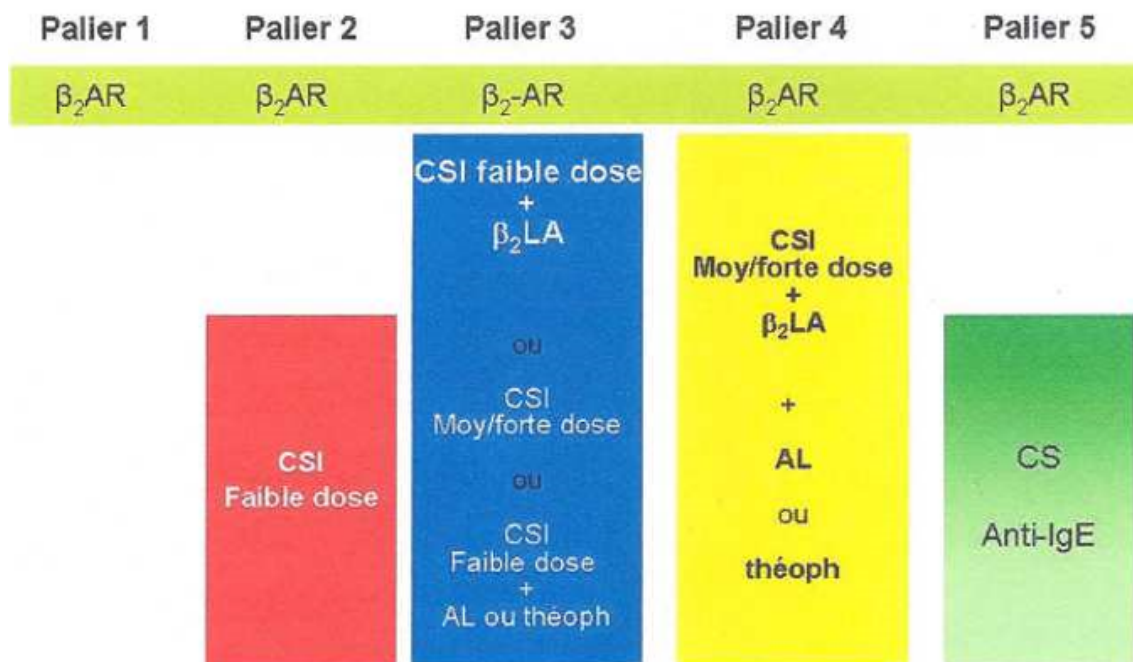


❖ Le traitement de fond

Les grands principes du traitement de fond de l'asthme sont (*il y en a 6*) :

- Mettre en place un traitement de fond selon la sévérité et le contrôle de l'asthme
- Evaluer le contrôle de l'asthme en fonction des paramètres cliniques et des données de l'EFR
- Supprimer les facteurs d'aggravation (tabac par exemple)
- Privilégier les formes inhalées, en premier lieu les **corticostéroïdes inhalés**
- Réévaluer régulièrement l'efficacité clinique et l'évolution des EFR
- En cas d'échec, avant de mettre en route une corticothérapie par voie générale prolongée, vérifier l'observance et la prise correcte des thérapeutiques inhalées

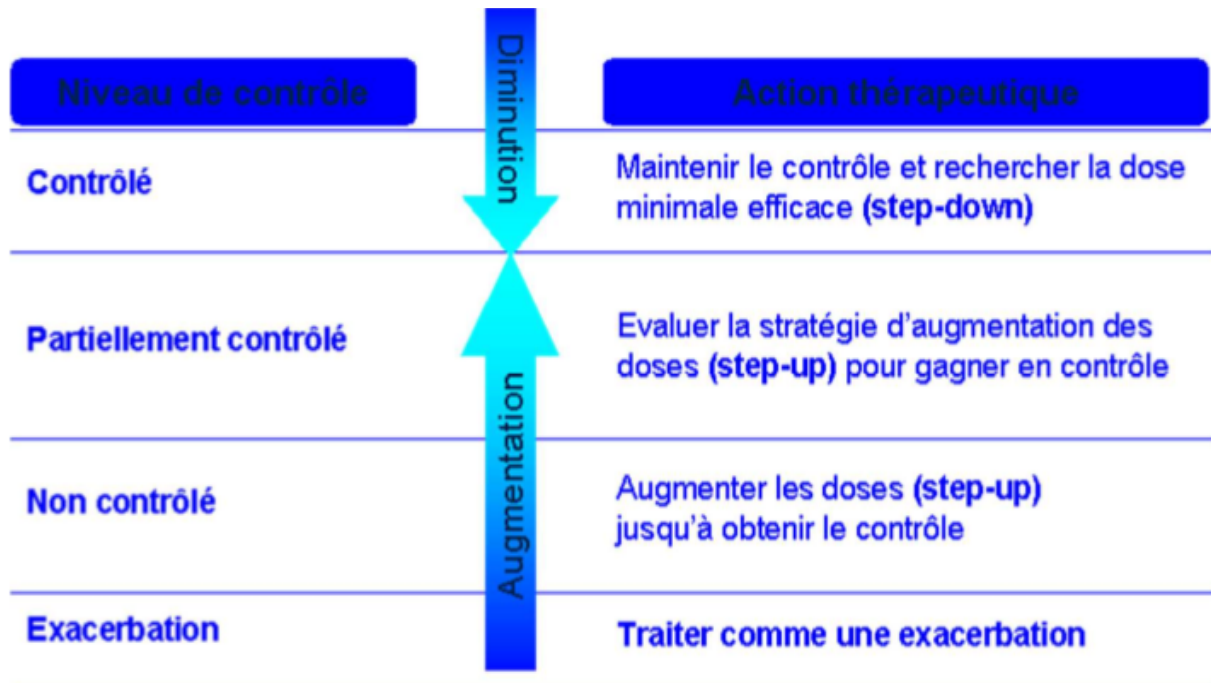
Les traitements de fond se font par paliers, cependant un asthmatique doit toujours avoir une ordonnance de β_2 mimétiques de courte durée d'action qu'il pourra utiliser à la demande en cas de besoin.



En fonction du niveau de contrôle, on augmente progressivement la pression thérapeutique. Les choix les plus efficaces sont en caractère gras (CSI = corticostéroïde inhalé, β_2 AR = β_2 -agoniste d'action rapide; β_2 LA = β_2 -agoniste de longue durée d'action ; CS = corticostéroïde systémique)

L'asthme est une maladie qui doit être régulièrement surveillée et suivie. Si l'asthme est bien contrôlé le patient n'a a priori aucun symptômes, il n'est pas limité dans ses activités et n'a recours à aucun traitement symptomatique, sa fonction pulmonaire est normale pour ce qui est du DEP ou du VEMS, et il n'y a pas d'exacerbation de sa maladie.

Comme le montre le schéma ci dessous, le traitement de fond de l'asthme obéit à des lois de step-up et de step-down. En effet, on va toujours chercher à ajuster le traitement a l'état du patient. C'est à dire que lorsque son asthme n'est pas bien contrôlé, on va monter en palier, et lorsqu'il est bien contrôlé on va au contraire descendre les paliers dans le but de trouver la dose minimale efficace ainsi que la combinaison thérapeutique minimale efficace et de minimiser les effets indésirables (*comme dans tout traitement de maladies chroniques*).



❖ Suivi du traitement et éducation

Toute modification du traitement est évaluée à 3 mois, sauf si le patient est sous corticostéroïdes alors la réévaluation doit se faire à 1 mois. Si l'asthme est stabilisé depuis au moins 3 mois, on opte pour une décroissance de la corticothérapie, tout en déterminant la plus faible dose du traitement permettant de maintenir l'asthme contrôlé. Le débit expiratoire de pointe (DEP) ainsi que les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR), doivent être surveillés au moins une fois par an. Dans les consultations doit être intégrée une démarche éducative chez les enfants comme chez les adultes, la mauvaise utilisation des dispositifs d'inhalation étant une des premières cause du mauvais contrôle de l'asthme en France !

Dédicasses

Tout d'abord grande cassedédi à Marion, Victoire, Audrey et bien sur Manu sans qui je ne serai sûrement jamais atterri dans cette promo de tarés #Chauvel

A ma GameBoy mourru à ce WEI de folie :'(

A la petite princesse du 16 et meilleure marraine de Bichat, Garance (on s'est bien trouvés wallah)

A Antho et Blaise, seuls primants de la team Nectar 2015 (RIP) et à tous ceux qui ont su résister à cette p***** de génération 97 et passer doublant : Pauline, Poppy, JB, Greg, Hédia, Guertin, Ayavou et tous ceux que j'ai oublié

A tous ces hommes et femmes du HCB qui devrait décrocher, inch'allah, sa première victoire de la saison ce jeudi !

A la team Walking Dead en franchise du lundi matin qui aura bientôt besoin d'un projecteur des des enceintes de la BM si elle continue de s'agrandir

A mon co-stagiaire Mehdi sans qui mes mardi aprèm seraient teeeeeellement plus chiants

A ma team C+ Bichate, Tchikito, Karaba et Zlatana ! A ceux qui nous ont quitté (Coulée rouge et futur coordo on pense à vous!) et ceux qui savent pas encore où ils viennent d'arriver (Graou j'attends tes pains au chocolat dimanche matin ;)

A mes kheys de la BC, de la Dynastouffè et aux génies qui ont créé la HC.

A mon acolyte de soirée, mon anagramme et ma petite Clem

A la 508 et la 514 qui ont fait du très sale au ski et depuis le début de l'année entre raclettes a la casa, safaragoûts et before chez Touffè

A Munchkin bien sûr que je ne remercierai jamais assez de m'avoir fait découvrir les Lions

Mention spéciale à ma charo, au plus beau rugbyman de Bichat et à Pierrow et son putain de pin's ! Je vous love trop

A Kiki et ses chocolats chauds !!

A Fradet, mon srab du terroir #SuresnesRPZ

A mon premier Bash, mon logo Adidas, ma Jojo de l'ambiance #niquellesjésuites

A Laurindouze, l'enfant le plus ingérable et le plus attachant de tout Bichat #niquellesdruides

A ma Touffette que j'aime gavé fort et avec qui on va retourner le Reggae Sun Ska entre 2 rattrapages #RIPtescactus#vivelesmignons

A mon reufton, ce grand fou sa patte et son porto qui ont égayé mon ski, j'ai nommé Harmel

A mon vrai reuf Juju <3 <3 et ma petite morveuse

Sans oublier bien sûr mes deux tassepés que j'aime de ouf, mon sang, mon 100, ma team champi <3 changez rien vous êtes les meilleures #lestétésdeMarianne <3