



Faculté de Pharmacie de Lille

Université de Lille
Année Universitaire 2021 / 2022

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 9 mai 2022
Par M. GUILBERT Edouard**

**ETAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES ET PRATIQUES DU PHARMACIEN
D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE GLOBALE DU PATIENT ASTHMATIQUE
ADULTE**

Membres du jury :

Président :

Professeur DECAUDIN Bertrand
Pharmacien Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Directeur, conseiller de thèse :

Docteur PEREZ Maxime
Pharmacien Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Assesseurs :

Professeur CHENIVESSE Cécile
Pneumologue Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Docteur LINGLART Erwan
Pharmacien Titulaire, Pharmacie Saint Amé à Douai

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 3/9

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
Audrey Hennebelle Assistante de direction	Cyrille Porta Responsable des Services	Delphine Allorge Doyen

Université de Lille

Président
 Premier Vice-président
 Vice-présidente Formation
 Vice-président Recherche
 Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
 Vice-président Ressources humaines
 Directrice Générale des Services

Régis BORDET
 Etienne PEYRAT
 Christel BEAUCOURT
 Olivier COLOT
 Kathleen O'CONNOR
 Jérôme FONCEL
 Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
 Premier Vice-Doyen
 Vice-Doyen Recherche
 Vice-Doyen Finances et Patrimoine
 Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
 Vice-Doyen RH, SI et Qualité
 Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
 Vice-Doyen Territoires-Partenariats
 Vice-Doyenne Vie de Campus
 Vice-Doyen International et Communication
 Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
 Guillaume PENEL
 Éric BOULANGER
 Damien CUNY
 Sébastien D'HARANCY
 Hervé HUBERT
 Caroline LANIER
 Thomas MORGENROTH
 Claire PINÇON
 Vincent SOBANSKI
 Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
 Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
 Assesseur aux Ressources et Personnels
 Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
 Assesseur à la Vie de la Faculté
 Responsable des Services
 Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
 Benjamin BERTIN
 Stéphanie DELBAERE
 Anne GARAT
 Emmanuelle LIPKA
 Cyrille PORTA
 Honoré GUISE

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 2/9

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 3/9

M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 4/9

Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87

		LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE		Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal			Page 5/9

M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 6/9

Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 7/9

Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 8/9

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87

 		LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE		Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal			Page 9/9

M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

À Monsieur Bertrand Decaudin, Président du jury,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier à la Faculté de Pharmacie de Lille

Je vous remercie d’avoir accepté de présider le jury de ma thèse.

À, Monsieur Maxime Perez, Directeur et conseillé de thèse

Maître de conférence à l’Université de Lille,

Je vous suis extrêmement reconnaissant de m’avoir accompagné tout au long de l’élaboration de ma thèse.

À Madame Cécile Chenivresse, membre du jury,

Vous me faites l’honneur de participer au jury de ma thèse et je vous en remercie.

À Monsieur Erwan Linglart, membre du jury,

Je vous remercie pour le temps et les conseils prodigués durant mes études.

À l'ensemble de l'équipe de la pharmacie Linglart,

Merci pour tout ce que vous m'avez apporté. Travailler dans la bonne humeur et la bienveillance n'a fait qu'accroître ma passion du métier.

Au docteur Gérard Pochart,

Qui m'a fait confiance dès le début de mes études sans jamais douter de moi

Au docteur Sabine Beyaert,

Merci de toujours m'avoir reçu en stage ce qui m'a permis d'apprendre beaucoup

À Madame Pont et l'ensemble de l'équipe de la pharmacie Pont.

À mes parents,

Merci de m'avoir soutenu et encouragé tout au long de mes études malgré la durée.

À mes frères et sœur,

Merci d'être toujours là pour moi, vous êtes les meilleurs.

À Aline,

Cette thèse c'est aussi grâce à toi, tu m'as bien épaulé pendant tout ce temps, tu es la meilleure.

À mes grands-parents,

Merci de m'avoir toujours fait confiance

À ma belle famille,

Table des matières

Remerciements.....	15
Table des figures.....	18
Table des tableaux.....	19
Liste des abréviations.....	20
Partie I : Définitions, facteurs déclenchants, populations à risques.....	23
I. Épidémiologie	24
II. Physiopathologie et signes cliniques	26
III. Diagnostic de l'asthme.....	33
IV. Facteurs déclenchants de l'asthme	41
V. Populations à risques.....	45
VI. L'asthme de la femme	47
Partie II : Stratégies thérapeutiques et traitements	51
I. Les recommandations de la société de pneumologie de langue française (SPLF).....	52
II. Global Initiative for Asthma (GINA)	56
III. La stratégie SMART.....	57
IV. Les traitements	59
V. Cas particulier de la femme enceinte	67
Partie III : Etude.....	71
I. Méthode	75
II. Résultats	77
III. Discussion.....	91
Conclusion.....	95
Annexe	97
Bibliographie	104

Table des figures

Figure 1 : Taux d'incidence de l'asthme au cours des 30 dernières années

Figure 2 : Taux d'incidence de l'asthme en fonction de l'index socio-démographique

Figure 3 : Évolution hebdomadaire de passage aux urgences (axe droit) et proportion d'activité (axe gauche) pour asthme chez les enfants de moins de 15 ans

Figure 4 : Comparaison entre des bronches normales et des bronches atteintes d'asthme

Figure 5 : Schéma de la réponse immunitaire dans l'asthme

Figure 6 : Courbe de spirométrie

Figure 7 : Le test ACQ

Figure 8 : Le test ACT

Figure 9 : Palier thérapeutique de l'asthme

Figure 10 : relation dose - réponse du formotérol, salmétérol et salbutamol observée sur des échantillons de trachée de porc avec atteinte bronchoconstrictrice sévère

Figure 11 : Répartition géographique dans les départements du Nord et du Pas-de-Calais des officines ayant répondu à l'étude

Figure 12 : Typologie d'entretiens pharmaceutiques

Figure 13 : Motifs de non réalisation des entretiens pharmaceutiques

Figure 14 : Intervention dans les stratégies de dépistage en officine

Figure 15 : Évaluation de l'automédication au comptoir

Figure 16 : Les conseils prodigués lors d'un asthme d'origine allergique

Figure 17 : Attitudes face aux différentes classes médicamenteuses pendant la grossesse

Figure 18 : Attitudes face aux différentes classes médicamenteuses pendant la grossesse

Table des tableaux

Tableau 1 : Équivalence des doses concernant la dose journalière de corticoïdes inhalés

Tableau 2 : Comparaison sur l'utilisation d'un médicament pendant la grossesse entre le CRAT et le RCP

Tableau 3 : Caractéristiques des participants de l'étude.

Tableau 4 : Typologie des répondants au questionnaire

Tableau 5 : Niveau de connaissance des participants

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACQ	Asthma control questionnaire
ACT	Asthma control test
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMPc	Adenosine monophosphate cyclique
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AOD	Anticoagulants oraux directs
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVK	Antivitamine K
BACA	Beta2 agoniste à courte durée d'action
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
B2	Béta-2-mimétique
COX	Cyclooxygénase
CRAT	Centre de référence sur les agents tératogènes
CSI	Corticoïstéroïde inhalé
CVF	Capacité vitale forcée
CysLT	Cysteinyl leukotriene receptor
DEP	Débit expiratoire de pointe
DLCO	Diffusion libre du monoxyde de carbone
EFR	Exploration fonctionnelle respiratoire
EMA	European medicines agency
ERS	European Respiratory Society
FDA	Food & drug administration
FLAP	5-lipoxygenase-activating protein
GINA	Global Initiative for asthma
HAS	Haute autorité de santé
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
LT	Lymphocyte
NO	Monoxyde de carbone
PIB	Produit intérieur brut

PCR	Polymerase chain reaction
PPB	Partie par milliard
RCP	Résumé des caractéristiques produit
RGO	Reflux gastro œsophagien
SMART	Single ou Symbicort maintenance and reliever therapy
SABA	Short acting beta2-agonist
SPLF	Société de pneumologie de langue française
TLR	Toll like-receptor
TNF	Tumor necrosis factor
TVO	Trouble ventilatoire obstructif
VEMS	Volume expiratoire maximale en une seconde

Partie I :

**Asthme : définitions, facteurs
déclenchants, populations à risques**

I. Épidémiologie

L'asthme est une maladie inflammatoire des bronches qui se manifeste par des crises qui sont des épisodes de gêne respiratoire (dyspnée), avec pour conséquence un impact sur la qualité de vie des patients.

Dans le monde, environ 262 millions de personnes souffrent de cette pathologie, entraînant plus de 460 000 décès. La prévalence de l'asthme dans le monde varie considérablement selon les pays, avec une prévalence plus élevée en Australie, en Europe du Nord et de l'Ouest notamment.

Au cours des 30 dernières années, le taux d'incidence de l'asthme normalisé selon l'âge était en diminution constante jusqu'en 2005, année à laquelle a pu être observée une reprise de l'incidence, et ce indépendamment du sexe (Figure 1).

Le nombre de cas d'asthme a augmenté de près de 30% entre 1990 et 2017, représentant ainsi environ 70% de l'incidence des pathologies respiratoires chroniques obstructives. Le nombre de nouveaux cas est également en constante augmentation durant cette période (19%).

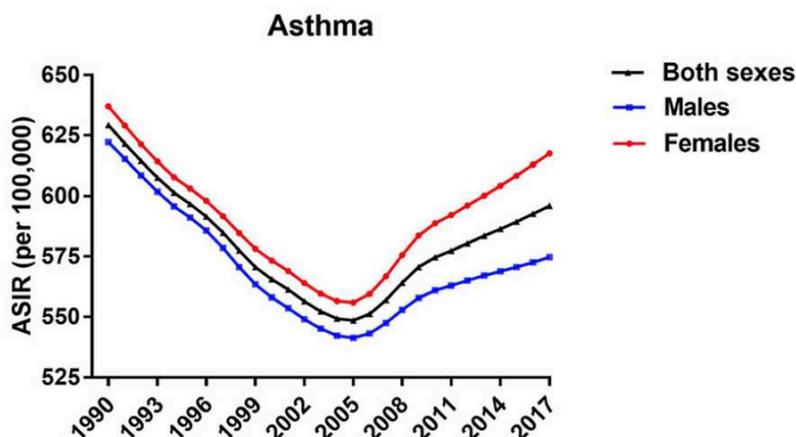


Figure 1 : Taux d'incidence de l'asthme au cours des 30 dernières années

Entre 1990 et 2017, le taux d'incidence globale de l'asthme diminue avec l'âge, en particulier pour les enfants âgés de moins de 10 ans. Cependant, les données épidémiologiques montrent une légère augmentation de cette incidence chez les populations âgées de 65 à 74 ans, indépendamment du sexe.

Les facteurs démographiques et socio-économiques sont des déterminants majeurs de santé publique. En effet, les régions du monde présentant un index socio-

démographique élevé présentent un taux d'incidence de l'asthme rapporté à l'âge relativement bas, tandis que ceux ayant un index socio-démographique bas présentent un taux très élevé (Figure 2).

A ce titre, il existe une corrélation négative entre l'index de développement humain, indice statistique composite prenant en compte 3 critères (le PIB par habitant, l'espérance de vie à la naissance et le niveau d'éducation des enfants âgés de plus de 17 ans) et le taux d'incidence de l'asthme rapporté à l'âge.

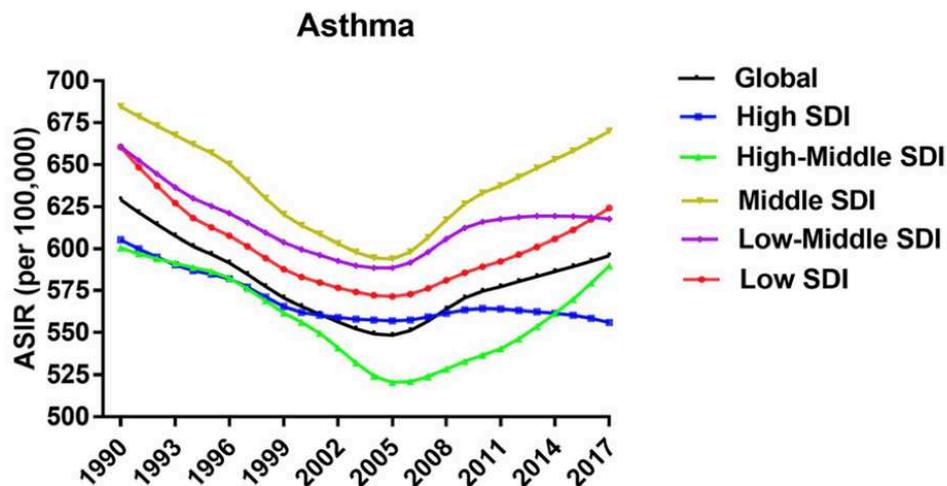


Figure 2 : Taux d'incidence de l'asthme en fonction de l'index socio-démographique

D'après Santé Publique France, quel que soit la vague d'enquête, la prévalence de l'asthme en France est d'environ 10% et 12% chez les populations pédiatrique et adulte, respectivement.

La surveillance épidémiologique quotidienne menée par Santé Publique France montre chaque année dès les premiers jours de septembre, une rapide augmentation des recours pour asthme chez l'enfant avec un pic observé environ 2 semaines après la rentrée scolaire.

Dans les Hauts-de-France, cette hausse pouvait atteindre un pic d'activité de 4,2% en 2021, avec une dynamique observée comparable aux années précédentes. Près de 36% des passages aux urgences ont été suivis d'une hospitalisation. Un pic de l'activité pour l'asthme a été observé en mars 2020, correspondant au début de l'épidémie de COVID-19 dans la région. Celle-ci s'est caractérisée par une diminution importante des passages aux urgences toutes causes confondues tandis que le nombre de recours pour asthme est resté stable (Figure 3).

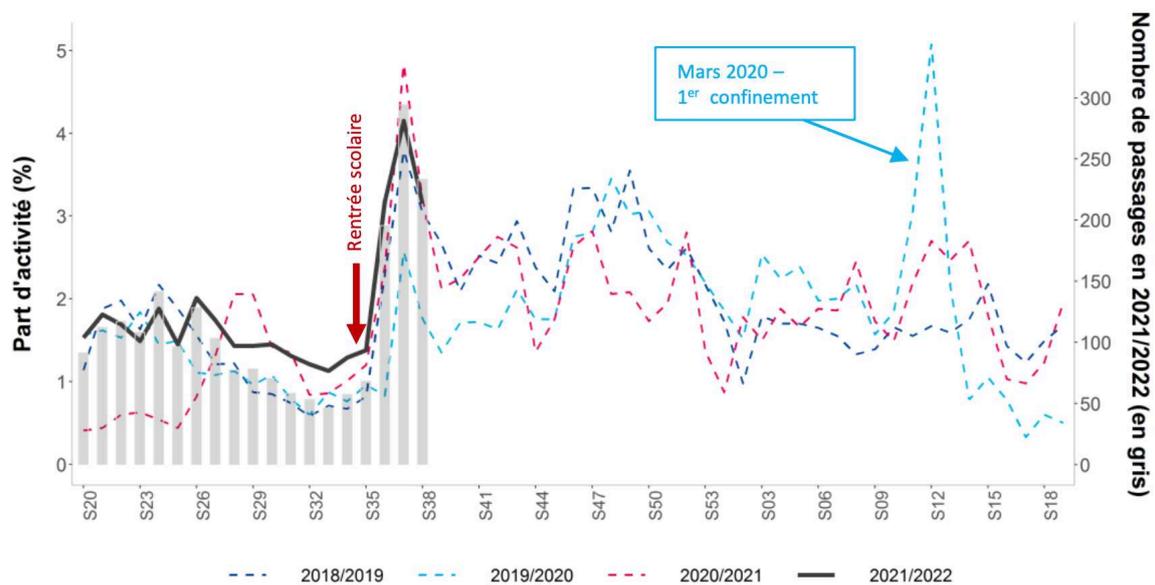


Figure 3 : Evolution hebdomadaire de passage aux urgences (axe droit) et proportion d'activité (axe gauche) pour asthme chez les enfants de moins de 15 ans, (données du Réseau Oscour(r), Hauts-de-France)

Toutefois, la région Hauts-de-France détient un taux d'admissions en ALD en lien avec l'asthme plus faible que l'Hexagone (- 26%).

II. Physiopathologie et signes cliniques

A. Physiopathologie

La GINA (Global Initiative for Asthma), définit l'asthme comme une « maladie hétérogène, généralement caractérisée par une inflammation chronique des voies aériennes. Elle est définie par les antécédents de symptômes respiratoires tels qu'un sifflement, une dyspnée, une oppression thoracique et une toux. Ces symptômes qui varient dans le temps et en intensité, sont associées à une limitation des débits ».

L'asthme est une pathologie chronique des bronches liée à une hyperréactivité de l'arbre bronchique, provoquant une inflammation chronique des voies aériennes et une réponse anormale des muscles lisses respiratoires responsable de bronchospasme.

Il s'agit d'une maladie hétérogène qui peut être allergique (extrinsèque) ou non allergique (intrinsèque).

L'asthme peut être induit par l'exercice physique, l'hyperventilation entraînant un refroidissement et une déshydratation des bronches qui provoque la libération des médiateurs inflammatoires.

Dans le cas d'un asthme inflammatoire, on trouve plusieurs types d'anomalies regroupant (Figure 4) :

- une inflammation avec une infiltration cellulaire notamment des polynucléaires éosinophiles, des polynucléaires neutrophiles, des monocytes et des lymphocytes.
- un spasme de la musculature lisse bronchique
- une hypersécrétion de mucus associée à une hypertrophie des glandes à mucus formant des bouchons de mucus qui viennent obstruer les bronches.
- la présence de lésions au niveau de l'épithélium bronchique facilitant la pénétration des allergènes et des agents irritants
- une anomalie de l'épithélium bronchique par remplacement des cellules ciliées par des cellules caliciformes
- un épaississement de la membrane basale en raison de la prolifération des fibres de collagène
- une hyperperméabilité vasculaire, ce qui provoque un œdème bronchique
- une hyperplasie et hypertrophie des cellules musculaires lisses

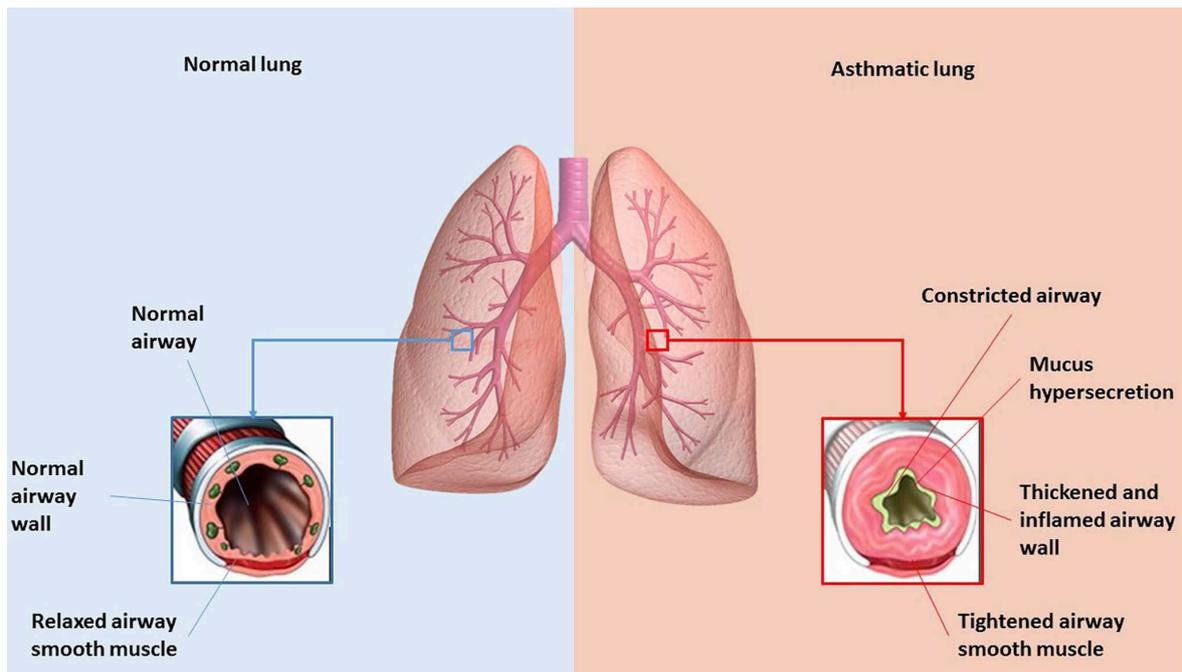


Figure 4 : Comparaison entre des bronches normales et des bronches atteintes d'asthme (4)

On observe une inflammation avec un infiltrat cellulaire, composé de lymphocytes TH2 sécrétant principalement des interleukines 4, 5 et 13 en partie responsable du phénomène inflammatoire.

Les cellules dendritiques vont présenter l'antigène aux lymphocytes T CD4 qui vont alors se différencier en lymphocytes Régulateurs, lymphocytes TH1, lymphocytes TH2 et une quantité accrue de lymphocytes TH17 qui ont une activité pro-inflammatoire.

Ces lymphocytes TH2 vont alors stimuler l'activité des polynucléaires éosinophiles, des mastocytes et des lymphocytes B qui vont produire des immunoglobulines E : il y a donc une augmentation du taux d'IgE (toutefois non spécifique de l'asthme allergique puisque 30% des asthmes non allergiques ont un taux d'IgE élevé).

Les mastocytes jouent un rôle important dans la phase aiguë de l'asthme, ils peuvent être activés de différentes façons soit :

- par la fixation des antigènes sur les récepteurs $FC\epsilon R1$ via les immunoglobulines E spécifiques
- de façon indépendante des immunoglobulines E, via les récepteurs $FC\gamma R1$ du complément, le récepteur TLR (Toll like-receptor) ou l'interleukine 33.

Les mastocytes, une fois activés, vont libérer des médiateurs inflammatoires telle que l'histamine responsable de la contraction des muscles bronchiques.

Les mastocytes participent à la production de TNF- α et donc au recrutement des polynucléaires neutrophiles, des cellules dendritiques et des lymphocytes TCD4+.

Tout comme les mastocytes, les polynucléaires basophiles jouent un rôle dans le mécanisme de l'inflammation allergique des bronches car ils sont activés par la fixation des immunoglobulines E sur leur récepteurs FC ϵ R1. Cette fixation va entraîner la différenciation des lymphocytes T en lymphocytes TH2 grâce à la sécrétion d'IL-4 et la prolifération des lymphocytes B avec la sécrétion IL-4 et IL-6 (5-8).

De plus, lors d'un stimulus inflammatoire et sous l'action de l'augmentation du calcium, il y a fixation de la 5-lipoxygénase libre dans le cytoplasme sur la protéine FLAP située dans la membrane nucléaire afin que la 5-lipoxygénase puisse agir sur son substrat qui est l'acide arachidonique.

Cette augmentation de l'expression de la 5-lipoxygénase et de FLAP est responsable de l'augmentation de la synthèse de leucotriènes. Ces cystéinyl-leucotriènes notamment le LTC₄, LTD₄ et le LTE₄ exercent un puissant effet inflammatoire. Ces médiateurs pro-asthmatique vont se lier à leurs récepteurs, les CysLT1 présents au niveau des voies pulmonaires. Cette liaison va provoquer :

- une bronchoconstriction
- la sécrétion de mucus
- la perméabilité vasculaire
- le recrutement des éosinophiles.

Les leucotriènes sont produits par les mastocytes, les macrophages alvéolaires, les monocytes, les polynucléaires neutrophiles et les polynucléaires éosinophiles (11).

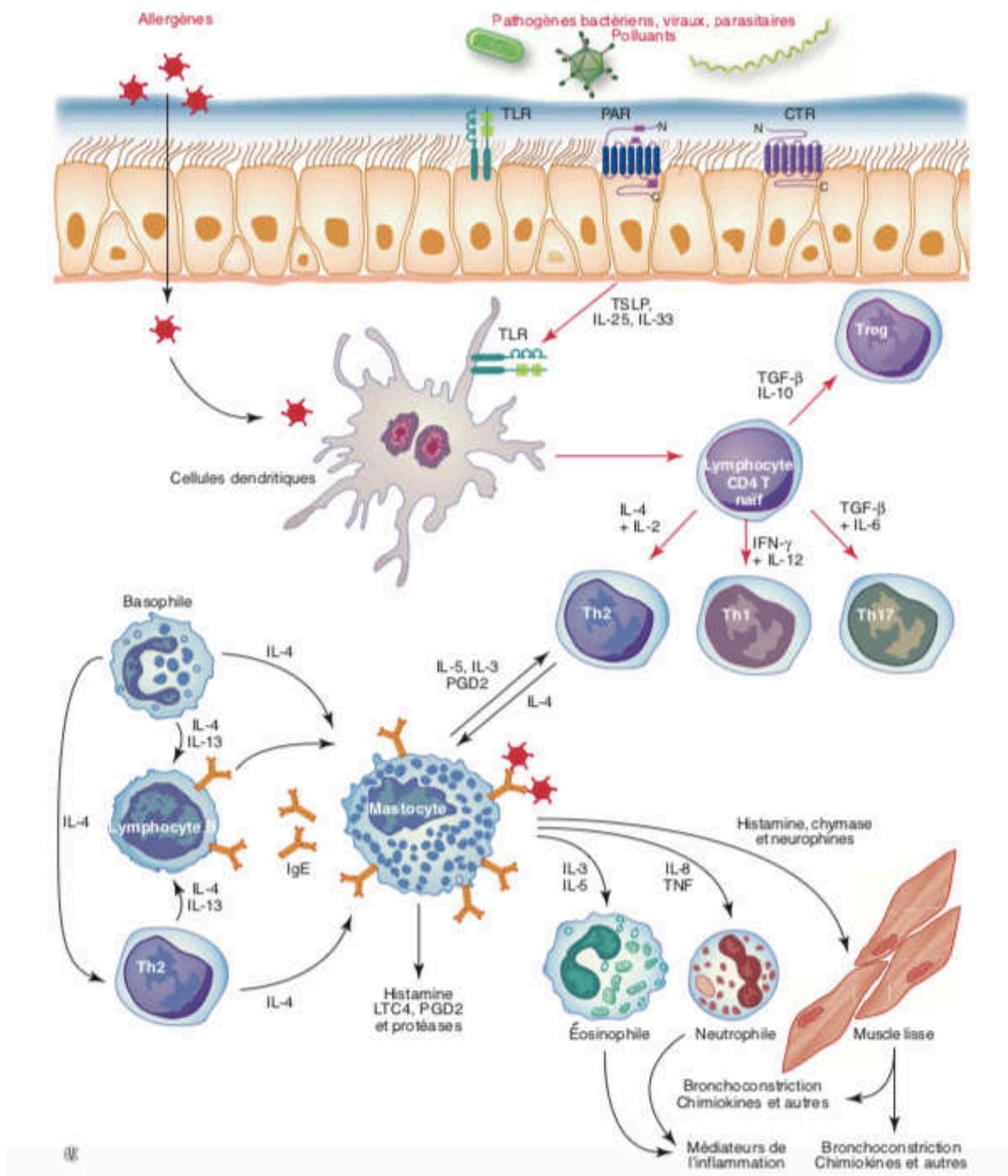


Figure 5 : Schéma de la réponse immunitaire dans l'asthme (9)

B. LES SIGNES CLINIQUES / EXACERBATIONS D'ASTHME

1. *Signes cliniques (12-14)*

Les symptômes d'une exacerbation sont variables, réversibles et de courte durée (de l'ordre de quelques minutes et cédant en moins de 20 minutes) et sont représentés le plus souvent par :

- une respiration sifflante
- une oppression thoracique
- une dyspnée
- une toux sèche

Ils sont plus fréquents la nuit et le matin.

Les symptômes d'une exacerbation de l'asthme sont d'augmentation progressive nécessitant la modification du traitement. Il n'y a pas de retour à l'état habituel malgré l'utilisation fréquente de bronchodilatateurs en quantité importante. Ils sont identiques à ceux de l'asthme mais avec une intensité plus importante, pouvant cependant entraîner :

- une difficulté respiratoire, notamment lors de l'expiration
- des difficultés d'élocution avec une incapacité à finir une phrase sans reprendre sa respiration
- une forte oppression thoracique
- des narines arrondies
- un teint pâle
- des signes de cyanose au niveau des lèvres et des ongles
- une fatigue importante
- une perte de connaissance

2. *Exacerbations infectieuses*

Aucun asthmatique, y compris dans les stades les plus légers, n'est à l'abri d'une exacerbation sévère. L'exacerbation d'origine infectieuse peut être notamment d'origine virale ou bactérienne.

■ Origine virale (15-17)

Dès 1995, Johnston S. *et al.* ont réalisé une étude durant 13 mois sur des enfants âgés de 9 à 11 ans, permettant de mettre en évidence la présence nasale de virus dans les écouvillons nasaux avec une part majoritaire de rhinovirus, mais également, dans une moindre mesure, de coronavirus et de VRS. Cette étude a montré que les infections virales des voies aériennes supérieures sont associées à 80% des exacerbations asthmatiques.

Une étude chinoise plus récente réalisée sur des enfants s'est concentrée sur la présence de virus dans les voies aériennes supérieures dès les premiers signes d'exacerbation. Des virus sont retrouvés dans plus de 84% des cas au cours de l'exacerbation. Cette étude vient confirmer le fait que les virus sont fréquemment associés aux exacerbations modérées à graves d'asthme chez l'enfant.

La littérature est moins conséquente pour les patients adultes. Cependant, une étude a montré la présence virale dans près de 80% des cas avec une prédominance de Rhinovirus.

La saisonnalité des Rhinovirus est un point majeur : il existe en effet un pic important d'exacerbation au cours de l'automne, lié au Rhinovirus.

■ Origine bactérienne (18-19)

Les bactéries potentiellement pathogènes sont *Haemophilus influenzae*, le Pneumocoque et *Moxarella catarrhalis*.

Dès 1975, Berman *et al.*, dans une étude comparant un groupe de 27 patients asthmatiques âgés de 18 à 77 ans présentant une exacerbation asthmatique inexplicée, et un groupe de 12 volontaires âgés de 25 à 50 ans sans antécédents d'asthme montre la présence de germes au niveau trachéal, notamment des streptocoques alpha-hémolytiques, à une époque où l'on pensait que les bronches étaient stériles. Cette découverte interrogeait sur le rôle des bactéries dans l'inflammation asthmatique.

Dans une autre étude, les tests PCR réalisés sur 64 patients adultes ont mis en évidence la présence d'une bactérie isolée sans virus dans 45,3% des cas d'exacerbations. Pour 14 patients, il n'est retrouvé ni virus, ni bactéries.

III. DIAGNOSTIC DE L'ASTHME

Le diagnostic de l'asthme nécessite deux aspects importants :

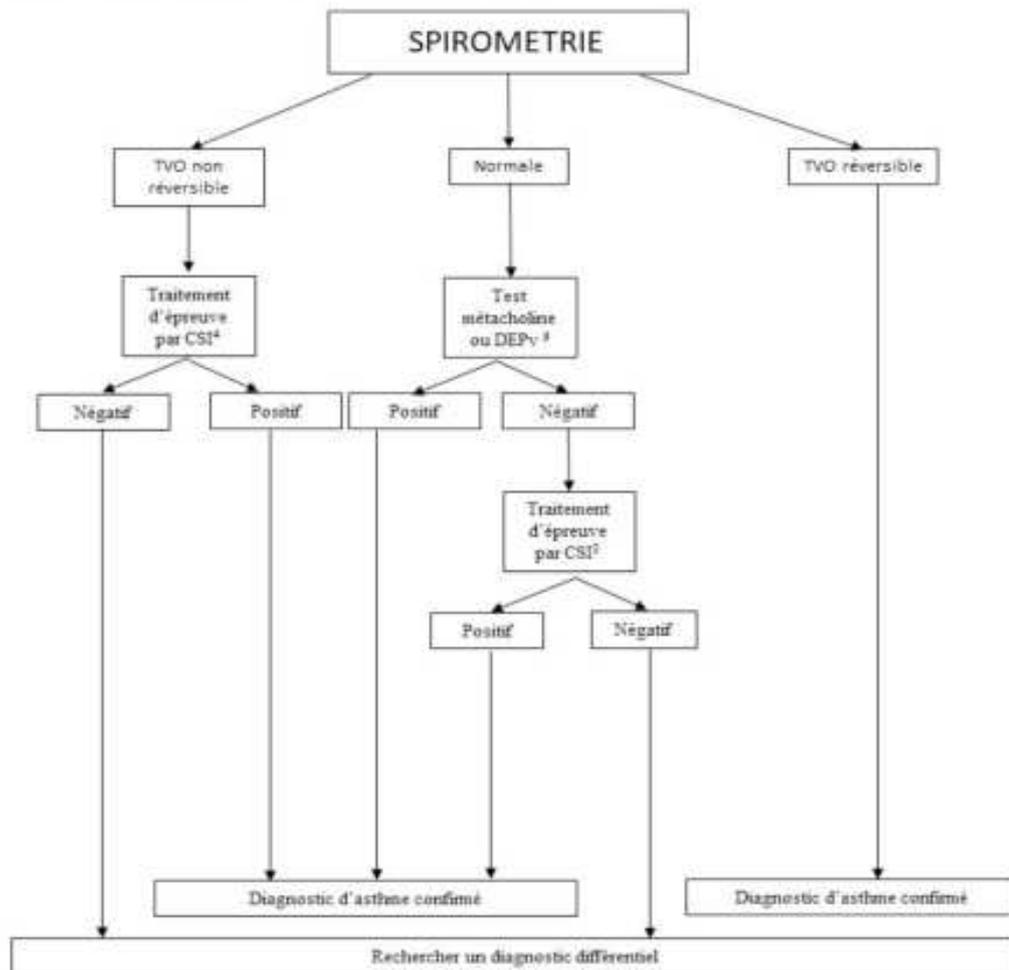
- 1) Des symptômes respiratoires évocateurs (sifflements / dyspnée / oppression thoracique / toux), variables dans le temps et en intensité.
- 2) Une limitation variable du débit expiratoire définie par la présence d'un trouble ventilatoire obstructif (TVO), objectivée lors de la réalisation d'épreuve respiratoire fonctionnelle (EFR).

La recherche de l'obstruction des voies aériennes repose sur la spirométrie ou, en l'absence de possibilité de réaliser une spirométrie, sur la variabilité du débit expiratoire de pointe. Cette prise en charge diagnostique est représentée sur la Figure 6 ci-dessous.

FORTE PROBABILITE CLINIQUE¹

Spirométrie disponible

En l'absence d'indication à un traitement urgent par CSI²



1 Evaluation de la probabilité clinique pré-test du diagnostic d'asthme

FORTE PROBABILITÉ

- Plusieurs symptômes parmi : sifflements, toux, dyspnée et oppression thoracique qui varient dans le temps et en intensité. Les symptômes augmentent la nuit ou au réveil. Les symptômes diminuent à la prise d'un traitement de secours ou d'un traitement de fond. Les symptômes sont déclenchés par des infections virales, l'exercice, l'exposition à des allergènes, le rire ou des irritants
- Observation documentée par un soignant de sifflements ou de sibilants
- Des antécédents personnels ou familiaux de maladie atopique (eczéma/dermatite atopique, rhinite allergique) ou asthmatique
- Absence de symptôme ou signe suggérant un diagnostic alternatif

FAIBLE PROBABILITÉ

- Toux isolée sans autre symptôme respiratoire
- Toux productive chronique
- Dyspnée associée à des vertiges, paresthésie, flou visuel
- Douleur thoracique
- Dyspnée à l'exercice avec bruits inspiratoires

2 Indication à un traitement CSI urgent

Symptômes nocturnes et/ou pluri-hebdomadaires et/ou exacerbation récente et/ou facteurs de risque d'exacerbation.

3 Variabilité du DEP (DEPv)

La variabilité du DEP doit être recherchée pendant une période symptomatique. Elle est définie par :

- une réversibilité immédiate : augmentation du DEP > 20% 10-15 minutes après 200-400µg de salbutamol
- Une variabilité excessive sur 15 jours : variabilité quotidienne diurne $\left[= \frac{\Delta DEP}{\# DEP} \text{ quotidien} / \text{nombre de jours} \right] > 20\%$

4 Traitement d'épreuve par CSI

Administration de faibles doses de CSI pendant 4 à 6 semaines. La réponse est évaluée sur le contrôle des symptômes d'asthme ($\Delta ACT > 3$ ou $ACQ > 0,5$).

Figure 6 : Prise en charge diagnostique de l'asthme, d'après les recommandations émanant de la SPLF et SP2A (20)

A. Débitmètre de pointe ou Peak-Flow

C'est une technique simple, économique mais peu sensible.

Le débitmètre de pointe va permettre de calculer le débit expiratoire de pointe (DEP) qui correspond à l'expiration maximale obtenue lors de l'expiration forcée du patient. Une valeur théorique du DEP est calculée en fonction de l'âge, de la taille et du sexe du patient ; le DEP théorique étant de 400 à 550 mL/min chez la femme et de 500 à 650 mL/min chez l'homme.

Il est nécessaire de réaliser 3 mesures consécutives le matin (et le soir) pendant 1 à 2 semaines, à distance de tout épisode d'exacerbation asthmatique. Le patient retient alors la meilleure valeur de DEP et la compare au DEP théorique, la valeur cible étant située entre 80 et 100%. Une valeur située entre 50 et 80% signifie que l'asthme est insuffisamment contrôlé et lorsque le DEP est inférieure à 50% l'asthme n'est pas contrôlé. (21-22)

B. Spirométrie

La spirométrie, dans le cas du diagnostic différentiel de l'asthme, permet de voir s'il y a une variabilité excessive des flux expiratoires chez un patient (c'est-à-dire une bronchomotricité particulière).

Le spiromètre va permettre d'objectiver un syndrome obstructif par évaluation du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), qui correspond au volume d'air expiré pendant la première seconde lors d'une expiration forcée. Il s'agit du paramètre respiratoire le plus reproductible.

Ainsi, le VEMS permet d'évaluer la réversibilité aux bronchodilatateurs. On considère qu'il existe une réversibilité si, après la prise du traitement, le VEMS augmente de plus de 200 mL (en valeur absolue) et d'au moins 12% par rapport à la valeur initiale chez l'adulte (ce qui correspond au 95^{ème} percentile dans la population générale). La réversibilité est totale si le rapport de Tiffeneau est supérieur à 0,70 et qu'il y a une normalisation du VEMS (supérieur à 80% de la valeur prédite).

A noter toutefois que, chez les patients asthmatiques, le test est peu sensible : dans l'asthme léger, l'augmentation du VEMS est de l'ordre de 15% tandis que dans l'asthme sévère, elle est de l'ordre de 18% après une prise de bronchodilatateur de courte durée d'action.

Ce test ne permet néanmoins pas de faire le diagnostic différentiel de l'asthme (notamment avec la bronchopneumopathie chronique obstructive BPCO).

A ce titre, le GINA propose un nouveau seuil avec un delta de VEMS supérieur à 15% de la valeur initiale et un VEMS augmentant de plus de 400 mL. (21-23)

La capacité vitale forcée (CVF) est un autre paramètre mesuré lors des EFR. Lorsqu'elle est diminuée, elle est en faveur d'une obstruction des petites voies aériennes, ce qui est bien établi dans l'asthme.

Une réversibilité de la CVF, fréquemment observée dans la BPCO, peut être parfois objectivée dans l'asthme. Toutefois, l'utilisation de ce paramètre n'est proposée ni dans le GINA, ni dans les dernières recommandations européennes de pneumologie (European Respiratory Society ERS) et américaines (ATS, American Thoracic Society) (23).

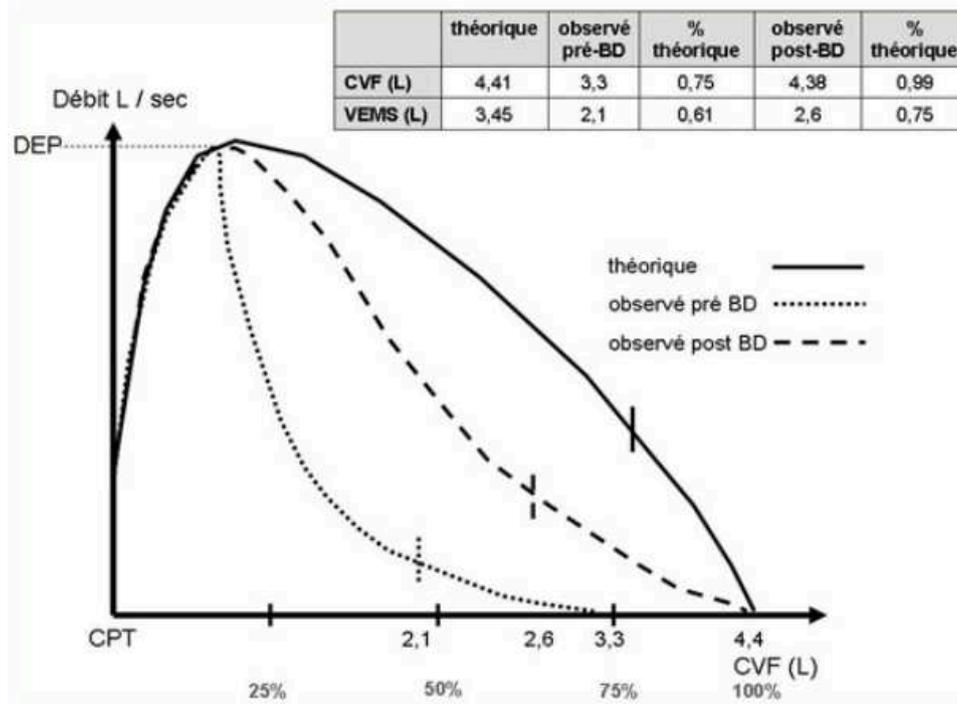


Figure 7 : Courbe de spirométrie (24)

C. Test de provocation à la métacholine

Il s'agit d'un test complexe explorant un grand nombre de caractéristiques physiopathologiques du poumon. La métacholine est un dérivé de l'acétylcholine ayant un effet agoniste muscarinique. Elle est utilisée pour diagnostiquer une hyperréactivité bronchique.

Avant de réaliser le test, il faut mesurer la CVF et le VEMS du patient. Puis, des inhalations répétées de métacholine sont réalisées à des concentrations connues et croissantes jusqu'à obtenir une diminution de 20% du VEMS : cette concentration est appelée PD20 (provocation dose) ou PC20 (provocation concentration). Plus ce paramètre est faible, plus l'hyperréactivité bronchique est importante.

Le test est positif si des concentrations inférieures ou égales à 1 mg/mL de métacholine déclenchent une diminution de 20% du VEMS. En revanche, un test négatif permet d'écarter le diagnostic d'asthme.

Pour se faire, le patient doit être dans une période cliniquement symptomatique au moment de la réalisation du test. Pour ne pas fausser le test, il faut que le patient évite l'utilisation de bronchodilatateurs 8 heures avant le test, et l'utilisation

d'antihistaminiques 3 jours avant et l'utilisation de produits stimulants comme le café le jour même.

Le test de provocation à la métacholine est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde, d'AVC, d'hypertension instable, d'anévrisme aortique, de glaucome et d'adénome prostatique (25-26).

Le test de provocation à la métacholine n'a aucune valeur dans le cadre d'un diagnostic différentiel entre l'asthme et la BPCO. En effet, l'étude de Van den Berge (ERS 2012) a analysé l'hyperréactivité bronchique sur une population de 110 patients porteurs de BPCO, âgés de 40 à 75 ans et après avoir exclu tous les patients ayant des antécédents d'asthme ainsi que tous ceux ayant un traitement par corticothérapie inhalée et/ou orale durant les 6 derniers mois : 94% des patients BPCO présentaient une hyperréactivité bronchique. Ce test est, ainsi, plus sensible pour faire le diagnostic de la BPCO par rapport à celui de l'asthme.

Toutefois, un test négatif chez un patient qui n'est pas sous corticothérapie inhalée aide à éliminer le diagnostic d'asthme (27).

D. Stimuli physiques

Les stimuli physiques ont pour objectif de reproduire les conditions à l'effort, notamment avec de l'air sec, à l'origine d'une hyperpnée du patient. Ceux-ci vont être responsables d'une hyperosmolarité de la muqueuse, entraînant ainsi une dégranulation mastocytaire à l'origine d'une réaction inflammatoire et d'une bronchoconstriction.

Le bronchospasme induit par l'exercice physique ou l'air sec est très fréquent dans l'asthme, mais non rapporté dans la BPCO dans la littérature, avec des prévalences variant entre 30 et 62% selon les études, faisant de ces stimuli un bon marqueur de diagnostic différentiel. Ces tests sont particulièrement indiqués chez des patients ayant un asthme d'effort ou lors de suspicion d'asthme souhaitant effectuer une activité sportive.

Le test est positif si une baisse de VEMS d'au moins 10% de la valeur initiale et au moins 200 mL (en valeur absolue) est observée chez l'adulte (28-29).

E. Mesure de la résistance des voies aériennes par plétysmographie

Le plétysmographe est un appareil permettant de mesurer les résistances des voies aériennes en ventilation courante.

Le débit ventilatoire est mesuré à la bouche. Les variations de volume sont mesurées par le plétysmographe, ce qui correspond à la compression et à la décompression des gaz intrathoraciques et, par voie de conséquence, aux pressions des voies alvéolaires. Chez un sujet sain, la conductance est élevée. Chez un asthmatique, il existe une augmentation de la résistance des voies aériennes, ce qui se traduit par un aplatissement de la courbe. Chez le patient BPCO, un élargissement de la courbe apparaît lors de la phase expiratoire, ce qui est communément appelé collapsus expiratoire (30).

F. Diffusion libre du monoxyde de carbone

La diffusion libre du monoxyde de carbone (DLCO) correspond à la capacité de diffusion du monoxyde de carbone, ce qui reflète l'état de la microcirculation au niveau pulmonaire, permettant ainsi d'évaluer les troubles d'échanges gazeux.

L'asthme est une maladie chronique. Par conséquent, les alvéoles pulmonaires sont normales. La DLCO est normale chez les asthmatiques ; en revanche, dans les pathologies obstructives et restrictives telle que la BPCO, la DLCO est diminuée. Sa mesure présente probablement un intérêt particulier pour le diagnostic différentiel de l'asthme.

A noter qu'une baisse de la DLCO peut être observée chez des patients asthmatiques fumeurs.

G. Mesure du monoxyde d'azote exhalé

La mesure du monoxyde d'azote (NO) exhalé permet de quantifier l'inflammation des voies respiratoires. En effet, l'inflammation augmente la synthèse de NO par les cellules inflammatoires par un mécanisme dépendant du facteur de transcription NF-KB. Une forte production de monoxyde d'azote se traduit par une forte concentration de NO dans l'air expiré.

La mesure du NO expiré peut se faire en mesure directe c'est-à-dire dans un circuit fermé où le flux d'air est analysé en temps réel ou de façon indirecte, dans ce cas le volume d'air expiré est conservé dans un sac pour une analyse ultérieure. Les appareils de mesure fonctionnent sur la base de la chimiluminescence et de l'électrochimie.

Le NO expiré provient du rapport du volume de NO sur le volume total d'air expiré, il est exprimé en ppb. Les valeurs cibles sont moins de 15 ppb pour les jeunes enfants et moins de 25 ppb pour les adolescents et les adultes. Cependant l'âge, la taille et le sexe affectent le taux de monoxyde d'azote.

Ce test n'est pas spécifique de l'asthme car il met en évidence l'inflammation bronchique. Le taux de NO exhalé peut être augmenté dans le cas d'une bronchite aiguë virale ou bactérienne, une pneumopathie inflammatoire ou d'une maladie auto-immune avec atteinte pulmonaire.

Toutefois les données de la littérature ne permettent pas de conclure à la valeur ajoutée clinique de la pratique de ce test diagnostique dans la stratégie de prise en charge des patients asthmatiques et de déterminer l'intérêt de la mesure du NO exhalé dans le suivi de l'asthme chez l'enfant et l'adulte.

Les données actuelles publiées ne sont donc pas suffisamment probantes pour préconiser la prise en charge de la mesure du NO pour le diagnostic et le suivi de l'asthme. Cette technique est réservée aux études cliniques ou au suivi de certains asthmes difficiles à prendre en charge en centre spécialisé.

La FeNO est un marqueur de la bio-réponse à la corticothérapie (31).

IV. FACTEURS DECLENCHANTS DE L'ASTHME

(32-37)

A. Allergènes

Les allergènes peuvent être présents à l'intérieur de l'habitation comme les acariens, les poils d'animaux, les moisissures, les squames et la poussière. Ils peuvent aussi être présents à l'extérieur de l'habitation, parmi eux on retrouve les pollens et les moisissures. Les allergènes sont responsables de la réaction allergique déclenchant des crises d'asthme. Il est donc important pour un patient asthmatique d'éviter au maximum d'être en contact avec ces allergènes.

Pour cela on peut conseiller aux patients d'utiliser des matelas anti-acariens ainsi qu'une aération de la chambre et de la maison tous les jours pendant environ 15 minutes afin de renouveler l'air.

Le diagnostic d'allergie est basé sur un interrogatoire précis du patient afin de mettre en évidence un potentiel allergène responsable d'une exacerbation d'asthme. Ensuite un bilan sanguin est réalisé, il peut être réalisé dès le plus jeune âge, il ne nécessite pas d'être à jeun et n'est pas influencé par les traitements antihistaminiques.

Dans un premier temps on peut avoir recours à 2 types de tests :

- les tests sériques de dépistage qui sont des tests unitaires vis-à-vis d'allergènes mélangés soit alimentaire (trophallergènes) soit respiratoire (pneumallergènes)
- les tests unitaires vis-à-vis d'allergènes séparés permettant d'identifier les immunoglobulines E spécifiques, ils sont réalisés en deuxième intention si le test sérique de dépistage des trophallergènes et/ou de pneumallergènes est positif.

Ils vont permettre d'exclure ou de confirmer l'étiologie allergique avec une valeur prédictive négative proche de 90%.

Les pneumallergènes responsables de réaction allergique les plus fréquemment rencontrés sont les acariens, les poils d'animaux (surtout du chat, du chien et du cheval), les pollens d'arbres tels que le cyprès, le frêne, le bouleau, le platane, le chêne, et les pollens de graminées que l'on retrouve surtout entre mars et septembre.

Les trophoallergènes (lait de vache, œuf, arachide, soja, morue, noisette) sont rarement impliqués dans l'asthme.

B. Tabac

Le tabagisme, qu'il soit actif ou passif, est un facteur déclenchant de l'asthme. Dans les pays développés, près d'un quart des asthmatiques adultes fument. De nombreuses interactions entre l'asthme et le tabagisme ont été relevées, portant sur:

- la physiologie (augmentation du risque de bronchoconstriction aiguë et du déclin du VEMS) et la physiopathologie de l'asthme (altération des voies aériennes avec processus inflammatoire)
- les effets cliniques de l'asthme : augmentation des symptômes et de leur sévérité, diminution de la qualité de vie
- impact sur les traitements de l'asthme avec diminution de la réponse aux corticostéroïdes.

C. Produits irritants

Les vapeurs de produits irritants vont avoir le même effet que le tabac, à savoir une réaction inflammatoire au niveau des bronches et une hyperréactivité bronchique. Le patient atteint d'asthme doit porter un équipement de protection afin d'éviter d'inhaler ces produits (eau de javel, les produits à base d'ammoniac et les produits en spray notamment ...).

D. Particules fines

Les particules fines vont irriter les voies respiratoires et provoquer des crises d'asthme. Il faut conseiller aux patients asthmatiques de fermer les portes et les fenêtres pendant les périodes de pic de pollution, d'éviter les activités physiques en extérieur et d'éviter les déplacements le long des grands axes routiers et à leurs abords.

E. Froid / exercice

L'air froid va entraîner un refroidissement et une déshydratation des muqueuses bronchiques qui va provoquer une irritation, un bronchospasme lié à l'hyperréactivité bronchique. Le même mécanisme est mis en évidence lors d'un exercice physique car on observe une hyperventilation qui va faire pénétrer dans les bronches de grande quantité d'air non filtré et non réchauffé entraînant un bronchospasme.

F. Médicaments

1. Les bêtabloquants

La prescription des bêtabloquants est un vrai dilemme pour les patients asthmatiques en raison du risque d'exacerbation liée à la bronchoconstriction aiguë induite par cette classe pharmaco-thérapeutique.

Les propositions du GINA ne mentionnent pas l'utilisation des bêtabloquants chez les asthmatiques. Toutefois, les guidelines de la prise en charge de l'asthme dans de nombreux pays n'émettent pas les mêmes recommandations.

Ainsi, le British Thoracic Society recommande la contre-indication absolue de l'ensemble des spécialités comportant un bêtabloquant, y compris les collyres.

Aux Etats-Unis, la National Heart, Lung and Blood Institute recommande d'éviter l'usage des bêtabloquants non cardio-sélectifs chez les asthmatiques.

Les recommandations japonaise et australienne vont dans le même sens en privilégiant les bêtabloquants cardio-sélectifs dès que possible. Dans une méta-analyse récente de Huang KY *et al.*, les auteurs concluent à l'utilisation possible, avec précaution toutefois, de certains bêtabloquants cardio-sélectifs dans l'asthme, tels que le céliprolol, le propranolol, le bisoprolol et l'aténolol *per os* notamment (37).

2. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens

Parmi les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), il est communément admis que l'ASPIRINE® (acide acétylsalicylique) peut être responsable de bronchospasme, à l'origine d'exacerbation asthmatique. Ceci résulte d'un blocage de la voie de la

cyclooxygénase par inhibition de COX-1 et COX-2, enzymes responsables de la synthèse de prostaglandines. Le métabolisme de l'acide arachidonique est dérivé vers la voie des lipooxygénases qui aboutit à une formation exagérée de cysleucotriènes, à l'origine de la bronchoconstriction.

En revanche, il n'y a pas de cas rapportés dans la littérature de bronchospasme associé à la prise d'autres AINS (38).

3. Les dépresseurs respiratoires

De nombreuses molécules ont un effet dépresseur respiratoire par un effet de dépression du contrôle central de la respiration, se traduisant par une diminution de la réponse ventilatoire à un stimulus entraînant une hypercapnie ou une hypoxémie avec bradypnée.

Parmi ces molécules, on retrouve celles utilisées comme antitussif (codéine, éthylmorphine, noscapine, pholcodine et du dextrométhorphan).

Les traitements de substitution aux opioïdes tel que la méthadone ou la buprénorphine peuvent également induire un effet dépresseur respiratoire.

Enfin, les antalgiques de paliers III tels que la morphine, le fentanyl, l'hydromorphone, l'oxycodone, la nalbuphine, la phéthidine peuvent aussi induire une dépression respiratoire.

Ces médicaments ne sont pas pour autant contre indiqués chez les patients asthmatiques. Cependant, une surveillance toute particulière doit être mise en place au moment de l'instauration d'un tel traitement.

Plus récemment, en 2019, la Food & Drug Administration (FDA) a émis un communiqué prévenant du risque de graves difficultés respiratoires pouvant survenir chez des patients sous gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline), et qui présentent des facteurs de risque respiratoire.

V. Populations à risque

A. Les antécédents

On recherche un terrain atopique chez le patient. En effet, le caractère familial de l'asthme est bien connu et pourrait s'expliquer par une composante génétique et un facteur environnemental commun. A ce jour, il n'y a aucune certitude sur les gènes impliqués dans cette pathologie mais les études de criblages réalisées sur plusieurs populations mettent en évidence 6 gènes potentiellement impliqués dans l'apparition de l'asthme. D'après l'Académie de Médecine, les six gènes qui pourraient avoir un rôle dans l'asthme sont :

- le gène ADAM33 situé sur le chromosome 20p13
- le gène PHF11 situé sur le chromosome 13p14
- le gène DPP10 situé sur le chromosome 2q14
- le gène GPRA situé sur le chromosome 7p15
- le gène HLA-G situé sur le chromosome 6p21
- le gène CYFIP2 situé sur le chromosome 5q33

Des antécédents de rhinites allergiques, de conjonctivites allergiques ou de bronchiolites à répétition durant la petite enfance pourraient être un terrain propice à un déclenchement d'asthme par la suite (39).

B. Le poids à la naissance

Un petit poids à la naissance ou une naissance prématurée pourrait entraîner l'apparition d'un asthme car les poumons des enfants n'étant pas complètement mature à la naissance, ils seraient plus sujet à l'inflammation (40).

C. Les reflux gastro œsophagien

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) et l'asthme sont deux pathologies qui coexistent fréquemment chez un même patient. Le RGO peut être considéré comme un facteur de risque d'aggravation et d'instabilité de l'asthme, cette liaison s'expliquant principalement pour des raisons physiopathologiques.

Les effets du traitement du RGO sur la réduction des exacerbations et hospitalisations des patients asthmatiques restent incertains. Le traitement médical pourrait apporter un léger bénéfice sur la fonction pulmonaire et le recours aux traitements de secours (41-42).

D. L'obésité

L'association d'un asthme et d'une obésité apparaît comme étant un phénotype à part entière, tant sur le plan clinique, biologique que fonctionnel. La prévalence de l'obésité augmente notamment avec la sévérité de l'asthme.

L'obésité induit une modification du mécanisme ventilatoire ainsi que la structure et la fonction des muscles lisses bronchiques. La graisse viscérale entraîne un état inflammatoire systémique par la sécrétion d'adipokines comme la leptine, qui possède une activité pro-inflammatoire et dont la concentration est augmentée chez les sujets obèses. On observe aussi chez les sujets obèses une diminution de l'adiponectine qui possède un rôle anti-inflammatoire (43).

E. La polypose naso-sinusienne

Parmi les asthmatiques adultes, environ 5 à 6% présentent une maladie de Widal, incluant la triade asthme, polypose naso-sinusienne et intolérance à l'ASPIRINE®. La prévalence de cette triade augmente avec la sévérité de l'asthme, variant de 20 à 40%. Les femmes sont plus souvent atteintes, avec une symptomatologie plus précoce et plus sévère que chez les hommes.

L'asthme chez les patients porteurs de la Triade de Widal est presque toujours important et s'accroît au cours des années.

Sur le plan physiopathologique (voir chapitre physiopathologie), l'acide arachidonique joue un rôle important, dont le métabolisme aboutit à une production exagérée de leucotriènes en raison d'une augmentation de l'activité de la leucotriène synthétase. Ces cysleucotriènes formées entraînent ainsi une bronchoconstriction et une inflammation des muqueuses respiratoires avec apparition d'œdème, sécrétion de mucus et stimulation des éosinophiles, particulièrement nombreux au niveau des polypes.

Il n'y a pas vraiment de traitement réellement efficace de la polyposse naso-sinusienne et, par voie de conséquent, de la Triade de Widal, malgré l'impact important sur la qualité de vie des patients.

Le traitement repose notamment en partie sur l'utilisation de corticoïdes oraux et locaux, ainsi que sur les antileucotriènes et la chirurgie. En 2020, une biothérapie, le dupilumab (DUPIXENT®), a reçu un avis favorable au remboursement dans cette indication, après avoir démontré son efficacité dans la réduction de la taille des polypes nasaux, une réduction au recours des corticostéroïdes oraux, une amélioration de la qualité de vie des patients (et notamment de l'odorat), ainsi qu'une réduction de l'impact des comorbidités associées (44-46).

VI. L'asthme de la femme

La prévalence de l'asthme chez la femme est plus importante que celle de l'homme à l'âge adulte. Cependant à la naissance la prévalence de l'asthme est plus importante chez les garçons mais diminue avec le temps alors que la prévalence de l'asthme des jeunes filles augmente et devient supérieur à l'âge de 10 ans. Le phénotype de l'asthme est lui aussi différent, chez la femme la prévalence de l'asthme non allergique est de 60% contre 30% chez les hommes.

Il existe de nombreuses différences physiologiques des voies respiratoires entre l'homme et la femme dès la naissance. En effet les poumons à la naissance sont plus petits chez les filles que chez les garçons mais le calibre des voies aériennes est diminué chez les garçons. L'arrêt de la croissance pulmonaire est plus précoce chez les filles. A l'adolescence, la fonction respiratoire est 25% plus importante chez un garçon à taille égale.

La plus grande différence se trouve au niveau hormonal. Les androgènes vont agir de façon différente par rapport aux œstrogènes et à la progestérone au niveau des cellules immunitaires, de la croissance cellulaire, de l'épithélium bronchique, de la matrice cellulaire, de la vascularisation et de l'endothélium.

On observe une importante variation de l'asthme chez la femme au moment des cycles menstruels, notamment une augmentation des exacerbations juste avant les menstruations. Ces variations sont aussi observées au moment de la puberté, de la ménopause et de la grossesse.

A. Cas particulier de la femme enceinte

L'asthme est la pathologie chronique la plus fréquente chez la femme enceinte. Dans la cohorte française ELFE (Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance), 12% des femmes enceintes sont asthmatiques, ce qui est bien plus important que la prévalence de l'asthme chez l'adulte (environ 6,4%).

Globalement, au cours de la grossesse, diverses modifications sont observées :

- d'ordre anatomique, avec élévation du diaphragme ;
- d'ordre hormonal, avec une imprégnation d'œstrogène et de progestérone via notamment l'expression dans les voies aériennes de récepteurs à ces hormones ;
- d'ordre fonctionnel respiratoire, bien que non significatif, avec diminutions de la capacité résiduelle fonctionnelle, du volume de réserve expiratoire et du volume résiduel. Cependant, il n'y a pas de modifications des résistances, pressions et capacité pulmonaire totale. Il n'y a, de ce fait, pas de contre-indication à la réalisation d'une spirométrie chez la femme enceinte ;
- d'ordre ventilatoire par syndrome d'hyperventilation physiologique responsable, dans 70% des cas, d'une dyspnée physiologique aux premier et second trimestres de grossesse.

Ce n'est qu'à partir du GINA 2018 que la grossesse a été reconnue comme facteur de risque à part entière d'exacerbation d'asthme. Globalement, il y a une majoration du risque d'exacerbation en fonction de la sévérité de l'asthme (12,6%, 25,7% et 51,9% pour les asthmes léger, modéré et sévère, respectivement). Au total, environ 6% des patients asthmatiques sont hospitalisés pour exacerbation pendant la grossesse, où la prise en charge variable aux urgences peut poser problème. En effet, dans l'étude de McCallister *W et al.*, comparant 2 groupes de patientes asthmatiques et non asthmatiques enceintes, la prescription d'une corticothérapie orale était de 41% et 69,2% pour les asthmatiques enceintes et non enceintes, respectivement ($p = 0,001$) (47).

Quelle que soit la sévérité de l'exacerbation de l'asthme, il y a un impact potentiel sur la grossesse. En effet, la répétition des exacerbations entraîne des complications sur l'évolution de la grossesse, le risque de pré-éclampsie, de placenta prævia, de fausse

couche spontanée, de petit poids de naissance et de prématurité, d'où l'importance d'un bon contrôle de cette maladie.

La prise en charge au long cours des femmes enceintes repose ainsi sur :

- l'évaluation du contrôle de l'asthme (symptômes, facteurs aggravant, traitement précoce des exacerbations). Parmi les facteurs de non contrôle figurent le manque de soutien des patientes pour la gestion de leur asthme au cours de la grossesse, le manque de reconnaissance des symptômes et/ou l'autogestion des crises ;
- l'évaluation, le suivi clinique et pluridisciplinaire.

Parmi les facteurs aggravants de l'asthme, il est nécessaire de prendre en charge le sevrage tabagique, les infections virales, la rhinite (dans 65% des cas) et le RGO (75,4% des cas) (48).

Des données françaises issues de la base Efemeris a permis d'analyser les médicaments dispensés et remboursés durant la grossesse entre juillet 2004 et décembre 2012 chez plus de 69000 femmes. Au total, 4% des prescriptions relevaient d'antiasthmatiques. Cette étude a permis de montrer qu'à l'annonce de la grossesse, 33% de ces patientes ont arrêté leur traitement. Pour les deux tiers continuant leur traitement, il existait une diminution significative de la pression thérapeutique avec baisse des prescriptions des associations fixes de corticostéroïde inhalé (CSI) et béta-2 agonistes de longue durée d'action (B2) et une augmentation parallèle des CSI. Dans une autre étude, 25% des médecins envisageaient une diminution ou un arrêt du traitement malgré le bon contrôle de l'asthme, avec notamment une diminution des prescriptions d'associations fixes CSI/B2 et une majoration de celles de CSI seuls (49-51).

Depuis le 17 octobre 2017, le décret du 14 avril 2017 n°2017-550, complété par deux arrêtés (5 mai 2017 et 9 août 2017), impose aux firmes pharmaceutiques d'apposer un pictogramme spécifique sur le conditionnement primaire des médicaments « tératogènes » ou « foetotoxiques » suite au scandale de la DEPAKINE®. L'apposition de ces pictogrammes n'est pas sans conséquences pour les femmes asthmatiques :

- aggravation des arrêts de traitement en cours de grossesse ;
- confusion avec les médecins prescripteurs et pharmaciens ;

- augmentation du risque d'exacerbation d'asthme (non évaluée jusqu'à présent) ;
- immunothérapie allergénique à poursuivre mais non instaurée au cours de la grossesse.

Pourtant, le profil des antiasthmatiques est rassurant puisqu'ils ne font pas partis des médicaments tératogènes et/ou foetotoxiques (52).

Partie II :
Stratégie thérapeutique et traitements

I. Les recommandations de la société de pneumologie de langue française (SPLF)

La Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) émet des recommandations sur la prise en charge et le suivi d'un patient asthmatique.

L'évaluation du contrôle de l'asthme est une étape essentielle dans la prise en charge. Cela consiste à mettre en évidence la fréquence des symptômes diurnes, nocturnes, à la prise du traitement de crise, la limitation dans l'activité quotidienne ainsi que les exacerbations sur une période allant d'une semaine à un mois.

Pour évaluer le contrôle de l'asthme il existe 2 tests :

- Asthma Control Questionnaire (ACQ)
- Asthma Control Test (ACT)

Ces tests ne substituent pas la consultation d'un spécialiste. Les 2 tests vont permettre de classer le contrôle de l'asthme selon 3 niveaux : optimal, acceptable et non contrôlé. Si l'asthme est non contrôlé, une adaptation de la prise en charge est indispensable. La SPLF établit des recommandations sur la stratégie thérapeutique à suivre selon le palier de l'asthme. (53)

A. Contrôle de l'asthme

1. Le test ACQ

Le test ACQ est basé sur 7 questions et évalué sur 42 points, chaque réponse étant cotée de 0 (bon contrôle) à 6 points (contrôle insuffisant). Le score obtenu est la somme des points obtenu divisé par 7. Une variation de 0,5 points entre deux consultations est considérée comme significative.

1. En moyenne, au cours des 7 derniers jours, vous êtes-vous réveillé(e) la nuit à cause de l'asthme ?

- 0 Jamais
- 1 Presque jamais
- 2 Quelquefois
- 3 Plusieurs fois
- 4 De nombreuses fois
- 5 De très nombreuses fois
- 6 Je n'ai pas pu dormir à cause de mon asthme

3. En général, au cours des 7 derniers jours, avez-vous noté des sifflements quand vous respirez ?

- 0 Jamais
- 1 Très rarement/presque jamais
- 2 Rarement
- 3 Parfois
- 4 Assez souvent
- 5 Presque tout le temps
- 6 Tout le temps

5. En général, au cours des 7 derniers jours, avez-vous été essoufflé(e) à cause de votre asthme ?

- 0 Pas essoufflé(e)
- 1 Presque pas essoufflé(e)
- 2 Un peu essoufflé(e)
- 3 Moyennement essoufflé(e)
- 4 Assez essoufflé(e)
- 5 Très essoufflé(e)
- 6 Extrêmement essoufflé(e)

À remplir par l'investigateur :

7. VEMS de base (% des valeurs théoriques)

- 0 > 95 % des valeurs théoriques
- 1 95-90 %
- 2 89-80 %
- 3 79-70 %
- 4 69-60 %
- 5 59-50 %
- 6 < 50 %

2. En moyenne, au cours des 7 derniers jours, comment ont été vos symptômes d'asthme le matin au réveil ?

- 0 Aucun symptôme
- 1 Symptômes très légers
- 2 Symptômes légers
- 3 Symptômes modérés
- 4 Symptômes assez sévères
- 5 Symptômes sévères
- 6 Symptômes très sévères

4. En moyenne, au cours des 7 derniers jours, combien de produit inhalé « à la demande » (bronchodilatateur d'action rapide comme la Ventoline®) avez-vous pris par jour ?

- 0 Aucune
- 1 1-2 bouffées la plupart des jours
- 2 3-4 bouffées la plupart des jours
- 3 5-8 bouffées la plupart des jours
- 4 9-12 bouffées la plupart des jours
- 5 13-16 bouffées la plupart des jours
- 6 Plus de 16 bouffées la plupart des jours

6. En général, au des 7 derniers jours, vous êtes-vous senti(e) limité(e) dans vos activités à cause de votre asthme ?

- 0 Pas limité(e) du tout
- 1 Très peu limité(e)
- 2 Un peu limité(e)
- 3 Moyennement limité(e)
- 4 Très limité(e)
- 5 Extrêmement limité(e)
- 6 Complètement limité(e)

Figure 8 : Le test ACQ (54)

2. Le test ACT

Le test ACT est basé sur 5 questions, chaque réponse est cotée de 1 (contrôle insuffisant) à 5 (bon contrôle). Le score obtenu est la somme des points obtenus, il varie de 5 à 25 points. Si le score est supérieur à 20 points l'asthme est contrôlé. Le mauvais contrôle de l'asthme est défini par un score inférieur à 20 points. Un changement de 3 points ou plus entre deux consultations est considéré comme cliniquement significative.

1. Au cours des 4 dernières semaines, votre asthme vous a-t-il empêché(e) de pratiquer vos activités au travail, à l'école/université ou chez vous ?					
<input type="radio"/> Tout le temps	<input type="radio"/> La plupart du temps	<input type="radio"/> Quelques fois	<input type="radio"/> Rarement	<input type="radio"/> Jamais	Score :
1	2	3	4	5	
2. Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous été essoufflé(e) ?					
<input type="radio"/> Plus d'1 fois par jour	<input type="radio"/> 1 fois par jour	<input type="radio"/> 3 à 6 fois par semaine	<input type="radio"/> 1 ou 2 fois par semaine	<input type="radio"/> Jamais	Score :
1	2	3	4	5	
3. Au cours des 4 dernières semaines, les symptômes de l'asthme (sifflements dans la poitrine, toux, essoufflement, oppression ou douleur dans la poitrine) vous ont-ils réveillé(e) la nuit ou plus tôt que d'habitude le matin ?					
<input type="radio"/> 4 nuits ou plus par semaine	<input type="radio"/> 2 à 3 nuits par semaine	<input type="radio"/> 1 nuit par semaine	<input type="radio"/> Juste 1 ou 2 fois	<input type="radio"/> Jamais	Score :
1	2	3	4	5	
4. Au cours des 4 dernières semaines, combien de fois avez-vous utilisé votre inhalateur/aérosol-doseur de secours ?					
<input type="radio"/> 3 fois ou plus par jour	<input type="radio"/> 1 ou 2 fois par jour	<input type="radio"/> 2 ou 3 fois par semaine	<input type="radio"/> 1 fois ou moins par semaine	<input type="radio"/> Jamais	Score :
1	2	3	4	5	
5. Comment évalueriez-vous votre maîtrise de l'asthme au cours des 4 dernières semaines ?					
<input type="radio"/> Pas maîtrisé du tout	<input type="radio"/> Très peu maîtrisé	<input type="radio"/> Un peu maîtrisé	<input type="radio"/> Bien maîtrisé	<input type="radio"/> Totalemant maîtrisé	Score :
1	2	3	4	5	

Figure 9 : Le test ACT (54)

B. Stratégies thérapeutiques

La SPLF classe la sévérité de l'asthme en 5 paliers. Le palier 1 étant la sévérité la moins importante et le palier 5 la plus forte sévérité. La prise en charge thérapeutique sera différente en fonction du palier de l'asthme.

Education thérapeutique, contrôle de l'environnement, traitement des comorbidités					
	Palier 1	Palier 2	Palier 3	Palier 4	Palier 5
Traitement de fond		CSI dose faible ou CSI/formotérol à la demande	CSI dose faible +BDLA	CSI dose moyenne +BDLA	CSI dose forte +BDLA Si non contrôle Ajout tiotropium Ajout anti-IgE ou anti-IL5 /IL5R anti-IL4 ou thermoplastie
Traitements de secours	BDCA à la demande				
	CSI-formotérol à la demande*				
Autres traitements de fond	CSI dose faible	LTRA	CSI dose moyenne CSI dose faible +LTRA** CSI dose faible +théophylline***	CSI dose forte CSI dose forte +LTRA** CSI dose forte +théophylline***	OCS faible dose
Traitement de secours	BDCA à la demande				
	Ajout ITA si allergie aux acariens				

* En palier 3,4 ou 5, associés uniquement à un traitement de fond par CSI/formotérol
**Nécessité d'évaluer la balance bénéfice risque des LTRA car augmentation du risque de suicide
***Si pas d'accès aux autres thérapeutiques

Figure 10 : Palier thérapeutique de l'asthme (20)

Pour chaque palier, un traitement de crise est mis en place, il s'agit d'un bêta-2-mimétique de courte durée d'action (20) :

- Dans le cas du palier 1, un traitement de fond à base de corticostéroïde inhalé à faible dose n'est pas nécessairement mis en place.
- Pour le palier 2, un traitement de fond est mis en place. Il s'agit de corticostéroïde inhalé à faible dose qui est suffisant dans la majorité des cas avec un bénéfice clinique atteint dans 90% des cas. Un traitement par anti-leucotriènes peut être ajouté.
- Dans le palier 3, un traitement de fond avec une association d'un corticostéroïde inhalé à faible dose et d'un bronchodilatateur longue durée d'action est mis en place. Un traitement par anti-leucotriène peut être ajouté.
- Pour le palier 4, une association d'un corticostéroïde inhalé à dose modérée à forte avec un bronchodilatateur longue durée d'action et mis en place. Un traitement anti-leucotriène et anticholinergique peuvent être ajoutés.
- Dans le cas du palier 5, un traitement par tiotropium peut être ajouté à l'association corticostéroïde inhalé à forte et bronchodilatateur longue durée si l'asthme n'est pas contrôlé. Un traitement par biothérapie peut être mis en place à ce stade. Un traitement par corticostéroïde par voie orale peut être ajouté

II. Global Initiative for Asthma (GINA)

La GINA a été créée pour sensibiliser les professionnels de santé, les autorités de santé ainsi que la population sur l'asthme afin d'améliorer la prévention et la prise en charge de la maladie.

Chaque année, la GINA produit des rapports, mis à jour, sur la stratégie mondiale de prise en charge de l'asthme.

Afin de minimiser le risque et maîtriser les symptômes de l'asthme, la GINA préconise une prise en charge s'inscrivant dans un cycle continu d'évaluation, d'ajustement du traitement et d'examen de la réponse (55-56) :

- L'évaluation, comprenant la maîtrise des symptômes, des facteurs de risque et des affections concomitantes ;
- La mise en place de traitement(s) (pharmacologiques et non pharmacologiques) afin de prévenir les exacerbations et de maîtriser les symptômes de l'asthme. Un point essentiel de cet item porte sur l'éducation du patient au bon usage des dispositifs d'inhalation et une prise en charge individuelle ;
- La réponse au(x) traitement(s), objectivée par la maîtrise des symptômes, les exacerbations, les effets indésirables des traitements, la fonction respiratoire, sans oublier la satisfaction des patients.

Vers la fin des bronchodilatateurs de courte durée d'action dans les asthmes léger à modéré ?

Le rapport de la GINA 2019 apporte le plus important changement des 30 dernières années. En effet, la recommandation d'utiliser un agoniste bêta2 de courte durée d'action dans l'asthme léger à modéré remonte à une cinquantaine d'années, époque où l'asthme était considéré uniquement comme une pathologie bronchoconstrictrice. Il est communément admis de nos jours que l'asthme est une maladie inflammatoire des voies respiratoires.

De fait, le traitement par BACA seul ne doit plus être la règle car associé à un risque accru d'exacerbations et de détérioration des voies respiratoires. De plus, leur surutilisation est associée à un risque accru d'exacerbations graves, voire mortelle.

Ainsi, la GINA 2019 préconise donc l'utilisation d'un corticostéroïde inhalé à faible dose ou d'un corticostéroïde inhalé à faible dose associé à un bêta-2-mimétique de longue durée d'action dès le premier stade de l'asthme.

III. La stratégie SMART

La stratégie SMART® (Single Maintenance and Reliever Therapy ou Symbicort Maintenance and Reliever Therapy) est une stratégie recommandée par la GINA. Elle consiste à utiliser une association fixe d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-mimétique de longue durée d'action en traitement de fond et en traitement de crise. Cette stratégie repose notamment sur les 2 études de phase III SYGMA 1 et 2 sur une durée de 52 semaines et menées chez plus de 8000 patients, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association budésonide + formotérol en inhalation "à la demande" versus traitement standard dans l'asthme léger. Ainsi :

- Dans SYGMA 1 (versus SABA à la demande), les auteurs ont montré la supériorité sur le contrôle de l'asthme (34,4 versus 31,1%) avec un dispositif de mesure électronique hebdomadaire, et réduction de 64% des exacerbations versus SABA à la demande (0,07 versus 0,20) ;
- Dans SYGMA 2 : non-infériorité démontrée versus budésonide en traitement de fond + SABA à la demande en termes de réduction des exacerbations sévères (0,11 versus 0,12) obtenu avec seulement 25% de la dose de traitement de fond du budésonide ; moindre contrôle sur l'ACQ-5 mais même recours au traitement d'urgence

Au cours de la stratégie SMART, toutes les spécialités contenant des associations fixes corticostéroïde inhalé et bêta-2-mimétique de longue durée d'action ne peuvent être utilisées. Les études portent sur l'usage du formotérol, bêta-2-mimétique de longue durée d'action avec un profil pharmacologique particulier. En effet, les agonistes bêta-2 adrénergiques présentent de grandes différences en termes de structure chimique à l'origine de réponse pharmacologique différente. Ainsi, le formotérol, utilisé dans les études SYGMA, présente un groupement méthoxy au niveau de la chaîne latérale lui conférant une haute affinité pour son récepteur en comparaison au salbutamol. Ceci a pour conséquence une meilleure transduction du signal intracellulaire. Le salmétérol,

agoniste bêta-2 partiel, présente une chaîne latérale beaucoup plus longue que le formotérol, ce qui entraîne un retard à la transduction du signal. De plus, des études expérimentales ont montré que la lipophilie "intermédiaire" du formotérol lui permet à la fois une bonne diffusion à travers les tissus bronchiques et membranes cellulaires garantissant une action longue, et une diffusion rapide à travers les récepteurs bêta-2 adrénergiques lui conférant un délai d'action rapide (Figure 11).

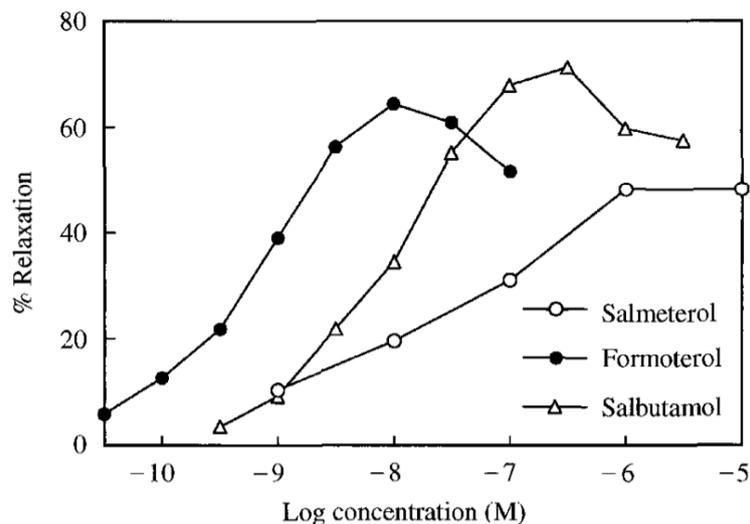


Figure 11 : relation dose - réponse du formotérol, salmétérol et salbutamol observée sur des échantillons de trachée de porc avec atteinte bronchoconstrictrice sévère (57)

Cette stratégie peut notamment être intéressante chez les patients peu observants car elle permet de garantir la prise d'un minimum de cortistéroïde inhalé (58-62). Toutefois, à ce jour, elle ne fait pas l'objet de recommandation de la part des sociétés savantes de pneumologie adulte et pédiatrique.

IV. Les traitements

A. Traitements de crise

1. Bêta-2-mimétiques de courte durée d'action

Les bêta2 agonistes de courte durée d'action sont les principaux bronchodilatateurs inhalés utilisés pour soulager les symptômes de l'asthme. En France, les molécules disponibles sont le salbutamol (VENTOLINE®) et la terbutaline (BRICANYL®).

Ces molécules exercent un effet agoniste des récepteurs bêta-adrénergiques, avec notamment une action sélective sur les récepteurs bêta2 exprimés au niveau bronchique, utérin, vasculaire voire cardiaque. Leurs stimulations entraînent la synthèse d'AMP cyclique, induisant ainsi une cascade de phosphorylation de protéines kinases à l'origine de 3 réponses :

- la diminution des concentrations en calcium cytosolique
- l'inhibition de l'interaction actine-myosine dépendante de l'AMPc
- l'ouverture des canaux calciques voltages dépendants.

L'ensemble de ces réponses va provoquer une hyperpolarisation de la cellule et donc une relaxation des fibres musculaire lisse bronchique.

Il est recommandé, pour ces deux traitements, de ne pas dépasser 8 inhalations par jour afin d'éviter les effets bêta2-stimulants cardiaque et vasculaire. La durée d'action est de 4 à 6 h.

Les principaux effets indésirables sont les céphalées, des tremblements et une tachycardie voire, dans des situations exceptionnelles, un bronchospasme paradoxal (63).

B. Traitements de fond

1. Voie locale

a. Les Corticoïdes

Au total, 5 corticostéroïdes inhalés indiqués dans la prise en charge thérapeutique de l'asthme, sont actuellement disponibles en France :

- Mométasone (ASMANEX TWISTHALER®)

- Béclometasone (BECLOJET[®], BECLOSPIN[®], BECLOSPRAY[®], BECOTIDE[®], BEMEDREX[®], ECOBEC[®], QVAR[®], QVARSPRAY[®], MIFLASONE[®] et génériques)
- Fluticasone (FLIXOTIDE[®], FLIXOTIDE DISKUS[®])
- Budesonide (PULMICORT TURBUHALER[®], MIFLONIL BREEZHALER[®] et génériques)
- Ciclésonide (ALVESCO[®])

Ils peuvent être utilisés seuls ou associés à un bêta-2 agoniste de longue durée d'action.

Les glucocorticoïdes inhalés constituent la pierre angulaire de la prise en charge de l'asthme, avec un bénéfice sur la morbi-mortalité bien démontrée. Lorsque la molécule est administrée, seuls 10 à 40% de la dose inhalée atteint les cellules bronchiques. Le reste est absorbé par déglutition et subit un effet de premier passage hépatique, limitant ainsi considérablement le passage systémique. Toutefois, une faible proportion des corticoïdes inhalés finit par atteindre la circulation systémique, pouvant être à l'origine d'effets indésirables.

Les principaux effets indésirables peuvent être distingués de 2 types :

- les effets locaux : pharyngite, dysphonie, toux, bronchospasme et/ou candidose oropharyngée, d'où l'importance du rinçage de la bouche après inhalation
- les effets systémiques : suppression de l'axe hypothalamo-surrénalien, retard de croissance chez l'enfant, ostéoporose, fracture osseuse, glaucome, cataracte, diabète

A ce titre, le recours aux spécialités contenant du ciclésonide peut contribuer à une meilleure tolérance. En effet, le ciclésonide est administré comme prodrogue, inactive. Le métabolite actif de la molécule présente une faible biodisponibilité systémique, ce qui permet de limiter le risque d'effets indésirables.

Le tableau 1 synthétise les équivalences de doses des principaux corticostéroïdes inhalés actuellement commercialisés en France.

Tableau 1 : Équivalence de dose concernant la dose journalière de corticoïdes inhalés (20)

Tableau 2 Équivalence de dose concernant la dose journalière de corticoïdes inhalés pour les adultes et adolescents de plus de 12 ans. D'après le GINA 2021.

	Dose faible	Dose moyenne	Dose forte
Dipropionate de bécloéthasone	200–500	> 500–1000	> 1000
Dipropionate de bécloéthasone (particules extra-fines)	100–200	> 200–400	> 400
Budésonide	200–400	> 400–800	> 800
Ciclésone	80–160	> 160–320	> 320
Furoate de fluticasone	100		200
Propionate de fluticasone	100–250	> 250–500	> 500
Furoate de mométhasone (poudre sèche)	200–400		> 400

b. Les agonistes béta 2 longue durée d'action

Les agonistes béta-2 adrénergiques de longue durée d'action commercialisés en France sont les suivants :

- Formotérol (ASMELOR NOVOLIZER®, FORADIL®, FORMOAIR® et génériques)
- Salmétérol (SEREVENT®, SEREVENT DISKUS®)
- Indacatérol (ONBREZ BREEZHALER®)
- Olodatérol (STRIVERDI RESPIMAT®)

A ce jour, seuls le formotérol et le salmétérol sont indiqués dans la prise en charge de l'asthme, l'indacatérol et l'olodatérol étant réservés à la BPCO.

Il existe également des associations fixes de corticostéroïdes et d'agoniste béta-2 adrénergique de longue durée d'action indiquées dans l'asthme :

- Salmétérol + fluticasone (SERETIDE®, SERETIDE DISKUS® et génériques)
- Formotérol + budésonide (SYMBICORT TURBUHALER®, SYMBICORT RAPIHALER®, DUORESP SPIROMAX®, GIBITER EASYHALER®)
- Formotérol + bécloéthasone (INNOVAIR®, INNOVAIR NEXTHALER®, FORMODUAL®, FORMODUAL NEXTHALER®)
- Vilantérol + fluticasone (RELVAR ELLIPTA®, REVINTY ELLIPTA®)
- Formotérol + fluticasone (FLUTIFORM®)
- Indacatérol + mométhasone (ATECTURA BREEZHALER®)

Leur mécanisme d'action est similaire à celui des agonistes béta-2 de courte durée d'action.

Le formotérol et le salmétérol ont une durée d'action de 12 heures donc ils sont à prendre deux fois par jour.

Le mécanisme d'action est le même que celui de la terbutaline et du salbutamol soit des bêta-2-mimétique de courte durée d'action, seul la durée de la réponse est différente. La durée d'action plus longue de ces médicaments est attribuée à leur dissolution dans l'environnement lipidique du récepteur entraînant une libération progressive de celui-ci. Le site de fixation sur le récepteur bêta 2 adrénergique rendant la fixation quasiment irréversible pourrait jouer un rôle sur la durée d'action.

La longue durée d'action est attribuée à une dissolution du médicament dans l'environnement lipidique du récepteur et à sa libération progressive, assurant ainsi une stimulation prolongée du récepteur, mais pourrait également être liée à un site de fixation de la molécule de salmétérol rendant sa fixation au récepteur quasi irréversible.

Sur le plan du délai d'apparition de l'action, le salmétérol exerce un effet bronchodilatateur sensiblement plus tardif que les autres β -stimulants. Ainsi, après administration en aérosol de 50 μg de salmétérol ou de 200 μg de salbutamol, les délais d'apparition de l'effet bronchodilatateur sont respectivement de 15 et 5 minutes.

c. Les anticholinergiques

On retrouve 4 molécules anticholinergiques :

- Ipratropium (BRONCHODUAL®)
- Tiotropium (SPIRIVA HANDIHALER®, SPIRIVA RESPIMAT® et générique)
- Umeclidinium (INCRUSE ELLIPTA®)
- Glycopyrronium (SEEBRI BREEZHALER®)

L'ipratropium est un anticholinergique à prendre en cas de crise en complément d'un bêta 2 mimétique de courte durée d'action. Le tiotropium, l'umeclidinium et le glycopyrronium sont des anticholinergiques d'action courte, ils sont donc à prendre une fois par jour. A ce jour, seul le tiotropium est indiqué dans la prise en charge de l'asthme.

Ce sont des antagonistes spécifiques des récepteurs muscariniques, leur fixation sur le récepteur entraînant l'inhibition des effets bronchoconstricteurs de l'acétylcholine.

De plus, les anticholinergiques vont prévenir l'augmentation du calcium intracellulaire provoquée par l'interaction entre acétylcholine et le récepteur muscarinique qui est responsable d'une bronchoconstriction.

Les principaux effets indésirables de ces médicaments sont la sécheresse buccale, les vertiges, les céphalées et l'insomnie.

2. Voie générale

a. Anti-leucotriènes

La seule molécule anti-leucotriènes actuellement commercialisée est le montélukast (SINGULAIR® et génériques).

Elle est indiquée en association dans l'asthme insuffisamment contrôlé par corticothérapie inhalée et d'un bêta2 mimétique de courte durée d'action. Elle est aussi indiquée en prévention de l'asthme d'effort.

Le montélukast va se lier sélectivement aux récepteurs CysLT1, inhibant ainsi la bronchoconstriction et provoquant une bronchodilatation dans les deux heures après la prise. Parallèlement, il va diminuer le taux de d'éosinophiles dans le sang.

Les principaux effets indésirables du montélukast sont des infections des voies aériennes supérieures, des insomnies, des rêves anormaux, nausées, vomissements, diarrhées, une augmentation des transaminases, des rashs cutanés et une pyrexie.

b. La théophylline

Bien que de moins en moins utilisée, la théophylline est un traitement de l'asthme. Elle a une action myorelaxante sur les muscles lisses, entraînant ainsi une bronchodilatation. Son action n'est pas limitée aux voies pulmonaires car elle agit aussi sur les muscles lisses des voies urinaires et cardiaque.

c. Les biothérapies

Les biothérapies sont des thérapeutiques basées sur l'utilisation de molécules conçues à partir d'un organisme vivant ou de ses produits. Trois biothérapies sont disponibles pour la prise en charge de l'asthme :

- Anti-IgE (omalizumab ; XOLAIR®)
- Anti-IL5 (mépilizumab ; NUCALA®) et anti-ILR récepteurs (benralizumab ; FANSERA®)
- Anti-IL4R (dupilumab ; DUPIXENT®)

Les biothérapies sont indiquées en cas d'asthme sévère :

- lorsque le patient est traité par une association corticoïde inhalé à forte dose et un béta 2 mimétique de longue durée d'action l'année précédente
- par corticothérapie systémique pendant au moins 6 mois.

Les biothérapies sont toujours utilisées en traitement additionnel.

L'asthme étant une maladie très hétérogène, toutes les biothérapies ne fonctionnent pas. Il faut identifier les asthmatiques dont l'inflammation est à prédominance éosinophilique pour mettre en place un traitement ciblé. Pour cela il faut phénotyper l'asthme afin d'obtenir l'ensemble des caractéristiques biologiques, fonctionnelles et cliniques de l'asthme.

Enfin le choix de la biothérapie se fera en fonction de l'endotype, c'est-à-dire du profil inflammatoire de l'asthme responsable de l'inflammation bronchique.

Pour chaque biothérapie, on utilise un biomarqueur qui est le reflet du profil inflammatoire, c'est une mesure permettant de poser l'indication et le choix d'une biothérapie.

Le suivi d'un patient asthmatique recevant une biothérapie repose sur 3 piliers :

- les symptômes avec la réalisation de score type ATC ou ACQ
- les exacerbations en notifiant le nombre cumulé d'exacerbation, la moyenne annuelle, le temps avant la première exacerbation.

- l'épargne cortisonique observée par la réduction des doses de corticoïdes et la dose minimale de corticoïde atteinte.

Anti-IgE

L'omalizumab est un anti-IgE, un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 kappa. L'omalizumab va bloquer les immunoglobulines E produites au cours de la réaction inflammatoire en se fixant sur les immunoglobulines E et ainsi empêcher leur fixation sur les récepteurs FC ϵ R1 présents à la surface des basophiles et des mastocytes. Il y a donc une diminution du taux d'immunoglobuline E circulant pouvant déclencher la cascade de réaction allergique. De plus, il en résulte un rétrocontrôle à l'origine de la diminution des récepteurs FC ϵ R1.

Le biomarqueur est la sensibilisation à un pneumallergène.

L'omalizumab est indiqué dans l'asthme sévère allergique avec un test cutané positif ou après la mise en évidence d'une immunoglobuline E spécifique. Pour utiliser l'omalizumab, il faut que le patient présente une réduction du VEMS inférieure à 80%, des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes ou des exacerbations sévères et multiples.

L'omalizumab se présente sous forme de seringue pré-remplie, destinée à une administration par voie sous-cutanée. La posologie et la fréquence d'administration dépendent des immunoglobulines E totales initiales.

Les principaux effets indésirables sont la réaction au point d'injection, les maux de tête, la fièvre et les douleurs abdominales.

L'omalizumab n'a pas fait preuve d'efficacité dans l'asthme sévère non allergique.

Anti-IL5

Les anti-interleukines 5 regroupent 2 molécules :

- mépolizumab qui est un anticorps humanisé de type IgG1 kappa
- benralizumab qui est un anticorps humanisé de type IgG1 kappa

L'interleukine 5 joue un rôle important dans la maturation, l'activation, le recrutement et la durée de vie des éosinophiles.

Le mepolizumab est un antagoniste direct de l'interleukine 5. Il bloque la liaison entre l'interleukine 5 et son complexe récepteur exprimé à la surface des éosinophiles entraînant la diminution de la production et de la durée de vie des éosinophiles par inhibition de la voie de signalisation de l'interleukine 5.

Le benralizumab est un antagoniste du récepteur à l'interleukine 5. Il se lie à la sous-unité alpha du récepteur de l'interleukine 5, ce récepteur étant spécifiquement exprimé à la surface des éosinophiles et des basophiles. De plus, le fragment Fc du benralizumab a une forte affinité pour les récepteurs Fc γ R111 présent à la surface des cellules immunitaire effectrice. Cela provoque l'apoptose des éosinophiles et des basophiles par cytotoxicité cellulaire.

Les biomarqueurs utilisés pour la manipulation de ces biothérapies sont les éosinophiles bronchiques que l'on peut mesurer dans les expectorations mais dont la réalisation est difficile. En pratique, le taux d'éosinophilie sanguine, qui est en corrélation avec l'éosinophilie bronchique, est utilisé par les pneumologues.

Ainsi, les anti-IL5 sont indiqués dans l'asthme sévère avec un phénotype éosinophilique.

Le mepolizumab et le benralizumab se présentent sous formes de solution injectable pour seringue préremplie et en stylo prérempli. Le mépolizumab est également disponible sous forme de poudre pour solution injectable. Dans tous les cas, leur administration se fait par voie sous-cutanée, à raison :

- d'une injection toutes les 4 semaines pour le mépolizumab
- d'une injection toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses puis une fois toutes les 8 semaines pour la suite pour le benralizumab.

Ces traitements sont soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle. Depuis octobre 2021, le benralizumab peut désormais être initié et renouvelé par les allergologues en plus des pneumologues.

Anti-IL4R

Le dupilumab est un anti-IL4R qui a été approuvé par la HAS en décembre 2019 dans la prise en charge de l'asthme sévère associé à une inflammation de type T2, caractérisée par une éosinophilie sanguine élevée et/ou une fraction de FeNO élevée. Le dupilumab possède déjà une autorisation de mise sur le marché dans la dermatite atopique modérée à sévère.

Il s'agit d'un antagoniste de la voie des interleukines 4 et 13 qui jouent un rôle majeur dans les pathologies inflammatoire de type 2. Le dupilumab va inhiber la signalisation de l'IL-4 via le récepteur de type I et la signalisation de l'IL-13 via le récepteur de type II.

Le dupilumab se présente sous formes de stylo et seringue préremplis, avec une administration reposant sur 2 injections initiales, suivies d'une injection sous-cutanée toutes les 2 semaines.

Tezepelumab

Le Tezepelumab est un anticorps monoclonal humain spécifique de la lymphopoïétine stromale thymique de la cytokine dérivée des cellules épithéliales (TSLP).

Le Tezepelumab est en étude phase II sur 584 patients (NEJM) : 4 groupes randomisés en placebo ou doses faible, moyenne et élevée de tezepelumab.

V. Cas particulier de la femme enceinte

Le Centre de Référence sur les Agents Tératogène (CRAT) a été créé en 1975, c'est une structure rattachée au pôle de périnatalité de l'hôpital Armand Trousseau appartenant au groupe des hôpitaux de Paris.

Le CRAT répertorie :

- les agents tératogènes ou foetotoxique au cours de la grossesse
- les risques de certains agents au cours de l'allaitement
- les agents ayant des répercussions en cas d'exposition paternelle sur des grossesses à venir
- les risques sur la fertilité féminine et masculine

Le résumé des caractéristiques produit (RCP) est un document destiné aux professionnels de santé. Il est fixé par l'EMA, la FDA et l'ANSM en France lors de l'autorisation de mise sur le marché. Le dossier d'autorisation de mise sur le marché étant réalisé au préalable par le laboratoire, celui-ci réalise rarement des études foetotoxique et tératogène chez l'homme ce qui entraîne parfois un manque d'information dans la rubrique grossesse et allaitement de la RCP.

On trouve entre le CRAT et les RCP de nombreuses différences sur l'utilisation de certains médicaments

Tableau 2 : Comparaison sur l'utilisation d'un médicament pendant la grossesse entre le CRAT et le RCP

Classe médicamenteuse	Molécule	RCP	CRAT
Béta2 agoniste de courte durée d'action	Salbutamol	✓	✓
	Terbutaline	✓	✓
Corticostéroïde inhalé	Mométasone	△	✓
	Béclométasone	✓	✓
	Fluticasone	✓	✓
	Budésonide	✓	✓
	Ciclésonide	△	✓
Béta2 agoniste de longue durée d'action	Formotérol	△	✓
	Salmétérol	△	✓
	Indacatérol	△	Non renseigné
	Olocaterol	△	Non renseigné
Anticholinergique	Ipratropium	△	✓
	Tiotropium	△	△
	Umeclidinium	△	Non renseigné
	Glycopyrronium	△	Non renseigné
Théophylline	Théophylline	Déconseillé en fin de grossesse (tachycardie : hyperexcitabilité chez le nouveau-né)	Déconseillé en fin de grossesse (tachycardie : hyperexcitabilité chez le nouveau-né)
Biothérapie*	Omalizumab	✓	✓
	Benralizumab	△	Non renseigné
	Mépolizumab	△	Non renseigné
	Dupilumab	△	Non renseigné
Sevrage tabagique	Substituts nicotiques	✓	✓
	Bupropion	△	△
	Varénicline	△	△

Légende :

✓ Pas de risque / Données nombreuses et rassurantes

△ Peu ou pas de données / Pas de risque chez les animaux

*** Données issues du rapport de pharmacovigilance, CRPV LILLE (octobre 2020)**

Omalizumab :

En clinique, les données restent limitées mais sont cependant nombreuses en comparaison aux autres biothérapies. Une étude prospective a comparé les issues de grossesse de femmes ayant reçu au moins 1 injection d'omalizumab dans les 8 semaines précédant la conception et/ou pendant la grossesse à celles de femmes présentant un asthme modéré à sévère et non traitées par omalizumab. En tout, il y a eu 191 grossesses exposées dont 188 au moins au cours du 1^{er} trimestre. Le taux de malformations congénitales du groupe exposé ne différait pas de celui du groupe non exposé. Les malformations majeures observées chez les femmes exposées étaient un cas de mastocytose cutanée, un foramen ovale perméable, un reflux urtéro-vésical, une malformation artériovoineuse, une dilatation rénale bilatérale et 2 hypospadias. Les autres critères de l'étude (prématurité, petit bébé pour l'âge gestationnel et faible poids de naissance) étaient identiques à ceux de femmes asthmatiques non traitées. Depuis, 20 autres grossesses exposées à l'omalizumab ont été rapportées dans la littérature médicale et n'ont pas mis en évidence d'effet délétère du traitement pendant la grossesse.

Par ailleurs, Wang *et al.* précisent que, compte-tenu de risques possibles d'anaphylaxie, ce traitement ne doit pas être instauré pendant la grossesse. En revanche, s'il a été instauré avant la conception, il peut être poursuivi.

La Base de Pharmacovigilance spécifique à la grossesse comporte 6 cas d'exposition in utero à l'omalizumab et d'issue connue :

- 4 cas au cours du 1^{er} trimestre
- 2 cas au cours des 2 1^{er} trimestres
- 1 cas pendant la totalité de la grossesse.

Aucun effet délétère n'a été rapporté chez les bébés.

En pratique, il est recommandé de ne pas interrompre le traitement par omalizumab en cas de grossesse, ni de retarder sa mise en place si l'état de la patiente le nécessite, même en cas de désir de grossesse ou de grossesse en cours. (64)

Benralizumab :

En clinique, il n'existe à ce jour aucun élément à propos de la prise de benralizumab pendant la grossesse.

La Base de Pharmacovigilance spécifique à la grossesse ne comporte pas non plus de cas d'exposition in utero au benralizumab.

En octobre 2019, le laboratoire commercialisant cette molécule a rapporté avoir connaissance de 18 grossesses sous benralizumab ayant débuté pendant les essais cliniques, 9 grossesses avaient une évolution normale, il y a eu 3 fausses couches spontanées, 3 interruptions volontaires de grossesse, une grossesse perdue de vue, un bébé ayant présenté une hydronéphrose prénatale et un bébé avec des anomalies cytogénétiques sans autre précision.

Mépolizumab :

En clinique, il n'existe à ce jour aucun élément à propos de la prise de mépolizumab pendant la grossesse.

La Base de Pharmacovigilance spécifique à la grossesse ne comporte pas non plus de cas d'exposition in utero au mépolizumab.

Dupilumab :

En clinique, aucune étude sur son utilisation chez la femme enceinte n'a été retrouvée.

En pratique, il est recommandé de ne pas commencer le benralizumab, mépolizumab et dupilumab en cas de grossesse et de discuter collégalement de la poursuite ou non de ces traitements au cours de la grossesse.

Partie III :

Étude : État des lieux des connaissances et pratiques de l'équipe officinale dans la prise en charge globale du patient asthmatique

En 2014, la convention pharmaceutique a fixé les modalités de mise en œuvre du dispositif d'accompagnement par le pharmacien d'officine des patients asthmatiques. L'avenant n°11 à la convention pharmaceutique (décembre 2017) permettait la simplification et la revalorisation des entretiens pharmaceutiques.

Les entretiens pharmaceutiques s'adressent ainsi :

- à des patients âgés de plus 18 ans
- ayant une prescription de corticostéroïde inhalé
- avec une durée de traitement prévisible supérieure ou égale à 6 mois.

Au cours de la 1^o année, le pharmacien met en place un entretien d'évaluation et, au minimum, 2 entretiens thématiques, permettant une rémunération de la part de la CPAM à hauteur de 50 euros / patient. A l'issue de cette 1^o année, 2 entretiens thématiques dont le suivi de l'observance doivent être réalisés, moyennant une rémunération de 30 euros.

N°	Année	Titre	Objectif	Méthodologie	Principaux résultats
1	2013	Rôle du pharmacien dans la prise en charge de l'asthme : Enquête en officine auprès de 40 patients asthmatiques	- Rôle du pharmacien dans le suivi de la pathologie asthmatiques -Attentes du patient asthmatique	Enquête transversale monocentrique conduite dans une officine de quartier auprès d'un échantillon aléatoire suite à un recrutement consécutif de 40 patients asthmatiques	-Le pharmacien aide à la compréhension de la maladie asthmatique dans 50 % des cas - Pour 67,5% des patients le pharmacien est impliqué dans l'apprentissage de l'utilisation des dispositifs inhalé - 32% des patients serait favorable à un entretien sur l'asthme régulier
2	2008	Prise en charge de l'asthme à l'officine : enquête auprès de 120 pharmacies du Bas-Rhin	Évaluation des connaissances du pharmacien dans l'asthme	120 pharmaciens ont été sélectionné au hasard pour répondre à un questionnaire standardisé	-26,4% des pharmaciens connaissaient l'ensemble des critères de gravité d'une crise d'asthme -16,3% des pharmaciens ont réalisé correctement toutes les étapes lors de l'utilisation d'un spray-doseur

3	2016	Intérêts et bénéfices de la mise en place de l'éducation thérapeutique Dans le contrôle de l'asthme chez l'enfant Expérience du CH de DREUX	Évaluation de l'intérêt de l'entretien sur l'asthme	Étude observationnel, mono centrique sur 72 patients	Après la réalisation d'entretien pharmaceutique : -Amélioration des symptômes diurnes dans 37,5% des cas -48,6% utilisés moins de VENTOLINE® - une amélioration du score de l'asthme dans 61%
---	------	--	---	--	--

(65-67)

I. METHODE

L'objectif de ce travail est de réaliser, au travers d'une cartographie, l'état des lieux des connaissances et des pratiques des pharmaciens officinaux dans la prise en charge globale des patients asthmatiques adultes.

Typologie de l'étude

Il s'agit d'une étude transversale, descriptive et multicentrique, conduite auprès d'un échantillon aléatoire d'officines localisées dans les départements du Nord et du Pas-de-Calais, entre juin 2019 et mars 2020.

Recueil des données

L'étude a été réalisée au travers d'un questionnaire remis à l'intention de l'ensemble des équipes officinales (pharmaciens, préparateurs en pharmacie et/ou étudiants en pharmacie) (Annexe 1).

Le questionnaire comporte six parties :

<u>Partie 1 :</u> Caractéristiques générales de l'équipe pharmaceutique	Partie permettant de connaître : <ul style="list-style-type: none">- les caractéristiques de l'officine : lieu, taille, nombre d'employés- les fonctions des personnes ayant répondu au questionnaire
<u>Partie 2 :</u> Entretiens pharmaceutiques	Partie permettant d'objectiver la réalisation ou non d'entretien(s) pharmaceutique(s), en particulier ceux relatifs à l'asthme
<u>Partie 3 :</u> Dépistage	Partie ayant pour objectif de connaître l'implication de l'équipe pharmaceutique dans le dépistage de l'asthme
<u>Partie 4 :</u>	Partie inspirée du questionnaire de Casset <i>et al.</i> (2014).

Comportement général face à la maladie asthmatique	Objectif : évaluer les connaissances et comportement de l'équipe pharmaceutique face à la maladie asthmatique
<u>Partie 5 :</u> Asthme et prise en charge thérapeutique	Partie permettant d'évaluer les connaissances de l'équipe pharmaceutique face aux nouvelles recommandations et thérapeutiques antiasthmatiques
<u>Partie 6 :</u> Asthme et grossesse	Partie dédiée à l'évaluation des connaissances de l'équipe pharmaceutique dans la prise en charge de l'asthme au cours de la grossesse

Les questionnaires étaient remis à l'équipe pharmaceutique pour être complétés et récupérés immédiatement.

Statistiques

Tous les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart type, sauf si précisé autrement.

II. RESULTATS

CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION DE L'ETUDE

Au total, 104 questionnaires ont été remis au cours de la période de l'étude auprès de 64 officines réparties dans les départements du Nord et Pas-de-Calais. Le taux de réponse était de 86,5%.

Parmi les motifs de non-réponse au questionnaire (14 officines, soit 13,5% des questionnaires), le manque de temps et le refus concernaient 64,3% et 37,7% des cas, respectivement.

La figure 7 ci-après représente la répartition géographique des officines ayant acceptées de répondre aux questionnaires. Elles se situent :

- dans la métropole Lilloise ;
- sur la côte, de Dunkerque au Touquet ;
- dans le Douaisis ;
- dans le Cambrasis ;
- dans le Bassin Minier ;
- et dans l'Audomarois.

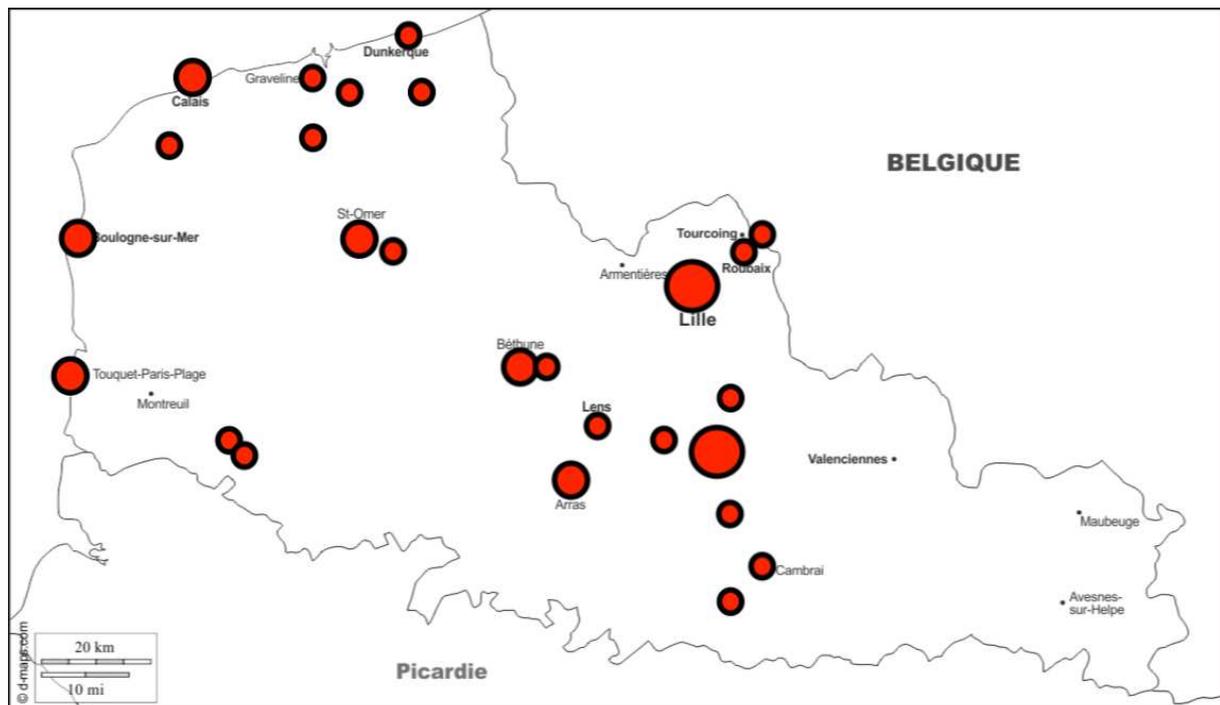


Figure 12 : Répartition géographique dans les départements du Nord et du Pas-de-Calais des officines ayant répondu participé à l'étude

Le tableau 3 représente les caractéristiques démographiques des participants de l'étude. Près de 85% des participants étaient pharmaciens et étudiants en pharmacie. L'âge moyen était de $38,3 \pm 12,1$ ans. La majorité était représentée par des femmes.

Tableau 3 : Caractéristiques des participants de l'étude.

Profession	N (%)	Age (en années)	Sexe ratio H/F	Année diplôme*
Pharmaciens	70 (77,8)	$40,0 \pm 12,0$	0,52	2007 (1980 ; 2020)
<i>Titulaire</i>	37 (41,1)	$44,5 \pm 11,1$	1,31	2000 (1980 ; 2014)
<i>Adjoint</i>	33 (36,7)	$35,8 \pm 11,3^{**}$	0,27	2012 (1981 ; 2020) ^{***}
Préparateurs en pharmacie	14 (15,6)	$35,8 \pm 11,6$	0,17	2007 (1983 ; 2019) ^{***}
Etudiants en pharmacie	6 (6,7)	$24,5 \pm 1,6$	0,50	2020 (2019 ; 2020) ^{***}

* Résultats exprimés en médiane (min ; max)

** Résultats obtenus à partir de N = 31 pharmaciens adjoints

*** L'année d'obtention du diplôme n'était pas communiquée pour un questionnaire dans chaque catégorie professionnelle. A noter qu'un étudiant a indiqué que son diplôme était en cours d'obtention.

Au total, 57 officines interrogées étaient localisées sur une zone urbaine (cf. > 2000 habitants). Leur typologie est représentée dans le tableau 4.

Les pharmacies présentes en ruralité et en centre commercial représentaient 9,4% et 1,6% de la cohorte de l'étude, respectivement.

Tableau 4 : Typologie des répondants au questionnaire

Nombre (%)	Nombre titulaire(s) (%)	Nombre adjoint(s)	Nombre préparateur(s)	Nombre de patients / jour Médiane (min ; max)
57	1 : 46 (80,7) 2 : 11 (19,3)	0 : 5 (8,8) 1 : 31 (54,4) 2 : 16 (28,1)	0 : 3 1 : 5 2 : 16 ≥ 3 : 33	165 (70 ; 1500)

REALISATION DES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES

Au total, plus de la moitié des personnes ayant répondu au questionnaire ont déclaré ne pas réaliser d'entretien(s) pharmaceutique(s) (51/90, soit 56,7%), ce qui représentent 34 officines (soit 68,0% des officines).

Le graphique 13 représente la répartition des entretiens pharmaceutiques réalisés.

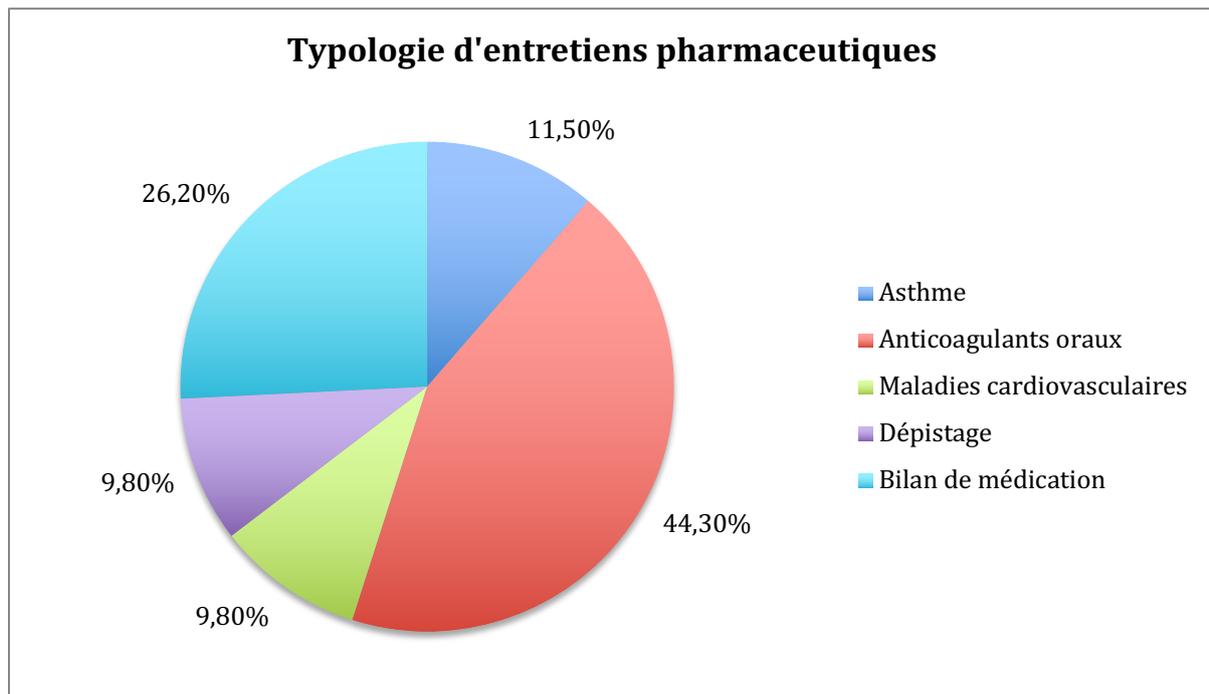


Figure 13 : Typologie d'entretiens pharmaceutiques

Huit personnes travaillant dans 7 officines ont répondu mener des entretiens pharmaceutiques dédiés à l'asthme. Le déroulé des entretiens se déroule de la façon suivante :

- Compréhension de la maladie asthmatique dans 75% des cas
- Compréhension du (des) médicament(s) antiasthmatique(s) systématiquement abordée (100,0%) ;
- Utilisation du (des) dispositif(s) d'inhalation (87,5%) avec, dans la majorité des cas, utilisation de démonstrateur(s) auprès du patient (85,7%) ;
- Reconnaissance des signes (50,0%) ;
- Reconnaissance des facteurs déclenchants (87,5%) ;
- Adaptation du traitement antiasthmatique (37,5%).

La moitié des participants souhaiterait avoir à disposition des démonstrateurs dans leur officine.

Tous les participants effectuant des entretiens dédiés à l'asthme ont indiqué définir les modalités de prise des traitements de fond et de crise auprès de leurs patients.

Concernant l'usage des applications connectées, elle n'intéresse que la moitié des participants.

Parmi les motifs de non réalisation des entretiens pharmaceutiques dédiés à l'asthme, le manque de temps en est le principal critère (90,9%), suivi de la rémunération peu attractive de l'acte, le manque de formation, puis le manque de ressources humaines et d'autres motifs, dans 30,9%, 23,6%, 16,4% et 14,5% des cas, respectivement.

Les autres motifs de non réalisation des entretiens pharmaceutiques sont, pour 6 répondants sur 15, le manque d'intérêt du patient à la leur réalisation. De même, les conseils prodigués au comptoir suffisants selon les patients (3/15) et la reprise récente d'une pharmacie d'officine (3/15) constituent un motif de non réalisation des entretiens. Les locaux inadaptés à la mise en place des entretiens pharmaceutiques sont relatés pour 2 et 1 a privilégié les entretiens pharmaceutiques dédié au bon usage des AVK au détriments de celui de l'asthme.

La figure 14 en détaille la répartition des motifs de non réalisation des entretiens

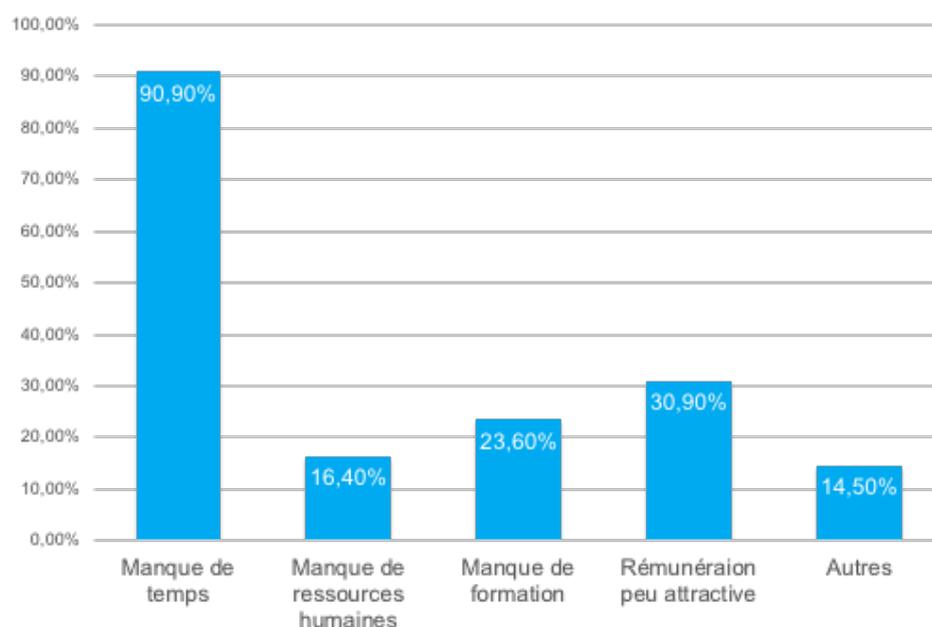


Figure 14 : Motifs de non réalisation des entretiens pharmaceutiques

La mise en place des entretiens dédiés à l'asthme est envisagée pour moins de la moitié des participants (49,1% des cas).

Les participants de l'étude ont exprimé leur niveau de connaissance sur le thème de l'asthme. Sur une échelle de 0 à 10 (10 étant une connaissance considérée comme parfaite), le niveau moyen se situe à $6,8 \pm 1,0$ (Tableau 5).

Tableau 5 : Niveau de connaissance des participants

Statut des participants	Niveau de connaissance
Pharmaciens	$6,9 \pm 0,9^*$
Préparateurs en pharmacie	$6,6 \pm 1,3$
Etudiants en pharmacie	$7,3 \pm 1,0$

* Absence de réponse pour N = 4 pharmaciens

INTERVENTIONS DANS LES STRATEGIES DE DEPISTAGE

Au total, 79 personnes (soit 88,8%) ont répondu que l'équipe pharmaceutique a toute sa place dans les stratégies de détection précoce des pathologies respiratoires, en particulier pour l'asthme et la BPCO (graphique 15).

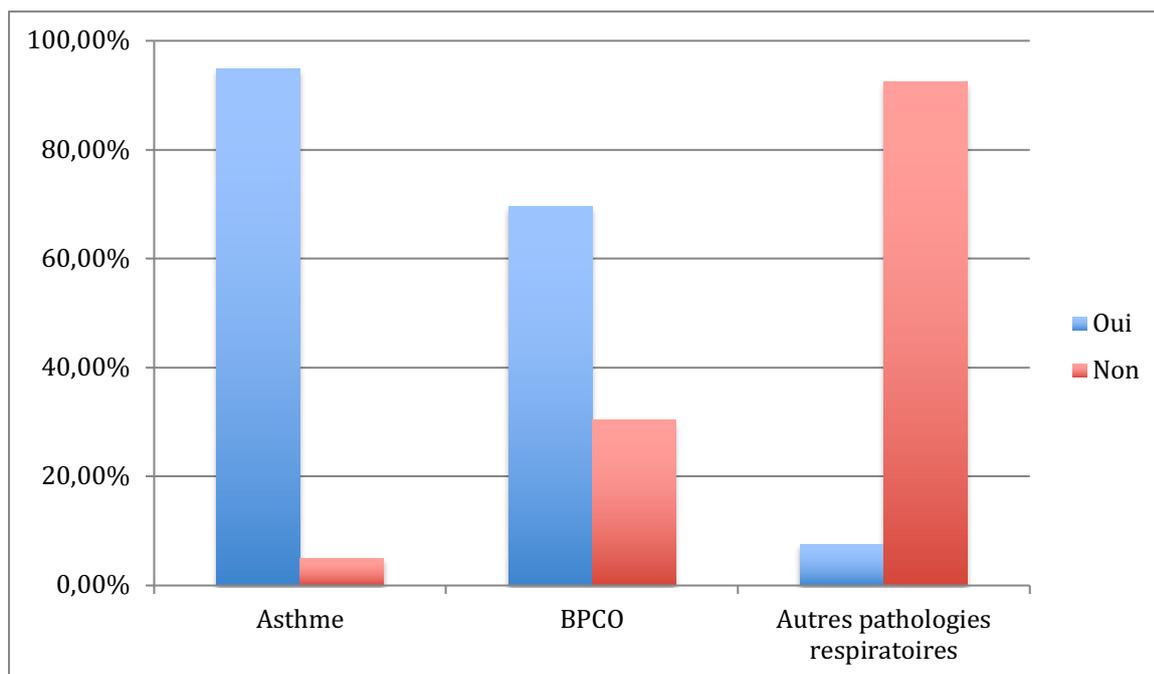


Figure 15 : Intervention dans les stratégies de dépistage en officine

Au total, 19 personnes d'officines différentes ont répondu avoir participé avoir déjà participé à une campagne de mesure du souffle en officine, soit 23,8% des personnes interrogées.. Ces actions concernaient des pharmaciens et préparateurs en pharmacie dans 94,7% et 5,3% des cas, respectivement.

Parmi les personnes ayant répondu au questionnaire, près de 80% d'entre elles (71/90) pensent que l'équipe pharmaceutique a toute sa place dans la réalisation d'une mesure du souffle (par spirométrie), sous réserve d'une formation. A ce titre, 73,3% des répondants souhaiteraient pouvoir participer aux campagnes de mesure du souffle.

COMPORTEMENTS GENERALS DE L'EQUIPE PHARMACEUTIQUE FACE A LA MALADIE ASTHMATIQUE

Le questionnaire visait à déterminer les conduites adoptées par l'équipe pharmaceutique lors de la prise en charge des patients asthmatiques au comptoir (N = 90).

Évaluation de l'automédication

La majorité des participants évoquent le sujet de l'automédication avec leurs patients asthmatiques, notamment sur la consommation excessive de β 2-agonistes de courte durée d'action (72,2% ; 65/90), d'huile(s) essentielle(s) (61,1% ; 55/90) et d'antitussif(s) (81,1% ; 73/90) (Figure 16).

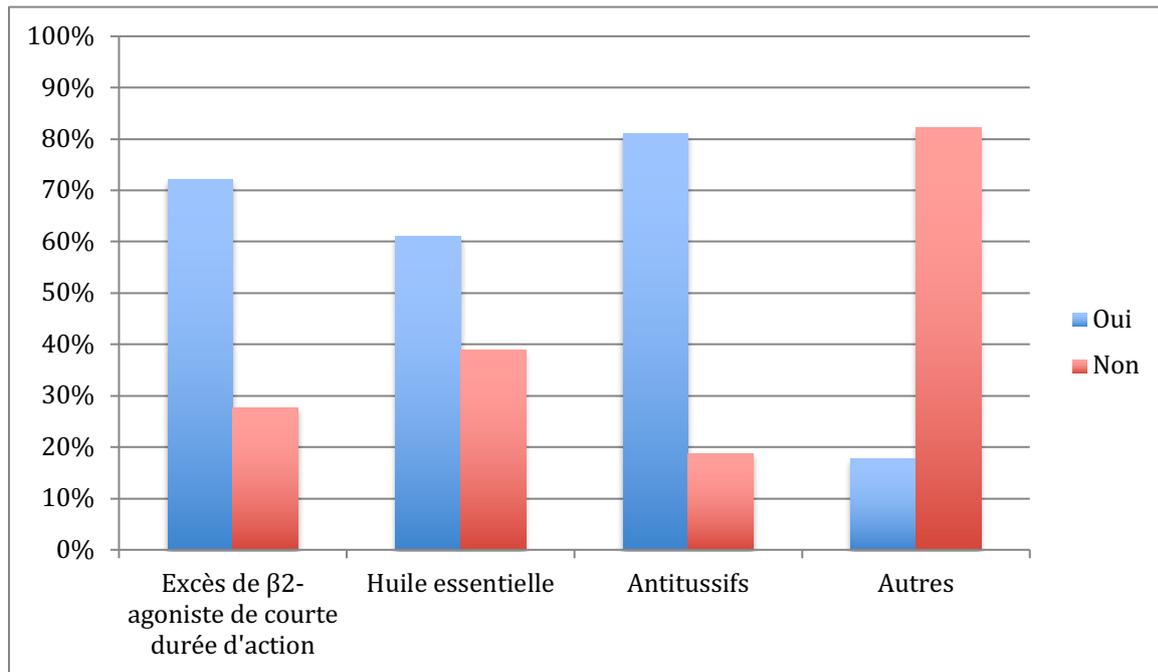


Figure 16 : Évaluation de l'automédication au comptoir

Lors d'une dispensation d'antitussif, plus de 95% des personnes interrogées (86/90) interviennent auprès du patient (Figure 16), soit :

- en les interrogeant sur leur toux et/ou leur(s) traitement(s) antiasthmatique(s)
- en leur conseillant une consultation auprès de leur médecin traitant et/ou pneumologue.

Parmi les autres automédications utilisées par le patient figurent notamment le recours aux AINS et les traitements complexes les traitements complexes pouvant contenir des huiles essentielles (décongestionnant nasal, VICKS VAPORUB®).

Conseils pour un asthme d'origine allergique

Les résultats figurent sur le graphique 17.

Les conseils portant sur les aérations des différentes pièces du logement et les mesures de prévention de tabagisme sont les plus évoquées avec les patients asthmatiques (> 80% des cas). L'exposition aux moisissures est abordée dans 60% des cas (54/90).

Les conseils relatifs à l'air conditionné ne sont que très rarement abordés avec le patient (< 20% des cas).

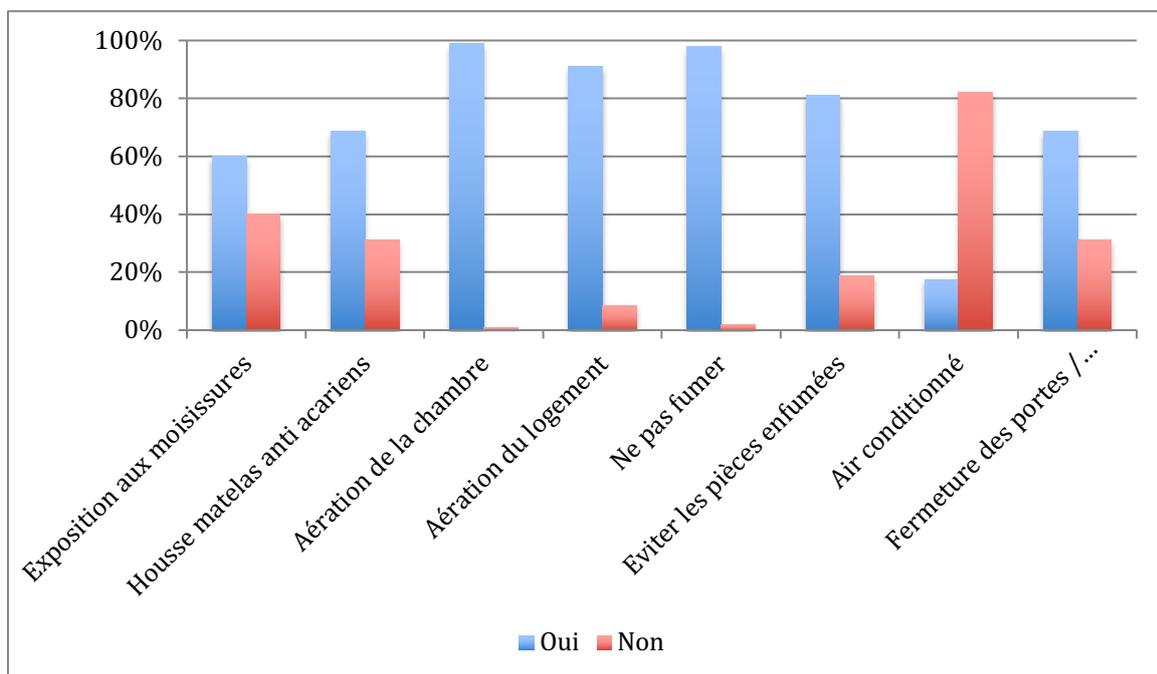


Figure 17 : Les conseils prodigués lors d'un asthme d'origine allergique

Évaluation du contrôle de l'asthme

Les résultats du questionnaire montrent que l'utilisation des questionnaires ACT et ACQ, permettant d'apprécier le niveau du contrôle de l'asthme, ne sont quasiment pas utilisés. Seuls 2 pharmaciens (soit 2,2% des personnes interrogées) utilisaient le questionnaire ACT dans leur pratique officinale.

Seuls 47,8% des répondants ont indiqué vérifier, lors de la venue de leur patient asthmatique, la bonne tolérance des traitements antiasthmatiques (N = 43/90), en particulier des traitements inhalés (dysphonie, palpitations, etc.).

La bonne tolérance des traitements antiasthmatiques est évaluée par la moitié des pharmaciens ayant répondu (35/70). Les préparateurs et les étudiants en pharmacie ont répondu positivement dans 42,9% et 33,3% des cas, respectivement.

La vaccination annuelle contre le virus de la grippe est recommandée par les équipes officinales dans 93,3% des cas.

La vaccination antigrippale est conseillée par la majorité des pharmaciens (68/70), préparateurs (12/14) et étudiants (4/6).

ASTHME ET PRISES EN CHARGE THERAPEUTIQUES

Recommandations sur la prise en charge de l'asthme

Au total, 10% des personnes interrogées (8 pharmaciens, 1 préparateur) ont déclaré être aux faits des actualités concernant la prise en charge de l'asthme, notamment les préconisations émises par le GINA.

Concernant les stratégies d'auto-adaptation SMART[®], 6 personnes (5 pharmaciens, 1 préparateur) en connaissaient le principe et étaient capables de décrire cette stratégie en quelques mots :

- "Au lieu d'avoir du SYMBICORT[®] en traitement de fond et du salbutamol en traitement de crise, le SYMBICORT[®] est utilisé à la fois en traitement de fond et en traitement de crise" ;
- "C'est un traitement unique qui est utilisé en traitement chronique et en traitement de la crise" ;
- "C'est l'association de bêta-2 longue durée d'action et de corticoïdes utilisé en première intention dans le traitement de fond et de crise de l'asthme" ;
- "Utilisation du SYMBICORT[®] en traitement de fond et de crise" ;
- "Traitement de fond et traitement aigu de l'asthme, grâce à un seul et même médicament, le SYMBICORT[®] (association de corticoïdes et de bronchodilatateur de longue durée)"

- "Traitement unique qui est utilisé dans le traitement de fond et le traitement de crise"

Biothérapies dans l'asthme sévère

Au total, 63,3% des personnes interrogées ont été amenées à dispenser, au moins une fois, une biothérapie pour prise en charge d'un asthme.

L'omalizumab représente la majorité des biothérapies dispensées (72,0%), suivie du mépolizumab, dupilumab et benralizumab dans 13,3%, 9,3% et 5,3% des cas, respectivement.

La moitié des intervenants ont pu décrire dans quel(s) contexte(s) la(les) biothérapie(s) ont été prescrites chez leur patient. La majorité était des pharmaciens (36/45), suivie de quelques préparateurs (5/45) et étudiants en pharmacie (4/45).

La grande majorité (31/45 soit 24 pharmaciens, 4 préparateurs et 3 étudiants) décrivent le contexte de prescription des biothérapies comme un traitement mis en place lors d'un asthme sévère non contrôlé par les différents traitements de fond, les biothérapies étant utilisées en dernière intention après échec des autres thérapies antiasthmatiques.

Pour 13 répondants (12 pharmaciens et 1 préparateur), les biothérapies sont prescrites dans le cas d'un asthme fortement inflammatoire et/ou allergique non contrôlé.

Enfin, pour un pharmacien, ce traitement par biothérapie est mis en place lorsque le bilan biologique objective une hyperéosinophilie associée à un échec des autres traitements.

Les conseils prodigués par les intervenants sont variés.

Dans le questionnaire, 62 conseils différents ont été donnés.

Les principaux conseils prodigués portent sur la conservation (11/62) de la biothérapie, notamment avec la chaîne du froid lorsque celle-ci est thermolabile, ainsi que les effets indésirables (11/62) principalement la réaction au point d'injection (9/62) impliquant la rotation des sites d'injection (5/62).

L'observance (6/62) est préconisée avec notamment le respect des doses prescrites (3/62).

Une attention particulière est donnée aux patients si celui-ci présente de la fièvre au moment de l'utilisation de sa biothérapie (6/62).

L'élimination des biothérapies par le DASRI (5/62) est abordée.

Enfin les règles hygiéno-diététiques (3/62) sont expliquées aux patients ainsi qu'un rappel des facteurs à risques d'exacerbation de l'asthme (1/62).

Des conseils tels que l'utilisation d'un carnet pour les jours d'injection (1/62) et de s'assurer que les vaccinations à jour (1/62) sont aussi abordés.

La totalité des équipes officinales ont jugé qu'une formation relative aux biothérapies indiquées dans l'asthme est utile.

ASTHME ET GROSSESSE

Une minorité de répondant, soit 10,5% (11/104 soit 8 pharmaciens, 2 préparateurs et 1 étudiant) est confrontée à une modification de la prise en charge thérapeutique de l'asthme lors de la grossesse.

Les graphiques ci-dessous présentent l'attitude des personnes interrogées face aux différentes classes médicamenteuses que l'on retrouve dans l'asthme.

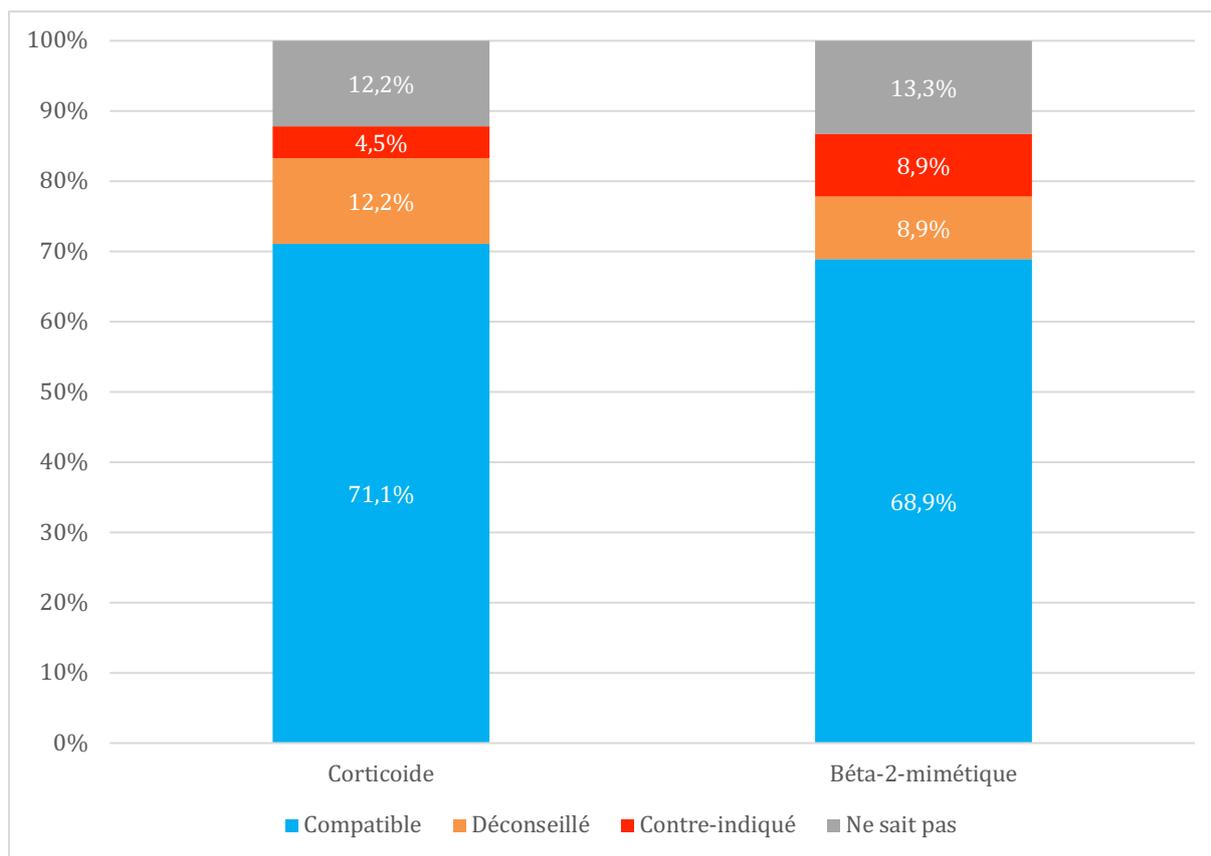


Figure 18 : Attitudes face aux différentes classes médicamenteuses pendant la grossesse

Concernant les traitements locaux pendant la grossesse :

Les corticoïdes inhalés

Les corticoïdes inhalés sont compatibles avec la grossesse pour 71,10% des répondants (53 pharmaciens sur 70, 6 préparateurs sur 14 et 5 étudiants sur 6). 12,2% des personnes interrogées les déconseillent pendant la grossesse (8/70 pharmaciens, 2/14 préparateurs et 1/6 étudiants) tandis que 4,50% les contre-indiquent (2/70 pharmaciens, 2/14 préparateurs) et 12,20% ne savent pas (8/70 pharmaciens, 4/14 préparateurs).

Les béta2 agonistes

Pour 68,9% des personnes interrogées, les béta2 mimétiques sont compatibles durant la grossesse (50/70 pharmaciens, 6/14 préparateurs et 6/6 étudiants). Cependant, malgré l'utilisation importante de cette classe médicamenteuse dans l'asthme, 13,3% ne se prononcent pas (8/70 pharmaciens, 4/14 préparateurs) tandis que 8,9% les

contre-indiquent (5/70 pharmaciens, 3/14 préparateurs) et autant les déconseillent (7/70 pharmaciens, 1/14 préparateurs).

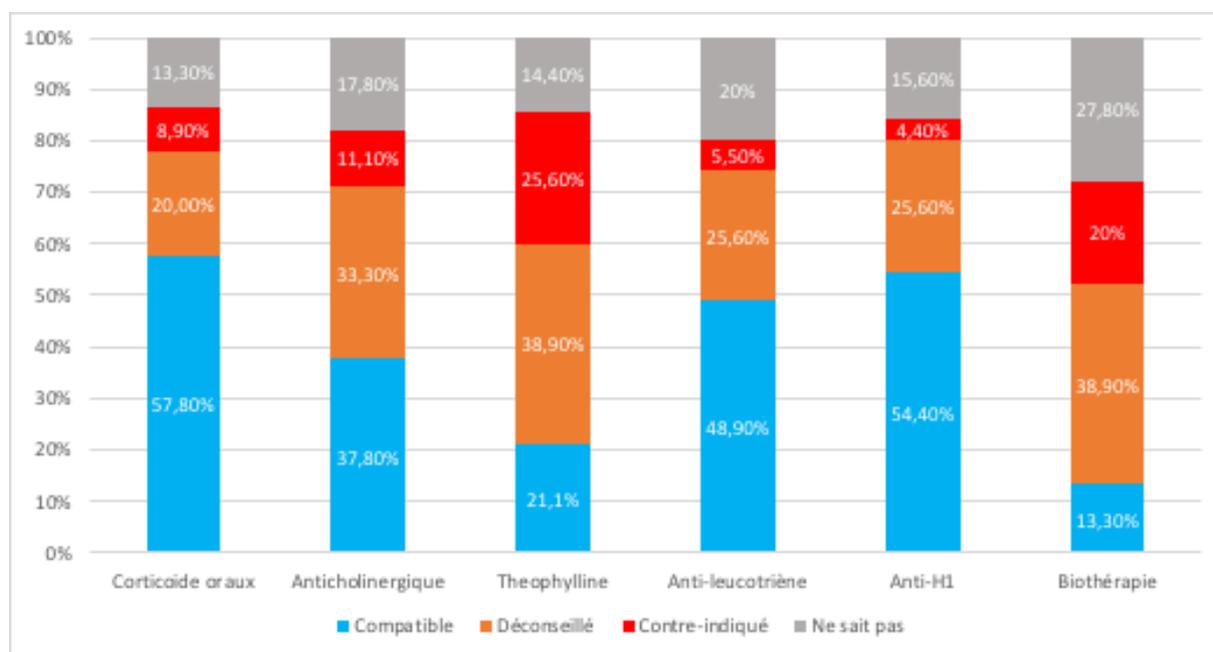


Figure 19 : Attitudes face aux différentes classes médicamenteuses pendant la grossesse

Concernant les traitements par voie générale pendant la grossesse :

Les corticoïdes oraux

Les corticoïdes oraux sont compatibles durant la grossesse pour 57,80% des répondants (42/70 pharmaciens, 7/14 préparateurs et 3/6 étudiants) contre 20% qui les déconseillent (14/70 pharmaciens, 2/14 préparateurs et 2/6 étudiants) et 8,90% les contre indiquent (5/70 pharmaciens, 2/14 préparateurs et 1/6 étudiants). 13,30% (9/70 pharmaciens, 3/14 préparateurs) ne se prononcent pas sur l'utilisation des corticoïdes oraux durant la grossesse.

Les anticholinergiques

Pendant la grossesse les anticholinergiques sont compatibles pour 37,80% des personnes interrogées (27/70 pharmaciens, 5/14 préparateurs et 2/6 étudiants). Cependant, ils sont contre indiqués pour 11,1% des répondants (7/70 pharmaciens, 3/14 préparateurs) tandis que 33,30 % les déconseillent (25/70 pharmaciens, 2/14 préparateurs et 3/6 étudiants). Au total, 11,10% des répondants ne se prononcent pas quant à l'utilisation de cette classe médicamenteuse pendant la grossesse.

La théophylline

La théophylline est compatible avec la grossesse pour 21,1% des personnes interrogées (17/70 pharmaciens, 1/14 préparateurs et 1/6 étudiants) tandis que plus d'un quart la contre-indique (18/70 pharmaciens, 3/14 préparateurs et 2/6 étudiants). Pour 38,9% des répondants, la théophylline est déconseillée pendant la grossesse (25/70 pharmaciens, 7/14 préparateurs et 3/6 étudiants) tandis que 14,4% des répondants ne se prononcent pas (10/70 pharmaciens, 3/14 préparateurs).

Les anti-leucotriènes

Les anti-leucotriène sont compatibles pour 48,90% des personnes interrogées (34/70 pharmaciens, 7/14 préparateurs et 3/6 étudiants) contre 5,50% qui les contre-indiquent (5/70 pharmaciens) durant la grossesse. Ils sont déconseillés par 25,60% des répondants (18/70 pharmaciens, 3/14 préparateurs et 2/6 étudiants) et 20% (13/70 pharmaciens, 4/14 préparateurs et 1/6 étudiants) ne se prononcent pas sur l'utilisation de cette classe médicamenteuse lors de la grossesse.

Anti-histaminique (anti-H1)

Les anti-H1 sont une classe médicamenteuse largement utilisée. Cependant, elle est considérée comme compatible durant la grossesse pour la moitié des personnes interrogées soit 54,4% (39/70 pharmaciens, 7/14 préparateurs et 3/6 étudiants). Les anti-H1 sont contre-indiqués pour 4,4% des répondants (3/70 pharmaciens, 1/14 préparateurs) tandis que 25,6% les déconseillent (18/70 pharmaciens, 3/14 préparateurs et 2/6 étudiants) et 15,6% ne se prononcent pas sur l'utilisation de cette classe pendant la grossesse (10/70 pharmaciens, 3/14 préparateurs et 1/6 étudiants).

Les biothérapies

Cette classe médicamenteuse est de loin la moins connue des équipes officinales. En effet, seuls 13,3% (8/70 pharmaciens, 3/14 préparateurs et 1/6 étudiants) les jugent compatible durant la grossesse. Les biothérapies sont contre-indiquées pour 20% des personnes interrogées (17/70 pharmaciens et 1/6 étudiants). Environ 40,0% déconseille leur utilisation pendant la grossesse (25/70 pharmaciens, 6/14 préparateurs et 4/6 étudiants) et 27,8% (20/70 pharmaciens, 5/14 préparateurs et 6/6 étudiants) ne se prononcent pas.

III. Discussion

L'asthme est une pathologie chronique des bronches qui touche en France 4 millions de personnes et qui a un coût estimé de l'ordre d'1,5 milliards d'euros par an.

Les symptômes de l'asthme sont variables, réversibles et de courte durée.

Les exacerbations provoquent la même symptomatologie mais avec une intensité plus importante. Celles-ci peuvent être liées à des facteurs déclenchants tels que les allergènes, le tabac, les produits irritants, les particules fines, l'exercice physique notamment avec le froid, certains médicaments ou d'origine infectieuse virale ou bactérienne.

Cependant, il existe des populations à risque d'asthme, notamment celles présentant des antécédents familiaux, une obésité, des reflux gastro-œsophagien ou une polypose naso-sinusienne.

Le diagnostic repose sur une symptomatologie évocatrice ainsi qu'une limitation variable du débit expiratoire défini par la présence d'un trouble ventilatoire obstructif. Il existe de nombreuses méthodes pour le mettre en évidence.

Chez la femme enceinte, l'asthme fait partie des pathologies chroniques les plus fréquentes. On observe une différence de prise en charge thérapeutique lors de la grossesse par une diminution de prescription et d'utilisation du traitement pouvant provoquer une augmentation des risques d'exacerbations responsables de complications. Or, le profil des médicaments antiasthmatiques est rassurant puisque qu'ils ne font pas partis des médicaments tératogènes et/ou foeto-toxiques. Le CRAT a lui aussi un avis très rassurant sur l'utilisation de ces thérapeutiques.

D'un point de vue des stratégies thérapeutiques, les recommandations ainsi que le GINA préconisent maintenant l'utilisation en première intention de corticoïde inhalée à faible dose et non plus l'utilisation seule de bêta-2 mimétique de courte durée d'action. Celui-ci peut même être remplacé par l'utilisation d'une association avec un bêta-2 mimétique de longue durée d'action et un corticoïde comme le définit la stratégie SMART.

L'étude réalisée avait pour objectif d'évaluer l'implication et les connaissances du pharmacien d'officine face à la prise en charge du patient asthmatique adulte.

Les entretiens pharmaceutiques dédiés au bon usage des anticoagulants, des thérapies ciblées orales et des médicaments antiasthmatiques font partis des nouvelles missions du pharmacien officinal. Toutefois, force est de constater que, pour cette dernière, moins d'un tiers des officines interrogées indiquent les réaliser. Le manque de temps est incontestablement la première raison, suivie de la rémunération peu attractive de l'acte, du manque de formation et de ressources humaines.

La structuration et réalisation de ces entretiens dédiés à l'asthme intéressent néanmoins près de la moitié des personnes interrogées (Figure 15). De plus, il y a une forte volonté des équipes officinales de mettre en place des mesures de dépistage à l'aide de mesure du souffle au sein de l'officine et d'autant plus dans le cas de l'asthme. Concernant la mise en pratique du suivi des patients asthmatiques en officine, il est à noter que 50% des répondants vérifient l'absence d'effets secondaires du traitement. En revanche, les questionnaires ACT et ACQ permettant d'appréhender le niveau de contrôle de l'asthme, ne sont pratiquement pas utilisés.

De plus, seuls 10% des personnes interrogées déclarent connaître les propositions du GINA, ce qui se traduit notamment par une connaissance très insuffisante de la stratégie SMART®.

Sur le plan des biothérapies anti-asthmatiques, leur dispensation est régulière au sein des officines mais seule la moitié des personnes interrogées connaissent le contexte de prescription de celles-ci. A ce titre, la totalité des officinaux jugent qu'une formation est utile et nécessaire.

Dans le cadre de la grossesse, on observe une très grande disparité concernant la prise en charge thérapeutique de l'asthme chez la femme enceinte. La grande majorité des équipes officinales estime qu'une modification de la prise en charge thérapeutique de l'asthme au cours de la grossesse n'est pas nécessaire, cependant un nombre non négligeable de répondants contre-indique ou déconseille des classes médicamenteuses indiquées dans l'asthme lors de la grossesse. De plus, on observe qu'en moyenne 16,8% des répondants ne se prononcent pas vis-à-vis de l'utilisation des médicaments lors de la grossesse. Paradoxalement, près de 80% de l'échantillon

n'estime pas présenter de difficulté lors de la dispensation des traitements de l'asthme à une femme enceinte.

Pour conclure cette étude, le pharmacien se dit prêt à se former et à s'investir dans les nouvelles missions qui lui sont confiées. Les conseils associés ainsi que les règles hygiéno-diététiques sont bien connus et délivrés au comptoir.

Cependant, pour le moment, les nouvelles missions sont trop peu développées dans les officines. Il y a un manque de connaissance vis-à-vis des recommandations, des biothérapies et sur la prise en charge de l'asthme durant la grossesse.

Conclusion

Le pharmacien d'officine a une place à part entière dans la prise en charge de l'asthme en officine au travers de la réalisation des entretiens pharmaceutiques. Pourtant, ceux-ci sont encore trop peu réalisés malgré les outils mis à disposition comme les questionnaires ACT ou ACQ. L'étude a permis de mettre en évidence le manque de connaissance sur les recommandations et les nouvelles stratégies thérapeutiques de l'asthme, notamment durant la grossesse ainsi que la réelle volonté de formation vis-à-vis des biothérapies. Cependant, une volonté forte est observée quant à la mise en place des stratégies de dépistage de l'asthme en officine.

La pathologie asthmatique est une pathologie complexe et il ne faut pas toujours se fier aux acquis des patients. En effet, l'asthme est souvent perçu comme une pathologie aiguë au travers d'une exacerbation et non chronique, ce qui rend le recrutement de ces patients difficile en officine pour la mise en place des entretiens pharmaceutiques. Le manque d'investissement des officines, pour diverses raisons évoquées, est également une des causes du peu d'entretiens réalisés.

En conclusion, il semble important qu'il y ait une sensibilisation à la fois de l'ensemble des professionnels de santé (pharmaciens, médecins) et des pouvoirs publics sur la nécessité de développer les entretiens pharmaceutiques dédiés à l'asthme et, d'autre part, vis-à-vis des patients sur le rappel de la chronicité de leur pathologie et de l'éducation thérapeutique qui en découle.

Annexe

**THESE « ETAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES ET PRATIQUES
DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE
GLOBALE DU PATIENT ASTHMATIQUE »**

Entretien réalisé : Oui Non
Si non, motif : Refus
 Manque de temps
 Autre raison :

**PARTIE 1 : CARACTERISTIQUES GENERALES DE L'EQUIPE
PHARMACEUTIQUE**

Ville :
Nom de la pharmacie :
Téléphone : Fax :
Mail :
Souhaitez-vous obtenir les résultats de l'étude une fois terminée ? Oui Non

Profession : Pharmacien titulaire Pharmacien adjoint
 Préparateur en pharmacie Etudiant en pharmacie

Age :
Sexe : Homme Femme
Année d'obtention du diplôme :

Typologie de l'officine :
- Nombre de titulaire(s) :
- Nombre d'adjoint(s) :
- Nombre de préparateur(s) :

Nombre de patients / jour :
Disposez-vous d'une messagerie sécurisée ? Oui Non

PARTIE 2 : LES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES

Réalisez-vous des entretiens pharmaceutiques dans votre pharmacie ? Oui Non

Si oui, quel(s) entretien(s) : Anticoagulants oraux
 Maladies cardio-vasculaires
 Campagnes de dépistage (VIH, autres ...)
 Bilan de médication

ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES DEDIES A L'ASTHME

Oui

File active :

A quel moment : Initiation
 Renouvellement
 Les deux

Déroulé de l'entretien :

Compréhension de la maladie
 Compréhension du (des) médicament(s)
 Utilisation du (des) dispositif(s) d'inhalation*
 Reconnaissance des signes
 Reconnaissance facteurs déclenchant
 Adaptation du traitement

* Utilisez-vous des démonstrateurs ?

Oui

Non

Si non, souhaiteriez-vous en bénéficier ? Oui

Non

Modalités de prise traitement de fond / crise

Oui Non

Utilisez-vous des applications connectées pour le suivi de vos patients ? Oui Non

Non

Motif(s) :

Manque de temps
 Manque de RH
 Manque de formation*
 Rémunération peu attractive
 Autre :

La mise en place des entretiens dédiés à l'asthme est-elle envisagée ?

Oui Non

* Où placez-vous vos connaissances sur une échelle de 0 à 10 ?

PARTIE 3 : DEPISTAGE

Pensez-vous que le pharmacien officinal a sa place dans les stratégies de détection précoce des pathologies respiratoires ?

Oui Non

Si oui, pour quelle(s) pathologie(s) ?

Asthme

Bronchopneumopathie chronique obstructive

Autre(s) :

Avez-vous déjà participé à une campagne de mesure du souffle ?

Oui Non

Pensez-vous que le pharmacien officinal a sa place dans la réalisation d'une mesure du souffle (par spirométrie), sous réserve d'une formation ?

Oui Non

Si oui, souhaiteriez-vous participer à cette campagne ? Oui Non

**PARTIE 4 : COMPORTEMENT GENERAL FACE A LA MALADIE
ASTHMATIQUE ? (inspiré de Casset A et al., 2004)**

Quelle(s) conduite(s) à tenir adoptez-vous lorsque vous prenez en charge un patient asthmatique au comptoir ?

Evaluation de l'automédication Excès de bêta-2 mimétiques Antitussifs Huiles essentielles Autres	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Conseils pour un asthme d'origine allergique Exposition aux moisissures Housse de matelas anti acariens Aération quotidienne de la chambre Aération quotidienne de la maison Ne pas fumer Eviter les pièces enfumées (tabagisme passif) Utilisation de l'air conditionné Fermeture des portes et des fenêtres pendant la période de pics polliniques et de pollution	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Attitudes face à une dispensation d'antitussifs Interroge sur la toux Interroge sur le traitement antiasthmatique associé Dispense sans commentaire Conseille de consulter un médecin	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Contrôle de l'asthme Utilisation du score ACT (ou CAT) Utilisation du score ACQ Recommandation d'une vaccination antigrippale annuelle Vérification des effets secondaires des traitements (dysphonie, palpitations, ...)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

PARTIE 5 : ASTHME ET PRISES EN CHARGE THERAPEUTIQUES

Etes-vous aux faits des actualités concernant la prise en charge de l'asthme (notamment celles du GINA 2019) ?

Oui Non

Concernant le traitement de fond de l'asthme, connaissez-vous les modalités de la stratégie d'auto-adaptation SMART® (« Symbicort Maintenance and Reliever Therapy ») ?

Oui Non

Si oui, pouvez-vous décrire en quoi cette stratégie consiste en quelques mots ?

.....
.....
.....
.....

Avez-vous dispensé des biothérapies à des patients asthmatiques ?

Oui Non

Si oui, quelle(s) biothérapie(s) ?

- Omalizumab (XOLAIR®)
 Mépolizumab (NUCALA®)
 Benralizumab (FASENRA®)
 Dupilumab (DUPIXENT®)

Selon vous, dans quel(s) contexte(s) ces biothérapies peuvent-elle être prescrites chez un patient asthmatique ?

.....
.....
.....

Quel(s) conseil(s) donneriez-vous à votre patient lors d'une dispensation de biothérapie ?

.....
.....
.....

Pensez-vous qu'une formation au bon usage de ces thérapeutiques est utile ?

Oui Non



PARTIE 6 : ASTHME ET GROSSESSE

Classes pharmaco-thérapeutiques	Conduite à tenir en cas de grossesse		
Corticoïdes inhalés	<input type="checkbox"/> Contre-indiqué	<input type="checkbox"/> Déconseillé	<input type="checkbox"/> Compatible
Corticoïdes oraux	<input type="checkbox"/> Contre-indiqué	<input type="checkbox"/> Déconseillé	<input type="checkbox"/> Compatible
Béta-2-mimétiques inhalés	<input type="checkbox"/> Contre-indiqué	<input type="checkbox"/> Déconseillé	<input type="checkbox"/> Compatible
Anticholinergiques inhalés	<input type="checkbox"/> Contre-indiqué	<input type="checkbox"/> Déconseillé	<input type="checkbox"/> Compatible
Théophylline	<input type="checkbox"/> Contre-indiqué	<input type="checkbox"/> Déconseillé	<input type="checkbox"/> Compatible
Antileucotriènes (montelukast)	<input type="checkbox"/> Contre-indiqué	<input type="checkbox"/> Déconseillé	<input type="checkbox"/> Compatible
Antihistaminiques H1	<input type="checkbox"/> Contre-indiqué	<input type="checkbox"/> Déconseillé	<input type="checkbox"/> Compatible
Biothérapies (anti-IgE, anti-IL5, ...)	<input type="checkbox"/> Contre-indiqué	<input type="checkbox"/> Déconseillé	<input type="checkbox"/> Compatible

Etes-vous confronté(e) à des modifications de la prise en charge thérapeutique de l'asthme de vos patientes au cours de la grossesse ? Oui Non

Suite à l'apposition des pictogrammes « femmes enceintes » sur les boîtes de médicaments de l'asthme, êtes-vous confronté(e) à des difficultés lors des dispensations avec vos patientes enceintes ? Oui Non

Si oui, quelle(s) molécule(s) sont impactée(s) ?

- Corticothérapie inhalée Corticothérapie orale
- Béta-2 mimétiques de longue durée d'action
- Anticholinergiques de longue durée d'action
- Théophylline
- Antileucotriènes (montelukast)
- Antihistaminiques H1
- Biothérapies (anti-IgE, anti-IL5 et autres)

Quelle est votre position à ce sujet et quel(s) discours tenez-vous ?

- Continuer le(s) traitement(s) impacté(s)
- Arrêter le(s) traitement(s)
- Demander conseils à son médecin (traitant et/ou spécialiste)
- M'informer (CRAT ou appel du médecin prescripteur)
- Ne sait pas



Bibliographie

1. Lancet Asthme [Internet]. [cité 15 oct 2021]. Disponible sur : <https://www.thelancet.com/pb-assets/Lancet/gbd/summaries/diseases/asthma.pdf>
2. Asthme [Internet]. [cité 15 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/asthme>
3. Réseau OSCOUR® - Organisation de la surveillance coordonnée des urgences [Internet]. [cité 15 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/surveillance-syndromique-sursaud-R/reseau-oscour-R-organisation-de-la-surveillance-coordonnee-des-urgences>
4. Comparison between the normal and asthmatic lung. Healthy individuals... [Internet]. ResearchGate. [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Comparison-between-the-normal-and-asthmatic-lung-Healthy-individuals-have-normal-airway_fig1_345463699
5. FMPMC-PS - Pharmacologie bronchopulmonaire Médicaments de l'asthme Voie inhalée - Niveau PCEM2 - EIA [Internet]. [cité 20 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/EIApneumo/POLY.Chp.1.html>
6. Asthme [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 20 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/asthme>
7. Létuvé S, Taillé C. Physiopathologie de la réponse inflammatoire dans l'asthme de l'adulte. EMC - Pneumologie. avr 2013;10(2):1-8.
8. Pacheco_Yves_ASTHME_DESC2015.pdf [Internet]. [cité 20 juin 2019]. Disponible sur: http://allergo.lyon.inserm.fr/2015_DESC/Pacheco_Yves_ASTHME_DESC2015.pdf
9. Létuvé S, Taillé C. Physiopathologie de la réponse inflammatoire dans l'asthme de l'adulte. EMC - Pneumologie. avr 2013;10(2):1-8. <http://allergo.lyon.inserm.fr/PNEUMOLOGIE/4.2-physiopathologie-de-l-asthme.pdf>
10. FMPMC-PS - Histologie : les tissus - Niveau PAES [Internet]. [cité 29 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP1/POLY.Chp.6.2.3.html>

11. Devillier P. Les leucotriènes. Des médiateurs de l'inflammation bronchique dans l'asthme. 1998;4.
12. Asthme | Symptômes | l'association pulmonaire [Internet]. [cité 7 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.poumon.ca/sant%C3%A9-pulmonaire/maladies-pulmonaires/asthme/sympt%C3%B4mes>
13. Crise d'asthme, exacerbation, asthme aigu grave [Internet]. [cité 7 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/asthme-symptomes-diagnostic/crises-asthme-exacerbation-asthme-aigu-grave>
14. Crise d'asthme : la reconnaître, la traiter [Internet]. Dr Luc Réfabert. [cité 7 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.refabert.fr/maladies-patients/comment-eviter-la-crise-dasthme/>
15. Zheng X, Xu Y, Guan W, Lin L. Regional, age and respiratory-secretion-specific prevalence of respiratory viruses associated with asthma exacerbation: a literature review. Arch Virol. 1 avr 2018;163(4):845-53.
16. yoshii et al. BMC pulmonary Medicine 2017 Privacy statement [Internet]. [cité 5 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.biomedcentral.com/privacy-statement>
17. Johnston S et al. JACI 2005 The role of rhinovirus in asthma exacerbations - Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. [cité 5 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(05\)01485-5/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(05)01485-5/fulltext)
18. Berman S, Mathison D, Stevenson D, Tan E, Vaughan J. Transtracheal aspiration studies in asthmatic patients in relapse with "infective" asthma and in subjects without respiratory disease. Journal of Allergy and Clinical Immunology. sept 1975;56(3):206-14.
19. Yoshii Y, Shimizu K, Morozumi M, Chiba N, Ubukata K, Uruga H, et al. Detection of pathogens by real-time PCR in adult patients with acute exacerbation of bronchial asthma. BMC Pulmonary Medicine. 22 nov 2017;17(1):150.
20. Raherison-Semjen C, Guilleminault L, Billiard I, Chenivesse C, De Oliveira A, Izadifar A, et al. Mise à jour des recommandations (2021) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adultes sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et de la Société pédiatrique de pneumologie et allergologie (SP2A). Version longue. Revue des Maladies Respiratoires. déc 2021;38(10):1048-83
21. strategie_asthme.pdf [Internet]. [cité 7 janv 2020]. Disponible sur: https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/Strategies/strategie_asthme.pdf
22. Le bon usage du débitmètre de pointe - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 7 janv 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/asthme.html>

23. Busse WW, Bateman ED, Caplan AL, Kelly HW, O'Byrne PM, Rabe KF, et al. Combined Analysis of Asthma Safety Trials of Long-Acting β 2-Agonists. *New England Journal of Medicine*. 28 juin 2018;378(26):2497-505.
24. item_184_ASTHME.pdf [Internet]. [cité 7 janv 2020]. Disponible sur: http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2015/01/item_184_ASTHME.pdf
25. Netgen. L'hyperréactivité bronchique et son importance pour le clinicien [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-451/L-hyperreactivite-bronchique-et-son-importance-pour-le-clinicien>
26. Test de bronchoprovocation à la méthacholine et exposition professionnelle | Toxicologie clinique [Internet]. INSPQ. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique/test-de-bronchoprovocation-la-methacholine-et-exposition-professionnelle>
27. van den Berge M, Vonk JM, Gosman M, Lapperre TS, Snoeck-Stroband JB, Sterk PJ, et al. Clinical and inflammatory determinants of bronchial hyperresponsiveness in COPD. *Eur Respir J*. nov 2012;40(5):1098-105.
28. Gaffin JM, Bouzaher A, McCown M, Larabee Tuttle K, Israel E, Phipatanakul W. Rethinking the prevalence of exercise-induced bronchoconstriction in patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. déc 2013;111(6):567-8.
29. Decreasing Exercise-Induced Bronchoconstriction [Internet]. [cité 5 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.jwatch.org/jw200002010000002/2000/02/01/decreasing-exercise-induced-bronchoconstriction>
30. Automated Interpretation of Pulmonary Function Tests in Adults with Respiratory Complaints - Abstract - *Respiration* 2017, Vol. 93, No. 3 - Karger Publishers [Internet]. [cité 5 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/Abstract/454956>
31. Huguette L-N. Haute Autorité de santé. 2015;78.
32. Asthme [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 11 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/asthme>
33. Éviter les facteurs qui déclenchent les crises d'asthme - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 11 févr 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/asthme.html>
34. Facteurs favorisants de l'asthme [Internet]. [cité 11 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/asthme-vivre-maladie/facteurs-favorisants-asthme>
35. Sanfiorenzo C, Pipet A. Facteurs déclenchants : médicaments. *Revue des Maladies Respiratoires*. oct 2011;28(8):1059-70.

36. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *European Respiratory Journal*. 1 nov 2004;24(5):822-33.
37. Huang KY, Tseng PT, Wu YC, Tu YK, Stubbs B, Su KP, et al. Do beta-adrenergic blocking agents increase asthma exacerbation? A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific Reports*. déc 2021;11(1):452.
38. Netgen. Allergo-immunologie 2. La triade de Widal (asthme-polypose nasale-intolérance à l'aspirine) : une anomalie du métabolisme inflammatoire [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 11 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2005/RMS-1/30130>
39. Génétique de l'asthme et de l'atopie : combien de gènes identifiés ? [Internet]. Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps. 2005 [cité 11 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/genetique-de-lasthme-et-de-latopie-combien-de-genes-identifies/>
40. Gasior N, David M, Millet V, Reynaud-Gaubert M, Dubus J-C. Devenir respiratoire à l'âge adulte de la prématurité et de la dysplasie bronchopulmonaire. *Revue des Maladies Respiratoires*. déc 2011;28(10):1329-39.
41. RGO, UN FACTEUR DÉCLENCHANT DE L'ASTHME ? - EM|consulte [Internet]. [cité 11 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/rmr/article/151490>
42. Traitement du reflux gastro-œsophagien dans la prise en charge de l'asthme chez l'adulte et l'enfant [Internet]. [cité 15 oct 2021]. Disponible sur: https://www.cochrane.org/fr/CD001496/AIRWAYS_traitement-du-reflux-gastro-oesophagien-dans-la-prise-en-charge-de-lasthme-chez-ladulte-et-lenfant
43. Asthme et obésité - EM|consulte [Internet]. [cité 11 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.em-premium.com/rmr/article/145751>
44. LA POLYPOSE NASOSINUSIENNE | SERVICE ORL DU CHU DE CAEN [Internet]. [cité 5 sept 2021]. Disponible sur: http://orl-chu-caen.fr/?page_id=2236
45. Wheezing phenotypes and risk factors in early life: The ELFE cohort [Internet]. [cité 18 oct 2021]. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0196711>
46. Reinaud DF. Polypose nasosinusienne : rhinosinusite chronique avec des polypes [Internet]. *Concilio*. [cité 5 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.concilio.com/orl-problemes-de-sinus-polypose-nasosinusienne>
47. McCallister JW, Benninger CG, Frey HA, Phillips GS, Mastrorarde JG. Pregnancy related treatment disparities of acute asthma exacerbations in the emergency department. *Respir Med*. oct 2011;105(10):1434-40.
48. Murphy VE et al *thorax* 2006, McLaughlin et al, *women and birth* 2018

49. Management of asthma in pregnant women by general practitioners: a cross sectional survey - PubMed [Internet]. [cité 5 sept 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22047491/>
50. Asthme-pictogramme-Femmes-Enceintes-SPLFv2.pdf [Internet]. [cité 5 sept 2021]. Disponible sur: <https://splf.fr/wp-content/uploads/2018/05/Asthme-pictogramme-Femmes-Enceintes-SPLFv2.pdf>
51. Résultats de recherche pour « femme » [Internet]. [cité 30 mars 2020]. Disponible sur: <http://splf.fr/?s=femme>
52. <http://splf.fr/wp-content/uploads/2016/11/reco-asthme-2016.pdf>
53. Magnan A, Colchen A, Cavaillès A, Pipet A. Asthme difficile à contrôler. EMC - Pneumologie. mai 2012;9(2):1-10.
54. Test de Contrôle de l'Asthme (www.asthmacontroltest.com)
55. Masson E. Nouvelles modalités de prescription des corticoïdes inhalés dans l'asthme léger à modéré [Internet]. EM-Consulte. [cité 10 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1286552>
56. GINA-2019-main-Pocket-Guide-French-wms.pdf [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/09/GINA-2019-main-Pocket-Guide-French-wms.pdf>
57. Meulemans H. Le traitement de l'asthme et les nouvelles approches thérapeutiques de prise en charge. :75.
58. Palmqvist M, Ibsen T, Mellén A, Lötval J. Comparison of the Relative Efficacy of Formoterol and Salmeterol in Asthmatic Patients. Am J Respir Crit Care Med. juill 1999;160(1):244-9.
59. Asthme persistant léger : place des corticoïdes inhalés à la demande [Internet]. Asthme persistant léger : place des corticoïdes inhalés à la demande | Univadis. [cité 18 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.univadis.fr/viewarticle/asthme-persistant-leger-place-des-corticoïdes-inhales-a-la-demande-607685>
60. La stratégie SMART est coût-efficace (sous certaines conditions) dans le traitement de l'asthme - EM|consulte [Internet]. [cité 10 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.em-premium.com/rmr/article/147383>
61. PFP07.pdf [Internet]. [cité 10 mars 2020]. Disponible sur: <http://splf.fr/wp-content/uploads/2015/01/PFP07.pdf>
62. Effect of Inhaled Formoterol and Budesonide on Exacerbations of Asthma | NEJM [Internet]. [cité 5 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199711133372001>

63. As-Needed Budesonide–Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma | NEJM [Internet]. [cité 5 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1715275>

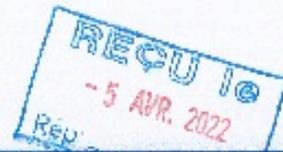
64; <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-2-stimulants-a-courte-et-longue-duree-d-action>

65. Wang, H., Li, N., & Huang, H. (2020). Asthma in Pregnancy: Pathophysiology, Diagnosis, Whole-Course Management, and Medication Safety. Canadian Respiratory Journal, 2020.

66. Vincent Sicard - Rôle du pharmacien dans la prise en charge de l'asthme : enquête en officine auprès de 40 patients asthmatiques - UPthèses - Les thèses en ligne de l'Université de Poitiers [Internet]. [cité 19 mars 2022]. Disponible sur: <http://petille.univ-poitiers.fr/notice/view/31222>

67. Masson E. Prise en charge de l'asthme à l'officine : enquête auprès de 120 pharmaciens du Bas-Rhin [Internet]. EM-Consulte. [cité 19 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/144565/prise-en-charge-de-l-asthme-a-l-officine-enquete>

68 Aurélie Jeunang. Intérêts et bénéfice de la mise en place de l'éducation thérapeutique Dans le contrôle de l'asthme chez l'enfant Expérience du CH de DREUX. Disponible sur: http://www.applis.univ-tours.fr/scd/Medecine/Theses/2016_Medecine_JeunangAurelie.pdf



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE THÈSE D'EXERCICE

Nom et Prénom de l'étudiant : Guilbert Edouard INE : 0904006198H

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 09 mai 2022 à 18h15 Amphithéâtre ou salle : Pauiing

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : Perez Prénom : Maxime

Favorable Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 29/03/2022

Signature :

Avis du président du jury

Nom : Decaudin Prénom : Bertrand

Favorable Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 1er avril 2022

Signature :

Décision du Doyen

Favorable Défavorable

Le 13/05/2022

Le Doyen
D. ALLORGE

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2021/2022

Nom : Guilbert
Prénom : Edouard

**Titre de la thèse : ETAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES ET PRATIQUES DU
PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE GLOBALE DU
PATIENT ASTHMATIQUE ADULTE**

Mots-clés : asthme - adulte - thérapeutique - prise en charge - entretiens
pharmaceutiques - grossesse - facteurs de risques

Résumé :

L'asthme est une pathologie chronique des bronches qui touche 4 millions de personnes en France et cause près de 1 000 décès par an.

Les thérapeutiques sont nombreuses et en constante évolution tout comme la prise en charge de cette pathologie.

L'asthme touche 12% des femmes enceintes ce qui peut parfois rendre la prise en charge plus compliquée par un manque de connaissance de la part des professionnels de santé.

Parmi les pharmaciens qui réalisent les entretiens pharmaceutiques, 11,50% sont dédiés à l'asthme.

Membres du jury :

Président : Professeur DECAUDIN Bertrand
Pharmacien Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Docteur PEREZ Maxime
Pharmacien Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Membre extérieur :
Professeur CHENIVESSE Cécile
Pneumologue Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Lille
Docteur LINGLART Erwan
Pharmacien Titulaire, Pharmacie Saint Amé à Douai