

Bases pharmacologiques du traitement de l'asthme

A) La maladie asthmatique

Asthme = maladie inflammatoire chronique des voies aériennes

En France	Dans le monde
<ul style="list-style-type: none">- 5 millions de personnes touchées, avec la moitié qui souffre d'asthme persistant- mortalité en diminution MAIS morbidité en augmentation : 1/3 des asthmatiques mal ou insuffisamment traités, coût de 1,5 milliards d'euros par an (hospitalisations, soins d'urgences, retentissement social)	<ul style="list-style-type: none">- 300 millions de personnes touchées- Prévalence très hétérogène : très faible en Russie, très élevée aux US, en Amérique du Sud, en Australie et en Angleterre

L'asthme est une maladie multifactorielle :

- d'un côté un facteur prédisposant, la **génétique** (hérédité ++)
- de l'autre, des **facteurs environnementaux** : allergènes, infections, virus, digestifs (RGO), physiques (effort, froid), endocriniens, obésité, psychologiques (stress), professionnels, tabagisme, pollution, médicaments,...

Physiopathologie

L'asthme est une pathologie complexe qui associe plusieurs types d'anomalie :

1. Inflammation (présence de polynucléaires éosinophiles, de mastocytes,...)
2. Spasme du muscle lisse bronchique
3. Hypersécrétion de mucus et hypertrophie des glandes à mucus
4. Lésions de l'épithélium bronchique avec exposition de terminaisons nerveuses

Les voies aériennes sont innervées par 3 systèmes :

- Système cholinergique -> bronchoconstriction
- Système adrénergique (adrénaline circulante agit sur les récepteurs β_2)-> bronchodilatation
- Système NANC à neuropeptides -> vasodilatation, bronchodilatation

De plus, l'asthme comprend une réaction initiale et une réaction tardive.

L'asthme est dite chronique lorsque les crises se succèdent, on a alors une hyperréactivité bronchique et une détérioration de la fonction respiratoire en dehors des épisodes critiques (inflammation chronique ou fibrose bronchique).

Clinique

Une crise d'asthme se définit par l'apparition plus ou moins brutale d'une dyspnée expiratoire (oppression, essoufflement, toux) et de sifflements expiratoires (sibilants).

On peut évaluer l'asthme à l'aide d'un débitmètre de pointe qui mesure le débit expiratoire de pointe maximum (DEP) et déterminer s'il s'agit bien d'une obstruction bronchique réversible.

On peut également passer des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) en mesurant la capacité vitale (CV), le volume maximal expiré en 1 seconde (VEMS) et le volume résiduel (VR) et donc déterminer s'il existe un trouble ventilatoire obstructif (TVO) réversible.

B) Principes du traitement

Objectifs :

- faire disparaître les crises et réduire la symptomatologie clinique par un traitement efficace et bien toléré
- permettre au patient d'avoir une vie normale (familiale, professionnelle, sportive)
- normaliser la fonction ventilatoire

Moyens :

- prise en charge des facteurs aggravants ou associés en agissant sur l'environnement
- pour l'obstruction : prise de bronchodilatateurs (agonistes β_2 , anticholinergiques, xanthines comme la théophylline ou dérivés)

- pour l'inflammation et l'hyperréactivité : prise d'anti-inflammatoires (corticostéroïdes, anti-leucotriènes, cromones)
- autres comme les anti-IgE et les antihistaminiques
- éducation thérapeutique importante

L'asthme se traite en 2 phases :

1. Traitement de la crise (composante obstructive, médicaments à activité rapide, bronchodilatateurs +++)
2. Traitement de fond (composante inflammatoire et hyperréactivité, prévenir la survenue des crises, corticostéroïdes inhalés +++)

La voie locale d'administration des médicaments pour l'asthme est la voie inhalée :

- avantages : le médicament atteint directement le tissu concerné donc on peut diminuer les doses, et les conséquences d'un passage systémique sont moindres
- la pénétration pulmonaire dépend de la quantité et de la taille des particules, du débit inspiratoire et de l'anatomie des voies aériennes

C) Médicaments

Bronchodilatateurs

<p>Agonistes β2-adrénergiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> - récepteurs les plus nombreux dans le muscle lisse bronchique : permet la relaxation du muscle ; aussi présents dans l'utérus et les vaisseaux - effet intense, rapide (<1min) sur un muscle préalablement contracté - antagonisme fonctionnel - mécanisme d'action : AMPc, protéines kinases, diminution du Ca^{2+} cytoplasmique et diminution de la contraction - pharmacodynamie variée en fonction du lieu d'action - 2 classes : durée d'action rapide et courte (2-6h) qui est un traitement à la demande (SABAs) et durée d'action longue (12-24h) qui est un traitement de fond (LABAs) - 3 voies d'administration : <ul style="list-style-type: none"> • injectable : urgence, asthmes sévères • orale : biodisponibilité faible et variable (1er passage) • inhalée +++ : favorise l'action pulmonaire et limite l'action extra-pulmonaire (aérosols doseurs, inhalateurs de poudre ou appareils générateurs d'aérosols comme les nébulisateurs) - effets indésirables plus fréquents par voie parentérale ou orale que par voie inhalée : effets cardiovasculaires, tremblements, crampes, céphalées, effets métaboliques,...
<p>Anticholinergiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> - agissent par compétition sur les r. muscariniques du muscle lisse bronchique ; effet parasympholytique - courte durée d'action : Ipratropium (Atrovent®) - longue durée d'action : Tiotropium (Spiriva®) - pharmacodynamie : bronchodilatation +++ surtout au niveau des grosses bronches, effet moins rapide et moins puissant que les β2 mimétiques - effets indésirables : sécheresse buccale, irritation pharyngée, toux, bronchospasme paradoxal
<p>Xanthines : Théophylline</p>	<ul style="list-style-type: none"> - action relaxante sur le muscle lisse bronchique par inhibition des phosphodiésterases 4 et 5, activité anti-inflammatoire, action psychostimulante sur le SNC et inotrope au niveau cardiaque - par voie orale ou injectable ; biodisponibilité orale de 100% - métabolisme hépatique ++ (risque de sur ou sous dosage) - marge thérapeutique étroite +++ - traitement de fond de 3ème ligne pour asthme sévère - effets indésirables dose-dépendants - bon marché mais peu utilisé en France

Anti-inflammatoires

Corticostéroïdes (glucocorticoïdes)	<ul style="list-style-type: none"> - action prédomine au niveau de la phase tardive de la réaction asthmatique (6-8h après la provocation) et au niveau des processus physiopathologiques de la phase de chronicité (inflammation, fibrose, hyperréactivité) - mécanisme d'action : effets sur toutes les cellules impliquées dans les phénomènes inflammatoires (lymphocytes, PNE, PNN, macrophages,...) par action directe sur la transcription de facteurs anti-inflammatoires et indirecte sur la transcription de protéines pro-inflammatoires - formes galéniques : inhalés, orale, injectables - indications : inhalés pour le traitement anti-inflammatoire de fond, seul ou associé à des β_2-stimulants ; injectable en urgence et asthmes sévères ; orale pour exacerbations mal contrôlées - effets indésirables dose-dépendants : retentissement sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, infection bronchique et bronchorrhée abondante
Anti-leucotriènes	<ul style="list-style-type: none"> - bronchoconstriction, augmentation de sécrétion du mucus et de la perméabilité vasculaire, favorise le recrutement des PNE - antagoniste des récepteurs aux leucotriènes (produits par macrocytes et PNE) - absorption rapide et biodisponibilité de 60%, métabolisé par le foie (interaction CYP3A4) - traitement de fond de l'asthme persistant léger à modéré qui n'a pas été assez contrôlé par corticothérapie et β_2-mimétiques - prévention de l'asthme d'effort - effets indésirables rares et bénins
Cromones + autres	<ul style="list-style-type: none"> - stabilisent les mastocytes, inhibent la libération des médiateurs de l'inflammation - traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant léger et prévention de l'asthme d'effort - acide cromoglicique (Lomudal®) inhalé - effets indésirables : urticaire, irritation pharyngé-laryngée, sécheresse buccale - en pratique, peu d'indications, pas recommandé chez l'enfant

Autres traitements

Anticorps monoclonal anti-IgE circulants	<ul style="list-style-type: none"> - biotechnologies -> Omalizumab (Xolair®) - Ac monoclonal se fixant sur les IgE humaines : réduction des IgE circulants et inhibition de leur fixation sur le récepteur mastocytaire, diminution de la libération d'histamine - administration par voie SC - prescription spécialiste réservée aux asthmes allergiques non contrôlés malgré un traitement de fond
Anticorps monoclonal anti-IL5	<ul style="list-style-type: none"> - Mérolizumab -> Nucala® - administration par voie SC - prescription spécialiste réservée aux adultes en traitement additionnel dans l'asthme réfractaire à éosinophiles
Perspectives d'avenir	<ul style="list-style-type: none"> - antagonistes des tachykinines (récepteur NK2) - inhibiteurs sélectifs des phosphodiésterases 3 et 4 - ...

D) Stratégies thérapeutiques

- Traitement de la crise

Il faut évaluer la gravité de la crise ; il existe un algorithme de prise en charge initiale de la crise.

Traitements :

- Bronchodilatateurs : β_2 mimétiques à action rapide (voie inhalée puis nébulisations puis voie injectable)
- Anticholinergiques en alternance avec nébulisations de β_2 mimétiques
- Corticoïdes par voie orale (systémique) : délai d'action d'au moins 4h, permettent d'éviter une rechute précoce de la crise

- Traitement de fond

1. Mettre en place un traitement de fond selon sévérité/contrôle de l'asthme
2. Evaluer le contrôle de l'asthme en fonction des paramètres cliniques et des données de l'EFR
3. Supprimer les facteurs d'aggravation
4. Privilégier les formes inhalées, en 1er lieu les corticostéroïdes inhalés
5. Réévaluer régulièrement l'efficacité clinique et l'évolution des EFR
6. 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

Il existe 5 paliers de traitement et les traitements sont différents selon le contrôle de l'asthme. Également, il faut adopter une attitude thérapeutique équilibrée entre niveau de contrôle et action thérapeutique.

À propos du suivi du traitement et de l'éducation :

- Toute modification du traitement est évaluée à 3 mois (sauf si CS alors 1 mois)
- Si asthme stabilisé depuis au moins 3 mois: décroissance de la corticothérapie → déterminer la plus faible dose du traitement permettant de maintenir le contrôle de l'asthme
- Suivi DEP et EFR (au moins 1 fois par an)
- Les consultations doivent intégrer une démarche éducative : la mauvaise utilisation des dispositifs d'inhalation est une des 1ères causes du mauvais contrôle de l'asthme!