

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

**Soutenu publiquement le 11 juillet 2022
Par M LAGON Chloé**

Titre

La galénique des médicaments dans la prise en charge de l'asthme

Membres du jury :

Président : (Siepmann, Juergen, PO Faculté de pharmacie de Lille)

Directeur, conseiller de thèse : (Siepmann, Florence, PO Faculté de pharmacie de Lille)

Assesseur(s) : (Watel Corentin, Docteur en pharmacie, pharmacie Ternaux)

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

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
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
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
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
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
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

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
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

REMERCIEMENT

Je tiens à remercier tout d'abord ma maîtresse de thèse, **Madame Florence SIEPMANN**, Professeure des Universités en Pharmacotechnie industrielle, pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail, pour son écoute, sa patience et son accompagnement aussi bien lors de mon année de Master que la réalisation de cette thèse.

Aux membres du jury,

Monsieur Juergen SIEPMAN, Professeur des Universités en Pharmacotechnie industrielle, pour me faire le plaisir et l'honneur de présider cette thèse. Je remercie également Mr SIEPMANN pour son enseignement, son enthousiasme communicatif pour la galénique.

Monsieur Corentin WATEL, Docteur en pharmacie, pour m'avoir soutenu et épaulé durant ces années et pour endosser le rôle de membre du jury.

Merci à mes amis,

Aline, Léa et Corentin, les premiers et les amis de toujours, pour votre aide, votre soutien, nos fous rires, nos sorties avec qui les années de fac ne seraient pas les mêmes. Merci pour votre amitié tout simplement.

Puis à **Laura-Élisa** grâce à qui ces dernières années de fac furent une joie. Pour tous ces moments de partages entre nos passions communes, nos sorties et son amitié.

A mes amis de Master galénique industrielle et particulièrement **Nicolas** qui fut une grande aide dans ces dernières années universitaires.

A **Julien**, mon grand ami d'enfance pour son soutien, ces moments de bonheur, de partage et ces longues sessions de « gaming ».

A mes amis Dunkerquois et Lillois de cœur, **Nicolas, Jérémie, JB** pour leurs encouragements et pour ces moments de joie, de pleur autour des matchs les plus fous.

A mes amis **Clémentine, Mathilde et Emilien** pour ces bon moments au St S'o en hivers.

Aux **amis de Menthon St Bernard** avec qui chaque année depuis l'enfance nous passons les plus beaux étés.

Et enfin, à **Carole** pour son écoute et ses conseils précieux autant pour la thèse que professionnellement.

Pour terminer, je souhaiterais sincèrement remercier ma famille :

Marie-Christine et **Stéphane**, mes parents pour leur soutien et leur accompagnement, leur amour dans les moments les plus heureux comme les plus difficiles. Mais surtout d'avoir cru en moi dans ces longues études.

A **ma sœur Camille** pour son soutien, ses conseils et ses encouragements malgré la distance.

Ma **grand-mère Monique** et **ma grand-mère Francine** qui j'espère sera fière de moi, de là où elle nous regarde.

Mes oncles et mes tantes **Valérie, Iai, Christine, Philippe, Olivier, Philippe** et **Pascal** pour leur aide et soutien pendant ces années d'études.

A mes cousins et cousines, **Marie, Lily, Mathieu, Alexis et Xavier**

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENT	9
Table des figures et illustrations	14
Liste des tableaux	17
Liste des annexes	18
Liste des abréviations	19
INTRODUCTION	21
PARTIE I : L'ASTHME, GENERALITE ET CONTEXT	23
1 L'asthme	24
1.1 Définition de l'asthme	24
1.1.1 Physiologie et anatomie de l'appareil respiratoire.....	24
1.1.2 Épidémiologie de l'asthme.....	27
1.1.2.1 Prévalence de l'asthme.....	27
1.1.2.2 Mortalité de l'asthme.....	27
1.1.2.3 Les répercussions économiques et sociales de l'asthme.....	27
1.1.2.3.1 Les répercussions sociales.....	27
1.1.2.3.2 Les répercussions économiques.....	28
1.1.3 Physiopathologie de l'asthme.....	29
1.1.3.1 La bronchoconstriction.....	29
1.1.3.2 Inflammation bronchique.....	30
1.1.3.2.1 Les polynucléaires éosinophiles.....	30
1.1.3.2.2 Les lymphocytes des voies aériennes :.....	31
1.1.3.2.3 Les basophiles :.....	31
1.1.3.2.4 Les polynucléaires neutrophiles (PNN) :.....	31
1.1.3.2.5 Les cellules dendritiques :.....	31
1.1.3.2.6 Les mastocytes :.....	32
1.1.3.2.7 Les cellules épithéliales des voies aériennes :.....	32
1.1.3.2.8 Les chimiokines :.....	32
1.1.3.2.9 La paroi bronchique.....	32
1.1.3.2.10 Le système d'innervation bronchique.....	33
1.1.4 Étiologie.....	34
1.1.4.1 Les facteurs de risques endogènes.....	34
1.1.4.1.1 Le terrain atopique.....	35
1.1.4.1.2 Le terrain génétique.....	35
1.1.4.1.3 Les facteurs psychologiques :.....	35
1.1.4.1.4 Les facteurs endocriniens :.....	35
1.1.4.2 Les facteurs de risques exogènes.....	36
1.1.4.2.1 Les allergènes.....	36
1.1.4.2.2 Les autres facteurs déclencheurs.....	36
1.2 Diagnostic de l'asthme	37
1.2.1 Diagnostic clinique.....	37
1.2.1.1 Symptômes cliniques de l'asthme.....	37
1.2.1.2 Recherche du ou des facteurs déclenchants.....	38
1.2.2 Examens complémentaires.....	38
1.2.2.1 L'épreuve fonctionnelle respiratoire.....	38
1.2.2.2 La mesure du Débit Expiratoire de Pointe.....	40
1.2.2.3 La courbe débit-volume.....	41
1.2.2.4 Le test de réversibilité.....	42
1.2.2.5 Le test de l'hyperréactivité bronchique.....	43
1.2.2.6 Bilan allergologique.....	43
1.2.2.7 Diagnostic différentiel.....	44
2 Recommandations et stratégie sur la prise en charge du patient	44
2.1 Généralités sur la prise en charge de l'asthme	44
2.1.1 Le traitement de la crise.....	44

2.1.2	Le traitement de fond	44
2.2	Les différentes thérapeutiques anti asthmatique.....	45
2.2.1	Les agonistes bêta-2-adrénergiques	45
2.2.1.1	Les agonistes bêta-2-adrénergiques de courte durée d'action.....	45
2.2.1.2	Les agonistes bêta 2 adrénergiques de longue durée d'action	47
2.2.2	Les corticoïdes.....	48
2.2.3	Associations Bêta-2-adrénergiques et corticoïdes	51
2.2.4	Les anticholinergiques	53
2.2.5	Les bases xanthiques	54
2.2.6	Les antileucotriènes	57
2.2.7	Les antihistaminiques	58
2.2.8	Thérapie ciblée antiasthmatique par Anticorps monoclonal	58
2.2.8.1	Les anti-IgE : l'omalizumab.....	58
2.2.8.2	Ciblage des interleukines -4 et -5.....	59
2.3	Les recommandations.....	60
2.3.1	Les recommandations de la HAS 2004	60
2.3.1.1	Définition	60
2.3.1.2	Missions	60
2.3.1.3	Objectifs des recommandations	60
2.3.1.4	Classification de la maladie	60
2.3.2	Les recommandations de la Société de pneumologie de langue française 2016	62
2.3.2.1	Définition	62
2.3.2.2	Missions	62
2.3.2.3	Objectifs des recommandations.....	62
2.3.3	Les recommandations du GINA 2019 et leur évolution par rapport à 2018.....	63
2.3.3.1	Définition	63
2.3.3.2	Missions	63
2.3.3.3	Objectifs des recommandations.....	63
2.3.3.4	Classification de la maladie	63
2.3.3.5	Discussion sur les évolutions des recommandations du GINA.....	64
2.3.4	Résumé des recommandations de traitement de l'asthme en fonction du niveau de contrôle65	
2.4	Éducation thérapeutique.....	65
2.4.1	Qu'est-ce que l'éducation thérapeutique.....	65
2.4.1.1	Les protagonistes.....	66
2.4.1.2	Les objectifs	66
2.4.1.3	Interprétation des résultats.....	67
2.4.2	Démarche éducative.....	70
2.4.2.1	L'école de l'asthme (86).....	70
2.4.2.2	Les Laboratoires Pharmaceutiques.....	71
2.4.2.3	Le guide Zéphir	72
PARTIE II : LA GALENIQUE DES MEDICAMENTS.....		73
1	Les différents traitements médicamenteux et leur galénique.....	74
1.1	Les différents systèmes d'inhalation	74
1.1.1	Les généralités, pré requis galénique	74
1.1.1.1	Définition	74
1.1.1.2	Taille et répartition des particules.....	74
1.1.1.3	Diamètre aérodynamique.....	77
1.1.2	Les aérosols doseurs.....	77
1.1.2.1	Les aérosols par déclenchement manuel.....	77
1.1.2.1.1	Les excipients	78
1.1.2.1.2	Fabrication	79
1.1.2.1.3	Mode d'emploi (Annexe 3).....	79
1.1.2.1.4	Les avantages et les inconvénients	80
1.1.2.1.5	Chambre d'inhalation.....	81
1.1.2.2	Les aérosols par auto-déclenchement	82
1.1.2.2.1	Le système Autohaler®	82
1.1.2.2.2	Système Easi-Breathe.....	83
1.1.2.2.3	Les avantages et les inconvénients	84
1.1.3	Les inhalateurs en poudre.....	85

1.1.3.1	Galénique.....	85
1.1.3.1.1	Formulation et caractéristique de la poudre	85
1.1.3.1.2	Les techniques de fabrication	86
1.1.3.1.2.1	La fabrication des particules à inhaler.....	86
1.1.3.1.2.2	Le mélange	89
1.1.3.1.2.3	Conditionnement	91
1.1.3.2	Système poudre sèche unidose.....	92
1.1.3.2.1	Le système Aerolizer®	93
1.1.3.2.2	Handihaler® (spiriva).....	94
1.1.3.2.3	Le Breezhaler®.....	94
1.1.3.3	Système de poudre sèche multidose	95
1.1.3.3.1	Système Diskus®.....	95
1.1.3.3.2	Système Turbuhaler®.....	96
1.1.3.3.3	Système Novolizer®.....	98
1.1.3.3.4	Système Easyhaler®.....	99
1.1.3.3.5	Système Clickhaler®.....	100
1.1.3.3.6	Système Twisthaler®.....	101
1.1.3.3.7	Système Nexthaler®	102
1.1.3.3.8	Système Elipta®.....	103
1.1.3.3.9	Système Spiromax®.....	104
1.1.3.4	Les nébuliseurs	105
1.1.3.4.1	Principe de la nébulisation (galénique).....	105
1.1.3.4.2	Le système Respimat®	105
1.1.3.4.3	Les nébuliseurs « machine »	106
1.1.3.4.3.1	Les nébuliseurs à générateur pneumatique	107
1.1.3.4.3.2	Les nébuliseurs à générateur ultrasonique	108
1.1.3.4.3.3	Les nébuliseurs à générateur membrane.....	108
1.2	La forme orale.....	109
1.2.1	Comprimé à libération immédiate comme le SINGULAIR® (montelukast).....	111
1.2.1.1	Pré-formulation.....	111
1.2.1.2	Formulation	114
1.2.1.3	Procédés de Fabrication.....	115
1.2.1.4	Les contrôles de la pharmacopée	116
1.2.2	Les comprimés à libération prolongée	116
1.2.2.1	Galénique.....	117
1.2.2.1.1	Libération contrôlée par diffusion (182).....	117
1.2.2.1.2	Libération contrôlée par gonflement.....	118
1.2.2.1.3	Libération contrôlée par dissolution et dégradation du polymère	118
1.2.2.2	THEOSTAT® LP (Théophylline)	118
1.3	La forme injectable : les anticorps monoclonaux	118
1.3.1	La galénique	119
1.3.1.1	Les prérequis.....	119
1.3.1.2	Formulation	122
1.3.1.3	Le conditionnement	123
1.3.1.4	Les avantages et inconvénients.....	123
1.3.2	Les différents produits.....	124
1.3.2.1	XOLAIR® (omalizumab)	124
1.3.2.2	FASENRA® (Benralizumab).....	125
1.3.2.3	NUCALA® (mépilizumab).....	125
1.3.2.4	DUPIXENT® (dupilumab)	125
	CONCLUSION.....	126
	ANNEXE.....	127
	Bibliographie.....	147

Table des figures et illustrations

Figure 1 : Trajet de l'air dans l'appareil respiratoire (6).....	26
Figure 2 : Paroi bronchique d'un individu sain (7).....	26
Figure 3 : Paroi bronchique d'un individu asthmatique (7).....	26
Figure 4 : Schéma illustrant quelques-uns des différents acteurs de la physiopathologie complexe de l'asthme. (13).....	33
Figure 5 : illustration de la complexité de la réponse inflammatoire dans la maladie asthmatique. (13).....	34
Figure 6 : exemple de spirogramme (43)	40
Figure 7 : Calcul du Débit Expiratoire de Pointe en fonction en fonction du sexe de l'âge et de la taille (45).....	41
Figure 8 : Courbe débit-volume chez un sujet normal (47).....	41
Figure 9 : Courbe débit-volume chez un sujet présentant un trouble ventilatoire obstructif (47)	42
Figure 10 : Courbe débit-volume chez un sujet présentant un trouble ventilatoire restrictif (47)	42
Figure 11 : Tableau ACT Laboratoire GSK (82).....	68
Figure 12 : tableau ACQ laboratoire ASTRAZENECA (83)	69
Figure 13 : questionnaire d'évaluation de la thérapeutique asthmatique (ATAQ)(84)	69
Figure 14 : photo d'un débitmètre de pointe (Peak Flow).(85).....	70
Figure 15 : Aide traitement asthme à partir de 5 ans (87)	70
Figure 16 : Guides et brochure patients asthme Laboratoire GSK (88) .	71
Figure 17 : Illustrations ludiques asthme site GSK (89).....	71
Figure 18 : flyer patient brochure asthme Laboratoire ASTRA (90)	72
Figure 19 : Lieu de déposition des particules en fonction de leur taille (92).....	74
Figure 20 : Schéma répartition des particules dans l'appareil respiratoire en fonction de leur taille (93)	75
Figure 21 : Schéma des 3 principaux mécanismes intervenant dans le principe du dépôt des particules (94)	75
Figure 22 : Schéma mécanisme impaction inertielle (95)	76
Figure 23 : Mécanisme de diffusion brownienne du dépôt d'une particule sur un obstacle(95)	77
Figure 24 : Schéma d'un aérosol pressurisé par déclenchement manuel. (97).....	78
Figure 25 : SYMBICORT RAPIHALER® inhalateur pressurisé avec compteur de dose (108)	80
Figure 26 : Les différentes gammes de chambre d'inhalation (111).....	81
Figure 27 : Babyhaler® (112)	82
Figure 28 : Schéma mécanisme autohaler® (113)	83
Figure 29 : Système Easi-Breathe® (116)	84
Figure 30 : Photos d'un broyeur à jet d'air en spirale avec son principe schématisé (126)(127).....	87

Figure 31 : schéma d'un broyeur à jet d'air ovale (127).....	87
Figure 32 : Photo d'un broyeur à jet d'air à lit fluidisé et son principe schématisé (127)	88
Figure 33 : Schéma du système spray drying (130)	88
Figure 34 : Photo de Turbula (134)	90
Figure 35 : Photo d'un mélangeur type Diosna (135)	91
Figure 36 : Schéma du système de remplissage par air comprimé (136)	91
Figure 37 : Schéma du système de remplissage par vibration (136)	92
Figure 38 : Schéma d'un Aerolizer® (137)	93
Figure 39 : Schéma Handihaler® (138)	94
Figure 40 : Spécialité utilisant le Système Breezhaler® (139).....	95
Figure 41 : Schéma d'un inhalateur avec un système Breezhaler® (140)	95
Figure 42 : Photo et schéma d'un inhalateur Diskus®	96
Figure 43 : Photo du Symbicort Turbuhaler® (142)	97
Figure 44 : Schéma système dosage Turbuhale® (143)	97
Figure 45 : Photo d'un système Novohaler® (144)	98
Figure 46 : Photo d'un inhalateur GIBITER® (146)(147)	99
Figure 47 : Photo et schéma d'un Clickhaler®(148)(149).....	100
Figure 48 : Photo et schéma d'un Twisthaler® (150).....	101
Figure 49 : Schéma d'un Nexthaler® (154).....	102
Figure 50 : Photos d'un Elipta®(157)(158).....	103
Figure 51 : Photo et schéma d'un système Spiromax®(159)(160).....	104
Figure 52 : Le système Respimat® (163)	105
Figure 53 : Schéma mécanisme Respimat® (163).....	106
Figure 54 : Photo et schéma d'un nébuliseur pneumatique (168)(169)	107
Figure 55 : Photo et schéma d'un nébuliseur ultrasonique(170)(171)..	108
Figure 56 : Photo et schéma d'un nébuliseur à membrane (172)(173)	108
Figure 57 : Schéma du devenir d'un médicament dans l'organisme	110
Figure 58 : Schéma du devenir d'un médicament dans l'organisme	110
Figure 59 : Pharmacocinétique d'un médicament lors d'une administration orale(174).....	111
Figure 60 : Polymorphisme cristaux avec angles différents (175)	111
Figure 61 : Graphiques sur la concentration du PA intact et dégradé en fonction du temps pour une cinétique d'ordre 0	113
Figure 62 : Graphiques sur la concentration du PA intact et dégradé en fonction du temps pour une cinétique d'ordre 1	113
Figure 63 : Schéma de la formation d'un granulé par granulation humide(178).....	115
Figure 64 : Schéma d'un procédé de granulation sèche (179).....	116
Figure 65 : Cinétique d'un comprimé à libération prolongée par rapport à une libération immédiate(180).....	117
Figure 66 : Arbre décisionnel pour la stérilisation(185).....	120

Figure 67 : Graphique de comparaison des profils cinétiques en fonction du mode d'administration.....	123
Figure 69 : Photo du XOLAIR® poudre pour solution injectable et XOLAIR® seringue pré-remplie.....	124

Liste des tableaux

Tableau I: tableau récapitulatif des bêta 2 stimulant de courte durée d'action, DCI, spécialité et posologie en fonction des différentes indications.(58)	46
Tableau II: tableau récapitulatif des bêta 2 stimulant de durée d'action prolongée, DCI, spécialité et posologie en fonction des différentes indications (58)	48
Tableau III : tableau récapitulatif des corticoïdes inhalées en fonction de leurs formes, DCI, spécialité, posologie et les différentes indications (58)	51
Tableau IV : tableau récapitulatif des associations entre bêta 2 stimulant d'action prolongée et de corticoïdes inhalées (58).....	52
Tableau V : tableau récapitulatif des anticholinergique seul et en association en fonction des différentes présentation et spécialités disponibles (58)	54
Tableau VI: tableau récapitulatif des bases xanthiques en fonction de leurs formes, voix d'administration, posologie et indications. (58).....	56
Tableau VII: tableau récapitulatif des anti leucotriènes en fonction de leur forme, voie d'administration, posologie et indications (58)	57
Tableau VIII : tableau récapitulatif des anticorps monoclonaux de la maladie asthmatique en fonction de leur forme, voie d'administration, posologie et indications. (58).....	59
Tableau IX : Le contrôle de l'asthme selon l'ANAES (75).....	61
Tableau X : Le contrôle de l'asthme de la Société de Pneumologie de la Langue Française (SPLF)(78)	62
Tableau XI : le contrôle de l'asthme GINA (4).....	64
Tableau XII : Stades de sévérité de l'asthme GINA (4)	65
Tableau XIII : contrôle de l'asthme (81)	66
Tableau XIV : Catégorisation de la solubilité par la Pharmacopée (176)	112

Liste des annexes

Annexe 1 : Fiche pédagogique sport (86)	127
Annexe 2 : Fiche pédagogique « qu'est-ce qu'une crise d'asthme » (86)	130
Annexe 3 : Fiche instruction d'utilisation du médicament (104).....	132
Annexe 4 : Notice QVAR (114).....	133
Annexe 5 : Notice ECOBEC® (115)	134
Annexe 6 : Mode d'emploi utilisation d'un Aerolizer® (186)	135
Annexe 7 : Mode d'emploi Spiriva® (187).....	136
Annexe 8 : Notice SERETIDE DISKUS 100µg/50µg dose (188).....	137
Annexe 9 : Mode emploi du Turbuhaler® (186)	138
Annexe 10 : Notice Novolizer®(145)	139
Annexe 11 : Notice GIBITER® (189).....	140
Annexe 12 : Notice Twisthaler®, Asmanex® (190).....	141
Annexe 13 : Notice Nexthaler®, Innovair® (156)	142
Annexe 14 : Mode d'emploi système Ellipta®, RELVAR® (191)	143
Annexe 15 : Mode d'emploi système Spiromax®, Duoresp® (192)	144
Annexe 16 : Mode emploi RESPIMAT® (163).....	145

Liste des abréviations

AAG : Asthme Aigu Grave

Ach : Acétylcholine

AD : Adulte

Ag : Antigène

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

c.à.c : cuillère à café

c.à.s : cuillère à soupe

CNMR : Comité National contre les Maladies Respiratoires

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

CSI : Corticostéroïde inhalé

CV : Capacité Vitale

CVF : Capacité Vitale Forcée

DEMM : Débit Expiratoire Maximal Moyen

DEP : Débit Expiratoire de Pointe

EFR : Explorations Fonctionnelles Respiratoires

ENF : Enfant

EPPI : Eau Pour Préparation Injectable

GINA : Global Initiative for Asthma

GM-CSF : Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor

GOLD : Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

HAS : Haute Autorité de Santé

HRB : Hyperréactivité bronchique

Ig : Immunoglobuline

IRDES : Institut de Recherche et de Documentation en Economie de la Santé.

LB : Lymphocyte B

LT : Lymphocyte T

NANC : Non Adrénergique Non Cholinergique

NKA : Neurokinine A

OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
PA : Principe Actif
PAF : Platelet Activating Factor
PNE : Polynucléaire Eosinophile
PNN : Polynucléaire Neutrophile
RAST : Radio Allergo Sorbent Test
RGO : Reflux Gastro-Oesophagien
RNSA : Réseau National de Surveillance Aéro-biologique
SaO2 : Saturation Artérielle en Oxygène
SMR : Service Médical Rendu
TCA : Test de Contrôle de l'Asthme
TGF bêta : Transforming Growth Factor Beta
TNF alpha : Tumor Necrosis Factor Alpha
TxA2 : Thromboxane A2
UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie
VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde
VIH : Virus à Immunodéficience Humaine
VRS : Virus Respiratoire Syncytial

INTRODUCTION

Selon l'OMS, l'asthme est une maladie chronique caractérisée par la répétition de crises au cours desquelles on peut observer des difficultés respiratoires accompagnées d'une respiration sifflante. Sa fréquence et sa gravité varient d'un individu à l'autre, les symptômes peuvent se manifester plusieurs fois par semaine voire plusieurs fois par jour et peuvent empirer chez certains sujets lors d'un effort physique ou pendant la nuit. Lors des dernières enquêtes épidémiologiques réalisées en France en 2018, la prévalence de l'asthme fut estimée à 6,4 % de la population adulte, soit près de 4 millions d'individus (1). Même si l'on observe une amélioration constante, le taux de morbi-mortalité reste élevé : en 2014, pas moins de 851 décès furent dénombrés dont la cause principale était l'asthme. De plus, un taux important, 62782 séjours hospitaliers furent recensés en 2015 pour la même cause (2)(3).

D'un point de vue physiologique, l'asthme, selon l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), correspond à une inflammation chronique des bronches, dont l'origine est une hyperréactivité bronchique.

Malgré de nombreuses études, les causes profondes restent encore imparfaitement élucidées de nos jours, mais les plus gros facteurs de risque seraient liés à l'association de deux paramètres : génétique et environnemental.

En effet, il existerait une prédisposition génétique où notamment, il est observé une plus grande prévalence chez les enfants ayant des parents eux même atteints d'allergies ou de la maladie. Également, des études de criblages de génome ont permis d'identifier six gènes potentiellement impliqués dans la susceptibilité à l'asthme.

Au niveau du deuxième paramètre, l'exposition à des substances et/ou des particules présentes dans l'environnement (acariens, polluants, squames, moisissures, fumée du tabac, etc.) qui, une fois inhalées, peuvent entraîner des réactions allergiques et/ou irriter les voies respiratoires.

Par ailleurs, l'air froid, les émotions ou l'exercice physique, feraient partie des autres facteurs possibles de déclenchement. Tout comme, certains médicaments tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les β -bloquants, pourraient déclencher des exacerbations faisant de l'asthme une maladie multifactorielle.

Même s'il n'existe pas à proprement parler de traitement curatif pour l'asthme, l'apport d'une prise en charge appropriée, pluridisciplinaire, globale, dont le cœur est le patient mais également par l'association des thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses, permet une maîtrise de la maladie (en dehors de l'asthme sévère) et d'assurer aux patients asthmatiques une qualité de vie satisfaisante.

L'objectif de ce travail de thèse est de présenter la prise en charge thérapeutique par voie inhalée ainsi que les recommandations actuelles la concernant. Puis nous ferons le point sur les nouvelles approches thérapeutiques en cours de développement.

Dans une première partie nous reprendrons les fondamentaux concernant la pathologie de la maladie asthmatique, sa prise en charge thérapeutique et son accompagnement ainsi que les dernières recommandations.

Dans un second temps, nous exposeront plus précisément la galénique et le mode d'emploi des différents médicaments en passant par les formes inhalées, les formes solides et les biothérapies.

Enfin, nous terminerons ce travail de thèse sur la question : quel est le meilleur traitement pour le patient ?

PARTIE I : L'ASTHME, GENERALITE ET CONTEXT

1 L'asthme

1.1 Définition de l'asthme

L'asthme maladie complexe, se manifestant sous différentes formes, est habituellement caractérisée par une inflammation chronique des voies respiratoires. On associe également la notion d'antécédents de symptômes tels que le sifflement respiratoire, l'essoufflement, l'oppression thoracique et la toux. Ils sont variables en intensité et dans le temps avec une limitation du débit d'air variable. L'évolution de la maladie se fait vers une exacerbation de ses manifestations, une réduction importante des capacités respiratoires, une incidence délétère sur la qualité de vie ainsi que des comorbidités (4).

Cette inflammation chronique intéresse les bronches qui sont les voies de communication impliquées dans le transit de l'air vers les poumons. En présence d'un stimulus, la crise se déclenche : les parois bronchiques se contractent et parallèlement se produit une hypersécrétion de mucus épais (5). Il en résulte une entrave du passage de l'air vers les poumons ce qui génère des crises d'asthme.

En dehors de ces dernières, les bronches gardent un caractère hyper réactif et inflammatoire qui favorisent la survenue de crises ultérieures.

En globalité, on distingue deux types d'asthme :

- **Les asthmes allergiques** : dans 50 % des cas l'asthme est déclenché par un allergène dont la nature est très variable : animaux, pollen, aliments, etc
- **Les asthmes intrinsèques** : leur apparition plus tardive chez l'adulte. Ici, les crises ne sont pas déclenchées par un allergène.

Les concepts expliquant les mécanismes physiopathologiques de l'asthme ont évolué de manière importante au cours des dernières décennies. Il demeure en cours d'évaluation à mesure que l'on définit les différents phénotypes de cette maladie et que notre compréhension des liens entre les caractéristiques cliniques de l'asthme et les schémas génétiques s'améliorent.

1.1.1 Physiologie et anatomie de l'appareil respiratoire

Qu'est-ce que le système respiratoire ?

Le système respiratoire constitue l'ensemble des organes permettant d'inspirer et d'expirer l'air dans le but de fournir de l'oxygène (O₂) à l'organisme et de rejeter le dioxyde de carbone (CO₂) à l'extérieur de l'organisme. Lors de l'inspiration de l'air, celui-ci passe par la trachée, entre dans les bronches, passe par les bronchioles et se rend jusqu'aux alvéoles. C'est ici que se font les échanges gazeux. Le système respiratoire est relié aux capillaires du système circulatoire sanguin grâce aux alvéoles. Ainsi, le sang circulant dans les capillaires libère du CO₂ vers les alvéoles et capte l'O₂ de l'air.

Quels sont les organes de l'appareil respiratoire ?

Le système respiratoire est composé d'une série d'éléments qui travaillent ensemble. On retrouve de haut en bas :

- **Le nez et la bouche** : Orifices par lesquels l'entrée de l'air se fait dans le système respiratoire.
- **Le pharynx** : Sa localisation est entre le nez et la trachée. C'est le carrefour entre les voies digestives et respiratoire. Ainsi, il travaille étroitement avec le larynx pour contrôler l'ouverture et la fermeture du tube respiratoire, la trachée, le tube digestif et l'œsophage afin d'éviter toute « fausse route » des aliments.
- **Le larynx** : il ferme l'accès aux voies respiratoires pendant que la nourriture est envoyée dans le tube digestif.
- **La trachée** : elle conduit l'air jusqu'aux bronches et possède un diamètre d'environ 20 mm.
- **Les bronches** : ce sont deux tubes d'environ 12 mm de diamètre qui se dirigent vers la gauche ou vers la droite. Elles se divisent en bronches lobaires puis segmentaires qui se terminent au niveau des bronchioles dans chaque poumon. À noter que la paroi des bronches contient du muscle lisse, dont l'épaisseur est souvent augmentée chez les patients asthmatiques.
- **Les bronchioles** : Ce sont des tubes ramifiés mesurant environ 0,5 mm de diamètre. Leur rôle est d'amener l'air aux alvéoles.
- **Les alvéoles** : Ce sont de minuscules sacs d'air d'environ 0,2 mm de diamètre. Au niveau des poumons, on peut retrouver environ 330 millions alvéoles. Leurs parois recouvertes de vaisseaux capillaires permettent les échanges air /sang et correspond à une surface d'échange de +/- 75 m² pour un individu.
- **Les poumons** : Le corps humain possède 2 poumons. Ces organes thoraciques sont constitués des bronches, des bronchioles et des alvéoles. Ils

reposent sur le diaphragme et ils sont protégés par la cage thoracique. A noter que le poumon droit possède 3 lobes et le poumon gauche en possède 2. Ceci est expliqué par la position anatomique du cœur.

- **Le diaphragme** : c'est le muscle principal de la respiration. En se contractant, il provoque l'inspiration entraînant l'air dans le système respiratoire. Lors de la relaxation du muscle, l'air est expiré du système respiratoire. Il est aidé par les muscles intercostaux qui sont insérés sur la paroi thoracique. Les muscles scalènes et sterno-cléido-mastoïdien jouent également un rôle accessoire.

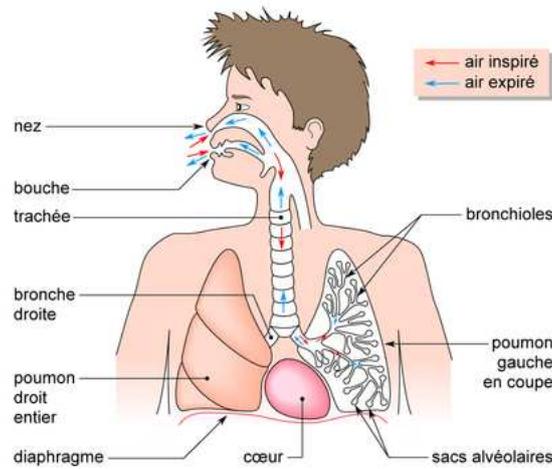


Figure 1 : Trajet de l'air dans l'appareil respiratoire (6)

Concernant l'asthme, au niveau anatomique, on peut observer une différence entre les voies respiratoires d'un individu sain et d'un individu asthmatique.

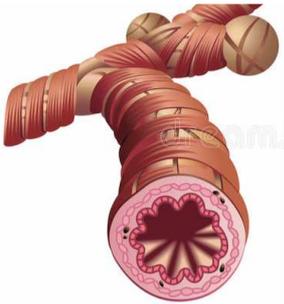


Figure 2 : Paroi bronchique d'un individu sain (7)

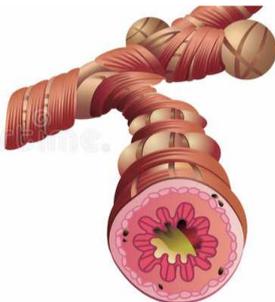


Figure 3 : Paroi bronchique d'un individu asthmatique (7)

On peut voir que les muscles lisses sont plus épais au niveau des parois bronchiques chez un asthmatique. Cela entraîne une diminution du diamètre du conduit respiratoire expliquant ainsi la diminution du débit de l'air dans le système respiratoire.

1.1.2 Épidémiologie de l'asthme

1.1.2.1 Prévalence de l'asthme

- **La prévalence de l'asthme chez l'enfant** :

D'un pays à l'autre elle varie de manière importante. L'étude « International Study of Asthma and Allergies in Childhood » (8) réalisée entre 2000 et 2003, montre que les taux les plus élevés ($\geq 20\%$) ont généralement été retrouvés dans les pays anglophones d'Europe, d'Amérique du Nord, d'Australasie et dans certains états d'Amérique latine. A l'autre bout du spectre, on observe la prévalence la plus faible ($<5\%$) en Asie-Pacifique, en Inde, en Méditerranée orientale, en Europe de l'Est et du Nord

- **La prévalence chez les jeunes adultes** :

La même étude (8), montre également que chez les jeunes adultes âgés de 18 à 45 ans, la prévalence de l'asthme présente une variabilité importante suivant les pays étudiés. Dans cette population, au cours des 12 derniers mois, 4,3% des individus déclarent avoir été diagnostiqué asthmatique par un médecin, 4,5 % avoir été à la fois diagnostiqué et avoir reçu un traitement, et 8,6 % avoir eu des signes cliniques d'asthme. On retrouve les chiffres de prévalence les plus élevés en Europe du Nord et de l'Ouest, en Australie et au Brésil.

1.1.2.2 Mortalité de l'asthme

A l'échelle mondiale, on attribue à l'asthme moins de 1 % de tous les décès. C'est donc une cause assez rare de mortalité. On observe une augmentation significative des taux de mortalité liés à l'asthme, de l'enfance au grand âge. C'est durant ce dernier que l'on note également la plus grande part des décès imputables à l'asthme.

Les résultats de l'étude Global Burden of Disease (GBD 2019) ont montré que l'asthme était à l'origine de 461000 décès dans le monde en 2019. Néanmoins ce chiffre est probablement sous-estimé car de nombreux pays ne déclarent pas de causes de décès détaillées.

1.1.2.3 Les répercussions économiques et sociales de l'asthme

1.1.2.3.1 *Les répercussions sociales*

Le quotidien des asthmatiques et de leurs proches peut être impacté par la maladie, en raison de son caractère chronophage, des stress qu'elle peut induire, de ses

conséquences financières. Les proches, famille et amis, des patients apportent une aide morale ou matérielle qui permet d'atténuer les conséquences néfastes de la maladie sur la vie du patient asthmatique. Pour évaluer ces conséquences, l'étude Global Burden of Disease Survey (9), à travers plusieurs marqueurs, permet d'évaluer la charge de morbidité attribuable à la maladie :

- **Les années de vie perdues à cause raison d'un décès prématuré** (Years of Life Lost due to premature death ou YLL)
- **Les années de vie vécues avec un handicap** (Years of Life lived with Disability ou YLD) qui mesurent à la fois la durée et l'importance de l'incapacité.
- **La sommes des deux marqueurs précédents qui évalue les années de vie corrigées du facteur invalidité** (Disability Adjusted Life Years ou DALY).

A travers les résultats de cette étude on peut, par exemple, estimer que l'asthme, quel que soit la tranche d'âge, a contribué à 23,7 millions de DALY dans le monde.

Ainsi l'asthme se classe à la 28e place mondiale des causes de la charge de morbidité. De même, toujours en 2016, 56 % de la charge mondiale est attribuable à l'asthme avec 13,2 millions de YLD et 10,5 millions de YLL attribuées à des décès prématurés liés à l'asthme. Dans le même registre, l'asthme était classé au 23e rang mondial des principales causes de mortalité prématurée (YLL). La courbe de répartition par âge de la charge de l'asthme présente deux pics : l'un à l'âge de 10-14 ans et l'autre vers 75-79 ans. Dans la tranche 30-34 ans on retrouve la charge la plus faible et le sex-ratio est voisin de 1 en dessous de cette dernière.

1.1.2.3.2 Les répercussions économiques

A l'échelle mondiale, l'asthme demeure, tant en matière de coûts directs qu'indirects, une charge économique majeure. Cela ne risque pas de s'améliorer car sa prévalence et son coût par patient, qui définissent sa charge économique, continuent d'augmenter.

Il existe deux types de coûts :

- **Des coûts directs** : ce sont des coûts dus aux services et produits de santé consommables. Ils comprennent les frais de fonctionnement des services hospitaliers, des consultations chez le médecin et des médicaments
- **Des coûts indirects** : ce sont des coûts ayant un impact sur la société. Cela comporte la perte de productivité au travail des patients ou de leurs soignants.

L'estimation de la part respective de ces différentes composantes peut s'avérer difficile. Dans le cas de pathologies associées, par exemple un syndrome dépressif, sont-elles une conséquence de l'asthme et doit-on les prendre en compte dans le coût de l'asthme. De même, il est difficile d'évaluer précisément l'incidence de la

maladie asthmatique sur la productivité au travail. Les coûts varient de manière importante d'un pays à l'autre. Toujours selon l'étude du Global Asthma report (9) les coûts directs annuels par patient sont de plus de 3000 dollars US aux USA et de moins de 150 dollars US dans les pays du Golfe Persique.

Dans les pays occidentaux, Europe et Amérique du nord, la part la plus importante des coûts médicaux directs était prise par les médicaments antiasthmiques. En revanche, au Moyen-Orient et en Asie du Sud- Est, les coûts des passages aux services d'urgence, des consultations externes et des visites chez le médecin en représentaient la proportion la plus importante. Les études s'intéressant aux coûts indirects de l'asthme sont beaucoup moins nombreuses, mais elles mettent en évidence, de manière systématique, qu'ils représentent une part importante de la charge économique.

En l'état actuel, l'asthme ne pouvant être guéri, les efforts se concentrent sur le contrôle des symptômes et la prévention des crises. La réduction des coûts, qu'ils soient directs ou indirects, passe par une gestion permettant de passer de l'état d'asthme non contrôlé à celui de contrôlé. Il résulte un gain de productivité significatif grâce à un contrôle optimal de la maladie.

1.1.3 Physiopathologie de l'asthme

La physiopathologie de l'asthme est complexe, ses mécanismes intimes ne sont pas encore connus complètement et font toujours l'objet de recherche importantes.

1.1.3.1 La bronchoconstriction

Le tonus musculaire bronchique est sous la dépendance du système nerveux autonome. Le fonctionnement équilibré de deux systèmes antagonistes, sympathique et parasympathique, permet de maintenir les bronches à un calibre normal.

Le système parasympathique ou cholinergique : la stimulation de ses terminaisons afférentes (situées au niveau de la paroi bronchique) par divers stimuli (air froid, poussières etc..) produit des impulsions qui atteignent le centre vagal du tronc cérébral ; ce dernier émet, via les voies efférentes, un signal qui va atteindre de nouveau la paroi bronchique. Ce signal provoquera la libération de l'acétylcholine. Cette dernière, en stimulant ses récepteurs muscariniques essentiellement de sous type M3 exprimés sur les muscles lisses bronchiques, provoquera la bronchoconstriction.

Le système adrénergique qui, par l'intermédiaire de catécholamines sécrétées par les glandes surrénales qui vont se fixer sur les récepteurs β_2 , provoque une bronchodilatation. Les récepteurs β_2 sont les plus nombreux d'où l'intérêt d'utiliser

des agonistes Bêta-2-adrénergique par voie inhalée, afin de développer des thérapeutiques efficaces contre l'asthme.

Le système non-adrénergique non-cholinergique (NANC), système complexe médié par les neuropeptides présents au niveau des fibres qui le composent. Ces dernière situées au niveau de l'épithélium respiratoire sont, en réponse à l'agression de l'antigène, stimulées et secrètent des neurokinines (substance P, neurokinine A). Ces dernières ont une activité pro-inflammatoire et broncho-constrictrice puissante. (10)(11)(12)

1.1.3.2 Inflammation bronchique

Cette machinerie est complexe et afin de l'expliquer nous allons détailler les principaux responsables de l'inflammation bronchique asthmatique :

1.1.3.2.1 Le polynucléaires éosinophile

Cellule inflammatoire dominante dans l'asthme et l'allergie respiratoire. Sa paroi porte de nombreux récepteurs membranaires spécifiques et capables d'interagir avec :

- Les immunoglobulines (Ig)
- Les protéines d'adhésion cellulaire (CAM)
- Le complément
- Les chimiokines.

Les PNE sont capables de synthétiser des cytokines qui comprennent :

- Les interférons (IFN)
- Les interleukines (IL)
- Les chimiokines
- Les tumor necrosis factor (TNF)
- Les colony stimulating factors (CSF)
- Les transforming growth factors (TGF).

Par le biais de ces cytokines le PNE joue un rôle essentiel dans des mécanismes tels que l'inflammation, l'immuno-régulation, la migration et le remodelage tissulaire. Il est directement responsable des mécanismes de bronchoconstriction, vasodilatation et augmentation de la perméabilité vasculaire à l'origine d'un œdème. Les PNE ont une capacité à produire des protéines et des médiateurs particulièrement nocifs pour l'épithélium de l'arbre bronchique. L'amplification et l'entretien de la réaction allergique peut donc leur être attribuée. (10)(13)

1.1.3.2.2 *Les lymphocytes des voies aériennes :*

Ils participent à la défense pulmonaire via notamment la production d'immunoglobulines de type E « IgE » spécifiques d'allergènes. Le rôle global des lymphocytes associe l'initiation de la réaction inflammatoire, son maintien, le contrôle de la réponse immunitaire et la différenciation lymphocytaire. (10)(13).

Ils sont de deux types :

- **Les lymphocytes T-CD8** « cytotoxiques ou killer » qui éliminent les cellules infectées par les agents intracellulaires (exemple les virus)
- **Les lymphocytes T-CD4** « helper » qui joue un rôle de coordinateur et d'aide auprès des autres cellules du système immunitaire afin de répondre aux infections extracellulaires et ce, entre autres, par l'intermédiaire de la sécrétion de cytokines.

Ces dernières ont un rôle essentiel car elles sont à l'origine de l'activation des monocytes et macrophages, de la stimulation de la sécrétion d'IgE par les lymphocytes B, de l'augmentation de sécrétion de mucus par les cellules caliciformes de l'arbre respiratoire et de l'augmentation d'expression de molécules d'adhésion cellulaires au niveau de l'endothélium et de l'épithélium respiratoire. Certaines cytokines, chez le patient asthmatique, sont produites en permanence dans les voies aériennes y compris en dehors des périodes d'exacerbations ce qui explique l'entretien d'une réaction allergique continue.(10)(13)

1.1.3.2.3 *Les basophiles :*

Ils jouent également un rôle important en étant à l'origine de la prolifération des lymphocytes B et la production d'anticorps par la sécrétion d'IL-4 et IL-6. (10)(13)

1.1.3.2.4 *Les polynucléaires neutrophiles (PNN) :*

Ils sont à l'origine de la sécrétion de nombreux médiateurs comme des radicaux libres de l'oxygène ou encore des myéloperoxydases. Les PNN ont un rôle direct dans les processus inflammatoires chroniques et dans la lutte anti-infectieuse, ce qui explique que leur taux peut s'élever lors d'exacerbations sévères. La sécrétion de radicaux libres de l'oxygène ainsi que de certaines enzymes (par exemple la collagénase , l'élastase, ou la myéloperoxydas), va être à l'origine de lésions tissulaires, cellulaires et épithéliales, d'un œdème, ainsi que d'une activation cellulaire qui vont entretenir le phénomène inflammatoire (10)(13).

1.1.3.2.5 *Les cellules dendritiques :*

Elles sont spécialisées dans la présentation des antigènes aux cellules responsables de l'immunité entre parenthèses (CPA). Situées au niveau de la muqueuse bronchique elles sont les seules à pouvoir initier une réponse primaire des lymphocytes T. Le remodelage important de la barrière épithéliales que l'on observe dans l'asthme va faciliter l'accès des allergènes aux cellules dendritiques. Après les

avoir capturés elles vont dégrader et présenter les antigènes au lymphocytes T CD4 sous forme de peptides (10)(13)(14)

1.1.3.2.6 Les mastocytes :

La contribution des mastocytes dans la phase aiguë de l'asthme est également importante. Ils sont présents dans la muqueuse, sur l'ensemble de l'arbre respiratoire. La fixation des antigènes sur leurs récepteurs via des IgE spécifiques conduit à leur activation et à la libération, par dégranulation, de médiateurs inflammatoires. Ils jouent également un rôle de modulation de la réponse inflammatoire via la sécrétion de tryptase qui, en clivant les IgE, diminue l'activation mastocytaires. (10)(13)

1.1.3.2.7 Les cellules épithéliales des voies aériennes :

Les cellules de structure de la paroi bronchique sont capables à leur tour d'entretenir l'inflammation au niveau des voies aériennes. Elles sont capables de libérer des médiateurs tels que des cytokines ou des chimiokines pro- inflammatoires. Il en découle une hyper réactivité bronchique, une perte de sécrétion de médiateurs relaxants comme la PGE2 et l'EDRF, et une altération de la fonction de barrière mécanique protectrice avec mise à nu des terminaisons nerveuses sous-jacentes. (10)(13)

1.1.3.2.8 Les chimiokines :

Les cytokines chimio-attractantes, ou chimiokines (Ch), sont des polypeptides de 70 à 100 acides aminés, avec des séquences similaires et une structure commune maintenue par deux ponts disulfures conservés. Elles forment un ensemble complexe de molécules qui guident et orientent les cellules du système immunitaire vers le site inflammatoire.

1.1.3.2.9 La paroi bronchique

On observe au niveau de la paroi bronchique différentes modifications parmi lesquels la principale est le remodelage bronchique. L'étude des bronches des patients atteints d'un asthme sévère montre des lésions épithéliales chroniques associant des éléments de destruction et de réparation, une infiltration par des cellules inflammatoires et une hyperplasie des glandes productrice de mucus. Ces modifications sont associées une fibrose sous épithéliale, une augmentation de la vascularisation et à l'augmentation de la masse du muscle lisse. Elle participe à l'épaississement de la paroi bronchique et au développement d'une obstruction des voies aériennes pouvant devenir irréversible.

1.1.3.2.10 Le système d'innervation bronchique

On distingue :

Le système cholinergique qui est à l'origine de la bronchoconstriction via un neurotransmetteur, l'acétylcholine (ACh).

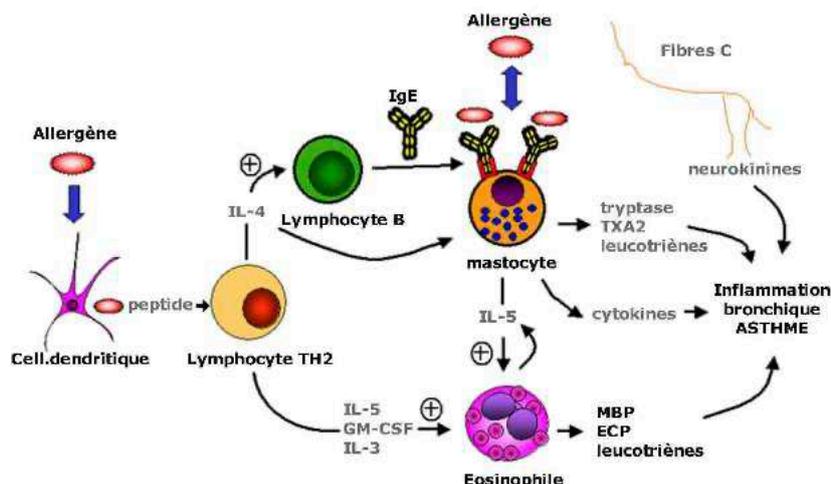


Figure 4 : Schéma illustrant quelques-uns des différents acteurs de la physiopathologie complexe de l'asthme. (13)

Le point de départ de la réaction inflammatoire dans l'asthme est la cellule dendritique. Présente en grand nombre au niveau de la muqueuse respiratoire, elle capture puis présente les antigènes inhalés. Leur nombre va encore augmenter du fait d'un phénomène de recrutement et de maturation de cellules néo-dendritiques induit par l'antigène. Elles vont ensuite stimuler les lymphocytes T qui vont sécréter des cytokines dont l'IL-4 et l'IL-5. La sécrétion de l'IL-4 va déclencher l'activation des lymphocytes B qui vont eux-mêmes sécréter des anticorps de type Ig-E. Des complexes [Ig-E-Antigène] vont alors se constituer pour aller se fixer sur les mastocytes. Ces derniers vont à leur tour sécréter d'autres cytokines pro-inflammatoires, des tryptases, des leucotriènes et du TxA2, tous acteurs de l'initiation et de l'entretien de l'inflammation bronchique.

Les PNE vont être activés par la sécrétion de l'IL-3, 5 et du GM-CSF. Ils ont la capacité d'auto-prolifération par sécrétion de l'IL-5. Les mastocytes sont également capables de sécréter de l'IL-5, et ainsi d'entretenir la boucle de prolifération des éosinophiles. La corrélation entre éosinophilie sanguine et la sévérité de l'asthme est une constante. Les PNE sont, comme les mastocytes capables de sécréter des leucotriènes qui sont également des médiateurs pro-inflammatoires (11)(15).

L'inflammation bronchique est une constante chez le patient asthmatique. Son rôle dans la physiopathologie de l'asthme est capital. Elle implique de nombreux médiateurs pro-inflammatoires, et en particulier les éosinophiles, ce qui témoigne de la complexité de la maladie. Au fil des années, elle peut provoquer une transformation avec perte d'élasticité des parois bronchiques et du tissu pulmonaire, pouvant aboutir à une insuffisance respiratoire obstructive irréversible. (14)(15)(16)

La deuxième composante essentielle dans la physiopathologie est l'hyper réactivité bronchique. Elle consiste en une obstruction bronchique exagérée induite par divers stimuli ou agressions. On note une relation étroite entre inflammation et HRB puisque plus l'inflammation est importante, plus l'HRB est forte. En conséquence plus l'obstruction bronchique sera importante, plus les signes cliniques seront marqués et l'asthme instable. (14)

Sur le plan clinique, on peut classiquement faire un distinguo entre asthme allergique et l'asthme non allergique selon que des IgE soient présentes ou non. Néanmoins cette frontière est moins nette qu'on peut le penser. Bien que le plus souvent l'asthme soit d'origine allergique et se manifeste chez le sujet jeune en terrain atopique, on retrouve également des taux d'IgE significatifs chez des sujets non allergiques. Finalement, on retiendra que l'éviction de l'allergène, à l'origine de ces phénomènes complexes, est primordiale si on l'on souhaite contrôler efficacement cette maladie.

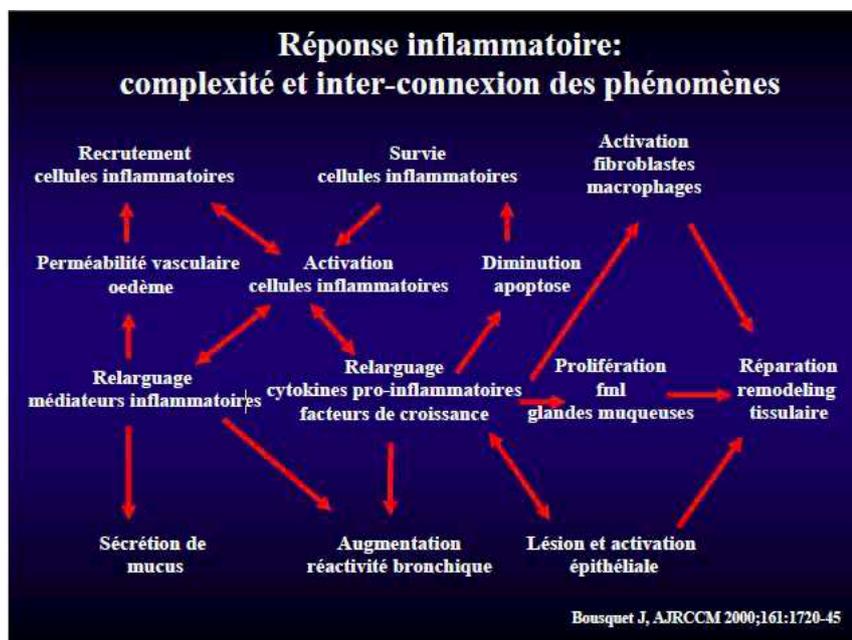


Figure 5 : illustration de la complexité de la réponse inflammatoire dans la maladie asthmatique. (13)

1.1.4 Étiologie

On distingue deux grands types de facteurs de risques liés à l'asthme : endogènes, qui sont propres à l'individu, et exogènes, liés à son environnement. La participation génétique est complexe et résulte de la combinaison de plusieurs gènes ce qui se traduit par l'hétérogénéité clinique de l'asthme (17)(18). Les facteurs environnementaux sont nombreux et divers : allergènes d'origine animale, végétale, alimentaire, industrielle...Il existe également de nombreux cofacteurs ou facteurs sensibilisants tels que la pollution, certains médicaments, l'effort physique, le froid etc...Ils sont divers et multiples et varient d'un malade à l'autre.

1.1.4.1 Les facteurs de risques endogènes

Ils sont de nature constitutionnelle et reposent sur l'atopie. Cette dernière est une prédisposition héréditaire à développer des allergies et à synthétiser des IgE. Le

risque pour un nouveau-né de développer de l'asthme qui est de 10% en l'absence d'antécédents parentaux, passe à 25 % si l'un des deux est atteint et à 50 % si les deux le sont (19). De même, des études ont montré le rôle joué par divers chromosomes dans l'atopie et l'hyperréactivité bronchique (18). On peut retenir le chromosome 5 sur lequel sont présents les gènes codant certaines interleukines, dont celles qui jouent un rôle la réponse inflammatoire (20).

1.1.4.1.1 Le terrain atopique

L'atopie, intimement liée au profil génétique d'un individu, est la capacité qu'à ce dernier à synthétiser des IgE en quantité lors du contact avec un allergène. Ce contact va être considéré par son organisme comme néfaste et initier une réponse inflammatoire via l'activation lymphocytes et des mastocytes (21).

1.1.4.1.2 Le terrain génétique

Diverses études ont montré le rôle de la génétique dans le développement de l'asthme. Le fait d'avoir un parent asthmatique augmente sensiblement le risque d'être soi-même asthmatique (22). Néanmoins il ne s'agit pas, à proprement parler, d'une maladie héréditaire, car de nombreuses gènes sont impliqués et ont été identifiés, au fil des ans, et ce depuis les premiers travaux sur la génétique de l'asthme et de l'allergie qui datent de 1916 (23). Actuellement on considère que l'asthme est une maladie multifactorielle qui nécessite à la fois, une prédisposition d'origine génétique et une exposition à des facteurs favorisants. Plusieurs gènes ont été identifiés comme contrôlant en partie à la fois l'asthme mais également les manifestations allergiques et d'hyperréactivité bronchique associées. On a pu localiser ces gènes sur les chromosomes 5, 6, 11 et 14 (24)(25)(26).

Plusieurs équipes ont successivement identifié des chromosomes et des gènes liés à l'asthme : le chromosome 20 par Genome Therapeutics de l'Université de Southampton USA en juillet 2002 (27), le gène AS1 sur le chromosome 14 par « deCode Genetics » Islande (20), les gènes GPRA et AAA1 sur le chromosome 7 Université d' Helsinki en avril 2004 (28).

1.1.4.1.3 Les facteurs psychologiques :

Les émotion fortes, telles que colère, stress, contrariété, peuvent déclencher une crise d'asthme ou en moduler l'intensité et la fréquence (29).

1.1.4.1.4 Les facteurs endocriniens :

Diverses constatations tendent à mettre en évidence une relation de cause à effet entre facteurs hormonaux et asthme. Prévalence plus élevée avant la puberté chez le garçon, majoration des crises chez la femme durant la puberté, la ménopause et lors des menstruations. Inversement durant grossesse et dans plus de 30 % des cas, on note une amélioration de l'asthme (30) (31). Néanmoins les processus à l'origine de ces interactions ne sont pas encore élucidés et on ne peut pas encore en tirer un intérêt sur le plan thérapeutique.

1.1.4.2 Les facteurs de risques exogènes

1.1.4.2.1 Les allergènes

Ils sont essentiellement constitués des allergènes. On distingue :

Les Pneumallergènes :

Ils pénètrent par les voies respiratoires et provoquent des troubles allergiques à leur niveau. On peut citer : pollen, acariens, poussières, phanères d'animaux etc..

Les trophallergènes

Ils sont contenus dans les aliments. On peut citer : les œufs, crustacés, poissons et lait, des additifs alimentaires (E102).

Les allergènes professionnels

On peut retenir les asthmes à la farine de blé (32), aux isocyanates (30) ou à la poussière de bois.

1.1.4.2.2 Les autres facteurs déclencheurs

On dénombre d'autres facteurs déclencheurs différents des allergènes et qui peuvent également être à l'origine de crises d'asthme :

Les médicaments (30) : AINS, les bêtabloquants

La pollution atmosphérique :

Ce sont les particules de pollution ou les gaz présents dans l'atmosphère. On retrouve :

- La pollution acido-particulaire qui associe deux polluantes, le SO₂ et les microparticules.
- La pollution photo-oxydante qui conduit à la formation d'ozone et d'oxyde d'azote (NO₂). Leurs sources principales sont les activités industrielles, le traitement des déchets et les chantiers, le transport (routier, aérien, fluvial), les activités domestiques (chauffage en particulier), l'agriculture ou encore la sylviculture. (32)(30)

Le tabagisme :

La fumée de tabac présente un effet pro-inflammatoire et est à l'origine d'une majoration de l'hyperréactivité bronchique. On note également une cortico-résistance induite par le tabac (33).

Les infections respiratoires :

Elles sont également susceptibles de majorer les symptômes de l'asthme et d'être à l'origine de phénomènes d'exacerbations. Ces derniers sont le plus souvent associés à des infections virales des voies respiratoires : VRS, rhinovirus, coronavirus etc.. (34)(35)

Le reflux gastro-œsophagien :

Avec ses remontées acides vers les poumons, le RGO peut aggraver l'asthme (34).

L'obésité :

On observe chez l'obèse une inflammation chronique qui peut majorer l'inflammation des bronches (36). On note également des modifications comme la diminution de la capacité vitale respiratoire ou une augmentation des résistances aériennes. Les obèses sont également souvent sujets RGO ou SAS (37) qui sont des facteurs d'aggravation de l'asthme.

L'asthme d'effort ou asthme induit par l'exercice :

Il s'agit d'une obstruction transitoire des voies respiratoires conséquence de l'hyperventilation induite par un effort physique intense ou de longue durée. Ce dernier augmente fortement le volume d'air inspiré qui pénètre alors plutôt par la bouche que le nez. Un volume important d'air non filtré et non réchauffé pénètre alors dans les poumons et provoque un refroidissement ainsi qu'une déshydratation au niveau des bronches. Ces modifications thermiques et hydriques s'accompagnent d'une irritation des muqueuses bronchiques et de la libération de médiateurs qui induisent un bronchospasme, selon des mécanismes non encore élucidés. Chez l'asthmatiques, l'hyperréactivité bronchique facilite les épisodes d'asthme d'effort (38).

1.2 Diagnostic de l'asthme

Il s'articule autour de 3 éléments :

- L'examen physique
- La recherche de facteurs déclenchants lors de l'anamnèse
- L'examen complémentaires

1.2.1 Diagnostic clinique

1.2.1.1 Symptômes cliniques de l'asthme

Ils se manifestent lors des crises :

- Bradypnée sifflante surtout à l'expiration
- Râles sibilants diffus également audibles lors de l'expiration et murmure vésiculaire absent.
- Sensation d'oppression thoracique poussant le patient à prendre une position assise penchée en avant, recherchant l'air et ayant des difficultés à parler
- Toux pénible et sèche

Ces épisodes sont récidivants et se manifestent le plus souvent lors du décubitus nocturne. A noter que ces symptômes ne sont pas spécifiques de l'asthme et peuvent se rencontrer dans diverses pathologies pulmonaire (par exemple BPCO) ou cardiaque (décompensation cardiaque gauche aigue). Il faut donc compléter l'exploration (39).

1.2.1.2 Recherche du ou des facteurs déclenchants

A travers l'interrogatoire on recherche :

- Des antécédents familiaux asthmatiques ou allergiques
- Les circonstances précises de déclenchement des crises ; à quel moment de la journée, conditions climatiques, effort physique.
- Préciser au mieux le type d'habitat ainsi que le lieu de travail (allergènes susceptibles de s'y trouver, domestiques ou professionnels, pollution etc...)
- Le contexte émotionnel, stress.
- Les infections ORL associées
- Les pathologies atopiques associées (eczéma, allergie)

1.2.2 Examens complémentaires

Le diagnostic positif de l'asthme va reposer sur deux paramètres :

- Des épreuves fonctionnelles respiratoires
- L'élimination des autres causes mimant un asthme

1.2.2.1 L'épreuve fonctionnelle respiratoire

Elle est réalisée avec un spiromètre qui mesure les capacités respiratoires des poumons et dont les résultats sont traduits sous la forme d'un graphique, le spirogramme.

Une courbe volume-temps, avec le volume (litres) sur l'axe Y et le temps (secondes) sur l'axe X

Le patient réalise une manœuvre qui consiste à prendre une profonde inspiration, puis d'expirer dans le capteur longuement et aussi fort que possible, et ce durant au moins 6 secondes. Elle va être renouvelée 3 fois afin d'assurer la répétabilité du test. On ne gardera que les meilleurs résultats (40). Les résultats sont analysés en fonction de l'âge, du sexe, de la taille et de la position adoptée lors du déroulement du test.

Les principaux paramètres et leurs valeurs contrôles sont (Figure 6) :

Volume courant (VC) : Volume d'air déplacé au cours d'un cycle respiratoire normal. (VC = 500 mL)

Volume de réserve inspiratoire (VRI) : Plus grand volume d'air mobilisé par une inspiration forcée. (VRI = 2500 mL)

Volume de réserve expiratoire (VRE) : c'est le plus grand volume d'air mobilisé par une expiration forcée. (VRE = 1500 mL).

Les capacités respiratoires sont calculées par la somme de ces volumes :

- **Capacité vitale (CV)** : correspond au plus grand volume d'air mobilisé au cours d'un cycle respiratoire. ($CV = VRI + VRE + VC = 4500 \text{ mL}$).
- **Capacité pulmonaire totale (CPT)** : correspond au volume d'air maximum échangeable par les poumons (CPT = 6L). Elle permet le calcul du volume résiduel ($VR = CPT - CV = 1500 \text{ mL}$). Ce dernier sert à assurer l'état d'ouverture des alvéoles et donc prévenir l'affaissement des poumons.
- **Capacité résiduelle fonctionnelle (CRF)** : correspond au volume d'air qui demeure dans les poumons après une expiration normale. ($CRF = VRE + VR = 3L$).

Le débit (ou ventilation par minute) au repos se calcule de la manière suivante : $D = VC * FR$ (fréquence respiratoire), soit un Débit = $0,5 * 12 = 6L/Minute$ au repos avec une fréquence respiratoire de 12 cycles par minute.

Le calcul du volume courant permet d'identifier deux espaces morts :

Un espace mort connu et dit « anatomique » (constant pour un même individu) qui correspond à la part du volume courant qui occupe les zones de conduction et qui ne sert pas aux échanges. $V = \pm 150\text{mL}$. Ainsi, le volume courant = $500\text{mL} - 150\text{mL} = 350\text{mL}$

Un espace mort calculé, dit « alvéolaire » (variable selon les individus, et également chez un même individu au cours du temps) qui correspond à l'espace occupé par des alvéoles où les échanges ne se font plus (affaissement des alvéoles suite à l'obstruction d'une bronche = atélectasie).

Grâce à la spirométrie, on peut calculer le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) qui correspond au volume maximum d'air expiré au cours de la première seconde d'une expiration forcée après une inspiration maximale. Variable chez les patients asthmatiques, elle demeure constante chez un individu sain. Une variation significative du VEMS est donc recherchée chez le patient asthmatique. De même, le coefficient de Tiffeneau (VEMS/CV) permet de quantifier le trouble ventilatoire obstructif ; ce rapport est situé entre 70 et 80 % chez un individu normal et est inférieur à 70 % chez un patient asthmatique. Ces deux paramètres permettent d'évaluer de manière objective la fonction respiratoire de base (41) (42).

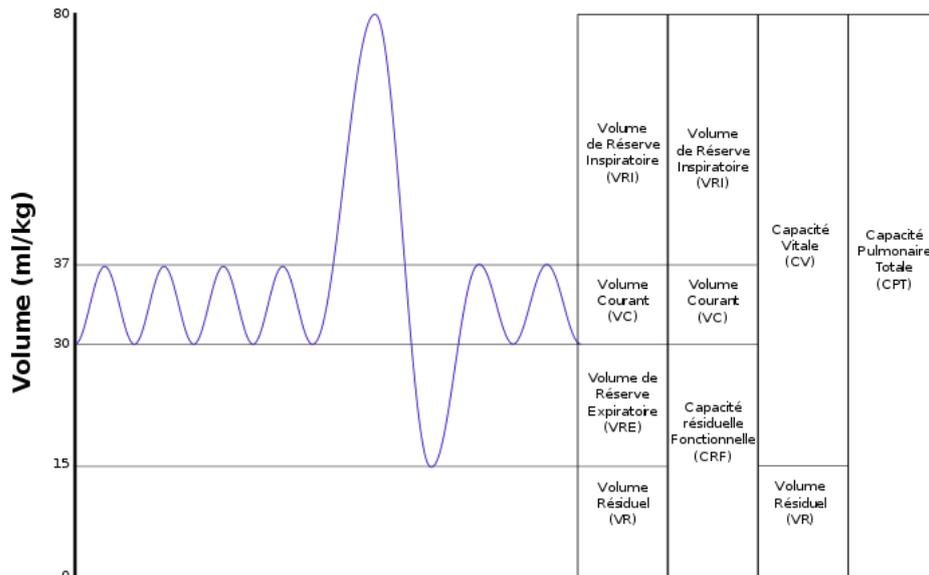


Figure 6 : exemple de spirogramme (43)

1.2.2.2 La mesure du Débit Expiratoire de Pointe

La mesure du débit expiratoire de pointe (DEP) permet de mesurer le débit maximal d'air obtenu lors d'une expiration forcée. Pour cela on utilise un dispositif médical, le débitmètre de pointe ou « peak-flow ». Le long d'un axe de graduation (indiquant le débit en L/min) un curseur se déplace et va enregistrer le débit maximal du souffle. Les normes varient en fonction du sexe, de l'âge (de 5 à 18 ans), et de la taille (44). On utilise des tables de correspondance pour comparer ses résultats à une norme.

On peut ainsi mettre en évidence un trouble obstructif et son niveau d'atteinte. D'autre part, le DEP permet également au patient d'apprécier le contrôle de son asthme. Il enregistre d'abord une valeur de base correspondant à la meilleure mesure effectuée quand il est asymptomatique ; si la fluctuation journalière du DEP varie de plus de 15% par rapport à cette valeur de base, on peut considérer que son asthme n'est pas bien contrôlé et qu'il faut donc réévaluer son traitement, en particulier son traitement de fond.

		HOMME										FEMME											
		155	160	165	170	175	180	185	190	195	200			155	160	165	170	175	180	185	190	195	200
20		528	547	565	584	602	621	639	657	676	694	20		409	425	442	458	475	491	508	524	441	557
25		516	534	552	571	589	608	626	644	663	681	25		400	416	433	449	466	482	499	515	532	548
30		503	521	539	558	576	595	613	632	650	668	30		391	407	424	440	457	473	490	506	523	539
35		490	508	527	545	563	582	600	619	637	656	35		382	398	415	431	448	464	481	497	514	530
40		477	495	514	532	551	569	587	606	624	643	40		473	389	406	422	439	455	472	488	505	521
45		464	482	501	519	538	556	574	593	611	630	45		364	380	397	413	430	446	463	479	496	512
50		451	469	488	506	525	543	562	580	598	617	50		355	371	388	404	421	437	454	470	487	503
55		438	457	475	493	512	530	549	567	585	604	55		346	362	379	395	412	428	445	461	478	494
60		425	444	462	480	499	517	536	554	573	591	60		337	353	370	386	403	419	436	452	469	485
65		412	431	449	468	486	504	523	541	560	578	65		328	344	361	377	394	410	427	443	460	476
70		399	418	436	455	473	492	510	528	547	565	70		319	335	352	368	385	401	418	434	451	467
75		387	405	423	442	460	479	497	521	534	552	75		310	326	343	359	376	392	409	425	442	458
80		374	392	410	429	447	466	484	503	521	539	80		301	317	334	350	367	383	400	416	433	449

Figure 7 : Calcul du Débit Expiratoire de Pointe en fonction en fonction du sexe de l'âge et de la taille (45)

1.2.2.3 La courbe débit-volume

Le patient doit réaliser un cycle respiratoire complet dans un spiromètre associé à un dispositif informatique. Il effectue une inspiration rapide et complète par la bouche et en air ambiant jusqu'à atteindre la capacité pulmonaire totale, puis, dans la foulée une expiration forcée jusqu'à son maximum dans l'embout et pour finir, une inspiration maximale et rapide (46).

On peut ainsi et selon les pathologies, distinguer plusieurs types de courbes :

Chez un sujet normal atteinte rapide du DEP lors de L'expiration forcée puis le débit va diminuer proportionnellement avec la croissance du volume expiratoire de réserve (VRE).

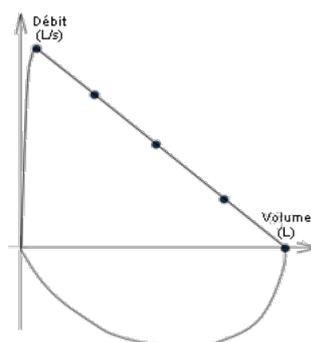


Figure 8 : Courbe débit-volume chez un sujet normal (47)

Chez un sujet présentant un trouble ventilatoire obstructif, le DEP est atteint rapidement mais la chute est ensuite brutale une fois ce maximum atteint. L'air sort beaucoup moins vite du fait d'une obstruction (principalement dans l'asthme ou la BPCO), le VEMS est abaissé, le débit expiratoire médian est effondré.

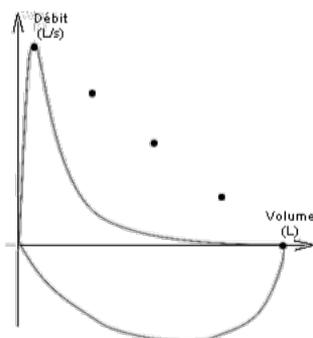


Figure 9 : Courbe débit-volume chez un sujet présentant un trouble ventilatoire obstructif (47)

Chez un patient présentant un trouble ventilatoire restrictif, le DEP est toujours atteint normalement, mais le volume est diminué du fait de la diminution des capacités respiratoires.

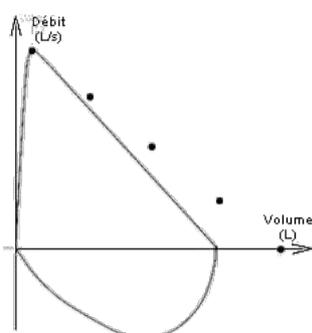


Figure 10 : Courbe débit-volume chez un sujet présentant un trouble ventilatoire restrictif (47)

Si la courbe de résultat de la spirométrie évoque un trouble obstructif, on doit compléter par un test de réversibilité afin de déterminer la pathologie exacte.

1.2.2.4 Le test de réversibilité

Il consiste en la mesure du VEMS avant et après administration, suivant un court délai (environ 15min), d'un bronchodilatateur β 2-mimétique. La réversibilité pharmacologique est démontrée si :

La différence entre le VEMS pré- et post-bronchodilatateur est supérieure à 12% ou si la différence entre le VEMS pré- et post-bronchodilatateur est supérieure à 200ml.

Néanmoins la réversibilité ne peut, à elle seule, faire un distinguo précis entre asthme et BPCO (48). Elle présente néanmoins un autre intérêt. Appliquée de la même façon à une corticothérapie ou encore à des agents anticholinergiques, elle permet de suivre son évolution et son efficacité dans le temps (sur un plus long terme) en répétant cette mesure.

1.2.2.5 Le test de l'hyperréactivité bronchique

Un test de provocation bronchique positif va permettre de conforter le diagnostic tandis qu'un négatif l'exclura pratiquement (49). En pratique, avant de le réaliser, il est nécessaire d'arrêter les bronchodilatateurs (jusqu'à 24 h à l'avance pour ceux de longue durée d'action). Le patient devra inhaler, à doses croissantes, un agent pharmacologique bronchoconstricteur, le plus souvent la métacholine, un dérivé de l'acétylcholine induisant une bronchoconstriction par activation des récepteurs muscariniques (50). Chez les sujets asthmatiques, l'inhalation de la métacholine provoquera une bronchoconstriction à des doses qui, chez le patient non asthmatique, n'induisent aucun effet sur les voies aériennes. L'agent est nébulisé selon des paliers de doses et la mesure du VEMS par spirométrie est enregistrée à chaque fois. Si l'on note une diminution du VEMS de 20% par rapport au meilleur score du patient, le test est jugé réussi et peut être arrêté. Il repose sur le fait que l'on peut pratiquer au décours immédiat du test de l'hyperréactivité bronchique, celui de réversibilité, dans le but de vérifier le retour à la normale de la fonction respiratoire du patient.

1.2.2.6 Bilan allergologique

Partie intégrante du bilan de tout asthmatique âgé de plus de 3 ans, il est réalisé soit au début de maladie, soit en cas d'exacerbation (39).

Il débute par le recueil d'éléments sur son mode de vie, ses habitudes, son environnement domestique et professionnel. Il recherche ensuite des circonstances communes pouvant déclencher une crise d'asthme. On affine ensuite les investigations par la recherche, grâce aux tests cutanés, d'une réaction à un allergène spécifique. Ces tests visent à déclencher une réaction locale après l'introduction d'un allergène au niveau de la peau. On en dénombre deux types (51) :

Le prick-test : c'est celui que l'on pratique le plus souvent ; on place une goutte d'un allergène sur la peau puis on pratique, avec une aiguille, une piqure en son centre ; l'allergène va alors pénétrer dans la peau et être au contact de mastocytes éventuellement sensibilisés à cet allergène. Il est rapide, avec un résultat qui apparaît en 15 mn environ, peu douloureux, et repose sur des critères bien définis : la triade de Lewis (érythème, prurit, papule) avec un diamètre de la papule doit être supérieur à 3 millimètres. Il est pris en charge par l'assurance maladie.

Le patch-test : son utilisation est plutôt réservée aux allergies de contact.

Ces tests sont interprétés par l'allergologue. Leur mise en œuvre est facile en particulier avec les jeunes enfants. Mais leur interprétation demeure subjective et ils ne suffisent pas à établir précisément la cause de l'allergie suspectée.

En alternative aux tests cutanés, on peut utiliser les tests sanguins. Ils sont basés sur le dosage des IgE. Le dosage peut être global, témoignant d'une composante allergique, ou spécifique à un antigène.

1.2.2.7 Diagnostic différentiel

Il repose sur l'élimination des pathologies à l'origine de dyspnée pouvant égarer le diagnostic. Elles peuvent être d'ordre :

Pulmonaires fonctionnelles, BPCO, inhalation corps étranger ou organique néoplasme, d'où l'intérêt de pratiquer systématiquement, lors du bilan initial, une radiologie de thorax. Utilité également d'un contrôle des gaz du sang qui donne et selon ses critères, une bonne évaluation de la fonction respiratoire dans les formes graves (52)

- Cardiovasculaire : insuffisance cardiaque gauche
- Congénitales : mucoviscidose (test de la sueur)
- Inflammatoires : bronchiolite, sténoses trachéales.

Causes diverses avec présence d'une hyperéosinophilie (53) aspergillose pulmonaire allergique, vascularite de Churg et Strauss etc...

2 Recommandations et stratégie sur la prise en charge du patient

2.1 Généralités sur la prise en charge de l'asthme.

2.1.1 Le traitement de la crise.

Il doit être initié dès la survenue des premiers signes. Il consiste en l'inhalation d'un bronchodilatateur d'action rapide qui vient se déposer directement au niveau de l'arbre pulmonaire et, ainsi, lever le plus rapidement possible la bronchoconstriction. Lors d'une crise normale, sans gravité, on utilise les bêta-2-mimétiques d'action rapide. La posologie habituelle est de 2 à 4 bouffées à répéter toutes les 20 minutes, en respectant un intervalle de 30 secondes au minimum entre 2 bouffées consécutives jusqu'à 8 bouffées dans l'heure suivant la crise. Leur prise peut être optimisée par l'utilisation d'une chambre d'inhalation.

En cas de crise grave, on peut associer une cure courte, plus ou moins 8 j, de corticothérapie par voie générale. La voie injectable est un recours possible en cas de difficultés respiratoires majeures. Possibilité également d'agir en amont, en conseillant au patient de prendre son traitement de crise avant un effort physique. La survenue d'une crise d'asthme d'effort pourra ainsi être limitée ou évitée.(16)(54).

2.1.2 Le traitement de fond

Il doit être mis en place dès le stade d'asthme persistant, soit au palier 2. Son but essentiel est d'obtenir le contrôle de la maladie. Ce dernier vise à optimiser la fonction pulmonaire, réduire la fréquence des crises, prévenir l'évolution vers une

insuffisance respiratoire irréversible, tout en limitant les effets secondaires. Aussi une fois qu'il sera obtenu, on essayera, progressivement, d'obtenir la dose minimale efficace.

L'autre point fondamental est, comme dans beaucoup de maladies chroniques, l'observance du traitement au long cours. En raison de son caractère contraignant, les patients se sentant nettement améliorés voire guéris, sont tentés de l'arrêter. Il faut donc insister auprès d'eux sur le fait que l'asthme ne va pas disparaître et que la poursuite de leur traitement est indispensable. De nombreuses classes thérapeutiques sont à notre disposition : corticoïdes inhalés ou par voie orale, les cromones, antileucotriènes, les anticorps monoclonaux, les bronchodilatateurs de longue durée d'action, etc...

2.2 Les différentes thérapeutiques anti asthmatique.

2.2.1 Les agonistes bêta-2-adrénergiques

2.2.1.1 Les agonistes bêta-2-adrénergiques de courte durée d'action

Propriétés des bêta-2-stimulants au niveau bronchique :

Ils vont provoquer via leur liaison avec les récepteurs bêta-2 adrénergiques de la paroi bronchique dont ils sont des agonistes spécifiques, une broncho-dilatation. Pris par voie inhalée, ils n'ont quasiment pas d'effets systémiques, en particulier au niveau des récepteurs bêta- 1 cardiaques. Ils ont également un effet broncho-protecteur via une action bronchodilatatrice de manière indirecte par diminution du tonus parasympathique et par inhibition de la réponse contractile de la musculature lisse bronchiques à divers médiateurs tels l'acétylcholine, l'histamine la bradykinine ou encore les leucotriènes (55) (56) (57). Ils sont très efficaces et sont le traitement référence en cas de crise et dans le cadre de l'asthme intermittent, dit de palier 1.

Deux classes médicamenteuses présentent des risques d'interaction importants :

- **Les bêta bloquants** qui, par antagonisme pharmacologique, présentent un risque de bronchospasme sévère. Il faudra donc privilégier les bêta bloquants cardio-sélectifs. A noter que collyres bétabloquants ont les mêmes contre-indications que les bétabloquants administrés par voie systémique.
- **Les antidiabétiques oraux** : il existe un risque de déséquilibrer un diabète, en raison de l'effet hyperglycémiant des bêta-2 stimulants utilisés par voie systémique. D'où la nécessité d'une surveillance renforcée de la glycémie qui nous informera sur la nécessité, ou non, d'adapter la posologie du traitement antidiabétique ou d'avoir recourt à une insulinothérapie.

DCI	Spécialités	Posologies et indications
Salbutamol aérosol doseur	Ventoline ® 100 µg/bouffée Airomir Autohaler ® 100µg/dose	<u>Crise d'asthme</u> : 1 à 2 bouffées à répéter 1 ou 2 fois après quelques minutes. <u>Exacerbations d'asthme aigue sévère</u> : 2 à 6 bouffées à renouveler toutes les 5 à 10 minutes jusqu'à prise en charge. Utiliser une chambre d'inhalation de préférence. <u>Prévention de l'asthme d'effort</u> : 1 à 2 bouffées 15 à 30 minutes avant l'effort <u>Dose max</u> : 15 bouffées / jour, consultation nécessaire au-delà
Salbutamol poudre sèche	Ventilastin Novolizer ® 100µg/dose	Posologies identiques aux formes aérosols doseurs.
Salbutamol <i>solution pour inhalation par nébulisation</i>	Ventoline unidose ® (2,5mL) 1,25 mg/2,5 mg/5 mg	<u>Crise d'asthme</u> : AD : 5 à 10 mg/ nébulisation NOUR/ENF : 50 à 150 µg/kg/nébulisation. Max : 5mg (4 unidoses par nébulisation)
Terbutaline <i>dispositif d'inhalation de poudre sèche</i>	Bricanyl Turbuhaler ® 500µg/dose	<u>Crise d'asthme</u> : AD, ENF : 1 inhalation répétée si besoin après quelques minutes <u>Asthme d'effort</u> : 1 inhalation 15 à 30 minutes avant l'effort Dose max : 8 bouffées / jour
Terbutaline <i>solution pour inhalation par nébulisation à diluer dans 2 à 3 mL de sérum physiologique</i>	Bricanyl unidose ® 5 mg/2 mL	<u>Etat de mal asthmatique</u> : AD : 5 à 10 mg par nébulisation ENF : 0,1 à 0,2 mg/kg par nébulisation La nébulisation peut être renouvelée au plus tôt 20 minutes après en fonction du résultat clinique et de la tolérance.
Salbutamol <i>forme injectable</i>	Ventoline injectable ® Salbutamol injectable ® Ampoule de 0,5mg / mL Salbutamol fort ® (Ampoule de 5mL = 5 mg)	<u>Etat de mal asthmatique</u> : -Voie SC : AD : 1 ampoule à répéter si besoin toutes les 4 à 6 heures -Perfusion IV : AD : 0,1 à 0,2 µg/kg/minute jusqu'à arrêt de la crise puis 0,25 à 1,5 mg/heure ENF et NOUR : dose de charge : 5µg/kg pendant 5 minutes dose d'entretien : 0,1 à 0,3 µg/kg/min

Tableau I: tableau récapitulatif des bêta 2 stimulant de courte durée d'action, DCI, spécialité et posologie en fonction des différentes indications.(58)

2.2.1.2 Les agonistes bêta 2 adrénergiques de longue durée d'action

Ils vont, comme leur nom l'indique, agir de manière prolongée de l'ordre de 4 à 8 heures pour la forme inhalée jusqu'à 24 heures pour la voie per os. Leur délai d'action est également plus long que celui des agonistes à courte durée d'action, et ne peuvent être utilisés pour prendre en charge la crise. Leurs propriétés, mécanisme d'action, effets indésirables et conséquences lors d'un surdosage sont quasiment superposables à ceux à courte durée d'action. Ils présentent également les mêmes interactions médicamenteuses. Ils ont également un intérêt dans la prévention de l'asthme d'effort et ils sont indiqués à partir du palier 3 dans le traitement de l'asthme à la fois chez l'adulte et chez l'enfant. (55)(56)(57)(59)(60)

Conseils et précautions d'emploi des bêta-2-stimulants :

- Comme cité plus haut, prudence avec les bêta bloquants et donc privilégier les cardio-sélectifs per os et l'utilisation de bêta-2-stimulant par voie inhalée afin de limiter le plus possible l'antagonisme entre les deux classes.
- De même contrôle accru de glycémie chez les diabétiques afin d'optimiser leur traitement.
- En cas de prescription conjointe de bêta-2-stimulant et de corticoïdes, prendre en premier le bêta-2-stimulant pour dilater les bronches et optimiser la pénétration du corticoïde vers le site actif.
- Rinçage de la bouche directement après utilisation de poudre sèche de bêta-2-stimulant.
- Informer le patient sur la nécessité de ne pas dépasser la posologie recommandée des bêta-2-stimulants d'action afin de ne pas masquer une aggravation de la maladie asthmatique.
- Privilégier la Terbutaline, son métabolite, plutôt que le Bambutérol, la posologie de ce dernier devant être réduite de moitié en cas d'insuffisance rénale (55)

DCI	Spécialités	Posologies et indications
Formotérol <i>aérosol doseur</i>	Formoair ® 12 µg/bouffée Atimos ® 12 µg/bouffée	<u>Traitement d'entretien de l'asthme :</u> AD et ENF > 12 ans : 1 bouffée 2 fois/jour <u>Dose max :</u> 4 bouffée / jour
Formotérol <i>dispositif d'inhalation de poudre sèche</i>	Foradil ® Gélule avec inhalateur 12 µg/gélule Asmelor Novolizer ® 12 µg/dose	<u>Traitement d'entretien de l'asthme :</u> AD, ENF > 5 ans : 1 bouffée 2 fois/jour <u>Asthme d'effort :</u> AD, ENF > 5 ans : 1 à 2 bouffées 15 à 30 minutes avant l'effort
Salmétérol <i>aérosol doseur</i>	Serevent ® 25 µg/bouffée	<u>Traitement d'entretien de l'asthme :</u> AD, ENF > 4 ans : 2 bouffées 2 fois/jour <u>Asthme d'effort :</u> 2 bouffées 15 à 30 minutes avant l'effort
Salmétérol <i>dispositif d'inhalation de poudre sèche</i>	Serevent Diskus ® 50 µg / dose	<u>Traitement d'entretien de l'asthme :</u> AD, ENF > 4 ans : 1 bouffée 2 fois/jour <u>Asthme d'effort :</u> AD, ENF > 4 ans : 1 bouffée 15 à 30 minutes avant l'effort
Terbutaline <i>comprimés à libération prolongée</i>	Bricanyl LP 5 mg ®	<u>Traitement d'entretien de l'asthme :</u> AD et ENF > 5ans et >20 kgs : 1 cp 2 fois/jour au cours du repas
Bambutérol <i>comprimés à libération prolongée</i>	Oxeol ® cp LP à 10 mg cp LP à 20 mg = prodrogue de la terbutaline.	<u>Traitement d'entretien de l'asthme :</u> AD : 10 à 20mg/jour le soir au coucher

Tableau II: tableau récapitulatif des bêta 2 stimulant de durée d'action prolongée, DCI, spécialité et posologie en fonction des différentes indications (58)

2.2.2 Les corticoïdes

Propriétés :

Du fait de leur action sur la composante essentielle de l'asthme qu'est l'inflammation, ils jouent un rôle majeur dans le traitement de fond de la maladie. Utilisés par voie inhalée, sans passage systémique ou presque, ils ont une action anti-inflammatoire locale très puissante tout en ayant des effets indésirables inexistantes ou très limités. Ils sont la « pierre angulaire » du traitement de fond de l'asthme persistant, stades 2 à 4. Les dispositifs d'inhalation nécessitent une éducation du patient dans le but d'optimiser leur utilisation. Les solutions pour nébulisation constituent un recours en cas de difficultés majeures pour le patient à utiliser un dispositif d'inhalation de type aérosols doseurs ou à poudre. Elles présentent également un intérêt dans les formes graves car les particules de tailles réduites qu'elles produisent, ont une meilleure pénétration pulmonaire. En ultime recours, en cas de crise ou forme très sévères (palier 5), on peut utiliser la voie orale ou injectable. En raison ses effets secondaires importants, il conviendra d'adapter la posologie et de réaliser des cures courtes, en

recherchant toujours la dose minimale efficace. Les corticoïdes les plus utilisés par voie générale sont : la bétaméthasone, la prednisone, la prednisolone, la méthylprednisolone et la dexaméthasone.(57)(58)(61)

Les corticoïdes inhalés seront utilisés seuls pour le traitement de l'asthme au palier 2 ou en association à partir du palier 3.

Conseils et précautions d'emploi :

Avant de les utiliser et afin de faciliter la pénétration du principe actif au niveau de l'arbre bronchique, il est conseillé de traiter toute surinfection ou hypersécrétion ; pour les mêmes raisons et en cas d'utilisation conjointe, utiliser en premier le bronchodilatateur ; le sevrage progressif en cas d'utilisation de corticothérapie par voie générale ; arrêt impératif en cas de surinfection bactérienne, virale ou fongique en raison de l'effet immunosuppresseur des corticoïdes qui affaibliraient les défenses de l'organisme contre ces agresseurs ; on devra également s'assurer que le patient se rince toujours bien la bouche après chaque inhalation afin de limiter le risque de développement de mycose buccale ; chez les enfants, surveiller leur taille en raison du risque de retard de croissance qu'ils peuvent occasionner.

DCI	Spécialités	Posologies et indications
Béclométasone <i>aérosol doseur</i>	Beclojet® avec chambre d'inhalation 250 µg/bouffée Béclospray® 50 µg/bouffée et 250 µg/bouffée Ecobec®, Bécotide ® 250 µg/bouffée Qvar Spray® et Qvar Autohaler® 100 µg/bouffée	<u>Asthme persistant :</u> AD : 100 à 250 µg 2 à 4 fois / jour Dose max : 2 000µg/jour ENF : 50 à 100 µg 2 à 4 fois par jour Dose max : 1000 µg/jour
Béclométasone <i>dispositif d'inhalation de poudre sèche</i>	Asmabec Clickhaler® 100 et 250 µg/bouffée Bemedrex Easyhaler® 200 µg /bouffée Miflasone® gélule avec inhalateur (100/200 et 400 µg)	-Posologies identiques aux formes aérosol doseur -Forme Autohaler adaptée à l'adulte et l'enfant > 4 ans -Formes Easyhaler et Clickhaler adaptées à l'adulte et l'enfant > 6 ans -Qvar : posologies habituelles divisées par 2 compte tenu de la faible taille des particules émises par ce dispositif
Béclométasone <i>suspension pour inhalation par nébuliseur</i>	Beclospin Récepteur unidose® 400 µg / 1 mL 800 µg / 2 mL	<u>Asthme persistant de l'enfant :</u> ENF : 400 à 800 µg 2 fois par jour
Budésonide <i>dispositif d'inhalation de poudre sèche</i>	Pulmicort Turbuhaler® 100 ; 200 ; 400 µg/dose Novopulmon Novolizer® 200 et 400 µg / dose Miflonil gélule avec inhalateur® Gélule de 200 et 400 µg	<u>Asthme persistant :</u> AD : 200 à 400 µg 2 à 4 fois /jour ENF : 100 à 200 µg 2 à 4 fois / jour Selon sévérité de l'asthme Forme Novolizer adaptée à l'adulte et l'enfant > 6 ans
Budésonide <i>suspension pour inhalation par nébuliseur</i>	Pulmicort récepteur unidose® 0,5 mg / 2 mL 1 mg / 2 mL	<u>Asthme persistant de l'enfant :</u> ENF : 0,5 à 2 mg / jour en 2 séances journalières. Passage à une séance quotidienne si amélioration

DCI	Spécialités	Posologies et indications
Fluticasone <i>aérosol doseur</i>	Flixotide® 50 ; 125 et 250 µg /dose	<u>Asthme persistant :</u> AD : 100 à 1000 µg 2 fois / jour selon gravité ENF > 4 ans : 50 à 200 µg 2 fois / jour selon sévérité ENF < 4 ans : 50 à 100 µg 2 fois / jour selon sévérité
Fluticasone <i>poudre sèche</i>	Flixotide Diskus ® 100 ; 250 et 500 µg /dose	Posologies et indications identiques aux aérosols doseur
Mométasone <i>poudre sèche</i>	Asmanex Twisthaler ® Existe en 200 µg et 400 µg / dose Flacons de 30 et 60 doses	<u>Asthme persistant léger, modéré et sévère :</u> AD et ENF > 12 ans : 200 à 400 µg jusqu'à 2 fois / jour suivant sévérité de l'asthme Toujours rechercher la dose minimale efficace permettant un contrôle optimal. Dose max : 400 µg 2 fois / jour
Ciclésonide <i>aérosol doseur</i>	Alvesco® Existe en 80 et 160 µg / dose Flacons de 60 doses.	<u>Asthme persistant léger, modéré et sévère :</u> AD en ENF > 12 ans : 80 µg à 160 µg /jour Jusqu'à 320 µg 2 fois / jour suivant sévérité de l'asthme

Tableau III : tableau récapitulatif des corticoïdes inhalées en fonction de leurs formes, DCI, spécialité, posologie et les différentes indications (58)

2.2.3 Associations Bêta-2-adrénergiques et corticoïdes

Afin de faciliter leur utilisation au quotidien et leur observance, car ils sont souvent prescrits de manière conjointe, Il existe des traitements de fond combinant à la fois un bêta-2-adrénergique et un corticoïde. Ces associations possèdent les mêmes propriétés, mécanismes d'action, effets indésirables interactions médicamenteuses et contre-indications que chacune des classes médicamenteuses prise séparément. On les utilise à partir du palier 3 dans le traitement de l'asthme chez l'adulte et l'enfant.

A noter, et ce en raison de la présence de formaterol et de sa rapidité d'action, certaines formes peuvent être utilisées en traitement de fond et en cas de crise, comme traitement de secours. Il s'agit de l'Innovair®, des Symbicort 100® et Symbicort 200® et du Duoresp® 160µg/4,5µg.

A noter également que depuis 2014, un avis défavorable quant à son remboursement, a été émis par la HAS, pour le Relvar Ellipta® associant le vilantérol

au fluticasone, en raison de l'absence de bénéfice démontré par rapport aux autres associations.

DCI	Spécialités	Posologies et indications
Formotérol + Béclo­mé­ta­so­ne <i>aérosol doseur</i>	Innovair® * (existe sous forme de poudre sèche avec le dispositif Nexthaler®) Formodual® * 6 µg formotérol / 100 µg béclo­mé­ta­so­ne * : ces formes peuvent aussi être utilisées sous forme de traitement de secours pour soulager les symptômes d'asthme.	<u>Crise d'asthme et asthme persistant :</u> AD : 1 à 2 inhalations 2 fois/jour suivant sévérité Dose max : 8 inhalations / 24h strictement si nécessaire
Formotérol + Budéso­ni­de <i>dispositif d'inhalation de poudre sèche</i>	Symbicort Turbuhaler® 6 µg formotérol / 100µg budéso­ni­de * 6 µg formotérol / 200µg budéso­ni­de * 12 µg formotérol / 400µg budéso­ni­de DuoResp Spiromax ® 4,5 µg formotérol / 160 µg budéso­ni­de * 9 µg formotérol / 320 µg budéso­ni­de Formes uniquement réservées à l'adulte. Ces formes sont purement équivalentes aux formes respectives Symbicort® 200 et 400, seul le dispositif change. * : ces formes peuvent aussi être utilisées sous forme de traitement de secours pour soulager les symptômes d'asthme.	<u>Asthme persistant :</u> AD : 1 à 2 inhalations 2 fois / jour max pour la forme Symbicort 400®, à moduler selon sévérité ENF > 12 ans : 1 inhalation 2 fois /jour max pour le dosage Symbicort 400® (dosage 100µg et 200 µg à utiliser de préférence) A moduler selon sévérité ENF > 6ans : 2 inhalations 2 fois / jour max (dosage 100 µg)
Formotérol + Fluticasone <i>aérosol doseur</i>	Flutiform® 5 µg formotérol / 50 µg fluticasone 5 µg formotérol / 125 µg fluticasone	<u>Asthme persistant:</u> AD ET ENF > 12 ans : 2 bouffées matin et soir, choisir le dosage en fonction du niveau de contrôle
Salmétérol + Fluticasone <i>aérosol doseur</i>	Seretide® 50 µg salmétérol / 50 µg fluticasone 50 µg salmétérol / 125 µg fluticasone 50 µg salmétérol / 250 µg fluticasone	<u>Asthme persistant:</u> AD : 2 inhalations 2 fois / jour quel que soit le dosage (à adapter suivant sévérité) ENF > 4 ans : 2 bouffées 2 fois / jour (uniquement sous le dosage 50µg salmétérol et 50 µg fluticasone)
Salmétérol + Fluticasone <i>dispositif d'inhalation de poudre sèche</i>	Seretide Diskus® 50 µg salmétérol / 100 µg fluticasone 50 µg salmétérol / 250 µg fluticasone 50 µg salmétérol / 500 µg fluticasone	<u>Asthme persistant :</u> AD et ENF > 12 ans 1 inhalation 2 fois / jour ENF > 4 ans : 1 inhalation 2 fois / jour (uniquement sous le dosage 50/100)
Vilantérol + Fluticasone <i>dispositif d'inhalation de poudre sèche</i>	Relvar Ellipta® * 92 µg de furoate de fluticasone / 22 µg de vilantérol *: Non remboursé hors indication BPCO.	<u>Asthme persistant :</u> AD et ENF > 12 ans : 1 inhalation par jour La dose peut éventuellement être augmentée à 184/22µg en cas de non contrôle de l'asthme.

Tableau IV : tableau récapitulatif des associations entre bêta 2 stimulant d'action prolongée et de corticoïdes inhalées (58)

2.2.4 Les anticholinergiques

Propriétés et mécanisme d'action :

Ce sont également des bronchodilatateurs « vrais » qui agissent au niveau des récepteurs muscariniques des muscles lisses de la paroi bronchique. Leur action a pour conséquence un effet parasympholytique qui, en inhibant l'augmentation du tonus des muscles des bronches, entraîne une bronchodilatation. Cette dernière intéresse essentiellement les grosses bronches de la partie proximale de l'arbre respiratoire. L'action des béta-2- stimulants est prééminente en raison de la prédominance du système sympathique au niveau bronchique. Néanmoins l'action plus tardive et prolongée des anticholinergiques est intéressante, et ils peuvent agir en synergie avec les béta-2 stimulants. D'autre part ils représentent une alternative utile en cas d'intolérance (tachycardie etc..) aux précédents (54)(55)(58)

Conseils et précautions d'emploi :

Les effets indésirables des anticholinergiques par voie inhalée sont rares en raison de leur faible passage systémique, et essentiellement de type atropinique : sécheresse buccale, rétention urinaire, constipation. Prudence également chez les patients porteurs d'un glaucome à angle aiguë : éviter tout contact du nébulisa avec l'œil, qui pourrait entraîner une augmentation de la pression oculaire. Il conviendra également d'être vigilant chez les patients âgés atteints d'HBP, en raison du risque de rétention urinaire à fortes doses. L'utilisation d'anticholinergiques est déconseillée au premier trimestre de grossesse et en cas d'allaitement. (55)(58)(62)

DCI	Spécialités	Posologies
Ipratropium <i>Aérosol doseur</i>	Atrovent® 20µg / bouffée	<u>Traitement de la crise d'asthme et des exacerbations :</u> AD et ENF : 1 à 2 bouffées à renouveler en cas de crise en complément d'un bêta-2-mimétique à courte durée d'action.
Ipratropium <i>Solution pour inhalation par nébulisation à diluer dans 3 à 4 mL de sérum physiologique</i>	Atrovent Adulte unidose® 0,5 mg/mL ou 0,5 mg/2mL Atrovent Enfant unidose® 0,25 mg/mL ou 0,5 mg / 2mL	<u>Etat de mal asthmatique :</u> AD : 0,5mg + sérum physiologique (Volume total = 5mL / nébulisation) A renouveler si besoin au plus tôt 20 minutes après la première séance <u>Etat de mal asthmatique :</u> ENF : 0,25 mg + sérum physiologique (Volume total = 4 mL/ nébulisation) à répéter jusqu'à 3 fois / jour suivant sévérité en association avec un bêta-2-stimulant et de l'oxygène.
Tiotropium <i>(sous forme de bromure de tiotropium)</i> <i>Solution pour inhalation sous forme de cartouche de 60 doses</i>	Spiriva Respimat® 2,5 µg/dose * : Non remboursé dans son indication pour l'asthme.	<u>Traitement bronchodilatateur additionnel continu chez l'adulte déjà traité par une association corticostéroïde/bêta-2—agoniste à longue durée d'action et qui a présenté dans l'année précédente une ou plusieurs exacerbations d'asthme sévère :</u> AD : la posologie recommandée est de 5µg par jour, soit deux bouffées une fois par jour.
Ipratropium + fénotérol <i>Aérosol doseur</i>	Bronchodual 50 / 20 ® 50 µg fénotérol/20 µg ipratropium	<u>Crise d'asthme et exacerbations :</u> AD : 1 à 2 bouffées à répéter si besoin quelques minutes plus tard. <u>Prévention de l'asthme d'effort :</u> AD : 1 à 2 bouffées 15 à 30 minutes avant l'effort. Aucune indication chez l'enfant.

Tableau V : tableau récapitulatif des anticholinergique seul et en association en fonction des différentes présentation et spécialités disponibles (58)

2.2.5 Les bases xanthiques

Propriétés et mécanisme d'action :

C'est une classe de bronchodilatateurs à part entière utilisée depuis de nombreuses années. Leur action passe par l'inhibition de la phospho-diésterase, enzyme qui dégrade l'AMP cyclique, ce qui va entraîner la relaxation des muscles lisses bronchiques et du diaphragme. Elles ont également une action anti-inflammatoire, analeptique respiratoire centrale et psychostimulante (convulsivante à doses élevées) et augmentent la clairance muco-ciliaire. Elles ne sont utilisables que par les voies orales, injectables et rectales et disponibles que sous forme immédiate ou à libération prolongée. Il s'agit de médicaments à marge thérapeutique étroite

conduisant fréquemment à des effets indésirables voire toxiques. A noter un faible effet diurétique et des propriétés chronotropes et inotropes positifs.(55)(58)(62).

Conseils et précautions d'emploi :

Respecter les intervalles entre les prises est indispensable ainsi qu'une adaptation posologique dans de nombreuses situations : obèses, insuffisants rénaux, cardiaques ou hépatiques, personnes âgées etc..On l'appliquer également de manière individualisée, suivant les effets indésirables présentés par chaque patient.

Contre-indication en association avec les inhibiteurs enzymatiques et chez l'enfant de moins de 30 mois. (54)(55)(58)

DCI	Spécialités, formes, et dosages	Posologies
Théophylline <i>forme orale à libération prolongée</i>	Dilatrane LP® gélule 50/100/200/300 mg Euphylline LA® gélule 50/100/200/300/400 mg Theostat LP® Comprimé sécable 100/200/300 mg Tedralan® gélule 200 mg Xanthium LP® gélule 200/300/400 mg Spécialité réservée à l'adulte	AD et ENF > 3 ans : La posologie moyenne est de 10 mg/kg/jour en 2 prises à 12 heures d'intervalle. Possibilité de passer à une seule prise le soir. Une adaptation posologique peut s'avérer nécessaire en fonction des taux thérapeutiques. AD : 10 mg/kg/jour en une seule prise le soir. Une prise biquotidienne est possible en cas d'apparition d'effet indésirable ou d'inefficacité sur la période du nyctémère. Dans ce cas, préférer l'administration plus forte le soir.
Théophylline <i>solution buvable à libération immédiate</i>	Dilatrane® Sirop 10 mg/mL	ENF > 30 mois : <u>→ crises d'asthme :</u> 6 mg/kg en une prise puis 3mg/kg toutes les 8 heures <u>→traitement de fond :</u> 10 à 12 mg/kg/jour en 4 prises AD : 7 à 12 mg/kg/jour en 2 à 3 prises Max : 800 mg / jour ENF> 30 mois : 10 à 12 mg/kg/jour en 4 prises
Aminophylline <i>sous forme injectable en ampoule</i>	Aminophylline® Forme injectable pour perfusion IV (ampoule 250 mg / 10 mL)	ENF : <i>Dose de charge :</i> 7mg/kg en perfusion IV lente pendant 20 à 30 minutes <i>Dose d'entretien :</i> 0,7 à 1,2 mg/kg/h en perfusion IV AD : <i>Dose de charge :</i> 5mg/kg en perfusion IV lente pendant 30 minutes <i>Dose d'entretien :</i> 0,6 mg/kg/h en perfusion IV
Bamifylline <i>Sous forme de comprimé à libération prolongée</i>	Trentadil® Comprimé dosé à 300 mg LP Réservé à l'adulte	AD : Posologie initiale modérée. Augmenter par palier selon la tolérance, l'effet thérapeutique et l'éventuelle survenue d'effets indésirables jusqu'à effet thérapeutique optimal sans effet indésirable. Posologie usuelle: 2 à 3 comprimés par jour en 2 à 3 prises.

Tableau VI: tableau récapitulatif des bases xanthiques en fonction de leurs formes, voix d'administration, posologie et indications. (58)

2.2.6 Les antileucotriènes

Propriétés et mécanisme d'action :

Leur mode d'action vise à inhiber l'action des leucotriènes produits dans les mastocytes et les PNE au cours de la réaction inflammatoire asthmatique. Antagonistes sélectifs aux récepteurs cystéinés de type 1 « CysLT1 » des leucotriènes présents au niveau des cellules du muscle lisse, des macrophages et des éosinophiles des voies aériennes, ils vont bloquer la fixation des cystéinyl-leucotriènes LTC₄, D₄ et E₄ au niveau de leur récepteur. Il en résulte une inhibition des effets normalement induits par les leucotriènes : bronchoconstriction, l'hypersécrétion, augmentation de la perméabilité vasculaire, activation et recrutement des éosinophiles. Ce sont, en s'opposant à l'effet pro-inflammatoire des leucotriènes, de vrais anti-inflammatoires. En France, un seul le Montélukast (Singulair®) est disponible. De nouvelles recherche s'intéressent aux inhibiteurs des lipoxygénases afin d'inhiber la synthèse de leucotriènes. Elles ont débouché, aux USA, sur la commercialisation d'un inhibiteur de la lipo-oxygénase-5, le Zileuton (Zyflo®) dont les résultats sont encourageants. Il a néanmoins des effets indésirables non négligeables : hépatite et élévation des transaminases. (54)(63)(64)(65)

Conseils et précautions d'emploi :

Prudence, en raison de la présence phénylalanine, chez les patients souffrant de phénylcétonurie. De même et compte tenu de la métabolisation du montélukast en dérivés inactifs par les CYP 3A4, vigilance accrue en cas d'association avec ces derniers. De même, en cas de grossesses et d'allaitement, ses effets indésirables sont encore peu documentés. Il est préférable de le prendre au couché en raison du risque de somnolence. Aucune contre-indication absolue n'est rapportée.

DCI	Spécialités, formes et dosages	Posologies
Montélukast	Singulair® <i>Granulés dosés à 4mg (à administrer tels quels dans la bouche, ou mélangés à de la nourriture, ne pas mélanger avec un liquide)</i> <i>Comprimés à croquer dosés à 4 mg.</i>	Nourrissons et enfants de 6 mois à 5 ans : 4 mg/jour en 1 seule prise le soir. NB : la forme comprimé à croquer est à administrer de préférence avec un délai d'au moins une heure avant la prise alimentaire ou au moins deux heures après.
	Singulair® 5 mg <i>Comprimés à croquer.</i>	Enfants de 6 à 15 ans : 5 mg/jour en 1 seule prise le soir. NB : la forme comprimé à croquer est à administrer de préférence avec un délai d'au moins une heure avant la prise alimentaire ou au moins deux heures après.
	Singulair® 10 mg <i>Comprimés à avaler.</i>	Adultes et adolescents de plus de 15 ans : 10 mg/jour en 1 seule prise le soir NB : cette forme peut être prise au cours du repas.

Tableau VII: tableau récapitulatif des anti leucotriènes en fonction de leur forme, voie d'administration, posologie et indications (58)

2.2.7 Les antihistaminiques

Propriétés et mécanisme d'action :

Les antihistaminiques H1 utilisés dans l'asthme agissent au niveau des récepteurs à l'histamine, et particulièrement ceux de type H1. Ils exercent à leur niveau une action antagoniste en entrant en compétition avec l'histamine, empêchant l'action de cette dernière. En conséquence ils agissent en inhibant la bronchoconstriction et l'accumulation de polynucléaires éosinophiles dans les voies aériennes induites par l'histamine et le PAF. On note également une capacité de stabilisation membranaire des mastocytes réduisant la survenue d'évènements pro-inflammatoires et donc de crises. En pratique, ils sont essentiellement utilisés pour traiter les manifestations ORL et oculaires allergiques associées à l'asthme en vue d'assurer la protection des bronches et ne font pas l'objet de recommandations particulières dans le traitement de l'asthme. (64)(66)(67).

Conseils et précautions d'emploi :

Leur utilisation est déconseillée chez le nourrisson de moins de 6 mois ; prudence, en raison du risque de somnolence, chez les conducteurs et utilisateurs de machines ; leur activité prophylactique ne se manifestant, le plus souvent, qu'après un délai de 4 semaines, ne pas les interrompre trop vite en cas d'absence de bénéfice ; à noter que leur efficacité maximale est généralement obtenue après plusieurs mois de traitement. (64)(66)(67)

Contre-indication :

Pendant le premier trimestre de la grossesse ainsi qu'au cours de l'allaitement (64)(66).

2.2.8 Thérapie ciblée antiasthmatique par Anticorps monoclonal

2.2.8.1 Les anti-IgE : l'omalizumab

Propriétés et mécanisme d'action :

L'omalizumab (Xolair®) est un anticorps monoclonal anti IgE. Anticorps recombinant humanisé, il est muni d'une liaison spécifique au IgE qui réduit leur quantité circulante. Il en résulte une réduction de la fréquence, jusqu'à 19 %, des crises d'asthme. Les concentrations sériques maximales sont obtenues en 7 à 8 jours pour une demi-vie d'élimination sérique de 26 jours en moyenne, d'où un délai minimal de deux semaines entre plusieurs injections. (54)(64)(68). Afin d'aider à la prescription, des tableaux permettent de définir la dose de Xolair® à administrer toutes les 2 ou 4 semaines en fonction du poids corporel et le taux d'IgE sérique du patient.

Conseils et précautions d'emploi :

Prescription annuelle initiale hospitalière et renouvellement uniquement par les pneumologues et pédiatres ; injection par voie sous cutanée uniquement (deltoïde,

cuisse) et avec nécessaire d'urgence (risque de réaction anaphylactique) ; pas de contre-indication (64)(68)(69)

DCI	Spécialité, formes et dosages	Posologies et indications
Omalizumab	Xolair® <i>Seringue pré-remplie de 0,5mL à 75 mg d'omalizumab</i> <i>Seringue pré-remplie de 1mL à 150 mg d'omalizumab</i> → Injection sous-cutanée	<u>Asthme allergique persistant sévère :</u> AD, ENF > 6ans : 75 à 300 mg par injection sous-cutanée <u>Fréquence d'injection :</u> 1 x / 2 semaines à 1x / 4 semaines <u>Dose maximale :</u> 600 mg toutes les 2 semaines

Tableau VIII : tableau récapitulatif des anticorps monoclonaux de la maladie asthmatique en fonction de leur forme, voie d'administration, posologie et indications. (58)

2.2.8.2 Ciblage des interleukines -4 et -5

En recours, pour les asthmes sévères non contrôlés par les traitements habituels, de nouvelle biothérapie, à base d'anticorps monoclonaux, ont été mises sur le marché. Elles ciblent les cytokines ou leurs récepteurs (IL-5 ou IL-4). Elles sont prescrites uniquement à l'hôpital et administrées par voie injectable (sous-cutanée ou intraveineuse).

On réserve les anticorps dirigés contre l'IL-5 ou son récepteur aux patients adultes atteint d'un asthme sévère avec taux sanguin élevé d'éosinophiles et résistant aux autres traitements de fond de l'asthme (inhalations de corticoïdes à forte dose et d'un bronchodilatateur de longue durée d'action). Ils demeurent une thérapie additionnelle, leur traitement de fond devant être poursuivi.

On peut citer :

- FASENRA ® benrazilumab dirigé contre le récepteur de l'IL-5.
- NUCALA ® mepolizumab dirigé contre l'IL-5

En ce qui concerne, les biothérapies visant l'IL-4, elles sont dirigées contre le récepteur alpha de l'interleukine (IL)-4, inhibant de ce fait les voies de signalisation de l'IL-4/IL-13. On les réserve à l'adulte et à l'adolescent de plus de 12 ans dans le traitement de fond de l'asthme sévère à éosinophiles, ou chez les asthmatiques chez qui on retrouve une fraction de monoxyde d'azote expirée élevée, et toujours quand ces asthmes sont insuffisamment contrôlés par des corticoïdes inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond.

On peut citer :

- DUPIXENT ® dupilumab dirigé contre l'IL-4 et l'IL-13

Des réactions allergiques sont rarement observées avec ces biothérapies mais leur tolérance à long terme est encore peu documentée.

2.3 Les recommandations

2.3.1 Les recommandations de la HAS 2004

2.3.1.1 Définition

Crée le 1er janvier 2005 (70) la HAS, autorité publique indépendante (71) a pour mission de participer au maintien d'un système de santé efficace et solidaire. Elle contribue également au renforcement de la qualité des soins

Les missions de l'ANAES « Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé » font partie intégrante de l'HAS. (72)

2.3.1.2 Missions

Les missions de la HAS sont diverses (73) :

- Rôle d'évaluation des produits de santé, sur les plans médico-économique et clinique.
- Recommandations diverses notamment en matière de bonne pratique ou en santé publique.
- Évaluation et optimisation de la qualité des soins dans les établissements de santé et des prises en charge dans les services médico-sociaux
- Partenariats internationaux.

2.3.1.3 Objectifs des recommandations

La HAS propose dans son document « Recommandations pour le suivi médical des patients asthmatiques adultes et adolescents » (74), des recommandations concernant le suivi médical au long cours des patients asthmatiques. Elles ne s'adressent qu'aux adultes et aux adolescents.

2.3.1.4 Classification de la maladie

Le contrôle de l'asthme, selon l'HAS, se réalise sur une période de quelques semaines durant laquelle on évalue les événements respiratoires cliniques et fonctionnels, et sur leur incidence sur la vie quotidienne des patients.

Les critères d'évaluation définissant ces niveaux de contrôle sont inspirés du « Canadian asthma consensus report » (75) et ce en accord avec les recommandations sur « l'Éducation thérapeutique du patient asthmatique adulte et adolescent » de l'ANAES (76).

Les critères d'évaluations sont représentés dans le tableau ci-dessous :

Paramètres	Valeurs ou fréquence*
Symptômes diurnes	< 4 jours/semaine
Symptômes nocturnes	< 1 nuit/semaine
Activité physique	Normale
Exacerbations	Légères, peu fréquentes
Absentéisme professionnel ou scolaire	Aucun
Utilisation de bêta-2 mimétiques d'action rapide	< 4 doses/semaine
VEMS ou DEP	> 85 % de la meilleure valeur personnelle
Variation nycthémérale du DEP (optionnel)	< 15 %

Tableau IX : Le contrôle de l'asthme selon l'ANAES (75)

*Moyenne sur la période d'évaluation du contrôle (1 semaine à 3 mois).

Le contrôle, en fonction de la satisfaction ou de la non-satisfaction d'un ou plusieurs critères, est classé en 3 niveaux :

- **Inacceptable** : non-satisfaction d'un ou de plusieurs critères de contrôle
- **Acceptable** : satisfaction de tous les critères de contrôle.
- **Optimal** : soit stricte normalité des critères de contrôle, soit, obtention, dans le cadre d'un contrôle acceptable, du meilleur compromis entre degré de contrôle, effets indésirables et acceptation du traitement

En fonction de ces différents niveaux on adaptera, surtout en cas de contrôle inacceptable, la stratégie de la prise en charge.

En cas de contrôle inacceptable, il faudra :

- S'assurer qu'il s'agit bien d'un asthme, vérifier l'observance et le bon usage des dispositifs d'inhalation
- Rechercher et prendre en charge des facteurs aggravants, des pathologies associées ou des formes cliniques particulières
- Adapter le traitement de fond des corticoïdes inhalés en fonction des données fournies par les recommandations.

En cas de contrôle acceptable ou optimal, il faudra : rechercher le traitement minimal efficace pour maintenir un contrôle au moins acceptable, au mieux optimal.

2.3.2 Les recommandations de la Société de pneumologie de langue française 2016

2.3.2.1 Définition

Créée en 1905, elle prend son nom actuel, en 1983 (77). Elle entretient un partenariat étroit avec l'INSERM via le comité d'interface INSERM-SPLF.

2.3.2.2 Missions

Elles sont diverses et, entre autres, visent à la formation et au perfectionnement des pneumologues, au développement de programmes d'action contre les maladies respiratoires, promouvoir la pneumologie et son enseignement etc.

2.3.2.3 Objectifs des recommandations

Les objectifs des recommandations de la SPLF sont de (78) :

- Mettre à la disposition des praticiens des outils de surveillance pour les patients âgés de 12 ans et plus, basés sur le concept de contrôle rapide
- Définir les critères de surveillance clinique et fonctionnelle des patients asthmatiques
- Apporter une standardisation des pratiques professionnelles
- Permettre de réduire la morbidité liée à l'asthme et adapter sa gestion et sa prise en charge thérapeutique, en fonction du contrôle.

Évaluation du contrôle de l'asthme			
Critères	Contrôlée	Partiellement contrôlée	Non contrôlée
Symptômes diurnes	Aucun (≤ 2 /semaine)	≥ 2 /semaine	≥ 3 critères d'asthme partiellement contrôlé
Symptômes ou réveil nocturnes	Aucun	≥ 1 /semaine	
Fréquence du traitement de secours	Aucun (≤ 2 /semaine)	≥ 2 /semaine	
Retentissement sur les activités	Aucun	≥ 1 fois	
Exacerbations	Aucun	≥ 1 exacerbation	
VEMS ou PEF	Normale	$< 80\%$ de la valeur théorique de la meilleure valeur obtenue	

DEP : Débit expiratoire de pointe

VEMS : Volume expiratoire maximal seconde

Tableau X : Le contrôle de l'asthme de la Société de Pneumologie de la Langue Française (SPLF)(78)

2.3.3 Les recommandations du GINA 2019 et leur évolution par rapport à 2018

2.3.3.1 Définition

Créé par l'OMS et le « National Heart Lung and Blood Institute » (NHLBI) en 1993, le groupe de travail mondial « Global Initiative for Asthma » (GINA) a pour objectif de sensibiliser les professionnels de santé, les autorités de santé publique et la communauté à l'asthme, et d'améliorer la prévention et la gestion de l'asthme grâce à un effort mondial coordonné. (79)

Les axes principaux de sa stratégie sont la prévention des décès liés à l'asthme et de ses graves exacerbations. Elle vise aussi à améliorer l'efficacité et l'efficacité du contrôle des symptômes et de la fonction pulmonaire. C'est un programme qui intègre des personnels de soins, de santé et les pouvoirs publics, avec pour objectif de faire régresser la prévalence, la morbidité, et la mortalité liées à l'asthme.

2.3.3.2 Missions

Elles consistent en : promouvoir et mettre en œuvre des recommandations, élaborer des rapports scientifiques sur l'asthme, encourager la collaboration internationale en matière de recherche sur l'asthme.

2.3.3.3 Objectifs des recommandations

Le rapport du GINA est mis à jour chaque année mais celui de 2019 représente une avancée majeure dans la prise en charge de l'asthme. Il est le fruit d'un travail d'une dizaine d'années, qui a été initié par les inquiétudes que provoquait, jusqu'alors, le fait de n'utiliser en début de traitement que des agonistes β_2 -adrénergiques à courte durée d'action.

2.3.3.4 Classification de la maladie

Elle se base, selon ce rapport (4), sur les critères cliniques récoltés durant les 4 semaines précédant la consultation et indépendamment du niveau de traitement. On peut qualifier l'état du patient de :

- Contrôlé
- Partiellement contrôlé
- Non contrôlé

Contrôle des symptômes asthmatiques	Niveaux de contrôle des symptômes de l'asthme		
Durant les 4 dernières semaines, le patient a présenté :	contrôlé	partiellement contrôlé	non contrôlé
Survenue de symptômes asthmatiques diurnes supérieurs à 2 fois par semaine	aucun des critères de la liste	1 à 2 critères de la liste	3 à 4 critères de la liste
Survenue de réveil nocturne due à l'asthme			
Soulagement par agonistes Bêta-2 de courte durée d'action en réponse aux symptômes supérieur à 2 fois par semaine			
Limitation de l'activité due à l'asthme			

Tableau XI : le contrôle de l'asthme GINA (4)

2.3.3.5 Discussion sur les évolutions des recommandations du GINA

L'asthme ayant été longtemps considérée comme étant essentiellement une maladie de nature broncoconstrictive, les agonistes β 2-adrénergiques de courte durée d'action (SABA) représentaient le traitement de choix. Depuis la nature inflammatoire de la maladie a été confirmée, et les risques graves liés au traitement par les seuls SABA et leur surconsommation, ont été mis en évidence. Dans le même temps les corticostéroïdes inhalés (CSI) à faible dose ont amélioré le contrôle des symptômes et permis de réduire significativement le risque d'exacerbations graves. Aussi le rapport GINA 2019 propose pour la première fois la possibilité d'administrer de faibles doses d'une association corticoïde inhalé - agoniste de longue durée d'action déjà en cas d'asthme léger, afin de réduire le risque d'exacerbations graves sans devoir recourir à un traitement quotidien. Ces recommandations reposent sur deux grandes études réglementaires, Les études SYGMA 1 et 2 (80) ont ouvert la voie à ces recommandations.

2.3.4 Résumé des recommandations de traitement de l'asthme en fonction du niveau de contrôle

Basés sur les recommandations internationales, la classification des stades de sévérité de l'asthme et les différents paliers de traitement sont les suivants (4) :

Stade de sévérité		Traitement de fond préférentiel	Autres options de traitement de fond
Palier 1 Asthme intermittent		Corticoïdes inhalés à faible dose à la demande + formotérol	Corticoïdes inhalés à faible dose + bronchodilatateur de courte durée d'action
Palier 2 Asthme persistant léger		Corticoïdes inhalés à faible dose + formotérol	Montélukast ou Corticoïdes inhalés à faible dose + bronchodilatateur de courte durée d'action
Palier 3 Asthme persistant modéré		Corticoïdes inhalés à faible dose + Bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques à longue durée d'action	Corticoïdes inhalés à dose moyenne ou Corticoïdes inhalés à faible dose + Montélukast
Palier 4 Asthme persistant sévère		Corticoïdes inhalés à dose moyenne + Bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques à longue durée d'action	Corticoïdes inhalés à dose moyenne ou forte + Montélukast ou Tiotropium
Palier 5 Asthme persistant très sévère		Traitement du palier 4 + Omalizumab, Benralizumab, Mépolizumab ou tiotropium (après réunion collégiale ou avis spécialisé)	+ faible dose de corticoïdes en comprimé

Tableau XII : Stades de sévérité de l'asthme GINA (4)

2.4 Éducation thérapeutique.

2.4.1 Qu'est-ce que l'éducation thérapeutique

Selon l'OMS, l'éducation thérapeutique des patients vise à les aider à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante du traitement et de la stratégie de prise en charge. L'éducation thérapeutique est centrée sur le patient, et utilise un choix de techniques d'apprentissage organisé selon une stratégie éducative. Elle doit être réévalué régulièrement tout au long du suivi du patient.

2.4.1.1 Les protagonistes.

Le patient : l'impact de la maladie sur lui est conditionnée d'une part par la sévérité de l'âge, et d'autres part par sa personnalité qui se construit autour de son vécu, de ses représentations et de ses croyances. Il est donc utile d'identifier pour chaque personne sa représentation de l'asthme afin de lui fournir une aide adaptée et personnalisée.

La famille : la démarche éducative de l'enfant a des spécificités elle est adaptée à son âge sa maturité et sa capacité d'autonomisation.

Les professionnels de santé : l'éducation thérapeutique doit être faite par des professionnels formés à l'éducation du patient et aux techniques pédagogiques. Par exemple l'école de l'asthme. Les intervenants principaux sont les kinésithérapeutes, les infirmiers, les médecins, psychologues, pharmaciens, et assistant sociaux.

2.4.1.2 Les objectifs

L'objectif du traitement vise à contrôler la maladie, c'est-à-dire l'absence de gêne respiratoire et de limitation des activités.

Son évaluation repose sur des critères cliniques :

- Existence et la fréquence de symptômes diurnes : essoufflement, toux sèche, respiration sifflante, sensation d'oppression dans la poitrine
- La présence de réveil nocturne lié à l'asthme
- Le retentissement de la maladie sur la vie quotidienne
- La fréquence du recours au traitement de la crise.

Contrôle des symptômes de l'asthme	Niveau de contrôle des symptômes de l'asthme				
			Bien contrôlé	Partiellement contrôlé	Mal contrôlé
Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous :					
<i>Présenté des symptômes dans la journée, plus de 2 fois/semaine ?</i>	Oui	Non	Aucune réponse "oui"	1 ou 2 réponse "oui"	3 ou 4 réponses "oui"
<i>Eté réveillé la nuit par votre asthme ?</i>	Oui	Non			
<i>Eu recours à un traitement de secours plus de 2 fois/semaine ?</i>	Oui	Non			
<i>Présenté une limitation de votre activité en raison de votre asthme ?</i>	Oui	Non			

Global Initiative for Asthma. GINA. 2014

Tableau XIII : contrôle de l'asthme (81)

2.4.1.3 Interprétation des résultats.

Suivant les résultats et compte tenu de l'apparition de symptômes parfois imprévisible il est important de :

- Dialoguer régulièrement avec son médecin
- Surveiller soi-même les symptômes de son asthme entre deux consultations.

Pour se faire des questionnaires existent pour aider les personnes asthmatiques dans cette démarche :

- Le test de contrôle de l'asthme
- L'évaluation du contrôle de l'asthme
- Le débitmètre de pointe

- **Le test de contrôle de l'asthme**

Test de Contrôle de l'Asthme (ACT)

Ce test a pour objectif d'évaluer le contrôle de votre asthme. Il repose sur un questionnaire simple de 5 questions qui reflète le retentissement de la maladie sur votre vie quotidienne. Il vous suffit de calculer votre score total pour savoir si votre asthme est contrôlé.

Étape 1: Entourez votre score pour chaque question et reportez le chiffre dans la case à droite. Veuillez répondre aussi sincèrement que possible. Ceci vous aidera, votre médecin et vous-même, à mieux comprendre votre asthme.

1. Au cours des 4 dernières semaines , votre asthme vous a-t-il gêné(e) dans vos activités au travail, à l'école/université ou chez vous ?					
Tout le temps	La plupart du temps	Quelquefois	Rarement	Jamais	Points
1	2	3	4	5	
2. Au cours des 4 dernières semaines , avez-vous été essoufflé(e) ?					
Plus d'une fois par jour	Une fois par jour	3 à 6 fois par semaine	1 ou 2 fois par semaine	Jamais	Points
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 ?					
4 nuits ou + par semaine	2 à 3 nuits par semaine	Une nuit par semaine	1 ou 2 fois en tout	Jamais	Points
1	2	3	4	5	
4. Au cours des 4 dernières semaines , avez-vous utilisé votre inhalateur de secours ou pris un traitement par nébulisation (par exemple salbutamol, terbutaline) ?					
3 fois par jour ou plus	1 ou 2 fois par jour	2 ou 3 fois par semaine	1 fois par sem. ou moins	Jamais	Points
1	2	3	4	5	
5. Comment évalueriez-vous votre asthme au cours des 4 dernières semaines ?					
Pas contrôlé du tout	Très peu contrôlé	Un peu contrôlé	Bien contrôlé	Totalement contrôlé	Points
1	2	3	4	5	
					Score total

Étape 2: Additionnez vos points pour obtenir le score total.



Figure 11 : Tableau ACT Laboratoire GSK (82)

- L'évaluation du contrôle de l'asthme (ACQ)

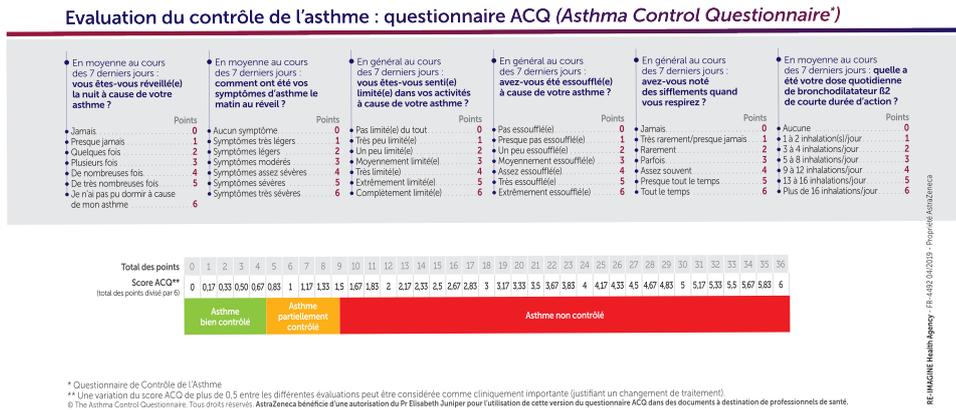


Figure 12 : tableau ACQ laboratoire ASTRAZENECA (83)

ATAQ

Asthma Therapy Assessment Questionnaire*

Take a step toward control

Patient's name: _____

ID number: _____

Physician's name: _____ Date: _____

Physician: please have the parent or guardian complete this questionnaire.

Instructions: Check 1 answer for each question and enter point value (0 or 1) on line.

Control Issues Other Issues

Enter score
Enter score

PEDIATRIC/ADOLESCENT (5-17 YEARS OLD)

- In the past 4 weeks, did your child:**
 - a. Have wheezing or difficulty breathing when exercising? Yes (1) No (0) Unsure (1) Enter score
 - b. Have wheezing during the day when **not** exercising? Yes (1) No (0) Unsure (1) Enter score
 - c. Wake up at night with wheezing or difficulty breathing? Yes (1) No (0) Unsure (1) Enter score
 - d. Miss days of school because of his/her asthma? Yes (1) No (0) Unsure (1) Enter score
 - e. Miss any daily activities (such as playing, going to a friend's house, or any family activity) because of asthma? Yes (1) No (0) Unsure (1) Enter score
- Does your child use an inhaler or a nebulizer for quick relief from asthma symptoms?*** Yes No Unsure
 If Yes, in the past 4 weeks, what was the greatest number of times in 1 day your child used this inhaler/nebulizer?
 0 (0) 3 to 4 (1)* More than 6 (1)
 1 to 2 (0) 5 to 6 (1)* Enter score
- Has your child ever had a prescription for an asthma medicine that is NOT used for quick relief but is used to control his/her asthma?** Yes No Unsure
 If Yes, which statement best describes how your child takes this medicine now?
 Takes it every day (0) Only takes it only when he/she has symptoms (1)
 Takes it some days, but not other days (1) Never takes it (1)
 Used to take it, but now does not (1) Enter score
- Are you dissatisfied with any part of your child's current asthma treatment?** Yes (1) No (0) Unsure (1) Enter score
- Do you believe that:**
 - a. Your child's asthma was well controlled in the past 4 weeks? Yes (0) No (1) Unsure (1) Enter score
 - b. Your child is able to take asthma medicine(s) as directed? Yes (0) No (1) Unsure (1) Enter score
 - c. Your child's medicine(s) is useful in controlling his/her asthma? Yes (0) No (1) Unsure (1) Enter score
- 6. During this office visit, would you like your doctor to discuss:**
 - Different types of drugs available to control asthma? (1)
 - Your child's asthma treatment options? (1)
 - How your child prefers to take his/her asthma medicine(s)? (1)
 - Other issues? (1) Enter score

Add the numbers in the light blue area and enter the total score here. TOTAL

Add the numbers in the dark blue area and enter the total score here. TOTAL

If either score is 1 or greater, discuss the questionnaire with your doctor.

Figure 13 : questionnaire d'évaluation de la thérapeutique asthmatique (ATAQ)(84)

- Le débitmètre de pointe :

C'est un petit appareil portable qui permet de mesurer vous-même votre souffle à votre domicile



Figure 14 : photo d'un débitmètre de pointe (Peak Flow).(85)

2.4.2 Démarche éducative

2.4.2.1 L'école de l'asthme (86)

Elle est une étape indispensable pour les parents et les enfants afin de connaître la maladie, l'utilisation du traitement et empêcher la venue de la crise.

Mise en œuvre du programme éducatif qui peut être soit individuel soit collectif.

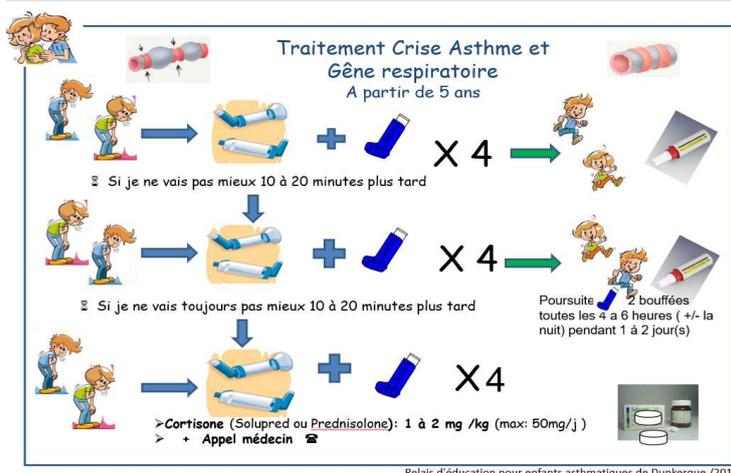


Figure 15 : Aide traitement asthme à partir de 5 ans (87)

Mise en place de fiches pédagogiques de l'asthme de l'enfant : (annexe 1 et 2)

- Traiter immédiatement la crise
- Connaître ses traitements expliquer l'action de chaque médicament
- Savoir utiliser correctement son Peak Flow.
- Physiopathologie de l'asthme (permettant au patient d'être capable de donner une définition de l'asthme).
- Connaître les signes de la crise
- Savoir utiliser correctement son traitement inhalé
- L'enfant doit savoir que le sport est bénéfique quand on a de l'asthme ; connaître les sports contre-indiqué
- Jeux de souffle (optimiser la respiration)

- Jeux de domino (permet de revoir les notions acquises de la physiopathologie)
- Mise en situation sortie au parc d'attractions

2.4.2.2 Les Laboratoires Pharmaceutiques

Une bonne éducation passe obligatoirement par une utilisation correcte des inhalateurs mis sur le marché par l'industrie pharmaceutique.

Les laboratoires éditent des brochures éducatives sur leurs produits en rappelant également l'importance de connaître son corps, son anatomie, les facteurs déclencheurs de la crise, afin d'obtenir un bon contrôle de l'asthme.



Figure 16 : Guides et brochure patients asthme Laboratoire GSK (88)



Figure 17 : Illustrations ludiques asthme site GSK (89)

Par ces illustrations, les laboratoires GSK essayent de communiquer les informations importantes concernant l'asthme en les rendant plus ludiques et accessibles au grand publique.

De même ci-dessous, les laboratoires AstraZeneca fournissent des fiches produit permettant d'accompagner le patient dans son traitement spécifique en lui rappelant les essentiels et un système de « pense-bête ».

1 **1 Votre traitement**

PRENDRE TOUS LES JOURS :

le matin : inhalation(s) de Symbicort® Turbuhaler®

le soir : inhalation(s) de Symbicort® Turbuhaler®

Il est important de bien prendre vos inhalations, matin et/ou soir, conformément aux doses prescrites par votre médecin.
Même si vous vous sentez bien, ces doses quotidiennes sont indispensables pour contrôler votre asthme.

EN CAS DE SYMPTÔME/GÊNE RESPIRATOIRE LE JOUR OU LA NUIT :

Symbicort® Turbuhaler® 100/6 µg

Symbicort® Turbuhaler® 200/6 µg

Toux

Sifflement

Essoufflement

Sensation d'oppression thoracique

En prévention de bronchospasmes induites par les allergènes au cours d'effort, en accord avec le médecin

- **Prendre 1 inhalation supplémentaire** de Symbicort® Turbuhaler® à la place de votre traitement de secours.
- Si au bout de quelques minutes vous ne vous sentez pas mieux, reprendre une autre inhalation.
- Si vos symptômes réapparaissent au cours de la journée, reprendre 1 inhalation supplémentaire, à renouveler si besoin.

Vous devez toujours avoir Symbicort® Turbuhaler® avec vous pour soulager votre gêne respiratoire ou vos symptômes d'asthme en cas de besoin.

4 **Informations utiles sur votre traitement Symbicort® Turbuhaler®**

VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT LA NOTICE. EN PLUS NOUS VOUS RAPPELONS LES POINTS IMPORTANTS SUIVANTS :

- Après les inhalations du matin et/ou soir, vous devez vous rincer la bouche afin de diminuer les risques de développer une candidose buccale (infection de la bouche due à des champignons microscopiques). En cas d'apparition de candidose oro-pharyngée, vous devez également vous rincer la bouche à l'eau après chacune des inhalations supplémentaires réalisées en cas de symptôme/gêne respiratoire.
- Si vous ne ressentez pas de goût quand vous inhalez Symbicort® Turbuhaler®, ne vous inquiétez pas. En effet, vous pouvez ne pas ressentir le goût de ce médicament car la quantité de poudre délivrée au cours de chaque inhalation est très faible.
- Pour bien utiliser l'inhalateur, vous devez respecter les instructions figurant dans la notice de Symbicort® Turbuhaler®.
- Symbicort® Turbuhaler® 100/6 µg ne doit pas être utilisé en prévention de l'asthme d'effort.

5 **5 Votre asthme est-il bien contrôlé ?**

La gêne respiratoire ou les symptômes d'asthme peuvent se traduire de façon différente selon les personnes mais varient rarement chez une même personne.

Il est donc important de savoir les reconnaître afin de les traiter le plus rapidement possible.

Testez régulièrement le contrôle de votre asthme en répondant aux 3 questions suivantes :

	OUI	NON
Avez-vous eu des problèmes de sommeil du fait des symptômes de votre asthme (toux comprise) ?		
Avez-vous eu des symptômes d'asthme pendant la journée (toux, respiration sifflante, sensation d'oppression thoracique...) ?		
Votre asthme vous a-t-il gêné dans vos activités habituelles (tâches ménagères, activités professionnelles, études...) ?		

Une réponse affirmative à l'une de ces questions signifie qu'il est possible de mieux contrôler votre asthme. N'hésitez pas à en parler avec votre médecin.

2 **2 Que faire en cas de gêne respiratoire persistante ?**

- En cas de gêne respiratoire persistante, renouvelez les prises supplémentaires **sans dépasser 6 inhalations en une seule fois**.
- Si votre consommation quotidienne totale (traitement régulier de fond et prises à la demande) dépasse **8 inhalations par jour**, consultez votre médecin pour qu'il réévalue votre traitement.
- Vous ne devez jamais dépasser **12 inhalations par jour au total**.
- N'oubliez pas de prendre vos inhalations du matin et/ou du soir.

3 **3 Situations d'urgence**

Si les symptômes ne cessent pas rapidement après le nombre d'inhalations habituellement utilisé pour soulager vos symptômes, vous devez consulter immédiatement votre médecin pour recevoir un traitement adéquat.

Appelez en urgence votre médecin
 (0.....).....

Pompiers : 18, SAMU : 15 ou 112 à partir d'un portable

- Si vos symptômes s'aggravent et/ou persistent malgré des prises successives et rapprochées de votre traitement de secours.
- Si vous êtes essouffé de façon importante.
- Si vous avez des difficultés à parler.

? **Quels sont les effets indésirables possibles ?**

Si vous ressentez des tremblements, des maux de tête, des palpitations ou une augmentation de votre rythme cardiaque, vous devez rapidement consulter votre médecin. Ces effets peuvent être des signes de surdosage de votre traitement. Votre médecin devra alors réévaluer celui-ci rapidement.

? **Déclaration des effets indésirables :**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr. Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Pour obtenir des renseignements complémentaires sur Symbicort Turbuhaler 100/6 µg ou 200/6 µg par dose, vous pouvez aussi contacter le service d'information médicale AstraZeneca :

- par téléphone **01 41 29 40 00**
- par email à l'adresse : InformationMedicale.AZFrance@astrazeneca.com

Pour accéder à la notice de Symbicort, scannez ce QR code et accédez à la base de données publiques des médicaments pour plus d'informations.

AstraZeneca

Ce qu'il faut savoir sur Symbicort® Turbuhaler® 100/6 et 200/6 µg/dose en traitement de fond quotidien & pour soulager les symptômes Adultes et Adolescents (12 ans et plus)

Votre médecin vous a prescrit (cocher le dosage prescrit) :

Symbicort® Turbuhaler® 100/6 µg/dose

Symbicort® Turbuhaler® 200/6 µg/dose

pour la prise en charge de votre asthme :

- à la fois en traitement de fond quotidien
- et, en cas de besoin pour soulager vos symptômes

Désormais, Symbicort® Turbuhaler® remplacera vos 2 inhalateurs habituels (celui du traitement de fond et celui du traitement de secours pour le soulagement des symptômes).

Vous devez donc avoir en permanence Symbicort® Turbuhaler® à votre disposition en traitement de secours.

Pour plus d'informations, consultez la notice dans la boîte de votre médicament ou sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Si vous avez le moindre doute, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

Symbicort®

Figure 18 : flyer patient brochure asthme Laboratoire ASTRA (90)

2.4.2.3 Le guide Zéphir

Ce guide est une marque déposée de la Société de Pneumologie de Langue Française.

Il permet de mettre à disposition des tutoriels sous forme de vidéos pour chaque dispositif inhalateur allant du plus ancien au plus récent pour les professionnels de santé et les patients.

Ainsi, il constitue une aide aux professionnels de santé pour l'éducation thérapeutique par la prise en main du dispositif que le médecin a prescrit pour ce patient.

PARTIE II : LA GALENIQUE DES MEDICAMENTS

1 Les différents traitements médicamenteux et leur galénique

1.1 Les différents systèmes d'inhalation

1.1.1 Les généralités, pré requis galénique

1.1.1.1 Définition

Définition : selon la pharmacopée européenne 10eme édition (10.8), « *les préparations pour inhalation sont des préparations liquides ou solides destinées à être administrées dans les poumons sous forme de vapeurs ou d'aérosols, en vue d'une action locale ou systémique. Elles contiennent un ou plusieurs PA pouvant être dissous ou dispersés dans un excipient approprié.* » (91)

1.1.1.2 Taille et répartition des particules

Taille des particules

Avant de détailler les différents dispositifs de cette catégorie de médicaments et les techniques galéniques mises en place, il est essentiel d'identifier le paramètre critique pour cette forme qui est la taille des particules.

En effet, comme vu précédemment au niveau de la physiologie du corps humain, le diamètre tout au long de l'arbre respiratoire décroît progressivement avec une différence de delta élevée :

- Trachée : entre 17 et 20 mm
- Bronche : entre 12 et 14 mm
- Bronchioles : < 1mm
- Alvéoles : entre 0,1 et 0,3 mm

Cette grande variation à un impact direct sur la biodisponibilité du médicament dans l'organisme car selon la taille des particules, la localisation de leur dépôt change. Le principe actif atteindra donc plus ou moins en fonction de sa taille, son site d'action.

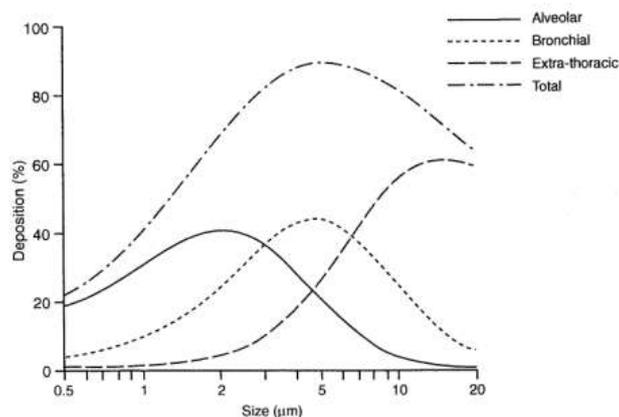


Figure 19 : Lieu de déposition des particules en fonction de leur taille (92)

Ce schéma permet d'observer que plus la taille des particules est grande, plus elle sera retenue en amont (partie extra-thoracique). A contrario, plus la taille est petite, plus elle descend au niveau de l'arbre bronchique. Par contre, il existe tout de même une taille critique où la particule si elle est trop petite, elle va être exhalée et donc elle n'atteindra pas la zone souhaitée. Ceci est démontré par la partie ascendante de la courbe

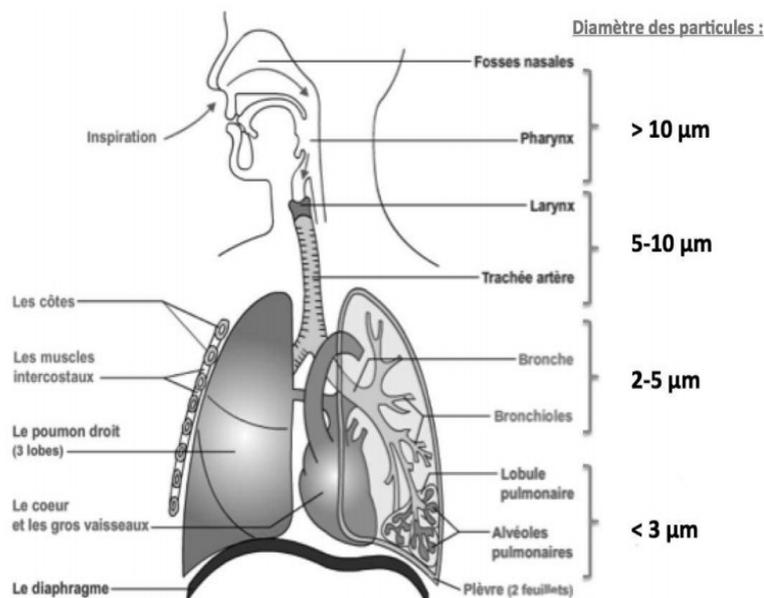


Figure 20 : Schéma répartition des particules dans l'appareil respiratoire en fonction de leur taille (93)

Ce schéma montre plus en détail la répartition des particules en fonction de leur diamètre tout au long du tractus respiratoire. Et montre qu'il existe un rapport de 4 entre le début et la fin du système respiratoire.

Principe du dépôt des particules :

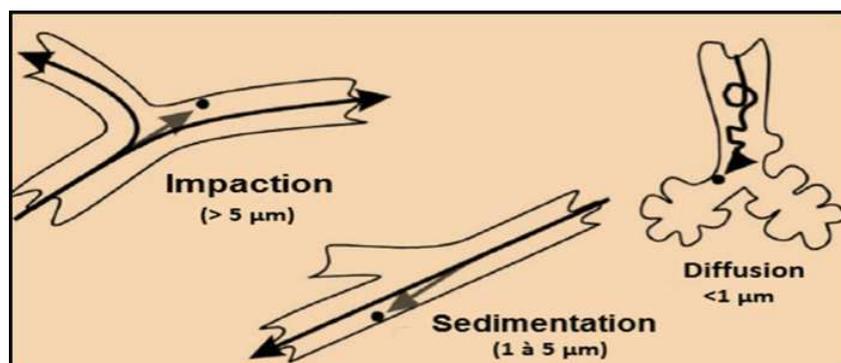


Figure 21 : Schéma des 3 principaux mécanismes intervenant dans le principe du dépôt des particules (94)

On peut comparer notre système respiratoire à des tuyaux dans lesquels circule de l'air. L'air circule à l'intérieur du conduit avec une certaine vitesse et entraîne les particules inhalées créant ainsi des phénomènes turbulents de dépôt. Ainsi, selon la taille et la vitesse d'inhalation des particules, leur dépôt se fait de manière différente.

Il existe ainsi 3 mécanismes principaux qui régissent ce principe de dépôt :

- **L'impaction par inertie** : concerne les particules $> 5\mu\text{m}$. Plus les particules possèdent un diamètre, une masse volumique et une vitesse d'écoulement élevés, plus l'inertie augmente. Cela a pour conséquence de favoriser la collision entre les particules et les parois du système respiratoire car elles auront plus de mal à être entraîné par le courant lors des changements de direction. Ces particules auront donc tendance à se déposer au niveau de l'oropharynx (dépôt ORL). Ce comportement est favorisé par une inspiration rapide par la bouche. (95)

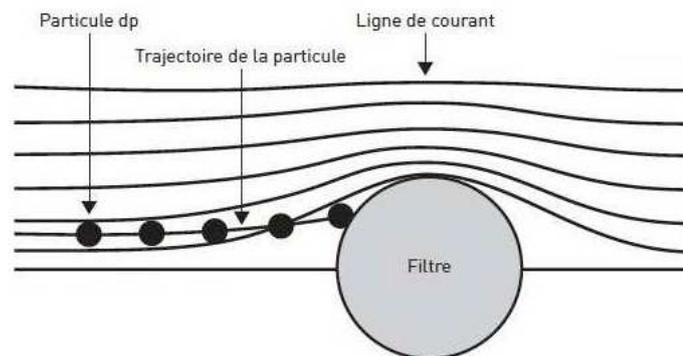


Figure 22 : Schéma mécanisme impaction inertielle (95)

- **La sédimentation par gravité** : pour les particules entre 1 et $5\mu\text{m}$. Loi qui régit = vitesse de sédimentation (formule). Une particule va atteindre une vitesse limite de chute que l'on appelle vitesse de sédimentation lorsque la gravité (pesanteur) est égale à la force due à la viscosité du fluide. Elle est non négligeable pour cette échelle de taille de particule et entrainera donc la sédimentation de la particule au niveau de la paroi du système respiratoire limitant son avancée. Ce sont des particules qui seront retenues au niveau des bronchioles et des alvéoles. Ce comportement est favorisé par une inspiration lente et profonde par la bouche que l'on complète par une période d'apnée de 10 secondes.(95)
- **La diffusion par mouvement brownien** : s'applique pour les particules $< 1\mu\text{m}$ donc les particules fines et ultrafines. Lors de ce phénomène, les particules vont suivre une trajectoire aléatoire et ce phénomène sera d'autant plus important que la taille des particules diminue. Cependant ce mode de dépôt reste insignifiant concernant les inhalateurs car 80% des particules de cette taille restent en suspension et sont éliminées lors de l'expiration.(95)

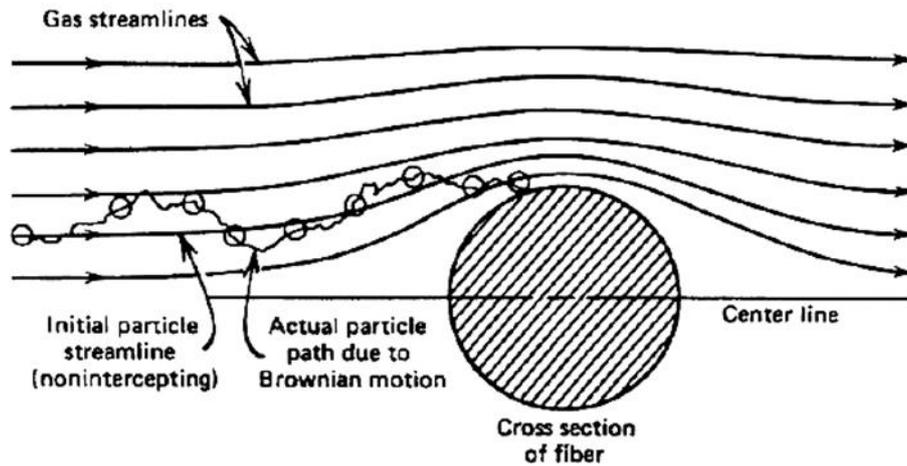


Figure 23 : Mécanisme de diffusion brownienne du dépôt d'une particule sur un obstacle(95)

Ainsi, pour atteindre la taille requise ($<5\mu\text{m}$), on a recours à la micronisation.

1.1.1.3 Diamètre aérodynamique

La quantité de médicaments arrivant au sein de l'arbre respiratoire dépend de la taille de ces particules et en particulier de leur diamètre aérodynamique massique médian appelé «DAMM». Ce DAMM est dépendant du système de nébulisation utilisé et le produit à nébuliser. Ainsi, pour qu'un aérosol atteigne correctement l'arbre bronchique, les gouttelettes devront avoir un DAMM voisin de 2 à 6 μm pour les bronches alors que ce dernier doit avoisiner les 0,5 à 3 μm pour les bronchioles et alvéoles.

1.1.2 Les aérosols doseurs

Définition selon la pharmacopée européenne (10.8) : « Ce sont des solutions, des suspensions ou des émulsions conditionnées dans un récipient pressurisé comportant une valve. Ils sont tenus sous pression par un agent propulseur adapté pouvant également servir de solvant. » (96)

1.1.2.1 Les aérosols par déclenchement manuel

Description du produit :

Cet appareil est le dispositif inhalateur portatif le plus ancien et encore le plus couramment utilisé. Il est composé d'une cartouche métallique contenant le principe actif et ses excipients sous forme de solution ou suspension dans un gaz propulseur. La tête de la cartouche est disposée vers le bas pour délivrer le médicament et le fond sert de « bouchon poussoir ». La libération du PA se fait sous forme de « spray » grâce à une buse de pulvérisation possédant un diamètre déterminé afin d'obtenir une taille de particule d'une dizaine de micromètre. Enfin, la dernière partie est l'embout buccal par lequel le patient inhalera le médicament, il est recouvert avant utilisation d'un capuchon protecteur. (16)

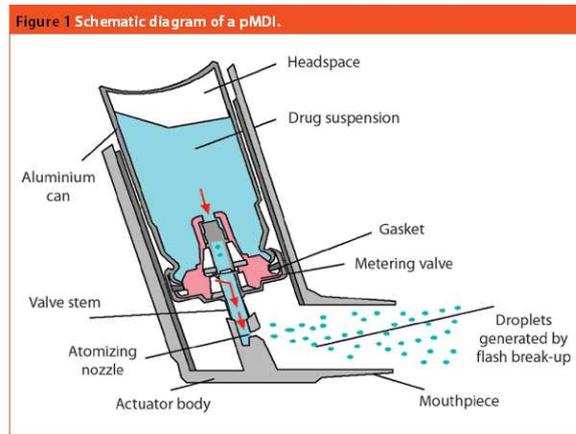


Figure 24 : Schéma d'un aérosol pressurisé par déclenchement manuel. (97)

En général, au niveau de la composition de cette forme, on retrouve un gaz propulseur liquéfié servant de source d'énergie et d'agent dispersant. Il constitue ainsi la phase dispersante. Ensuite, nous avons la phase dispersée contenant le PA, parfois un tensio-actif pour ses capacités de lubrifiant et dispersant et enfin, on retrouve un co-solvant.

Ce sont des dispositifs que l'on retrouve dans plusieurs spécialités comme : la VENTOLINE®, BECOTIDE®, QVAR SPRAY®, SERETIDE®, ATROVENT®.

1.1.2.1.1 Les excipients

Gaz propulseur liquéfié

La phase gazeuse est formée par la vapeur du gaz liquéfié. Ainsi, la dispersion n'est pas seulement mécanique mais chimique (physique), le mélange gaz liquéfié passant instantanément de l'état liquide à l'état vapeur sous la pression brutale de l'atmosphère permettant la dispersion du PA.

La pression à l'intérieur du flacon est constante pendant la durée d'utilisation car la vaporisation du gaz se fait au fur et à mesure de l'augmentation du volume disponible pour la phase gazeuse. Ce gaz permet de propulser la suspension à une vitesse de 100km/h.(98)

De nos jours, utilisation d'hydroxyfluoroalkane (HFA) comme le Norflurane (Tétrafluoroéthane ou HFA 134a). Il possède la même sécurité et efficacité que le CFC. Lors de la transition entre ces 2 gaz, il a fallu réaliser de nouveaux essais cliniques pour démontrer ces 2 paramètres. (99)(100)(101)

Les tensioactifs : (98)

Ils permettent de stabiliser la préparation contenant le PA et le gaz liquéfié. Ils facilitent également le fonctionnement de l'inhalateur en recouvrant les parois du dispositif. On peut retrouver des acides gras comme l'acide oléique ou des surfactants végétaux comme la lécithine de soja.

Les co-solvants et les solubilisants :

Ils permettent d'augmenter la solubilité du principe actif. On peut citer, comme exemple, l'éthanol.

1.1.2.1.2 Fabrication

Schéma général de fabrication : (102)

Dans un premier temps, le principe actif peut être micronisé comme vu précédemment puis il est pesé et on y ajoute plus ou moins d'excipient.

Ensuite, formation de la suspension en additionnant le gaz liquéfié avec homogénéisation de la préparation en circuit fermé qui sera injectée dans les cartouches métalliques. En parallèle, réalisation du dépôt des valves sur les cartouches, de la purge et du sertissage. La purge consiste à l'expulsion de l'air à l'extérieur de la cartouche du fait de la présence de gaz formé suite à la transformation du gaz propulseur de la phase liquide en phase gazeuse sous la pression de l'atmosphère. Pour finir, vient l'étape de remplissage dont il existe 2 méthodes.

- **La méthode de remplissage « Dual Filling »** : appelé aussi système à deux passes ou remplissage sous pression. Le principe actif est mis en suspension dans un gaz propulseur possédant un point d'ébullition élevé. Ensuite, la dose de PA est introduite dans un récipient, la valve est sertie et on injecte par le tuyau de la valve le gaz propulseur avec le point d'ébullition le moins élevé pour obtenir ainsi le produit fini. La suspension est maintenue à basse température pour réduire la perte par évaporation. (103)
- **La méthode de remplissage « Single Stage »** : on l'appelle également remplissage à froid. Ici, la suspension est injectée seule. Le principe actif est placé en suspension dans un mélange de gaz propulseurs que l'on maintient soit sous haute pression et à basse température, soit l'un ou l'autre de ces paramètres. Ensuite, la suspension est introduite directement dans le récipient en une seule manipulation.

1.1.2.1.3 Mode d'emploi (Annexe 3)

Dans un premier temps, il faut agiter l'inhalateur pressuré pour remettre en suspension le produit.

Ensuite, il faut enlever le capuchon protecteur, vider ses poumons en expirant doucement et mettre l'embout buccal dans la bouche et fermer les lèvres.

Puis, il faut inspirer par la bouche de manière lente et profonde, en appuyant simultanément sur la cartouche.

Une fois obtention de l'inspiration maximale, il faut retenir sa respiration pendant 10 secondes pour permettre au produit d'atteindre les parties basses du système respiratoire.

Enfin, expiration et nettoyage du dispositif. Fermeture du capuchon et rinçage de la bouche si l'inhalateur contenait un corticoïde pour éviter une éventuelle mycose buccale. (104)(16)(105)(106)(107)

Les avantages d'un inhalateur pressurisé manuel :

- Avantage économique, c'est un dispositif peu onéreux et remboursé par la sécurité sociale en France.
- Facile à transporter et peu encombrant.
- Lors de la délivrance, la propulsion du gaz permet de percevoir la dose prise.
- Ce sont des dispositifs à action rapide et ils peuvent être utilisés en cas d'urgence comme lors de crise d'asthme avec le Salbutamol (VENTOLINE®).
- Toutes molécules peuvent être associées à ce type de dispositif, il n'y a pas d'incompatibilité avec les excipients.

Les inconvénients d'un inhalateur pressurisé manuel :

- L'un des inconvénients majeurs est que l'efficacité du traitement est dépendante de la technique d'utilisation. Il est nécessaire d'avoir la maîtrise de la coordination main-bouche pour optimiser le dépôt du principe actif au niveau des bronches. Il existe néanmoins des chambres d'inhalation portatives pour palier à cette coordination mais elle rend le dispositif plus encombrant.
- Au niveau de la délivrance du principe actif : seulement 20% du PA arrive à son site d'action. Le reste part dans la circulation systémique ou reste au niveau de la bouche.
- La plupart de ces dispositifs ne possèdent pas de compteur de dose. Il est donc difficile d'évaluer la quantité restante et de déterminer la dernière dose prise, à l'exception du SYMBICORT RAPIHALER®, du SERETIDE® et du FLUTIFORM®



Figure 25 : SYMBICORT RAPIHALER® inhalateur pressurisé avec compteur de dose (108)

- Il est nécessaire de se rincer la bouche lors de la délivrance d'un médicament contenant des corticoïdes. La vitesse de propulsion des particules entraîne un

impact sur les parois pharyngée augmentant ainsi le risque de faire des mycoses buccales.

1.1.2.1.5 Chambre d'inhalation

Description du dispositif : (109)(66)(105)(110)

C'est un récipient en plastique ou en métal permettant de mettre d'un côté l'aérosol doseur manuel et de l'autre côté, soit un embout buccal soit un masque englobant le nez et/ou la bouche. Ce dispositif est le plus souvent destiné aux jeunes enfants ou aux personnes âgées, il permet de respirer normalement sans effort lors de l'inspiration mais surtout, il permet de faciliter la prise du médicament en éliminant la coordination main-poumon.

Le dispositif est constitué :

- D'un embout buccal par lequel le patient va respirer le produit
- D'un réservoir où le médicament est propulsé après pressurisation de la cartouche de l'inhalateur
- De valves permettant de faire des appels d'air afin de respirer normalement à travers l'appareil
- D'un logement pour mettre l'inhalateur dans la chambre

Il existe de nombreux modèles qui varient en fonction de leur volume et leur matière. Le volume de la chambre est directement lié au volume courant du patient. Ce volume représente le volume d'air mobilisé par le patient lors d'un cycle complet d'inspiration normale. En général, au repos, les patients ont une capacité moyenne de 0,5L pour un adulte et entre 8 et 10 ml/kg chez les nourrissons. Pour déterminer le volume de la chambre, celui-ci doit être correspondre 1 à 4 fois le volume courant du patient.



Figure 26 : Les différentes gammes de chambre d'inhalation (111)

Mode d'emploi :

Il faut tout d'abord enlever le capuchon de protection de l'inhalateur et de la chambre d'inhalation. Ensuite, agiter l'aérosol et le mettre dans la partie spécialisée de la chambre. Puis appliquer le masque de façon hermétique autour de la bouche et du nez ou seulement introduire l'embout buccal dans la bouche.

Dans un deuxième temps, appuyer sur la cartouche de l'inhalateur pour délivrer une dose. Le patient respire normalement pendant au moins 5 cycles respiratoires (inspiration + expiration).

Cette chambre d'inhalation consiste une véritable aide pour l'utilisation des aérosols doseurs manuels notamment pour les 2 tranches d'âge extrêmes et permet également de limiter les effets indésirables dus aux corticoïdes inhalés. Cependant, il existe des limites à son utilisation. En effet, il faut faire attention à la compatibilité entre la chambre d'inhalation et l'aérosol doseur. Le dispositif n'est pas compatible avec des aérosols par auto-déclenchement et il existe une chambre Babyhaler® uniquement compatible avec les inhalateurs pressurisés commercialisés par les laboratoires GSK. Mais le non remboursement par la sécurité sociale de la chambre constitue un frein majeur pour l'utilisation chez l'adulte, notamment chez les personnes âgées chez qui son utilisation est fortement recommandée.

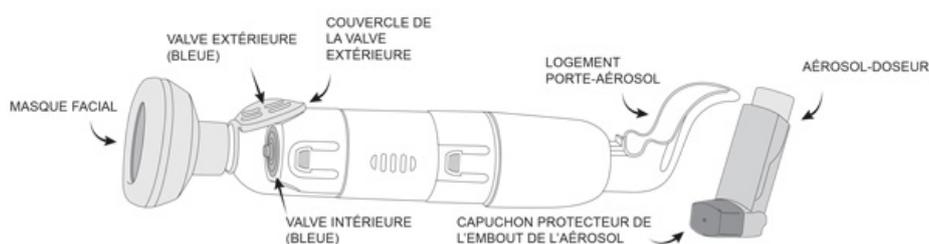


Figure 27 : Babyhaler® (112)

1.1.2.2 Les aérosols par auto-déclenchement

Description du produit :

Comme les inhalateurs pressurisés manuels, le dispositif possède une cartouche métallique étanche permettant de contenir la suspension et le gaz propulseur. La différence réside dans la délivrance de la bouffée qui se fait grâce au flux inspiratoire.

Il existe actuellement 2 systèmes d'aérosols avec auto-déclenchement :

- Le système Autohaler®
- Le système Easi-breathe®

1.1.2.2.1 Le système Autohaler®

Description et principe du système Autohaler® :

Le système Autohaler est composé de plusieurs parties : (113)

- Un levier
- Une cartouche
- Une bascule (en rose)
- Un loquet (en bleu)
- Une valve/clapé (en jaune)

La levée du levier va permettre de compresser un ressort permettant d'actionner la cartouche en faisant pression. Cette cartouche est bloquée par une pièce à bascule, elle-même tenue par un loquet. Lors de l'inhalation, la valve/clapet va se lever entraînant la rotation du loquet qui libérera la bascule permettant ainsi la délivrance de la dose.

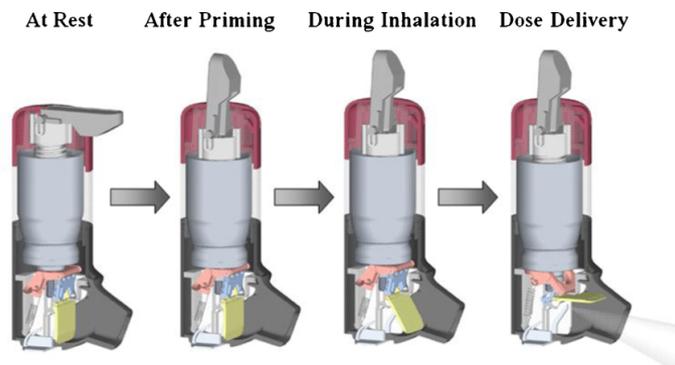


Figure 28 : Schéma mécanisme autohaler® (113)

Mode d'emploi : (Annexe 4)

Dans un premier temps, retirer le capuchon protecteur de l'embout buccal. Ensuite, soulever le levier en tenant le dispositif à la verticale. Expirer à l'extérieur du dispositif pour vider les poumons, placer l'inhalateur entre les lèvres et les refermer hermétiquement autour de l'embout buccal. Inspirer profondément pour libérer la dose. Retenir la respiration pendant 10 secondes puis expirer normalement. Enfin, rabattre le levier et refermer le capuchon. (114)

1.1.2.2.2 Système Easi-Breathe

Description du système : (115)

Même principe que le système Autohaler ®. Le système est composé d'une cartouche contenant le PA en suspension dans un gaz liquéfié. La libération de la dose est déclenchée par le flux inspiratoire. Ce dernier permet d'ouvrir un clapet qui actionne un mécanisme permettant d'appuyer sur la cartouche.

Ce dispositif est plus répandu dans d'autres pays mais on peut le retrouver dans des spécialités comme l'ECOBEC®, QVAR Easi-Breathe®, SALAMOL Easi-Breathe®.

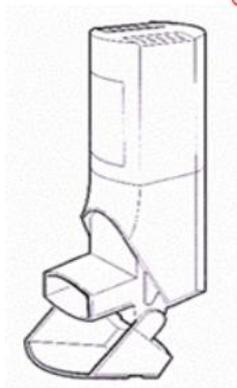


Figure 29 : Système Easi-Breathe® (116)

Mode d'emploi : (Annexe 5)

Avant la première utilisation, il faut ouvrir la partie supérieure du dispositif et le capuchon protecteur au niveau de l'embout buccal. Ensuite, on actionne la cartouche en la pressant une seule fois pour vérifier le bon fonctionnement de l'appareil. Et enfin, on referme la partie supérieure.

En temps normal, agitation de l'inhalateur pour homogénéiser la suspension et ouvrir le capuchon protecteur. Ensuite, expiration totale, en dehors de l'appareil, pour vider les poumons, introduire dans la bouche l'embout buccal et sceller avec les lèvres. Inspirer de manière lente et profonde puis retenir sa respiration pendant 10 secondes. (115)

1.1.2.2.3 Les avantages et les inconvénients

Les avantages d'un inhalateur pressurisé avec auto-déclenchement :

- L'avantage majeur est l'absence de coordination main-poumon qui est essentiel pour la bonne répartition du médicament au niveau des bronches.
- Facilité d'utilisation
- Possède un meilleur dépôt pulmonaire que les inhalateurs pressurisés manuels
- Bonne perception de la prise du médicament grâce au gaz propulseur
- Peut être utilisé facilement en cas de crise modérée
- Comme son homologue manuel, il est facile à emporter, peu onéreux et permet de ne pas utiliser la chambre à inhalation
- Nécessite une faible inspiration pour déclencher le dispositif

Les inconvénients d'un inhalateur pressurisé avec auto-déclenchement :

- Même inconvénient au niveau de l'impaction pharyngée, il faut donc se rincer la bouche en cas de prise de corticoïdes inhalés
- Possibilité de toux et de bronchospasmes causés par le gaz propulseur
- Dispositif uniquement présent pour les corticoïdes inhalés et les Béta-2 adrénergiques de courte durée.

1.1.3 Les inhalateurs en poudre

1.1.3.1 Galénique

1.1.3.1.1 Formulation et caractéristique de la poudre

La formulation d'une poudre pour inhalation est un principe actif seul ou en mélange accompagné d'excipient permettant d'améliorer ses capacités.

Il existe 4 nécessités caractérisant cette poudre :

- Un bon écoulement
- Possibilité d'une aérosolisation
- Une bonne désintégration
- Taille < 5 μ m

Pour atteindre une taille de particule < 5 μ m, une étape de micronisation des particules est nécessaire. A son issue, on obtient une poudre cohésive dont l'écoulement difficile entraîne un temps de mélange prolongé pour l'homogénéisation.

Au niveau de la formulation, il est possible de jouer sur les excipients pour améliorer ces paramètres.

Ainsi, pour faciliter l'écoulement, l'utilisation d'un excipient support est requis. Le principe est de fixer de fines particules de principe actif sur un transporteur qui après inspiration, se détachera pour pénétrer et se déposer au niveau des alvéoles pulmonaires. (117)

Pour être considéré comme particules de support, plusieurs propriétés sont recherchées. Elles doivent présenter une stabilité physico-chimique, une biocompatibilité et une biodégradabilité. A cela il faut ajouter une bonne compatibilité avec le principe actif et être inerte pour l'homme.

Le transporteur le plus utilisé pour les poudres à inhalation est l'alpha-lactose monohydrate grâce à sa structure hautement cristalline et ses surfaces lisses qui lui donnent de bonnes propriétés d'écoulement. De plus, par rapport aux autres sucres, il est moins hygroscopique, il gonflera donc moins lorsqu'il entrera en contact avec

les vapeurs d'eau du système bronchique. Par contre, l'un de ses inconvénients vient de sa propriété de sucre réducteur le rendant incompatible avec des principes actifs possédant une amine primaire. Cette réaction, appelée réaction de Maillard, est à l'origine d'une couleur brunâtre et peut provoquer une détérioration du principe actif. (118)

Il existe des alternatives au lactose comme le mannitol, le glucose, le sorbitol ou encore le maltitol.

Ensuite, pour améliorer la capacité du PA à se détacher du transporteur, de fines particules de lactose sont ajoutées. Elles sont utilisées pour limiter les forces de Van der Waals qui maintiennent particules de PA et transporteur. Lorsque le patient inhale la poudre, le courant créé par l'inhalation permet de détacher le Pa des particules transporteuses. (119)

1.1.3.1.2 Les techniques de fabrication

Il existe 3 étapes de fabrication pour les dispositifs d'inhalation en poudre :

- La préparation des substances à inhaler
- Le mélange
- Le conditionnement dans le dispositif

1.1.3.1.2.1 La fabrication des particules à inhaler

On distingue 2 techniques pour atteindre une taille de particule requise :

- **La méthode « top-down » : descendante**

Les méthodes employées sont le broyage fin ou autrement dit la micronisation. Elle consiste à fragmenter mécaniquement les grandes particules en particules de plus petite taille. Grâce à cette méthode, il est possible d'obtenir des particules de 10 à quelques centaines de microns.

La fragmentation mécanique d'un matériau est principalement dû à la propagation de microfissures internes ou superficielles. Cela se traduit par la rupture des liaisons interatomiques. Il existe 4 techniques permettant d'obtenir une fragmentation des particules solides de cette manière :

- Le broyage par compression ou couplage compression-cisaillement
- Le broyage par cisaillement
- Le broyage par choc contre une paroi
- Le broyage par choc mutuel entre deux particules

Afin de déterminer le type de broyeur, il est très important de connaître les propriétés des matériaux à broyer telles que la dureté, la ténacité, la teneur en eau, la capacité à être broyé ou encore l'abrasivité car ces paramètres influent la qualité du broyage et sa facilité à se fragmenter. Également, il est essentiel de connaître son comportement cohésif/adhésif, sa granulométrie, sa sensibilité chimique et sa thermo sensibilité et enfin sa facilité de nettoyage qui est important en industrie pharmaceutique pour éviter les contaminations croisées. (120)(121)(122)

En industrie pharmaceutique, les broyeurs les plus utilisés pour obtenir des particules fines pour les préparations à inhalation sont les broyeurs à jet d'air. En effet, ces derniers permettent une réduction des contaminants et une faible production de chaleur grâce à son flux d'air continue.

Ce sont des broyeurs à percussion et attrition fonctionnant en continu. (123)

Il existe 3 types de broyeurs à jet d'air : (124)(125)

Le broyeur à jet d'air en spirale :

C'est un système qui fonctionne en continu. L'air est injecté par une buse dans le système créant un courant d'air en spirale au niveau de la zone de broyage formant une haute pression. De l'air comprimé est injecté dans la machine jouant le rôle de véhicule du matériau à broyer. Ce dernier est amené à proximité de l'anneau de buse pour se faire intercepter par les jets d'air du canal circulant entraînant un broyage par collision entre particules présentant des vitesses différentes. Enfin, le produit broyé est transporté par l'air jusqu'à la sortie où une sélection se produit. Les particules fines sortent tandis que les particules plus grosses retournent dans la circulation.

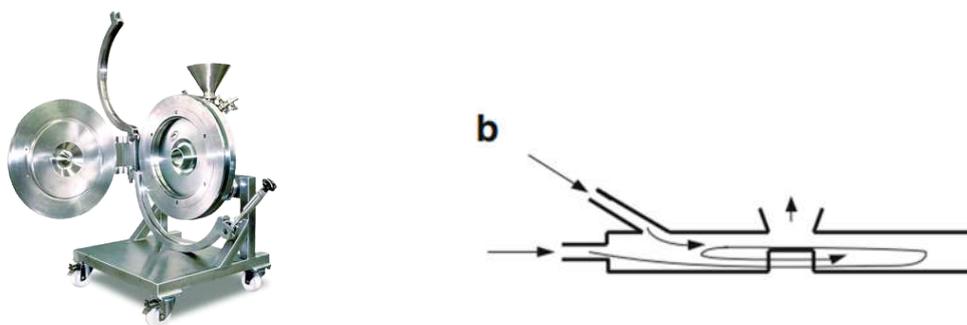


Figure 30 : Photos d'un broyeur à jet d'air en spirale avec son principe schématisé (126)(127)

Le broyeur à jet d'air en ovale autrement dit microniseur de type jet 0 Mizer :

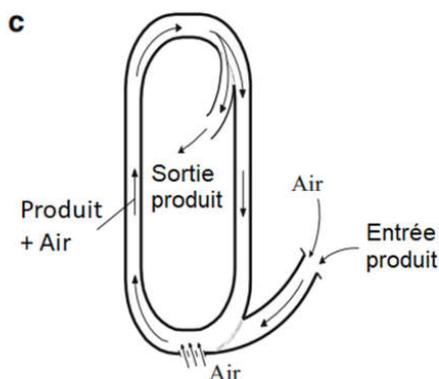


Figure 31 : schéma d'un broyeur à jet d'air ovale (127)

Dans cet appareil, le canal est ovale. C'est à l'intérieur que circule l'air et les particules. Le produit est alimenté par le bas et entre en circulation dans le canal ovale par entraînement dans l'air circulant produit par les buses se trouvant dans la partie inférieure du dispositif. Au niveau des buses d'air comprimé, une zone de

turbulence est créée permettant, à ce niveau, le broyage des particules. Ensuite, ces dernières suivent le courant et par effet de la force centrifuge, les grosses particules restent en circulation à l'extérieur de la boucle afin d'être broyées à nouveau tandis que les petites particules vont se diriger vers une évacuation pour être récupérées.

Le broyeur à contre jet ou jet d'air opposés à lit fluidisé :

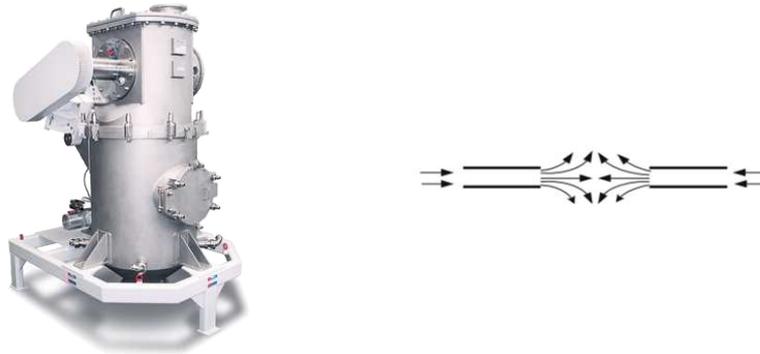


Figure 32 : Photo d'un broyeur à jet d'air à lit fluidisé et son principe schématisé (127)

Cette fois, la chambre possède une forme cylindro-conique. A sa base se trouve 3 buses d'air positionnée de telle sorte à créer 3 jets opposés formant ainsi un courant ascendant. Le produit est ensuite injecté dans la chambre par une visse pour être entraîné par le courant l'emmenant vers le haut du cylindre où se trouve un rotor permettant de déterminer la granulométrie des particules retenues. Les grosses particules sont refusées et descendent le long de la paroi pour être à nouveau broyées. A noter que ce type de broyeur est particulièrement efficace pour des poudres laminaires et des poudres possédant une structure particulière en aiguilles.

En résumé, ce sont des broyeurs particulièrement appréciés pour les poudres à inhalation car ils permettent d'obtenir une taille de particules très fine tout en évitant l'échauffement de la poudre. Cependant, l'un des inconvénients de cette technique est son prix, ce sont des machines assez onéreuses.

- La méthode « bottom-up » : ascendante

On retrouve cette méthode dans plusieurs techniques comme le Spray-drying (nébulisation), la cristallisation contrôlée, la sono-cristallisation, des techniques utilisant des fluides supercritiques ou encore le spray freeze-drying.

Le Spray-drying : (120)(121)(128)(129)

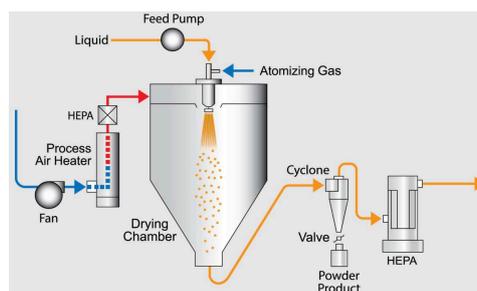


Figure 33 : Schéma du système spray drying (130)

Ce principe se base sur la dispersion en fine gouttelettes d'une solution, émulsion ou suspension comprenant le principe actif dans un milieu gazeux chaud et sec permettant de transformer la préparation en petits grains de poudre. Ce procédé est composé de quatre étapes. Dans un premier temps, la matière alimente le pistolet pour être pulvérisée dans l'enceinte. Ensuite, la matière pulvérisée entre en contact avec l'air chaud puis séchage de la matière et enfin, séparation et récupération du composant séché. Le fait de pulvériser le produit permet d'augmenter la surface de contact entre les particules et l'air entraînant une diminution du temps de séchage. Ainsi, la taille des particules peut être modifiée en variant la viscosité et la concentration de la solution ou en jouant sur la taille de la buse. L'avantage de cette technique est de former des particules poreuses mais également elle permet d'améliorer l'aérodynamisme de la préparation grâce à l'obtention d'une formule de faible densité et peu cohésive.

Le spray freeze-drying :

C'est une technique qui consiste dans un premier temps à atomiser le PA puis à le lyophiliser.

Pour se faire, le PA en solution est pulvérisé dans un milieu congelé (-20 à -80°C) en général de l'azote liquide. Les gouttelettes se solidifient rapidement et elles seront transférées dans un lyophilisateur pour les dessécher.

Cette méthode permet d'obtenir des particules très sèches et stables. Le problème avec cette technique est la dénaturation des protéines par son refroidissement très rapide. (131)

La cristallisation contrôlée :

Cette technique consiste à modifier des paramètres intrinsèques à la cristallisation comme la viscosité, la tension de surface ou la concentration. Cela permet de faciliter la formation de particules avec une taille définie. La forme des particules peut être modifiée, une étude a été réalisée sur le sulfate de salbutamol par le développement de particules en forme d'aiguille afin d'augmenter leur aérodynamisme.

La Sono-cristallisation : (132)(133)

C'est une technique qui associe les ultrasons à la cristallisation. Les ultrasons (20-25kHz) vont modifier de manière périodique et localisée la température et la pression du milieu entraînant une réduction de taille des cristaux et empêchant l'agglomération des particules.

Selon les paramètres des ultrasons (amplitude, temps d'irradiation), la taille des particules varie. Par cette technique, il est possible d'obtenir des particules avec une distribution de taille étroite et uniforme.

1.1.3.1.2.2 Le mélange

Cette étape consiste à mélanger les microparticules de PA inhalables avec l'excipient transporteur. L'objectif de cette étape est à la fois d'enrober les molécules transporteuses par le PA mais également d'homogénéiser la poudre pour avoir une uniformité de dose délivrée lors du remplissage.

Il existe plusieurs techniques de mélange pour les poudres à inhalation :

Mélange par retournement : type turbula

Ce sont mélangeurs à cuve mobile. Ils possèdent un mouvement tridimensionnel complexe (épicycloïde). C'est une rotation, translation et inversion. C'est un mélangeur rapide. Il est souvent utilisé pour mélanger des poudres de densités et granulométries différentes pour les rendre homogène.



Figure 34 : Photo de Turbula (134)

Par contre, il existe des précautions à prendre :

- Mélangeurs efficaces mais sensibles aux différences de taille et de densité
- Pas adaptés aux poudres cohésives
- Remplissage à 50% de leur volume total
- La durée de mélange doit être bien établie et respectée car il existe un risque de mauvaise homogénéité ou de démélange.

Mélange par cisaillement : type Diosna

Ce sont des mélangeurs à cuve fixe. Il existe à l'intérieur un système d'agitation interne comme un bras, des hélices ou de pales tournant à haute vitesse. Ce sont des mélangeurs précis et moins sensibles aux différences de taille et de densité. Ils permettent également d'être utilisés pour des poudres cohésives.



Figure 35 : Photo d'un mélangeur type Diosna (135)

Cependant, par la grande vitesse de rotation, il existe un risque d'échauffement de la poudre.

1.1.3.1.2.3 Conditionnement

Remplissage par système d'air comprimé :

Un vide est créé afin d'aspirer la poudre dans une cavité doseuse se situant sur un tambour tournant. Le système tourne puis application de la pression permettant d'éjecter la poudre de la cavité. (136)

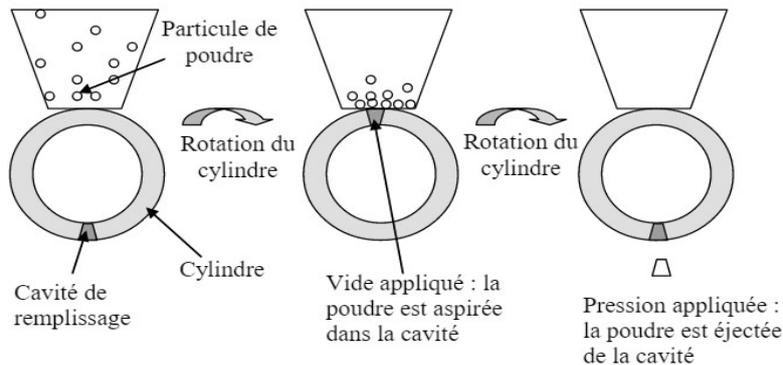


Figure 36 : Schéma du système de remplissage par air comprimé (136)

Remplissage par vibration : La formulation se trouve dans un récipient maintenu par un bras amovible vibrant. Lors de la vibration, la poudre tombe dans la gélule positionnée sur une balance qui une fois le poids atteint, sera retirée pour faire place à une nouvelle gélule vide. (136)

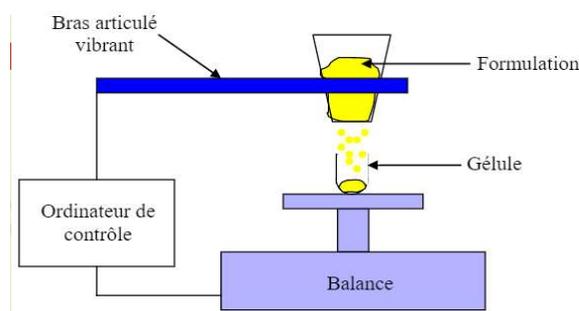


Figure 37 : Schéma du système de remplissage par vibration (136)

1.1.3.2 Système poudre sèche unidose

Le système de poudre sèche unidose sont des inhalateurs utilisant des gélules comme réservoir qui seront percées par le dispositif afin de libérer la poudre inhalable. Dans ces gélules, on retrouve le principe actif et ses excipients sous forme de poudre pré-dosée.

Ces inhalateurs ne possèdent pas de gaz propulseur, ainsi, il n'est pas nécessaire de posséder une bonne coordination main-poumons. La délivrance du médicament dans les bronches se fait après perçage de la gélule par auto-déclenchement lors de l'inspiration par l'embout buccal. Cependant, pour pouvoir créer l'auto-déclenchement, il faut un débit d'inspiration suffisant, il est donc plus compliqué de l'utiliser chez l'enfant ou en cas de crise grave du patient.

Comme abordé précédemment, le principe actif est lié à une molécule de lactose transporteur et des agents dispersants. Ici, lors de l'inspiration, les molécules liées vont s'impacter au travers d'un mécanisme désagrégeant. Le lactose, étant plus volumineux, va s'impacter dans l'embout buccal et au niveau des voix aériennes supérieures. A contrario, les molécules de PA plus petites vont diffuser et atteindre les poumons. (16)(66)(107)(105)

Il existe donc 3 types de dispositifs avec un système de poudre sèche unidose :

- **Le système Aerolizer®** : retrouvé dans plusieurs spécialités
- **Le système Breezhaler®** : retrouvé également dans plusieurs spécialités
- **Le système Handihaler®** : uniquement retrouvé dans le SPIRIVA® commercialisé par les laboratoires Boehringer Ingelheim

1.1.3.2.1 Le système Aerolizer®

Ce dispositif est retrouvé dans les spécialités suivantes : le Foradil® (Beta 2 mimétique), le Miflasone® (glucocorticoïde) et le Miflonil® (glucocorticoïde).

Description du système :

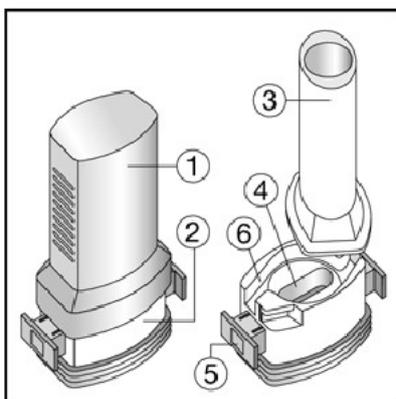


Figure 38 : Schéma d'un Aerolizer® (137)

Plusieurs parties composent l'inhalateur :

- Un capuchon qui permet de protéger l'embout buccal et éviter toute intrusion d'éléments extérieurs (1).
- Une base où se trouve le dispositif pour libérer la poudre de la gélule (2).

Au niveau de la base, on retrouve :

- Un embout buccal (3)
- Un emplacement pour positionner la gélule (4)
- 2 ailettes sur les côtés permettant de percer la gélule grâce à 2 petites pointes (5)
- Un canal permettant le passage de l'air (6)

Mode d'emploi d'un Aerolizer® : (Annexe 6)

Dans un premier temps, il faut retirer le capuchon tout en maintenant l'inhalateur de manière verticale. Ensuite, tenir la base et faire pivoter l'embout buccal pour dévoiler l'emplacement de la gélule. Introduire la gélule dans la cavité réservée et fermer la base. Toujours en position verticale, enfoncez complètement les ailettes jusqu'à entendre un bruit de craquement correspondant à la perforation de la gélule. Enfin, expirer à l'extérieur du dispositif pour vider les poumons, positionner l'inhalateur horizontalement et introduire l'embout buccal entre les dents et les lèvres. Inspirer de façon très forte, rapidement et profondément. Retirer le dispositif de la bouche et retenir la respiration pendant 5-10 secondes. Pour finir, ouvrir la base pour vérifier si la gélule est entièrement vide. Dans le cas contraire, répéter la manipulation à partir de l'étape d'expiration. Jeter la capsule vide et refermer l'inhalateur.

1.1.3.2.2 Handihaler® (spiriva)

Ce dispositif a été inventé exclusivement pour le SPIRIVA® (bromure de tiotropium) par les laboratoires Boehringer Ingelheim.

Description du dispositif :

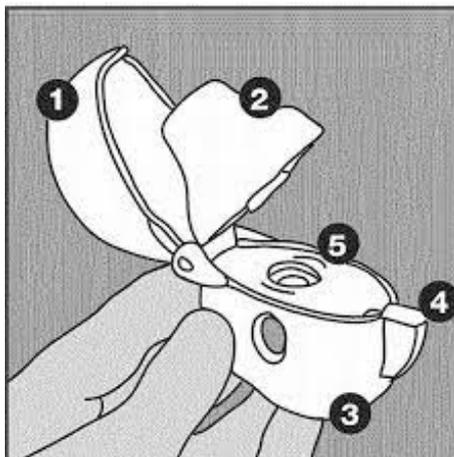


Figure 39 : Schéma Handihaler® (138)

Le dispositif est composé de :

- Un capuchon protecteur anti-poussière (1)
- Un embout buccal par lequel la poudre est inhalée (2)
- Une base (3)
 - o Un bouton poussoir perforateur permettant de libérer le capuchon et percer la gélule (4)
 - o Une chambre centrale permettant d'y loger la gélule

Mode d'emploi : (annexe 7)

Dans un premier temps, libérer le bouchon en appuyant sur le bouton poussoir et le lever. Puis, ouvrir l'embout buccal en le tirant vers le haut. Après lavage des mains, introduire la gélule dans la chambre centrale. Refermer l'embout buccal jusqu'à entendre un clic. Mettre l'inhalateur à la verticale et enfoncer en totalité le bouton poussoir perforateur afin de libérer la poudre de la gélule. Enfin, expirer en dehors du dispositif, mettre le dispositif à l'horizontale dans la bouche par l'embout buccal. Inspirer de manière lente et profonde afin de sentir la gélule vibrer jusqu'à remplissage intégral des poumons. Retenir pendant 5-10 secondes la respiration puis reprendre la respiration normale. Ensuite, vérifier que la totalité de la poudre ait été inhalée. Dans le cas contraire réitérer les étapes à partir de l'expiration. Pour finir, ouvrir l'embout buccal pour jeter la gélule vide et refermer la totalité du dispositif.

1.1.3.2.3 Le Breezhaler®

Le système BREEZHALER® est utilisé dans plusieurs spécialités comme ci-dessous : l'ONBREZ® (Indacaterol), le SEEBRI® (Glycopyrronium) et l'ULTIBRO® (Glycopyrronium + Indacaterol) commercialisé par les laboratoires Novartis.



Figure 40 : Spécialité utilisant le Système Breezhaler® (139)

Description du dispositif :

Votre boîte de Miflonil Breezhaler :

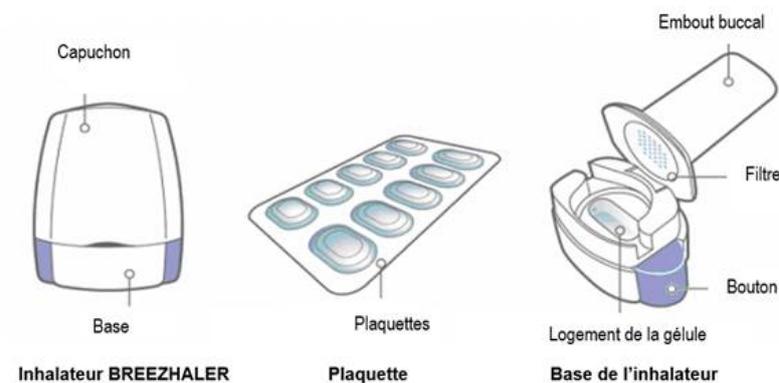


Figure 41 : Schéma d'un inhalateur avec un système Breezhaler® (140)

Le dispositif est composé d'un capuchon protecteur et d'une base. Au niveau de cette base se trouve un embout buccal par lequel le médicament est inhalé, un filtre pour casser les agglomérats de poudre, un logement où introduire la gélule et 2 boutons poussoirs pour perforer la gélule.

L'avantage de ce produit est que la poudre de ces gélules est colorée permettant une meilleure perception par le patient de la poudre restante.

1.1.3.3 Système de poudre sèche multidose

L'un des intérêts majeurs de cette forme est d'éviter tout contact direct ou manipulation du principe actif par le patient. Ainsi, cela permet d'éviter toutes problématiques liées à la gélule notamment au niveau de son positionnement et de sa contamination par manipulation.

1.1.3.3.1 Système Diskus®

Le système Diskus est en réalité un inhalateur à multiples doses unitaires. Il est commercialisé par les laboratoires GSK et il est retrouvé dans plusieurs spécialités comme le SERETIDE® et le FLIXOTIDE®.

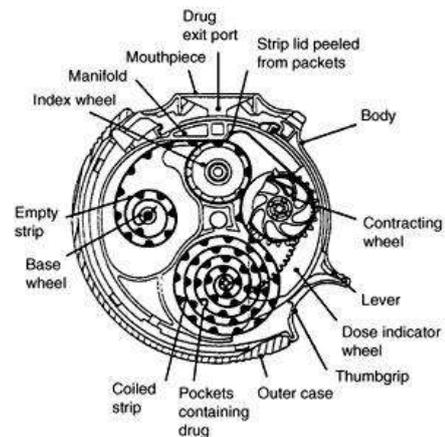
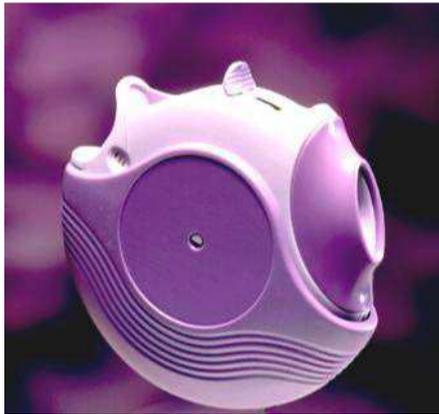


Figure 42 : Photo et schéma d'un inhalateur Diskus®

Description du dispositif : (106)(105)(141)

Le dispositif est constitué d'un compteur de dose et d'un couvercle protecteur coulissant. Lors de son ouverture, enclenchement d'un mécanisme permettant de positionner le bouton levier en mode « utilisation ». Par pression sur ce levier, un autre mécanisme s'active permettant de positionner le PA au niveau de l'embout buccal. En effet, le principe actif est cloisonné dans 60 blisters enroulés en colimaçon à l'intérieur de l'inhalateur, lors de l'activation du bouton, plusieurs roues coulisent entre elles permettant de faire avancer le ruban. Une fois arrivé au niveau de l'embout buccal, l'aluminium sur le blister s'ouvre et libère la dose prête à l'emploi.

Mode d'emploi : (annexe 8)

Dans un premier temps ouvrir le capuchon en tenant le dispositif dans une main et en posant le pouce de l'autre main sur l'emplacement dédié. Pousser jusqu'à entendre un clic. Ensuite, abaisser le levier pour positionner la dose du médicament au niveau de l'embout. Expirer en dehors du dispositif puis placer l'embout buccal entre les lèvres. Inspirer fortement et profondément puis bloquer la respiration pendant 10 secondes. Enfin expirer lentement et rincer la bouche s'il s'agit d'un glucocorticoïde. Pour finir, refermer le dispositif en ramenant la partie mobile jusqu'à entendre un clic permettant au levier de revenir à sa position initiale.

Malheureusement, l'un de ses points faibles est l'enclenchement du levier. De nombreux patients oublient d'enclencher le levier après avoir coulissé le capuchon, empêchant l'ouverture de l'embout buccal. Par conséquent, le patient ne reçoit pas sa dose de médicament. De plus, comme la sensation de prise est peu palpable par rapport aux inhalateurs pressurisés grâce au gaz, il est facile de rater une prise du médicament par manque de vigilance.

1.1.3.3.2 Système Turbuhaler®

Ce système d'aérosol est un inhalateur à réservoir. Il est commercialisé par les laboratoires Astra Zeneca et il est utilisé dans les spécialités comme le SYMBICORT®, le PULMICORT® et le BRICANYL.



Figure 43 : Photo du Symbicort Turbuhaler® (142)

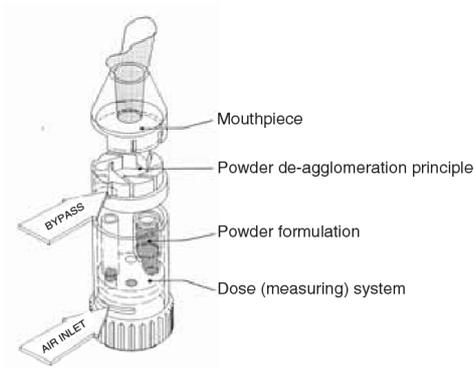


Figure 44 : Schéma système dosage Turbuhaler® (143)

Description du dispositif :

Le Turbuhaler® possède un capuchon protecteur, un embout buccal, un compteur de dose et une molette permettant de disposer la dose. A l'intérieur du dispositif se trouve un réservoir dans lequel est contenu le PA. La poudre s'écoule du réservoir pour se loger dans un système de dosage se trouvant dans la molette. Quand elle tourne, la dose mesurée s'aligne avec le canal d'inhalation afin d'être inhalée par l'embout buccal. Ainsi, il est nécessaire d'avoir une formulation très homogène avec de bonnes propriétés d'écoulement pour la poudre.

Mode d'emploi : (annexe 9)

Pour activer pour la première fois le dispositif il est nécessaire, une fois le bouchon retiré, de tourner deux fois la molette dans un sens et dans l'autre.

Pour une utilisation courante, retirer le capuchon de la base en le dévissant. Puis tourner la molette dans un sens et dans l'autre jusqu'à entendre un clic pour préparer la dose. Ensuite, expirer en dehors du dispositif puis placer l'embout buccal entre les lèvres. Inspirer fortement et profondément. Retenir la respiration pendant 10 secondes et relâcher l'inspiration. Refermer le bouchon et si nécessaire, se rincer la bouche après un glucocorticoïde.

Avantages et inconvénients :

L'avantage est qu'il s'agit d'un dispositif simple d'utilisation et la coordination main-poumon est non nécessaire. De plus, contrairement à d'autres inhalateurs en poudre, un débit de seulement 30L/min est requis, lui permettant d'être utilisé en traitement de secours.

Les inconvénients sont au niveau de la sensation de prise du médicament, notamment, pour les spécialités PULMICORT® et BRICANYL® dans lesquelles la formulation ne possède pas de lactose. De plus, la partie haute du dispositif tourne et lors de l'armement pour la dose, cela peut prêter à confusion pour le patient. Au lieu de tourner la partie base, la partie haute est tournée ainsi le patient ne reçoit pas la dose à administrer.

1.1.3.3 Système Novolizer®

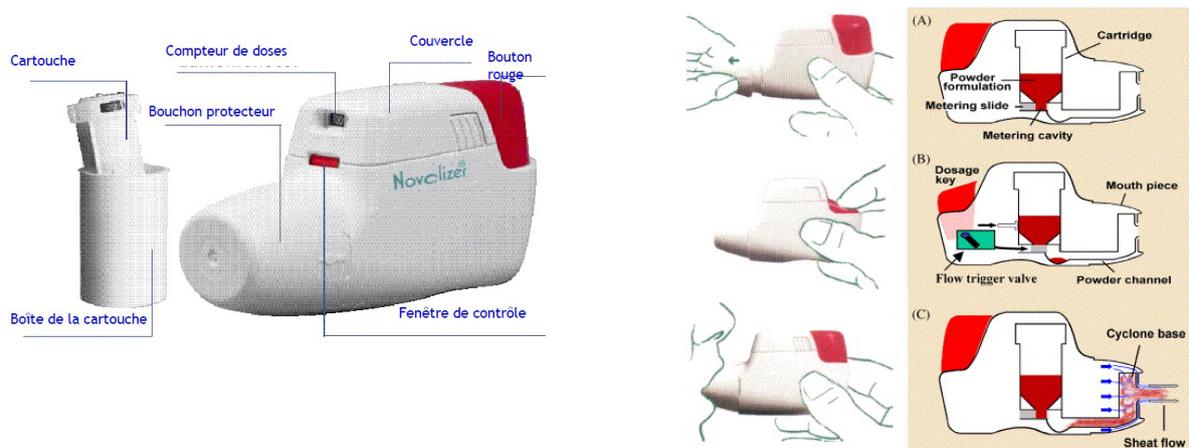


Figure 45 : Photo d'un système Novohaler® (144)

Description du dispositif :

Le dispositif est composé d'un capuchon protecteur pour l'embout buccal. Un compartiment recouvert d'un couvercle coulissant permet de protéger la cartouche où se trouve le PA. Un compteur de doses permet de connaître le nombre de doses restantes et une fenêtre de contrôle permet de vérifier la mise à disposition de la dose.

Lors de la pression sur le bouton poussoir, un mécanisme s'enclenche pour mesurer la poudre qui descend de la cartouche. La dose mesurée va se loger dans le conduit de poudre à inhaler. Au moment de l'inspiration, un courant d'air cyclonique se crée dans le conduit au niveau de l'embout buccal permettant la mise à disposition de la dose au patient. (105)(145)

Mode d'emploi : (Annexe 10)

Pour sa première utilisation, il faut introduire la cartouche dans le dispositif. Pour cela, ouvrir le couvercle amovible du dispositif. Sortir la cartouche de son étui et la positionner en orientant le compteur de dose face à l'embout buccal sans appuyer sur le bouton poussoir. Enfin, remettre le couvercle, le dispositif est maintenant prêt à l'emploi.

Maintenir l'inhalateur de façon horizontale et enlever le capuchon de l'embout buccal. Ensuite, appuyer complètement sur le bouton poussoir jusqu'à entendre un bruit et constater le passage de la fenêtre de contrôle au vert. Relâcher le bouton et expirer en dehors du dispositif. Mettre l'embout buccal entre les lèvres et inspirer fortement et profondément. Une sonorité se produit lors de l'inspiration et le voyant passe au rouge. Retenir la respiration pendant 10 seconde et reprendre un rythme normal.

Les avantages et inconvénients :

Comme les autres inhalateurs à poudre, le dispositif ne nécessite pas une coordination main-poumon et possède un compteur de dose. La sensation de prise est bien réelle avec cet aérosol grâce au bruit lors de l'inspiration, son goût sucré causé par le lactose dans sa formulation mais également sa fenêtre de contrôle et son indicateur de couleur.

Cependant, un flux inspiratoire minimal est requis (35-50L/min) et la présence de lactose peut freiner les intolérants au lactose.

1.1.3.3.4 Système Easyhaler®

Ce système est retrouvé dans la spécialité suivante : le GIBITER®



Figure 46 : Photo d'un inhalateur GIBITER® (146)(147)

Description du dispositif :

Ce dispositif est composé d'un étui et d'un bouchon protecteur. Il possède également un embout buccal et un bouton poussoir. Une pression sur ce bouton appuie sur un ressort permettant d'enclencher le dispositif pour faire tourner la roue où se trouve le système métrique pour la dose. La poudre coule dans la chambre métrique tandis que la dose mesurée s'aligne au niveau du conduit menant à l'embout buccal. Lors de l'inhalation, un courant d'air passe par le point (1) créant des turbulences à cause de la résistance au niveau de la roue de dosage (2). Ces turbulences permettent d'assurer la désagrégation des particules et une bonne répartition des particules malgré un faible flux inspiratoire.

Mode d'emploi : (annexe 11)

Dans un premier temps, retirer le capuchon protecteur puis secouer le dispositif. Ensuite, appuyer sur le bouton poussoir jusqu'à entendre un clic. Expirer en dehors du dispositif, l'introduire entre les lèvres et inspirer fortement et profondément. Retenir la respiration pendant 10 secondes et reprendre un rythme normal en dehors de l'inhalateur.

Avantages et inconvénients :

La présence de lactose et la présence d'un compteur permet la perception de prise par le patient. Autre avantage, c'est un inhalateur sans coordination main-poumon. Par contre, avec ce dispositif, il existe un grand risque de déclencher malencontreusement une dose et ce n'est pas un système adapté pour les situations d'urgence.

1.1.3.3.5 Système Clickhaler®

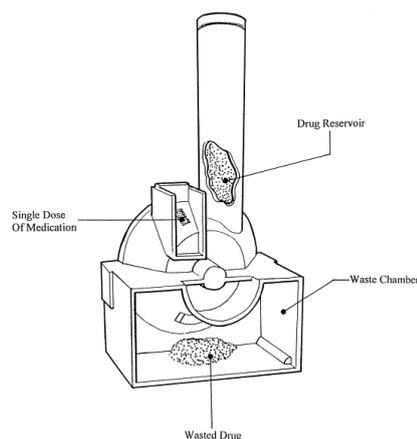


Figure 47 : Photo et schéma d'un Clickhaler®(148)(149)

Description du produit :

Le dispositif possède un embout buccal muni d'un capuchon protecteur et un bouton poussoir. C'est un inhalateur multidose à réservoir où se trouve le PA. Grâce à la gravité, la cupule de mesure de la dose est remplie lors de la rotation activée par le bouton poussoir. Parallèlement, une autre dose mesurée s'aligne dans le passage vers l'embout afin d'être inhalée. La particularité de ce dispositif est qu'il possède une chambre dans laquelle est piégé le potentiel résidu de poudre avant l'administration d'une deuxième dose. Également, l'aérosol possède un compteur de dose, lorsqu'il atteint les 10 dernières doses, un voyant rouge s'affiche pour signaler au patient qu'il est temps de changer de dispositif.

Mode d'emploi :

Pour la première utilisation, tenir le dispositif à la verticale, retirer le capuchon de protection puis secouer l'aérosol. Appuyer une seule fois sur le bouton presseur et le relâcher. Le dispositif est prêt à l'emploi.

Ensuite, expirer en dehors de l'inhalateur puis le positionner entre les lèvres. Inspirer profondément et fortement par l'embout buccal puis retenir la respiration pendant 10 secondes. Enfin, reprendre la respiration normale et refermer le capuchon.

Avantages et inconvénients :

Au niveau des avantages, la coordination main-poumon n'est pas nécessaire.

C'est un dispositif possédant une « chambre déchet » permettant d'éviter une éventuelle double dose. Son utilisation est possible par un enfant de 6 ans grâce à son faible débit inspiratoire de 15L/min. Pour les inconvénients, il existe un risque de dépôt oropharyngé et il n'est pas idéal pour les situations de crise.

1.1.3.3.6 Système Twisthaler®

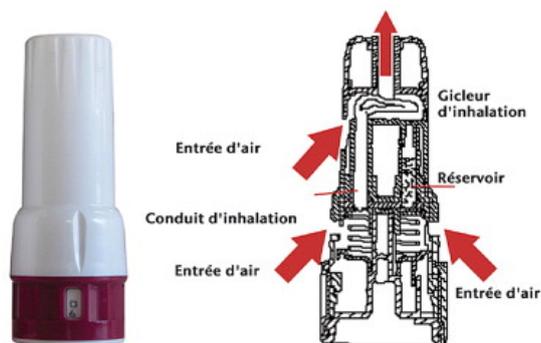


Figure 48 : Photo et schéma d'un Twisthaler® (150)

Description du dispositif :

L'inhalateur possède un capuchon avec un pointeur pour protéger l'embout buccal. C'est un aérosol à réservoir, ce dernier se situe au niveau de la base où un compteur de dose y est placé également. La particularité de ce dispositif est que l'enclenchement pour préparer la nouvelle dose à prendre se fait en fin de manipulation lors du vissage du capuchon.(151)(152)(153)

Mode d'emploi : (annexe 12)

Dans un premier temps, tenir le dispositif à la verticale et dévisser le capuchon dans le sens antihoraire.

Dans un deuxième temps, expirer en dehors du dispositif, mettre l'inhalateur entre les lèvres et inspirer de façon forte et profonde. Retenir la respiration pendant 10 secondes puis reprendre un rythme normal.

Enfin, revisser le capuchon sur la base en maintenant le dispositif à la verticale. Ainsi, la prochaine dose est préparée, il faut s'assurer d'entendre un bruit lors du vissage complet du capuchon et que la flèche soit alignée avec le compteur de dose.

Avantages et inconvénients :

Ce dispositif a pour avantage d'être simple d'utilisation et d'être prêt à l'emploi grâce au chargement de la dose lors de la fermeture du capuchon. De plus, la coordination main-poumon n'est pas nécessaire.

Cependant, il existe un risque de dépôt oropharyngé et c'est un aérosol non adapté aux situations d'urgence.

1.1.3.3.7 Système Nexthaler®

Les spécialités utilisant ce système sont le FORMODUAL® et l'INNOVAIR®.

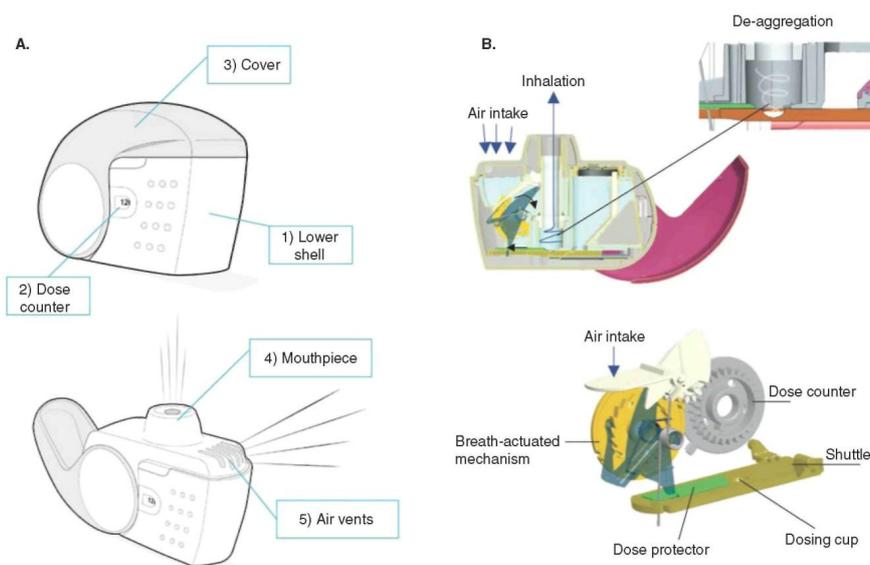


Figure 49 : Schéma d'un Nexthaler® (154)

Description du produit : (155)(156)

Le Nexthaler possède un capuchon amovible coloré afin de protéger l'embout buccal situé au niveau de la base. Il est également composé d'un réservoir dans lequel est logé le PA et d'une bouche d'aération par laquelle l'air rentre dans l'inhalateur lors de l'inspiration du patient.

L'ouverture par le patient du capuchon entraîne le mouvement de la navette (pièce ocre) et de la cupule de dosage remplie par gravité. Cette cupule se dirige vers la zone de désagrégation. La dose reste dans sa cupule grâce au système BAM (Breath actuated mechanism) permettant de retenir la protection de la dose. Pendant l'inhalation, l'air passe à travers la bouche d'aération et active le système BAM entraînant le mouvement de la protection de dose délivrant ainsi une dose complète.

Mode d'emploi : (Annexe 13)

Pour la première utilisation, vérifier que le compteur de dose soit à 120. Ensuite, positionner l'inhalateur à la verticale et ouvrir entièrement le couvercle afin de préparer la dose. Expirer en dehors du dispositif pour vider les poumons et approcher l'inhalateur des lèvres. S'assurer de ne pas obstruer la bouche d'aération et inspirer fortement et profondément. La présence d'un bruit et un goût sucré permettent d'assurer une inhalation efficace. Ensuite, retenir la respiration pendant 10 secondes. Enfin, expirer et reprendre un rythme normal. Refermer le dispositif et assurer le décompte du compteur.

Les avantages et inconvénients :

Ce dispositif ne nécessite pas une coordination main-poumon mais surtout, il possède un triple contrôle de prise de dose : visuel, sonore et gustatif. En effet, si le patient ne prend pas la dose soit par mauvaise manipulation ou par inspiration insuffisante lors de la fermeture du capuchon, le compteur de dose ne descend pas. Lors de l'inspiration, un bruit sonore se fait entendre lors de l'activation du système

BAM. Enfin, au moment de la prise, le patient doit ressentir une sensation sucrée dans la bouche. De plus, son utilisation est simple, il suffit d'ouvrir le dispositif et d'inhaler. Aucune autre manipulation n'est nécessaire. Cependant, ce n'est pas un système pour les situations d'urgence et la présence de lactose peut gêner certains patients.

1.1.3.3.8 Système Elipta®

Les spécialités utilisant ce système sont des bithérapie ou trithérapie : l'ANORO®, l'INCRUSE®, le RELVAR®, le TRELEGY®.



Figure 50 : Photos d'un Elipta®(157)(158)

Description du produit :

Le système ELIPTA® possède un capuchon de couleur permettant de distinguer les différentes spécialités et de protéger l'embout buccal au niveau de la base. En dessous de ce dernier se situe une bouche d'aération par laquelle rentre l'air lors de l'inhalation et un compteur de dose. A l'intérieur, le PA est emprisonné dans des serpentins contenant chacun 30 blisters. Un serpentins correspond à un PA.

Lors de l'ouverture du couvercle, le mécanisme est enclenché : un ensemble de roues tournant les unes contre les autres afin de faire coulisser les serpentins et ouvrir les blisters. Leur contenu est déversé au niveau du collecteur. Ainsi, le patient n'aura plus qu'à inhaler le mélange des PA se trouvant dans le collecteur. Si le patient ouvre le dispositif sans inhaler, les doses sont perdues, un système permet d'assurer la non double prise en déversant la dose supplémentaire dans des chambres de rétention.

Mode d'emploi : (Annexe 14)

Dans un premier temps, préparer la dose en ouvrant complètement le couvercle jusqu'à entendre un clic. Ensuite, expirer en dehors du dispositif. Mettre entre les lèvres l'inhalateur et inspirer rapidement et profondément. Maintenir pendant 10 secondes la respiration puis expirer et reprendre un rythme normal. Enfin, fermer le capuchon et vérifier le compteur de dose.

Avantages et inconvénients :

Ce système ne nécessite pas de coordination main-poumon et il est très simple d'utilisation, il suffit d'ouvrir le capuchon jusqu'à entendre un clic pour préparer la dose. En outre, un bruit se fait entendre lors de la prise permettant d'attester de

l'inspiration de la dose par le patient. Grâce au système, il est impossible de prendre accidentellement une double dose.

Cependant, ce n'est pas un système adapté aux situations d'urgence. Si le dispositif est enclenché accidentellement, la dose est perdue. Enfin, concernant le RELVAR®, cette spécialité n'est, actuellement, pas remboursée dans l'indication de l'asthme.

1.1.3.3.9 Système Spiromax®

Les spécialités concernées par ce système sont les deux dosages du DUORESP® commercialisé par les laboratoires TEVA.



Figure 51 : Photo et schéma d'un système Spiromax®(159)(160)

Description du produit :

Le dispositif possède un bouchon de couleur permettant de protéger l'embout buccal, d'une bouche d'aération et un compteur de dose.

Lors de l'ouverture du bouchon, cela enclenche un mécanisme permettant de compresser un ressort appuyant sur le réservoir où se trouve le PA. Cette action entraîne la libération de la poudre du réservoir qui se loge dans la cupule de mesure. Par la suite, cette dernière va coulisser pour se mettre en position d'inhalation. Ensuite, le dispositif possède une partie cyclonique permettant de séparer le PA du lactose transporteur. Lors de l'inspiration, l'air entre dans ce conduit jusqu'à la partie cyclonique permettant de donner un mouvement centrifuge à l'air facilitant la séparation des particules et permettant une bonne distribution du PA même avec un faible débit inspiratoire. (161)(162)

Mode d'emploi : (Annexe 15)

Dans un premier temps, vérifier le compteur de dose. Ne pas agiter le dispositif. Ouvrir le capuchon jusqu'à l'obtention du click sonore. Expirer en dehors du dispositif pour vider les poumons, positionner l'inhalateur entre les lèvres sans obstruer la bouche d'aération et inspirer aussi fortement et profondément que possible, retenir la respiration pendant 10 secondes. Enfin, expirer et reprendre un rythme normal. Refermer le capuchon.

Avantages et inconvénients :

Le système Spiromax est simple d'utilisation et il ne nécessite aucune coordination main-poumon. De plus, son système cyclonique permet la libération de la dose même avec un faible débit respiratoire.

Cependant, le compteur de dose descend par simple abaissement du capuchon, ainsi, même si le patient ne prend pas la dose, le compteur diminue. Par contre, le dispositif ne délivrera qu'une seule dose. De plus, le clic lors de l'activation de la dose persiste alors qu'il n'y a plus de doses dans le dispositif.

1.1.3.4 Les nébuliseurs

1.1.3.4.1 Principe de la nébulisation (galénique)

Une solution ou une suspension médicamenteuse est transformée en un nuage de fines gouttelettes médicamenteuses par un nébuliseur afin d'être inhalée par le patient.

Ainsi, les préparations liquides pour inhalation par nébuliseur sont des solutions, des suspensions ou des émulsions. Elles sont composées d'une association de co-solvant ou solubilisant permettant d'augmenter la solubilité du PA.

Soit les préparations liquides sont sous forme concentrée et par la suite diluées au volume prescrit avant utilisation soit elles sont préparées à partir de poudres.

1.1.3.4.2 Le système Respimat®

Ce dispositif est une forme « hybride » entre un inhalateur comme vu précédemment et un nébuliseur. En effet, c'est un dispositif de poche permettant de délivrer une dose de principe actif à partir d'une solution aqueuse. De base, il est prescrit pour la BPCO mais il existe une extension d'indication pour l'asthme.

Description du produit :

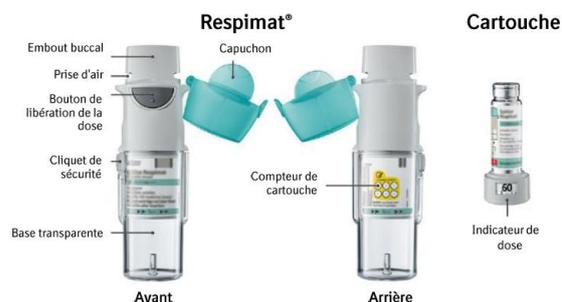


Figure 52 : Le système Respimat® (163)

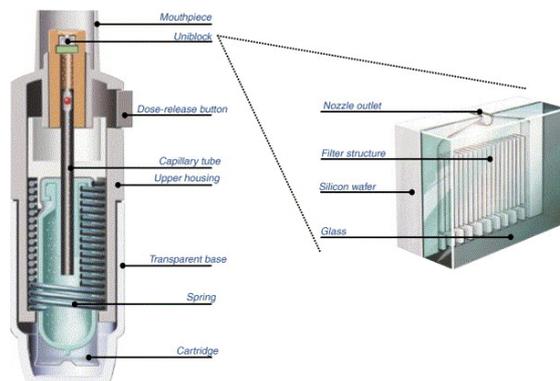


Figure 53 : Schéma mécanisme Respimat® (163)

C'est un inhalateur équipé d'une cartouche contenant la solution médicamenteuse sous forme de solution aqueuse. Ensuite, présence d'un capuchon, d'un embout buccal, d'un bouton permettant la libération d'une dose, d'un cliquet de sécurité, d'un compteur de dose ainsi qu'un élément permettant de percer la cartouche. Le brouillard est mécaniquement créé grâce à la compression d'un ressort à l'intérieur du dispositif et il n'est pas nécessaire au patient de le déclencher par l'inhalation.

Mode d'emploi : (annexe 16)

Dans un premier temps, retirer la base transparente en maintenant le capuchon fermé et en appuyant sur le cliquet de sécurité. Cette action permet d'ouvrir le compartiment pour y introduire la cartouche. Pousser la cartouche à l'intérieur du dispositif jusqu'à entendre un clic, surveiller le nombre de cartouches utilisées avec cet inhalateur puis refermer la base transparente. Tourner le dispositif, ouvrir le capuchon et presser le bouton de libération de la dose jusqu'à obtenir un nuage. Maintenant, le dispositif est prêt à l'emploi.

Pour une utilisation quotidienne, tourner le dispositif dans le sens de la flèche avec le capuchon fermé. Ouvrir le capuchon. Expirer en dehors du dispositif afin de vider les poumons, apporter l'inhalateur entre les lèvres bien scellées. En même temps d'inspirer profondément et lentement, presser le bouton de libération de dose. Ensuite, retenir la respiration pendant 10 secondes puis expirer et reprendre un rythme normal. Répéter les mêmes actions pour la deuxième bouffée. Enfin, refermer le capuchon.

1.1.3.4.3 Les nébuliseurs « machine »

C'est un système pouvant être utilisé en cas d'urgence. ATROVENT® PULMICORT® VENTOLINE®.

Le système de nébulisation est composé d'un générateur, d'un nébuliseur contenant une cuve pour y mettre la solution de PA et d'une interface patient composée soit d'un masque, soit d'un embout buccal pour inhaler la solution sous forme de brouillard. Comme pour les aérosols pressurisés et les poudre à inhaler, pour avoir une nébulisation efficace, il faut que les particules aient une taille entre 2 et 5µm pour atteindre les bronches et une taille < 2µm pour les alvéoles. (164)(165)(166)(167)

Il existe ainsi 3 types de générateurs :

- Les générateurs pneumatiques
- Les générateurs ultrasoniques
- Les générateurs à membrane

1.1.3.4.3.1 Les nébuliseurs à générateur pneumatique



Figure 54 : Photo et schéma d'un nébuliseur pneumatique (168)(169)

Ce sont les modèles les plus répandus. Le compresseur pneumatique génère de l'air comprimé avec un débit allant de 6 à 8 L/min. Ce dernier arrive au niveau du nébuliseur où se trouve un gicleur, un déflecteur et la solution médicamenteuse aqueuse.

Le fonctionnement de ces nébuliseurs suit le théorème de Bernoulli. L'air arrive dans la cuve par le gicleur et se détend. Un système capillaire aspire le liquide médicamenteux du réservoir. Il possède un orifice étroit nommé Venturi près du jet gazeux. Quand le fluide arrive au rétrécissement, il accélère et la pression diminue. La combinaison des 2 systèmes entraîne la production de gouttelettes qui viendront se briser en particules fines respirables sur le déflecteur. Par la suite et au moyen, soit de l'embout buccal soit du masque, le patient inhale le médicament qui traversera les poumons et les bronches.

Avantages : ils sont compatibles avec tous les médicaments

Inconvénient : ils font beaucoup de bruit

1.1.3.4.3.2 Les nébuliseurs à générateur ultrasonique



Figure 55 : Photo et schéma d'un nébuliseur ultrasonique(170)(171)

Le système possède une source capable d'émettre des ultrasons et une cuve contenant la solution de PA. Les ultrasons vont faire vibrer un cristal piézoélectrique à haute fréquence (1 à 4 Mhz) par déformation. Ces vibrations sont transmises à la solution, arrivé à une fréquence suffisamment élevée un geyser se forme dans la cuve produisant des gouttelettes de solution médicamenteuse au sommet tandis que de fines particules se formes en partie basse.

Ils ont pour avantage d'être silencieux. Par contre, ils ne sont pas compatibles avec les corticoïdes, les mélanges et les liquides visqueux et huileux. L'énergie des ultrasons peut dénaturer le principe actif comme pour le PULMICORT® sous forme de soluté.

1.1.3.4.3.3 Les nébuliseurs à générateur membrane



Figure 56 : Photo et schéma d'un nébuliseur à membrane (172)(173)

Ces nébuliseurs possèdent une membrane perforée. Le principe appliqué pour ce système est la tension de surface qui lorsqu'un liquide est en contact avec une membrane perforée vibrante, ce dernier va passer à travers les trous de la membrane et créer un brouillard de gouttelettes. Ainsi, les gouttelettes sont calibrées par la taille des trous et elles seront expulsées par la vibration.

Leurs avantages sont d'être silencieux et de petite taille. Par contre ils sont plus onéreux et sont plus compliqués à désinfecter.

En résumé, les nébuliseurs sont très intéressants dans la prise de médicaments à inhaler. Ce sont des aérosols humides, ils permettent une bonne prise par le patient car il suffit à ce dernier de respirer normalement à travers l'embout buccal ou le masque. Ils ont également l'intérêt de pouvoir être utilisés dans les situations d'urgence. Néanmoins, ils sont de moins en moins utilisés à cause de leur non remboursement par la sécurité sociale chez les adultes. Il faut également bien adapter le type de nébuliseur en fonction du produit utilisé.

1.2 La forme orale

Il existe deux types de comprimés :

- **Les libérations immédiates** : permettant une action à un temps donné du principe actif. Le PA est libéré plus rapidement et arrive vite au site d'action.
- **Les libérations prolongées** : permettant une action plus longue dans le temps pour éviter les multiples prises également, cela permet un apport constant du PA dans l'organisme.

Lors d'une administration orale, il est important de prendre en compte la pharmacocinétique du médicament et la biopharmacie.

La pharmacocinétique : c'est l'étude du devenir d'un PA dans l'organisme qui comprend plusieurs phases successives : absorption, distribution, métabolisation et élimination.

La biopharmacie : c'est la discipline des sciences pharmaceutiques qui se situe à l'interface entre la galénique et la pharmacocinétique. Elle étudie l'impact des formes galéniques sur le destin du PA dans l'organisme.

Quand on ingère un médicament, il se désintègre dans l'estomac en plusieurs petits morceaux. Ces derniers ne sont pas capables de passer les membranes et doivent devenir des ions ou des molécules individuelles, c'est la dissolution. Puis une fois dissous, ils vont être absorbés au niveau de l'intestin, c'est l'absorption/résorption. La plupart de la résorption se fait au niveau de l'intestin grêle car il possède une énorme surface. Elle se fait par diffusion mais on peut aussi avoir des transports.

Pour un PA avec une dissolution facile :

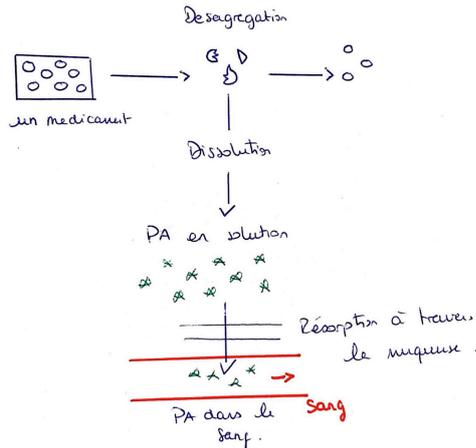


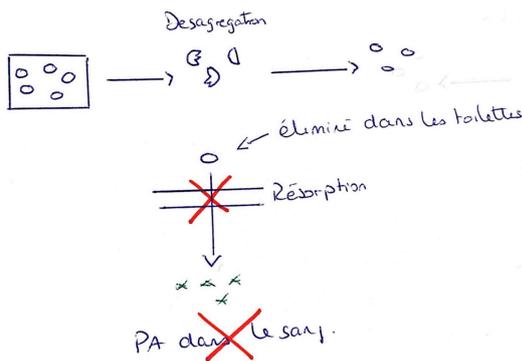
Figure 57 : Schéma du devenir d'un médicament dans l'organisme

Premièrement : désagrégation du médicament.

Une partie n'est pas assez petite et une autre va subir une dissolution.

Après dissolution, le PA est sous forme de solution. Le PA est résorbé à travers la membrane et passe dans le sang.

Pour un PA avec une mauvaise dissolution :



Désagrégation du PA

Non dissolution du PA, les morceaux sont trop grands. Le PA ne se trouve pas sous forme de solution et par conséquent, ne peut être résorbé.

Ainsi, le PA ne passe pas dans le sang et il est éliminé.

Figure 58 : Schéma du devenir d'un médicament dans l'organisme

Lors d'une administration orale, le médicament passe d'abord par l'œsophage puis l'estomac et l'intestin grêle. Ainsi, il se passe un certain temps avant son arrivée dans le sang. Il faut d'abord une libération puis une dissolution et enfin une absorption du PA.

Une fois dans le sang, s'en suit la distribution, la métabolisation ou l'élimination du PA. Ces étapes font chuter la concentration du PA dans le sang. La chute est lente et non brutale car en même temps que ces phénomènes, il existe toujours celui de l'absorption. Enfin, à la fin, souvent, l'élimination est le phénomène dominant.

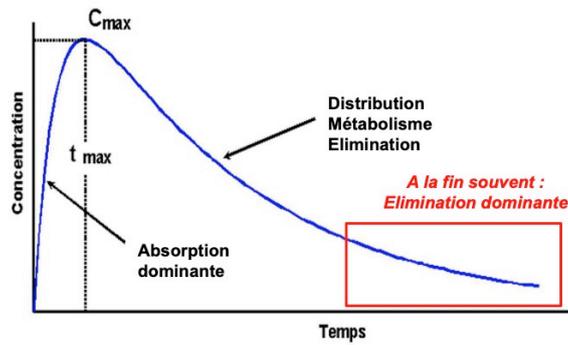


Figure 59 : Pharmacocinétique d'un médicament lors d'une administration orale(174)

Un des paramètres les plus importants à observer est l'aire sous la courbe (AUC). L'AUC est la surface sous la courbe plasmatique. Elle permet de mesurer la biodisponibilité du PA.

1.2.1 Comprimé à libération immédiate comme le SINGULAIR® (montelukast)

1.2.1.1 Pré-formulation

Avant de fabriquer un comprimé, il est nécessaire de créer un « cahier des charges » dans lequel sont recensés les caractéristiques du principe actif afin de déterminer les paramètres critiques pour adapter la formulation et fabrication du médicament :

Connaitre l'état du PA : Le PA peut être sous forme amorphe (non stable, haute énergie), cristallin (stable, faible énergie) ou posséder un polymorphisme. Le polymorphisme consiste à avoir le même nombre de molécules mais elles forment un type de cristal différent

	Triclinique $a \neq b \neq c$ $\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$	Monoclinique $a \neq b \neq c$ $a = \beta = 90^\circ$ et $\gamma \neq 90^\circ$	Hexagonal $a = b \neq c$ $\alpha = \beta = 90^\circ$ et $\gamma = 120^\circ$	Rhomboédrique $a = b = c$ $\alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$	Orthorhombique $a \neq b \neq c$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	Quadratique $a = b \neq c$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	Cubique $a = b = c$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Primitif P							
Maille centrée I							
Deux faces centrées C							
Faces centrées F							

Figure 60 : Polymorphisme cristaux avec angles différents (175)

Cette différence a un impact sur l'énergie du cristal mais également ses propriétés comme le point de fusion, la dureté, la solubilité et la stabilité.

Connaitre la solubilité : c'est un paramètre critique. Car il conditionne la biodisponibilité du PA dans l'organisme. La solubilité est la quantité maximale de soluté dissous dans une certaine quantité de solvant et qui se trouve en équilibre avec le soluté non dissous. Ainsi, la pharmacopée catégorise la solubilité d'une substance selon le volume nécessaire pour dissoudre 1g de la substance.

Descriptive term	Part of solvent required per part of solute
Very soluble	Less than 1
Freely soluble	From 1 to 10
Soluble	From 10 to 30
Sparingly soluble	From 30 to 100
Slightly soluble	From 100 to 1000
Very slightly soluble	From 1000 to 10,000
Practically insoluble	10,000 and over

Tableau XIV : Catégorisation de la solubilité par la Pharmacopée (176)

Cette solubilité peut être améliorée en réduisant la taille des particules ce qui augmente d'autant la surface de contact. Elle est dépendante également de la température et de l'état physique de la molécule (amorphe, cristal, sel).

Connaitre le Log P : Ce paramètre permet de déterminer l'affinité du PA entre l'eau (le sang) et l'octanol (le tube digestif). C'est un indicateur de lipophilie.

- **Log P = 1**, Donc $P = 10^1 = 10 \rightarrow$ **10 fois** plus soluble dans **l'octanol**.
- **Log P = 0** \rightarrow la **solubilité dans l'eau = solubilité dans l'octanol**
- **Log P = -1**, $P = 10^{-1} = 1/10 \rightarrow$ **10 fois** plus soluble **dans l'eau**
- **Log P = -2**, $P = 10^{-2} = 1/100 \rightarrow$ 100 fois plus soluble dans l'eau.

Souvent, quand **le log P > 5**, le PA est très lipophile. C'est la **valeur critique**. Ce paramètre est fortement dépendant du pH et de la température.

Connaitre la stabilité chimique : elle permet de déterminer les conditions de stockage

A l'état solide, les ions sont moins mobiles et, de ce fait, les réactions sont plus longues à apparaître. Souvent, les risques rencontrés sont l'oxydation et l'hydrolyse. Le paramètre étudié est la vitesse de réaction qui en galénique est surtout de l'ordre 0 ou 1.

- Ordre 0 : la vitesse de réaction (dc/dt) est constante.

$$\frac{dc}{dt} = k \cdot c^0 \rightarrow \boxed{c_t = c_0 - kt}$$

c_t : concentration du PA au temps t
 c_0 : la concentration du PA au temps $t = 0$
 k : constante
 t : temps

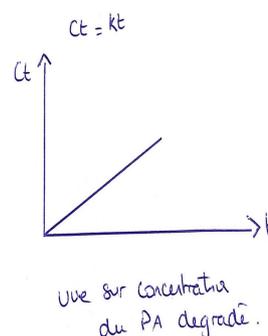
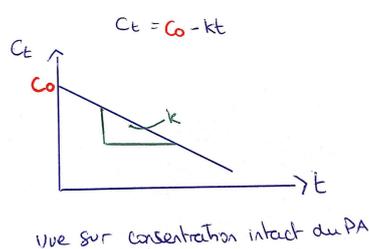


Figure 61 : Graphiques sur la concentration du PA intact et dégradé en fonction du temps pour une cinétique d'ordre 0

Si on mesure la concentration du PA intacte en fonction du temps, on observe une linéarité.

La limite acceptable est de 90%. Il faut au moins qu'il reste 90% du PA après le stockage.

- Ordre 1 : Vitesse de réaction (dc/dt) est proportionnelle à une concentration

$$\frac{dc}{dt} = k \cdot c^1 \rightarrow ct = c_0 \cdot e^{-kt}$$

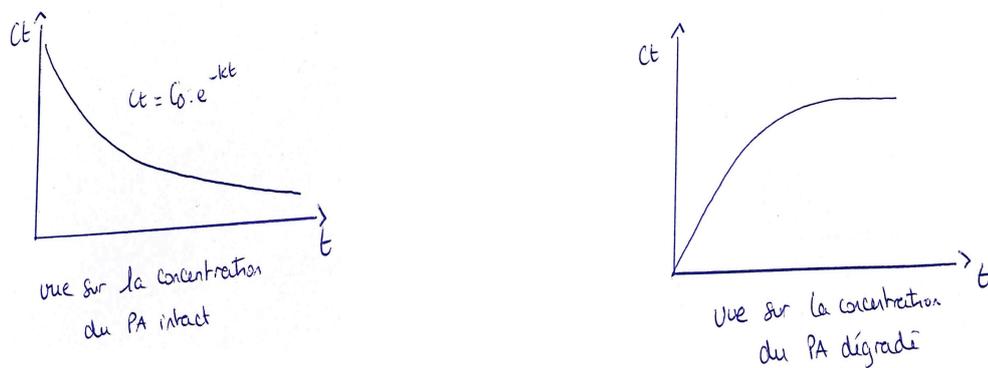


Figure 62 : Graphiques sur la concentration du PA intact et dégradé en fonction du temps pour une cinétique d'ordre 1

Si on regarde la concentration en PA encore intacte en fonction du temps, on observe une courbe exponentielle descendante. Pour prouver l'ordre 1, il faut utiliser le Ln et obtenir une droite.

Si on regarde la concentration du produit de dégradation, on observe une courbe croissante.

Connaitre le pKa/pH du PA : Il est important de connaitre si le PA est une base faible ou acide faible car en fonction de ce paramètre et de la localisation du PA dans le tube digestif, ce dernier sera à l'état ionisé ou non ionisé. Un PA sera absorbé s'il se trouve à l'état non ionisé.

Un acide est un donneur de proton (H^+) et une base est un accepteur de proton.

La formule qui illustre ce principe est celle d'Henderson-Hasselbalch :

$$pH = pKa + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

Chaque substance possède son propre pKa.

Pour le cas d'une base faible, à pH acide, elle sera ionisée tandis qu'à pH élevé, elle sera non ionisée.

Sachant que le pH de l'estomac est voisin de 5 et celui de l'intestin de 8, l'absorption des bases faibles sera maximale au niveau de l'intestin grêle avec la molécule est sous forme non ionisée.

Connaitre le sel du PA : selon le sel, les caractéristiques du PA change et notamment sa solubilité

Connaitre le point de fusion : il est important de connaitre le point de fusion car lors des étapes de fabrication, le médicament est soumis à plusieurs conditions provoquant un échauffement de la poudre ou une augmentation de la chaleur à l'intérieur de la machine. Si un PA possède un point de fusion bas, ce dernier peut fondre.

Connaitre la taille des particules : Plus la taille des particules est petite, plus la solubilité du PA augmente. Il est intéressant de connaitre ce paramètre afin de mettre en place des moyens pour réduire la taille mais également d'homogénéiser la préparation afin d'éviter un démélange.

Connaitre la Morphologie : le PA peut présenter plusieurs morphologies comme la forme d'aiguille, sphérique ou encore en étoile. Pour pouvoir l'observer, il est possible d'utiliser un microscope. Ce paramètre peut jouer sur l'écoulement et la compressibilité de la poudre.

Au niveau du SINGULAIRE®, le Montelukast est sous forme de sel (sel sodique) lui permettant d'être facilement soluble dans l'eau (10mg/ml). Il possède un bon point de fusion (115°C) lui permettant de supporter la chaleur. C'est un acide faible possédant un pKa de 5,7 ainsi, il sera partiellement ionisé à pH intestinal rendant son absorption au niveau de l'intestin plus compliquée par diffusion passive. (177)

1.2.1.2 Formulation

Pour formuler une poudre destinée à fabriquer un comprimé, il est essentiel d'optimiser plusieurs paramètres comme la granulométrie, l'écoulement, la compressibilité, la dureté/ friabilité, la solubilité et la désintégration. Ainsi, plusieurs excipients sont ajoutés au PA selon la méthode de fabrication utilisée :

Un diluant : c'est un excipient de remplissage. Dans le SINGULAIRE®, c'est une association de cellulose microcristalline et de lactose monohydraté.

Un désagrégeant ou délitant : permet d'accélérer la désintégration du comprimé une fois avalé. Pour le SINGULAIRE®, utilisation de la croscarmellose sodique.

Liant : permet de lier les particules entre elles lors de la compression afin de former le comprimé. Dans le SINGULAIRE®, utilisation de l'hyprolose.

Lubrifiant : permet d'améliorer l'écoulement de la poudre et d'atténuer les frictions au niveau des parois dans la matrice de la machine pour éviter le collage au poinçon. Utilisation du stéarate de magnésium pour le SINGULAIRE®

Tensioactif : permet d'améliorer la solubilité du PA si nécessaire.

1.2.1.3 Procédés de Fabrication

Pour fabriquer un comprimé, il est possible d'utiliser la compression directe. C'est une technique qui consiste à compresser fortement une poudre afin de provoquer l'agrégation des particules entre elle par la force de pression. Cependant, ce procédé n'est réalisable que si la poudre possède certaines propriétés telles que : une fluidité et une granulométrie permettant un remplissage rapide et homogène de la chambre de compression. Mais également une bonne capacité des particules à s'agglutiner entre elles sans collage sur les poinçons.

Ainsi, il est parfois nécessaire d'ajouter d'autres procédés à la compression directe pour optimiser la poudre comme

- **La granulation humide** : c'est une technique qui consiste, à partir d'une poudre, de former des agglomérats plus ou moins poreux sous forme de granules grâce à un liquide de mouillage. Ce procédé permet d'augmenter l'écoulement de la poudre dans la chambre de compression grâce à une augmentation de la densité et de la taille des particules. Ainsi, le collage est évité au niveau de la trémie lors du remplissage.

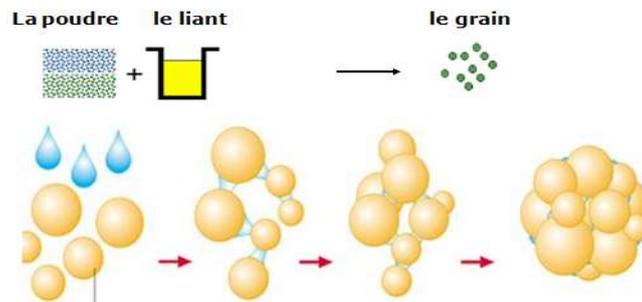


Figure 63 : Schéma de la formation d'un granulé par granulation humide(178)

- **La granulation sèche** : c'est une technique basée sur la compaction et le broyage par pressage. Les particules sèches vont s'agglomérer entre elles par action mécanique grâce à des rouleaux, c'est la compaction. Ensuite, les agglomérats sont broyés-tamisés afin d'obtenir une granulométrie correcte. Cette technique permet également d'augmenter l'écoulement d'une poudre par augmentation de la taille des particules de poudres. Cette poudre agglomérée sera ensuite introduite dans une presse pour être transformée en comprimé. Cette technique est utilisée lorsque le PA ne supporte pas l'humidité ou le séchage par la chaleur. (179)

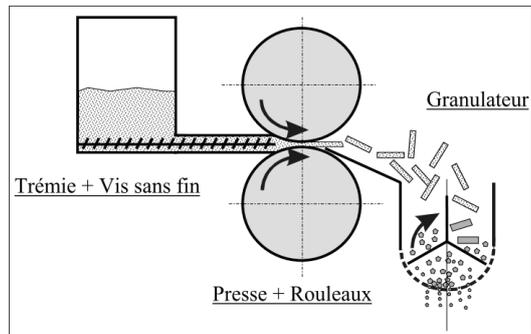


Figure 64 : Schéma d'un procédé de granulation sèche (179)

Au niveau des machines, il existe des machines alternatives mais actuellement, les plus utilisées sont les machines rotatives. En effet, pour ces machines la force de compression est mieux répartie car les deux poinçons sont mobiles.

1.2.1.4 Les contrôles de la pharmacopée

Il existe un contrôle en cours de fabrication et un contrôle sur le produit fini.

En cours de fabrication :

Des contrôles sont réalisés sur le grain au niveau de l'homogénéité du mélange, sur le dosage de l'humidité résiduelle après dessiccation lors de la granulation humide et sur l'écoulement du grain.

Au niveau du comprimé, ce sont des contrôles sur la répétabilité des valeurs de la dureté et la masse des comprimés afin de vérifier les réglages de la machine.

Sur le produit fini :

Ce sont des essais sur l'uniformité de masse, l'uniformité de teneur, le temps de désagrégation, la vitesse de dissolution, le contrôle macroscopique, l'épaisseur et le diamètre, la dureté, la sécabilité, la friabilité et enfin la conservation, cette dernière évaluant l'étanchéité du conditionnement.

1.2.2 Les comprimés à libération prolongée

Chaque PA possède une fenêtre thérapeutique intrinsèque qui est située entre le seuil de toxicité et le seuil d'efficacité du médicament. Grâce à la libération contrôlée du PA dans l'organisme, il est possible d'observer une concentration constante et plus durable dans cette fenêtre de ce fait, une élimination du PA trop rapide est évitée et la durée d'action du médicament est augmentée.

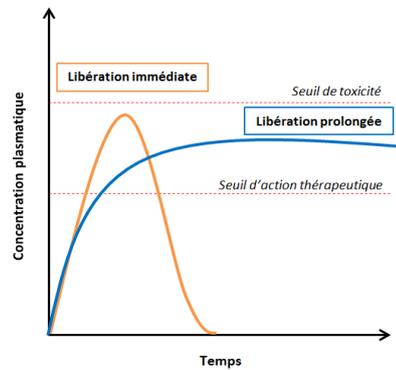


Figure 65 : Cinétique d'un comprimé à libération prolongée par rapport à une libération immédiate(180)

Cette forme présente de nombreux avantages comme une augmentation de l'efficacité thérapeutique, une diminution des effets indésirables et une diminution de la fréquence d'administration du médicament.

1.2.2.1 Galénique

Afin de modifier la vitesse de libération du PA dans l'organisme, la méthode employée est celle de l'enrobage du comprimé. Le but est de créer un film autour du comprimé, plus ou moins perméable, constitué soit de polymère soit de sucre (dragéification). Le PA se trouve emprisonnée et par conséquent, sa dissolution est freinée. (181)

La libération du PA de son enrobage est expliquée par plusieurs phénomènes :

- La diffusion : Le PA et des molécules d'eau peuvent diffuser à travers l'enrobage. Par différence de concentration, les molécules d'eau vont pénétrer dans le système.
- Le gonflement : Le système prend de l'eau entraînant une augmentation de la taille du comprimé. Cette augmentation dépend de la capacité de gonflement du polymère.
- L'érosion, dissolution et dégradation du polymère : le polymère va disparaître afin de libérer le PA.

Actuellement sur le marché, il existe des systèmes plus ou moins simples utilisant un ou plusieurs de ces phénomènes.

1.2.2.1.1 Libération contrôlée par diffusion (182)

- **Le système de réservoir** : il est constitué par la présence d'une structure noyau-enrobage. Dans un premier temps, l'eau va diffuser à l'intérieur, dans le noyau. Ensuite, le PA se dissout pour devenir des molécules individuelles enfin, ce dernier diffuse à travers l'enrobage.
- **Le système matriciel** : dans cette situation, la séparation entre le polymère et le PA n'existe pas, elle est remplacée par un mélange. C'est un système monolithique.

1.2.2.1.2 Libération contrôlée par gonflement

Le système augmente son volume permettant d'augmenter la mobilité des macromolécules. Dans un premier temps, l'eau diffuse à travers l'enrobage entraînant une relaxation des chaînes polymériques. Dans ce système, la libération est contrôlée soit par la vitesse de relaxation soit par la vitesse de diffusion de l'eau.

1.2.2.1.3 Libération contrôlée par dissolution et dégradation du polymère

Ce sont souvent des polymères estérifiés qui une fois en contact avec l'eau vont être hydrolysés. Ici, le contrôle de la libération se fait grâce à la vitesse de diffusion de l'eau ou par la vitesse de dégradation du polymère.

1.2.2.2 THEOSTAT® LP (Théophylline)

Le THEOSTAT® est constitué d'hypromellose, de lactose monohydrate, de stéarate de magnésium et de silice colloïdale anhydre.

Parmi ces excipients, c'est l'hypromellose qui servira à fabriquer la matrice hydrophile permettant une libération prolongée du PA. Pour fabriquer cette matrice, le PA va être mélangé à l'hypromellose et le comprimé sera obtenu soit par compression directe, soit par granulation sèche ou humide.

Pour le THEOSTAT, le PA va être libéré par gonflement. L'eau va pénétrer dans le comprimé et parallèlement, une petite quantité de PA va se libérer. Ensuite, l'hypromellose qui est un polymère hydrosoluble de haute viscosité va gonfler et former une barrière gélifiée entraînant une augmentation de sa viscosité et par conséquent, un ralentissement de la dissolution

1.3 La forme injectable : les anticorps monoclonaux

Pour être administré, les anticorps monoclonaux utilisent la voie parentérale. Il existe plusieurs voies d'administration : sous cutanée, intraveineuse ou intramusculaire.

Pour les anticorps monoclonaux, l'injection se fait par voie sous cutanée sous forme de seringues pré-remplies ou de solutions reconstituées à partir d'une poudre pour solution injectable.

La pharmacopée Européenne définit (183) :

- **Les préparations parentérales** « ce sont des produits stériles destinés à être injectés, perfusés ou implantés dans le corps humain ou animal ».
- **Les préparations injectables** : « ce sont des solutions, émulsions ou dispersion de principes actifs dans de l'eau ou un liquide non aqueux, ou un mélange des deux »

- **Les poudres pour injection** : « ce sont des substances solides et stériles ; après reconstitution avec un volume prescrit d'un liquide stérile spécifié, obtention d'une solution limpide ou une suspension uniforme. »

1.3.1 La galénique

1.3.1.1 Les prérequis

Plusieurs requis sont nécessaires pour obtenir une forme injectable comme la stérilité, l'absence de pyrogènes ou d'endotoxines bactériennes, une limpidité (si solution), l'Isotonie et la Neutralité.

- **Au niveau de la stérilité** : (184)

Toutes les préparations pour usage parentérale doivent être stériles, il faut empêcher l'introduction de contaminant et la croissance de microorganismes. La stérilité est définie comme l'absence de microorganismes viables et qui assure un niveau d'assurances de stérilité (NAS) $\leq 10^{-6}$ UFC.

La stérilisation est une opération qui a pour but de priver un objet ou un produit des microorganismes qui le souillent. Il existe deux procédés : l'élimination et la destruction.

La Pharmacopée Européenne dans le texte de préparations des méthodes stériles définit plusieurs méthodes de stérilisation : la stérilisation par chaleur humide (121°C pendant 15min), par chaleur sèche (160°C pendant 2 heures), par irradiation (rayons gammas ou bêtas), gaz (agents alkylants ou oxydants), par filtration sur membranes traitement aseptique (filtre de 0,45µm et de 0,22µm) ou encore la stérilisation terminale où la stérilisation du produit se produit dans son récipient final. Dans ce même texte, un arbre décisionnel permet de déterminer le choix du type de stérilisation.

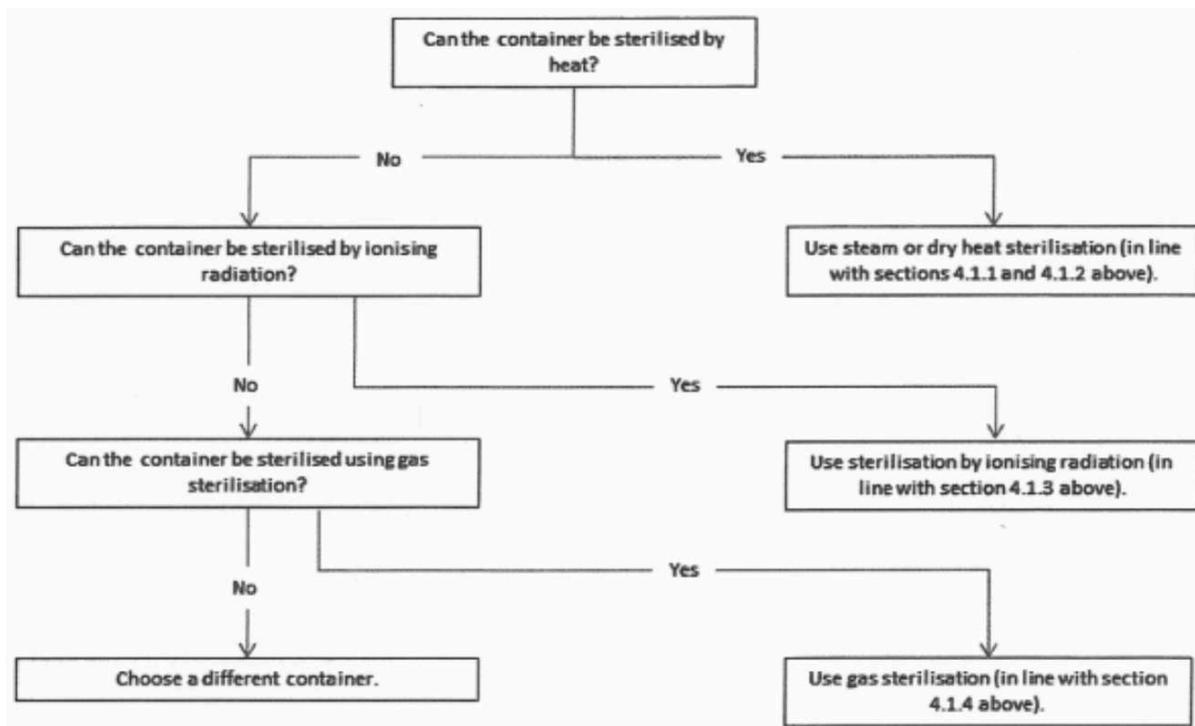


Figure 66 : Arbre décisionnel pour la stérilisation(185)

- **L'absence de pyrogènes ou d'endotoxines bactériennes (184)**

Il est obligatoire de procéder à un essai d'endotoxine ou un essai de pyrogène pour les préparations injectables.

Les pyrogènes sont d'origine naturelle et provoquent une augmentation de température quand ils sont injectés. Ils sont produits par les champignons inférieurs, les levures et les bactéries.

Plus particulièrement, est appelé "*endotoxines bactériennes*" les pyrogènes sécrétés par bactérie Gram négatif.

A l'époque, les tests étaient réalisés sur des lapins, la température est mesurée suite à l'injection de la préparation.

Actuellement, ces essais sont réalisés sur des *Limulus*. Ce sont des crabes d'Amérique, le réactif utilisé est prélevé de leur sang. Une goutte de réactif est mis sur une lame de verre avec une goutte de la préparation injectable. Le test est positif si la viscosité et la coagulation augmentent.

Pour éliminer ces pyrogènes, il est nécessaire d'employer des températures très élevées. Il est donc possible d'utiliser soit le Traitement à la chaleur à 180-200°C : mais en général cela concerne la verrerie, car peu de principe actif supporte cette chaleur. Soit l'absorption sur des charbons activés ou sur des filtres absorbants mais cette technique n'est possible uniquement si le PA est non absorbable. Soit le traitement par oxydants ou la conservation prolongée.

Il est donc conseillé d'employer des moyens pour les éviter avec notamment l'utilisation de solvant spécifique comme une Eau pour préparation Injectable (EPPI) correctement distillée et stockée, utilisation de matières premières contrôlées avec

une limite d'endotoxines bactériennes, l'utilisation de matériel dépyrogénéisé lors de la fabrication et utiliser des conditions de travail aseptiques.

- **La limpidité** : (184)

La préparation doit être claire et non trouble. C'est un contrôle de la préparation sur son aspect, sa coloration, son absence de particules.

Au niveau de la pharmacopée Européenne, il existe un test visuel et un test microscopique.

Pour le test visuel, ce dernier est appelé test de mirage. C'est un contrôle macroscopique et non destructif. Il est réalisé soit manuellement par un opérateur, soit semi-automatique soit automatique par une machine. La préparation est éclairée par une source lumineuse et elle est observée à travers une loupe afin de détecter l'éventuelle présence de défaut de couleurs et de particules visibles.

Pour le test microscopique, il est utilisé pour détecter des particules non visibles (< 50µm). C'est un contrôle destructeur pratiqué sur un échantillon. La solution est filtrée sur une membrane filtrante pour être examinée au microscope.

- **L'isotonie** : (184)

Dans la mesure du possible, les préparations qui sont en contact avec les tissus doivent avoir la même pression osmotique que le sang/plasma.

- Si on met des hématies dans une solution de chlorure de sodium à 9/1000, elles ne vont pas être modifiées. La solution de NaCl 0,9% aura la même pression osmotique que le sang. C'est une isotonie : la solution est isotonique.
- Si on met les hématies dans une solution de chlorure de sodium à 50/1000, les hématies vont perdre de l'eau, l'eau va passer à l'extérieur de l'hématie, on va avoir une plasmolyse avec un aplatissement des globules rouges. C'est une hypertonie : la solution est hypertonique.
- Si on met les hématies dans une solution de chlorure de sodium à 4/1000, l'eau de la solution va pénétrer dans les hématies, on aura une turgescence et les hématies vont finir par éclater et on aura une hémolyse. C'est ce qui est le plus dangereux. C'est une hypotonie : la solution est hypotonique.

- **La neutralité (184)**

Le pH du sang est de 7,35. C'est très important car il conditionne la tolérance de la solution par l'organisme, la stabilité des préparations et l'activité du principe actif.

L'organisme tolère des pH compris entre 4 et 10. Le sang possède un pouvoir tampon.

- Si une préparation est injectée avec un pH entre 4 et 10, le sang va ajuster le pH à un pH neutre. A ce moment, la douleur sera seulement légère et transitoire.

- Si la préparation est tamponnée : une compétition se forme entre la préparation et le sang pour ajuster le pH.

Il est donc préférable d'avoir une préparation non tamponnée. La préparation sera tamponnée uniquement si la stabilité est difficile à obtenir. Si la zone de stabilité est étroite, il faudra tamponner avec un tampon dont la capacité et le pouvoir de tampon sont faibles.

Ainsi, Il est nécessaire d'avoir des mélanges tampons supportés par l'organisme par voie parentérale :

- Le plus utilisé est le phosphate monosodique et disodique pour lesquelles le pH varie entre 5,4 et 8.
- Acide acétique-acétate de sodium possédant un pH entre 3,6 et 5,6
- Carbonate monosodique et disodique dont le pH est compris entre 9,3 à 10,7.

1.3.1.2 Formulation

Au niveau des excipients, un paramètre très important à respecter est la tolérance, l'excipient ne doit pas causer de toxicité et d'irritation. Ainsi, les exigences pour choisir un excipient pour préparation injectable sont supérieures concernant la pureté de ce dernier.

Parmi les excipients spécifiques à ces formes pharmaceutiques, on retrouve :

- **Un véhicule :**

C'est un solvant. Il doit être non toxique, parfaitement toléré. La principale difficulté pour cet excipient dans une préparation injectable est sa tolérance et biocompatibilité.

Il existe des solvant hydrophiles comme l'EPPI. Elle est préparée par osmose inverse ou distillation. Également, il est possible de retrouver des polyols comme des PEG, le propylène glycol ou le glycérol.

Il est possible d'utiliser d'autre solvant si le PA n'est pas stable ou insoluble dans l'eau mais également si une résorption plus lente est souhaitée pour obtenir une action prolongée. Ce sont des solvants hydrophobes comme des huiles végétales (huile d'olive raffinée, huile de ricin) ou des benzoates de benzyle.

- **Un agent isotonisant :**

Il permet de rendre la solution isotonique au plasma. Ce sont très souvent le chlorure de sodium, le ribose ou le glucose.

- **Un ajusteur de pH :**

Les substances tampons comme vu précédemment sont évitées. Il est donc préférable d'utiliser des acides comme l'acide chlorhydrique, l'acide acétique ou des bases comme l'hydroxyde de sodium, mono et di éthanol amine.

Si toute fois il est nécessaire d'utiliser des tampons, les couples suivants sont employés :

- Acide citrique/citrate disodique
- Acide acétique/acétate de sodium
- Carbonate monosodique/ carbonate disodique
- Phosphate monosodique/ phosphate disodique

- **Des excipients pour augmenter la solubilité :**

Ce sont des tensioactifs utilisés comme agents mouillants ou agents émulsionnants. Il est possible de retrouver des polysorbates Span (lipophile) ou Tween (hydrophile), des Cremophor EL (huile de ricin polyoxyéthylénée) ou de la lécithine.

- **Un conservateur :**

Il est conseillé d'en mettre le moins possible dans une préparation injectable.

Il existe des conservateurs antimicrobiens bactéricides, sporicide ou bactériostatiques. Ce sont des phénols ou des parabènes.

Il existe également des conservateurs antioxydants. Ils vont empêcher l'oxydation des substances actives en s'oxydant eux-mêmes. Pour les solutions aqueuses, ce sont des sulfites, les bisulfites ou l'acide ascorbique et pour les solutions huileuses, ce sont des BHA (Butylhydroxyanisole) et des BHT (Butylhydroxytoluène).

1.3.1.3 Le conditionnement

Il est très important de choisir le bon conditionnement. Il est nécessaire d'avoir une absence d'interactions entre le contenant et le contenu. Plusieurs effets peuvent être observer comme l'adsorption où les particules du contenu se fixe sur le contenant ou encore des effets de désorption où cette fois, le contenant décharge des particules vers le contenu. Par exemple, le verre peut se délaminer et relarguer des ions sodium et calcium dans le liquide médicamenteux.

1.3.1.4 Les avantages et inconvénients

Les avantages de la forme injectable :

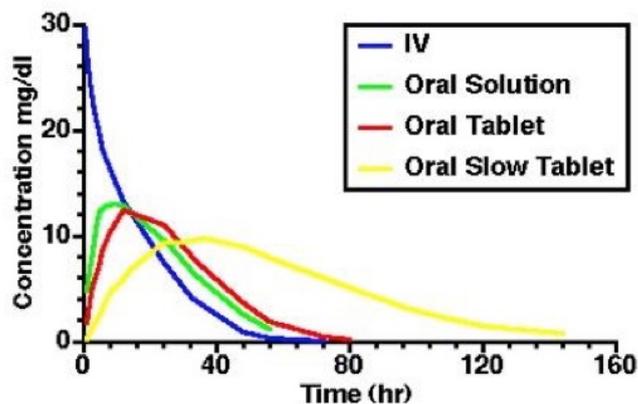


Figure 67 : Graphique de comparaison des profils cinétiques en fonction du mode d'administration

- Biodisponibilité intégrale
- Action rapide
- Éviter l'action des sucs gastriques
- Éviter le premier passage hépatique
- Action programmée : difficile à réaliser, il faudra trouver des excipients qui permettent de prolonger l'effet mais qui soit aussi compatible avec la voie parentérale
- Éviter les effets secondaires

Les inconvénients sont

- Les effets douloureux provoqués par la pénétration de l'aiguille à travers la peau et l'injection de la solution.
- Nécessité d'être injecté par une personne compétente
- Appareillage approprié
- Risque d'infection si la préparation n'est pas stérile ou les conditions aseptiques d'administration ne sont pas respectées

1.3.2 Les différents produits

1.3.2.1 XOLAIR® (omalizumab)

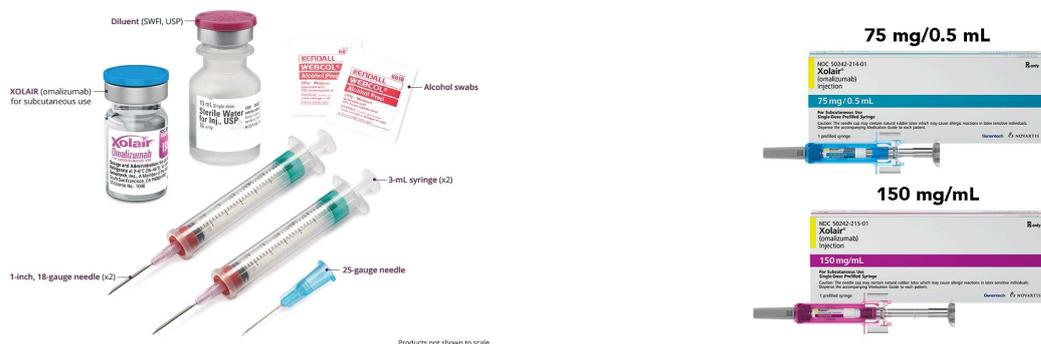


Figure 68 : Photo du XOLAIR® poudre pour solution injectable et XOLAIR® seringue pré-remplie(186)(187)

Au niveau de la formulation :

- Arginine chlorhydrate : agent stabilisant, cryoprotecteur et sert également comme ajusteur de pH.
- Histidine chlorhydrate
- Histidine : peut être considéré comme un ajusteur de pH ou un antioxydant
- Polysorbate 20 : tensioactif non ionique
- Eau ppi : solvant hydrophile
- Saccharose : diluant lorsque le produit se trouve sous forme de poudre lyophilisat

Avantages et inconvénient :

Le produit existe sous forme de seringue pré-remplie permettant une autonomie du patient. Au niveau de la fréquence de prise, elle est d'une injection sous cutanée toutes les deux semaines pour une indication contre l'asthme.

1.3.2.2 FASENRA® (Benralizumab)

Au niveau de la formulation :

- Histidine : ajusteur de pH ou antioxydant
- Chlorhydrate d'histidine monohydraté :
- Tréhalose dihydraté : stabilisant de la protéine
- Polysorbate 20 : tensioactif non ionique
- Eau ppi : solvant hydrophile

Avantages et inconvénient :

Au niveau de la fréquence de prise, pour les trois premières injections, elles se font toutes les 4 semaines. Par la suite, les prochaines injections se font toutes les 8 semaines.

1.3.2.3 NUCALA® (mépilizumab)

Au niveau de la formulation :

- Saccharose :
- Phosphate disodique heptahydrate : ajusteur de pH. C'est un tampon couplé à l'acide citrique
- Acide citrique monohydrate : ajusteur de pH. C'est un tampon couplé au phosphate
- Polysorbate 80 : tensioactif non ionique
- Acide édétique sel disodique dihydrate : conservateur antioxydant
- Eau ppi : solvant hydrophile

1.3.2.4 DUPIXENT® (dupilumab)

Au niveau de la formulation :

- Arginine chlorhydrate : agent stabilisant, cryoprotecteur et sert également comme ajusteur de pH
- Histidine : ajusteur de pH ou antioxydant
- Polysorbate 80 : tensioactif non ionique
- Sodium acétate trihydrate : ajusteur de pH
- Acide acétique : ajusteur de pH.
- Saccharose :
- Eau ppi : solvant hydrophile

CONCLUSION

Ce manuscrit a permis de mettre en évidence la complexité du traitement de l'asthme et l'implication pluridisciplinaire des différents acteurs.

L'asthme demeure une vraie priorité de santé publique en raison du coût élevé qu'elle représente pour la dépense publique.

Pour optimiser le traitement, les laboratoires innovent toujours tant en matière de nouvelles molécules que de nouveaux dispositifs, rendant de plus en plus obsolète la synchronisation main-poumons. Le traitement inhalé repose sur de solides bases scientifiques permettant d'optimiser la dose de médicaments déposée au niveau des poumons.

Les différents acteurs médicaux, que ce soit le médecin, le pharmacien, l'ensemble des intervenants de l'école de l'asthme doivent bien connaître les différents matériels disponibles et leurs modalités d'utilisation. Ils sont aidés par les recommandations de la HAS et du GINA et la communication scientifique des laboratoires pharmaceutiques.

Mais la pierre angulaire de la prise en charge de la maladie demeure le patient. Il ne doit pas être, vis-à-vis de sa pathologie, un acteur passif. Il faut souligner que tout changement chez un patient habitué à son matériel doit s'accompagner d'une éducation et d'un suivi de son acceptation. Tout ceci afin d'optimiser le traitement et son observance, et d'assurer la meilleure qualité de vie pour le patient. Dans ce but de nombreux outils sont mis à la disposition des patients aussi bien par les laboratoires pharmaceutiques que l'assurance-maladie. Mais si on constate un bon accompagnement chez l'enfant il n'en est pas de même chez l'adulte surtout si l'asthme est découvert tardivement. Du moins pour l'asthme courant, l'asthme sévère comme la BPCO étant pris en charge en milieu hospitalier avec un suivi plus régulier. De plus l'assurance-maladie rembourse uniquement les nébulisations chez l'adulte prescrits par un pneumologue hors, nous avons constaté que la majeure partie des patients asthmatiques s'arrêtent chez leur médecin traitant ce qui entraîne mécaniquement une sous prescription. Le patient asthmatique a du mal à se prendre en charge et à mesurer les conséquences de cette asthme non contrôlé.

À l'avenir de nouveaux médicaments inhalés associés à des dispositifs innovants seront disponibles. De même le développement du traitement par anticorps monoclonaux à un avenir prometteur. Les laboratoires sont en recherche continue. Sur un autre plan une médecine de plus en plus personnalisée, adaptée à chaque patient et à l'ensemble des paramètres qui le caractérisent, permettra également de réduire le poids que fait porter ce fléau à nos sociétés.

ANNEXE

Annexe 1 : Fiche pédagogique sport (86)



Programme d'éducation thérapeutique

FICHE PEDAGOGIQUE

Atelier : L'enfant doit savoir que le sport est bénéfique quand on a de l'asthme (session 2)

Public concerné : groupe de 6 à 8 enfants asthmatiques, âgés entre 5 et 15 ans

Pré-requis : Avoir eu un diagnostic éducatif et avoir participé à la première session

Animateur : Kiné ou IDE

Lieu : Maison de l'environnement

Durée : 25 Mn

Objectif général : A l'issue de la séance, l'enfant est capable de dire que le sport est bénéfique pour son asthme et capable de citer les sports contre indiqués

Objectif opératoire 1 : A l'issue de la séance, l'enfant est capable de dire que le sport c'est bien.

Contenu de la formation	Les enfants citent leurs sports pratiqués Les enfants reconnaissent s'ils sont gênés pour respirer lors du sport
Méthodes/ Techniques	Interactive, interrogative

Outils/ support	Cartes de sport pour les petits Ou Quizz sport pour les plus grands (diaporama sur ordinateur et cartons de couleur vert et rouge)
Timing	5 Mn

Objectif opératoire 2 : A l'issue de la séance, le patient est capable de citer les moyens de préventions de l'asthme d'effort

Contenu de la formation	Moyens de prévention de l'asthme d'effort : <ul style="list-style-type: none"> - Avoir avec soi la Ventoline et si sport asthmogène (course, foot...) en prendre 2 bouffées 1 /4 d'heure avant de commencer le sport. En cas de gêne respiratoire pendant et après l'effort ne pas attendre pour l'utiliser cf protocole de crise - S'échauffer avant le sport et arrêter progressivement l'effort - Si sport à l'extérieur par temps froid, s'échauffer plus longtemps et se couvrir le nez et la bouche avec une écharpe - En cas d'allergie au pollen, éviter le sport à l'extérieur pendant la période de pollinisation ou prendre un traitement anti allergique - Si tu es gêné pour respirer avant la séance, ne pas faire le sport et souffler dans le peak flow (si zone orange ou d'alerte pas de sport)et prendre 2 bouffées de Ventoline si nécessaire. - Savoir adapter ses performances en fonction de son état, ne pas vouloir forcer à tout prix S'hydrater avant et après l'effort
Méthodes/ Techniques	Interactive, interrogative
Outils/ support	Cartes sport et cartes préventions pour les petits Ou Quizz sport pour les plus grands
Timing	10mn

Objectif opératoire 3: A l'issue de la séance, le patient est capable de .citer les sports contre indiqués.

Contenu de la	Sports contre indiqués : la plongée sous-marine avec bouteille
---------------	----------------------------------------------------------------

formation	Sport déconseillé : Le cheval et le poney en cas d'allergie aux poils de cheval, aux graminées, aux moisissures, aux acariens. Si l'enfant veut continuer l'équitation il peut porter un masque et voir avec le Dr pour prendre un médicament anti histaminique
Méthodes/ Techniques	Interactive, interrogative
Outils/ support	Cartes sport et cartes de prévention (pour les petits) Ou Quizz sport pour les plus grands
Timing	5 Mn

Evaluation : Récapitulatif avec l'enfant que le sport est bon pour l'asthme

Récapitulatif avec l'enfant des moyens de prévention avant, pendant et après le sport.

Récapitulatif avec l'enfant des sports contre indiqués

Un éducateur remplit la grille d'évaluation nominative sur les connaissances et compétences au moment de l'atelier.

Annexe 2 : Fiche pédagogique « qu'est-ce qu'une crise d'asthme » (86)



Programme d'éducation thérapeutique

FICHE PEDAGOGIQUE

Atelier : Qu'est-ce qu'une crise d'asthme

Public concerné : groupe de 8 à 10 parents d'enfants asthmatiques (participant à la session collective)

Pré-requis : leur enfant a bénéficié d'un diagnostic éducatif

Animateur : médecin ou infirmière

Lieu : Maison de l'Environnement

Durée : 20 min

Objectif général : Le parent doit être capable de reconnaître et différencier les signes de crise d'asthme et ses prodromes

Objectif opératoire 1 : Le parent connaît les signes de crise de son enfant

Contenu de la

Faire un tour de table et demander à chaque parent de décrire les signes de

formation	<p>crise d'asthme, les noter au fur et à mesure sur le paper board puis l'animateur leur demande de les classer par ordre d'apparition mais aussi si l'enfant a été hospitalisé ce que l'adulte a remarqué.</p> <p>Ainsi :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Les prodromes (symptômes précoces avant la crise) « les signes avant-coureurs sont toujours les mêmes pour le même enfant= signes d'alerte » sont attendus : <ul style="list-style-type: none"> • Les signes d'allergie (yeux rouges, nez qui coulent, gorge qui gratte) ➤ Les signes de crise sont identifiés : <ul style="list-style-type: none"> • Oppression • Toux sèche continue, quinteuse, souvent nocturne • Sifflement • Respiration rapide • Gêné pour respirer ➤ Les signes de gravité : <ul style="list-style-type: none"> • Tirage (creux thoracique) • Cyanose (doigts bleus, lèvres bleues...) • Inefficacité des traitements • Impossibilité de parler
Méthodes/ Techniques	Participative et interrogative
Outils/ support	Tour de table, paper board et feuille de signe de gravité
Timing	20 min

Evaluation : Le parent est capable d'identifier les prodromes de son enfant, ses signes de crise et sait différencier les signes de gravité

Annexe 3 : Fiche instruction d'utilisation du médicament (104)

1 de 2

INSTRUCTIONS D'UTILISATION DU MÉDICAMENT

Comment utiliser un inhalateur-doseur correctement

- 1** Retirez le capuchon et assurez-vous que rien ne se trouve à l'intérieur de l'embout buccal. Un embout buccal propre assure le bon fonctionnement de votre inhalateur. Suivez les directives fournies ou demandez à votre pharmacien comment bien nettoyer votre embout buccal. Cela devrait être fait au moins une fois par semaine.


- 2** Agitez l'inhalateur.


- 3** Certains inhalateurs doivent être amorcés avant la première utilisation ou s'ils n'ont pas été utilisés depuis plus de deux semaines. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien avant la première utilisation et, si votre inhalateur doit être amorcé, vaporisez dans l'air, loin de votre visage, quelques fois avant utilisation.


- 4** Expirez lentement par la bouche afin de vider vos poumons le plus possible.


- 5** Penchez légèrement la tête vers l'arrière. Tenez l'inhalateur bien droit, la cartouche vers le haut, et placez l'embout buccal entre vos dents. Fermez les lèvres autour de l'embout.

Ne le mordez pas. Gardez les mâchoires séparées et la langue à plat sur le plancher de la bouche.


- 6** Pendant que vous respirez lentement, enfoncez la cartouche une fois pour libérer le médicament.


- 7** Continuez de respirer aussi lentement et profondément que vous le pouvez


- 8** Retenez votre souffle pendant 10 secondes ou aussi longtemps que vous le pouvez, afin de permettre au médicament de pénétrer profondément dans vos poumons.

Ensuite, expirez lentement par le nez.


- 9** Répétez les étapes 2 à 7 si vous devez administrer plus d'une inhalation du même inhalateur. Attendez environ une minute entre chaque dose.


- 10** Remplacez le capuchon de l'inhalateur.



Suivez toujours les directives fournies par votre médecin ou votre pharmacien. Ce mode d'emploi est censé servir de directives générales seulement. Consultez votre pharmacien si vous avez des questions.

Annexe 4 : Notice QVAR (114)

Ce système ne nécessite pas d'agitation avant l'emploi.

1) Avant utilisation, ôtez le couvercle protecteur qui recouvre l'embout buccal du flacon pressurisé AUTOHALER.



2) Soulevez le levier en tenant l'appareil bien droit comme indiqué sur le schéma, l'embout buccal dirigé vers le bas.



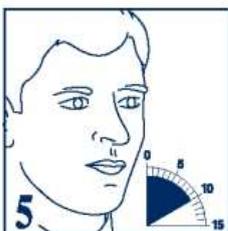
3) Expirez normalement.



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



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



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



Se rincer la bouche après inhalation du produit.

Annexe 5 : Notice ECOBEC® (115)

1) Agiter l'inhalateur.

2) Maintenir l'inhalateur en position verticale et ouvrir le capuchon protecteur vers le bas.



3) Expirer normalement, autant que possible, puis maintenir fermement l'embout buccal entre les lèvres. Maintenir l'inhalateur en position verticale en s'assurant que votre main ne bloque pas les trous d'aération.



4) Inspirer lentement et profondément par l'embout buccal. Continuer toujours à inspirer lorsque l'inhalateur délivre la dose dans votre bouche. Continuer à inspirer jusqu'à ce que vous ayez accompli une inspiration profonde.



5) Enlever l'inhalateur de votre bouche et retenir votre respiration pendant 10 secondes ou aussi longtemps que possible. Expirer lentement.



6) Après utilisation, maintenir votre inhalateur en position verticale et fermer immédiatement le capuchon protecteur.

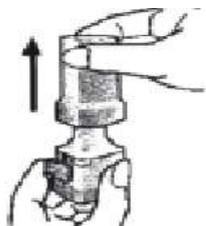


7) Si vous devez prendre plus d'une dose, attendre 1 minute puis recommencer à partir de l'étape 1.

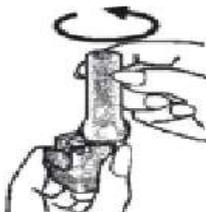
Se rincer la bouche après inhalation du produit.

Maintenir votre inhalateur propre, en particulier l'embout buccal. Nettoyer votre inhalateur et le tube prolongateur une fois par semaine.

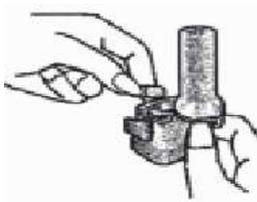
Annexe 6 : Mode d'emploi utilisation d'un Aerolizer® (188)



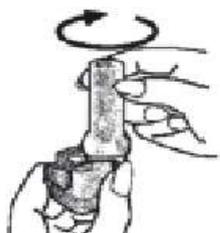
Retirer le capuchon protecteur du dispositif.



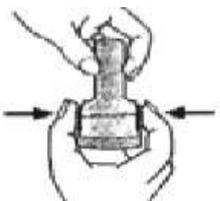
Tenir fermement le corps du dispositif et faire pivoter l'embout buccal dans le sens indiqué par la flèche.



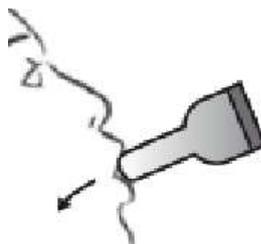
Déconditionner une seule gélule et la placer dans le logement de l'inhalateur.



Refermer l'inhalateur en repositionnant l'embout buccal dans sa position initiale.



Appuyer fermement sur les deux boutons presseurs situés sur les côtés de la base de l'inhalateur afin de percer la gélule. Relâcher ensuite.



Expirer à fond à l'extérieur du dispositif afin de vider entièrement les poumons puis inhaler fortement et profondément à travers l'embout buccal du dispositif. Retirer l'embout buccal de la bouche et retenir sa respiration une dizaine de seconde puis respirer normalement à l'extérieur du dispositif. Enfin, retirer la gélule usagée du dispositif.

Annexe 7 : Mode d'emploi Spiriva® (189)

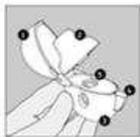


Respectez les instructions de votre médecin pour utiliser SPIRIVA. Le dispositif HandiHaler® est exclusivement conçu pour SPIRIVA et vous ne devez pas l'utiliser pour prendre un autre médicament. Vous pouvez utiliser ce dispositif pendant un an maximum pour prendre SPIRIVA.¶

¶

¶

¶



Le dispositif HandiHaler®¶

- 1 Capuchon anti-poussière¶
- 2 Embout buccal¶
- 3 Base¶
- 4 Bouton-perforateur¶
- 5 Chambre centrale¶

¶

¶



1. Pour libérer le capuchon anti-poussière, appuyer complètement sur le bouton perforateur puis relâchez-le.¶

¶

¶

¶



2. Relevez complètement le capuchon anti-poussière en le tirant vers le haut puis ouvrez l'embout buccal en le tirant vers le haut.¶

¶

¶

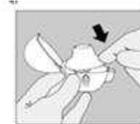
¶



3. Prenez une gélule de SPIRIVA du blister (juste avant l'utilisation) et placez-la dans la chambre centrale (5), conformément à l'illustration. La façon dont la gélule est placée dans la chambre centrale n'a pas d'importance.¶

¶

¶



4. Refermez l'embout buccal jusqu'à ce que vous entendiez un clic et laissez le capuchon anti-poussière ouvert.¶

¶

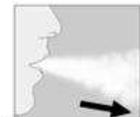
¶



5. Tenez le dispositif HandiHaler® vertical, l'embout buccal dirigé vers le haut et enfoncez complètement le bouton-perforateur (vert) d'une seule pression, puis relâchez. Ceci perforé la gélule et libère le médicament que vous inhalerez lorsque vous inspirerez.¶

¶

¶

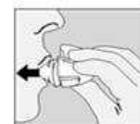


6. Expirez à fond.¶

Important: ne jamais expirer dans l'embout buccal.¶

¶

¶



7. Portez le HandiHaler® à votre bouche et refermez fermement les lèvres autour de l'embout buccal. Maintenez la tête droite et inspirez lentement et profondément, à un rythme toutefois suffisant pour que vous entendiez ou sentiez la gélule vibrer. Inspirez jusqu'à remplir complètement vos poumons, puis retenez votre respiration aussi longtemps que vous le pouvez et ôtez le dispositif HandiHaler® de votre bouche. Reprenez une respiration normale et répétez une fois les étapes 6 et 7, ce qui videra totalement la gélule de son contenu.¶

¶

¶



8. Ouvrez à nouveau l'embout buccal. Faites tomber la gélule et jetez-la. Refermez l'embout buccal et le capuchon anti-poussière pour conserver votre dispositif HandiHaler®.¶

Annexe 8 : Notice SERETIDE DISKUS 100µg/50µg dose (190)

Utilisation de votre dispositif

1. Pour ouvrir le Diskus, tenez-le dans une main et placez le pouce de l'autre main à l'endroit prévu à cet effet. Poussez aussi loin que possible jusqu'à entendre un clic. Cette action permet d'ouvrir un petit orifice au niveau de l'embout buccal.



2. Tenez le Diskus, embout face à vous. Vous pouvez aussi bien le tenir dans la main droite que la main gauche. Poussez le levier vers l'extérieur, pour l'amener en butée jusqu'à entendre un clic. La dose de votre médicament est alors positionnée dans l'embout buccal.



Chaque fois que vous poussez le levier en butée, un blister est ouvert dans le Diskus et une nouvelle dose est prête à être inhalée. N'actionnez pas inutilement le levier car les doses ainsi libérées seraient perdues.

3. Eloignez le Diskus de la bouche. Soufflez à fond autant que possible. Ne jamais souffler dans le Diskus.

4. Placez l'embout buccal du Diskus entre les lèvres ; inspirez régulièrement et profondément par la bouche à travers le Diskus, et non par le nez.

Retirez le Diskus de la bouche.

Retenez votre respiration pendant environ 10 secondes ou aussi longtemps que vous le pouvez.

Expirez lentement.



5. Ensuite, rincez votre bouche avec de l'eau et crachez-la et/ou brossez vous les dents. Cela peut éviter l'apparition d'une candidose ou d'une raucité dans la voix.

6. Pour fermer le Diskus, placez le pouce dans l'emplacement prévu à cet effet, et ramenez la partie mobile vers vous aussi loin que possible jusqu'à entendre un clic.

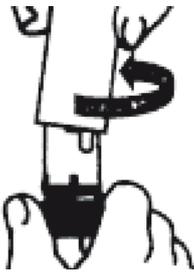
Le levier retourne automatiquement à sa position initiale.



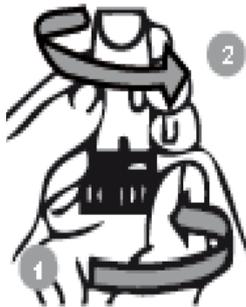
Votre Diskus est de nouveau prêt à être utilisé.

Comme pour tout inhalateur, les soignants doivent s'assurer que les enfants qui se voient prescrire Seretide Diskus utilisent une technique d'inhalation correcte, telle que décrit ci-dessus.

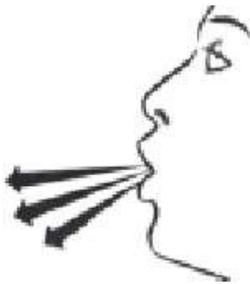
Annexe 9 : Mode emploi du Turbuhaler® (188)



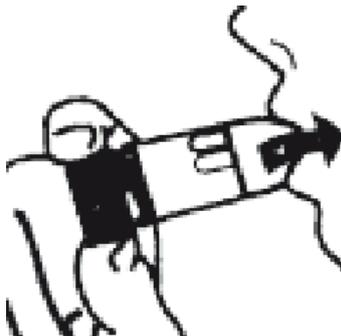
Dévisser et enlever le capuchon.



Tenir l'inhalateur verticalement, la molette colorée devant être située vers le bas. Tourner la molette dans un sens, puis dans l'autre, jusqu'à entendre un « clic » sonore.



Expirer le plus profondément possible en dehors du dispositif afin de vider les poumons.



Placer l'embout buccal du dispositif entre les dents, fermer la bouche.

Inspirer fortement et profondément à travers l'embout buccal.

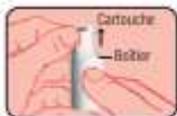
Une fois l'inspiration maximale obtenue, retenir sa respiration une dizaine de secondes et retirer l'embout buccal de la bouche.

Expirer ensuite normalement en dehors du dispositif. Si une deuxième inhalation est nécessaire, répéter ces étapes en réarmant le système.

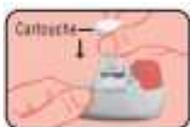
Annexe 10 : Notice Novolizer®(145)



Placer le dispositif devant soi, appuyer sur les surfaces nervurées du couvercle et pousser vers l'avant afin d'ôter celui-ci.



Retirer le film aluminium du boîtier de la cartouche médicamenteuse et prélever celle-ci.



Insérer la cartouche dans le dispositif en plaçant le compteur de doses face à l'embout buccal.



Replacer le couvercle dans ses guides latéraux en le poussant horizontalement vers le bouton jusqu'à parfaite insertion dans son logement.



Retirer le capuchon protecteur de l'embout buccal en pressant légèrement sur les côtés et en le tirant vers soi.



Appuyer à fond sur le bouton doseur. Un déclic sonore doit retentir.



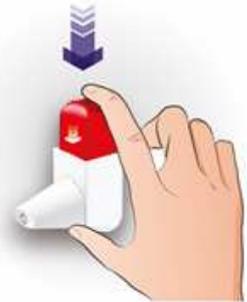
La fenêtre de contrôle passe alors du rouge au vert. Relâcher ensuite le bouton doseur. Le système Novolizer® est alors prêt à l'emploi.



Expirer le plus profondément à l'extérieur du dispositif. Inspirer fortement et profondément après avoir fermé les lèvres autour de l'embout buccal. Un déclic sonore doit retentir et la fenêtre de contrôle doit passer du vert au rouge. Retenir sa respiration une dizaine de secondes, retirer l'inhalateur de la bouche et respirer normalement en dehors du dispositif. Enfin, replacer le capuchon protecteur sur l'embout buccal.

Annexe 11 : Notice GIBITER® (191)

COMMENT UTILISER CORRECTEMENT LE DISPOSITIF

<p>Étape 1: AGITER</p> <ul style="list-style-type: none"> Retirez le capuchon anti-poussière Agitez l'inhalateur 3 à 5 fois en le maintenant en position verticale 	<p>AGITER x 3-5</p> 	<p>Points importants à retenir</p> <ul style="list-style-type: none"> Il est important de garder l'inhalateur en position verticale Si vous cliquez accidentellement pendant que vous secouez l'inhalateur, videz la poudre de l'embout buccal comme indiqué ci-dessous
<p>Étape 2: CLIQUER</p> <ul style="list-style-type: none"> Maintenez l'inhalateur à la verticale entre votre index et votre pouce Pressez jusqu'à ce que vous entendiez un clic et laissez l'inhalateur cliquer à nouveau. Cela libère une dose Pressez une seule fois vers le bas 	<p>CLIQUER x 1</p> 	<p>Points importants à retenir</p> <ul style="list-style-type: none"> L'inhalateur ne cliquera pas si le capuchon anti-poussière est toujours en place Ne pressez qu'une seule fois vers le bas Si vous pressez accidentellement plusieurs fois, videz la poudre de l'embout buccal, voir ci-dessous Pressez pour libérer la dose avant d'inhaler, pas en même temps Gardez l'inhalateur à la verticale lorsque vous pressez dessus et lorsque vous inhalez la dose. Si vous l'inclinez, la poudre pourrait tomber avant que vous ne puissiez l'inhaler
<p>Étape 3: INHALER</p> <ul style="list-style-type: none"> Continuez à tenir l'inhalateur à la verticale Expirez normalement Placez l'embout buccal dans votre bouche entre vos dents et fermez bien vos lèvres autour de l'embout buccal Prenez une inspiration forte et profonde Retirez l'inhalateur de votre bouche, puis expirez normalement. 	<p>INHALER</p> 	<p>Points importants à retenir</p> <ul style="list-style-type: none"> Assurez-vous que tout l'embout buccal est bien à l'intérieur de votre bouche pour que le médicament pénètre dans vos poumons Assurez-vous que vos lèvres forment une bonne étanchéité autour de l'embout buccal N'expirez pas dans l'inhalateur. Ceci est important: cela pourrait obstruer l'inhalateur. Si vous avez expiré dans l'inhalateur, videz la poudre de l'embout buccal, voir ci-dessous

Si vous devez prendre une autre inhalation, veuillez répéter les étapes 1 à 3 Agiter-Cliquer-Inhaler.

Après avoir utilisé l'inhalateur:

- Remettez le capuchon anti-poussière sur l'embout buccal. Il empêche l'inhalateur de se déclencher accidentellement.
- Après avoir pris la dose, rincez-vous la bouche avec de l'eau et recrachez-la.

Annexe 12 : Notice Twisthaler®, Asmanex® (192)



OUVRIR L'INHALATEUR:

Tenez la base de couleur et tournez le capuchon dans le sens contraire des aiguilles d'une montre pour l'enlever.

En retirant le capuchon, cela permet de charger le médicament dans l'inhalateur afin de pouvoir l'inhaler.



INHALER LA DOSE:

Placer l'embout buccal de l'inhalateur dans la bouche après avoir vidé entièrement ses poumons ; serrer les lèvres autour de l'embout buccal et procéder à une inspiration forte profonde.

Retenir ensuite sa respiration une dizaine de secondes.



REFERMER L'INHALATEUR:

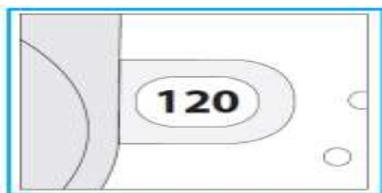
Tourner le capuchon dans le sens des aiguilles d'une montre et appuyer doucement jusqu'à ce qu'un déclic se fasse entendre et que le capuchon soit bien fermé.



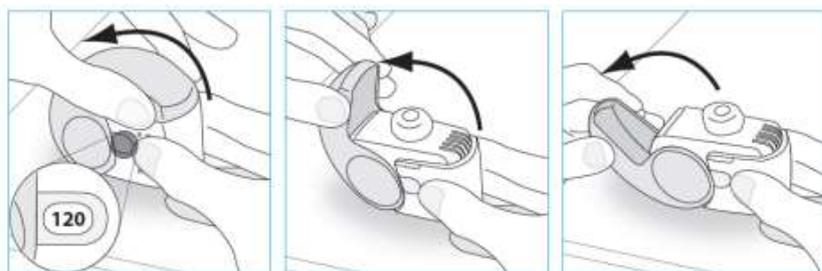
La flèche située sur le capuchon doit être parfaitement en ligne avec la fenêtre du compteur de doses.

Annexe 13 : Notice Nexthaler®, Innovair® (156)

EXAMEN VISUEL :



Avant la première utilisation, bien vérifier que « 120 » apparaît au niveau de la fenêtre du compteur de doses.



OUVRIR :

Maintenir l'inhalateur en position verticale.

Ouvrir entièrement le couvercle.

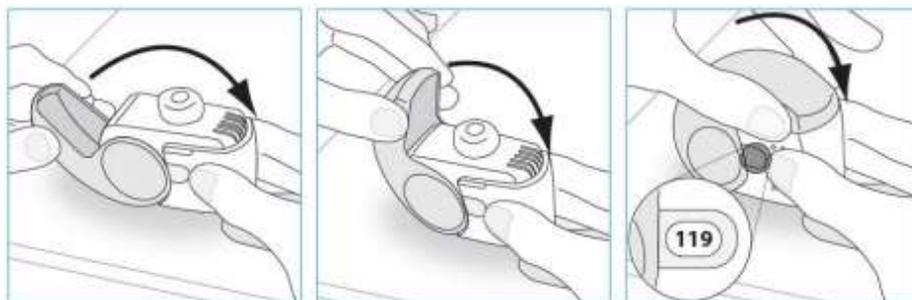
Expirer autant que possible en dehors de l'inhalateur.



INHALER :

Amener l'inhalateur à la bouche et placer les lèvres autour de l'embout buccal en prenant garde de ne pas recouvrir l'orifice d'aération et de ne pas inhaler à travers ce dernier. Inspirer rapidement et profondément par la bouche. Un déclic sonore retentit au cours de l'inhalation. Une fois l'inspiration maximale obtenue, retirer l'inhalateur de la bouche, et retenir sa respiration une dizaine de secondes puis expirer normalement en dehors

du dispositif.

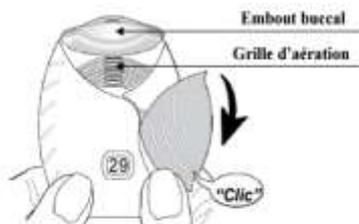
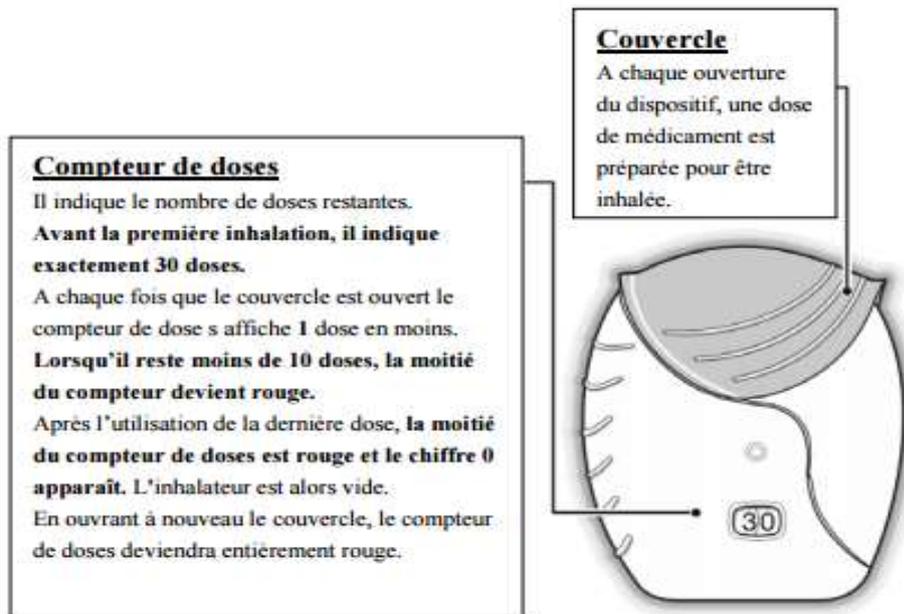


FERMER :

Replacer l'inhalateur en position verticale et fermer entièrement le couvercle et vérifier que le compteur de doses a bien reculé d'une unité.

Si une deuxième inhalation est nécessaire, répéter ces étapes.

Annexe 14 : Mode d'emploi système Ellipta®, RELVAR® (193)



Le couvercle ne sera ouvert que lorsque le patient est prêt à prendre une dose. **Ne pas secouer l'inhalateur.**

Faire glisser le couvercle vers le bas jusqu'à entendre un «click».

Le médicament est maintenant prêt à être inhalé et le compteur de doses affiche 1 dose en moins pour le confirmer.

Si l'inhalateur ne commence pas le décompte des doses dès le «click», il ne délivrera pas de dose. Il faut le rapporter au pharmacien.



Eloigner l'inhalateur de la bouche et expirer autant que possible.

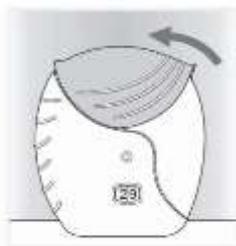
Ne pas expirer dans l'inhalateur.

Serrer fermement les lèvres autour de l'embout buccal.

Ne pas bloquer la grille d'aération avec les doigts.

Prendre une inspiration longue, profonde et régulière. Maintenir cette inspiration le plus longtemps possible (pendant au moins 3-4 secondes).

- Retirer l'inhalateur de la bouche.
- Expirer lentement et doucement.



Rincer la bouche après avoir utilisé l'inhalateur.

Cela permettra de réduire la probabilité de développer des effets indésirables comme une irritation/douleur de la bouche ou de la gorge.

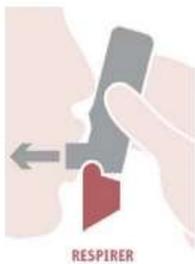
Annexe 15 : Mode d'emploi système Spiromax®, Duoresp® (194)



- Tenir le dispositif de façon verticale, le capuchon de l'embout buccal devant être orienté vers le bas.



- Ouvrir ce capuchon en le pliant jusqu'au « clic » sonore, la dose de médicament est alors prête à être délivrée et l'inhalateur est prêt à l'emploi.



- Expirer aussi profondément que possible en dehors de l'inhalateur.
- Placer ensuite l'embout buccal autour des lèvres sans boucher les aérations, et inspirer aussi profondément et fortement que possible.
- Une fois l'inhalation maximale obtenue, retenir sa respiration une dizaine de secondes.



- Retirer ensuite l'embout buccal de la bouche.
- Expirer doucement en dehors de l'inhalateur et fermer le capuchon recouvrant l'embout buccal.

Annexe 16 : Mode emploi RESPIMAT® (163)

Préparation pour l'utilisation

<p>1. Retirez la base transparente</p> <ul style="list-style-type: none">· Maintenez le capuchon fermé.· Appuyez sur le cliquet de sécurité tout en retirant la base transparente avec votre autre main.	
<p>2. Insérez la cartouche</p> <ul style="list-style-type: none">· Insérez la cartouche dans l'inhalateur.· Placez l'inhalateur sur une surface solide et poussez fermement jusqu'à ce qu'il se mette en place.	

<p>3. Surveillez le nombre de cartouches utilisées</p> <ul style="list-style-type: none"> · Cochez la case sur l'étiquette de l'inhalateur pour comptabiliser le nombre de cartouches utilisées. · Remettez en place la base transparente jusqu'à entendre un déclic. 	
<p>4. Tournez</p> <ul style="list-style-type: none"> · Maintenez le capuchon fermé. · Tournez la base transparente dans la direction des flèches imprimées sur l'étiquette jusqu'à entendre un déclic (un demi-tour). 	
<p>5. Ouvrez</p> <ul style="list-style-type: none"> · Ouvrez complètement le capuchon. 	
<p>6. Pressez</p> <ul style="list-style-type: none"> · Dirigez l'inhalateur en direction du sol. · Pressez le bouton de libération de la dose. · Fermez le capuchon. · Répétez les étapes 4 à 6 jusqu'à ce qu'un nuage apparaisse. · Lorsqu'un nuage apparaît, répétez les étapes 4 à 6 trois fois supplémentaires. <p>Votre inhalateur est maintenant prêt à être utilisé et délivrera 60 bouffées (soit 30 doses).</p>	

Utilisation quotidienne

<p>TOURNEZ</p> <ul style="list-style-type: none"> · Maintenez le capuchon fermé. · TOURNEZ la base transparente dans la direction des flèches imprimées sur l'étiquette jusqu'à entendre un déclic (un demi-tour). 	
<p>OUVREZ</p> <ul style="list-style-type: none"> · OUVREZ complètement le capuchon. 	
<p>PRESSEZ</p> <ul style="list-style-type: none"> · Expirez lentement et complètement en dehors du dispositif. 	

<ul style="list-style-type: none"> · Fermez vos lèvres autour de l'embout buccal sans recouvrir les prises d'air. Dirigez l'embout buccal de votre inhalateur vers le fond de votre gorge. · Tout en inspirant lentement et profondément par la bouche, PRESSEZ le bouton de libération de la dose et continuez d'inspirer lentement aussi longtemps que vous le pouvez sans être gêné. · Bloquez votre respiration pendant 10 secondes ou aussi longtemps que vous le pouvez sans être gêné. · Répétez TOURNEZ, OUVREZ, PRESSEZ sur le bouton pour délivrer la 2^{ème} bouffée (2 bouffées successives au total). · Fermez le capuchon jusqu'à la prochaine utilisation de votre inhalateur. 	
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------

Bibliographie

1. Raheison-Semjen C, Izadifar A, Russier M, Aubert J, Sellami R, et al. Prévalence et prise en charge de l'asthme de l'adulte en France en 2018 : enquête ASTHMAPOP. Rev Mal Respir. 1 janv 2019;36:A7.
2. Asthme [Internet]. Santé publique - France. 2020 [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/asthme>.
3. Salmeron S, comité scientifique ASUR. [ASUR-ASUR2: an overview of the standardisation of treatment of acute asthma in intensive care]. Rev Mal Respir. avr 2005;22(2 Pt 3):4S30-31.
4. GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf [Internet]. [cité 3 août 2020]. Disponible sur: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf.
5. Tout savoir sur l'asthme [Internet]. Fondation pour la Recherche Médicale. [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.frm.org/recherches-autres-maladies/asthme/focus-asthme>.
6. Trajet de l'air dans l'appareil respiratoire [Internet]. Disponible sur: <https://www.assistancescolaire.com/enseignant/elementaire/ressources/base-documentaire-en-sciences/5sre0203>
7. Paroi bronchique chez un individu sain et Paroi bronchique chez un individu asthmatique. [Internet]. Disponible sur: <https://fr.dreamstime.com/photo-libre-droits-asthme-image21840815>
8. Ellwood - The International Study of Asthma and Allergies in.pdf [Internet]. [cité 31 juill 2020]. Disponible sur: <http://docserver.ingentaconnect.com/deliver/connect/iuatId/10273719/v9n1/s3.pdf?expire=s=1596199342&id=0000&titleid=3764&checksum=C872D61529F0B917DA6D595A1AD5A52F>.
9. global_asthma_report_2018.pdf [Internet]. [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: http://www.globalasthmareport.org/resources/global_asthma_report_2018.pdf.
10. COLLEGE DES ENSEIGNANTS EN PNEUMOLOGIE. Référentiel pour la préparation de l'ECN. In: Faculté de médecine de Montpellier. http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MIA/Autres_ressources/Asthme_Adulte_2_26.pdf, consulté le 24/12/2012.
11. PONS G. et al. Les médicaments de l'asthme chez l'enfant. Paris : Springer, 2000. pp. 154-157.
12. MEDINFOS (Informations médicales). Pneumologie, asthme. <http://www.medinfos.com/principales/fichiers/pm-pne-asthme.shtml>, consulté le 17/01/2013.

13. Létuvé S, Taillé C, Physiopathologie de la réponse inflammatoire dans l'asthme de l'adulte. EMC Pneumologie 2013 ; 10(2) :1-8 {Article6-039-A-45}.
14. FACULTE DE MEDECINE DE TOULOUSE. Asthme de l'enfant et de l'adulte. http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module12/Module226_RED/texte.htm, consulté le 24/12/2012.
15. PHARMACOMEDICALE. Antiasthmiques: les points essentiels. <http://pharmacomedicale.org/medicaments/specialites/item/antiasthmiques-les-points-essentiels>, consulté le 25/03/2013.
16. CESPHEM EDUCATION ET PREVENTION POUR LA SANTE. Rôle du pharmacien dans la prise en charge du patient asthmatique. <http://www.cespharm.fr/Prevention-sante/Catalogue/Role-du-pharmacien-dans-la-prise-en-charge-du-patient-asthmatique-fiche-technique-mars-20142>, consulté le 31/03/2013.
17. Asthme et environnement [Internet]. Fondation du Souffle. [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.lesouffle.org/poumons-sante/maladies-du-poumon/asthme/asthme-et-environnement/>.
18. Asthme [Internet]. [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/asthma>.
19. Les facteurs étiologiques et / ou d'aggravation de l'asthme - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. [cité 23 juill 2020].
20. Hakonarson H, Bjornsdottir US, Halapi E, Palsson S, Adalsteinsdottir E, Gislason D, A Major Susceptibility Gene for Asthma Maps to Chromosome 14q24. *Am J Hum Genet.* sept 2002;71(3):483-91.
21. L'asthme à l'officine, ses différentes thérapeutiques et conseils sur l'utilisation des différents dispositifs d'inhalation disponibles sur le marché. :168.
22. L'asthme : une maladie d'origine génétique ? [Internet]. Doctissimo. [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/asthme/articles/sa_7662_asthme_genes_genetique.htm.
23. Cooke RA, Veer AV. Human Sensitization. *J Immunol.* 1 juin 1916;1(3):201.
24. Barnes KC, Marsh DG. The genetics and complexity of allergy and asthma. *Immunol Today.* juill 1998;19(7):325-32 22. Postma DS. [Current opinions about asthma: genetic factors]. *Verh - K Acad Voor Geneesk Van Belg.* 1999;61(5):575-91.
25. Postma DS. [Current opinions about asthma: genetic factors]. *Verh - K Acad Voor Geneesk Van Belg.* 1999;61(5):575-91.
26. Demoly P, Jaffuel D, Bousquet J, Godard P, Michel FB. [The epidemiology and genetics of asthma. II. Genetic aspects of the epidemiology of asthma and atopy]. *Rev Mal Respir.* déc 1996;13(6):547-53.

27. Van Eerdewegh P, Little RD, Dupuis J, Del Mastro RG, Falls K, Simon J, Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature*. juill 2002;418(6896):426-30.
28. Laitinen T, Polvi A, Rydman P, Vendelin J, Pulkkinen V, Salmikangas P, Characterization of a Common Susceptibility Locus for Asthma-Related Traits. *Science*. 9 avr 2004;304(5668):300-4.
29. item_184_Asthme-2017_04-d.pdf [Internet]. [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2017/04/item_184_Asthme-2017_04-d.pdf.
30. Pneumologie - asthme [Internet]. [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.medinfos.com/principales/fichiers/pm-pne-asthme7.shtml>.
31. ASTHME DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE [Internet]. [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module12/Module226_RED/texte.htm.
32. L'asthme [Internet]. [cité 27 juill 2020]. <https://www.caducee.net/DossierSpecialises/pneumologie/asthme.asp>.
33. Asthme et tabac - Arrêter de fumer - Stop-tabac.ch [Internet]. [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.stop-tabac.ch/fr/risques-et-maladies/les-effets-du-tabagisme-sur-la-sante/asthme-et-tabac>.
34. Pneumologie - asthme [Internet]. [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.medinfos.com/principales/fichiers/pm-pne-asthme7.shtml>.
35. Asthme et virus. [Internet]. *Pediatre Online*. 2018 [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.pediatre-online.fr/asthme/asthme-et-virus/>.
36. Afrite A, Allonier C, Com-Ruelle L, Guen NL. L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants. :122. 36. Asthme et surpoids [Internet]. [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/asthme-vivre-maladie/asthme-et-surpoids>.
37. Asthme et surpoids [Internet]. [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/asthme-vivre-maladie/asthme-et-surpoids>.
38. L'asthme d'effort : tout savoir [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2018 [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=asthme-effort>.
39. PFP07.pdf [Internet]. [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: <http://splf.fr/wp-content/uploads/2015/01/PFP07.pdf>.
40. Exploration Fonctionnelle Respiratoire(EFR) - Respir.com - Documentation sur l'EFR [Internet]. [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.respir.com/doc/public/examens-complementaires/exploration-fonctionnelle-respiratoire.asp>.
41. O'Donnell DE, Laveneziana P. Physiology and consequences of lung hyperinflation in COPD. *Eur Respir Rev*. 1 déc 2006;15(100):61-7.

42. O'Donnell D-E. Implications cliniques de la distension thoracique, ou quand la physiopathologie change la prise en charge thérapeutique. *Rev Mal Respir.* déc 2008;25(10):1305-18.
43. Spirométrie. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 31 juill 2020]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Spirom%C3%A9trie&oldid=171813428>.
44. Nunn AJ, Gregg I. New regression equations for predicting peak expiratory flow in adults. *BMJ.* 22 avr 1989;298(6680):1068-70.
45. ASTHME ET EXACERBATIONS DE BPCO Présenté par : - Attouia Stuvermann - ppt video online télécharger [Internet]. [cité 31 juill 2020]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/447452/>.
46. Taytard A. [From diagnosis of asthma to chronic disease]. *Rev Prat.* mars 2001;51(5):483—488.
47. Interprétation [Internet]. [cité 9 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.spirometrie.info/cvf.html>.
48. bpc0.pdf [Internet]. [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: <https://urgences-serveur.fr/IMG/pdf/bpc0.pdf>.
49. Brutsche MH, Downs SH, Schindler C, Gerbase MW, Schwartz J, Frey M, Bronchial hyperresponsiveness and the development of asthma and COPD in asymptomatic individuals: SAPALDIA Cohort Study. *Thorax.* août 2006;61(8):671-7.
50. Netgen. L'hyperréactivité bronchique et son importance pour le clinicien [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 31 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-451/L-hyperreactivite-bronchique-et-son-importance-pour-le-clinicien>.
51. Pauli G, Oster JP, Deviller P, Heiss S, Bessot JC, Susani M, Skin testing with recombinant allergens rBet v 1 and birch profilin, rBet v 2: Diagnostic value for birch pollen and associated allergies. *J Allergy Clin Immunol.* 1 mai 1996;97(5):1100-9.
52. asthme_aigu_grave.pdf [Internet]. [cité 31 juill 2020]. Disponible sur: https://urgences-serveur.fr/IMG/pdf/asthme_aigu_grave.pdf.
53. Agarwal R, Garg M, Aggarwal AN, Saikia B, Gupta D, Chakrabarti A. Serologic allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA-S): Long-term outcomes. *Respir Med.* juill 2012;106(7):942-7.
54. EUREKA SANTE. Asthme. <http://www.eurekasante.fr/maladies/voies-respiratoires/asthme.html>, consulté le 13/10/2013.
55. DOROSZ P, VITAL DURAND D, LE JEUNNE C. Guide pratique des médicaments. Béta-2-stimulants d'action rapide. Maloine. 2011. pp. 1388- 1393.
56. LECHAT P. Pharmacologie, Pneumologie, Chapitre 16. In: Centre Hospitalier Universitaire de la Pitié Salpêtrière. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/pneumo.html>, consulté le 07/11/2014.

57. GROUPE DE MEDECINE ET HYGIENE SUISSE. Formation-b2-agonistes. <http://titan.medhyg.ch/mh/formation/art/19977.html>, consulté le 17/11/2014.
58. TALBERT M. et al. Guide Pharmaco-Clinique. Pneumologie, Le Moniteur des Pharmacies, 2013. pp. 1441-1483.
59. ALLAIN P. Communications intercellulaires - Récepteurs. In: Pharmacorama, connaissance des médicaments. http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Communications_intercellulaires3.php#330499, consulté le 17/11/2014.
60. BCB (Banque Claude Bernard). Les agonistes bêta-2-adrénergiques. <https://www.bcbdexther.fr/>, consulté le 17/11/2014.
61. SIBILIA J. Les corticoïdes: mécanisme d'action. La lettre du rhumatologue. 2003, 289, pp. 23-31.
62. BOULET L-P. L'asthme, notions de base, éducation, intervention. Les presses de l'Université Laval, 1997. pp. 58-65.
63. ALLAIN P. Antagonistes des récepteurs des leucotriènes. In: Pharmacorama - Connaissance des médicaments. <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Eicosanoidesa6.php>, consulté le 14/12/2014.
64. TALBERT M. et al. Anti-inflammatoires et antiallergiques utilisés dans l'asthme. Guide Pharmaco-Clinique. Le Moniteur des Pharmacies, 2013, pp. 1467-1483.
65. DOROSZ P, VITAL DURAND D, LE JEUNNE C. Antileucotriènes. Guide pratique des médicaments. Maloine, 2011, p. 1405.
66. DUBUS J-C. Dispositifs d'inhalation, comment choisir ? Médecine thérapeutique, Pédiatrie, septembre-octobre 2008, Vol. 11, 5, pp. 277-280.
67. ALLAIN P. Antihistaminiques H1. In: Pharmacorama - Connaissances des médicaments. <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Histamine3.php>, consulté le 16/02/2015.
68. DOROSZ P, VITAL DURAND D, LE JEUNNE C. Antiasthmatiques divers - Anticorps monoclonal anti-IgE. Guide pratique des médicaments. Maloine, 2011, pp. 1406-1407. consulté le 14/04/2015.
69. HAS (Haute autorité de Santé). Commission de la transparence - Xolair®. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/xolair_-_ct-7237.pdf, consulté le 15/05/2015.
70. LOI n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie. 2004-810 août 13, 2004.
71. Code de la sécurité sociale - Article L161-37. Code de la sécurité sociale.
72. Haute Autorité de santé. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 3 août 2020]. sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Haute_Autorit%C3%A9_de_sant%C3%A9&oldid=172456856.

73. Missions de la HAS [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 3 août 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1002212/fr/missions-de-la-has.
74. Recommandations pour le suivi médical des patients asthmatiques adultes et adolescents [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 3 août 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_272363/fr/recommandations-pour-le-suivi-medical-des-patients-asthmatiques-adultes-et-adolescents.
75. Boulet L-P, Becker A, Bérubé D, Beveridge R, Ernst P, Group on behalf of the CAC. Canadian asthma consensus report, 1999. CMAJ. 30 nov 1999;161(11 suppl 1):S1-5.
76. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Acta Endosc. avr 1998;28(2):151-5.
77. Wikiwix's cache [Internet]. [cité 3 août 2020]. Disponible sur: <http://archive.wikiwix.com/cache/index2.php?url=http%3A%2F%2Fwww.enseignementsu-p-recherche.gouv.fr%2Fsocsavantes%2Fsplf.htm>.
78. Raheison C, Bourdin A, Bonniaud P, Deslée G, Garcia G, Leroyer C, Updated guidelines (2015) for management and monitoring of adult and adolescent asthmatic patients (from 12 years and older) of the Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) (Full length text). Rev Mal Respir. avr 2016;33(4):279-325.
79. Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, Bacharier LB, Becker A, Brusselle G, GINA 2019: a fundamental change in asthma management: Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. Eur Respir J [Internet]. 1 juin 2019 [cité 3 août 2020];53(6).
80. CNAM1047_CHEVALET_ASTHME_A4-V4.pdf [Internet]. [cité 8 août 2020]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/CNAM1047_CHEVALET_ASTHME_A4-V4.pdf.
81. Tableau Controle de l'asthme, Gina 2014 [Internet]. Disponible sur: https://www.google.com/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fwww.lesouffle.org%2Fwp-content%2Fuploads%2F2015%2F01%2FTest-de-contrôle-de-lasthme.jpg&imgrefurl=https%3A%2F%2Fwww.lesouffle.org%2Fpoumons-sante%2Ftester-votre-souffle%2Ftest-de-contrôle-de-lasthme-chez-lenfant%2Ftest-de-contrôle-de-lasthme-2%2F&tbnid=X9Wk-zyEd6-xBM&vet=12ahUKEwjMr5vL_8r4AhUBdRoKHTHvDIYQMygBegUIARC8AQ..i&docid=5eLsu31b9aCAoM&w=873&h=490&q=evaluation%20contrôle%20asthme%20gina&client=firefox-b-d&ved=2ahUKEwjMr5vL_8r4AhUBdRoKHTHvDIYQMygBegUIARC8AQ
82. Tableau Test de contrôle de l'Asthme, Laboratoire GSK, 2022 [Internet]. Disponible sur: https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/fr_FR/AiresThrapeutiques/Asthme%20s%C3%A9v%C3%A8re/TCA_adulte.pdf
83. Questionnaire Evaluation du contrôle de l'asthme, AstraZeneca 2022 [Internet]. Disponible sur: https://www.asthmesevere.org/content/dam/open-digital/asthmesevere/fr/pdfs/questionnaire_acq.pdf

84. CRITIKAL Study: Protocol. Version 5.4 Page 1 Study Protocol: CRITIKAL Study STUDY SPONSOR: Mundipharma Research Limited RESEARCH ORGANISATION: Research in Real-Life, 5a Coles Lane, Oakington, Cambridge, CB24 3BA [Internet]. Disponible sur: <https://www.encepp.eu/encepp/openAttachment/fullProtocol/10058;jsessionid=Dj1ekuuVTLkBnT-x6AxxNrTX8SYcrxSx9a6HAgglFAqnfstKBwkV!1388761727>
85. Photo Peakflow [Internet]. Disponible sur: <http://www.medi-huy.be/fr/catalog-16/bien-etre/peakflow>
86. Relais d'éducation pour enfants asthmatiques de Dunkerque. Programme école de l'asthme. 2018.
87. Relais d'éducation pour enfants asthmatiques de Dunkerque. Traitement crise asthme et gêne respiratoire. 2018.
88. Laboratoire GSK. Guide pour vivre avec l'asthme [Internet]. Disponible sur: https://www.info.gsk.com/content/dam/global/hcpportal/fr_BE/mop/asthme/pdf/brochure-asthme.pdf
89. les laboratoires GSK. Illustration ludique [Internet]. Disponible sur: <https://www.info.gsk.com/fr-be/pathologie/respiratoire/asthme/#r3>
90. Astrazeneca. Flyer asthme. 2020.
91. European pharmacopoeia. Préparation pour inhalation. In: 10.8. 2021. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/10-8/content/10-8/0671F.htm>
92. Lieu de dépôt des particules en fonction de leur taille Kobrich R, Rudolf G et Stahlhofen W, A mathematical model of mass deposition in man, Annals of occupational hygiene, 1994, 38 (Suppl 1) p15-23.
93. Troche S. Approche de l'étude du mécanisme de désagrégation des particules de poudre sèche à inhaler. 1991.
94. Influence des propriétés physicochimiques du principe actif et du transporteur sur la performance aérodynamique des mélanges de poudre pour inhalation, LE VAN NHA PHUONG, 2011.
95. Hinds, W.C. (1999). Aerosol Technology: Properties. Behavior, and Measurement of airborne Particles.
96. European pharmacopoeia. Préparation pharmaceutique préréglée. In: 10.8. 2019. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/10-8/content/10-8/0523F.htm>
97. Mundy L, Mageswari Sellvaraj U, Victoria N, Jotsingani N. What is a pMDI [Internet]. Disponible sur: <http://asthmanagement.weebly.com/pmdi.html>
98. Les préparations pour inhalation [Internet]. Disponible sur: http://staff.univ-batna2.dz/sites/default/files/hamici_abderrezak/files/les_preparations_pour_inhalation.pdf
99. T. Noakes. Medical aerosol propellants. Journal of Fluorine Chemistry. 2002, 118: 35-45.

100. M.B. Dolovivich, R. Dhand. Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. *Lancet*. 2011, 377: 1032-1045.
101. I.D. Peyron, I.L. Britto, L.B. Benissan, B.Z. Tardieu. Development and performance of a new hydrofluoroalkane (HFA 134a)-based metered dose inhaler (MDI) of salmeterol. *Respiratory Medicine*. 2005, 99: S20-S30.
102. Fabrication de préparations pressurisées en aerosol a inhaler [Internet]. Disponible sur: https://www.afmps.be/sites/default/files/content/INSP/annexe_10-fr_def.pdf
103. Burt et al. Dual filling United States, Patent Number: 5,345,980. Sep. 13, 1994.
104. Instruction d'utilisation du médicament [Internet]. Disponible sur: <https://manualzz.com/doc/5141564/comment-utiliser-un-inhalateur-doseur-correctement---fiche>
105. LACROIX D., BONTEMPS F. Le matériel de l'asthmatique. *Le moniteur des Pharmacies*, n°2978, Cahier II, 2013, 16 p.
106. CHEO (Centre Hospitalier pour les enfants de l'est de l'Ontario). L'asthme, les dispositifs pour l'asthme chez <http://www.cheo.on.ca/fr/asthmadevicefr>.
107. ADMIT (Aerosol Drug Management Improvement Team). Les dispositifs d'inhalation dans le traitement de l'asthme. In: *Santé-Médecine*. [Internet]. Disponible sur: <http://sante-medecine.journaldesfemmes.com/faq/3634-les-dispositifs-d-inhalation-dans-le-traitement-de-l-asthme#sources>
108. Symbicort rapihaler [Internet]. Disponible sur: <https://healthylivinglinks.com/symbicort-product-differences-explained/>
109. LABORATOIRES GLAXOSMITHKLINE. Dossier santé - L'asthme. Février 2012.
110. INAMI (Institut National d'Assurance Maladie L'usage adéquat des médicaments dans l'asthme - Réunion de consensus [Internet]. Disponible sur: <http://www.inami.fgov.be/drug/fr/statistics-scientific-information/consensus/2001-03-27/pdf/lv.pdf>
111. Les différentes gammes de chambre d'inhalation [Internet]. Disponible sur: <https://www.trudellmed.com/fr/pour-les-deux>
112. Babyhaler. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/babyhaler-masque-no2-24405.html>
113. Stein S, Myrdal P, Sheth P. *Advances in Metered Dose Inhaler Technology: Hardware Development*. 2013;
114. Notice patient QVAR AUTOHALER 100µg/dose, Base de données publique des médicaments, ANSM - Mis à jour le : 19/05/2021 [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67089369&typedoc=N>
115. Notice patient ECOBEC 250µg/dose, Base de données publique des médicaments, ANSM - Mis à jour le : 28/09/2020 [Internet]. Disponible sur:

<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66594817&typedoc=N>

116. Système Easi-Breathe [Internet]. Disponible sur:
<https://www.mkuh.nhs.uk/patient-information-leaflet/how-to-use-easi-breathe>
117. Martin, G., Marriott, C., Pritchard, J., 2000. The influence of carrier morphology on drug delivery by dry powder inhalers 93–106.
118. Jaffari, S., Forbes, B., Collins, E., 2013. Rapid characterisation of the inherent dispersibility of respirable powders using dry dispersion laser diffraction 124–131.
119. Nha, V., 2011. Influence des propriétés physicochimiques du principe actif et du transporteur sur la performance aerodynamique des melanges de poudre pour inhalation. Human health and pathology. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2011. French.
120. Jeannin, C., Mangeot, A., Verain, A. & Association française des enseignants de pharmacie galénique Génie pharmaceutique. (Technique et documentation: Paris, 1982).
121. Levacher, E. [Phi] 41, pharmacotechnie industrielle. (IMT é d. ;;GREPIC: Tours (38-40 Av. Marcel-Dassault 97206) ;[Orléans](6 ruePierre-et-MarieCurie 45926Cedex9),2006).
122. Rhodes, M. Introduction to particle technology. (Wiley: Chichester England ;; Hoboken NJ, 2008).
123. Dodds, J. (1942-), Groupe français de génie des procédés & Colloque sur les procédés de broyage (1996 ; Toulouse, F. Procédés de broyage : (G.F.G.P.: Nancy [Meurthe et Moselle], 1996).
124. George Saravacos, Athanasios E. Kostaropoulos. Handbook of Food Processing Equipment; Second Edition. Food Engineering Series. Washington State University, USA. : Series Editor Gustavo V. Barbosa-Canovas.
125. Alain Chamayou, Jacques Fages. Broyage dans les industries agroalimentaires. Jean Pierre Melcion Jean-Luc Ilari. Technologie des pulvérulents dans les IAA, Lavoisier, pp.375-406, 2003, Sciences Techniques Agroalimentaires, 978-2743006211.
126. Broyeur à jet d'air en spirale [Internet]. Disponible sur:
<https://www.hosokawamicron.fr/technologies/broyeurs-et-selecteurs/broyeurs-a-jets-d-air/broyeur-a-jet-d-air-en-spirale.html>
127. Rakotomalala N. Conception et réalisation d'un broyeur à marteaux. 2021.
128. Le Hir, A. Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments. (Masson: Paris, 2001).
129. Çelik, M. & Weden, S.C. Spray Drying and Pharmaceutical Applications. Handbook of pharmaceutical granulation technology (2010).
130. Schéma du système spray drying [Internet]. Disponible sur:
<https://www.freund-vector.com/technology/spray-drying/>

131. Maa, Y.F., Nguyen, P.A., Sweeney, T., Shire, S.J. & Hsu, C.C. Protein inhalation powders: spray drying vs spray freeze drying. *Pharm. Res* 16, 249-254 (1999).
132. Dhumal, R.S., Biradar, S.V., Paradkar, A.R. & York, P. Particle engineering using sonocrystallization: Salbutamol sulphate for pulmonary delivery. *International Journal of Pharmaceutics* 368, 129-137 (2009).
133. Nalajala, V.S. & Moholkar, V.S. Investigations in the physical mechanism of sonocrystallization. *Ultrasonics Sonochemistry* 18, 345-355 (2011).
134. Photo turbula [Internet]. Disponible sur: https://www.wab-group.com/fileadmin/user_upload/WAB_3D_SHAKER_MIXER_TURBULA_de_en_fr.pdf
135. Mélangeur Diosna [Internet]. Disponible sur: <https://www.directindustry.fr/prod/diosna-dierks-soehne-gmbh/product-95201-1324027.html>
136. Juvin PY. Développement d'un aérosol de poudre sèche. faculté de pharmacie de Nantes; 2008.
137. RXLIST THE INTERNET DRUG INDEX. Foradil Aerolizer®, patient information, medication [Internet]. Disponible sur: <http://www.rxlist.com/foradil-drug/medication-guide.htm>
138. Schéma Handihaler [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60363967&typedoc=N>
139. Spécialité système Breezhaler [Internet]. Disponible sur: <https://www.healthnavigator.org.nz/medicines/i/inhaler-devices/?tab=10765>
140. Schéma système Breezhaler [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65100781&typedoc=N>
141. DEPARTEMENT INFORMATION ET ACCUEIL MEDICAL DES LABORATOIRES GSK. Instructions d'utilisation du dispositif Diskus®.
142. Photo Symbicort [Internet]. Disponible sur: <https://omsi.in/shop/symbicort-turbuhaler-60-per-strip/>
143. Schéma Turbuhaler [Internet]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Primary-functional-design-elements-of-a-dry-powder-inhaler_fig2_7471346
144. Photo Novohaler [Internet]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0954611104000538?token=0991FC8076D636852FCB5FA9F91C2CC3D0F32B415CC9BFE77CC23EF4B564B4B5F9CAFE45F1B3B1E97F455342213E33E6&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220401020011>
145. LABORATOIRES MEDA PHARMA. Notice d'utilisation - Asmelor Novolizer® 12 microgrammes/dose.

146. Photo gibiter [Internet]. Disponible sur: <https://free3d.com/fr/3d-model/easyhaler-7194.html>
147. photo easyhaler [Internet]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Cross-sectional-diagram-of-the-Easyhaler-When-the-patient-inhales-air-enters-the_fig1_344348492
148. Photo clickhaler [Internet]. Disponible sur: <https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692%2816%2937724-8/fulltext>
149. Thibert R, Parry-Billings M, Shott M. Clickhaler® dry powder inhaler: focussed in vitro proof of principle evaluation of a new chemical entity for asthma. 2002.
150. Dombret MC, Neukirch-Stoop C. Furoate de mométasone administré par Twisthaler™, un nouveau corticoïde inhalé. 2004.
151. BONTEMPS F. L'asthme, pathologie et traitements. Le Moniteur des Pharmacies. 2014, n°3029, cahier II, 31p.
152. ADMIT (Aerosol Drug Management Improvement Team). Inhalation systems - Features of available device <http://www.admit-online.info/fr/>.
153. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament). Résumé des caractéristiques du produit - Asmanex Twisthaler® 400 microgrammes/dose. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0206728.htm>.
154. Schéma Nexthaler [Internet]. Disponible sur: https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/177888/1/NEXThaler,%20an%20innovative%20dry%20powder_Corradi.pdf
155. LABORATOIRES CHIESI. Chiesi Respiratory - Nexthaler®. <http://www.nexthaler.be/fr>.
156. LABORATOIRES CHIESI. Notice d'utilisation - Innovair Nexthaler®. http://www.chiesi.fr/Resources/Medicaments/innovair-nexthaler/Notice_%20Innovair%20NEXThaler_2014.pdf.
157. Photo système Ellipta [Internet]. Disponible sur: <https://www.rqesr.ca/fra/ellipta.asp>
158. Schéma système Ellipta [Internet]. Disponible sur: <https://www.anorohcp.com/about-anoro/dosing-and-delivery/>
159. Photo système Spiromax [Internet]. Disponible sur: <https://www.healthnavigator.org.nz/medicines/d/duoresp-spiromax/>
160. schéma système Spiromax [Internet]. Disponible sur: <https://eipg.eu/wp-content/uploads/2014/10/seminar-epsa-autumn-2014.pdf>
161. MEDICAL DESIGN EXCELLENCE ADWARDS. DuoResp Spiromax®, manufactured and submitted by Teva Pharmaceuticals Europe <http://mdeawards.mddionline.com/2015-winners>.
162. HAS (Haute Autorité de Santé). Commission de la Transparence - Avis du 4 mars 2015 - DuoResp Spiromax®. <http://www.has->

sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14032_DUORESP_SPIROMAX_PIS_INS_Avis2_CT14032.pdf.

163. Mode d'emploi Respimat [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=N&specid=62828920>
164. LABORATOIRES ARROW GENERIQUES. La nébulisation en pratique. <http://www.arrow-generiques.com/spec/LA-NEBULISATION-EN-PRATIQUE.html>.
165. DAUTZENBERG B. Bonnes pratiques de l'aérosolthérapie par nébulisation. Elsevier Masson, Revue des maladies respiratoires, Juin 2007, Vol. 24, 6, pp. 751-757.
166. BONNAUD G. L'aérosolthérapie. In: Polyclinique de Courlancy. http://pneumocourlancy.fr/page_aerosoltherapie.html.
167. DELEPOULLE A-S. Aérosolthérapie et bonnes pratiques de nébulisation selon les dernières recommandations françaises établies sous l'égide du Groupe d'Aérosolthérapie et du groupe de la Société de Pneumologie de Langue Française. <http://www.pharmaciedelepouille.com/aerosoltherapie.html>.
168. Photo nébuliseur pneumatique [Internet]. Disponible sur: <https://www.mediflux.fr/43-nebuliseurs>
169. Schéma nébuliseur pneumatique [Internet]. Disponible sur: <https://www.philips.fr/c-e/hs/asthme/nebuliseur.html>
170. Photo nébuliseur ultrasonique [Internet]. Disponible sur: https://www.distrimed.com/product_info.php?products_id=8974
171. Schéma nébuliseur ultrasonique [Internet]. Disponible sur: <https://www.philips.fr/c-e/hs/asthme/nebuliseur.html>
172. Photo nébuliseur à tamis [Internet]. Disponible sur: <http://www.skreanimation.fr/wp-content/uploads/2015/12/Optimiser-lan%C3%A9bulisation-MICHOTTE.pdf>
173. Schéma nébuliseur à membrane [Internet]. Disponible sur: <https://www.philips.fr/c-e/hs/asthme/nebuliseur.html>
174. Pharmacocinétique d'un médicament par voie orale [Internet]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/38-parametres-pharmacocinetiques/78-biodisponibilite>
175. Polymorphisme [Internet]. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/cellules-et-molecules/molecules/des-structures-cristallines-dans-les-organismes>
176. Savjani K, Gajjar A, Savjani J. Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. 2012.
177. Thibert R, Mach H, Meisner DR, Vadas EB. Characterization of the self-association properties of a leukotriene D4 receptor antagonist, MK-0476. *Int J Pharm.* 1996;134:59–70.

193. EMA (Agence européenne des médicaments). Résumé des caractéristiques du produit - Relvar Ellipta®.
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002673/WC500157633.pdf.
194. EMA (Agence européenne des médicaments). Résumé des caractéristiques du produit - DuoResp Spiromax®.
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140428128314/anx_128314_fr.pdf.

Nom : LAGON
Prénom : Chloé

Titre de la thèse : La galénique des médicaments dans la prise en charge de l'asthme

Mots-clés :

Asthme, éducation thérapeutique, inhalateurs, comprimé, anticorps monoclonaux, galénique

Résumé :

L'asthme est l'une des maladies chroniques les plus anciennes connues. Cependant, l'asthme reste encore une problématique de nos jours autant par son aspect économique que par ses origines multifactorielles.

Pour soigner les patients, au cours des années, de nombreuses recherches ont été réalisées afin de trouver le traitement idéal. Ainsi, le marché du médicament pour le traitement contre l'asthme se trouve pourvu de multiples spécialités différentes autant par leurs indications, leurs administrations ou encore par leurs formes galéniques divers et variées allant de la forme orale solide ou inhalation à la forme injectable.

Comment expliquer qu'une maladie connue de longue date possédant une liste importante de traitement soit toujours aussi mal maîtrisée ? Ces dernières années, une autre approche de la maladie se développe par l'éducation thérapeutique du patient. Par cette démarche, le patient devient acteur, les professionnels de santé accompagnent le patient dans la prise en charge de la maladie permettant une meilleure compréhension et un meilleur suivi.

Membres du jury :

Président : (Siepmann, Juergen, PO Faculté de pharmacie de Lille)

Assesseur(s) : (Siepmann, Florence, PO Faculté de pharmacie de Lille)

Membre extérieur : (Watel Corentin, Pharmacien Assistant, pharmacie Ternaux)