

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 1994

THESE N°22

**LES CORTICOIDES INHALES
DANS LE TRAITEMENT DE L'ASTHME**



THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 6 Juin 1994

par

Séverine CATUSSE

née le 22 Avril 1969 à Chatenay-Malabry

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. J. BUXERAUD, *Professeur*
M. B. EICHLER, *Docteur en Médecine*
M. F. COMBY, *Maître de Conférence*
Mme C. BORDAS C, *Docteur en Pharmacie*

Président
Juge
Juge
Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE LIMOGES

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur RABY

ASSESEURS : Monsieur le Professeur GHESTEM
Monsieur DREYFUSS, Maître de conférences

PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BENEYTOU Jean-Louis	Biochimie
BERNARD Michel	Physique, Biophysique
BOSGIRAUD Claudine	Microbiologie
BROSSARD Claude	Pharmacotechnie
BUXERAUD Jacques	Chimie organique, Chimie thérapeutique
CHULIA Albert	Pharmacognosie
CHULIA Dominique	Pharmacotechnie
DELAGE Christiane	Chimie générale et minérale
GHESTEM Axel	Botanique, Cryptogamie
GUICHARD Claude	Toxicologie
HABRIOUX Gérard	Biochimie
LEFORT DES YLOUSES Daniel	Pharmacie galénique
NICOLAS Albert	Bactériologie, Virologie, Parasitologie
OUDART Nicole	Pharmacodynamie
PENICAUT Bernard	Chimie analytique, Bromatologie
RABY Claude	Pharmacie chimique, Chimie organique

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS :
POMMARET Maryse

A mon fiancé Pierre,

Aucun mot ne saurait exprimer tout l'amour que je te porte.
Ce travail t'appartient aussi pour ton réconfort de tous les instants,
ta patience, ta sérénité et ta tendresse.

A mes parents

En reconnaissance du soutien affectueux qu'ils m'ont apportée tout
au long de mes études.

A ma soeur Anne-Laure

A mon frère Bertrand

A mes Grands-Parents

A mes amis

Je tiens à remercier ici :

- _ M. le professeur Jacques BUXERAUD qui me fait l'honneur de présider ma thèse.

- _ M. le docteur Bernard EICHLER qui a réservé un accueil bienveillant à mon travail.

- _ Les laboratoires ASTRA, BOEHRINGER, CASSENNE, et GLAXO, pour l'assistance efficace qu'ils m'ont procurée lors de mes recherches bibliographiques.

PLAN

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : RAPPELS SUR L'ASTHME

1. Définitions
2. Etiologies
 - 2.1. Facteurs prédisposants
 - 2.2. Facteurs favorisants
 - 2.2.1. Facteurs immuno-allergiques
 - 2.2.2. Facteurs non immuno-allergiques
3. Formes cliniques classiques
 - 3.1. Formes aiguës
 - 3.2. Formes chroniques
4. Physiopathologie
 - 4.1. L'hyperréactivité bronchique (HRB)
 - 4.1.1. Anomalies du muscle lisse bronchique
 - 4.1.2. Anomalies de la muqueuse bronchique
 - 4.1.2.1. Lésions épithéliales
 - 4.1.2.2. Anomalies de la sécrétion bronchique
 - 4.1.3. Anomalies du système nerveux autonome (SNA)
 - 4.1.3.1. Le système parasympathique
 - 4.1.3.2. Le système sympathique
 - 4.1.3.3. Le système non adrénergique non cholinergique
(NANC)

- 4.2. Les phénomènes inflammatoires
 - 4.2.1. La réaction immédiate
 - 4.2.2. La réaction retardée
 - 4.2.3. Cellules et médiateurs impliqués dans l'inflammation
 - 4.2.3.1. Les cellules
 - 4.2.3.2. Les médiateurs

DEUXIEME PARTIE : LES CORTICOIDES ORAUX : **GENERALITES**

- 1. Mode d'action dans l'asthme
 - 1.1. Action anti-inflammatoire
 - 1.2. Action sur les récepteurs adrénergiques
 - 1.3. Effet immuno-suppresseur
 - 1.4. Action sur la sécrétion de mucus bronchique
 - 1.5. Action sur l'hyperréactivité bronchique (HRB)
- 2. Effets secondaires

TROISIEME PARTIE : LES CORTICOIDES INHALES

- 1. Les molécules actuelles
 - 1.1. La béclométhasone (BECOTIDE 250*)
 - 1.2. Le flunisolide (BRONILIDE 250*)
 - 1.3. Le budésonide (PULMICORT*)
- 2. Mode d'action dans l'asthme
- 3. Effets indésirables
 - 3.1. Effets systémiques
 - 3.2 . Effets locaux

- 3.3. Sevrage de la corticothérapie orale
- 3.4. Précautions et contre-indications
- 4. Mode d'administration
 - 4.1. Les nébuliseurs
 - 4.2. Les aérosols-doseur
 - 4.2.1. Composition et particularités
 - 4.2.2. Les chambres d'inhalation
 - 4.2.3. Limites des aérosols-doseurs
 - 4.3. Les poudres sèches : le TURBUHALER *
- 5. Place des corticoïdes inhalés dans le traitement de l'asthme
 - 5.1. Le traitement de fond
 - 5.2. L'observance

QUATRIEME PARTIE : CAS PRATIQUES

CINQUIEME PARTIE : DISCUSSION

CONCLUSION

INTRODUCTION

L'asthme touche environ 5 à 6% de la population française (soit 2,5 millions d'asthmatiques) et, 30% des asthmatiques ont moins de 25 ans (19).

Ainsi, d'apparition souvent précoce, son évolution peut être favorable, ou tendre vers une aggravation parfois insidieuse.

Elle entraîne un nombre élevé d'hospitalisation et de décès (2000 à 2500 décès par an), et il semble que sa prévalence, sa sévérité et sa mortalité aient augmenté au cours des dernières années (7).

L'asthme est une "maladie chronique de toute une vie", qui doit être considérée au même titre que le diabète. Elle nécessite donc une prise en charge rigoureuse.

Le traitement idéal, en dehors des crises, très redoutées des patients, doit maintenir une fonction respiratoire aussi proche que possible de la normale, prévenir la réapparition des crises, dont l'aggravation majeure conduit à l' "asthme aigu grave" souvent mortel, et enfin être très bien supporté du patient à long terme.

Les corticoïdes inhalés, derniers nés de l'arsenal thérapeutique de l'asthmatique, répondent-ils à tous nos espoirs?

Leur apparition est consécutive à une meilleure connaissance étiophysio-pathologique de l'asthme et, aux effets néfastes engendrés par leurs prédécesseurs, longtemps administrés par voie générale.

Mais un certain nombre de décès pourrait être actuellement évitable grâce aux corticoïdes inhalés. Cette constatation suscite des interrogations sur le degré d'efficacité, la qualité de la prise en charge et le mode d'utilisation des formes inhalées.

Ainsi, les conclusions, qui seront tirées à l'issue de ce travail, s'appuient sur des données parfois incomplètes et faisant encore l'objet de découvertes récentes.

Toutefois, elles permettent de voir que les corticoïdes inhalés ont un bel avenir dans le traitement de l'asthme.

PREMIERE PARTIE :
RAPPELS SUR L'ASTHME

1. DEFINITIONS

De nombreux auteurs ont essayé de donner une définition très précise de l'asthme, rendant à la fois compte de tous ses aspects cliniques et des limites qui évitent de l'assimiler à toutes les bronchopneumopathies chroniques obstructives (39).

Mais des modifications sont sans cesse apportées, parallèlement à la progression des connaissances physiopathologiques.

_ Selon l'AMERICAN THORACIC SOCIETY (1962), l'asthme est caractérisé par une hyperréactivité de la trachée et des bronches à différents stimuli.

Celle-ci se manifeste par un rétrécissement généralisé des voies aériennes, dont la sévérité se modifie spontanément, ou après traitement (24).

_ L'Office Régional pour l'Europe de l'OMS (1974-1975) décrit l'asthme comme :

"des crises de dyspnée déclenchées par différents agents ou par l'exercice, accompagnées de signes cliniques d'obstruction, totalement ou partiellement réversible entre les crises ...

... l'obstruction bronchique correspond à un accroissement subit des résistances des voies aériennes, lié à des mécanismes immunologiques ou non".

_ CHARPIN donne une conception plus actuelle de cette maladie :

Sur le plan clinique, l'asthme est un syndrome, fait de paroxysmes dyspnéiques sibilants spontanés à prédominance vespéro-nocturne, caractérisé sur le plan fonctionnel par l'existence d'un syndrome obstructif spontanément variable et par une hyperréactivité toute particulière des bronches lorsqu'elles sont soumises à des irritants divers et, en particulier, aux médiateurs cholinergiques.

2. ETIOLOGIES

La complexité du syndrome asthmatique est d'une part liée à la complexité de ses étiologies. On peut dire d'une façon générale, que l'asthme procède de la conjonction de deux types de facteurs (39) : des facteurs prédisposants et des facteurs favorisants.

2.1. Les facteurs prédisposants

Longtemps soupçonnés, puis confirmés par des études épidémiologiques, ces facteurs font appel aux lois génétiques. Ainsi, on retrouve un asthme parental chez la moitié des enfants asthmatiques. L'asthme de l'enfant est plus fréquent chez le garçon que chez la fille (19). De même, on a constaté que la concordance des maladies allergiques était plus grande chez les jumeaux homozygotes que chez les hétérozygotes.

Les acariens :

Ils sont très souvent impliqués dans l'asthme, mais absents au-delà de 1500 à 2000 mètres d'altitude.

C'est en automne et au mois de mai qu'ils sont les plus abondants.

On les rencontre dans la poussière de maison, dans les plumes des couettes et des oreillers, dans les moquettes ...

Les moisissures et les levures :

Elles sont inapparentes et très abondantes dans l'atmosphère. Cependant, leur allergénicité est difficile à déterminer et, elle concernerait seulement une douzaine de moisissures.

Les pollens :

Les plus incriminés sont les pollens anémophiles. Ils ne nécessitent pas de contact direct avec la source pollinique car ils sont transportés par le vent (surtout les pollens de graminées).

L'allergie pollinique (de type immédiat) est le prototype de l'allergie saisonnière puisque les pollens d'une espèce donnée pollinisent à une période déterminée.

Rq : Si le printemps est considéré comme la période pollinique majeure, toute l'année durant, des pollens allergisants sont présents dans l'atmosphère :

avant le printemps : cyprès, thuyas, frênes, platanes, ...
 printemps-été : graminées, orties, plantains, ...
 automne : composées (armoise), chénopodes, ...

Les protéines d'origine animale :

Présentes en quantités importantes dans les phanères d'animaux, elles sont allergisantes, surtout chez le chat, les rongeurs, le cheval et, à degré moindre, chez le chien.

Les venins d'hyménoptères :

Leurs piqûres (abeilles, guêpes, frelons) sont responsables d'accidents graves, parfois mortels, très souvent liés à des réactions allergiques de type immédiat. La symptomatologie est en rapport avec les propriétés toxiques du venin.

Les allergènes professionnels :

Les asthmes professionnels font appel à de nombreux allergènes comme :

l'araignée rouge dans les asthmes agricoles,
 les farines, les pollens, les moisissures, les acariens et les arthropodes dans l'asthme du boulanger,
 la poussière de buis dans l'asthme des étudiants dentaires,

...

Les aliments :

Les aliments et les boissons peuvent être responsables d'asthme par le biais de sensibilisations allergiques, mais aussi de réactions non allergiques de type toxique ou par histamino-libération, non spécifique. Appelés aussi "trophallergènes", ce sont des composés complexes qui comportent des antigènes de nature très variable et des haptènes provenant des aliments, de leurs additifs ou de contaminants (lait de vache, oeuf, poisson, porc, céréales, crustacés, additifs alimentaires, colorants et conservateurs).

Les allergènes médicamenteux :

La pathologie iatrogène ne cesse de s'accroître et l'allergie médicamenteuse occupe une place de choix.

Dans la plupart des cas, les médicaments se comportent comme des haptènes qui, pour être allergisants devraient être :

soit associés à des protéines plasmatiques,

soit fixés sur des cellules telles que les macrophages.

Sont impliqués les antibiotiques (pénicillines, bêta-lactamines et autres), les anesthésiques, les hormones et les produits de contraste radiographiques.

2.2.2. Les facteurs non immuno-allergiques

Les virus :

L'importance des virus dans le déclenchement des crises d'asthme est variable selon l'âge.

Avant l'âge de 2 ans, le virus respiratoire syncytial est le plus souvent en cause (40 à 70 % des cas), devant le virus para-influenzae type III.

Chez l'adulte, le virus de la grippe est le principal responsable.

Les infections à germes banals :

Elles augmentent la quantité d'histamine présente dans les sécrétions bronchiques; les sinusites méritent une attention particulière.

Les facteurs liés à l'environnement :

Les asthmatiques sont très sensibles à tous les aéro-contaminants. Ceux-ci correspondent à tous les éléments étrangers contenus dans l'air et susceptibles d'être inspirés (combustion de matériaux de chauffage, déchets industriels, pollution atmosphérique, fumée de tabac, ...).

Les facteurs météorologiques :

L'influence du climat est indéniable sur l'asthme, mais elle comporte encore des incertitudes.

Les vents violents transportent des pollens et des aéro-contaminants.

Le temps chaud et humide favorise la croissance des moisissures et la libération des spores.

De même les changements brutaux de température semblent néfastes aux asthmatiques.

Le reflux gastro-oesophagien (RGO) :

On a constaté que le RGO était plus fréquent chez l'asthmatique que dans une population normale.

Conséquence d'une modification des régimes de pression trans-diaphragmatique ou des traitements (la théophylline diminue le tonus du sphincter du bas-oesophage et augmente la sécrétion acide de l'estomac), le RGO aggrave l'asthme.

La responsabilité d'un RGO peut être en cause par deux mécanismes :

- un syndrome de Mendelson "a minima" avec passages de produits acido-peptiques et alimentaires dans les bronches, responsables d'une atteinte inflammatoire et infectieuse ou d'un bronchospasme susceptible, chez le jeune enfant, de favoriser une pénétration allergénique donc une sensibilisation ultérieure;

- un réflexe à point de départ bas-oesophagien, et probablement vagal, dont le stimulus pourrait être :

- soit une distention cardiaque brutale,
- soit un reflux acide.

Facteurs psychologiques :

- Rôle du stress :

Le stress aggrave la symptomatologie asthmatique.

- Influences hormonales :

Il est habituel d'invoquer en priorité le rôle des hormones sexuelles.

On peut noter une prépondérance de l'asthme infantile chez le garçon.

A la puberté, un asthme peut apparaître. Si il est déjà existant,

l'asthme peut évoluer spontanément vers une apparente guérison ou au contraire vers une aggravation.

Une recrudescence prémenstruelle de l'asthme est une observation relativement classique.

La grossesse influence l'asthme de façon variable, mais habituellement dans le sens d'une amélioration.

De même, la ménopause peut voir apparaître un asthme tardif ou aggraver des manifestations pré-existantes.

- La thyroïde :

L'hyperthyroïdie aggrave l'asthme.

Certains cas sont au contraire apparus sous hypothyroïdie.

Toutefois, ces phénomènes n'ont pas encore trouvé d'explication.

- L'effort :

La crise d'asthme survenant à l'effort se manifeste par une obstruction bronchique aiguë, déclenchée par l'effort, ou plutôt, apparaissant à l'arrêt de l'effort; son évolution brève est spontanément réversible.

Ses modalités de déclenchement, ainsi que ses mécanismes physiopathologiques posent encore de nombreux problèmes.

Il semble cependant, que le facteur majeur de la broncho-obstruction soit lié au spasme de la musculature lisse bronchique, sous l'effet de phénomènes physiques (air frais et sec du fait de l'hyperventilation accompagnant l'effort et d'une respiration bouche ouverte), mettant en jeu une stimulation parasympathique.

L'oedème et l'hypersécrétion ne semblent pas intervenir.

Rq : Ces facteurs déclenchants peuvent être multiples chez un même sujet rendant très difficile une tentative de traitement par la seule éradication du ou des agents agresseurs.

3. FORMES CLINIQUES CLASSIQUES

On peut séparer les formes cliniques en deux grands groupes selon la sévérité et la répétitivité ou fréquence des symptômes exprimés (19).

3.1. Les formes aiguës

La crise d'asthme :

Encore appelée asthme à dyspnée paroxystique, cette crise est parfois précédée de prodromes (toux spasmodique, prurit, écoulement nasal, ...). Les crises dyspnéiques durent de 30 minutes à plusieurs heures et sont le plus souvent nocturnes (seconde partie de la nuit). La respiration est sifflante, bruyante.

Les crises peuvent survenir isolément ou plusieurs jours de suite. Elles se terminent par l'émission d'une expectoration très collante, visqueuse, qui soulage le malade.

L'asthme aigu grave (ou l'attaque) :

Crises d'asthme très sévères, parfois extrêmement soudaines et brutales, mais le plus souvent consécutives à une aggravation progressivement croissante de l'état respiratoire du malade, sur quelques jours, voire plusieurs semaines.

L'hospitalisation est urgente.

L'état de mal :

Appelé parfois "asthme instable", il se caractérise par la grande variabilité de l'obstruction bronchique, soit au cours d'une même journée, soit sous forme d'une dégradation rapide en quelques jours.

C'est souvent un asthme mortel (le débit de pointe varie de +20%).

L'asthme nocturne :

Il doit être rapproché de l'asthme instable (état de mal), en ce sens qu'il se caractérise par des crises le plus souvent en fin de nuit (4h du matin), avec une diminution importante du débit de pointe.

3.2. Les formes chroniques

L'asthme à dyspnée continue :

Il survient plutôt après l'âge de 50 ans.

Les phénomènes paroxystiques existants, mais souvent atténués, surviennent sur un fond de dyspnée permanente. Ainsi entre les crises, il n'y a jamais de liberté totale des voies aériennes.

Rq: Au stade plus tardif de la maladie où l'obstruction est permanente, il est plus difficile de distinguer selon les critères anatomo-pathologiques l'asthme chronique de la bronchite chronique obstructive (BCO).

4. PHYSIOPATHOLOGIE

Actuellement mieux connue, la physiopathologie présente encore quelques points obscurs concernant les mécanismes intimes impliqués dans cette affection plurifactorielle (8).

Lors d'une crise d'asthme, le patient va avoir des difficultés à expirer suite à une obstruction bronchique.

Il s'ensuit d'une sensation d'étouffement pénible et angoissante, entraînant chez l'asthmatique la crainte d'une nouvelle crise.

L'obstruction bronchique survient sous l'action de trois phénomènes :

- un spasme diffus des muscles lisses,
- un oedème de la muqueuse bronchique,
- une hypersécrétion d'un mucus dense.

Mais lorsque ces anomalies se pérennisent, l'asthme peut évoluer vers une chronicité. Des modifications morphologiques d'origine inflammatoire vont alors s'installer entraînant :

- une hypertrophie du muscle lisse,
- une hyperplasie des glandes muqueuses,
- un épaissement de la membrane basale.

La réaction inflammatoire va évoluer pour son propre compte et favoriser ainsi l'hyperréactivité bronchique (HRB), elle-même facteur de spasme et d'inflammation.

Lors de la crise, des médiateurs chimiques d'origine cellulaire ou plasmatique vont être libérés.

Ceux-ci vont agir :

- soit directement par fixation sur des récepteurs spécifiques au niveau des muscles lisses bronchiques, des vaisseaux et des glandes à mucus ;

- soit indirectement par la stimulation des terminaisons du système nerveux autonome.

La stimulation provoque elle aussi la libération de médiateurs et de neuropeptides pouvant à leur tour majorer le bronchospasme, l'oedème et l'hypersécrétion.

Selon certains auteurs, ces médiateurs activeraient également des cellules inflammatoires responsables de réponses tardives (13).

On peut comprendre ainsi, qu'il est difficile de déterminer une chronologie des différents phénomènes intervenant dans l'asthme du fait de l'importante interaction des uns sur les autres. Cependant, il semble que l'élément physiopathologique fondamental ne soit plus, comme on le pensait précédemment, l'obstruction bronchique, mais bel et bien l'inflammation.

4.1. L'hyperréactivité bronchique (HRB)

L'AMERICAN THORACIC SOCIETY (1962) la définit comme une obstruction bronchique exagérée à différents stimuli.

Cette caractéristique, essentielle chez l'asthmatique, peut être provoquée par des facteurs non spécifiques (froid, irritants, effort, ...), ou par l'exposition à un allergène responsable ; il s'agit alors d'hyperréactivité spécifique.

Les mécanismes mis en jeu impliquent, à des degrés divers, tous les éléments de la paroi bronchique : muscle lisse et muqueuse bronchiques, vaisseaux et terminaisons nerveuses.

Les stimuli peuvent agir directement sur les récepteurs des voies aériennes, ou indirectement par l'intermédiaire du relargage des médiateurs d'origine cellulaire ou nerveuse (19).

4.1.1. Anomalies du muscle lisse bronchique

La pérennisation des lésions inflammatoires entraîne une altération de la contractilité du muscle lisse avec une hypertrophie de la paroi musculaire. Ces modifications contribuent à la réduction du calibre bronchique.

La perte des structures élastiques de la paroi devient prépondérante au stade d'obstruction chronique. Ces lésions directes du tissu élastique apparaissent sous l'action des radicaux libres qui, activent les phagocytes (macrophages, polynucléaires) et provoquent ainsi une libération accrue de protéases par ces cellules (15).

4.1.2. Anomalies de la muqueuse bronchique

4.1.2.1. Lésions épithéliales

Les lésions épithéliales jouent un rôle important dans l'HRB, et apparaissent sous l'action des cellules inflammatoires et des médiateurs cytotoxiques tels que le TNF-alpha.

L'inflammation bronchique va se traduire par un oedème avec une infiltration cellulaire polymorphe (éosinophiles, neutrophiles, lymphocytes) dans la muqueuse et la sous-muqueuse, entraînant un épaissement de la paroi bronchique (15) (19).

La desquamation de l'épithélium entraîne des modifications de la perméabilité épithéliale, et peut mettre à nu les récepteurs irritatifs au niveau des jonctions serrées. Cela va ainsi faciliter l'accès des substances inhalées aux récepteurs sous-épithéliaux (23). De cette façon, ces lésions épithéliales pourraient modifier les réponses réflexes à l'irritation bronchique et aboutir à une concentration accrue de substance provocatrice dans le tissu sous-épithélial.

4.1.2.2. Anomalies de la sécrétion bronchique

Les anomalies de la sécrétion bronchique sont liées à une hypersécrétion et à la transsudation des protéines plasmatiques par les capillaires dilatés. L'expectoration devient alors très visqueuse et repose sur une muqueuse dépourvue de cils vibratils. Cela entraîne une mauvaise clairance qui aggrave l'obstruction bronchique (39).

De plus, les médiateurs et neuromédiateurs, libérés ou générés lors de l'inflammation, stimulent la sécrétion de mucus. Si ces phénomènes sont permanents, une hyperplasie des glandes va s'installer.

4.1.3. Anomalies du système nerveux autonome (SNA)

L'HRB peut être secondaire à un triple dérèglement du système neurovégétatif (8) (39) :

- une hypertonie vagale,
- une hyperréactivité alpha-adrénergique,
- une diminution de la sensibilité bêta-adrénergique.

4.1.3.1. Le système parasympathique

La stimulation vagale peut venir de trois niveaux :

- soit des centres nerveux (SNC),
- soit par le circuit court ganglionnaire,
- soit des récepteurs sensoriels, dont les récepteurs "irritatifs", par voie réflexe.

Les principaux récepteurs sont situés dans le nez, le larynx et les poumons.

On a constaté que le tonus vagal de repos est plus élevé chez l'asthmatique que chez le sujet sain.

La stimulation vagale entraîne une bronchoconstriction, maximale au niveau des petites bronches, par l'intermédiaire des récepteurs situés dans les voies aériennes au-dessous des jonctions serrées séparant les cellules épithéliales. Ces récepteurs, dits "irritatifs", sont sensibles à des stimulations mécaniques, à l'inhalation de poussières, à des contacts chimiques ou à des médiateurs comme l'histamine, qui exacerbent le réflexe vagal bronchoconstricteur.

4.1.3.2. Le système sympathique

Il n'a pas été mis en évidence d'innervation directe du muscle lisse, mais il existe par contre des adrèno-récepteurs sur la cellule musculaire bronchique. La stimulation des nerfs sympathiques extrinsèques aboutit à la libération de noradrénaline.

Il existe deux types de récepteurs adrènergiques : les récepteurs "alpha" et "béta".

Les récepteurs "béta" sont plus nombreux que les "alpha" chez le sujet sain, alors que chez l'asthmatique, les récepteurs "alpha" augmentent en nombre aux dépens des récepteurs "béta".

L'effet des béta-adrènergiques se traduit par une dilatation des voies aériennes, seulement en présence d'un tonus vagal préexistant, tandis que les alpha-adrènergiques joueraient un rôle important dans la sécrétion muqueuse.

Des études ont montré que la bronchoconstriction à l'histamine, à l'exercice et à l'inhalation de certains allergènes, peut être prévenue par l'administration d'alpha-antagonistes.

A côté de cette opposition fonctionnelle entre systèmes nerveux cholinergique et adrènergique, il existe d'après de nombreuses publications, un système nerveux non adrènergique non cholinergique (NANC), médié par des neuropeptides (16). Ces neuromédiateurs semblent jouer un rôle important dans le contrôle du tonus bronchomoteur, la sécrétion de mucus, la perméabilité vasculaire, l'HRB et l'activation des cellules inflammatoires.

4.1.3.3. Le système NANC

Ce système comporte également deux composantes qui sont fonctionnellement opposées.

Système NANC inhibiteur :

Les neuropeptides de la composante bronchodilatatrice semblent être chez l'homme le "vasoactive intestinal polypeptide" (VIP) et le "peptide histidine méthionine" (PHM) (12). Ils coexistent avec l'acétylcholine (Ach) dans les terminaisons efférentes cholinergiques.

L'absence d'innervation sympathique fonctionnelle des muscles lisses bronchiques rend compte de l'importance du système NANC inhibiteur qui, selon BARNES (1986), pourrait représenter le seul système nerveux bronchorelaxant. Et ceci d'autant plus que le VIP et le PHM sont des agents bronchodilatateurs endogènes très puissants. Ils interviennent également dans la régulation du tonus et de la perméabilité vasculaires.

DEVILLIER et Coll. (1988) ont montré que le VIP module le transport mucociliaire, la sécrétion de mucus et l'activation des cellules inflammatoires.

Cependant, OLLERENSHAW et Coll. (1989) ont pu constater que, ces fibres nerveuses, libérant du VIP dans les poumons du sujet sain, sont absentes des poumons de l'asthmatique ; ce qui pourrait en partie expliquer l'HRB et l'obstruction bronchique.

Mais, il est encore impossible de savoir si cette anomalie est à l'origine ou la conséquence de la pathologie pulmonaire

- Système NANC excitateur :

Ce système fait appel à trois neuropeptides qui sont localisés au niveau des terminaisons sensibles des fibres C :

- la substance P (SP),
- la neurokinine A (NKA),
- le calcitonin gene related peptide (CGRP).

La substance P et la neurokinine A sont désignées sous le terme de "tachykinine" ou "neurokinine".

Ces neuropeptides siègent dans les terminaisons nerveuses des fibres afférentes et amyéliniques, situées à proximité des muscles lisses bronchiques, dans l'adventice des vaisseaux et jusque dans les desmosomes de l'épithélium bronchique.

Les neuromédiateurs vont être libérés à partir des terminaisons stimulées, mais aussi à partir des fibres collatérales par un réflexe court, dit "réflexe d'axone", avec conduction antidromique amplifiant localement la réaction initiale (12) (Fig 1).

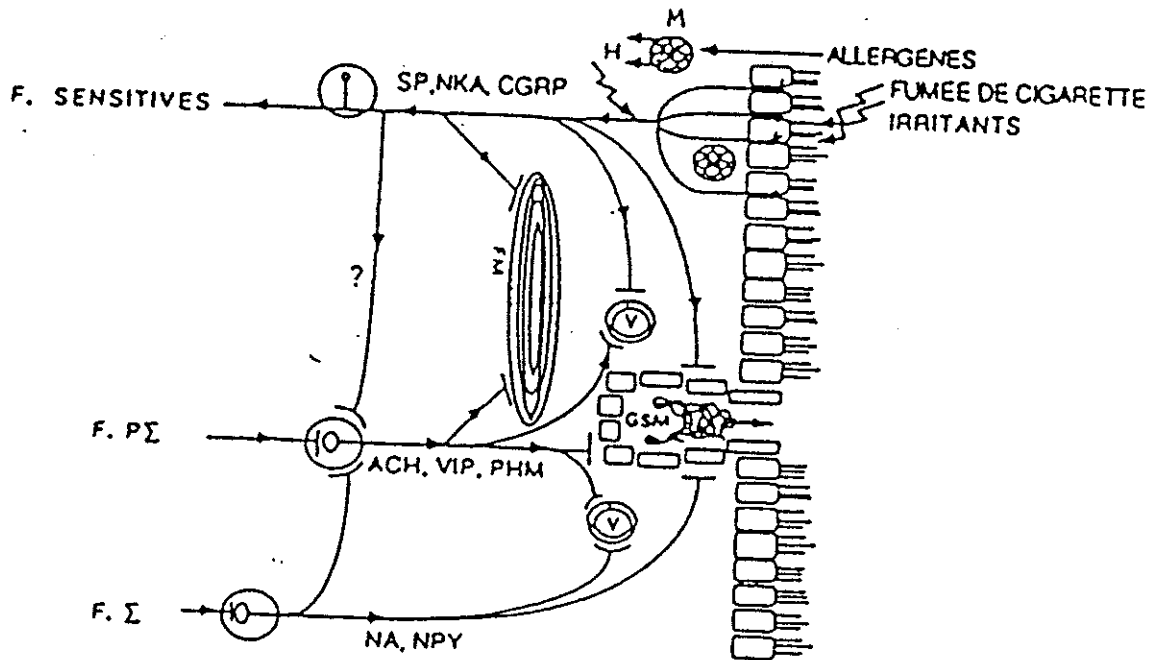


Fig.1

- Illustration de la mise en jeu d'un réflexe d'axone avec conduction antidromique au niveau des fibres sensibles stimulées par l'histamine(H) libérée par les mastocytes(M) en présence de l'allergène ou par stimulation directe par des irritants, de la fumée de cigarette, ...

Ce réflexe d'axone aboutit à la libération de la substance P, de la neurokinine A et du calcitonin gene related peptide.

(d'après DEVILLIER et coll. 1991)

Ces neuropeptides vont ainsi pouvoir exercer de puissants effets au niveau bronchopulmonaire (13) :

- contraction des muscles lisses,
- vasodilatation et accroissement de la perméabilité vasculaire,
- augmentation de la sécrétion de mucus,
- rôle immunomodulateur, et peut-être activation de cellules inflammatoires.

Le seul mécanisme connu, capable d'inactiver ces neuropeptides une fois libérés par les terminaisons nerveuses, fait appel aux peptidases (EPN : endopeptidase neutre ou encore enképhalinase). Ces enzymes agiraient par clivage des neuropeptides. Mais cet aspect de la régulation des effets de ces neuromédiateurs fait actuellement l'objet de recherches importantes.

Il y aurait également une possible inhibition de leur libération par la stimulation des récepteurs H_3 à l'histamine.

La multiplicité des effets exercés par les neuropeptides, contenus dans les fibres sensibles, et la complexité des interactions entre le SNA et les médiateurs de la réaction inflammatoire, rendent difficile la séparation entre la composante neurogène et la composante inflammatoire. En fonction des causes déclenchantes et de l'évolution de la maladie, le rôle joué par l'une ou par l'autre des composantes, dans l'expression de la maladie asthmatique, doit probablement varier.

4.2. Les phénomènes inflammatoires

Les mécanismes de l'inflammation bronchique, semblables à ceux observés dans d'autres pathologies inflammatoires, impliquent plus spécifiquement les polynucléaires éosinophiles dans l'asthme.

Les phénomènes de régulation et d'activation cellulaire ne sont pas encore parfaitement connus. Cependant, une meilleure approche des médiateurs chimiques nous a permis de distinguer les effets immédiats, responsables de la crise d'asthme (bronchospasme), et les effets retards, qui consistent à recruter par chimiotactisme de nouvelles cellules, afin de pérenniser la réaction inflammatoire.

Ces effets retards sont responsables de la persistance entre les crises de :

- l'oedème de la muqueuse,
- l'hypersécrétion bronchique,
- l'augmentation de la réactivité bronchique.

4.2.1. La réaction immédiate

Le point de départ de la cascade d'évènements immunologiques et biologiques, impliqués dans l'asthme, reste principalement l'hypersensibilité immédiate (réaction de type I selon la classification de GELL et COOMBS).

_ La pénétration d'un allergène dans l'organisme entraîne une stimulation lymphocytaire et la sécrétion d'immunoglobulines E (IgE) spécifiques qui, se fixent sur les mastocytes (cellules tissulaires) et les basophiles (cellules du sang circulant). C'est une étape de sensibilisation.

_ Lors de la réintroduction de l'allergène, celui-ci va être capté par les IgE pontées sur les cellules effectrices (mastocytes et basophiles) (8). La réaction allergène Ag-IgE entraîne une dégranulation explosive des mastocytes et basophiles et la libération de nombreux médiateurs (médiateurs laires). Il en résulte un bronchospasme immédiat et un oedème muqueux, tous deux contribuant à l'obstruction bronchique.

_ Toutefois, les mastocytes peuvent libérer des médiateurs sous l'influence de facteurs non immunologiques.

Ainsi, dans l'asthme non allergique, les IgE ne sont pas impliquées. A la suite d'une stimulation non spécifique, survient un bronchospasme, rapidement suivi de phénomènes inflammatoires mettant en jeu les mêmes éléments cellulaires (en particulier les mastocytes) et les mêmes médiateurs.

_ D'autres cellules, telles que les macrophages alvéolaires, les plaquettes et les polynucléaires, peuvent contribuer à la libération des médiateurs laires (médiateurs préformés).

4.2.2. La réaction retardée

La phase tardive de l'inflammation survient après libération des médiateurs primaires.

Elle est liée à l'activation cellulaire (lymphocytes, éosinophiles) et à la libération des médiateurs néoformés (médiateurs IIaires), dont la synthèse est initiée par les médiateurs préformés.

La liaison de l'Ag à l'IgE, fixé sur le récepteur membranaire du mastocyte, active la phospholipase A₂. Cette enzyme va agir sur les phospholipides membranaires et libérer ainsi de l'acide arachidonique.

L'acide arachidonique peut être métabolisé selon deux voies enzymatiques (Fig.2) :

- voie de la cyclo-oxygénase,
- voie de la lipo-oxygénase.

Les produits de métabolisation vont donner lieu aux médiateurs néoformés : thromboxanes (TX), prostaglandines(PG), et leucotriènes (LT), qui sont responsables des réactions inflammatoires tardives. Ils entretiennent cette inflammation par leur chimiotactisme qui permet de recruter et d'activer à leur tour d'autres cellules inflammatoires.

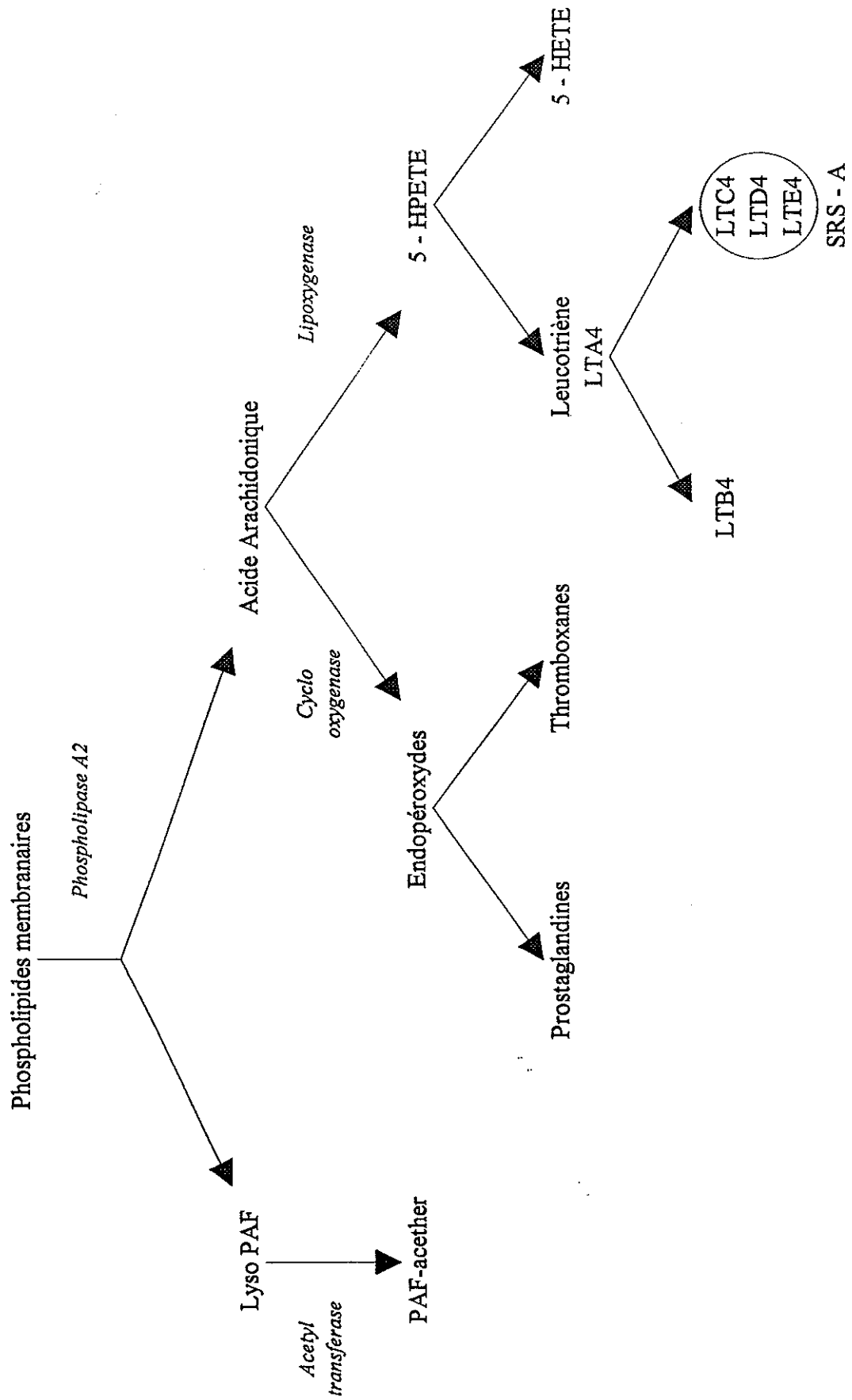


Fig. 2

4.2.3. Cellules et médiateurs impliqués dans l'inflammation

La symptomatologie rencontrée lors des crises d'asthme (bronchospasme, oedème, hypersécrétion) est directement liée à l'activation des cellules des structures bronchiques (muscle lisse, cellules épithéliales, endothéliales et neuroendocrinienne), mais aussi à la libération des médiateurs et à l'activation des cellules inflammatoires présentes ou recrutées (mastocytes, éosinophiles, macrophages)(5)(38)(39).

4.2.3.1. Les cellules

Les mastocytes :

Mastocytes et basophiles possèdent plusieurs caractéristiques communes qui les font évoquer ensemble le plus souvent, les mastocytes étant les cellules tissulaires et les basophiles les cellules sanguines.

Le mastocyte représente, de par sa distribution, la cellule sentinelle de l'inflammation locale. Il est présent au niveau bronchique, dans l'épithélium, dans la lumière et sous la membrane basale. Cependant, si son rôle semble essentiel dans la réponse immédiate, il est moins important dans la réponse retardée.

Sous l'action de divers stimuli, les mastocytes sont capables de sécréter des médiateurs (histamine, prostaglandines) pouvant agir dans l'asthme en contractant les muscles lisses bronchiques et en augmentant la perméabilité vasculaire. Ils libèrent également des facteurs chimiotactiques (5-HETE, LTB₄) pour les éosinophiles et les neutrophiles, et des cytokines capables d'activer les autres cellules inflammatoires.

Les éosinophiles :

L'éosinophilie circulante et bronchique est une caractéristique importante de l'asthme. Leur taux est corrélé avec la sévérité de la maladie.

Ces cellules sont potentiellement délétères pour l'épithélium bronchique car, elles libèrent des protéines cationiques toxiques (MPB, ECP, ...), des radicaux oxygénés libres et du LTC₄.

Elles libèrent de même du PAF-acether qui, attirerait et activerait à son tour les éosinophiles. Cette hyperréactivité serait responsable de l'amplification et de la pérennisation de l'inflammation bronchique.

Les macrophages :

Le macrophage alvéolaire est la cellule phagocytaire résidente du poumon et des bronches, et pourrait, à ce titre, jouer un rôle important.

Cette cellule possède des récepteurs de basse affinité pour les IgE et peut libérer son contenu enzymatique lors d'une activation IgE-dépendante.

Elle libère des facteurs chimiotactiques pour les éosinophiles et neutrophiles qui, ajoutés au PAF et LTB₄, pourraient de plus être responsables du recrutement cellulaire dans les voies aériennes.

Les macrophages d'asthmatiques sont différents de ceux de sujets normaux, de par :

- leur capacité à libérer leurs enzymes lysosomiales après un contact allergénique,
- leur capacité à synthétiser des prostaglandines, des leucotriènes et du PAF,
- leur capacité à libérer des radicaux libres oxygénés.

L'hyperréactivité des macrophages alvéolaires de l'asthmatique, constatée in vitro, pourrait parfaitement s'intégrer dans les mécanismes impliqués dans la genèse ou l'aggravation de l'HRB.

Ils peuvent ainsi prétendre à une place importante dans les phénomènes inflammatoires de l'asthme en coopérant avec les autres cellules, entretenant alors la chronicité des réactions.

4.2.3.2. Les médiateurs

Deux types de médiateurs sont libérés lors de la dégranulation mastocytaire (39) :

Les médiateurs primaires :

Ils sont préformés dans les granules mastocytaires et immédiatement libérés lors de la dégranulation (réponse immédiate).

Il s'agit de :

- l'histamine, la sérotonine,

- facteurs chimiotactiques des neutrophiles (NCF-A) et des éosiniphiles (ECF-A),
- enzymes,
- l'héparine protéoglycane,
- la kallibréine like substance.

Les médiateurs secondaires :

Ils sont synthétisés "de novo" lors de la dégranulation ou, en réponse à l'action des médiateurs primaires (réponse tardive).

Ils dérivent du catabolisme des membranes cellulaires (plaquettes, neutrophiles, éosinophiles, macrophages, cellules endothéliales, mastocytes) et de l'acide arachidonique.

Il s'agit de :

- prostaglandines,
- leucotriènes regroupés sous le nom de "SRS-A",
- PAF (platelet activating factor),
- la bradykinine,
- facteurs chimiotactiques.

Ces médiateurs iaires et IIaires interviennent sur les différents composants de l'inflammation (8) :

- sur les capillaires, à l'origine de l'oedème, créant une vasodilatation (histamine, sérotonine, leucotriènes, bradykinine),

- sur les glandes à mucus, à l'origine d'une hypersécrétion (histamine),
- sur les cellules de l'inflammation, d'où l'aggravation du processus (ECF-A, NCF-A, leucotriènes, PAF).

Des phénomènes secondaires peuvent venir s'ajouter à cette libération, comme l'action des enzymes relarguées par les éosinophiles et les neutrophiles.

Un certain nombre d'arguments, un grand nombre basé sur une expérimentation *in vivo*, nous montre l'importance de l'activation des cellules inflammatoires chez l'asthmatique. Cette activation est d'autant plus nette que l'asthme est symptomatique, voire grave.

Rien n'indique si ce phénomène est la cause ou la conséquence de l'asthme. Cependant, il semble que les cellules pro-inflammatoires de l'asthmatique répondent normalement mais de manière exagérée à un certain nombre de stimuli.

L'anomalie princeps se situerait au niveau du système de régulation du métabolisme des phospholipides membranaires, point de passage obligé des multiples facteurs déclenchants d'une part, et de la libération de très nombreux médiateurs chimiques d'autre part.

Le traitement de fond de l'asthme se doit donc d'agir à ce niveau.

DEUXIEME PARTIE :
LES CORTICOIDES ORAUX
GENERALITES

Une réaction inflammatoire ne peut s'arrêter spontanément puisqu'elle produit sans fin sa réactivation. Néanmoins, on peut penser que des systèmes de défense naturels permettent de contrôler cette inflammation, sachant que celle-ci doit éliminer l'agent agresseur tout en préservant l'intégrité de l'organisme qui se défend (47).

Les glucocorticoïdes, hormones naturelles, à fort pouvoir anti-inflammatoire, semblent être le système de défense naturel le mieux adapté. Cependant, ces mécanismes de contrôle peuvent être dépassés, d'où la nécessité d'administrer oralement des corticoïdes, afin de renforcer leur rôle naturel.

Introduits en thérapeutique depuis une quarantaine d'années, les corticoïdes s'avéraient efficaces dans le traitement de l'asthme. Mais leur essor a été interrompu par la découverte d'importants effets délétères, rencontrés surtout lors de corticothérapie continue.

Cependant, bénéficiant à l'heure actuelle d'une meilleure connaissance du mode d'action des corticoïdes, associée à une approche nouvelle en matière de thérapeutique, nous avons la possibilité de mieux contrôler les effets indésirables de la corticothérapie générale.

1. MODE D'ACTION DES CORTICOÏDES DANS L'ASTHME

D'une manière générale, les corticoïdes exercent leurs effets à l'échelon cellulaire, grâce à des mécanismes d'action génomiques et non génomiques (50). Ceux-ci se révèlent particulièrement complexes étant donnée la multiplicité des cibles cellulaires sensibles aux glucocorticoïdes (26).

Effets génomiques :

Les corticoïdes traversent la membrane cellulaire et s'unissent à un récepteur cytoplasmique spécifique (8) (Fig 3).

Ce complexe hormone-récepteur, alors activé, se fixe à un récepteur nucléaire et déclenche la transcription d'une partie de l'ADN en ARNmessenger. Il y a alors synthèse des protéines spécifiques appelées "lipocortines".

C'est par l'intermédiaire de cette protéine, qui possède une action inhibitrice sur la phospholipase A_2 , que les glucocorticoïdes vont jouer le rôle d'anti-inflammatoire.

Ainsi, la plupart des effets cliniques vont débiter 1 à 3 heures après l'administration de stéroïdes, et seront maximaux au bout de 4 à 8 heures, ceci du fait du temps de latence nécessaire à la synthèse de lipocortine.

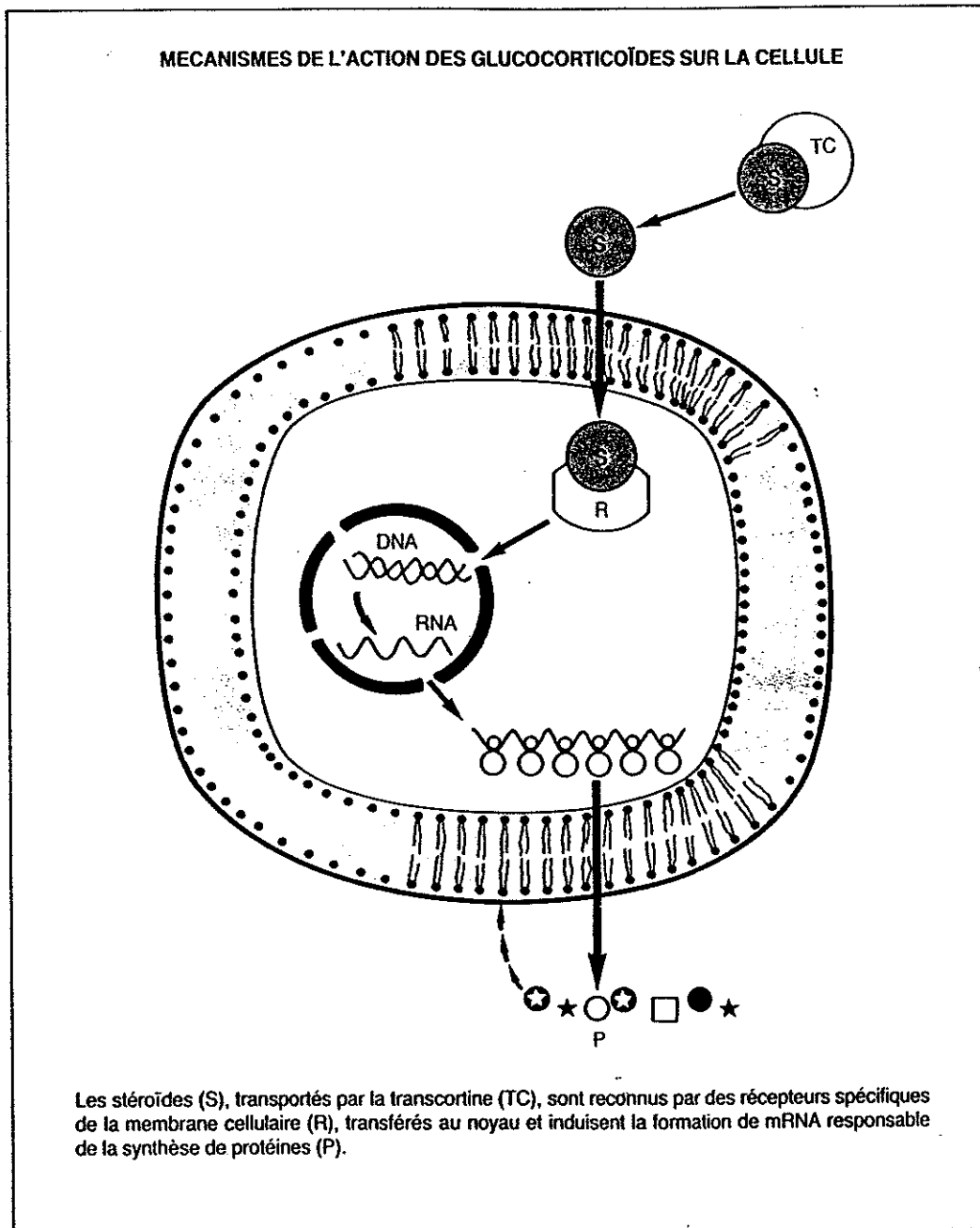


Fig.3

(d'après COSSART et coll. 1988)

Effets non génomiques :

Ils seraient responsables d'une action plus rapide des corticoïdes.

La liaison du complexe hormone-récepteur avec des sites extranucléaires fait intervenir :

- l'activation de protéines préformées,
- des modifications de la perméabilité membranaire au calcium.

Ainsi, les corticoïdes ont des effets supprimeurs et amplificateurs sur de nombreux phénomènes biologiques.

1.1. Action anti-inflammatoire

Les corticoïdes inhibent toutes les étapes de la réaction inflammatoire, en agissant sur la production et la libération des médiateurs chimiques préformés et néoformés (36) (50).

→ Médiateurs préformés :

Les corticoïdes exercent une action inhibitrice beaucoup plus importante sur la libération retardée qu'immédiate de l'histamine par les mastocytes et basophiles. Ils ont donc une faible action sur la phase immédiate.

→ Médiateurs néoformés :

Les corticoïdes favorisent la libération de lipocortine préformée et augmentent la synthèse "de novo" de cette protéine (50).

Ainsi, on va avoir blocage de la phospholipase A₂, et donc inhibition de la synthèse des lipides pharmacologiquement actifs, issus du catabolisme de l'acide arachidonique (Fig.4) :

- prostaglandines,
- leucotriènes,
- PAFacether.

Par ce biais, les corticoïdes s'opposent aux conséquences de la réaction immédiate, mais ils agiront préférentiellement sur les réponses tardives observées dans l'asthme.

Ils inhibent le chimiotactisme et l'accumulation locale des polynucléaires éosinophiles et surtout neutrophiles.

Ils empêchent la formation du SRS-A.

Ils diminuent l'extravasation des liquides et des cellules en provoquant une vasoconstriction (21).

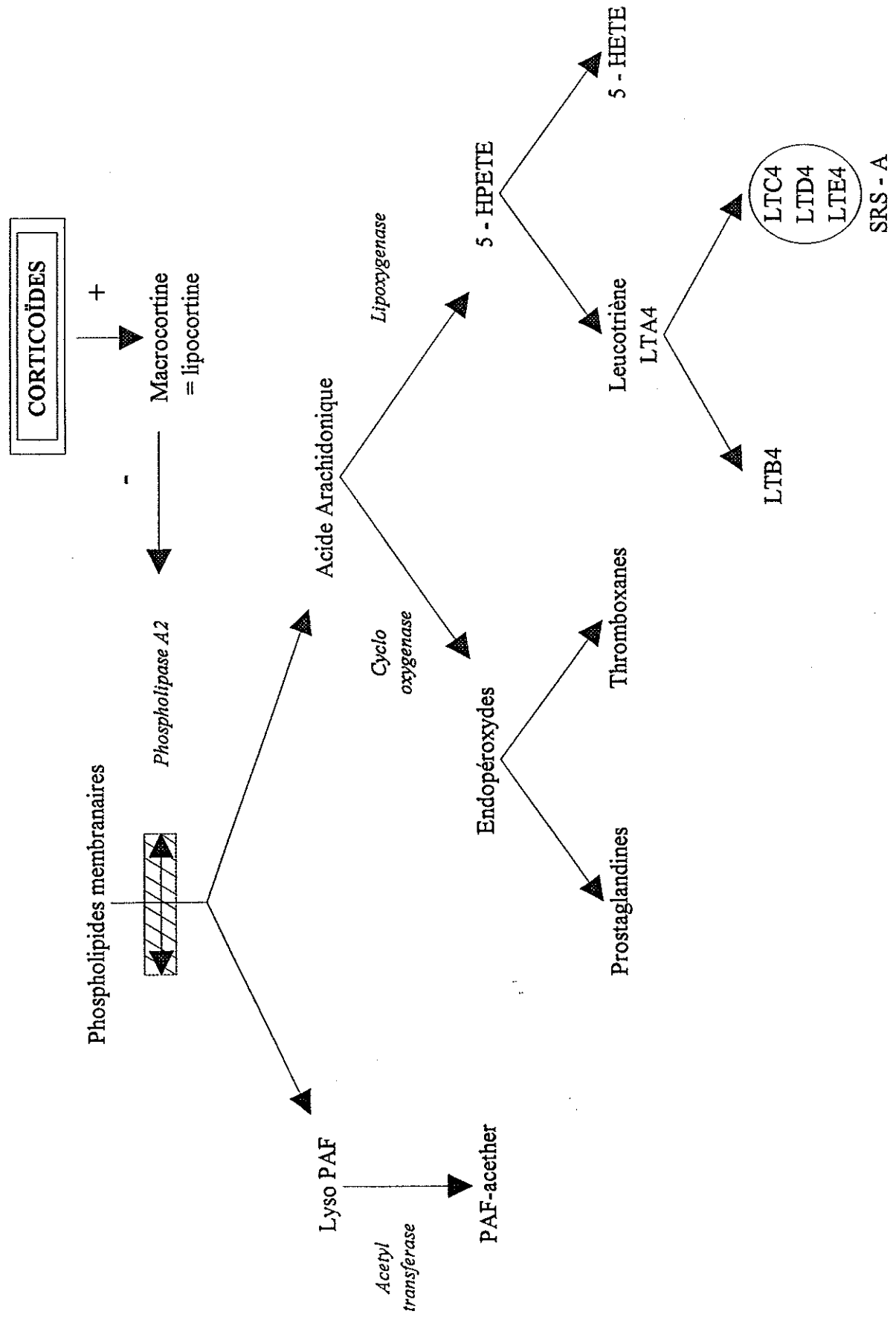


Fig. 4

1.2. Action sur les récepteurs adrénergiques

Les corticoïdes augmentent le nombre de récepteurs béta-adrénergiques ainsi que la sensibilité de ces récepteurs aux sympathicomimétiques.

De plus, ils exercent une action anti-tachyphylactique sur ces mêmes récepteurs (29).

Rq : Il peut être intéressant de les associer à un traitement bronchodilatateur, car ils potentialisent leurs effets.

Cette action débute par une rapide extériorisation du récepteur β_2 à la surface cellulaire avec facilitation du couplage agoniste-récepteur (36).

L'augmentation du nombre des récepteurs par une synthèse accrue sous l'action des corticoïdes est plus tardive.

1.3. Effet immunosuppresseur

L'action immunomodulatrice des glucocorticoïdes est difficile à dissocier de leurs effets anti-inflammatoires et anti-allergiques (18).

Ils inhibent les trois étapes de la réponse immunitaire :

- la reconnaissance de l'antigène,

- l'amplification de la réponse en agissant sur la production et/ou sur l'effet des interleukines.
- la phase effectrice de cette réponse en diminuant à la fois la phagocytose de l'agent infectieux et la synthèse des radicaux libres de l'oxygène.

1.4. Action sur la sécrétion de mucus

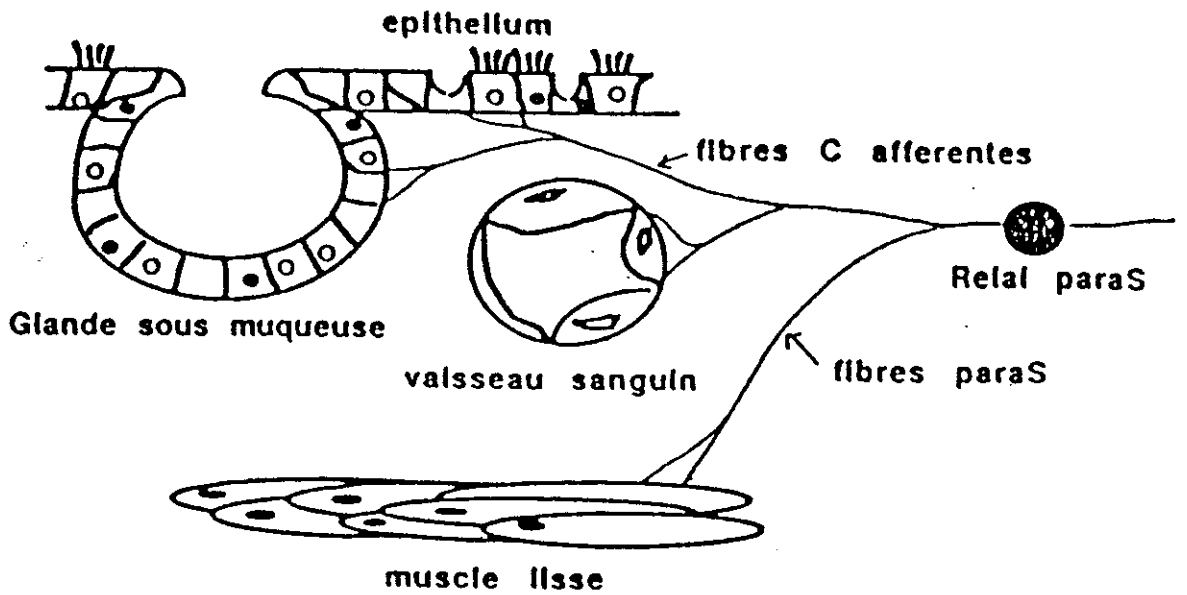
Les corticoïdes diminuent la sécrétion basale de mucus et suppriment la réponse aux agents sécrétagogues (les médiateurs provenant de l'acide arachidonique par la voie de la lipo-oxygénase augmentent la sécrétion de mucus) (50).

De plus, ils peuvent améliorer l'activité insuffisante des cils vibratils et faciliter le drainage muqueux (11).

1.5. Action sur l'hyperréactivité bronchique (HRB)

Une amélioration de la sensibilité, au sein de l'hyperréactivité, est en rapport avec une inflammation chronique, responsable d'altération de la perméabilité cellulaire, qui augmente pour le calcium et cause ainsi un état d'hypercontractilité. En agissant sur l'inflammation, les corticoïdes modifient la pénétration du calcium et peuvent ainsi améliorer la réactivité bronchique (37).

A L'ETAT NORMAL



DANS L'ASTHME

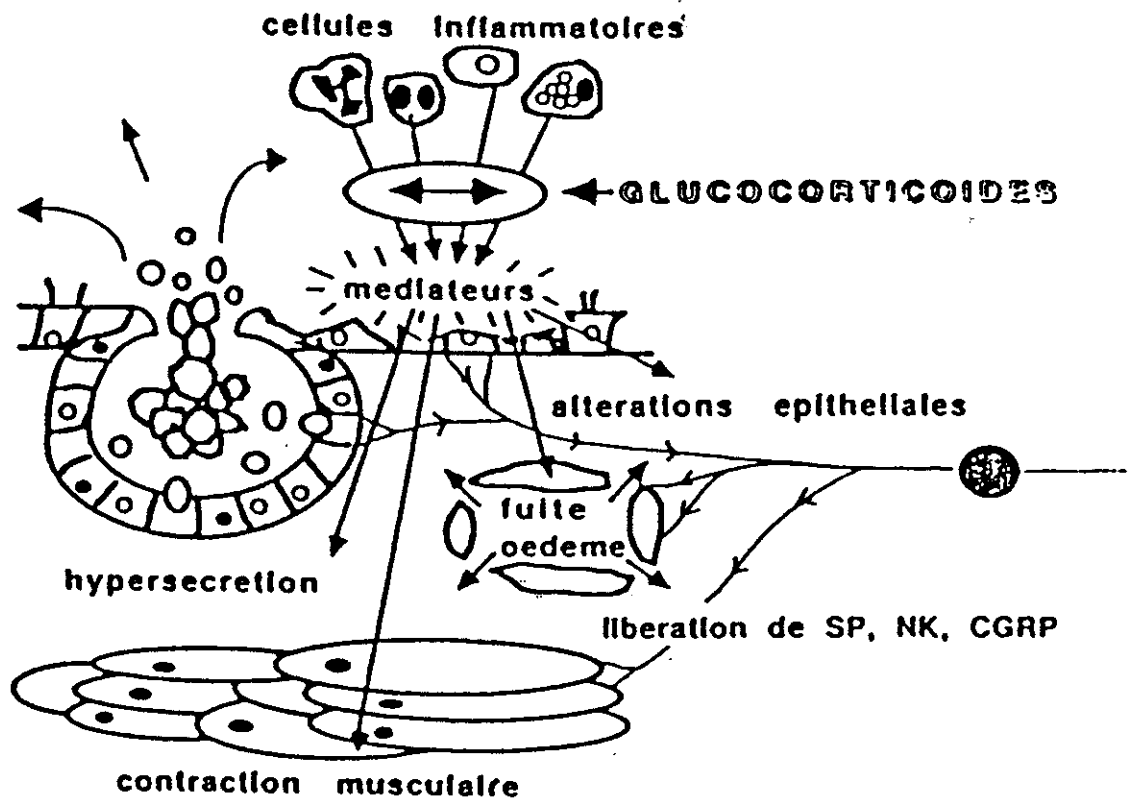


Fig.5 (d'après BARNES)

L'inhibition de la réaction inflammatoire, liée au traitement corticoïde, pourrait amoindrir ce réflexe d'axone engendré par les cellules inflammatoires et les altérations épithéliales.

EFFETS DES CORTICOÏDES SUR LES MEDIATEURS DE L'INFLAMMATION (36) (50)

MEDIATEUR	PROVENANCE	EFFETS BIOLOGIQUES	ACTION DES CORTICOÏDES
Histamine	- Mastocytes	- Bronchoconstriction - Augmentation de la sécrétion de mucus - Vasodilatation - Augmentation de la perméabilité vasculaire	- Inhibition de sa libération - Diminution de la synthèse - Diminution de l'action au niveau des cellules cibles
PAF (Platelet Activating Factor)	- Basophiles - Macrophages - Plaquettes	- Bronchoconstriction - Effets cardio-vasculaires - Hypertension pulmonaire - Oedème pulmonaire - Agrégation des plaquettes - Vasodilatation - Augmentation de la perméabilité vasculaire - Inflammation prolongée - Action chimiotactique - Augmentation de l'HRB	- Blocage de sa synthèse et de ses effets
Prostacyclines	- Endothélium vasculaire - Tissu pulmonaire	- Vasodilatation pulmonaire	- Blocage de sa synthèse
Prostaglandines E2	- Nombreuses cellules	- Bronchodilatation - Vasodilatation	- Blocage de leur synthèse
Prostaglandines F2-alpha Leucotriène B4	- Nombreuses cellules - Leucocytes - Epithélium bronchique	- Bronchoconstriction - Action chimiotactique - Adhérence des leucocytes	- Blocage de leur synthèse - Blocage de sa synthèse et de ses effets
Leucotriènes C4, D4, E4	- Leucocytes - Mastocytes	- Bronchoconstriction - Vasoconstriction pulmonaire - Diminution du débit cardiaque - Augmentation de la sécrétion de mucus	- Blocage de leur synthèse
NCF (Neutrophil Chemotactic Factor)	- Mastocytes - Macrophages	- Recrutement et activation des PNN	- Inhibition de la libération - Diminution de la synthèse - Diminution de l'action au niveau des cellules cibles
ECF (Eosinophil Chemotactic Factor)	- Mastocytes	- Recrutement et activation des PNE	
Lymphokines Facteurs du complément	- Lymphocytes - Précurseurs sériques (activés par des leucocytes ou des enzymes)		- Blocage de leur synthèse - Inhibition de leur liaison avec les leucocytes

Au total, les corticoïdes sont actifs sur toutes les composantes de la réduction du calibre bronchique :

- ils régulent le tonus bronchomoteur,
- ils s'opposent à l'oedème créé par les médiateurs mastocytaires,
- ils diminuent les sécrétions bronchiques.

Cette obstruction étant une conséquence clinique de l'HRB, caractère essentiel de la maladie asthmatique, les corticoïdes constituent une médication de première intention dans le traitement du syndrome asthmatique.

Cependant, ces stéroïdes ont une action purement symptomatique et ne permettent pas de parler de guérison. "On naît et l'on meurt asthmatique". La complexité de ce syndrome nous permet uniquement d'évincer et d'atténuer l'apparition des symptômes sans apporter de remède radical.

Dans certaines formes graves, on peut être amené à utiliser les corticoïdes au long cours car, les arrêter brutalement provoque systématiquement une réapparition des symptômes avec un risque d'aggravation de la maladie. Connaissant alors l'importance des effets secondaires rencontrés avec une corticothérapie prolongée, nous devons la mettre en balance avec la sévérité des symptômes et les bénéfices escomptés.

2. EFFETS SECONDAIRES

Les corticoïdes agissent au niveau cellulaire et en présence d'un récepteur spécifique. Ils peuvent exercer de nombreux effets sur une cellule-cible donnée et font intervenir des cibles multiples (18).

Ce mode d'action complexe permet de comprendre la multitude des effets secondaires intervenant à tous les niveaux de l'organisme (1) (11) (52).

Les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants :

- Atteintes cutané-muqueuses :

aspect cushingoïde,

acné, hirsutisme, fragilisation cutanée, vergetures.

- Atteintes osseuses :

ostéoporose, ostéonécrose aseptique (hanche, épaule, ...),

ralentissement de la croissance chez l'enfant.

- Manifestations métaboliques :

diabète,

hyperlipidémie.

- Atteintes oculaires :

cataracte,

glaucome.

- Atteintes digestives :
ulcères, perforations et hémorragies digestives.
- Atteintes infectieuses :
sensibilisation accrue aux infections car immunodépression
(tuberculose, ...).
- Dépôts lipidiques.
- Divers :
aménorrhée, insuffisance surrénale, insomnie, agitation, tremblements,
troubles psychiques, exophtalmie, vertiges, céphalées,

Remarques :

Il existe une relation dose/effets secondaires.

Les effets indésirables sont également liés à la nature de la maladie, l'âge et le sexe du malade.

Le choix d' un dérivé à moyenne durée d'action (prednisone, triamcinolone, ...), administré en une prise matinale et 1 jours sur 2, préserve au mieux l'intégrité de l'axe hypothalamo hypophyso surrénalien (11).

Certaines mesures limitent ou préviennent les complications attendues de la corticothérapie.

Si le traitement dépasse 15 jours à raison de 15 mg/jour :

- charge calcique et vitaminique D pour limiter l'ostéoporose,
- apport protidique,
- régime désodé,
- limitation des sucres d'absorption rapide.

Phénomène de cortico-résistance :

Selon DELESSESSE, il est généralement admis qu'un asthmatique est résistant aux corticoïdes si son état nécessite des doses journalières supérieures à 20 mg de prednisone et ceci pendant plus de 2 mois.

Plusieurs mécanismes ont été évoqués pour tenter d'expliquer ce phénomène de résistance (11) :

- présence d'antagonistes compétitifs se liant aux récepteurs en formant des complexes inactifs,
- diminution du nombre de récepteurs,
- découplage ou inactivation du complexe stéroïde-récepteur.

L'utilité des corticoïdes dans l'asthme n'est plus à démontrer (29). Cependant, la multitude des effets secondaires dûs à la corticothérapie générale au long cours a largement limité leur utilisation et, nous a incités à diriger nos recherches vers d'autres moyens thérapeutiques.

Il y a quelques années maintenant, après des essais concluants suite à l'administration locale et directe des corticoïdes au niveau bronchique, nous développons cette nouvelle voie d'administration qui, suscite un regain d'intérêt pour la corticothérapie.

TROISIEME PARTIE :
LES CORTICOIDES INHALES

1. LES MOLECULES ACTUELLES

1.1. La Béclométasone (Bécotide 250*)

Mise sur le marché en 1986 (35).

Composition :

Dipropionate de béclométasone (DPB)	: principe actif dosé à 250mcg/dose
Acide oléique	: dispersant, lubrifiant
Fréons (CFC)	: gaz propulseur

Forme et présentation :

Suspension pour inhalations buccales en flacon doseur, doté d'un embout buccal, assurant 80 inhalations dosées à 250 mcg/dose.

Sort du médicament :

Avec une utilisation correcte de l'appareil, 10 à 25% de la dose inhalée se dépose au niveau bronchopulmonaire, où elle exerce ses effets, puis passe dans la circulation générale. L'autre partie, 75 à 90%, se dépose au niveau de l'oro-pharynx, où elle est déglutie puis, passe dans la circulation générale ou bien est directement éliminée par les fécès.

Le DPB est hydrolysé partiellement dans le poumon en MPB (monopropionate). Après avoir exercé leurs effets, le DPB et MPB sont métabolisés lors du 1^{er} passage hépatique en métabolites polaires inactifs.

Rq : Le DPB n'a que peu d'effet direct au niveau bronchopulmonaire; c'est essentiellement le MPB qui agit localement (31).

A dose thérapeutique, l'absence d'effets systémiques s'explique pour trois raisons :

- une faible quantité passe dans la circulation sanguine sous forme active (DPB et MPB),
- une forte liaison du DPB et MPB aux protéines sériques.
- une rapide transformation hépatique sous forme de métabolites inactifs.

Posologie :

La posologie usuelle est de 1000 mcg/jour
soit : 1 bouffée 4 fois/jour en période d'asthme instable,
2 bouffées matin et soir lorsque l'asthme est stable.

1.2. Le Flunisolide (Bronilide 250*)

Mis sur le marché en 1991 (33) (42).

Composition :

Hémihydrate de flunisolide: principe actif dosé à 250 mcg/dose
Trioléate de sorbitane : dispersant, lubrifiant
Fréons (CFC) : gaz propulseur

Forme et présentation :

Suspension pour inhalations buccales en flacon doseur, doté d'un embout buccal assurant 120 inhalations dosées à 250 mcg/dose.

Sort du médicament :

Après inhalation buccale, le passage systémique est estimé à environ 40%.

Une fraction de la dose est absorbée par voie pulmonaire (32%), et l'autre partie par voie buccale (8%).

Le FLUNISOLIDE possède une grande affinité pour ses récepteurs et, il exerce directement ses effets au niveau bronchique sans étape métabolique intermédiaire. Puis, il est rapidement et intensément métabolisé par effet de 1^{er} passage hépatique en un métabolite principal de faible activité corticoïde.

Posologie :

Dose usuelle d'équilibre : 1 mg/jour .

Dose occasionnelle : 2 mg/jour .

Les 2 prises quotidiennes (2 bouffées matin et soir) favorisent une bonne observance du traitement.

1.3. Le Budésonide (Pulmicort*100 et 200 mcg)

Mis sur la marché en 1992 (31).

Composition :

Budésonide : principe actif dosé à 100 mcg/dose dans PULMICORT 100*
dosé à 200 mcg/dose dans PULMICORT 200*

Trioléate de sorbitane : lubrifiant

Fréons (CFC) : gaz propulseur

Forme et présentation :

Suspension pour inhalations buccales en flacon doseur, doté d'un embout buccal assurant : 200 inhalations dosées à 100 mcg/dose
100 inhalations dosées à 200 mcg/dose

Sort du médicament :

Après inhalation, 90% de la dose émise se dépose au niveau du pharynx et 10% au niveau pulmonaire.

La fraction pharyngée (90%) est ensuite déglutie et absorbée au niveau intestinal, tandis que la fraction inhalée (10%) diffuse dans les poumons où elle exerce ses effets sans être au préalable métabolisée. Après résorption pulmonaire, le BUDESONIDE passe dans la circulation générale et est métabolisé par le foie en composés pratiquement inactifs puis, est éliminé dans les fécès.

Le passage dans la circulation générale se fait rapidement car, la concentration plasmatique maximale du BUDESONIDE est atteinte en moins d'une 1/2 heure.

Le BUDESONIDE est lié à 90% aux protéines plasmatiques et, subit un important effet de 1^{er} passage hépatique (90%).

Chez l'enfant, le catabolisme hépatique est encore plus rapide.

La rapidité de cette inactivation explique son utilisation à plus fortes doses que les précédentes molécules, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant, sans effets systémiques.

Posologie :

	<u>asthmes légers à modérés</u>	<u>asthmes sévères</u>
adulte :	400 à 800 mcg/jour	jusqu'à 2 mg/jour
enfants :	200 à 400 mcg/jour	jusqu'à 1 mg/jour

La dose quotidienne sera répartie en
2 prises/jour en cas d'asthme stable
4 prises/jour en cas d'asthme instable

Rq : Un traitement d'attaque est conseillé afin d'accroître l'efficacité thérapeutique : 1600 mcg/jour chez l'adulte,
800 mcg/jour chez l'enfant,
et cela, jusqu'à stabilisation de l'asthme. On recherchera alors la dose minimale efficace nécessaire pour maintenir cet équilibre.

2. MODE D'ACTION

Les corticoïdes inhalés utilisent des molécules à forte activité anti-inflammatoire locale et, qui s'opposent point par point aux différentes étapes de l'inflammation (25). Leur pouvoir topique local leur permet d'agir spécifiquement sur la muqueuse bronchique.

Cette action thérapeutique s'exerce par :

- inhibition de la synthèse des médiateurs,
- diminution de l'activation et du chimiotactisme des cellules inflammatoires,
- diminution de l'oedème et de la congestion,
- fluidification des sécrétions bronchiques et, augmentation de la clairance muco-ciliaire.

L'effet direct sur l'oedème et l'hypersécrétion concourt à diminuer l'obstruction bronchique.

Selon GUERIN, les corticoïdes inhalés agiraient plus significativement sur l'HRB, facteur de l'instabilité de l'asthme, contrairement aux corticoïdes oraux qui seraient peu actifs (25).

Ils potentialisent l'effet des bronchodilatateurs par la restauration de la sensibilité des récepteurs β_2 aux catécholamines.

Rq : Leur association a été commercialisée sous le nom de VENTIDE*.

L'efficacité clinique va se traduire chez l'asthmatique par :

- une amélioration des symptômes cliniques,
- une réduction de la fréquence et de la sévérité des crises,
- une amélioration significative de la fonction respiratoire (VEMS, DEP), avec la normalisation du débit de pointe matinal dans l'asthme instable (33) (35).

Cependant, dans les asthmes plus sévères, il persiste un syndrome obstructif et, il semble nécessaire, pour arriver à un contrôle optimum de la symptomatologie, de recourir simultanément aux corticoïdes oraux (14)(25).

Avantages du BUDESONIDE (PULMICORT*) par rapport aux autres corticoïdes inhalés :

_ A l'inverse du DPB, le BUDESONIDE est d'emblée actif sans biotransformation préalable. De plus, il est éliminé rapidement du plasma sans risque d'accumulation, même à forte dose, du fait d'une dégradation hépatique complète.

_ L'action anti-inflammatoire du BUDESONIDE s'est montrée lors de tests expérimentaux (test de MAC KENZIE : vasoconstriction cutanée)(31)

- 1,6 à 3 fois plus puissante que celle du DPB,
- 3 fois plus puissante que celle du FLUNISOLIDE.

_ De par son meilleur pouvoir anti-inflammatoire, les doses de PULMICORT* utilisées sont plus faibles, à efficacité égale, améliorant ainsi la tolérance systémique (28).

En effet, il a été montré que 800 mcg de BUDESONIDE sont équivalents en termes d'efficacité à environ 1000 mcg de DPB.

PULMICORT* bénéficie d'une amélioration du rapport pouvoir anti-inflammatoire/effets systémiques. Ceci se traduit, chez l'enfant comme chez l'adulte, par un retentissement surrénalien et osseux moindres comparé à celui du DPB.

3. EFFETS INDESIRABLES

Les corticoïdes inhalés possèdent une tolérance générale et locale optimales en raison de :

- une activité anti-inflammatoire locale, donc action directe sur la bronche sans retentissement sur les autres tissus,
- une inactivation métabolique hépatique rapide.

Evitant ainsi le passage du principe actif dans la circulation générale, les effets secondaires seront locaux et passagers.

3.1. Effets systémiques

Ces formes médicamenteuses respectent la fonction surrénalienne jusqu'à une dose de 1500 mcg/jour pour le DPB,
4000 mcg/jour pour le FLUNISOLIDE,
2400 mcg/jour pour le BUDESONIDE.

Il n'a été mis en évidence aucun effet indésirable évoquant un retentissement systémique.

3.2. Effets locaux

Ils sont minimes et transitoires aux doses thérapeutiques.

Candidoses oropharyngées :

C'est l'inconvénient le plus couramment rencontré.

Sa fréquence s'élève à 10% si on prend pour critère diagnostique une anomalie buccale associée à une culture positive pour "*candida albicans*". Cette candidose cède à un traitement anti-fongique par la nystatine(DCI) sans arrêt du traitement corticoïde.

Son incidence croît avec la dose et surtout le nombre de prises quotidiennes (25). Elle diminue avec l'utilisation d'une chambre d'inhalation ou le rinçage de la bouche avec un verre d'eau.

Raucité de la voix - Dysphonie :

Cet effet, rencontré dans 7 à 10% des cas, serait lié à un dysfonctionnement des cordes vocales. L'aphonie vespérale est assez caractéristique.

Ce phénomène est indépendant des candidoses et réversible spontanément ou à l'arrêt du traitement. De même il est dose-dépendant et constitue un facteur limitant aux doses fortes.

Divers :

Dans de rares cas, on peut voir apparaître des phénomènes d'irritation et de toux, immédiatement après inhalation du produit.

Certains aérosols (BRONILIDE*) présentent une amertume.

On peut noter quelques gingivites, une sécheresse buccale,

Il a été montré par des études une bonne tolérance à long terme (3 ans) sans modification de la muqueuse bronchique.

Les corticoïdes inhalés présentant une efficacité au moins comparable à celle des corticoïdes oraux avec des effets secondaires moindres, il serait intéressant de tenter, par ce biais, un sevrage de la corticothérapie générale.

3.3. Sevrage de la corticothérapie orale

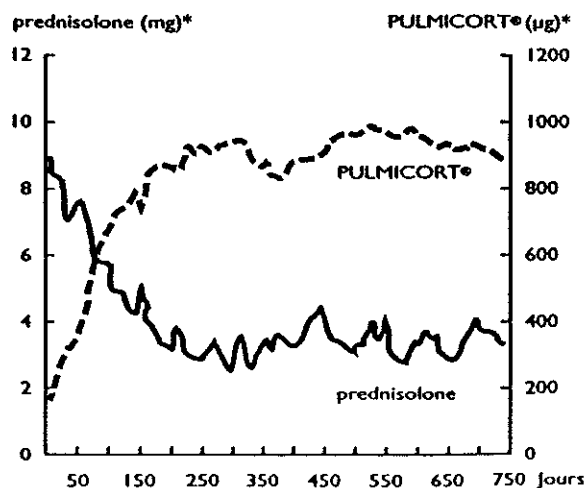
L'utilisation des corticoïdes inhalés en relais des corticoïdes oraux ne doit pas se faire de façon brutale, mais progressivement, au risque d'entraîner :

- des symptômes de privation : nausées, fatigue, douleur, ...
- l'exacerbation d'une pathologie sous-jacente contrôlée par la corticothérapie : eczéma, polypose nasale, ...
- et surtout l'aggravation de la symptomatologie clinique de l'asthme par un phénomène de rebond.

Les corticoïdes inhalés à forte dose permettent un sevrage total ou partiel dans 50 à 70% des asthmes corticodépendants, avec amélioration de l'état physique et psychique des patients (Fig.6 et Fig.7).

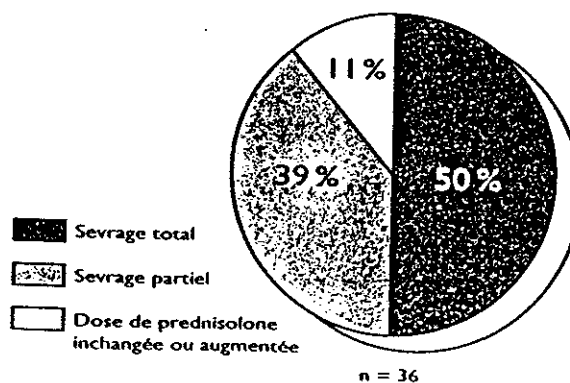
Cette application des corticoïdes inhalés, en vue d'une réduction de la corticothérapie systémique, est très appréciée dans l'asthme sévère de l'enfant en raison des effets nocifs de ces derniers sur la croissance et la puberté.

Fig.6



* Moyenne des posologies / 10 jours

Fig.7



3.4. Précautions et contre-indications

Celles appliquées aux corticoïdes administrés par voie générale sont toujours opposables, mais sont à moduler en fonction du minime passage général des formes inhalées et de la nécessité impérieuse de ce traitement chez certains asthmatiques.

Nous pouvons ainsi retenir de façon relative les précautions suivantes :

- Ne pas arrêter brutalement la corticothérapie,
- Déconseillé au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse et en cas d'allaitement,
- Contre-indiqué en cas de tuberculose pulmonaire et, d'ulcère digestif en évolution ou non traité.

4. MODE D'ADMINISTRATION

L'inhalation des corticoïdes fait appel à des formes aérosolisées (41), c'est-à-dire une dispersion dans l'air des particules médicamenteuses

- liquides : nébuliseurs, aérosols-doseurs, ou plus rarement
- solides : libération d'une poudre sèche.

4.1. Les nébuliseurs

Le principe actif est dissous dans un véhicule aqueux (sérum physiologique) (41) (46) (51).

Ces appareils nécessitent de l'énergie (air comprimé, oxygène) pour générer les gouttelettes qui, seront inhalées en continu par l'intermédiaire d'un masque ou d'un embout buccal.

Le masque est responsable d'un gaspillage très élevé d'aérosol dans l'environnement et dans le nasopharynx. Seulement 10% de la dose nébulisée atteignent les poumons.

Cette technique est largement utilisée chez l'enfant et, de plus en plus chez l'adulte, notamment dans le traitement des crises d'asthme (corticoïdes en IV ou IM).

→ Avantages :

- simples d'utilisation,
- l'inhalation s'effectue en ventilation calme (au niveau du volume courant),
- l'apport d'eau a un effet bénéfique sur le mucus bronchique,
- permet d'administrer de fortes doses,
- pénétration meilleure du principe actif au niveau des petites voies aériennes,
- peut s'utiliser chez l'enfant avec un masque pédiatrique.

→ Inconvénients :

- coût élevé, même en location,
- appareil bruyant et encombrant, donc difficilement transportable,
- dépendance du courant électrique,
- nettoyages fréquents avec désinfection de l'appareil après chaque utilisation,

- durée de la séance : environ 15 minutes,
- attention aux yeux : risque de pénétration du produit.

4.2. Les aérosols-doseurs

4.2.1. Composition et particularités

Ils contiennent différents composants, mélangés de façon homogène, dans un récipient hermétiquement clos (34) (41) (46) (51) :

- le principe actif,
- le gaz propulseur : mélange de fréons (CFC) (le plus souvent),
- des co-solvants : lubrifiants,
- un surfactant : augmente la stabilité de l'ensemble (facultatif).

Une valve-doseuse permet de libérer une quantité de produit déterminée, et ceci, quelque soit l'intensité ou la durée de pression sur le bouton-déclencheur.

→ Avantages :

- action rapide et directe du médicament sur l'arbre bronchique,
- faible passage systémique du principe actif, d'où restriction des effets secondaires,
- leur faible encombrement permet au patient d'avoir en permanence son médicament sur lui.

→ Inconvénients :

Ils conduisent à une faible déposition du principe actif au niveau bronchique. Seulement 10% du produit inhalé atteignent le poumon.

- problème de coordination main-poumon, cause majeure de la mauvaise technique d'inhalation de ces aérosols,
- le nuage de particules, de tailles inhomogènes, est libéré de l'aérosol à grande vitesse. Cela conduit à un dépôt très important (90%) du produit dans l'oropharynx, responsable d'effets indésirables locaux (candidoses) (32).

Si le maniement des aérosols-doseurs semble simple, plusieurs études ont montré cependant que dans la majorité des cas ces appareils ne sont pas utilisés correctement (46).

Cet inconvénient se rencontre surtout aux âges les plus extrêmes :

- personnes âgées,
- enfants de moins de 8 ans.

Une bonne prise de l'aérosol implique :

- de secouer le flacon au préalable,
- de placer l'embout buccal la tête en bas et à 4 cm de la bouche ouverte,
- de déclencher l'aérosol au début d'une inspiration lente et profonde,
- de maintenir une apnée de 10 secondes en fin d'inspiration.

Il est préférable d'espacer de 5 minutes la prise d'un bêta-adrénergique d'un corticoïde.

Le rinçage de la bouche, immédiatement après l'inhalation, par l'ingestion (ou gargarisme) d'un verre d'eau, diminue le risque d'apparition des candidoses buccales.

Cette technique d'inhalation nécessite un apprentissage.

Pour pallier à ces problèmes et, optimiser les effets apportés par ce mode d'administration, différents systèmes ont été imaginés : ces systèmes auxiliaires sont nommés différemment "SPACERS" ou "PROLONGATEURS" ou encore "CHAMBRES D'INHALATION".

4.2.2. Les chambres d'inhalation

Plusieurs laboratoires ont créé différents appareils qui, s'interposent entre l'aérosol-doseur et la bouche du patient, afin de minimiser deux inconvénients majeurs (41) (46) :

- la coordination main-poumon,
- la faible déposition intra-bronchique du produit.

Les tubes prolongateurs :

Ce sont des tuyaux de faible volume (50 à 80 ml), qui permettent de rendre le jet de gaz propulseur plus rectiligne.

Ils augmentent la distance à parcourir par ces particules, d'où une réduction de leur vitesse.

Par conséquence, l'impact de l'aérosol va diminuer dans la sphère oropharyngée et, le nombre de particules de petit calibre sera plus important au niveau bronchique (3) (9) (51).

Toutefois, le patient doit toujours coordonner une inspiration lente et profonde avec le déclenchement de l'aérosol.

Ces tubes sont maintenant remplacés par les chambres d'inhalation.

Les chambres d'inhalation :

De plus grand volume (750 à 1000 ml), elles sont en forme de poire ou de cône et, sont munies d'une valve unidirectionnelle (32).

Trois modèles sont actuellement disponibles sur le marché :

VOLUMATIC* (Glaxo),

NEBUHALER* (Astra),

AEROSCOPIE* (Boehringer Ingelheim).

Elles ne nécessitent plus de coordination main-poumon. La présence d'une valve unidirectionnelle permet d'effectuer l'inspiration après le déclenchement de l'aérosol, au niveau du volume courant.

L'interposition d'une "chambre" crée un espace permettant une expansion du nuage de particules. On va observer une réduction de la vitesse du flux des particules et, ceci d'autant plus que le volume est important.

De plus, la taille de ces éléments va diminuer par augmentation de l'évaporation du gaz propulseur, suite à la diminution de leur vitesse.

La répercussion de tous ces phénomènes physico-chimiques va conduire à une meilleure pénétration pulmonaire qui va atteindre 20% au lieu de 10% avec l'aérosol seul.

Les particules de grosse taille, responsables du dépôt oropharyngé, vont se déposer par inertie sur les parois de la chambre. Les éventuels effets secondaires locaux et systémiques seront alors minimisés, le dépôt buccal n'étant plus que de l'ordre de 17%.

D'autre part, l'utilisation d'une chambre permettrait d'associer plusieurs aérosols ou, d'administrer en une seule fois de fortes posologies. Mais de ces propositions naît une polémique. Si on augmente le nombre de particules dans la chambre, on risque d'augmenter les chocs entre celles-ci et donc l'impaction sur les parois. On risque d'inverser l'effet escompté, c'est-à-dire observer une moins bonne pénétration pulmonaire qu'avec les aérosols seuls.

Certaines chambres sont livrées avec un masque pédiatrique pour faciliter leur utilisation chez le jeune enfant (à partir de 5 ans).

Mais attention toutes les chambres ne sont pas adaptables à tous les aérosols.

Parfois encombrantes, certaines chambres sont difficilement transportables. Il a été mis au point des sacs réservoirs pliables mais, ceux-ci sont peu répandus.

Rq : Les laboratoires BOEHRINGER INGELHEIM ont commercialisé ce système sous le nom d'AEROSCOPIC*.

Indication des chambres d'inhalation :

Elles sont recommandées chez tous les patients ayant des difficultés de coordination entre l'inspiration et le déclenchement de l'aérosol-doseur:

- enfants de moins de 8 ans,
- personnes âgées, en particuliers si elles sont sujettes à des rhumatismes ou tremblements,
- l'asthmatique en crise : l'inhalation est plus facile en respiration calme grâce à la chambre (surtout avec les béta₂-stimulants),
- les patients ayant un bronchospasme induit par l'inspiration profonde (se rencontre essentiellement chez les enfants).

Mode d'emploi :

L'aérosol est agité puis, placé tête en bas dans l'adaptateur.

On introduit le nombre de bouffées prescrites et, on porte l'appareil aux lèvres.

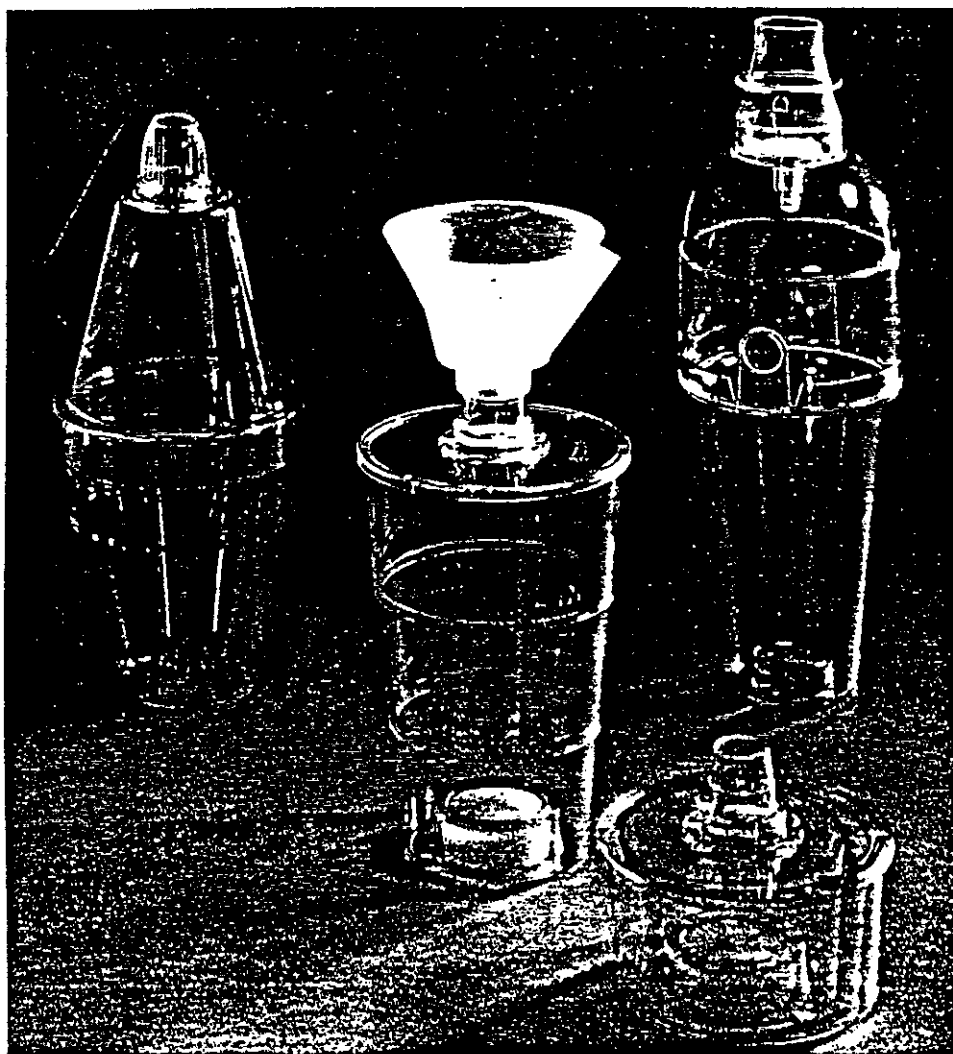
On respire calmement et profondément par la bouche 3 à 5 fois.

Une pause respiratoire en fin d'inspiration permet une action maximale.

L'entretien est simple car, la plupart des chambres sont démontables. Elles ne nécessitent qu'un nettoyage hebdomadaire à l'eau savonneuse.

Différentes caractéristiques des 3 chambres :

	VOLUMATIC GLAXO	NEBUHALER ASTRA	AEROSCOPIE BIF
Volume (ml)	750	750	700
Matière	Makrolon	Makrolon	Makrolon
Encombrement (longueur)	24 cm	28 cm	9 cm pliée 20 cm dépliée
Adaptation	Aérosols Glaxo	Aérosols Astra	Adaptateur universel
Masque pédiatrique	NON	NON	OUI
Prix Public Conseillé	100 F	143 F	96 F



Les chambres d'inhalation: Volumatic (Glaxo), Nebuhaler (Astra), Aeroscopie (Boehringer Ingelheim).

(d'après les Laboratoires BOEHRINGER INGELHEIM)

Les chambres d'inhalation permettent l'extension des thérapeutiques inhalées chez le jeune enfant asthmatique. On peut ainsi éviter ou relayer une corticothérapie générale dans les asthmes graves.

Elles apportent également un progrès significatif chez les nombreux patients qui utilisent incorrectement les aérosols-doseurs.

Cependant, leurs performances sont discutables en comparaison avec celles d'un aérosol utilisé seul et correctement.

Selon FERRER-LOPEZ et coll., malgré les résultats encourageants des études sur la pénétration intra-pulmonaire, les résultats des études d'efficacité thérapeutique sont contradictoires par rapport à l'utilisation des aérosols-doseurs seuls pris correctement (20).

Une meilleure pénétration du produit n'est donc pas synonyme d'efficacité supérieure.

4.2.3. Limites des aérosols-doseurs

Aux limites vues précédemment en ce qui concerne l'efficacité, il faut ajouter certains effets secondaires dus à la présence d'additifs dans le mélange inhalé par ces aérosols (31).

Les fréons (CFC ou chlorofluorocarbones), en particulier, sont utilisés comme vecteurs du principe actif et peuvent être à l'origine d'effets indésirables (toux, bronchospasme), de même que certains additifs comme les lubrifiants (31) (42).

Fréons et toux :

Un phénomène de toux lors de l'inhalation par aérosol-doseur a été mis en évidence par ENGEL et coll. (1991).

Fréons et bronchospasme :

L'inhalation des CFC et des lubrifiants contenus dans les aérosols-doseurs peuvent provoquer un bronchospasme imprévisible. L'effet bronchoconstricteur est généralement masqué par l'effet bronchodilatateur des béta₂-mimétiques inhalés. Il se révèle plus fréquemment lors de l'inhalation d'un corticoïde.

Plusieurs études (YARBROUGH, AHMAD, ENGEL) ont montré que l'inhalation des fréons seuls entraînait une chute significative du VEMS pouvant aller jusqu'à -30% chez l'asthmatique.

Fréons et environnement :

On a pris conscience des risques potentiels des fréons sur la couche d'ozone et sur le réchauffement de la Terre.

En 1987, un programme mondial appelé "Protocole de Montréal" a été adopté, visant à supprimer l'utilisation des fréons dans l'industrie d'ici 1997.

Il est probable que cette échéance sera rapprochée au sein de la CEE (1995).

Ainsi, afin de résoudre ces problèmes liés à l'utilisation des aérosols-doseurs, que ce soit avec ou sans chambre d'inhalation, un programme de recherche a été lancé par les laboratoires pharmaceutiques afin d'optimiser les thérapeutiques inhalées.

L'objectif est double :

- simplifier la technique d'inhalation, la rendre accessible à tous,
- et supprimer les additifs vecteurs du principe actif dont l'administration peut générer des inconvénients.

Ce programme a permis la mise au point de systèmes libérant une poudre sèche exempte de tout additif.

4.3. Les poudres sèches : Le TURBUHALER*

Le TURBUHALER* est le premier inhalateur multidose de poudre pure et, prêt à l'emploi, mis au point par le groupe ASTRA SUEDE.

Il ne contient que le principe actif sous forme de poudre micronisée, sans aucun additif (ni propulseur, ni lubrifiant).

Cette inhalateur fonctionne simplement par l'inspiration et, il est non rechargeable.

PULMICORT TURBUHALER* 200mcg

Mis sur le marché en 1992 (31).

Composition :

Budésonide : principe actif dosé à 200 mcg/dose.

Forme et présentation :

Poudre pour inhalations buccales en flacon-doseur assurant 200 inhalations dosées à 200 mcg/dose.

Sort du médicament et Posologie :

voir PULMICORT* aérosol-doseur.

Mécanisme du TURBUHALER* : (Fig.8 et Fig.9)

La poudre de BUDESONIDE est contenue dans le réservoir 1.

A la base du TURBUHALER* est situé un disque percé de cinq "doseurs" 2, formés par des trous coniques.

En faisant tourner la molette marron 3 vers la droite aussi loin que possible, on amène un doseur vide sous le réservoir.

La poudre tombe et remplit les trous coniques du doseur.

En faisant tourner la molette marron vers la gauche, le disque tourne et le doseur, alors plein, passe sous des "raclettes" 4 qui tassent la poudre dans les trous coniques et éliminent le surplus de poudre.

Ainsi une dose de 200 mcg de BUDESONIDE pur est constitué 5.

Lorsqu'un doseur plein se trouve sous le canal d'inhalation 6, la poudre peut être inhalée par le patient. Lors de l'inspiration, l'air pénètre par les deux orifices situés à la base du TURBUHALER* et entraîne le BUDESONIDE contenu dans les trous coniques.

La poudre de BUDESONIDE pure passe dans l'embout buccal 7, au travers de canaux en spirale 8 qui la désagrègent en microparticules de diamètre optimum (inférieure ou égal à 5 mcm).

Des aérateurs latéraux 9 permettent de diminuer les résistances inspiratoires, facilitant ainsi l'utilisation du TURBUHALER*.

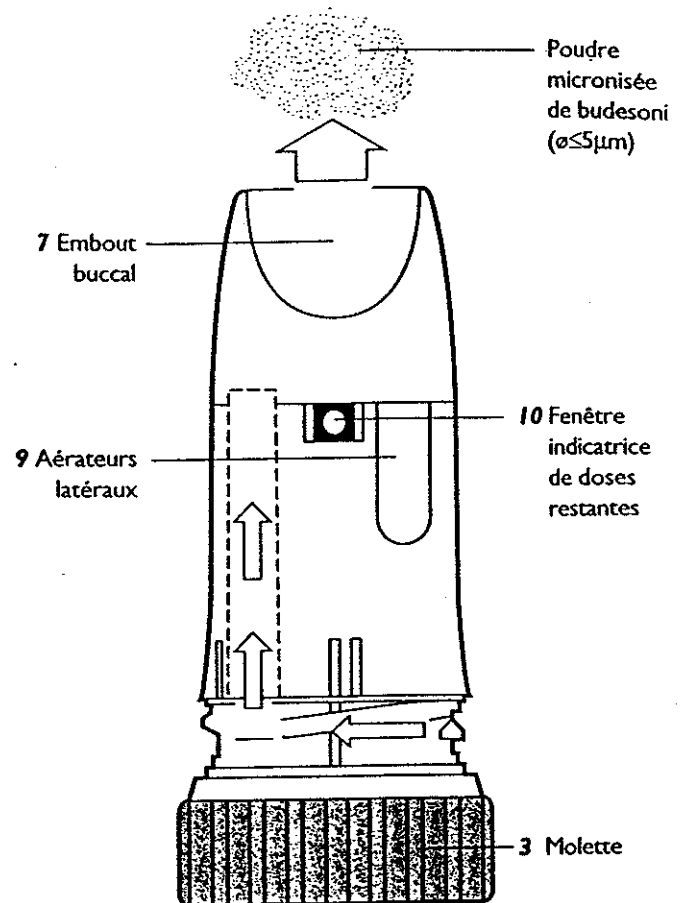
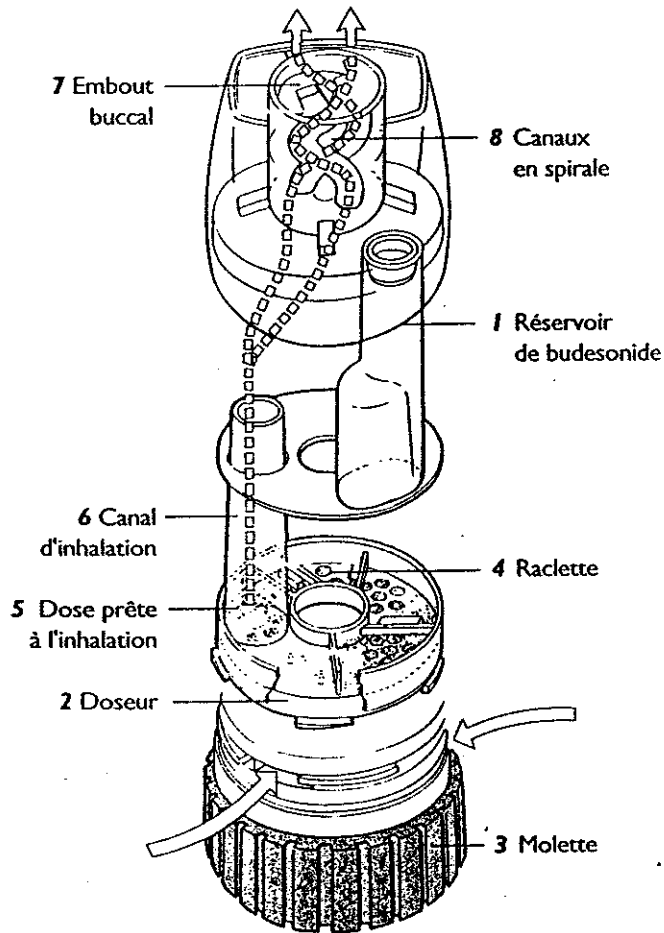


Fig.8 - TURBUHALER*: vue interne

Fig.9- TURBUHALER* : vue latérale

(d'après les Laboratoires ASTRA)

Comparaison de l'efficacité clinique du TURBUHALER* 200 mcg avec PULMICORT* 200 mcg aérosol-doseur :

200 mcg de BUDESONIDE délivrés par le TURBUHALER* ont une efficacité clinique équivalente à celle de 200 mcg délivré par l'aérosol-doseur.

Cette équivalence s'appuie sur trois arguments :

→ Granulométrie :

50% de la dose de produit délivrée se trouvent sous forme de particules de diamètre inférieur à 5,8 mcm, si le débit inspiratoire est de 60 l/mn.

Jusqu'à 25 l/mn (patients très obstrucitifs, enfants de moins de 6 ans) la dose délivrée est encore suffisante pour produire un effet clinique.

→ Déposition particulaire :

La déposition pulmonaire du produit administré par le TURBUHALER* (14,2%) est supérieure à celle obtenue avec les aérosols-doseurs (10%).

→ Equipotence : (mcg pour mcg)

Les équipotences pharmacologique et clinique sont démontrées.

Leurs résultats suggèrent que les données cliniques obtenues avec l'aérosol-doseur peuvent être extrapolées au TURBUHALER*, dans la mesure où les conditions ventilatoires permettent de générer un débit inspiratoire suffisant.

Les données d'efficacité clinique obtenue avec PULMICORT* 200 mcg aérosol-doseur peuvent donc être extrapolées au TURBUHALER*.

A savoir :

L'effet bénéfique du BUDESONIDE s'exerce de façon préventive et curative.

Son efficacité s'explique d'une part, par l'amélioration rapide des débits de pointe et d'autre part, par la diminution, voire l'abolition, de la phase tardive de la réaction allergique.

La réaction allergique immédiate est également inhibée lors des traitements au long cours.

Même à faible dose, PULMICORT* améliore la symptomatologie des patients asthmatiques.

L'intensité des effets thérapeutiques est corrélée à la dose inhalée et à la durée de traitement.

En traitement de fond il apporte un double bénéfice :

- clinique, avec diminution des symptômes et des exacerbations des crises d'asthme, d'où moindre utilisation des autres thérapeutiques (béta₂-mimétiques, ...),

- fonctionnel, avec baisse de l'HRB permettant une diminution de l'obstruction bronchique voire une normalisation de la fonction respiratoire.

Ainsi, PULMICORT* permet le contrôle à long terme de l'asthme et prévient l'installation à bas bruit d'une obstruction chronique.

Il permet également le sevrage des patients asthmatiques sévères corticodépendants dans environ 50% des cas et, une diminution appréciable de la corticothérapie orale dans 40% des cas restants.

Tolérance locale :

En dehors des effets indésirables propres aux corticoïdes inhalés, aucun effet secondaire propre au dispositif n'a été rapporté sous TURBUHALER*.

L'incidence de la toux, de la dysphonie et de l'irritation pharyngée est moins fréquente avec le TURBUHALER* qu'avec l'aérosol-doseur du fait de l'absence de gaz propulseur et d'additif, ainsi que du faible volume inhalé (Fig.10).

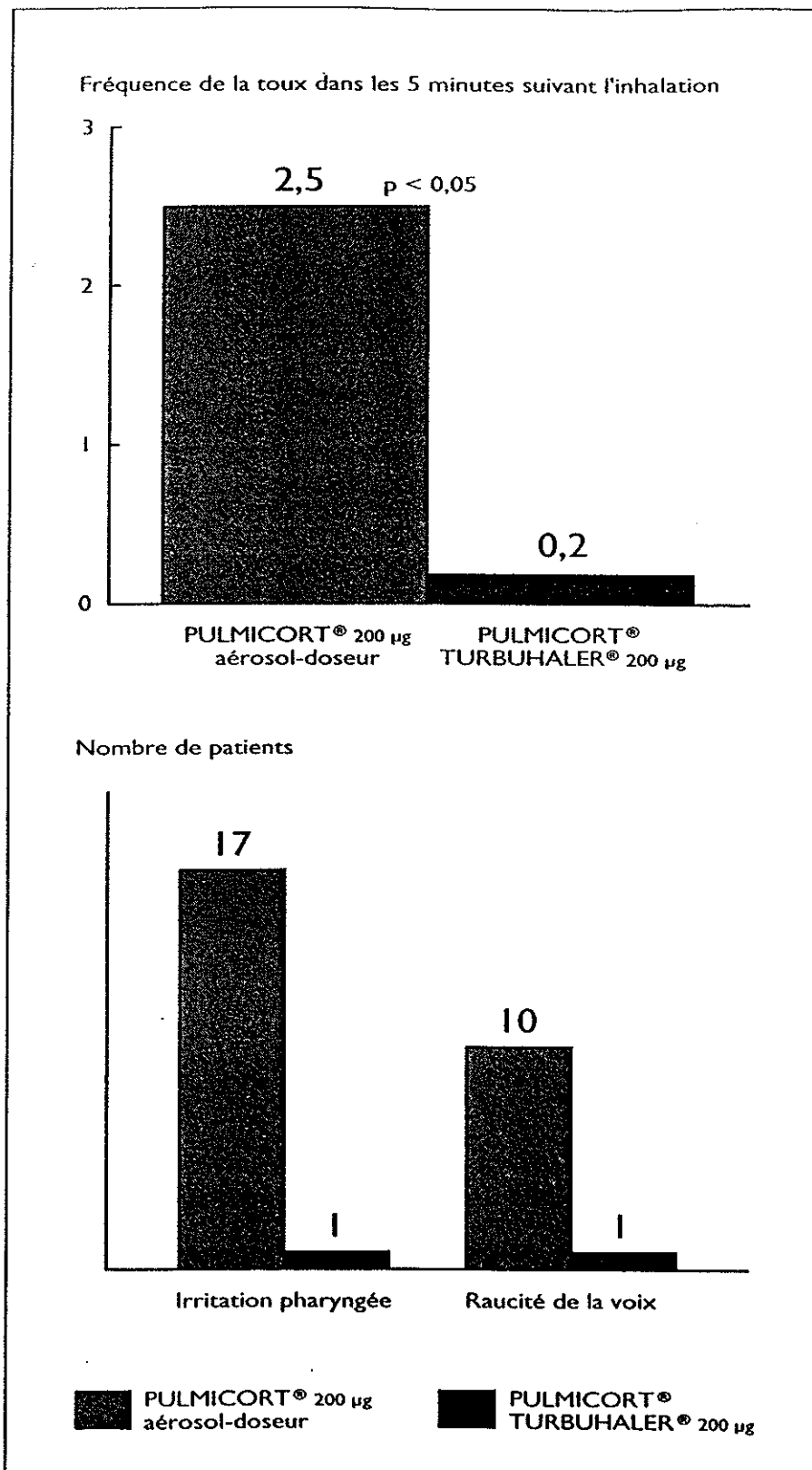


Fig.10- Tolérance locale de PULMICORT TURBUHALER* 200 mcg.
(d'après les Laboratoires ASTRA)

Indications :

- asthme chronique et instable avec gêne respiratoire quasi continue et insuffisamment contrôlée par les bronchodilatateurs.
- sevrage de la corticothérapie per os.

PULMICORT* est particulièrement indiqué chez l'enfant souffrant d'asthme chronique car, il présente une marge thérapeutique très importante.

PULMICORT TURBUHALER* 200 mcg permet d'obtenir une observance maximale de la part du patient, du fait de sa facilité d'utilisation et d'une tolérance locale accrue et meilleure que celle observée avec l'aérosol-doseur couplé à la chambre d'inhalation. La préférence des patients va régulièrement au TURBUHALER* lors des études croisées.

Les limites du TURBUHALER* :

La micronisation majeure et le volume très réduit d'une dose (200 mcg) uniquement constituée du principe actif pur, améliorent la tolérance ORL mais ne permettent pas au malade de savoir s'il a pris du médicament (absence de sensation).

Le malade rencontre un problème réel en fin de flacon. Une fenêtre indicatrice est entièrement rouge lorsque le flacon est vide mais elle n'indique pas le nombre de doses restantes en fin de flacon.

5. PLACE DES CORTICOIDES INHALES DANS LE TRAITEMENT DE L'ASTHME

Traiter l'asthme, ce n'est pas traiter seulement les crises mais, c'est surtout s'opposer en permanence au déclenchement de celles-ci.

La période inter-critique doit faire l'objet d'une thérapeutique aussi adaptée que celle des crises, dès que les bronchospasmes apparaissent trop fréquents et trop sévères (24).

Le traitement de fond va donc être axé sur les phénomènes inflammatoires.

Le traitement de la crise se fait par les bronchodilatateurs β_2 -adrénergiques. Si cela est nécessaire, on aura recours aux corticoïdes per os, à dose minimale efficace et sur une courte période.

A l'occasion de cette crise, on se posera la question de l'intérêt d'un traitement de fond médicamenteux pour le patient (2).

5.1. Le traitement de fond

Les moyens non médicamenteux sont indispensables pour tout asthmatique :

- éviction des polluants (tabac) et des allergènes de l'environnement (plumes, acariens, poussières, phanères d'animaux, ...),

- connaître ses limites et savoir adapter sa vie à ses possibilités respiratoires (44).

Le traitement médicamenteux doit agir sur le substratum de la maladie : inflammation et HRB.

Il est indispensable d'effectuer chez tous les asthmatiques, quelle que soit la sévérité apparente de la maladie, des explorations fonctionnelles respiratoires complétées par l'enregistrement du peak flow (débitmètre) à domicile.

En effet, il est des patients qui tolèrent cliniquement la maladie en dépit d'une détérioration profonde de leur fonction respiratoire.

Le traitement de fond doit répondre à trois objectifs :

- arrêter ou diminuer la fréquence des crises,
- prévenir le bronchospasme et les phénomènes d'HRB de type inflammatoire,
- diminuer ou supprimer l'obstruction bronchique permanente.

Chez l'enfant, ce traitement a pour but d'empêcher la progression de la maladie respiratoire à l'âge adulte, de permettre une activité normale dans tous les domaines, de normaliser l'état fonctionnel respiratoire et d'améliorer le pronostic lointain.

On conseillera davantage chez le très jeune enfant les nébulisations et l'utilisation des chambres d'inhalation.

Deux classes d'anti-inflammatoires préventifs sont utilisés :

les CROMONES

les CORTICOIDES INHALES

→ Les cromones :

Le cromoglycate de sodium (LOMUDAL*) est un anti-dégranulant. Il inhibe la libération des médiateurs inflammatoires d'origine mastocytaire. Il prévient les réactions allergiques et celles induites par l'effort.

Le nédocromil (TILADE*) est bronchoprotecteur contre la plupart des stimuli. Il réduit ou inhibe l'activation, la libération et la synthèse de médiateurs bronchoconstricteurs, pro-inflammatoires, et chimiotactiques, au niveau de toutes les cellules intervenant dans l'inflammation bronchique.

→ Les corticoïdes inhalés :

Puissants anti-inflammatoires, ils agissent, contrairement aux cromones, à tous les niveaux : leur action s'effectue à la fois sur les composantes cellulaire, vasculaire et neurogène de l'inflammation. Ils s'opposent à l'HRB et améliorent ainsi l'obstruction bronchique et les paramètres ventilatoires.

Un consensus international propose un traitement par 4 paliers qui sont progressifs selon la sévérité de l'asthme (19) :

Asthme léger :

Caractéristiques :

Moins de 1 à 2 crises/semaine, avec des troubles nocturnes 1 à 2 fois/mois. Absence de symptômes entre les crises. La fonction pulmonaire est normale en dehors des crises et ne varie pas plus de 20% lors des crises.

Traitement :

Béta₂-stimulants inhalés si besoin ou,

cromoglycate de sodium (enfant)
nédocromil (adulte)

avant un effort ou une exposition à un allergène.

Si la consommation de béta₂-stimulants est supérieure à 3 fois/semaine, l'asthme est "modéré" et un traitement chronique doit être instauré.

Asthme modéré :

Caractéristiques :

Plus de 1 à 2 crises/semaine qui troublent l'activité ou le sommeil et, un DEP entre 60 et 80% de la valeur normale. Symptômes d'asthme nocturnes plus de 2 fois/mois.

Traitement :

Les β_2 -stimulants inhalés sont uniquement utilisés en cas de besoin sans excéder 3 à 4 prises/jour.

Chez l'enfant, on utilisera cromoglycate + théophylline retard.

Chez l'adulte on prescrira nédocromil + ou - corticoïdes inhalés à faibles dose (200 à 500 mcg/jour).

Ce traitement anti-inflammatoire de l'intercrise est le seul à pouvoir empêcher le développement des lésions bronchiques graves qui, pourraient aboutir à l'insuffisance respiratoire sévère.

Asthme modérément sévère :**Caractéristiques :**

Plus de 5 crises sévères/an et une obstruction bronchique prolongée avec restriction des activités. Symptômes chroniques et obstruction bronchique entre les crises. DEP à 60% de la valeur normale.

Traitement :

Chez l'enfant, on utilisera corticoïdes inhalés à faible dose (inférieure à 400 mcg/jour de BECOTIDE 50*) + théophylline retard.

Chez l'adulte, corticoïdes inhalés à fortes doses + théophylline retard ou β_2 -stimulants à action prolongée.

Asthme sévère :

Caractéristiques :

Crises fréquentes sévères, avec symptômes d'asthme nocturnes. Symptômes chroniques invalidants avec limitation des activités en dépit du traitement. Le DEP est inférieur à 60% de la valeur normale avec une variation de +30%.

Traitement :

Chez l'enfant, corticoïdes inhalés à fortes doses + théophylline retard + corticoïdes oraux si nécessaire en 1 prise matinale.

Chez l'adulte, corticoïdes inhalés + corticoïdes oraux.

Si le contrôle de l'asthme est atteint et maintenu pendant quelques semaines, alors on peut essayer de réduire progressivement les corticoïdes oraux. La réduction se fait par paliers avec un contrôle régulier de la fonction pulmonaire.

Les échecs rencontrés au cours du traitement peuvent s'expliquer par le non-respect de la posologie ou par l'utilisation incorrecte de la thérapeutique inhalée. Dans ce cas, on utilisera la chambre d'inhalation ou les nébulisations chez le jeune enfant.

Si il y a un risque d'exposition à un allergène ou à tout autre facteur favorisant (rhume, ...) qui, pourrait entraîner une aggravation des symptômes, il ne faut pas hésiter à augmenter les doses, voire réintroduire les corticoïdes oraux le temps de l'exposition à ces différents facteurs.

5.2. L'observance

L'observance est un des problèmes fondamentaux du traitement de l'asthme.

Nombreuses enquêtes ont montré que 60% seulement des malades suivent leur traitement.

Une mauvaise observance se rencontre surtout chez les patients asymptomatiques (la majorité des patients distendus) ou durant les périodes d'intercrise. De plus, parmi ceux qui prennent régulièrement leurs aérosols, un bon nombre utilise incorrectement les aérosols-doseurs. Or les patients distendus, porteurs d'un asthme apparemment bénin, courent le risque de lésions pulmonaires irréversibles, à moins d'être traités correctement (30).

Ce sont des traitements à effectuer au long cours, comme tout traitement de fond.

Pour rendre ce traitement crédible, un dialogue doit s'établir entre le malade et le prescripteur afin d'expliquer le déroulement, le mode d'action, et l'utilité de ce traitement, de même que les risques auxquels l'asthmatique s'expose s'il ne le suit pas correctement. Il faut lui indiquer la conduite à tenir lors d'une crise et lui apprendre à bien utiliser les aérosols-doseurs.

Selon certaines études, l'observance serait mieux respectée avec 2 prises/jour au lieu de 4 prises/jour.

QUATRIEME PARTIE :
CAS PRATIQUES

1er Cas

Paulette F., monitrice auto-école, âgée de 53 ans, consulte le 8 juillet 1992.

Elle présente un asthme instable depuis 30 ans et, pour lequel elle était obligée de prendre presque au long cours de la CORTISONE (depuis 6 à 7 ans).

Elle a pris 9 kg en 2 ans et pèse actuellement 68 kg pour 1m59, ne fume pas et possède un gros chien.

Cet asthme la gêne surtout depuis 5 ans (1987).

En 1987, ses tests cutanés étaient négatifs et son bilan ne montrait pas d'éosinophilie sérique, ni de taux élevé d'IgE totales.

A l'interrogatoire, il n'y a pas d'élément pouvant orienter vers une étiologie nette, mais elle fait très souvent des épisodes de surinfections activant largement son bronchospasme.

Elle va très bien pendant 6 mois, mais sous KENACORT* puis, lors de surinfection, elle prend : CLAMOXYL*, SOLUPRED*, KENACORT*.

En juillet 1992, elle montre un syndrome obstructif net, en EFR, avec un VEMS diminué de 31% à 1,60 litre.

Ses DEM sont diminués entre 35 et 55%.

Ses résistances bronchiques sont élevées et peu réversibles sous VENTOLINE*.

Le cliché pulmonaire montre une distension.

Son traitement est :

BRONCHODUAL*

TILADE*

PULMICORT TURBUHALER*, car le BECOTIDE 250* lui donne des
tremblements.

Elle doit en plus débiter des cures de BHOSTIM* et les poursuivre tout
l'hiver.

Cliniquement, elle ne présente pas de signe d'insuffisance surrénalienne.

Le 18 août 1992, cette patiente qui présente un asthme sévère est
sevrée et, d'après le test au SYNACTHENE*, retrouve une réactivité de ses
surrénales.

Elle suit un régime et a perdu 2 kg en 1 mois.

Elle n'est depuis jamais retournée consulter.

2ème Cas

Emmanuel V., 15 ans, est hospitalisé le 4 octobre 1988 pour une
aggravation de son asthme et un état infectieux.

Son état s'est amélioré sous VIBRAMYCINE* et SOLUPRED* 60 mg.

A sa sortie (8 octobre 1988), il garde :

EUPHYLLINE* 400 mg

ZADITEN*

BECOTIDE 250* 3 bouffées/jour

BRONCHODUAL*

RHINATHIOL*

VIBRAMYCINE* et SOLUPRED* à doses dégressives.

Il va reprendre du TILADE* à l'arrêt de VIBRAMYCINE* et, va faire des cures de BIOSTIM* ou de RIBOMUNYL* dès le mois de novembre.

Cet adolescent est suivi depuis longtemps pour un asthme multifactoriel très instable.

Il a arrêté le LOMUDAL* et le TILADE* qui le font tousser et, le ZADITEN* qui le fait grossir.

Actuellement bien équilibré, on va tenter de diminuer les corticoïdes oraux et de lui faire tolérer le LOMUDAL* en nébulisation.

Les cures de désensibilisation sont bien supportées.

Un allègement thérapeutique est continué et, conduit à l'arrêt de l'EUPHYLLINE*.

Depuis, très demandeur d'une réduction de son traitement, une décroissance thérapeutique s'effectue de façon progressive.

Très bien équilibré jusque-là, avec augmentation du BECOTIDE* lors de rhumes, le 3 juillet 1991, il ne prend plus que du TILADE* 2 fois/jour et poursuit ses vaccinations anti-acariens et anti-polliniques.

Bien qu'il soit asymptomatique depuis plusieurs mois, il poursuit ce traitement au long cours avec des cures de BIOSTIM* à partir de septembre, compte-tenu de la gravité initiale de son asthme.

En cas de problème ou d'aggravation, il doit tout de suite reprendre VENTOLINE* et BECOTIDE 250* avec des fluidifiants, afin d'éviter une attaque d'asthme.

Après ces mesures d'urgence, il doit consulter, afin de juger de la nécessité ou non d'associer un antibiotique.

3ème Cas

Hervé P., 25 ans, monteur dans une imprimerie, est hospitalisé du 16 au 19 janvier 1991 pour un état de mal asthmatique.

Ce patient présente un asthme connu depuis novembre 1987 et, est traité par :

VENTOLINE*

BECOTIDE 250*

ZYRTEC*

BEROTEC*

Il montre des tests cutanés positifs aux poils de chat, aux pollens, et aux acariens.

En 1988, Hervé P. a fait une crise d'asthme sévère ayant nécessité l'intervention du SAMU.

A partir du 14 janvier 1991, Hervé P. développe des crises d'asthme à répétition conduisant à un abus de bêta₂-stimulants.

Avant l'arrivée du SAMU, il reçoit :

SOLUDECADRON* 1 ampoule en IV

BRICANYL* 1 ampoule en IV

Il s'ensuit d'une aggravation brutale du bronchospasme avec une détresse cardiorespiratoire grave puis, une perte de connaissance.

Il est intubé et ventilé et, il reçoit : ADRENALINE* et SOLUMEDROL* en IV.

Une amélioration de son état permet d'instaurer un nouveau traitement :

ADRENALINE*

HYDROCORTISONE*

ERYTHROCINE*

curarisation et sédation.

Il est extubé le 17 janvier.

L'ADRENALINE* est relayée le 18 janvier par VENTOLINE* aérosol et EUPHYLLINE* per os.

Il rentre chez lui le 19 janvier avec le traitement suivant :

EUPHYLLINE* 600 mg

HYDROCORTISONE* 25 mg toutes les 4 heures

ERYTHROCINE*

On soupçonne une intolérance aux sulfites contenus dans SOLUDECADRON*.

Après amélioration de son état dyspnéique, ce patient présente à l'examen radiologique des signes de bronchopneumopathie chronique obstructive et une sinusite chronique.

Son traitement est :

MUSITUX*

ZYRTEC*

VENTOLINE* 6 bouffées/jour

BECOTIDE 250* 6 bouffées/jour

antibiothérapie + fluidifiants bronchiques car, l'EFR est très perturbée avec une très nette diminution du VEMS.

Le 8 avril 1991, la sinusite étant écartée, un traitement plus spécifique est instauré lui permettant ainsi une vie normale sans effort intense :

VENTOLINE*

BECOTIDE 250*

TILADE* 5 à 6 prises/jour

Mais, le 10 juin 1992, Hervé P. présente un asthme instable.

On soupçonne un sous-dosage de son traitement.

De plus, Hervé P. avoue ne pas prendre de façon régulière ses médicaments.

Traitement réactualisé :

BECOTIDE 250* 3 bouffées/jour

TILADE* au coup par coup

SEREVENT* 3 bouffées matin et soir (= ventoline* à longue durée d'action :12 h).

4ème Cas

Marie-Christine M. consulte le 30 décembre 1991 pour la réapparition d'un asthme ancien.

Elle présente un asthme allergique depuis de nombreuses années mais, qui a été relativement bien toléré pendant longtemps avec des sprays de bêta₂-mimétiques et des anti-dégranulants mastocytaires.

Ces derniers temps, elle était gênée presque toutes les nuits et devait donc utiliser de la VENTOLINE* assez souvent.

Les tests cutanés sont fortement positifs aux acariens, aux poils de hamster (animal qu'elle a depuis quelque temps chez elle) et, aux pollens d'arbre.

Elle ne veut pas de désensibilisation dans l'immédiat mais, elle va essayer des mesures d'éviction les plus strictes possibles.

Elle poursuit son traitement VENTOLINE* et BECOTIDE 250*, 3 fois/jour pendant 3 mois.

En février, elle est hospitalisée pour attaque d'asthme.

La consultation du 9 mars 1992 (1 mois après) montre la persistance d'une HRB, probablement accentuée par un rhume et, un spasme expiratoire.

Son traitement devient :

VENTODISK*

LOMUDAL*

BECOTIDE 250* 1 prise 3 fois/jour

Elle ne prend pas toujours son BECOTIDE* car, il entraîne une gêne laryngée. On le remplace par du PULMICORT* 3 fois/jour.

5ème Cas

Robert M., étudiant en médecine de 19 ans, consulte le 25 mai 1989 inquiet de la réapparition de gênes respiratoires nocturnes, 1 mois après une hospitalisation pour état de mal asthmatique.

L'existence d'un antécédent asthmatique est d'abord totalement récusé, le patient n'allègue au départ que la prise occasionnelle de VENTOLINE* aérosol mais, l'interrogatoire répété retrouve l'existence de bronchites "asthmatiformes" dans l'enfance.

Le diagnostic d'asthme a bien été évoqué à l'âge de 9 ans mais, après des crises initiales fréquentes et graves, Robert M. se considère "sans problème" moyennant la prise quotidiennes de "quelques" bouffées de VENTOLINE*.

On note un tabagisme précoce depuis l'âge de 15 ans.

En février 1989, au cours d'un séjour de ski dans un chalet d'alpage mal chauffé, il "prend froid".

Il se plaint d'une toux sèche, quinteuse, puis grasse, constante, peut-être fébrile, le réveillant la nuit.

Une antibiothérapie par AMOXICILLINE, puis OFLOXACINE est maintenue 20 jours sans effet.

Sur les conseils d'une amie, la toux et les réveils nocturnes l'entraînent à utiliser en l'absence d'ordonnance une THEOPHYLLINE RETARD et des ANTI-TUSSIFS pour poursuivre la préparation du concours de 1ère année. Mais, 15 jours avant le début des épreuves, sa conjointe le retrouve à 7 heures du matin dans un état de détresse respiratoire extrême.

Il est hospitalisé pour état de mal asthmatique.

Son état s'améliore rapidement sous :

VENTOLINE* en SC

DEXAMETHASONE injectable

oxygénothérapie

hydratation

48 heures après, la corticothérapie est poursuivie per os avec 1 mg/kg de PREDNISONE.

Le relais des nébulisations de VENTOLINE* est rapidement assuré par la prise régulière de VENTOLINE* aérosol.

Le patient quitte le service à sa demande sous :

VENTOLINE* aérosol

CORTICOIDES per os

avec des conseils concernant l'auto-surveillance du débit de pointe et un rendez-vous de consultation rapproché pour préciser le traitement de fond nécessaire.

Il n'ira pas à cette consultation sous prétexte qu'elle est prévue la veille des épreuves du concours.

Un mois plus tard, sa conjointe le ramène, inquiète devant la réapparition de gênes respiratoires nocturnes et devant la décroissance des débits de pointe.

Le traitement proposé comporte :

VENTOLINE* 2 bouffées 4 fois/jour

BECOTIDE 250* 4 bouffées/jour

Après 5 jours de traitement, les réveils nocturnes disparaissent.

Le traitement suivant est maintenu 6 mois :

VENTOLINE* à la demande : 3 à 2 bouffées/jours

BECOTIDE 250* 2 bouffées matin et soir

Après 3 mois, les EFR sont normales.

Le traitement d'entretien est maintenu par :

VENTOLINE* à la demande

BECOTIDE 250* 2 bouffées matin et soir.

6ème Cas

Madame Valérie J. née en 1934, asthmatique connue depuis l'âge de 10 ans, avec sensibilisation prouvée aux pollens, aux acariens et aux poils de chat, est hospitalisée en août 1988 pour crise d'asthme sévère avec surinfection bronchique.

De ces antécédents médicaux, nous retenons deux épisodes d'embolie pulmonaire (1980 et 1986); une hernie hiatale avec reflux gastro-oesophagien; plusieurs hospitalisations en crise d'asthme sévère souvent concomitantes à des épisodes de surinfection bronchique; un terrain de sinusite chronique; une hypertension artérielle modérée (17/10).

Son traitement à l'admission comporte :

THEOLAIR 250*	ZYRTEC*
LOMUDAL* aérosol	XANAX*
BEROTEC* aérosol	SINTROM*
ATROVENT* aérosol	SOLUMEDROL* IM occasionnellement

Depuis le mois d'avril 1986, des injections de DIPROPHOS* lui étaient administrées toutes les 2 ou 3 semaines.

Deux tentatives de sevrage de la corticothérapie se sont soldées par un échec respectivement en juillet et août 1987.

L'examen clinique d'entrée révèle :

- une obésité (98 kg pour 1m59),
- une HTA 17,5/10,5
- des sibilances disséminées à l'auscultation pulmonaire,
- une dermite ocre et des varices aux membres inférieurs,
- une douleur élective à la percussion de la région lombaire L₃-L₄.

Les analyses biologiques révèlent :

- un syndrome inflammatoire,
- une courbe d'hyperglycémie provoquée pathologique,
- une hémoglobine glycosylée élevée,
- une hyperinsulinémie indiquant une intolérance au glucose,
- un rythme du cortisol perturbé,
- une théophyllinémie à un taux efficace de 13,8 mcg/ml.

Ce profil biologique traduit un hypofonctionnement cortico-surrénalien.

La radiographie de la colonne lombaire montre une ostéoporose.

L'EFR met en évidence un syndrome obstructif réversible partiellement sous béta-mimétiques.

En vue de tenter un nouveau sevrage de la corticothérapie par voie générale, nous avons préconisé :

MEDROL* 32 mg/jour

BECOTIDE 250* 2 bouffées 2 fois/jour.

Cette association nous a permis d'obtenir une réduction du MEDROL* à 8 mg tous les 2 jours avec une amélioration de l'état clinique au bout de 3 semaines.

CINQUIEME PARTIE :
DISCUSSION

INTERET REEL DES CORTICOIDES INHALES

Dans le sevrage d'une forme per os :

Nous venons de voir que les corticoïdes administrés localement présentent une efficacité clinique comparable à celles des corticoïdes généraux et, ils sont de plus dépourvus d'effets indésirables systémiques. Ainsi, l'adjonction de corticoïdes inhalés à une corticothérapie orale va permettre de réduire progressivement les doses de corticoïdes oraux (observations n°1 et n°6).

Il faut d'emblée administrer de fortes doses de corticoïdes inhalés conjointement à la corticothérapie par voie générale afin de stabiliser l'asthme, puis, dès amélioration de la symptomatologie, on peut entreprendre de réduire progressivement les corticoïdes oraux jusqu'à les supprimer totalement. On recherchera ensuite la dose minimale efficace de corticoïdes inhalés nécessaire pour mener une vie "normale". Cependant, il arrive parfois que le patient soit exposé à un facteur de risque d'aggravation de la symptomatologie (infection, allergène, stress, effort,...). On pourra alors augmenter les doses de stéroïdes locaux ou même réintroduire de faibles doses de corticoïdes par voie générale durant la période "critique".

Ainsi, on supprime par ce sevrage toute la série d'effets secondaires qui peuvent entraîner des perturbations, notamment au niveau de la croissance chez les adolescents (observation n°2), voire même des complications sévères (observation n°6).

Dans l'équilibre d'un traitement au long cours :

Les corticoïdes oraux utilisés au long cours risquent entraîner d'importants effets secondaires, imposant l'arrêt ou la réduction de ce traitement.

Or, dès l'arrêt des corticoïdes il y a souvent réapparition de crises d'asthme puisque, les phénomènes inflammatoires persistent ou vont réapparaître.

Par contre, les corticoïdes inhalés peuvent être utilisés entre les crises en traitement de fond et, ceci à très long terme sans entraîner d'effets indésirables nécessitant l'arrêt du traitement.

Leur action sur les phénomènes inflammatoires est identique à celle des corticoïdes administrés par voie générale. Cependant, ils sont plus actifs que ces derniers sur l'HRB car, ils exercent directement leurs effets au niveau bronchopulmonaire.

Ainsi, ils inhibent en permanence les phénomènes inflammatoires localisés et, ils s'opposent à la réapparition de crise d'asthme.

Les corticoïdes inhalés ont, par conséquence, une meilleure efficacité sur la stabilité de l'asthme , et ceci à long terme sans effets néfastes (observations n°2 et n°5).

Les risques dûs aux corticoïdes inhalés

Les risques majeurs sont les candidoses buccales et les gênes oropharyngées (raucité, toux, irritations).

Ces dernières sont très souvent dose-dépendantes mais réversibles spontanément ou à l'arrêt du traitement. Malgré leur caractère passager, ces effets ne sont pas toujours bien acceptés par le patient et, ils peuvent conduire à un arrêt du traitement sans que le médecin en soit averti (observation n°4).

On peut diminuer ces effets secondaires en utilisant une chambre d'inhalation car, elle réduit le dépôt oropharyngé. On peut également se rincer immédiatement la bouche après la prise médicamenteuse.

Le nombre de prises a de même une importance : on conseille 2 prises/jour au lieu de 4 prises/jour.

On peut voir ici l'intérêt du TURBUHALER* car, il est dépourvu de tout additif, ces derniers étant impliqués dans les phénomènes de toux et d'irritation. Son utilisation avec un débit inspiratoire d'au moins 60 litre/mn permet de diminuer le dépôt pharyngé.

L'observance

L'observance fait partie intégrante du traitement. Il ne suffit pas d'instaurer un traitement, il faut le suivre en totalité.

En cas d'échec thérapeutique, il faut soupçonner le respect de l'observance, étant donné qu'il est difficile pour le médecin de savoir si son patient prend bien ses médicaments.

Il est donc important que le médecin explique l'utilité du traitement et les risques qu'il encoure si celui-ci n'est pas suivi (asthme aigu grave) même si le patient est ou devient asymptomatique (observations n°3, n°4 et n°5).

Le traitement de fond ne traite pas la crise mais l'intercrise. Le patient peut être asymptomatique, donc ne pas éprouver le besoin de prendre des médicaments puisqu'il se sent bien; or les phénomènes inflammatoires persistent.

Il faut également s'assurer de la bonne utilisation des sprays. Leur efficacité dépend de leur manipulation.

Certains effets secondaires locaux (observation n°4) peuvent empêcher l'installation de fortes doses lorsque ces effets sont doses-dépendants ou, la multiplicité des prises lorsque leur incidence augmente avec le nombre de prises.

Il faut donc tenter de minimiser ces effets locaux car sinon, le patient risque de s'auto-médicamenter et de sous-optimiser l'efficacité du traitement.

Place des poudres sèches

L'efficacité des poudres sèches dépend de l'état d'obstruction du patient.

Avec un débit inspiratoire de 60 litre/mn, elles ont la même efficacité que l'aérosol-doseur, et ceci jusqu'à 25 litre/mn.

Constituées du principe actif pur sans aucun additif, elles entraînent moins d'effets secondaires locaux (absence de phénomènes de toux et de bronchospasme).

Le débit inspiratoire et une forte micronisation du produit sont de plus responsables d'une meilleure pénétration pulmonaire.

Simple d'utilisation et de faible encombrement, elles peuvent être emmenées n'importe où (même en avion car absence de gaz propulseur).

Elles sont indiquées aussi bien chez l'adulte comme chez le jeune enfant, excepté chez les malades fortement obstrués.

Elles permettent donc de remédier aux inconvénients des aérosols-doseurs tout en conservant leurs avantages.

Les poudres sèches risquent de concurrencer sérieusement les sprays dont l'avenir est d'autant plus menacé avec la loi de 1991 interdisant l'industrie de commercialiser des produits contenant des fréons car, ceux-ci sont impliqués dans la fragilité de la couche d'ozone de la stratosphère.

CONCLUSION

L'asthme touche une population en constante progression car, nous sommes de plus en plus souvent confrontés à des allergènes potentiels, conséquence de l'industrialisation.

Les corticoïdes en spray, initialement boudés par les esprits encore profondément marqués par les effets néfastes des corticoïdes oraux, connaissent actuellement un important essor, car ils ont totalement changé la vie des asthmatiques.

Anti-inflammatoires puissants, leur mode d'administration permet d'agir spécifiquement au niveau bronchique sur la composante principale de l'asthme, sans aucun retentissement sur les autres tissus.

Ils permettent de sevrer les asthmatiques corticodépendants et d'éviter une corticothérapie générale, davantage redoutée chez l'enfant.

Cependant, le traitement médicamenteux ne suffit pas à lui seul, en termes d'efficacité. Il implique l'éviction stricte de tout facteur favorisant et, le respect de son observance.

L'emploi des formes inhalées demande de la rigueur quant à ses nombreuses administrations quotidiennes et la manipulation des sprays qui n'est pas accessible à tous.

De nombreuses études successives à ces inconvénients ont été mises en place pour optimiser l'efficacité de ces aérosols-doseurs.

Dans un premier temps, on a mis au point des prolongateurs de sprays, puis de véritables chambres d'inhalation qui ont permis de limiter les pertes d'efficacité liées à la mauvaise synchronisation main-poumons, puis, une nouvelle forme de corticoïde et apparue : PULMICORT TURBUHALER*.

Il s'agit du premier inhalateur-doseur distribuant une poudre sèche constituée uniquement du principe actif. D'efficacité semblable à celle de l'aérosol-doseur, son administration se fait par la simple inhalation.

Ce nouveau concept, facile à manipuler et de plus, répondant à une politique d'aide à la protection de notre environnement car, exempt de fréons, trouvera sûrement une place de choix dans les traitements d'avenir.

ABREVIATIONS

VIP	: Vasoactive Intestinal Peptide.
PHM	: Peptide Histidine Méthionine.
HRB	: Hyper-réactivité Bronchique.
SNC	: Système Nerveux Central.
SNA	: Système Nerveux Autonome.
NANC	: Non Adrénérique Non Cholinergique.
Ach	: Acétylcholine.
SP	: Substance P.
NKA	: Neurokinine A.
CGRP	: Calcitonin Gene Related Peptide.
HETE	: Acide Hydroxyéicosatétraénoïque.
HPETE	: Acide Hydroxypéroxyéicosatétraénoïque.
Ag	: Antigène.
Ig	: Immunoglobuline.
LT	: Leucotriène.
TX	: Tromboxane.
PG	: Prostaglandine.
PAF	: Platelet Activating Factor.
SRS-A	: Slow Reacting Substance of Anaphylaxis.
CSF	: Colony Stimulating Factor.
TNF	: Tumor Necrosis Factor.
VEMS	: Volume Expiratoire Maximal Seconde.
DEM	: Débit Expiratoire Maximal.
EFR	: Explorations Fonctionnelles Respiratoires.
BCO	: Bronchite Chronique Obstructive.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) **AUBERT H., KUHN J.M.**
Conséquences endocriniennes de la corticothérapie.
Le sevrage d'une corticothérapie au long cours.
Rev. Prat., Paris, 1990, 40 (6), p544-548.

- (2) **BIDAT E.**
Du bon usage des cromones dans l'asthme.
Tempo médical _ 409 _ 5 décembre 1990.

- (3) **BIDAT E., SCHEINMANN P.**
Les spacers ou prolongateurs.
Rev. fr. Allergol., 1987, 27 (1), p35-37.

- (4) **BRAMBILLA Ch.**
Essai comparatif Auxisone*/Bécotide 250* dans les sevrages
corticoïdes des asthmes graves.
Lab. Boehringer Ingelheim France, juin 1988.

- (5) **CHANEZ P., GODARD Ph., BOUSQUET J., DAMON M.,
MICHEL F.B**
Phénomènes d'activation cellulaire dans l'asthme.
dans : "Le suivi thérapeutique de l'asthmatique".
9èmes journées internationales de Pneumo-allergologie.
Montpellier, 1989.

- (6) **CHARPIN J.**
Aspects actuels de la corticothérapie.
Sem. Hôp. Paris, 1988, 64, n°8, p492-493.
- (7) **Comité de Rédaction de la Société de Pharmacologie
Expérimentale.**
Asthme : quand le traitement de fond devient-il indispensable?
Le Moniteur, n°2012, janvier 1993.
- (8) **COSSART C., LAVAUD F., MULETTE T.**
Utilisation pratique des corticoïdes en pneumologie courante chez
l'adulte.
Edition Siderm, Paris, 1988.
- (9) **DELACOURT C., DE BLIC J., LE BOURGEOIS M., SCHEINMANN
P. PAUPE J.**
Progrès apportés par les chambres d'inhalation dans le traitement
de l'asthme infantile.
La médecine infantile _ n°3 _ mars 1989.
- (10) **DELAVAL P.**
Les corticoïdes inhalés en médecine générale : Une étude nationale
chez 2538 asthmatiques.
Tempo médical _ Hors série _ avril 1991.
- (11) **DELESPESE G.**
La corticothérapie.
Edition Upjohn, Paris, 1981.

(12) **DEVILLIER Ph., ADVENIER C.**

Système non adrénérgique non cholinérgique (NANC) et poumon.

dans : "Asthme et hyper-réactivité bronchique".

ADVENIER C., ELGHOZI J.L., MEYER P.

Edition Masson, Paris, 1991.

(13) **DEVILLIER Ph., MARSAC J.**

HRB non spécifique : médiateurs inflammatoires et neuromédiateurs.

dans : "Le suivi thérapeutique de l'asthmatique".

9èmes journées internationales de Pneumo-allergologie.

Montpellier, 1989.

(14) **DIETEMANN-MOLARD A., TENABENE A., KAPPS M., PAULI G.**

Efficacité au long cours d'une corticothérapie en aérosol fortement dosé dans le traitement de l'asthme sévère.

Rev. Pneumol. Clin., 1988, 44, p269-272.

(15) **DUSSER D.J.**

Les bases physiopathologiques de l'asthme chronique et des bronchites chroniques obstructives (BCO).

Compte rendu du Symposium Satellite sur : "Asthme chronique et BCO : Similarités et Différences".

3èmes Rencontres de Pneumologie _ Nice Acropolis _ 13 janv. 1994.

Edition Boehringer Ingelheim Pneumoservice.

(16) **DUSSER D.J.**

Les peptidases : un facteur important de la régulation des neuropeptides dans les voies respiratoires.

dans : "Le suivi thérapeutique de l'asthmatique".

9èmes journées internationales de Pneumo-allergologie.

Montpellier, 1989.

(17) **DUTAU G., ROCHICCIOLI P.**

Le dipropionate de bécloéthasone dans le traitement de l'asthme de l'enfant.

Revue de médecine de Toulouse, n°6, 1977, tome XIII, p441-448.

(18) **EMILIE D., ETIENNE S.**

Glucocorticoïdes : mode d'action et pharmacocinétique.

Rev. Prat., Paris, 1990, 40, 6.

(19) **FALLET C.**

L'asthme.

Le Moniteur, n°1999, 3 octobre 1992.

(20) **FERRER-LOPEZ P., LACRONIQUE J.**

Les chambres d'inhalation dans le traitement de l'asthme.

Actualité thérapeutique.

Gazette médicale, 1988, 95, n°40.

(21) **FRICK O.L., D M., D Ph., UCSF.**

La réaction retardée dans l'asthme.

Allergie et Immunologie _ volume 22, n°9, 1990.

(22) **GERMOUTY J.**

Du bon usage de la chambre d'inhalation.

Tempo médical _ n°378 A/B _ 22 février 1990.

(23) **GRANDORDY B., MARSAC J.**

Physiopathologie de l'asthme.

Sem. Hôp. Paris, 1985, 61, n°5, p232-237.

(24) **GRANDORDY B., PUJET J.C., MARSAC J.**

L'asthme et ses médicaments.

Edition Glaxo, Paris, 1983.

(25) **GUERIN J.C.**

Corticoïdes inhalés dans l'asthme de l'adulte.

Tempo médical _ Hors série _ avril 1991.

(26) **HOMO-DELARCHE F.**

Physiopharmacologie et pharmacocinétique des glucocorticoïdes.

Sem. Hôp. Paris, 1988, 64, n°8, p531-533.

(27) **HUCHON G.**

Asthme chronique et bronchite chronique obstructive : Similarités et Différences.

Compte rendu du Symposium Satellite sur : "Asthme chronique et BCO".

3èmes Rencontres de Pneumologie _ Nice Acropolis _ 13 janv. 1994.

Edition Boehringer Ingelheim Pneumoservice.

- (28) **JUNIPER E.F., KLINE P.A., VANZIELEGHEM M.A., RAMSDALE E.H., O'BYRNE P.M., HARGREAVE F.E.**
Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (Budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics.
Am. Rev. Respir. Dis., 1990, 142, p832-836.
Publications médicales internationales.
- (29) **KAYEMBE J.M.**
Face aux complications de la corticothérapie, quelles autres possibilités thérapeutiques pour l'asthme corticodépendant?
Revue Médicale de Liège, XLVI, 10-91.
- (30) **KRAEMER R.**
Evolution du traitement de l'asthme de l'enfant.
Comparaison entre dipropionate de béclo méthasone et cromoglycate disodique.
17ème Journée parisienne d'Immuno-allergologie infantile.
Necker, 1989, p43-55.
- (31) **LABORATOIRES ASTRA FRANCE**
Pulmicort*.
Dossier pharmaceutique.
- (32) **LABORATOIRES BOEHRINGER INGELHEIM**
Aérosopic*.
Edition Lab. Boehringer Ingelheim, Paris, juin 1991.

- (33) **LABORATOIRES CASSENNE**
Bronilide 250*.
Edition Lab. Cassenne, 1991.
- (34) **LABORATOIRES CASSENNE**
Intérêt des chambres d'inhalation dans la corticothérapie inhalée.
Edition Lab. Cassenne, Paris.
- (35) **LABORATOIRES GLAXO**
Asthme et inflammation.
Bécotide 250*.
Edition Lab. Glaxo, mai 1988, Paris.
- (36) **LACRONIQUE J., RUSSO-MARIE F., MARSAC J.**
Mécanismes d'action et effets des corticoïdes dans l'asthme.
Rev. Mal. Resp., 1989, 6, p15-30.
Edition Masson, Paris, 1989.
- (37) **M'RAIHI M.L., DJEMEL A., LADJIMI S., ZEGAYA M.**
Devenir de la réactivité bronchique sous corticoïdes.
La Tunisie médicale, avril 1990, volume 68, n°4.
- (38) **MICHEL F.B.**
Inflammation et maladie asthmatique : données actuelles.
Tempo médical _ Hors série _ avril 1991.
- (39) **MICHEL F.B.**
Asthmologie.
Edition Lab. Sandoz, montpellier, 1981.

- (40) MICHEL F.B., BRUN J., RENON D., GEORGES D., PUJOL J.L.,
BOUSQUET J., GODARD Ph.

Traitement de l'asthme par corticoïdes inhalés.

Etude nationale de la béclométasone.

Sem. Hôp. Paris, 1988, 64, n°42, p2741-2745.

- (41) MON F., VLASTOS F.D., SANSONETTI M., PRETET S.,
MARSAC J.

Aérosolthérapie dans l'asthme.

Rev. Mal. Resp., 1989, 6, n°3, p189-200.

Edition Masson, Paris, 1989.

- (42) NOEL A.

Un nouveau corticoïde inhalé pour prendre en charge les asthmes
mal équilibrés.

Le Quotidien du pharmacien, n°1204, mai 1992.

- (43) PAUPE J., SCHEINMANN P.

Prise en charge de l'asthme de l'enfant : le point d'un consensus.

Rev. fr. Allergol., 1990, 30 (2), p113-128.

- (44) PRETET S., MARSAC J., PERDRIZET S., PUJET J.C.

L'observance du traitement chez les malades asthmatiques.

Sem. Hôp. Paris, 1986, 62, n°35-36, p2891-2894.

- (45) PUJET J.C.

Pour un emploi optimal des corticoïdes inhalés.

Tempo médical _ Hors série _ avril 1991.

- (46) **RUFIN P.**
La place des chambres d'inhalation dans les thérapeutiques inhalées.
OPA Pratique, 1988, 30 juin, p8-9.
- (47) **RUSSO-MARIE F.**
Corticoïdes et éicosanoïdes _ Rôle des lipocortines.
Sem. Hôp. Paris, 1988, 64, n°8, p501-506.
- (48) **SALMERON S., SITBON O., DUROUX P.**
Place respective des corticoïdes oraux et inhalés dans l'asthme.
Tempo médical _ 409 _ 5 décembre 1990.
- (49) **SCHEINMANN P.**
Corticoïdes inhalés au long cours dans l'asthme de l'enfant.
Tempo médical _ Hors série _ avril 1993.
- (50) **UNDERNER M., BOITA F., PATTE F.**
Mode d'action des corticoïdes dans l'asthme.
Rev. Pneumol. Clin., 1986, 43, p173-182.
Edition Masson, Paris, 1986.
- (51) **UNDERNER M., MEURICE J.C., PATTE F.**
Les chambres d'inhalation _ Pneumologie.
Le Concours Médical _ 28/10/1989, p111-135.
- (52) **WECHSLER B.**
La corticothérapie générale et ses complications.
Rev. Prat., Paris, 1990, 40 (6), p521-526.

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	7
<u>PREMIERE PARTIE : RAPPELS SUR L'ASTHME</u>	9
1. Définitions	10
2. Etiologies	11
2.1. Facteurs prédisposants	11
2.2. Facteurs favorisants	12
2.2.1. Facteurs immuno-allergiques	12
2.2.2. Facteurs non immuno-allergiques	15
3. Formes cliniques classiques	19
3.1. Formes aiguës	19
3.2. Formes chroniques	21
4. Physiopathologie	21
4.1. L'hyper-réactivité bronchique (HRB)	23
4.1.1. Anomalies du muscle lisse bronchique	24
4.1.2. Anomalies de la muqueuse bronchique	24
4.1.3. Anomalies du système nerveux autonome (SNA)	26
4.2. Les phénomènes inflammatoires	32
4.2.1. La réaction immédiate	32
4.2.2. La réaction retardée	33
4.2.3. Cellules et médiateurs impliqués dans l'inflammation	36

DEUXIEME PARTIE : LES CORTICOIDES ORAUX 41

GENERALITES

1. Mode d'action dans l'asthme	43
1.1. Action anti-inflammatoire	45
1.2. Action sur les récepteurs adrénergiques	48
1.3. Effet immuno-suppresseur	48
1.4. Action sur la sécrétion de mucus bronchique	49
1.5. Action sur l'hyper-réactivité bronchique (HRB)	49
2. Effets secondaires	53

TROISIEME PARTIE : LES CORTICOIDES INHALES 56

1. Les molécules actuelles	57
1.1. La béclo mé tasone (BECOTIDE 250*)	57
1.2. Le flunisolide (BRONILIDE 250*)	58
1.3. Le budésonide (PULMICORT*)	60
2. Mode d'action dans l'asthme	62
3. Effets indésirables	64
3.1. Effets systémiques	65
3.2. Effets locaux	65
3.3. Sevrage de la corticothérapie orale	67
3.4. Précautions et contre-indications	68
4. Mode d'administration	68
4.1. Les nébuliseurs	68
4.2. Les aérosols-doseurs	70
4.2.1. Composition et particularités	70
4.2.2. Les chambres d'inhalation	72

4.2.3. Limites des aérosols-doseurs	77
4.3. Les poudres sèches : Le TURBUHALER*	79
5. Place des corticoïdes inhalés dans le traitement de l'asthme	88
5.1. Le traitement de fond	88
5.2. L'observance	94
<u>QUATRIEME PARTIE</u> : CAS PRATIQUES	95
<u>CINQUIEME PARTIE</u> : DISCUSSION	108
CONCLUSION	114
ABREVIATIONS	116
BIBLIOGRAPHIE	117



CATUSSE (Séverine). _ Les corticoïdes inhalés dans le traitement de l'asthme. _ 128 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 1994).

RESUME :

Les corticoïdes inhalés, puissants topiques anti-inflammatoires, agissent au niveau bronchopulmonaire sur la principale composante physiopathologique de l'asthme.

N'entraînant aucun effet systémique, aux doses thérapeutiques, contrairement à leurs aînés longtemps administrés par voie générale, ils sont le plus souvent utilisés en première intention dans le traitement de fond, afin de réduire, voire de supprimer, l'apparition des crises d'asthme.

Tès efficaces dans les asthmes modérés, ils nécessitent cependant le recours à une corticothérapie orale dans les formes sévères.

L'auteur a surtout souligné l'évolution de la thérapeutique asthmatique, suite à de nombreuses études cherchant à optimiser l'efficacité et l'utilisation de ces nouvelles formes inhalées, afin d'atteindre et de maintenir un asthme équilibré et de permettre au patient d'exercer une activité normale.

MOTS CLES :

- corticoïdes inhalés.
 - asthme.
 - inflammation.
-

JURY :

Président : M. J. BUXERAUD, Professeur.
Juges : M. B. EICHLER, Docteur en Médecine.
M. F. COMBY, Maître de Conférences.
Mme C. BORDAS, Docteur en Pharmacie.

CATUSSE (Séverine). _ Les corticoïdes inhalés dans le traitement de l'asthme. _ 128 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 1994).

RESUME :

Les corticoïdes inhalés, puissants topiques anti-inflammatoires, agissent au niveau bronchopulmonaire sur la principale composante physiopathologique de l'asthme.

N'entraînant aucun effet systémique, aux doses thérapeutiques, contrairement à leurs aînés longtemps administrés par voie générale, ils sont le plus souvent utilisés en première intention dans le traitement de fond, afin de réduire, voire de supprimer, l'apparition des crises d'asthme.

Tès efficaces dans les asthmes modérés, ils nécessitent cependant le recours à une corticothérapie orale dans les formes sévères.

L'auteur a surtout souligné l'évolution de la thérapeutique asthmatique, suite à de nombreuses études cherchant à optimiser l'efficacité et l'utilisation de ces nouvelles formes inhalées, afin d'atteindre et de maintenir un asthme équilibré et de permettre au patient d'exercer une activité normale.

MOTS CLES :

- corticoïdes inhalés.
- asthme.
- inflammation.



JURY :

- Président : M. J. BUXERAUD, Professeur.
Juges : M. B. EICHLER, Docteur en Médecine.
M. F. COMBY, Maître de Conférences.
Mme C. BORDAS, Docteur en Pharmacie.