

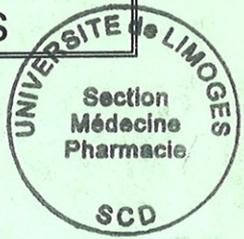
**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE**



Année 1996

Thèse n° 319/1

**ASTHME INDUIT PAR L'EXERCICE
PLACE DU NEDOCROMIL SODIQUE (TILADE*) ADMINISTRE PAR
LE SYNCRONER * DANS LA PREVENTION DE LA CRISE
CHEZ L'ENFANT ; A PROPOS DE 11 OBSERVATIONS**



THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 10 juin 1996

par

Fabienne DANDRIEUX

née le 29 Novembre 1971 à LIMOGES (Haute Vienne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

| | |
|--|-----------|
| Madame le Professeur OUDART | Président |
| Monsieur le Professeur MELLONI | Juge |
| Mademoiselle le Docteur ANTONINI..... | Juge |
| Monsieur DREYFUSS Maître de Conférences..... | Juge |
| Monsieur le Docteur EICHLER..... | Juge |

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

| | |
|-------------------------------------|--|
| <u>DOYEN DE LA FACULTE</u> : | Monsieur le Professeur GHESTEM Axel |
| <u>ASSESEURS</u> : | Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard Monsieur DREYFUSS Gilles - Maître de Conférences |
| <u>PROFESSEURS</u> : | |
| BENEYTOUT Jean Louis | BIOCHIMIE |
| BERNARD Michel | PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE |
| BOSGIRAUD Claudine | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE PARASITOLOGIE |
| BROSSARD Claude | PHARMACOTECHNIE |
| BUXERAUD Jacques | CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| CARDOT Philippe | CHIMIE ANALYTIQUE |
| CHULIA Albert | PHARMACOGNOSIE |
| CHULIA Dominique | PHARMACOTECHNIE |
| DELAGE Christiane | CHIMIE GENERALE ET MINERALE |
| GHESTEM Axel | BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE |
| HABRIOUX Gérard | BIOCHIMIE FONDAMENTALE |
| LACHATRE Gérard | TOXICOLOGIE |
| MOESCH Christian | HYGIENE |
| LOUDART Nicole | PHARMACODYNAMIE |
| RABY Claude | PHARMACIE CHIMIQUE ET CHIMIE ORGANIQUE |

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A mes parents,

A ma soeur,

A ma famille,

qui m'ont fait confiance

A mon ami,

pour son soutien et son attention de
chaque instant

A Madame le Professeur N. OUDART
Professeur de Pharmacodynamie

Nous vous remercions de bien avoir voulu présider cette thèse ; veuillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et notre respect pour la grande qualité de votre enseignement.

Nous vous remercions pour la confiance que vous avez bien voulu nous témoigner.

A Monsieur le Professeur MELLONI
Professeur des Universités - Praticien hospitalier
au service de pathologie respiratoire

Vous avez très aimablement accepté de
faire partie de notre jury.

Nous vous remercions respectueusement
d'avoir voulu juger ce travail.

Nous vous exprimons ici toute notre
gratitude.

A Mademoiselle le Docteur Marie-Thérèse ANTONINI
Praticien Hospitalier du Service d'Explorations
fonctionnelles et respiratoires

Nous vous remercions de bien avoir voulu diriger cette thèse et de nous avoir accueilli avec une extrême gentillesse au sein de votre service ; votre disponibilité, votre enthousiasme, vos conseils et votre amitié ont joué un rôle déterminant dans la réalisation de ce travail.

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de le juger.

Soyez assurée de notre respectueuse admiration.

A Monsieur le Docteur B. EICHLER
Pneumologue au service de
Pathologie Respiratoire

Nous vous exprimons toute notre reconnaissance pour la haute compétence professionnelle et pédagogique dont vous nous avez fait bénéficier.

Nous vous remercions de l'intérêt bienveillant que vous avez apporté à ce travail.

Soyez assuré de notre respectueux dévouement.

A Monsieur G. DREYFUSS
Maître de Conférences

Vous nous avez prodigué, durant nos études, un enseignement d'une grande qualité.

C'est sans hésitation que vous avez bien voulu être présent dans ce jury.

Que ce travail soit pour vous un témoignage de notre reconnaissance et de notre amitié.

AU SERVICE D'EXPLORATIONS
FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES

Aux internes
Aux laborantines et aides de laboratoires
Aux secrétaires

Vous avez tous participé de près ou de
loin à ce travail,

Soyez-en remerciés.

A Messieurs Dominique PEJOUAN et Jean-Marc RIBARDIERE
Kinésithérapeutes au service de
pathologie respiratoire

Vous nous avez apporté une aide à ce
travail,

Soyez-en remerciés.

PLAN

INTRODUCTION

1 - ASTHME D'EFFORT CHEZ L'ENFANT

1.1 - CLINIQUE ET STIMULI

1.1.1 - Expression clinique

1.1.2 - Stimuli responsables

* conséquences pratiques

a) - effet protecteur de la respiration nasale

b) - influence sur le sport

1.2 - MECANISME DU BRONCHOSPASME

1.2.1 - Théorie nerveuse

1.2.1.1. - Le système cholinergique

1.2.1.2. - Le système adrénérgique

1.2.1.3 - Le système NANC

1.2.1.3.1 - Le système NA inhibiteur

1.2.1.3.2 - Le système NC excitateur

1.2.1.4 - Conclusion

1.2.2 - Les médiateurs de l'inflammation

1.2.2.1 - L'histamine

1.2.2.2 - Prostaglandines et thromboxanes

1.2.2.3 - Leucotriènes et dérivés de l'acide arachidonique par la voie de la lipooxygénase

1.2.2.4 - Le PAF Acether

1.2.2.5 - Autres médiateurs

1.3 - CONDUITE DU TEST DE PROVOCATION

1.3.1 - Epreuve d'effort et conditions de mesure

1.3.2 - Précautions

1.3.3 - Mesure des indices d'obstruction

1.3.3.1 - Les différents tests

1.3.3.2.- Principe et interprétation

1.4 - LE TRAITEMENT DE L'APE

1.4.1 - Les β_2 sympathomimétiques

1.4.2 - La théophylline et ses dérivés

1.4.3 - Les cromones

1.4.4 - Les anticholinergiques

1.4.5 - Les corticoïdes

1.4.6 - Les antihistaminiques

1.4.7 - Le Kétotifène ZADITEN*

1.4.8 - Les inhibiteurs calciques

2 - LE NEDOCROMIL SODIQUE

2.1 - LE PRINCIPE ACTIF

2.2. - PHARMACOCINETIQUE

2.3 - MECANISME D'ACTION

2.3.1 - Eosinophiles

2.3.2 - Neutrophiles

2.3.3 - Macrophages et monocytes

2.3.4 - Mastocytes

2.3.5 - Plaquettes

2.4 - PHARMACOLOGIE CLINIQUE

2.5 - POSOLOGIES

2.6 - EFFETS SECONDAIRES

2.7 - CONTRE-INDICATIONS

2.8 - UTILISATIONS CHEZ L'ENFANT

2.8.1 - Efficacité

2.8.2 - Tolérance

2.9 - LE SYSTEME SYNCRONER*

2.9.1 - Le matériel

2.9.2 - Mise en place de l'étude

2.9.3 - Comparaisons

2.9.4 - Conclusion

3 - ETUDE EXPERIMENTALE

3.1 - LES SUJETS

3.2 - LE MATERIEL ET LES METHODES

3.3 - ANALYSE DES RESULTATS

3.4 - DISCUSSION

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

La reconnaissance de la relation qui existe entre l'asthme et l'exercice est loin d'être nouvelle.

En 1968, Sir John FLOYER, un physicien anglais lui-même asthmatique, notait que l'exercice pouvait être à l'origine de crise d'asthme.

Au milieu du XVIIIème siècle, le physicien anglais SALTER ajoutait que l'asthme induit par l'exercice était aggravé par une exposition au froid (63)

Cependant, les mécanismes qui le déclenche sont très complexes et de nos jours il semblerait qu'il n'y ait pas un seul mécanisme responsable; mais plutôt une multitude de facteurs en cause.

La prévention est un point essentiel dans la thérapeutique de l'asthme induit par l'exercice et peut être atteinte par des moyens à la fois pharmaceutiques et techniques.

Le but de ce travail a été de tester un antiinflammatoire en aérosol doseur : le nédocromil sodique (TILADE*) administré par le SYNCRONER* (chambre ouverte) comme traitement préventif de la crise d'effort chez l'enfant.

- 1 -

ASTHME D'EFFORT CHEZ L'ENFANT

1.1 - CLINIQUE ET STIMULI

1.1.1 - Expression clinique

L'asthme d'effort doit être distingué avec soin de la dyspnée d'effort ; il survient souvent après l'effort et survit à cet effort. Il suscite un grand intérêt d'une part parce que c'est souvent au cours de l'effort que l'asthme devient patent pour la première fois et que la gêne à la gymnastique et au sport est péniblement ressentie chez l'enfant, d'autre part, d'intéressantes études physiopathologiques ont montré surtout que c'était l'inhalation d'air froid et sec, et le refroidissement trachéobronchique qu'il amenait qui était à l'origine de cet asthme d'effort (27,49,50)

L'asthme induit par l'exercice peut être défini comme une augmentation temporaire des résistances des voies aériennes après approximativement 5 à 8 minutes d'un exercice physique dur. Une fois que l'exercice est terminé, il y a une période asymptotique brève qui est suivie par l'apparition progressive de l'obstruction aérienne avec des symptômes qui atteignent leur apogée au bout de 5 à 10 minutes. L'obstruction bronchique est généralement réversible en 45 à 60 minutes. (1,22)

Les signes et les symptômes sont ceux d'une obstruction aérienne classique avec dyspnée, respiration sifflante, toux et serrement de la poitrine (1,68). Une souffrance gastro-intestinale a été reportée spécialement chez les enfants (3).

Un phénomène intéressant de l'asthme d'effort est la période réfractaire (12) qui dure 30 à 90 minutes et qui suit l'exercice. C'est la période durant laquelle la répétition de l'épreuve physique entraîne une réduction du FEV₁ (Forced Expiratory Volume in one second) ou du PEF_R (peak expiratory flow rate) de moins de 50 % de celle qui avait été décrite lors de la première épreuve (1,73) ce qui veut dire que si le sujet répète son effort, l'obstruction sera beaucoup moins importante.

Chez beaucoup d'asthmatiques légers, la bronchoconstriction qui suit un effort est la seule manifestation de leur état asthmatique. Sans traitement, beaucoup de sujets asthmatiques ne pourront faire un exercice énergique, particulièrement si le temps est froid ou si l'atmosphère est polluée. Cet aspect est particulièrement important chez les jeunes qui sont confrontés à des efforts violents à l'école et pendant leurs loisirs.

La fréquence de l'asthme induit par l'exercice est difficile à établir ; elle est d'environ 75 % chez l'enfant asthmatique.

1.1.2 - Stimuli responsables

On désigne en général la bronchoconstriction déclenchée par l'exercice, par le terme d'asthme induit par l'exercice (AIE), bien que l'on admette en général que l'exercice n'induit pas l'asthme mais le favorise (64).

Vers la fin des années 70, on a compris que le facteur le plus important était le niveau de ventilation atteint et maintenu pendant l'exercice. En effet, on s'est rendu compte que l'exercice par lui-même n'était pas nécessaire pour déclencher une crise d'asthme, mais par contre que l'hyperventilation à elle seule suffisait pour obtenir la même réponse (64).

Or l'hyperventilation qui existe au cours de tout exercice, entraîne le refroidissement et le dessèchement des voies aériennes, éléments qui exacerberaient l'hyperréactivité bronchique. De plus, on a découvert qu'on pouvait complètement inhiber l'AIE en faisant respirer, pendant l'exercice, de l'air ayant la température et l'humidité du gaz alvéolaire (27). On en a donc conclu que les stimuli de l'AIE étaient la perte de chaleur ou d'eau par les voies aériennes durant l'exercice (22, 40, 58).

En fait la perte de chaleur et d'eau sont intimement liées. En effet l'air froid refroidit la muqueuse des voies aériennes par convection selon l'équation :

$$PCC = V_E \times \alpha(T_E - T_l)$$

- PCC = perte de chaleur par convection en kg/mn
 V_E = ventilation pulmonaire
 α = capacité calorique de l'air = 0,00127 kJ/l x oc
 T_E = température de l'air expiré
 T_l = température de l'air inspiré

L'air sec provoque le refroidissement de la muqueuse par évaporation selon l'équation :

$$PCE = V_E - PCV (CH_2O_E - CH_2O_l)$$

- PCE = perte de chaleur par évaporation
PCV = perte de chaleur latente (vaporisation de l'eau) = 2,43 kJ/g
 CH_2O_E = contenu en vapeur d'eau expiratoire en g/l
 CH_2O_l = contenu en vapeur d'eau inspiratoire en g/l

En combinant les deux équations on obtient la perte totale de chaleur par la respiration : PCR

$$PCR = V_E [\alpha (T_E - T_l) + PCV (CH_2O_E - CH_2O_l)] \quad (12, 35)$$

Des études récentes ont permis de montrer que la perte d'eau joue un rôle plus important que la perte de chaleur elle-même. Les études ont conduit à penser que le stimulus de l'AIE était une hyperosmolarité transitoire du liquide de surface des bronches, consécutive à la perte d'eau par évaporation (22, 54, 71).

ANDERSON en 1984 (5) semble confirmer qu'il existe une relation directe entre l'intensité du stimulus osmotique et sa puissance à provoquer l'obstruction bronchique.

D'ailleurs, un bronchospasme peut être déclenché chez des asthmatiques par l'inhalation de solutions hyperosmolaires : solution de NaCl hypertonique par exemple, et de solutions hypoosmolaires : eau distillée.

L'écart d'osmolarité serait donc un stimulus de bronchoconstriction.

La proportion d'eau est importante dans le développement de l'AIE ; ainsi si on augmente l'humidité de l'air, le bronchospasme est significativement diminué (5).

* Conséquences pratiques

a) Effet protecteur de la respiration nasale.

Le nez est depuis longtemps considéré comme un système de conditionnement de l'air inspiré (12,61), c'est-à-dire qu'il peut modifier de façon très efficace les caractéristiques de cet air et que lorsque ce dernier arrive au niveau du nasopharynx il est humidifié à près de 100 % d'humidité relative, avec une température aux environs de 32- 37 ° C (12).

Il faut donc recommander à l'asthmatique de respirer par le nez au cours d'un effort ; l'effet néfaste de l'air froid et de la sécheresse peut ainsi être diminué, voire aboli.

La figure N°1 prouve que la respiration par la bouche au cours d'une marche sur tapis roulant entraîne une bronchoconstriction marquée, avec augmentation des résistances des voies aériennes. La respiration nasale diminue ces réponses et protège l'enfant.

b) Influence sur le sport

Le degré de bronchoconstriction après l'effort varie avec la nature de l'effort ; tous les sports n'ont pas le même degré d'asthmogénicité.

L'information la plus rapportée par les enfants est que les activités comme la course à pieds, le saut ou le cyclisme entraînent plus de troubles que la natation.

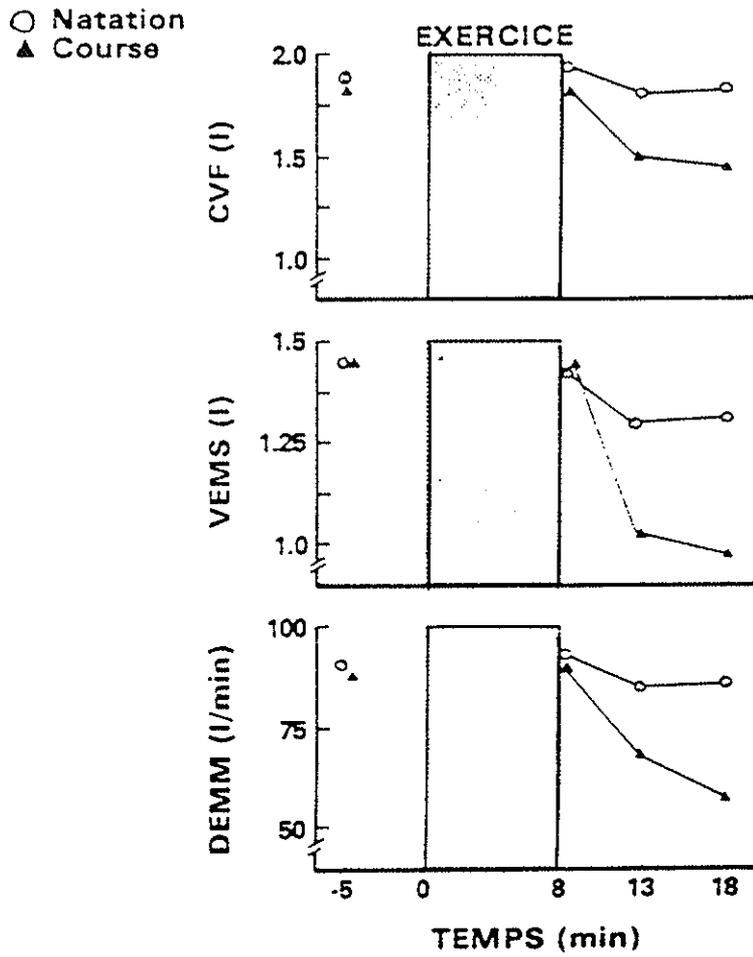


Fig.n°1 : Fonctions pulmonaires d'un garçon asthmatique, âgé de 8 ans, après deux exercices différents de même durée : la course et la natation

De nombreuses études ont confirmé que la natation était l'activité la moins inductrice d'asthme (12).

La figure n°1 le confirme par ailleurs.

Certains auteurs suggèrent que la course à pieds entraîne une bronchoconstriction plus importante et plus durable que la marche ou le cyclisme (12)

La natation est donc fortement recommandée quand elle est possible.

Parmi les activités de terrains, il est souhaitable de recommander des exercices physiques intermittents (périodes d'exercice de 1 à 3 minutes, entrecoupées de périodes de repos, ou mieux des périodes d'exercices de faible intensité) qui sont moins inducteurs d'asthme que les efforts prolongés et continus tels que la gymnastique, le ski, le football (12).

*** En résumé :**

L'étude des stimuli permet de comprendre que l'apparition et la sévérité de l'AIE lors d'un effort dépend :

- de la température et de l'humidité
- de l'air inspiré
- du mode de ventilation

Le degré d'asthmogénicité des différents sports est fonction des conditions de réalisation, d'où leur plus ou moins bonne tolérance chez le sportif asthmatique.

1.2 - MECANISME DU BRONCHOSPASME

L'asthme a longtemps été considéré comme un syndrome dans lequel, seul le système nerveux autonome et le muscle lisse bronchique étaient au devant de la scène. Ces notions sont illustrées par le bronchospasme. Puis on a constaté une inflammation bronchique persistante chez l'asthmatique avec un rôle majeur de l'eosinophile. L'importance des faits expérimentaux plaide pour l'existence de relations étroites entre le système nerveux et le système immunitaire (23, 27, 58).

1.2.1 - Théorie nerveuse

L'innervation des voies aériennes est relativement complexe ; elle fait intervenir des mécanismes cholinergiques et adrénérgiques connus depuis de nombreuses années, mais un contrôle non adrénérgique, non cholinergique (NANC) a été plus récemment mis en évidence.

Les neuromédiateurs des systèmes cholinergiques sont bien connus : Acétylcholine, Adrénaline, Noradrénaline.

En ce qui concerne le NANC, de nombreux neuropeptides semblent intervenir, car on les retrouve au niveau des terminaisons nerveuses pulmonaires : le VIP (vaso active intestinal peptide), la substance P (SP), la calcitonine gene related peptide (CGRP) et le neuropeptide Y (31)

1.2.1.1 - Le système cholinergique

C'est le plus important système de contrôle neurologique du tonus et des sécrétions bronchiques (57). Les fibres nerveuses cholinergiques sont incluses dans le nerf vague (X). Le médiateur de la voie efférente cholinergique est l'acétylcholine, qui est libérée à la jonction entre les neurones pré et postganglionnaires et entre le neurone postganglionnaire et l'organe périphérique innervé (36).

La stimulation du nerf X entraîne une bronchoconstriction : cette réponse est potentialisée par l'atropine (antagoniste des récepteurs muscariniques) (23).

Ce système cholinergique est régulé par la libération de noradrénaline, qui est un antagoniste naturel, de la PGE₂ et de la sérotonine (23).

Les récepteurs portés par la fibre postsynaptique au niveau ganglionnaire sont dits nicotiques. Les récepteurs situés au niveau de la synapse, entre le neurone postsynaptique et les cellules cibles, sont dits muscariniques (36) l'utilisation d'antagonistes plus spécifiques ont permis de séparer les récepteurs muscariniques en plusieurs groupes : les récepteurs M1 localisés au niveau de la fibre terminale, et les récepteurs M2, retrouvés uniquement sur les muscles lisses bronchiques (23).

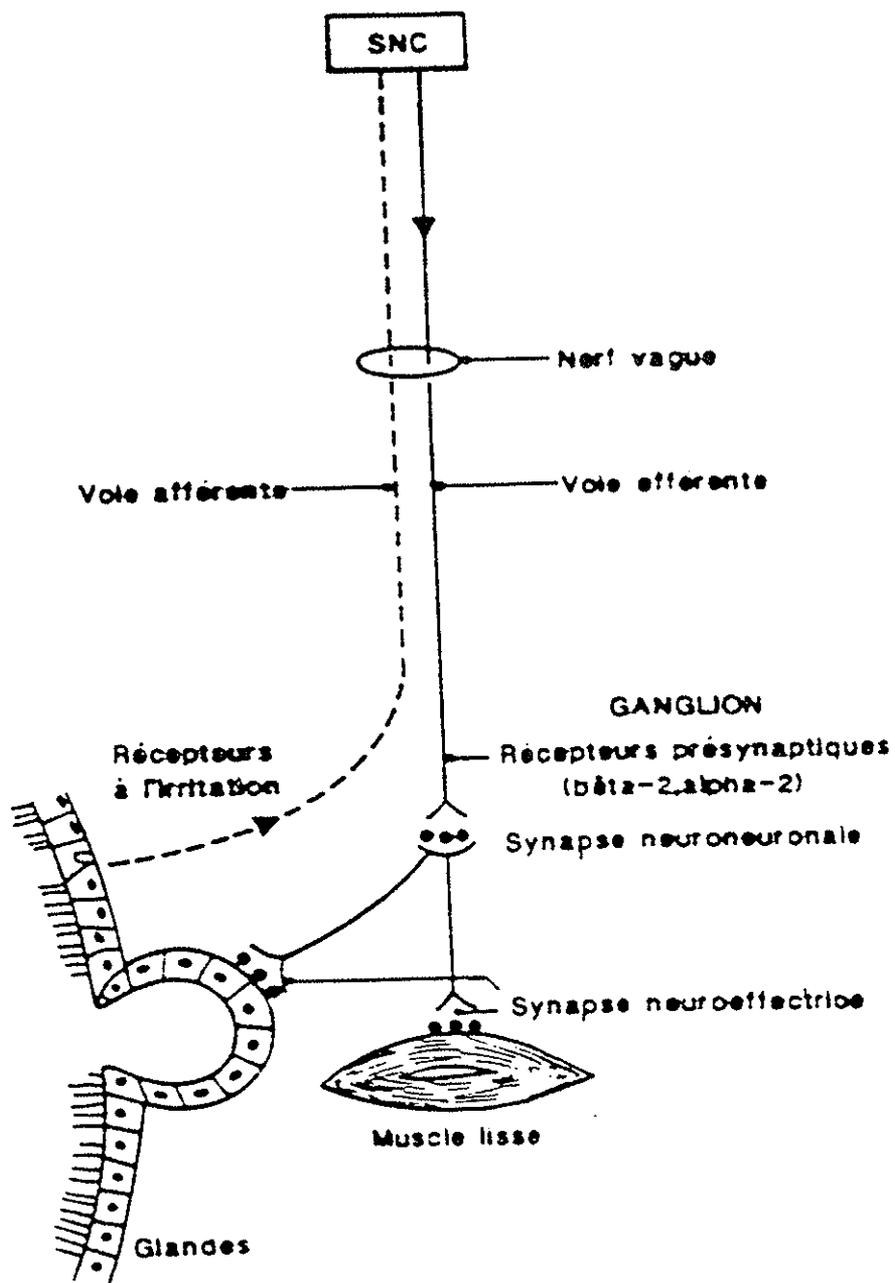


Fig. n°2 : Innervation cholinergique du muscle lisse
et glandes muqueuses bronchiques

La stimulation de récepteurs à l'irritation au niveau laryngé, œsophagien et de la muqueuse nasale entraîne un bronchospasme. Le bronchospasme induit par le SO₂ et l'ozone est inhibé par les anticholinergiques. Par contre au cours d'autres tests de provocation bronchique, l'efficacité de ces produits est partielle, ce qui suggère l'implication d'autres mécanismes (23).

L'exagération des réflexes cholinergiques pourrait être responsable d'une réponse anormale de l'asthmatique : hyperréactivité bronchique non spécifique (23,30).

Il peut exister une augmentation de l'activation des récepteurs, soit du fait de la libération locale de médiateurs de l'inflammation, soit du fait de la desquamation de l'épithélium. Il peut s'agir d'une augmentation de la susceptibilité des cellules cibles à l'acétylcholine ou d'une augmentation du nombre ou de l'affinité des récepteurs muscariniques (30).

L'augmentation de l'activation du système cholinergique peut contribuer à l'hyperréactivité bronchique des asthmatiques mais ce dysfonctionnement est loin d'être seul en cause (23).

1.2.1.2 - Le système adrénurgique

L'innervation adrénurgique pulmonaire provient des six segments thoraciques de la moelle épinière. La stimulation du tonus sympathique entraîne une bronchodilatation.

L'innervation sympathique est peu dense par rapport à la richesse de l'innervation du parasymphatique (30).

La section du sympathique n'entraîne pas de bronchoconstriction ; il n'existe pas de tonus de base adrénurgique chez l'homme (36).

Le système nerveux adrénurgique contrôle le tonus cholinergique et l'intensité de ce contrôle dépend du tonus cholinergique pré-existant (36).

Les récepteurs adrénurgiques se subdivisent en sous-types α et β .

Le rôle des récepteurs α est mal connu, et leur nombre est limité ; il en existe 2 types :

α_1 : post-synaptique

α_2 : pré-synaptique

Les récepteurs β adrénergiques pulmonaires sont pour 85 % des β_2 adrénergiques (36), on les trouve au niveau des cellules musculaires lisses, des cellules épithéliales, des cellules glandulaires et cellules de Clara. Ce sont de puissants bronchodilatateurs (30). Les 15 % des récepteurs β_1 adrénergiques sont portés par les neurones préganglionnaires de la voie sympathique.

Chez l'asthmatique, les β bloquants entraînent un bronchospasme levé par l'atropine. Il a été évoqué une possible anomalie du système adrénergique dans l'asthme. Ceci est soutenu par de nombreuses expériences montrant une diminution de l'activité de ce système bronchodilatateur.

1.2.1.3 - Le système non adrénergique, non cholinergique : NANC

Il existe un troisième système nerveux de contrôle dont les neuromédiateurs sont partiellement identifiés et que l'on dénomme non adrénergique non cholinergique (NANC) ; il comporte une double composante bronchodilatatrice et bronchoconstrictrice.

1.2.1.3.1 - Le système inhibiteur non adrénergique

C'est le seul système nerveux bronchodilatateur chez l'homme. Son existence a été démontrée chez l'homme après stimulation *in vivo*, et après avoir bloqué le système adrénergique et cholinergique (36).

Cette composante bronchorelaxante est médiée par des fibres qui cheminent par le nerf X (2), et qui libèrent du VIP (vasoactive intestinal peptide), initialement découvert dans le tube digestif.

Le VIP est un peptide de 28 AA, de poids moléculaire élevé et que l'on a retrouvé :

- dans les terminaisons nerveuses innervant les muscles lisses
- dans les glandes sous-muqueuses
- dans les vaisseaux bronchiques et pulmonaires
- dans les ganglions et les extrémités ganglionnaires (23,36)

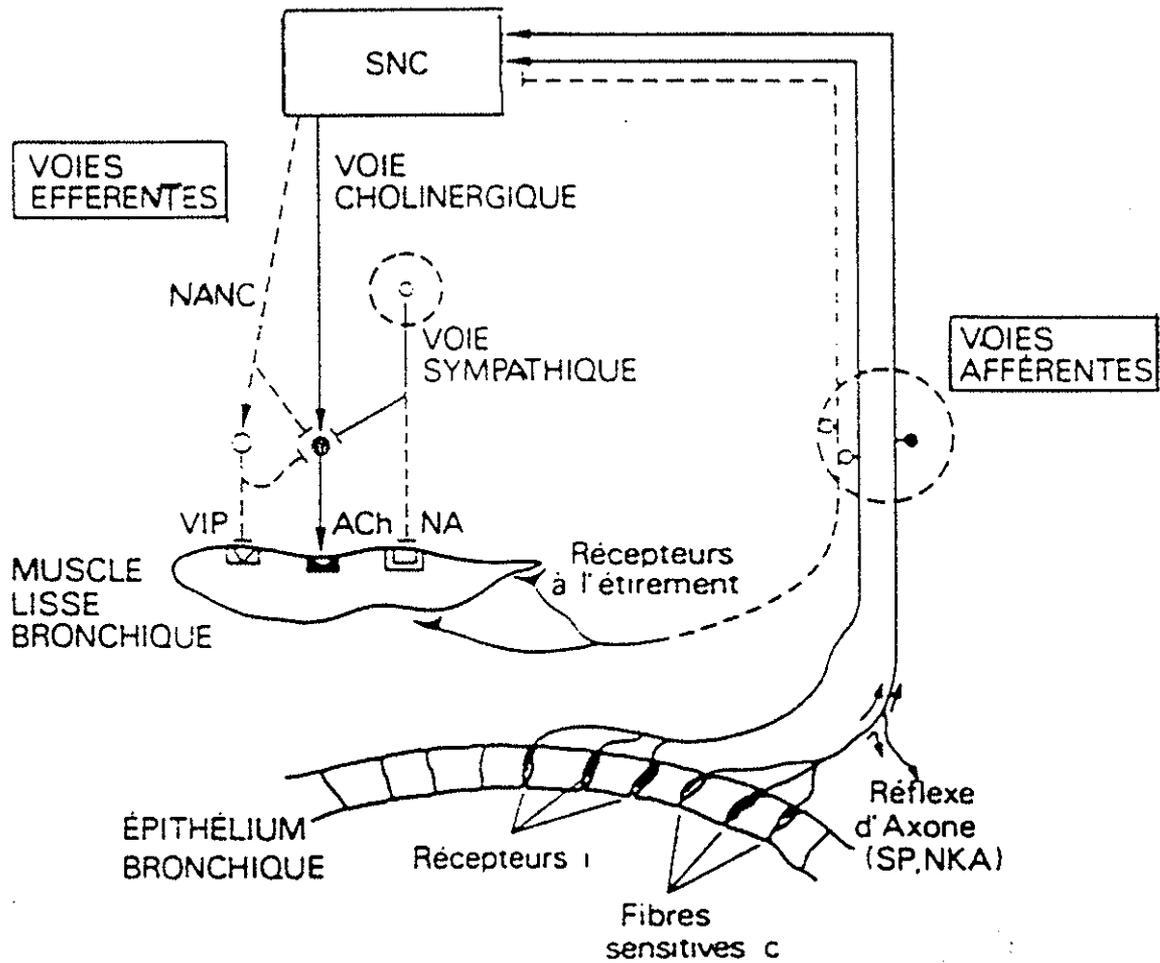


Fig. n°3 : Principales voies nerveuses impliquées
dans la régulation de la bronchomotricité

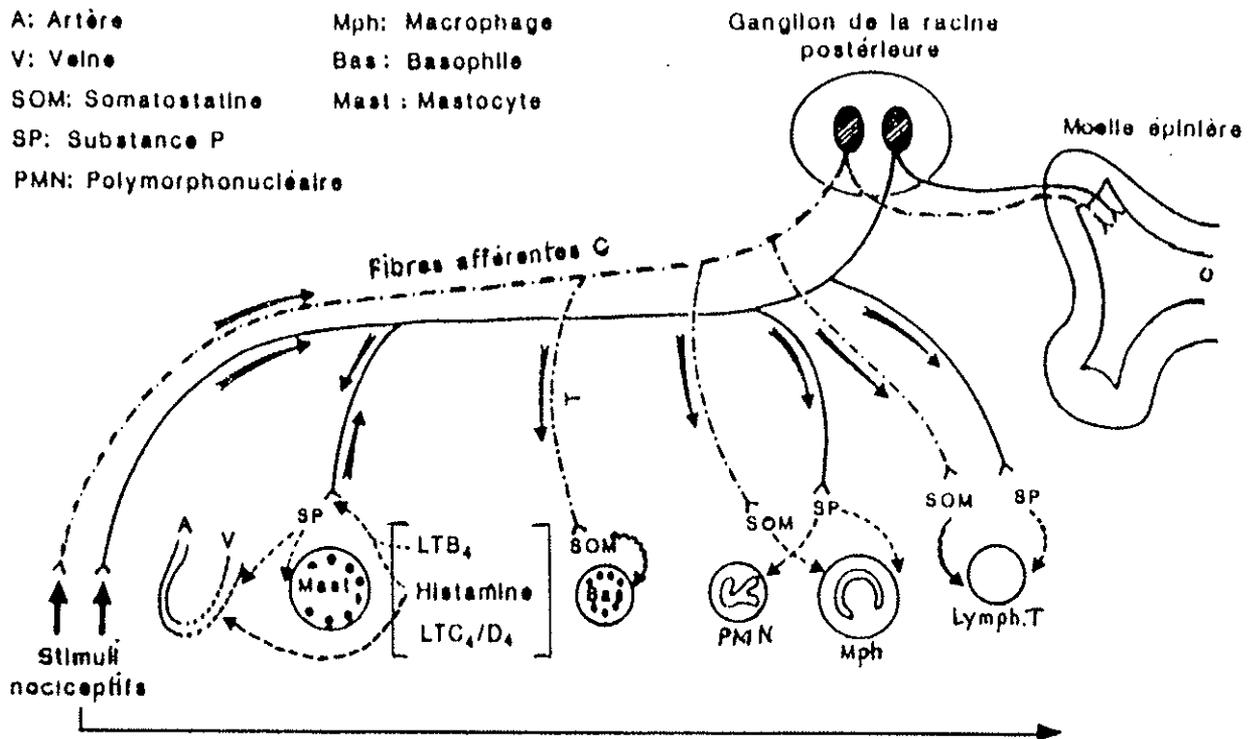


Fig.n°4 : Neuropeptides sensoriels : rôle dans l'immunité

Les fibres VIP ergiques prédominent au niveau des voies aériennes de gros calibre. Le VIP n'est libéré que lors d'une stimulation vagale intense et pourrait contrer l'effet de l'acétylcholine par un mécanisme d'antagonisme fonctionnel, servant ainsi de frein physiologique à l'effet de celle-ci (36).

Le VIP peut être détruit par les enzymes libérées par les cellules de l'inflammation dans l'asthme, ce qui favoriserait l'action des nerfs cholinergiques dans le sens d'un bronchospasme exagéré.

De plus, il a été rapporté l'absence de terminaisons nerveuses VIP ergiques chez l'asthmatique (23).

In vivo, chez l'homme, le VIP inhalé, infusé ou injecté par voie IV est peu bronchodilatateur : on explique ce paradoxe par le poids moléculaire élevé qui empêcherait la diffusion jusqu'aux muscles lisses des voies aériennes et l'accès aux récepteurs, et par la destruction enzymatique dont il fait l'objet (23, 36).

Le NANC inhibiteur exercerait donc une modulation de l'effet cholinergique, plutôt qu'un effet bronchodilatateur direct.

1.2.1.3.2 - Le système excitateur non cholinergique

Chez le cobaye, une part de bronchoconstriction électroprovoquée n'est pas inhibée par l'atropine. Ce mécanisme est reproduit par la substance P et d'autres tachykinines et est inhibé par leurs antagonistes (23).

Dans les bronches humaines, ce système existe mais est plus difficile à mettre en évidence. La substance P est synthétisée dans le ganglion nodal et est transportée vers l'extrémité distale de la voie afférente où elle est stockée sous forme de vésicules (48).

Elle est libérée expérimentalement par l'inhalation d'extraits de piment de capsacaïne, ce qui induit chez l'homme sain et l'asthmatique, une toux et une bronchoconstriction de même intensité (23).

In vivo, il est possible que cette libération se fasse sous l'effet de la libération de médiateurs de l'inflammation par les cellules avoisinantes (36).

La voie afférente comporte des collatérales ; leur activation conduit à la libération de substance P, sans que l'influx nerveux n'arrive jusqu'au SNC. Il existe donc un réflexe d'axone (2, 36) qui se surajoute aux réflexes centraux.

La substance P :

- contracte le muscle lisse
- stimule la sécrétion glandulaire muqueuse
- induit un œdème muqueux par augmentation de la perméabilité capillaire
- facilite la libération d'histamine par les mastocytes et peut-être par les cellules inflammatoires des voies aériennes
- est chimiotactique pour les polynucléaires.

Récemment d'autres tachykinines ont été identifiées : *la Neurokinine A* et *la Neurokinine B*. La Neurokinine A est un agent plus contractant que la Neurokinine B, elle-même plus puissante que la substance P (36). Elles semblent moduler l'expression des récepteurs à la substance P. Leur inhalation in vivo chez l'asthmatique induit une bronchoconstriction (23).

D'autres peptides ont été identifiés dans les poumons comme le *CGRP* : "Calcitonin Gène Related Peptide" qui est localisé au niveau des voies nerveuses afférentes ; il est plus bronchoconstricteur que la SP, c'est d'ailleurs le plus puissant agent bronchoconstricteur connu. C'est probablement un co-messager de la substance P.

On retrouve aussi au niveau du poumon le *Neuropeptide Y* qui est localisé au niveau des vaisseaux pulmonaires. C'est un puissant agent contractant. La distribution des nerfs contenant ce peptide est semblable à celle des nerfs sympathiques, il est donc possible qu'il agisse comme un co-messager de l'Adrénaline.

1.2.1.4 - Conclusion

Une anomalie du système nerveux autonome peut être en cause dans l'asthme, en particulier par une accentuation de l'importance du système exciteur :

- cholinergique
- α adrénérgique
- NANC excitateur

au détriment d'un système inhibiteur :

- β adrénérgique
- NANC inhibiteur

Les mécanismes en cause sont complexes et impliquent l'intrication des phénomènes neurogènes et inflammatoires.

1.2.2 - Les médiateurs de l'inflammation

L'asthme se manifeste par une dyspnée sibilante : cette dyspnée est le reflet clinique de l'obstruction bronchique provoquée par l'association d'un bronchospasme, d'une hypersécrétion et d'un œdème. La crise d'asthme ne peut donc se concevoir comme un simple spasme bronchique mais comme le reflet plus complexe d'une réaction inflammatoire bronchique (61, 70).

Les cellules et les médiateurs entrant en jeu, ainsi que leur interaction sont très complexes.

Néanmoins tous les médiateurs sont à peu près à la fois effecteurs et amplificateurs de la réaction inflammatoire ; ils permettent le recrutement et l'activation de nouvelles cellules (28).

1.2.2.1 - L'histamine

L'histamine est le médiateur le plus anciennement connu, mais paradoxalement son rôle n'est pas encore parfaitement défini (23, 32).

L'histamine est une amine vasoactive contenue dans les granules cytoplasmiques des mastocytes et des basophiles (2, 23, 28) , c'est un médiateur préformé qui est libéré lors de

l'activation mastocytaire qui peut être due à un contact avec un allergène, mais aussi à la substance P, la bradykinine, une modification de l'osmolarité du milieu.

L'histamine exerce de nombreux effets pro-inflammatoires en activant les récepteur H1 :

- vasodilatation et extravasation des protéines plasmatiques (effet principal)
- contraction directe des muscles lisses bronchiques (71).

Les asthmatiques sont environ 100 fois plus sensibles aux effets constricteurs de l'histamine que les sujets sains (2, 71).

Par ailleurs, la bronchoconstriction provoquée par l'inhalation d'histamine est en partie bloquée par l'administration d'atropine ce qui suggère la participation d'un reflexe cholinergique dans l'expression des effets constricteurs de cette amine (2, 71). Cependant, l'effet protecteur d'un traitement anticholinergique (dérivés atropiniques) n'est pas systématiquement retrouvé chez les asthmatiques.

De plus l'histamine provoquerait la libération d'acétylcholine en stimulant les récepteurs situés sur les terminaisons vagues (71).

De la même façon, elle pourrait provoquer la libération des neuropeptides tels que neurokinines et CGRP, en stimulant les récepteurs des fibres C sensibles.

Dans l'asthme, les antihistaminiques H₁, sélectifs et dénués d'effets sédatifs (astemizole, terfenadine) exercent tout au plus un effet protecteur relatif dans les premières minutes de la bronchoconstriction provoquée par l'inhalation d'allergène. Ensuite la protection diminue, elle n'est plus significative dès la 20ème minute.

Cela peut s'expliquer par la cinétique plus rapide de la libération de l'histamine par rapport à celle des médiateurs mastocytaires néoformés (Prostaglandines, leucotriènes).

La phase initiale de la bronchoconstriction serait donc histaminodépendante. Dès lors, les anti H1 n'inhiberaient que la composante histaminique de cette phase.

Les antihistaminiques H₁ induisent un effet bronchodilatateur modeste, mais prolongé. Cependant les traitements longue durée par les anti H₁ n'ont pas fait la preuve de leur pertinence clinique dans l'asthme (2).

En ce qui concerne les récepteurs H₂, leur stimulation augmente la production de mucus et inhibe la réaction de libération d'histamine par les basophiles.

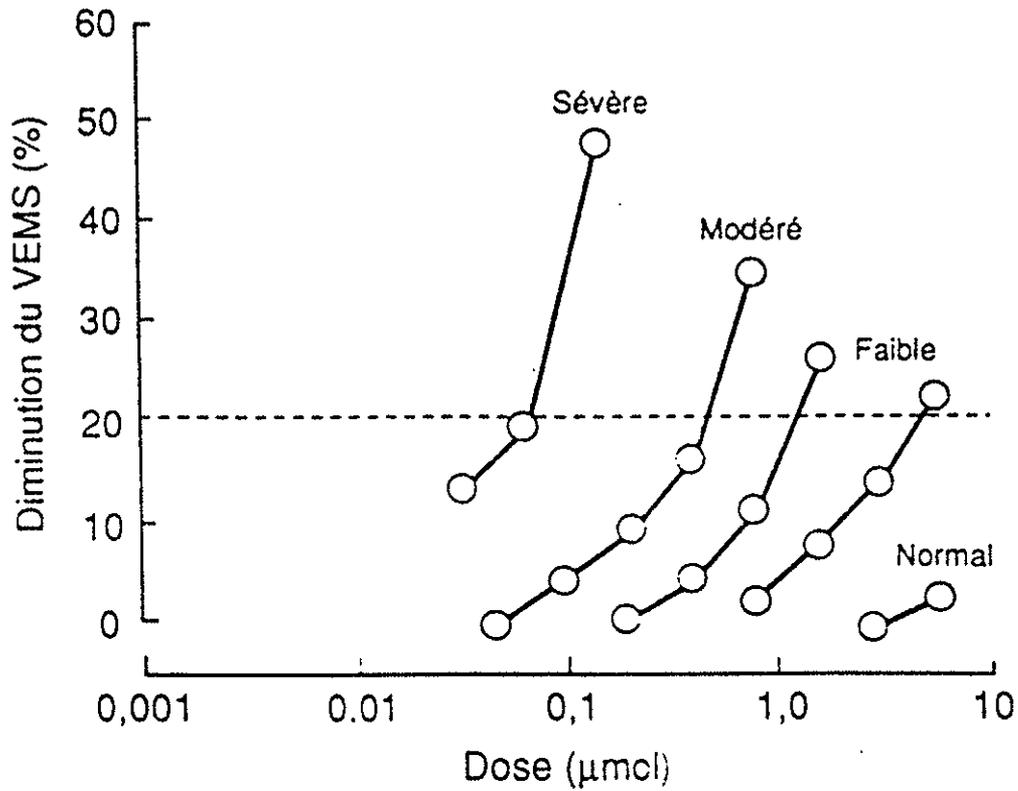


Fig.n°5 : Test de provocation de l'histamine

courbe dose réponse à l'histamine permettant d'étudier la réactivité bronchique ; la dose provoquant 20% de diminution du VEMS est corrélée à la sévérité de la maladie asthmatique.

Les antihistaminiques H₂ ne modifient pas la réponse à l'histamine chez les sujets asthmatiques, ni la réponse bronchique à l'allergène ou à l'exercice bien que des résultats contradictoires soient présentés dans la littérature.

Un troisième type de récepteurs, les récepteurs H₃ ont été mis en évidence d'abord au niveau central, puis au niveau des poumons (71). L'activation de ces récepteurs par un agoniste puissant : le R (α) méthylhistamine inhibe la synthèse de l'histamine chez le rat, la contraction de la trachée du cobaye induite par la stimulation du système NANC (2).

L'intérêt de ces récepteurs H₃ en pathologie pulmonaire reste à préciser (7).

L'histamine est utilisée en pratique courante dans des tests de provocation bronchique qui permettent d'étudier la réactivité bronchique. On établit des courbes de réponse. La PD 20 (dose provoquant 20% de diminution du VEMS) est corrélée à la sévérité de la maladie (fig.n°5).

1.2.2.2 - Prostaglandines et thromboxanes

L'acide arachidonique, produit à partir des membranes cellulaires, est transformé dans les phénomènes inflammatoires en prostaglandine G₂. La PGG₂ est rapidement réduite en PGH₂, elle-même transformée en PGF₂α, PGE₂ et PGD₂. La PGG₂ et la PGH₂ peuvent aussi être transformées en PGI₂ et thromboxane A₂ (TXA₂), eux même rapidement hydrolysés en 6-kéto-PGF₁α et TXB₂ (28).

La PGD₂ est la principale prostaglandine libérée par les mastocytes pulmonaires.

La PGD₂ et la PGF₂ α, sont retrouvés dans les liquides de lavage alvéolaire bronchique des asthmatiques après un stimulus hyperosmolaire.

La PGF₂α, la PGD₂ et la 9 α, 11 β PGF₂α administrées par inhalation provoquent une bronchoconstriction et de la toux.

La bronchoconstriction induite par la PGD₂ et par son métabolite est en partie inhibée par l'inhalation d'un atropinique, démontrant que cette PG provoque une bronchoconstriction en partie médiée par l'induction d'un réflexe vagale (28).

La $\text{PGF}_2\alpha$ provoque une bronchoconstriction qui n'est pas inhibée par les atropiniques ; elle exerce donc un effet constricteur par interaction indirecte sur le muscle lisse (13).

Les récepteurs pour les prostaglandines ne sont pas encore bien définis : il semblerait que ces PG agissent en stimulant le même récepteur : le récepteur au thromboxane TP (2, 28). L'administration d'un antagoniste spécifique de ce récepteur inhibe la réponse bronchique à un aérosol de PGD_2 et induit une protection partielle vis à vis d'une provocation allergénique.

La PGE_2 a une activité bronchodilatatrice chez l'asthmatique et peut inhiber la bronchoconstriction induite par la $\text{PGF}_2\alpha$.

La PGI_2 n'a aucun effet direct sur la fonction pulmonaire, mais serait capable de prévenir la bronchoconstriction due à la PGD_2 chez l'asthmatique.

Enfin la PGD_2 et la $\text{PGF}_2\alpha$ stimulent la sécrétion de mucus alors que LA PGI_2 et E_2 seraient inhibitrices. Les effets vasculaires proinflammatoires de ces PGs sont faibles mais potentialisent ceux d'autres médiateurs tels que l'histamine, le PAF acether et les Kinines.

1.2.2.3 - Leucotriènes et dérivés de l'acide arachidonique par la voie des lipooxygénases

L'acide arachidonique peut être métabolisé par différentes réactions d'oxydation sous l'action de lipooxygénases spécifiques (fig. n° 6).

Cela donne naissance au leucotriène A_4 . Le LTA_4 peut être transformé en LTB_4 ou LTC_4 . Ce dernier pouvant être transformé à son tour en LTD_4 puis LTE_4 .

Les leucotriènes C_4 , D_4 et E_4 , ou leucotriènes sulfopeptidiques sont formés par des cellules résidentes dans les poumons (mastocytes, macrophages alvéolaires) et par les cellules recrutées au cours de l'inflammation (éosinophiles et neutrophiles) (28).

Ces LTS entraînent une hyperréactivité bronchique chez l'homme ; les LTC_4 et D_4 sont 1000 fois plus puissants que l'histamine pour provoquer une bronchoconstriction (2). La LTE_4 est environ 10 fois moins puissante que le LTC_4 et D_4 .

Comme avec l'histamine, les asthmatiques sont environ 10 à 100 plus réactifs aux LTS que les sujets sains.

Ces leucotriènes sulfopeptidiques sont aussi de puissants stimulants de la sécrétion du mucus et des battements ciliaires (28).

La LTB₄ augmente la perméabilité vasculaire par un mécanisme lié à son effet chimioattractant sur les neutrophiles. C'est un des plus puissants agents chimiotactiques connu pour les polynucléaires neutrophiles.

Le développement à visée thérapeutique d'inhibiteurs de la synthèse et d'antagonistes sélectifs des LTS a permis de mieux étudier le rôle de ces médiateurs dans l'asthme.

Un antagoniste très sélectif des récepteurs des LTD₄, administré par voie IV, a permis d'obtenir une diminution de 70 % de la bronchoconstriction provoquée par l'exercice chez 12 enfants asthmatiques, suggérant ainsi l'importance du rôle du LTB₄ dans l'asthme d'effort (2).

Des études cliniques conduites avec un inhibiteur de la 5 lipooxygénase ont montré que parallèlement à une inhibition sélective de la synthèse des LTB₄, ce produit diminue très nettement la réactivité bronchique lors d'une épreuve d'hyperventilation d'air froid et sec (2).

Actuellement de nombreuses études cliniques sont en cours et leurs résultats permettront de mieux cerner le rôle des leucotriènes dans la pathogénie de l'asthme.

D'autres dérivés de l'acide arachidonique par la voie des lipooxygénases sont important à considérer. Parmi ceux-ci le 8S-15S di-HETE qui est un puissant agent chimiotactique pour les neutrophiles.

1.2.2.4 - Le PAF - Acether

Le PAF acether a été décrit, dans les années 70, par Benveniste, comme étant libéré par les basophiles et capable de provoquer l'agrégation des plaquettes.

Depuis, on a montré que ce médiateur est libéré par de nombreux types cellulaires, qu'il exerce des effets inflammatoires directs et qu'il peut amplifier la réaction inflammatoire en recrutant et en activant les cellules de l'inflammation et surtout les polynucléaires éosinophiles (2,28).

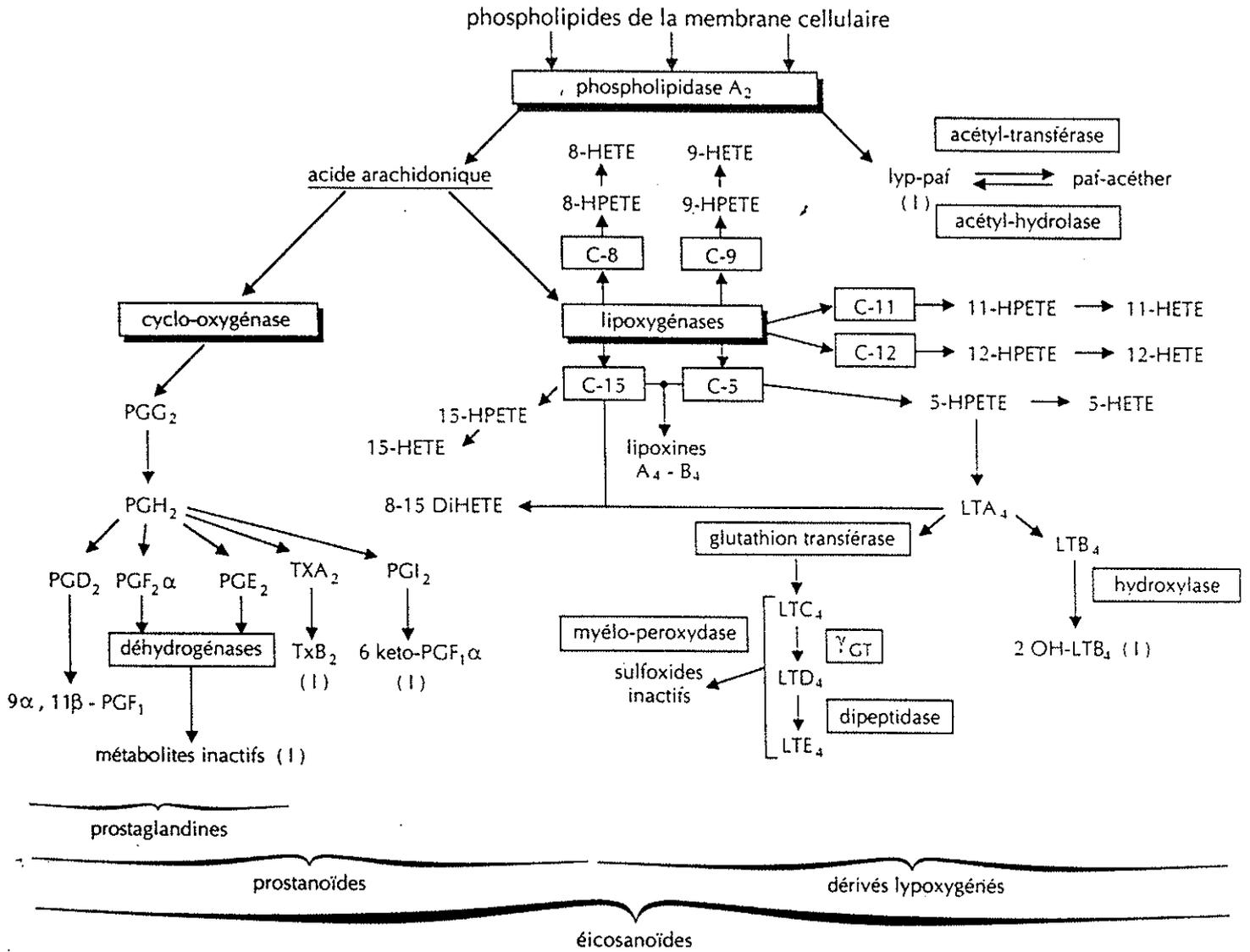


Fig.n°6 : Métabolisme des lipides dérivés des phospholipides de la membrane cellulaire

Si on administre un aérosol de PAF - acether chez des volontaires sains et asthmatiques, il provoque une bronchoconstriction modérée et transitoire qui est prévenue en partie par un traitement antihistaminique ce qui suggérerait que le PAF acether agirait en partie en provoquant la libération d'histamine (2).

Une hyperréactivité bronchique non spécifique apparaît après un aérosol, même unique, de PAF- acether chez des volontaires sains, elle persiste 1 à 4 semaines.

Le PAF-acether aurait un rôle dans la genèse de l'hyperréactivité bronchique (28,60).

Le développement d'antagoniste spécifique permettra, dans un proche avenir, de préciser son rôle dans l'asthme.

1.2.2.5 - Autres Médiateurs

Les lipocortines exercent un rôle régulateur dans l'inflammation ; ce sont de véritables hormones anti-inflammatoires, elles inhibent la synthèse des médiateurs de l'inflammation et du PAF-acether.

Parmi les médiateurs cellulaires, l'IL1 (interleukine 1) ou le Tumor Necrosis Factor (TNF) sont des médiateurs de l'inflammation très puissants. Ils sont libérés par les macrophages et les monocytes.

1.3 - CONDUITE DU TEST DE PROVOCATION

L'exercice déclenche une crise d'asthme chez 70 à 80 % des sujets atteints d'asthme cliniquement connus.

En clinique, les tests d'exercice ne sont pas très sensibles, mais ils sont très spécifiques pour le diagnostic de l'asthme et sont particulièrement utiles chez l'enfant (25, 64, 33). Ils permettent de mesurer les indices d'obstruction bronchique.

1.3.1 - Epreuve d'effort et conditions de mesure

Divers types d'exercices ont été expérimentés pour induire un bronchospasme post-exercice.

Certains auteurs suggèrent que la course à pieds entraîne une bronchoconstriction plus importante et plus durable que la marche ou le cyclisme (voir au chapitre 1.1.2).

La course libre paraît en outre provoquer une bronchoconstriction plus importante que la course sur tapis roulant (12).

La natation est considérée comme le sport le moins inducteur d'asthme.

Certains travaux ont comparé les effets de la course libre et du cycloergomètre. Le bronchospasme post-exercice a été constaté après la course dans 80 % des cas et après cycloergométrie dans 15 % seulement.

Ainsi la course libre est considérée comme l'épreuve la plus asthmogène ; elle est de plus très facilement mise en oeuvre et est très bien acceptée par les enfants.

La durée de l'effort est importante : si elle est trop courte elle peut donner de faux négatifs, si elle est trop longue, l'asthmatique peut courir "à travers" son asthme ! La durée est donc généralement comprise entre 4 et 8 mn.

On utilise le plus fréquemment deux tests d'effort :

- course libre : elle est pratiquée à l'extérieur ; elle dure 6 mn ; on fait courir le patient intensément de façon à obtenir une puissance telle qu'il augmente la ventilation pour atteindre 50 à 60 % de la ventilation maximale théorique (VEMS x 35).

- cycloergomètre : il présente certains avantages car la tête est stable ; il est facile d'administrer le gaz sec et de recueillir l'air expiré (64).

1.3.2 - Précautions

La sécurité du malade ne peut être assurée que si certaines conditions sont remplies :

- Le technicien réalisant le test doit être parfaitement entraîné,
- Le médecin averti doit être à proximité,

- Des médicaments β_2 adrénergiques doivent être immédiatement disponibles ainsi que de l'oxygène,

- Un examen clinique et un interrogatoire rigoureux du malade doivent précéder le test (18),

- Pour prévenir l'appréhension de l'enfant et de ses parents, leur expliquer le but et le déroulement de l'épreuve (12),

- Ne pas prescrire une épreuve d'effort si le VEMS ou le débit respiratoire de pointe sont inférieurs à 60 % de la valeur prévue en fonction de la taille ou si l'enfant présente une dyspnée de repos (12),

- Une précaution est propre au test de provocation par l'effort : l'enfant ne doit pas être en période réfractaire c'est-à-dire qu'il ne doit pas avoir accompli, dans les quelques heures précédentes, un effort qui a déclenché une crise.

- Le sujet ne doit pas avoir eu d'infection récente des voies respiratoires supérieures (< 2 semaines) (64),

- A la fin du test, le patient ne devra quitter le laboratoire qu'après correction suffisante de sa bronchoconstriction (retour du VEMS à plus de 90 % de sa valeur initiale), soit spontanément, soit sous l'effet d'un bronchodilatateur inhalé (64).

L'épreuve d'effort nécessite l'arrêt des médicaments si on désire obtenir le maximum de réponses. Les β_2 sympathomimétiques seront arrêtés 12 heures auparavant, le cromoglycate, le nédocromil 48 heures avant et les théophyllines à longue durée d'action 24 heures auparavant.

1.3.3 - La mesure des indices d'obstruction

1.3.3.1 - Les différents tests

Les tests utilisés pour mettre en évidence la réponse bronchique induite par l'effort cherchent tous à mesurer la résistance à l'écoulement gazeux des voies aériennes.

On distingue deux types de tests :

- ceux nécessitant une manoeuvre forcée,
- ceux pour lesquels elle n'est pas nécessaire .

* Dans le premier cas, le sujet est connecté à un spirographe : on lui demande de gonfler ses poumons aux maximum, puis de réaliser une expiration le plus rapidement et le plus fort possible. On obtient alors une courbe d'expiration forcée où seront calculés :

- la C.V.F : Capacité Vitale Forcée ou volume maximum soufflé
- le VEMS : Volume Expiratoire Maximum en 1 seconde (fig.n° 7) ; il exprime un débit maximum soufflé ; c'est le plus anciennement et universellement mesuré car parfaitement standardisé.
- le DEM 25-75 : Débit Expiratoire Maximum soufflé entre 25 et 75 % de la C.V.F. (fig. n°8).

Le sujet peut aussi être connecté à un pneumotachographe, appareil qui permet de déterminer la courbe débit-volume par enregistrement du débit expiratoire instantané en fonction du volume pulmonaire (fig. n°10). La mesure des DEM 50 et DEM 25 (débits mesurés à 50 et 25 % de la C.V.F.) permet de mettre en évidence l'obstruction des voies aériennes périphériques. Le mesure du DEP (Débit Expiratoire de pointe) renseigne, quant à lui, sur une obstruction haute et centrale.

* Dans le deuxième cas, on mesure les résistances des voies aériennes (RVA) par pléthysmographie ; cette méthode est peu contraignante pour le sujet, car elle ne nécessite pas d'expiration, ni d'inspiration forcée, le patient respirant normalement dans une petite cabine. Elle autorise des mesures répétées.

La spécificité, la sensibilité et la reproductibilité de ces différents tests sont très variables, cependant, au regard de ces trois indices d'obstruction (VEMS, DEP, RVA), c'est certainement le VEMS qui reste l'index de choix en pratique thérapeutique, car il est le plus reproductible et ne nécessite pas un matériel sophistiqué.

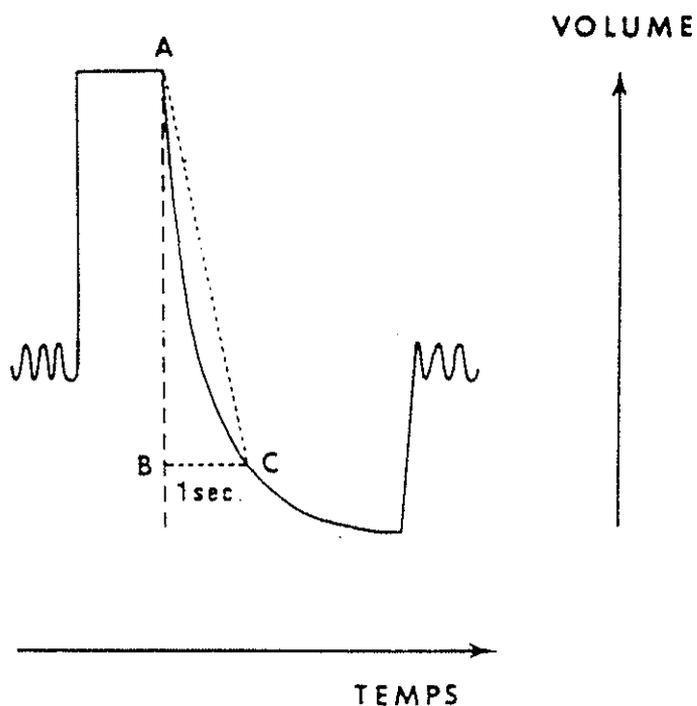


Fig. n°7 : Courbe d'expiration forcée spirométrique ; le VEMS représente le volume (AB) expiré pendant la première seconde (BC) il s'agit donc de la pente (AC) à laquelle la courbe est assimilée.

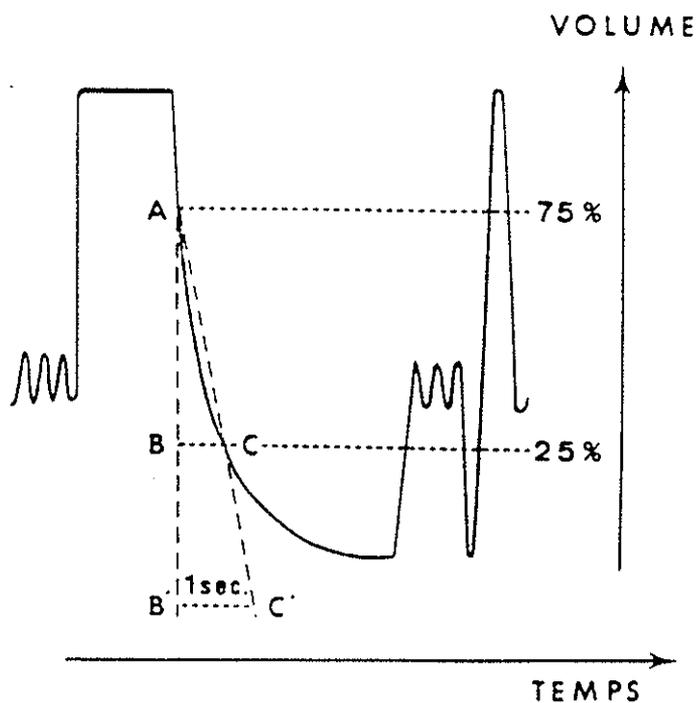


Fig.n°8 : courbe d'expiration forcée spirométrique ; le DEM 25-75 est mesuré entre les 25 et 75% de la capacité vitale ; il s'agit également de la pente de la droite (AC) ou (AC')

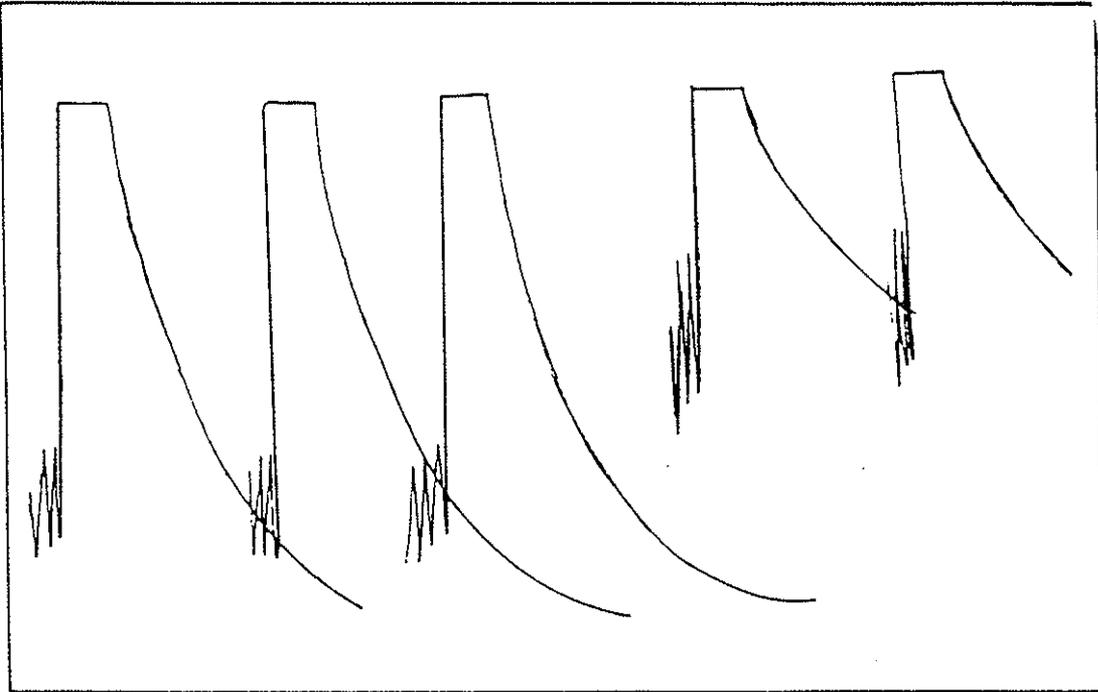


Fig.n°9 : Modification du VEMS

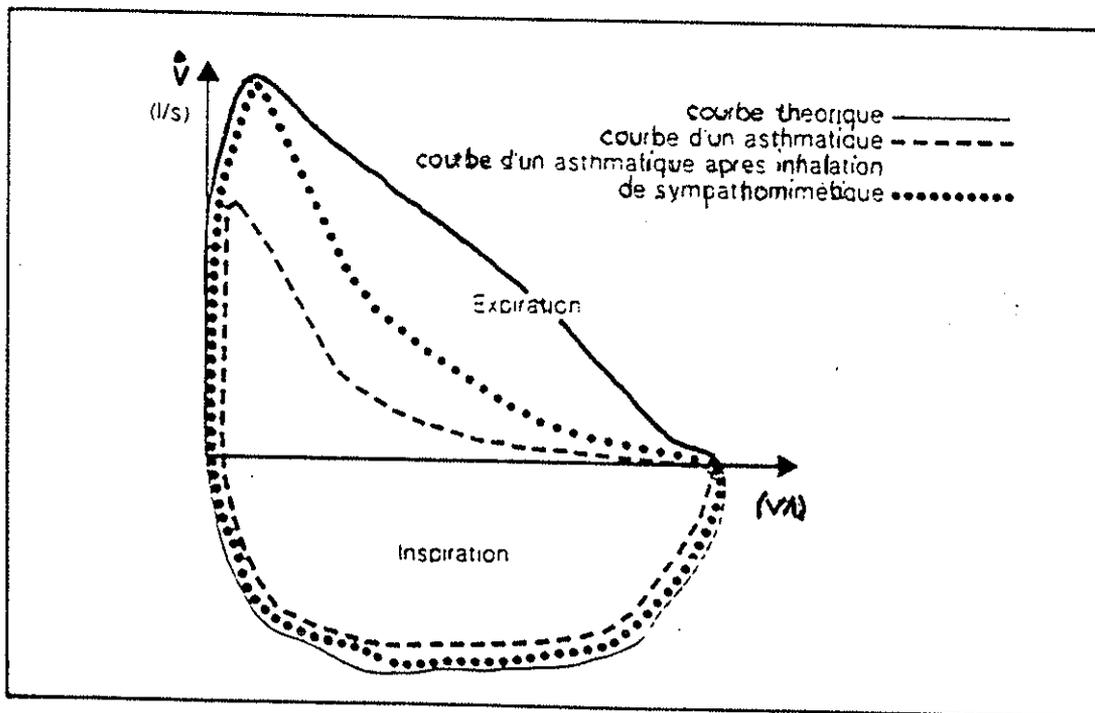
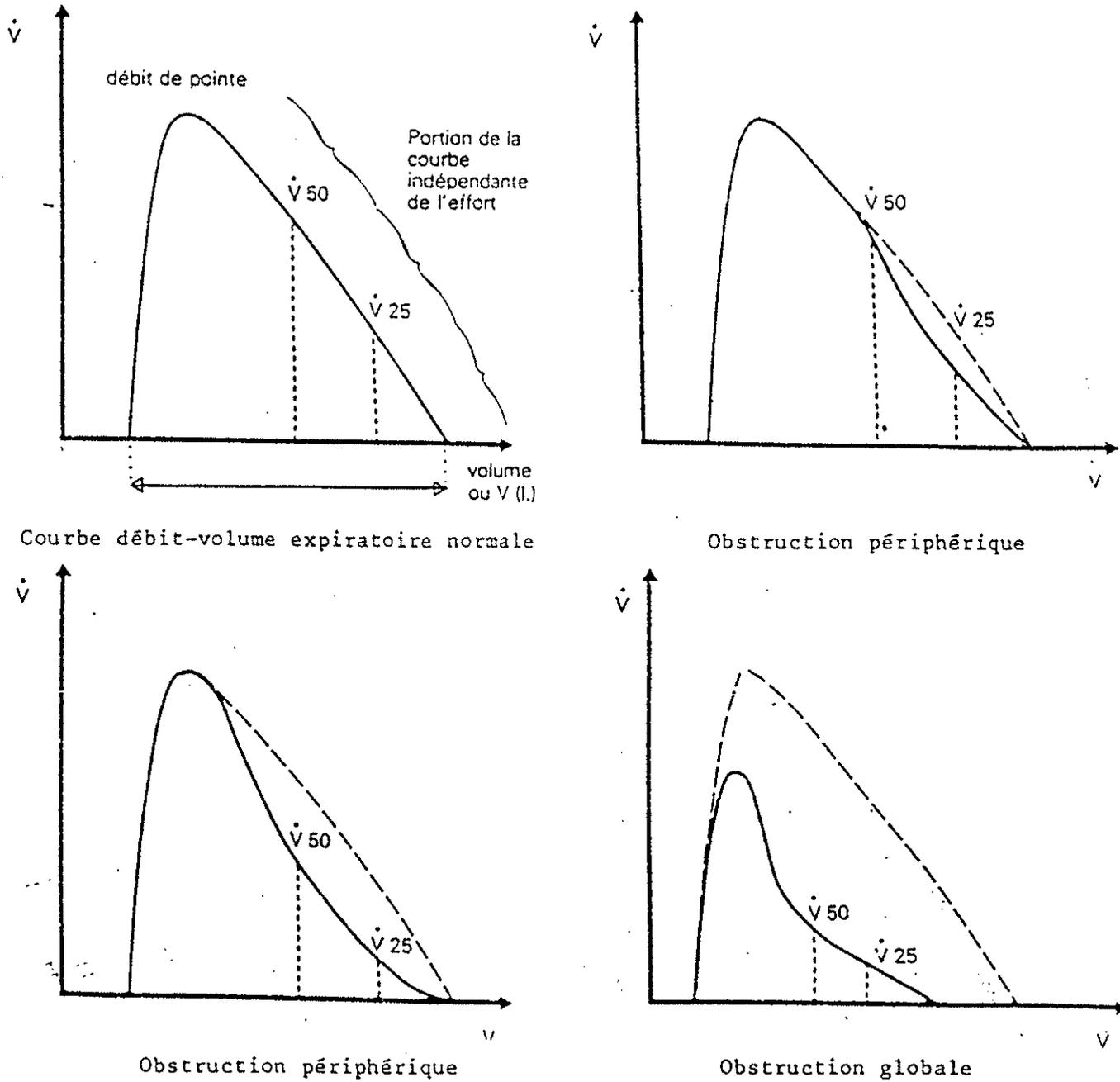


Fig.n°10 : Courbe débit-volume



\dot{V} = Débit
 Débit de pointe = DEP
 \dot{V}_{50} = DEM 50
 \dot{V}_{25} = DEM 25
 V = Volume

fig. n°11 : Les différents aspects pathologiques de la courbe débit-volume

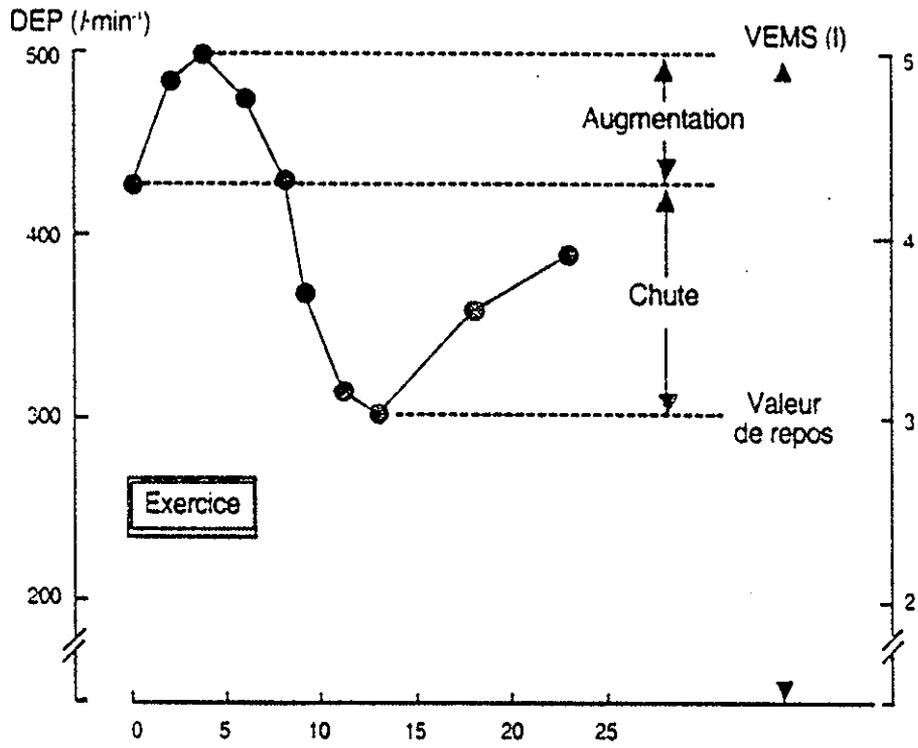


Fig.12 : Variation du DEP et du VEMS pendant et après l'exercice chez un asthmatique ayant un petit syndrome obstructif

1.3.3.2 - Principe et interprétation

Une épreuve de base est réalisée juste avant l'effort. On retient, pour les calculs, la plus forte valeur du VEMS.

Ensuite, l'enfant court à l'extérieur durant une période située entre 4 et 8 minutes.

Dans le meilleur des cas, on devrait chiffrer la puissance de l'effort. En pratique le sujet doit atteindre, très rapidement, en moins d'une minute, 90% de la fréquence cardiaque maximum thoracique (200 - âge) (35).

Juste après l'effort, on détermine le nouveau VEMS et on retient le plus faible.

L'intensité du bronchospasme est calculée selon l'équation :

$$\frac{\text{VEMS de base} - \text{VEMS après l'effort}}{\text{VEMS de base}} \times 100$$

Le résultat est donc exprimé en terme de pourcentage de chute du VEMS par rapport à sa valeur basale.

Dans des conditions de bonne standardisation, une chute de 10 - 15 % est significative d'une hyperexcitabilité bronchique (18, 64).

Dans les cas limites la plus grande importance est attachée à l'auscultation pulmonaire ; en effet, un enfant qui présente des râles sibilants après un effort, quand il n'y en avait pas auparavant, est considéré positif même si le VEMS n'est diminué que de 9 - 10 %.

1.4 - LE TRAITEMENT

Le traitement repose avant tout sur le traitement de fond de la maladie asthmatique.

Avec les médicaments que nous avons à ce jour à notre disposition, la plupart des enfants asthmatiques peuvent mener une vie active.

1.4.1 - Les β_2 sympathomimetiques

Les β_2 sympathomimetiques les plus employés sont les suivants (66) :

- le salbutamol (VENTOLINE* liste I)
- la terbutaline (BRICANYL* liste I)
- le fénotérol (BEROTEC* liste I)
- le salmétérol (SEREVENT* liste I)
- le pirbutérol (MAXAIR* liste I, réservé à l'adulte)

Ces médicaments sont efficaces dans la prévention et l'amélioration de l'AIE, chez 90 à 100 % des enfants asthmatiques (2, 3).

Ils sont à l'origine de :

- la relaxation du muscle lisse bronchique par stimulation des récepteurs β adrénergiques
- la stabilisation et l'inhibition de la dégranulation des mastocytes par stimulation des récepteurs β des mastocytes.
- la réduction de l'augmentation de la perméabilité vasculaire engendrée par l'histamine.
- la facilitation du transport mucociliaire au niveau des voies aériennes.

Dans l'asthme induit par l'exercice, c'est la forme aérosol qui est utilisée.

| | | | | |
|------------|---------------------|----------------|------------|----------------|
| VENTOLINE* | 100 μ g/bouffée | 1 à 2 bouffées | 15 à 30 mn | avant l'effort |
| BRICANYL* | 250 μ g/bouffée | " | " | " |
| BEROTEC* | 200 μ g/bouffée | " | " | " |
| MAXAIR* | 200 μ g/bouffée | " | " | " |
| SEREVENT* | 20 μ g/bouffée | 2 bouffées | 30 mn | avant l'effort |

Les formes aérosols sont très intéressantes car elles peuvent être inhalées seulement un quart d'heure avant un effort et ainsi prévenir le bronchospasme.

Les comprimés sont moins efficaces et ne le sont que s'ils ont été absorbés 2 heures à l'avance (35).

L'action des aérosols est quasi immédiate et perdure pendant 4 à 8 heures (sauf le salmétérol : 12 heures).

Un aérosol β_2 sympathomimétique a des effets secondaires généraux beaucoup moins importants que des préparations orales (12). Ces effets indésirables sont rares aux doses usuelles : nervosité, tremblements des extrémités, céphalées, vertiges, palpitations, tachycardie sinusale modérée.

Il ne faut pas dépasser 15 inhalations par jour avec les aérosols. L'emploi de doses supérieures aux doses thérapeutiques est un signe d'aggravation de l'asthme imposant une consultation immédiate et si besoin une hospitalisation.

1.4.2 - La théophylline et ses dérivés

Les méthylxanthines, si elles sont communément prescrites dans le traitement général de l'asthme, le sont beaucoup moins dans la prévention de l'AIE. La principale raison est leur administration orale qui n'entraîne pas une réponse rapide (9, 12).

La theophylline prévient l'asthme d'effort dans 80 % des cas (35).

L'efficacité dépend de la dose, la concentration thérapeutique minimale efficace étant de 10 mg/ml ; c'est pourquoi les théophyllines à longue durée d'action sont les meilleurs agents de prévention (2 prises/jour à 12 heures d'intervalles)

La théophylline a une action relaxante sur le muscle lisse bronchique ; elle inhibe la dégranulation des mastocytes et des basophiles ; elle renforce la contractivité du diaphragme ; elle facilite l'épuration mucociliaire. De plus, elle a une action analeptique respiratoire (15).

Les taux thérapeutiques plasmatiques doivent être compris entre 10 et 20 mg/l ce qui nécessite une surveillance par des dosages sanguins réguliers.

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont : des troubles digestifs ; nausées, vomissements, diarrhées, anorexie, même pour des théophyllinemies normales. On observe parfois des effets centraux et neurologiques tels que insomnies, nervosité, céphalées, tremblements... voire convulsions pour des taux >35 mg/l (15).

Du fait de la fenêtre thérapeutique très étroite de la théophylline, on accède très rapidement à des taux toxiques (>20 mg/l) : il apparaît alors : tachycardie, agitation, vomissement, convulsions, confusion hyperventilation, déshydratation et fièvre (15).

Les théophyllines sont contre-indiquées chez les enfants de moins de 30 mois.

1.4.3 - Les cromones

Il s'agit de cromoglycate de sodium LOMUDAL* et du nédocromil sodique TILADE*.

Le cromoglycate disodique inhalé, contrairement aux β_2 sympathomimétiques n'entraîne pas de bronchodilatation de repos. Pourtant c'est un agent prophylactique spécifique de l'AIE (12, 43)

Son utilisation est efficace chez 70 à 80 % des enfants asthmatiques et il est particulièrement indiqué chez les patients asthmatiques à forme moyenne ou modérée sans symptôme avant l'effort (12).

Le LOMUDAL* existe sous plusieurs formes :

- capsules de 20 mg pour aérosol de type spinhaler
- poudre en aérosol doseur : 5 mg/bouffée
- solution pour nébulisation par nébulisateur électrique - ampoule de 20 mg

Dans le traitement préventif de l'asthme d'effort on utilise 1 à 2 capsules ou ampoules pour nébulisation ou 2 bouffées d'aérosol à prendre 15 minutes avant l'effort déclenchant. Cependant le temps optimal d'administration avant l'effort est d'environ 30 minutes (12).

Le cromoglycate est hautement efficace pendant 2 heures mais certains effets peuvent être encore détectés au bout de 4 heures (12).

Il exerce une action au niveau de la muqueuse bronchique en inhibant la synthèse et la libération par les cellules de l'inflammation des médiateurs bronchoconstricteurs, proinflammatoires et chimiotactiques.

De plus il a un effet préventif dans les asthmes allergiques ou déclenchés par des agents non spécifiques (tel que l'effort).

Des effets indésirables ne surviennent que très rarement ; céphalées, troubles digestifs, irritation pharyngée (15).

Il est contre indiqué durant la grossesse.

Le TILADE* sera étudié de façon approfondie dans le chapitre II.

1.4.4 - Les anticholinergiques

Il s'agit de dérivés quaternaires de l'atropine :

- bromure d'ipratropium ATROVENT* 20 µg/bouffée
- bromure d'oxytropium TERSIGAT* 100µg/bouffée

Ils exercent une action inhibitrice compétitive sur les récepteurs muscariniques.

Ils entraînent une bronchodilatation mais moins importante que celle engendrée par les β_2 stimulants.

Ils inhibent la dégranulation des mastocytes (15).

Ils sont administrés sous forme d'aérosol.

Leur effet est maximal 60 à 90 minutes après inhalation et dure 6 heures (15).

On les utilise pour la prévention des crises et dans le traitement de fond de l'asthme dû à une hyperréactivité bronchique au froid où à l'effort (15).

Cependant leur administration dans la prévention de l'AIE reste limitée (9).

1.4.5 - Les corticoïdes

Essentiellement anti-inflammatoires, ils n'ont pas d'intérêt dans l'asthme d'effort.

1.4.6 - Les antihistaminiques

Ils ne sont pas actifs peros, ils ne constituent donc pas un traitement de l'asthme d'effort.

1.4.7 - Le kétotifène ZADITEN*

Le kétotifène est un anti-asthmatique ayant des effets antihistaminiques.

Il inhibe la libération des médiateurs chimiques tels que l'histamine et le SR A.

Il inhibe la bronchoconstriction due au PAF (15).

Il procurerait une protection en général suffisante et comparable à celle réalisée par le cromoglycate disodique (35, 46).

Des effets secondaires peuvent apparaître mais ils sont transitoires : somnolence, bouche sèche, nausées, anorexie ...

Il est déconseillé chez le nourrisson de moins de 6 mois.

1.4.8 - Les inhibiteurs calciques

Ils sont très connus pour leur utilisation principalement dans le traitement de la crise d'angor, de certains troubles du rythme et de l'hypertension artérielle.

Cependant certains travaux ont permis de montrer que la prise d'une gelule de 20 mg en sublingual 15 à 30 minutes avant l'effort est susceptible d'inhiber partiellement ou complètement l'asthme induit par l'exercice avec, chez quelques patients, une action bronchodilatatoire surajoutée (35, 44).

Néanmoins ils ne constituent pas un traitement de première intention.

TABLEAU

| Classe | Dénomination commune internationale | Nom commercial (dose unitaire) |
|--|---|--|
| Cromones (anti-inflammatoire non stéroïdien) | nédocromil cromoglycate | Tilade (2 mg) Lomudal (5 mg) |
| β2-mimétiques | | |
| <i>Inhalés</i> (aérosol-doseur) | 1 - <i>Classiques</i> fénotérol pirbutérol salbutamol terbutaline | Bérotec (200 µg) Maxair (200 µg) Ventoline (100 µg) Bricanyl (250 µg) |
| (poudre) | salbutamol 2 - <i>Longue action</i> salmétérol formotérol | Bricanyl Turbuhaler (500 µg) Ventodisks Sérévent (25 µg) Foradil |
| <i>Per os</i> | bambutérol* | Oxéol (10 mg) |
| <i>Nébulisés</i> | terbutaline salbutamol terbutaline | Bricanyl LP (5 mg) (5 mg/mL) (5 mg/2 mL) |
| Atropiniques | | |
| <i>Inhalés</i> | ipratropium bromure oxitropium bromure | Atrovent (20 µg) Tersigat (100 µg) |
| <i>Nébulisés</i> | ipratropium bromure | Atrovent (0,5 mg/2 mL) |
| Théophyllines | | |
| <i>Uniquement per os</i> | théophylline (10 mg/kg/j) | Théostat Xanthium* |
| * Une prise vespérale | | |

fig.n°13 : Les principaux médicaments utilisés dans la prévention de l'asthme d'effort

- 2 -

LE NEDOCROMIL SODIQUE

2.1 - LE PRINCIPE ACTIF

Le Nedocromil Na est un principe actif de la famille des cromones de dénomination chimique suivante :

Disodium 9 - éthyl 6,9 - dyhydro 4,6 - dioxo 10 - propyl 4H - pyramol (3,2 g) quinoline 2,8 - dicarboxylate.

| | | |
|-------------------------------------|-------|------|
| Poids moléculaire | 415,3 | |
| PKa ₁ , PKa ₂ | 0,95 | 1,99 |

Solubilité :

| | |
|-----------------|------------|
| - dans l'alcool | 1 dans 410 |
| - dans l'eau | 1 dans 40 |

Le nédocromil Na a été mis sur le marché en 1988 sous le nom de TILADE* (laboratoire FISIONS) sous forme de poudre en flacon de 56 bouffées.

L'excipient est constitué de trioléate de sorbitane, d'un mélange de Fréon 12 (dichlorodifluorométhane) et de Fréon 14 (dichlorotetrafluorométhane) et de menthol.

En 1993, le laboratoire FISIONS a mis à disposition un flacon de 112 bouffées adapté aux fortes posologies et qui possède un nouvel embout bucal : le synchroner* chaque bouffée délivre 2 mg de Nédocromil Na .

Le TILADE* synchroner est inscrit à la liste II et est remboursé par la sécurité sociale à 65 %.

L'étude de la stabilité a permis de conclure à une péremption de 2 ans (AMM).

2.2 - PHARMACOCINETIQUE

Des études ont montré qu'une grande proportion de la drogue administrée par inhalation est déposée dans le région aéropharyngée, puis est avalée.

Des études de pharmacocinétique de la drogue administrée par inhalation, par voie orale ou par voie intraveineuse chez des sujets sains, ont permis de déterminer le devenir de la drogue.

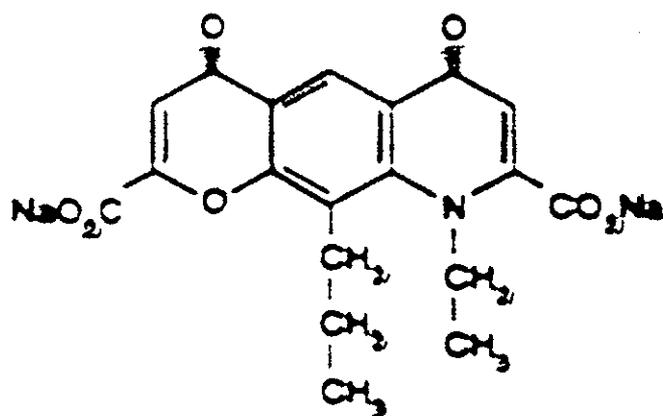


Fig.n°14 : Formule développée du Nédocromil Sodique TILADE*

***Inhalation**

L'inhalation d'une dose unique de Nedocromil (2x2mg) donne rapidement (au bout de 15 mn) une concentration plasmatique aux alentours de 3 µg/l, ce chiffre se maintenant à ce niveau pendant 1 heure, pour ensuite diminuer (8).

Le passage du Nedocromil dans le sang est donc assez faible. Il résulte d'une part d'un passage transpulmonaire et d'autre part de l'absorption digestive de la fraction déglutie (2 à 3 % de la dose administrée). (AMM).

Le Nédocromil n'est pas métabolisé.

Aucune accumulation n'a été mise en évidence. (AMM)

*** Voie orale**

Le pic plasmatique qui suit une administration orale (1mg/kg) est de 8,8 µg/l, une heure après la prise. Ce taux chute rapidement .

*** Voie intraveineuse**

On met en place une perfusion en IV lente de 0,2 µg/kg/mn sur 30 mn.

Un pic plasmatique de $13,7 \mu\text{g} \pm 1,3 \mu\text{g/l}$ a été obtenu à la fin de la perfusion. Le Nédocromil Na n'est plus détectable au bout de 6 h ; 88 % de l'excrétion urinaire totale est obtenue au bout de 2 h.

2.3 - MECANISME D'ACTION

Le Nédocromil sodique est un antiallergique qui inhibe la libération des médiateurs de l'inflammation. (45)

Grâce à l'actuelle panoplie des techniques de purification, les cellules impliquées dans l'inflammation des voies aériennes peuvent être isolées, cultivées et stimulées in vitro par des stimuli représentatifs de ceux qui les touchent in vivo.

Leur activation, ou l'excrétion des médiateurs, est mesurée en présence ou en l'absence de Nédrocromil sodique (42)

De nombreuses études ont été menées sur chaque type cellulaire (21, 51).

2.3.1 - Eosinophiles

Des éosinophiles sanguins ont été stimulés ; divers stimuli tels que le ionophore calcique (A 23187) et le Zymosan opsonisé ont été testés pour leur capacité à provoquer une exocytose significative et reproductible de leucotriènes C₄ (LTC₄).

Aux concentrations physiologiques de Zymosan opsonisé, le Nédrocromil sodique inhibe jusqu'à 70 % de l'exocytose de LTC₄. La concentration inhibitrice 30 % est de $5 \cdot 10^{-6}$ M (42).

2.3.2 - Neutrophiles

Le PAF acether et du sérum activé par du Zymosan ont montré tous les deux une activité chimiotactique pour les neutrophiles sanguins humains. Le Nédrocromil s'est montré capable d'inhiber proportionnellement à la dose le chimiotactisme des neutrophiles vis-à-vis de ces 2 agents. La concentration inhibitrice 50 % est de 10^{-7} M.

La diminution du taux de neutrophiles permet la réduction de l'activation bronchique. (*) (42).

2.3.3 - Macrophages et monocytes

Les macrophages et les monocytes ont en commun avec les éosinophiles, les lymphocytes B, et les plaquettes de porter des récepteurs de faible affinité pour les IgE. Lorsque ces récepteurs sont chargés d'IgE et que les antigènes spécifiques viennent s'y lier, les cellules qui les portent sont activées et excrètent les médiateurs. Le Nédrocromil inhibe

cette activation et bloque la cytotoxicité exprimée à l'encontre des larves de schistosoma par des monocytes humains (63 % d'inhibition à 10^{-8} M) (31, 42).

2.3.4 - Mastocytes

Des mastocytes pulmonaires humains obtenus par lavage bronchoalvéolaire chez des donneurs sains, ou des patients souffrant d'asthme ont été sensibilisés positivement puis stimulés avec des IgE. Ensuite, l'histamine libérée est mesurée. Le Nédocromil a donné une inhibition de la libération d'histamine, dose dépendante. Ceci paraît logique puisque les cellules récupérées par lavage sont celles qui entrent en contact les premières avec les allergènes dans les voies respiratoires (42)

2.3.5 - Plaquettes

Le récepteur de faible affinité pour l'IgE sur les plaquettes peut être sensibilisé passivement par incubation dans un sérum riche en IgE, puis éprouvé avec un Antigène. Les plaquettes sont alors stimulées et libèrent des médiateurs. Le Nédocromil inhibe 70 % de la cytotoxicité des plaquettes à la concentration de $2 \cdot 10^{-9}$ M (42).

*** En conclusion :**

Le Nédocromil sodique inhibe l'activation et l'excrétion des médiateurs par toutes les cellules impliquées dans l'inflammation et qui ont pu être isolées in vitro.

2.4 - PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le Nédocromil en une prise unique à la posologie de 4mg par inhalation protège de l'obstruction bronchique induite par (31) :

- l'adénosine
- le SO₂
- l'air froid
- le smog (osmolarité)
- le métabisulfite
- l'exercice
- l'inhalation d'allergènes.

Ce spectre d'activité pharmacologique est remarquable.

En administration chronique, à la posologie de 4 mg, 2 à 2 fois par jour, il diminue l'hyperréactivité bronchique, sans modifier le trouble ventilatoire (31).

Le Nédocromil Na est donc utilisé dans les obstructions aériennes reversibles telles que l'asthme bronchique, qu'il soit intrinsèque ou extrinsèque, les bronchites asthmatiformes, l'asthme induit par l'exercice, les bronchospasmes provoqués par une multitude de stimuli telle que l'air froid, l'inhalation d'allergène, les polluants atmosphériques et d'autres irritants.

Le Nédocromil permet de réduire la fréquence et la sévérité des crises d'asthme et de réduire le bronchospasme, la toux et l'hyperréactivité bronchique.

Son utilisation est une utilisation préventive. Il ne doit pas être utilisé pour traiter les crises de la même manière que les bronchodilatateurs, mais il doit être pris régulièrement ou alors administré préalablement à une épreuve telle que l'exercice pour prévenir la survenue d'une crise.

Le Nédocromil est une thérapeutique préventive ; il ne soulage pas les symptômes qui apparaissent lors d'une crise.

Il peut être donné à des patients qui reçoivent d'autres agents thérapeutiques, habituellement utilisés dans les obstructions aériennes reversibles : corticoïdes oraux et inhalés, β_2 agonistes, méthylxanthines et bronchodilatateurs oraux et inhalés. Une synergie d'action avec les corticoïdes et les bronchodilatateurs n'a pas été mise en évidence, mais le fait de rajouter du Nédocromil permet de diminuer les doses des thérapeutiques concomitantes.

2.5 - POSOLOGIE

Il est recommandé d'utiliser des doses de 4 mg (2x2mg) 2 fois par jour et jusqu'à 4 fois par jour si nécessaire (19).

2.6 - EFFETS SECONDAIRES

Le Nédocromil est généralement bien toléré (19, 45). Des études ont montré que les effets secondaires symptomatiques étaient peu fréquents, moyens et transitoires.

Les plus fréquemment rapportés sont : goût amer (13,6 %), maux de tête (4,8 %), nausées (4 %), vomissements (1,8 %), vertiges (1 à 2 %).

Des données provenant de 26 études cliniques incluant un total de 1041 patients traités par le Nédocromil Na pour obstruction aérienne réversible montre que 31 (3 %) ont dû arrêter à cause d'effets secondaires. Les raisons du retrait sont : nausées et vomissements (13 patients), irritation de la gorge (7), goût amer (5), maux de tête (4), serrement de poitrine (2).

Sur 723 patients qui ont reçu un placebo, 12 (1,7 %) ont arrêté à cause d'effets secondaires (34).

2.7 - CONTRE-INDICATIONS

* Nouveau-né

Aucune étude à ce jour n'a été réalisée chez les nouveaux nés.

* Femme enceinte

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet sur le fœtus ou sur la mère. Comme pour toute nouvelle molécule, le Nédocromil doit être utilisé avec prudence chez la femme enceinte, particulièrement au cours du premier trimestre de grossesse.

* Allaitement

De petites quantités de Nédocromil sont excrétées dans le lait de rat. Aucune information sur l'excrétion dans le lait de femme n'existe.

* Personnes âgées

Des expériences cliniques ont été réalisées chez des personnes d'âge moyen et des personnes âgées ayant une obstruction des voies aériennes réversibles. Rien n'a montré qu'il y avait chez ces personnes des différences concernant la pharmacocinétique et l'effet thérapeutique.

2.8 - UTILISATIONS CHEZ L'ENFANT

Le Nédocromil est disponible pour le traitement de l'asthme de l'adulte depuis 1980.

Par contre le laboratoire FISIONS a obtenu l'AMM chez l'enfant au début de l'année 1995 ; après de nombreuses études menées chez les enfants, on a pu démontrer à la fois l'efficacité et l'inocuité du Nédocromil chez eux (56).

2.8.1 - Efficacité (20)

Une étude effectuée aux USA a permis de démontrer que les enfants asthmatiques sous Nédocromil Na, avaient plus de jours asymptomatiques.

Le but principal de cette étude était d'évaluer les effets du Nédocromil Na (TILADE*) sur le nombre de jour sans manifestation asthmatique chez des enfants ayant un asthme moyen et chez lesquels était maintenu l'inhalation de bronchodilatateurs.

Un jour asymptomatique est un jour pour lequel l'enfant attribue la note de 0 sur une échelle allant de 0 à 5 et qui est fonction de l'apparition ou non des quatre symptômes suivants : asthme diurne, toux diurne, perturbation du sommeil et asthme matinal.

234 enfants ont pris part à une expérience en double aveugle (âge moyen : 8, 5 ans ; allant de 6 à 11 ans). Il y a un groupe qui reçoit 4 mg de Nédocromil Na et un groupe qui reçoit le placebo durant une période de 22 semaines.

Les enfants traités par le Nédocromil Na ont un pourcentage de jours asymptomatiques significativement meilleur.

| | % base | % sous traitement |
|----------|--------|-------------------|
| TILADE * | 35 % | 48,1 % |
| PLACEBO | 38,1 % | 42,8 % |

Dans le groupe traité par le TILADE *, les symptômes avaient diminué de 20 % sur la période allant de la 5ème à la 12ème semaine de traitement (20).

Une autre étude chez des enfants ayant un asthme moyen et possédant une thérapeutique à base de β_2 agonistes a montré que les patients traités par le placebo devaient augmenter de 45 % l'utilisation des β_2 agonistes alors que ceux traités par le Nédocromil pouvaient diminuer de 19 % leur utilisation (47).

2.8.2 - Tolérance (42)

Une étude menée sur 52 semaines chez 65 enfants ayant un asthme chronique a permis d'évaluer la tolérance et l'acceptabilité du Nédocromil (62).

Ces enfants ont reçu 4 mg (2x2mg) 4 fois par jour, en même temps que leurs thérapeutiques courantes.

32 symptômes peu communs ont été rapportés par 17 enfants. Ils sont considérés comme pouvant "peut être" ou "probablement" être liés à la prise de Nédocromil. Les plus communs sont : maux de tête (6), toux (5) et pharyngite (3). Un enfant a développé une neutropénie/lymphopénie/leucopénie et un autre a eu une élévation de son taux de créatinine. Ces 2 phénomènes ont disparu spontanément à l'arrêt du traitement.

L'acceptabilité du traitement a été considéré comme excellente par 92 % des enfants (62).

2.9 - LE SYSTEME SYNCRONER*

Beaucoup de patients ont une technique d'inhalation défectueuse et passent à côté de tous les bénéfices que pourraient leur apporter le médicament.

Une mauvaise coordination entre le moment où ils appuient sur la cartouche, contenant le produit actif, et l'inhalation est un problème majeur qui peut être surmonter de différentes manières : dispositifs tels qu'une chambre d'inhalation, inhalateur de poudre sèche, autohaler.

Un étude menée en 1989 par la division pharmaceutique de FISON'S à Langhborough, le département de médecine thoracique du Royal Free Hospital et l'école de médecine de Londres a permis d'étudier la déposition d'un aérosol pressurisé au niveau des poumons humains, avec et sans l'aide d'un dispositif intermédiaire cylindrique le SYNCRONER (52).

2.9.1 - Le matériel

Le SYNCRONER* est un système de chambre avec une section ouverte à la partie supérieure (figure n°15).

Si le patient n'arrive pas à coordonner ses gestes, il apparaît un brouillard qui émerge de la partie ouverte du système ; dès lors le patient peut ajuster sa technique d'inhalation jusqu'à ce qu'il n'apparaisse plus ce brouillard. Il peut ainsi optimiser sa prise de médicament.

L'étude menée à Londres utilise un marqueur radioactif : le technetium 99^m qui permet de suivre les composants de l'inhalateur, de la cartouche jusqu'aux poumons.

Pour les besoins de cette étude, du cromoglycate de sodium a été utilisé. Chaque dose délivrée contient 1 mg de cromoglycate, 15 mBq de technetium 99^m et 50 $\mu\ell$ de gaz propulseur Fréon 12 et Fréon 14).

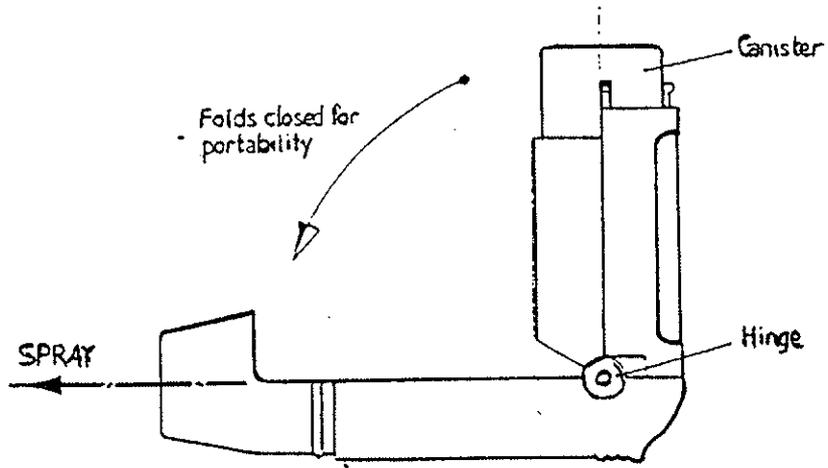


Fig.15 : Open spacer device (Synchroner, Fisons PLC).

2.9.2 - Mise en place de l'étude

L'étude a été réalisée chez 10 sujets volontaires (6 hommes et 4 femmes), âgés de 20 à 47 ans. Aucun ne présente de symptôme respiratoire, ils ont un VEMS compris entre 82 et 100 % et un DEM 50 compris entre 64 et 115 % des valeurs standards.

Six des sujets sont des fumeurs réguliers (1 à 5 années-paquets) quoique quatre fument moins de cinq cigarettes par jours.

L'étude a été menée sur 3 jours :

- 1er jour : inhalation lente (25 l/mn) avec un inhalateur simple (MDI : Metered - Dosed - Inhaler)
- 2ème jour inhalation lente (25 l/mn) avec un inhalateur plus le synchroner*.
- 3ème jour inhalation rapide (100 l/mn) avec un inhalateur plus le synchroner*

Durant l'inhalation, un capuchon surmonté d'un filtre spécialement conçu pour l'étude, est placé au-dessus de la section ouverte de la chambre et permet de recueillir l'aérosol perdu qui s'échappe et qui est ainsi dosé.

Immédiatement après l'inhalation, une radiographie postérieure et antérieure des poumons et de l'estomac et une radiographie latérale droite de l'oropharynx sont réalisées.

2.9.3 - Comparaisons

La distribution de l'aérosol marqué entre les poumons, le pharynx, le dispositif, l'air expiré et la section ouverte de la chambre est indiquée dans le tableau n°.I

La déposition dans les poumons est meilleure avec le synchroner* (inhalation lente et rapide) qu'avec le MDI.

La déposition au niveau de l'oropharynx est moins importante avec le synchroner* qu'avec le MDI (diminution de moitié).

De plus une inhalation rapide avec le synchroner* entraîne une déposition plus élevée au niveau de l'oropharynx.

La radiographie des poumons nous montre que nous avons une déposition pulmonaire plus périphérique que centrale lorsqu'on utilise une inhalation lente (avec ou sans le synchroner*).

La déposition pulmonaire est similaire chez les fumeurs et les non-fumeurs.

2.9.4 - Conclusion

L'utilisation d'un système de chambre ouverte permet de diminuer la déposition oropharyngée, et d'optimiser la déposition pulmonaire.

Cependant une bonne coordination est essentielle afin d'éviter la perte de médicament par la section ouverte (bien que le pourcentage de perte soit faible).

Une inhalation rapide est une erreur lorsqu'on utilise un inhalateur classique, car elle diminue la dose délivrée et donc l'efficacité thérapeutique. Elle pourra être envisagée avec une chambre ouverte.

TABLEAU N° I : POURCENTAGE MOYEN DES QUANTITES D'AEROSOL DELIVREES SUR LES DIFFERENTS SITES

| | MDI Inhalation lente | SYNCRONER inhalation lente | SYNCRONER Inhalation rapide |
|--------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| POUMON (entier) | 11,0 (1,4) | 16,1 (2,2) | 13,3 (1,7) |
| POUMON périphérique | 4,7 (0,6) | 6,9 (0,9) | 4,3 (0,5) |
| Oropharynx | 75,0 (2,5) | 31,8 (1,9) | 44,9 (1,9) |
| Dispositif et chambre | 13,9 (1,8) | 46,1 (2,8) | 40,4 (2,3) |
| Doses perdues par la section ouverte | - | 5,7 (1,1) | 1,1 (0,4) |
| Doses expirées | 0,2 (0,1) | 0,3 (0,1) | 0,3 (0,1) |

- 3 -

ETUDE EXPERIMENTALE

3.1 - LES SUJETS

L'étude a été réalisée sur un groupe de 11 enfants et adolescents provenant de la consultation de pneumologie. Ces enfants ont tous un asthme allergique avec des tests cutanés positifs à un ou plusieurs pneumallergènes communs (acarien domestique : *D pteronyssinus*, *D farinae* et/ou graminées).

L'âge moyen est de $11,45 \pm 2,7$ ans (extrêmes entre 5 et 17 ans).

La taille moyenne se situe à $151,27 \pm 16$ cm.

Ces enfants sont connus pour avoir un bronchospasme d'effort mis en évidence antérieurement (chute du VEMS de plus de 15 % après une épreuve de course libre).

3.2 - LE MATERIEL ET LES METHODES

L'étude est réalisée en double aveugle contre placebo ; 2 épreuves d'effort (test de la course libre) sont réalisées à 7 jours d'intervalle, au même moment de la journée.

Les enfants reçoivent soit le médicament, soit le placebo (2 bouffées) 1/2 heure avant l'effort.

Puis les enfants courent 5 mn sur une distance fixe, ce qui permet une standardisation de l'épreuve.

Le paramètre fonctionnel respiratoire utilisé est le VEMS qui est mesuré à l'aide d'un pneumotachographe LILLY (Médical Graphic CPF).

La réponse de l'effort est calculée par l'indice :

$$\frac{\text{VEMS effort} - \text{VEMS de base}}{\text{VEMS de base}}$$

Le seuil de signification retenu est de - 15 %.

Pour que les tests soient validés et qu'ils ne soient source d'aucun risque pour les enfants, deux conditions doivent être respectées :

1°) Arrêt des traitements :

- Cromones et bronchodilatateur par voie générale (théophylline) depuis au moins 48 heures

- β_2 mimétiques et anticholinergiques en spray depuis 12 heures

2°) Absence d'obstruction de base :

L'auscultation pulmonaire était normale et les VEMS ne dépassaient pas la limite inférieure de la normale (calculée en fonction de l'âge et de la taille).

Les températures et les humidités relatives de chaque jour des tests ont été relevées.

Les parents des enfants avaient donné leur consentement pour ce protocole.

Les résultats des deux tests d'effort sont regroupés dans les tableaux n°III et n°IV

3.3 - ANALYSE DES RESULTATS

Les résultats ont été analysés par le test T de Student pour séries appariées (tableau n°III)

1°) Il n'a pas été trouvé de différences significatives entre les moyennes des VEMS de base d'un jour à l'autre.

2°) Il n'a pas été trouvé de différences significatives entre les moyennes de températures et des humidités relatives d'un jour à l'autre.

Ces deux éléments autorisent la comparaison des tests d'effort entre les tests placebo et les tests Tilade Synchroner*.

Il existe une différence très hautement significative ($p < 0,05$) entre la moyenne de VEMS après l'effort et placebo ($1,66 \text{ l/sec} \pm 0,69$) et la moyenne des VEMS après l'effort et Tilade Synchroner* ($2,2 \text{ l/sec} \pm 0,70$).

Cette différence reste significative même si l'on tient compte des valeurs relatives, c'est-à-dire fonction des VEMS de base ($p < 0,05$).

Si on fait une analyse individuelle, on voit que :

- sous placebo, aucun des enfants n'a été protégé (chute du VEMS $> 15 \%$).

- sous TILADE synchroner* 9 sujets ont été totalement protégés, 1 sujet a été moyennement protégé (n°8) et 1 sujet n'a pas été protégé (n°2).

| EFFORT J1 | | | EFFORT J7 | |
|-----------|----------------------------------|---------------|----------------------------------|---------------|
| N° | TEMPERATURE en degrés celsius | HUMIDITE % | TEMPERATURE en degrés celsius | HUMIDITE % |
| 1 | 19,4 | 92 | 19,0 | 81 |
| 2 | 14,8 | 82 | 19,4 | 92 |
| 3 | 15,7 | 88 | 19,4 | 92 |
| 4 | 18,6 | 58 | 16,6 | 62 |
| 5 | 9,2 | 55 | 9,0 | 39 |
| 6 | 8,1 | 72 | 6,9 | 88 |
| 7 | 7,5 | 85 | 7,6 | 95 |
| 8 | 4,6 | 73 | 7,6 | 89 |
| 9 | 10,3 | 75 | 11,9 | 83 |
| 10 | 11,8 | 98 | 12,6 | 92 |
| 11 | 11,5 | 98 | 11,0 | 94 |

TABLEAU N° II : TEMPERATURE DE L'AIR ET HUMIDITE RELATIVE

| N° | SEXE | AGE EN ANNEES | TAILLE EN CM | VEMS Théorique | VEMS PLACEBO | | | VEMS TILADE | | |
|----|------|---------------|--------------|----------------|----------------|---------------|---------|----------------|----------------|---------|
| | | | | | BASAL | EFFORT | ECART % | BASAL | EFFORT | ECART % |
| 1 | M | 5 | 120 | 1,25 | 1,06 (85%) | 0,90 (72%) | - 15,1% | 1,09 (87%) | 1,17 (93%) | + 7,4% |
| 2 | F | 10 | 144 | 2,33 | 1,88 (80%) | 0,91 (39%) | - 51,6% | 1,78 (76%) | 1,20 (51%) | - 32,6% |
| 3 | M | 16 | 172 | 3,59 | 3,34 (93%) | 2,77 (77%) | - 17,1% | 2,88 (80%) | 3,00 (84%) | + 4,2% |
| 4 | M | 14 | 156 | 2,87 | 2,39 (83%) | 1,78 (62%) | - 25,5% | 2,41 (84%) | 2,18 (76%) | - 9,5% |
| 5 | M | 10 | 140 | 2,08 | 2,14 (103%) | 1,18 (57%) | - 44,8% | 1,95 (94%) | 1,98 (95%) | + 1,5% |
| 6 | M | 12 | 165 | 2,93 | 2,74 (94%) | 1,41 (48%) | - 48,5% | 2,54 (87%) | 2,37 (81%) | - 6,7% |
| 7 | M | 13 | 153 | 2,74 | 2,31 (84%) | 1,86 (68%) | - 19,4% | 2,34 (86%) | 2,24 (82%) | - 4,2% |
| 8 | F | 10 | 153 | 2,74 | 2,47 (90%) | 1,40 (51%) | - 43,3% | 2,38 (87%) | 2,00 (73%) | - 16% |
| 9 | M | 12 | 148 | 2,51 | 2,51 (100%) | 2,13 (87%) | - 15,1% | 2,69 (107%) | 2,67 (106%) | - 0,7% |
| 10 | M | 11 | 138 | 2,06 | 2,20 (107%) | 1,67 (81%) | - 24,1% | 1,97 (96%) | 1,91 (93%) | - 3% |
| 11 | M | 14 | 175 | 3,72 | 3,48 (93%) | 2,49 (67%) | - 28,4% | 3,63 (97%) | 3,50 (94%) | - 3,6% |

TABLEAU N° III : RESULTATS FONCTIONNELS VENTILATOIRES DES TESTS D'EFFORT

| | J PLACEBO | J TILADE | t pairé | P |
|---|----------------|---------------|---------|----------|
| VEMS BASAL <i>ℓ</i> /1 sec | 2,41 ± 0,66 | 2,33 ± 0,65 | 1,39 | NS |
| VEMS EFFORT <i>ℓ</i> /1 sec | 1,66 ± 0,69 | 2,20 ± 0,70 | 5,68 | p < 0,05 |
| INDICE % VEMS EFFORT - VEMS BASAL VEMS BASE | - 29,84 ± 14,6 | - 6,78 ± 9,6 | 6,82 | p < 0,05 |
| TEMPARATURE DEGRES CELSIUS | 11,95 ± 4,48 | 12,82 ± 4,74 | - | NS |
| HUMIDITE RELATIVE % | 79,64 ± 13,92 | 82,45 ± 16,37 | - | NS |

TABLEAU N° IV : TEST T DE STUDENT POUR SERIES APPARIEES NON BILATERAL

N = 11
DDL = 10

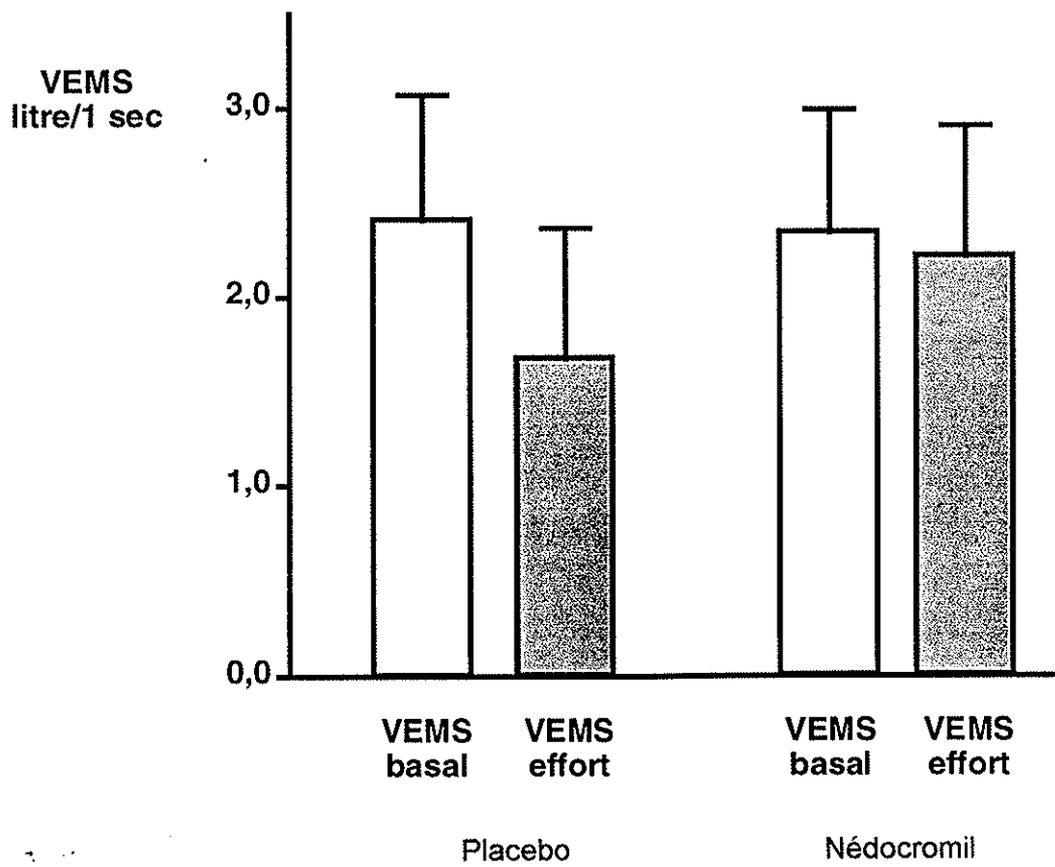


Fig. 16 : Résultats graphiques des tests d'effort

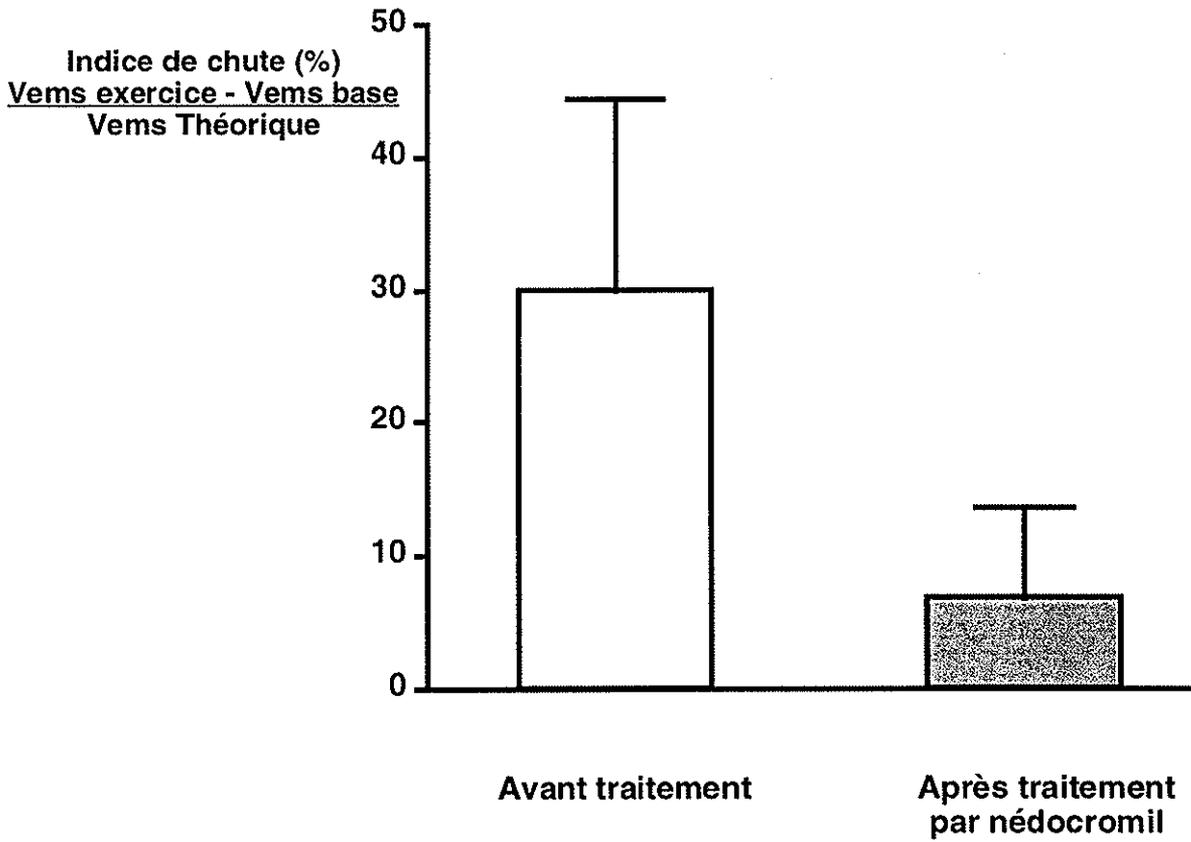


fig. 17 : Indice de chute du VEMS en pourcentage après traitement par Nédocromil

3.4 - DISCUSSION

Comme cela a été souligné dans la première partie de ce travail, l'effet thérapeutique des cromones dans la prévention de l'asthme post-exercice est bien documenté (10, 14, 37, 46, 65).

Le cromoglycate sodique (LOMUDAL*) reste le médicament de 1ère intention pour la protection de l'asthme d'effort chez l'enfant, en raison de l'absence d'effets secondaires et de son innocuité ; il ne fait pas partie des produits dopants et peut donc être administré à des sportifs. 70 à 80 % des enfants sont protégés (12,14,26).

Le Nédocromil Na TILADE* est actuellement de plus en plus employé dans la même indication, avec une petite supériorité (37, 53).

Le SYNCRONER* apporte-t-il une protection supplémentaire du fait :

- de sa déposition pulmonaire plus importante comme cela a été décrit au chapitre 2.9 ?
- de la meilleure maîtrise de l'aérosol doseur qui évite les pertes et augmente la dose inhalée ?

La maîtrise d'un aérosol doseur simple peut être difficile chez l'enfant et conduit à des doses inhalées insuffisantes. C'est pourquoi des dispositifs annexes sont souvent utilisés.

L'étude de COMIS en 1993 (26) compare les effets du Nédocromil Na utilisé avec ou sans spacer (chambre d'inhalation) dans la protection de l'asthme post-exercice chez 12 enfants. Lorsque le Nédocromil est utilisé avec spacer ou sans spacer, la chute moyenne des VEMS après l'effort n'est pas significativement différente. Par contre elle l'est très hautement contre le placebo.

Ceci amène à la conclusion , que lorsque l'aérosol doseur est bien pris, le spacer n'apporte rien. Ce même résultat est retrouvé par la plupart des auteurs (8, 26, 52).

Selon notre étude, la protection par le TILADE* SYNCRONER* a été très bonne ; l'étude globale met en évidence une différence très significative entre les moyennes des VEMS placebo et tilade .

L'étude individuelle indique cependant que sur les 11 enfants, 9 seulement sont totalement protégés et 2 ont une protection partielle. Pour ces 2 enfants les bronchospasmes d'effort après placebo étaient deux des plus importants (VEMS abaissé de 51,6 % et 43,3 %), donc on peut envisager non pas une mauvaise prise du médicament, mais un bronchospasme d'effort généré par effet combiné de la dégranulation mastocytaire et de la voie vagale. Le TILADE* seul ne serait pas suffisant et ici l'association TILADE* + β_2 mimétiques ou TILADE* + ipratropium pouvait être proposée.

D'autre part dans ce travail la comparaison TILADE* simple/ TILADE* synchroner n'a pu être réalisée, car les enfants du fait de leur contrainte scolaire, ne pouvaient revenir plus de 2 fois dans le service.

Donc nous comparons nos résultats à ceux de COMIS qui a utilisé le TILADE* simple contre Placebo comme nous avons utilisé le TILADE* synchroner contre Placebo.

Cette comparaison peut être acceptable car dans l'étude de COMIS le VEMS après effort après prise de placebo chute de 31 % en moyenne, chez nous il chute de 30 %. Nos populations sont donc comparables.

Dans l'étude de COMIS :

- la chute moyenne du VEMS après prise de TILADE* seul est de 14,5 %.
- la chute moyenne du VEMS après prise de TILADE* spacer est de 11,6 %.

Dans notre étude la chute du VEMS après TILADE* synchroner est de 7 %.

Il ne semble donc pas qu'il y ait une différence significative entre notre étude sur TILADE* Synchroner et celle de COMIS sur TILADE* spacer. Par contre la différence entre TILADE* seul (- 14,5 %) et TILADE* synchroner (- 7 %) pourrait suggérer une signification.

Cela confirmerait la meilleure déposition pulmonaire avec le TILADE* synchroner. Ces résultats sont à établir sur des séries plus grandes et surtout par comparaison, chez le même enfant, de différents dispositifs.

Il faut noter que le TILADE* synchroner a été apprécié par les enfants sur le plan de son goût de menthe, sa maniabilité et ils considèrent comme un jeu l'utilisation de ce dispositif.

Comparativement à une chambre d'inhalation qui est très encombrante, le synchroner* se transporte très facilement et peut être pris sur un terrain de sport très aisément.

Enfin, même si l'enfant fait une inhalation rapide (enfants souvent pressés !!), ce n'est pas un obstacle avec le synchroner* contrairement aux autres dispositifs car il a été prouvé que même un débit rapide ne diminue pas la déposition pulmonaire.

Il n'en reste pas moins que la bonne efficacité de tout spray, même avec un dispositif intermédiaire, est liée à sa bonne utilisation ; il faut donc enseigner un geste correct pour tout aérosol doseur : c'est ce que nous avons fait pour chaque enfant avant l'étude.

C'est là qu'il faut insister sur le rôle éducatif du pharmacien dans la prise en charge du patient asthmatique ; des placebo devraient être disponibles à l'officine, et au moment de la délivrance de l'ordonnance le pharmacien pourrait alors expliquer et entraîner l'enfant à l'utilisation correcte de ces dispositifs d'inhalation.

CONCLUSION

L'effet thérapeutique des Cromones sur la prévention dans l'asthme induit par l'exercice est bien établi qu'il s'agisse du Cromoglycate de sodium et du Nédocromil sodique. Cependant en raison de la difficulté d'utilisation des aérosols doseurs, des dispositifs intermédiaires ont été mis au point comme cela est le cas pour le Synchroner*.

Dans cet essai le Nédocromil Sodique administré par Synchroner* a protégé significativement les enfants avec une chute moyenne de VEMS de - 7 %. Ce qui paraît être un résultat supérieur à celui de l'étude de COMIS avec le dispositif simple.

Donc le TILADE Synchroner* est efficace dans la protection du bronchospasme d'effort chez l'enfant. Sa supériorité vis à vis du TILADE simple ne pourrait être établie qu'après étude des ces 2 dispositifs chez les mêmes enfants ; est-elle le résultat d'une meilleure technique d'inhalation ? d'une meilleure déposition pulmonaire ?

L'efficacité de tous ces dispositifs reste liée à leur bonne utilisation d'où le rôle éducatif du pharmacien dans la prise en charge du patient asthmatique.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - AAP issues statement on exercise induced asthma in children Am Fam Physician. 1989 ; 40 : 314 - 316.
- 2 - ADVENIER C., MACQUIN-MAVIER I., DEVILLIER Ph. Physiopathologie de l'asthme. La Lettre du pharmacologue. 1973 ; 7 (2) : 24 - 31.
- 3 - AFRASIABI R., SPECTOR SL. Exercise induced asthma : it needn't sideline your patients. Phys Sport Med. 1991 ; 19 : 49 - 62.
- 4 - ANDERSON SA. Issues in exercise induced asthma. J Allergy Clin Immunol. 1986 ; 76 : 763 - 772.
- 5 - ANDERSON SD. Is there a unifying hyperpnésis for exercise induced asthma. J Allergy Clin Immunol. 1984 ; 73 : 660 - 665.
- 6 - ARMENIO L., BALDINI G., BARBARA N et al. Double blind, placebo controlled study of Nedocromil Sodium in asthma. Arch Dis Child. 1993 ; 68 : 193 - 197.
- 7 - ARRANG JM., GARBARG M., LANCELOT JC., LECOMTE JM., POLLARD H., ROBBA M., SCHUNACK W., SCHWARTZ JC. Highly potent and selective ligands for histamine - H3 - Receptors. Nature. 1987 ; 327 : 117 - 123.
- 8 - AUTY RM., CLARKE AJ. Kinetics and deposition of Nedocromil Na in man, a preliminary report. Eur J. Resp Dis. 1986 ; 69 (147) : 246 - 247.
- 9 - BARNES PJ. A new approach to the treatment of asthma. N.Engl J.Med. 1989 ; 321 : 1517 - 1527.
- 10 - BARNES PJ, HOLGATE ST, LAITINEN LA, PAUWELS R. Mécanismes, facteurs de sévérité et traitement de l'asthme : le rôle du nédocromil sodique. Clin exp Allergy. 1995 ; 25 : 771 - 787.
- 11 - BARNES PJ. neural control of human airways in health and disease. Am Rev Respir Dis. 1988 ; 134 : 1289 - 1315.
- 12 - BAR-OR O. Affections pulmonaires, asthme bronchique. Médecine du sport chez l'enfant, principes physiologiques et applications cliniques. 1987 : 87 - 109.
- 13 - BEASLEY R., VARLEY J., ROBINSON J., HOLGATE ST. Cholinergic - Mediated bronchoconstriction induced by PGD₂, its initial metabolite 9 α , II β , PGF₂ α and PGF₂ α in asthma. Am Rev Resp Dis. 1987 ; 136 : 1140 - 1144.
- 14 - BENEDICTIS F, TUTERI G, BERLOTTO A, BRUNIO L, VACCARO R. Comparison of the protective effects of cromolyn sodium and nedocromil sodium in exercise induced asthma in children. J Allergy Clin Immunol. 1994 ; 94 (4) : 684 - 687.
- 15 - BLEYZAC N., LENOIR A., CHARBONNEL JP. Les antiasthmatiques. Lyon pharmaceutique. 1993 ; 44 (5) : 293 - 307.
- 16 - BONER AL, VALLONE G, DE STEFANO. Effect of inhaled ipratropium bromide on métacholine and exercise provocation in asthmatic children. Pédiatric pulmonology. 1989 ; 6 : 81 - 85.
- 17 - BONER AL., VALLON R., BENATTI D. Nédocromil Sodium in exercise induced bronchoconstriction in children. Ann Allergy. 1989 ; 62 : 38 - 41.

- 18 - BOULET LP., DENJEAN A. Hyperréactivité bronchique non allergénique. *Rev Mal Resp.* 1994 ; 11 : 171 - 178.
- 19 - BRAUNSTEIN GL. Actions antiinflammatoires du Nedocromil Sodique dans la maladie asthmatique. *All Immunol.* 1995 ; 27 : 50 - 54.
- 20 - BRONSKY E., ELLIS N., FRIES S. More symptome-free days for asthmatic children treated with Nedocromil Na. *Eur Respir J.* 1994 ; 7 (8) : 1405.
- 21 - BRUIJNZEEL PLB., HAMELINK ML., KOK PTM., KREUKNIET J. Nedocromil Sodium inhibits the A 23187 and opsonized Zymosan induced leukotriène formation by human eosinophils but not by human neutrophils. *Br.J. Pharmacology.* 1989 ; 96 : 631 - 636.
- 22 - BRUSACO V., CRIMI E., Allergy and sport : Exercise induced asthma. *Int. J. Sport. Med.* 1994 ; 15 (3) : 184 - 186.
- 23 - CHANEZ P., GODARD Ph., LACOSTE JY et al. Médiateurs et neuromédiateurs dans l'asthme. *La presse médicale.* 1992 ; 21 (6) : 251 - 265.
- 24 - CHARPIN J., VERVLOET D. Signes, formes cliniques, diagnostic et pronostic de l'asthme. *EMC.* 1986 ; 1 : 6039 A35.
- 25 - CLOUGH JB., HUTCHISON SA., WILLIAM JP., HOLGATE ST. Airway response to exercise and métacholine on children with respiratory symptoms. *Arch Dis Child.* 1991 ; 66 : 579 - 583.
- 26 - COMIS A, VALLETTA EA, SETTE L, ANDREOLI A, BONER AL,. Comparison of nedocromil sodium and sodium cromoglycate administered by pressurized aerosol, with and without a spacer device in exercise induced asthma in children. *Eur Respir J.* 1993 ; 6 : 523 - 526.
- 27 - CYPGAR D., LEMANSKE RF jr. Asthma and exercise. *Clin Chest Med.* 1994 ; 15 (2) : 351 - 368.
- 28 - DEVILLIER Ph, ADVENIER Ch. Inflammation bronchique et asthme. *Pharmacologie cardiovasculaire et respiratoire. Sciences et pratiques médicales.* 1992 , 2 : 372 - 380.
- 29 - DUROUX P, SCHEINMANN P, PRUD'HOMME A, ABISTROR, CAMOUILLY L. Le pharmacien et l'asthme. *Asthme Infos.* 1995 ; 15 : 4.
- 30 - GODARD Ph. Asthme : physiopathologie, étiologie, diagnostic, évolution, pronostic, traitement. *La revue du praticien.* 1995 ; 45 : 1421 - 1431.
- 31 - GODARD Ph. Effet du Tilade dans l'asthme. *Rev Mal Resp.* 1992 ; 9 : 103 - 105.
- 32 - GODARD Ph., BOUSQUET J, MICHEL FB. Ethiopathogenie de l'asthme. *EMC.* 1985 ; 3 : 6039 A30.
- 33 - GODFREY S, SPRINGER C, NOVSKY N, NAAVAN Ch, AVITAL A. Exercise but not metacholine differentiates asthma from chronic lung disease in children. *Thorax.* 1991 ; 46 : 488 - 492.
- 34 - GONZALES JP, BRODGEN RN. Nédocromil Na, a preliminary reviews of its pharmacology and pharmacocinetic properties and therapeutics efficacy in the treatment of reversible obstruction airway disease. *Drugs.* 1987 ; 34 : 360 - 377.

- 35 - GRANDORSKY BM, PUGET JC, MARSAC J. L'asthme à l'effort. L'asthme et ses médicaments. 1983 : 175 - 179.
- 36 - GRANDORSKY BM, CHUNG KF, ADVENIER C. Pharmacologie du poumon normal et de l'inflammation pulmonaire non spécifique. EMC. 1991 : 6000 N80.
- 37 - HAKIM EA, HIDE D, KUZEMBO J. Can Nedocromil Sodium substitute for sodium cromoglycate in children with asthma. Eur Resp J. 1994 ; 7 (18) : 1395.
- 38 - HENDRICKSON CD, LYNCH JM, GLEESON K. Exercise induced asthma, a clinical perspective. 1993 ; 172 : 1 - 14.
- 39 - HENRIKSEN JM. Effect of Nedocromil Na on exercise induced bronchoconstriction in children. Allergy. 1988 ; 43 : 449 - 453.
- 40 - HOUGH DO, DECK KL. Exercise induced asthma and anaphylaxis. Sport Med. 1994 ; 18 (3) : 162 - 172.
- 41 - JACKSON DM, EADY RM. Acute transit SO₂ - induced airway hyperreactivity : effect of Nédocromil Na. J. Ah. Physiol. 1988 ; 65 : 1119 - 1124.
- 42 - JOSEPH M, RAINEY DK. Recherche fondamentale sur le Nédocromil Na. Rev Mal Resp. 1992 ; 9 : 92 - 97.
- 43 - KATZ RM. Coping with exercise induced asthma in sports. Phys Sport Med. 1987 ; 15 : 100 - 108.
- 44 - KATZ RM. Prevention with and without the use of medication for exercise induced asthma. Med Sci Sport Exerc. 1986 ; 18 : 331 - 333.
- 45 - KEENAN JM. Nédocromil : A new agent for the treatment of asthma. Am Fam Phys. 1994 ; 50 (5) : 1059 - 1064.
- 46 KENNEDY JD, HASCHAM F, CLAY MDJ, JONES RS. Comparison of actions of sodium cromoglycate and kétotifen on exercise induced bronchoconstriction in childhood asthma. British Medical Journal . 1980 ; 281 : 1458.
- 47 - KONIG P. nédocromil Na prevents increased asthma symptoms in children whose asthma is exacerbated during the viral season. j. Allergy clin Immunology. 1992 ; 89 : 235.
- 48 - LUNDBERG JM, HOKFELT T, MARTLING CR, SARIA A, CUELLO C. Substance P immunoreactive sensory nerves in the lower respiratory tract of various mammals including man. Cell tissues Res. 1984 ; 235 : 251 - 261.
- 49 - MAC FADDEN ER, DENISON DM, WALLER JF et al. Direct recording of the temperatures in the tracheobronchial tree in normal man. J Clin Invest. 1982 ; 69 (3) : 700 - 705.
- 50 - MAC FADDEN ER, PICHURKO BM, SOTER NA, RINGEL EW, MEFFORD IM. In asthma, respiratory heat exchange and this asthmatic response. Academie press. 1984 ; 1: 442.
- 51 - MARINI M, SOLOPERTO M, ZHENG, MEZZETI M, MATTOLI S. Protective effect of nédocromil Na in the IL1 - induced release of GM - CSF from cultured human bronchial epithelial cells. Pulmonary pharmacol. 1992 ; 5 : 61 - 65.

- 52 - NEWMAN SP, CLARK AR, TALAN N, CLARKE SW. Pressurised aerosol deposition in the human lung with and without an open space device. *Thorax*. 1989 ; 44 : 706 - 710.
- 53 - NOVEMBRE E, FRONGIA GF, VENERUSO G, VIERUCCI A. Inhibition of exercise induced asthma by Nédocromil Na and sodium cromoglycate in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 1994 : 107 - 110.
- 54 - NOVEMBRE E, FRONGIA G, LOMBARDI E, VENERUSO G, VIERUCCI A. The preventive effect of Nédocromil or furosémide alone or in combination on exercise induced asthma in children. *J. Allergy. Clin Immunol*. 1994 ; 94 (2) : 201 - 25.
- 55 - OREHEK J. *Physiopathologie de l'asthme*. EMC. 1985 : 7 : 6039 A40.
- 56 - PACOR ML, BIASI D, LONARDI C. Efficacy of Nédocromil Na in mild to moderate allergic bronchial asthma. 1994 ; 145 (9) : 219 - 222.
- 57 - PARTANE M, LAITINEN A, HERVONEN A, TOIVANEN A. Cathecolamine and acetylcholinesterase containing nerves in human lower respiratory tract. *Histochemistry*. 1982 ; 76 : 175 - 188.
- 58 - POULTER LW, JANOSSY G, POWER C, SREENAN S, BURKE C. Immunological and physiological relationships in asthma : potential regulation by lung macrophage. 1994 ; 15 (6) : 253 - 261.
- 59 - REGNARD J, DINHX-XUAN AT, MATRAN R. Mécanisme de l'hyperréactivité bronchique, l'oedème bronchique, les facteurs vasculaires et mécaniques. *Rev Mal Resp*. 1994 ; 11 : 161 - 170.
- 60 - RENZI P. *Physiopathologie de l'asthme*. *Rev Mal Resp*. 1992 ; 9 : 89 - 91.
- 61 - SERRA-BATTLES J, MONTSERRAT JM, MULLOL J, BALLESTER E, XAUBET A, PICADO C. Response of the nose to exercise in healthy subjects and in patients with rhinitis and asthma. *Thorax*. 1994 ; 49 (2) : 128 - 132.
- 62 - SHIELD M. One year of treatment with flavoured Nédocromil Na in young children. *Eur Respir J*. 1994 ; 7 (18) : 1395.
- 63 - SLY RM. History of exercise induced asthma. *Med Sci Sport. Exercise*. 1986 ; 18 : 314 - 317.
- 64 - STERK PJ, FABBRI LM, QUANJER PH, COCKROFT DM, O'BYRNE PM, ANDERSON SD et al. Airway responsiveness, standardized challenge testing with pharmacological physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur Resp J*. 1993 ; 6 (6) : 53 - 83.
- 65 - SVENONIUS E, ARBORELIUS M, WIBERG R, EKBERG P. Prevention of exercise induced asthma by drugs inhaled from metered aerosols. *Allergy*. 1988 ; 44 : 252 - 257.
- 66 - *The médical letter on drugs and therapeutics*. Edition française. 1995 ; 17 : 9 - 12.
- 67 - VINCENT D, PRADALIER A. d'asthme : maladie inflammatoire. *Rev Med interne*. 1994 ; 15 (2) : 245 - 251.
- 68 - VOY PO. The US olympic Committee experience with exercise induced bronchospasm. *Med Sci Sport Exercise*. 1986 ; 18 : 328 - 330.
- 69 - WEINBERG EG : Expérience with SCH 1000 MDI in the treatment of exercise induced asthma in children. *Postgraduate medical Journal*. 1975 ; 51 (7) : 128.

- 70 - WENZEL SE. Asthma as an inflammatory disease. *Ann Allergy*. 1994 ; 72 (3) : 261 - 271.
- 71 - WHITE MV, SLATER JE, KALINER MA. Histamine and asthma. *Ann Rev Resp Dis*. 1987 ; 135 : 1165 - 1176.
- 72 - WIDDICOMBE J, VEKI I, EMERY D, MARGOLSKEE D, YERGET J, NADEL J. Release of cyclooxygenase products from primary cultures of tracheal epithelia of dog and human. *Ann J Physiol*. 1989 ; 257 : 361 - 365.
- 73 - WILSON BA, BAR-OR O, O'BYRNE PM. The effects of indomethacin on refractoriness following exercise both with and without a bronchoconstrictor response. *Eur Respir J*. 1994 ; 7 (12) : 2174 - 2178.
- 74 - YEUNG R, NOLAN GM, LEVISON M. Comparison of the effects of inhaled SCH1000 and Fénotorol on exercise induced. Bronchospasm in children. *Pediatrics*. 1980 ; 66 : 109 - 114.

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|-------|
| INTRODUCTION | P. 13 |
| 1 - ASTHME D'EFFORT CHEZ L'ENFANT | P. 15 |
| 1.1 - CLINIQUE ET STIMULI | P. 16 |
| 1.1.1 - Expression clinique | P. 16 |
| 1.1.2 - Stimuli responsables | P. 17 |
| * conséquences pratiques | P. 19 |
| a) - effet protecteur de la respiration nasale | P. 19 |
| b) - influence sur le sport | P. 19 |
| 1.2 - MECANISME DU BRONCHOSPASME | P. 21 |
| 1.2.1 - Théorie nerveuse | P. 22 |
| 1.2.1.1. - Le système cholinergique | P. 22 |
| 1.2.1.2. - Le système adrénergique | P. 24 |
| 1.2.1.3 - Le système NANC | P. 25 |
| 1.2.1.3.1 - Le système NA inhibiteur | P. 25 |
| 1.2.1.3.2 - Le système NC excitateur | P. 28 |
| 1.2.1.4 - Conclusion | P. 29 |
| 1.2.2 - Les médiateurs de l'inflammation | P. 30 |
| 1.2.2.1 - L'histamine | P. 30 |
| 1.2.2.2 - Prostaglandines et thromboxanes | P. 33 |
| 1.2.2.3 - Leucotriènes et dérivés de l'acide arachidonique par la voie de la lipooxygénase | P. 34 |
| 1.2.2.4 - Le PAF Acether | P. 35 |
| 1.2.2.5 - Autres médiateurs | P. 37 |
| 1.3 - CONDUITE DU TEST DE PROVOCATION | P. 37 |
| 1.3.1 - Epreuve d'effort et conditions de mesure | P. 38 |
| 1.3.2 - Précautions | P. 38 |

| | |
|--|--------------|
| 1.3.3 - Mesure des indices d'obstruction ----- | P. 39 |
| 1.3.3.1 - Les différents tests ----- | P. 39 |
| 1.3.3.2.- Principe et interprétation ----- | P. 45 |
| 1.4 - LE TRAITEMENT DE L'APE ----- | P. 45 |
| 1.4.1 - Les β_2 sympathomimétiques ----- | P. 46 |
| 1.4.2 - La théophylline et ses dérivés ----- | P. 47 |
| 1.4.3 - Les cromones ----- | P. 48 |
| 1.4.4 - Les anticholinergiques ----- | P. 49 |
| 1.4.5 - Les corticoïdes ----- | P. 49 |
| 1.4.6 - Les antihistaminiques ----- | P. 49 |
| 1.4.7 - Le Kétotifène ZADITEN* ----- | P. 49 |
| 1.4.8 - Les inhibiteurs calciques ----- | P. 50 |
| 2 - LE NEDOCROMIL SODIQUE ----- | P. 52 |
| 2.1 - LE PRINCIPE ACTIF ----- | P. 53 |
| 2.2. - PHARMACOCINETIQUE ----- | P. 53 |
| 2.3 - MECANISME D'ACTION ----- | P. 55 |
| 2.3.1 - Eosinophiles ----- | P. 56 |
| 2.3.2 - Neutrophiles ----- | P. 56 |
| 2.3.3 - Macrophages et monocytes ----- | P. 56 |
| 2.3.4 - Mastocytes ----- | P. 57 |
| 2.3.5 - Plaquettes ----- | P. 57 |
| 2.4 - PHARMACOLOGIE CLINIQUE ----- | P. 57 |
| 2.5 - POSOLOGIES ----- | P. 59 |
| 2.6 - EFFETS SECONDAIRES ----- | P. 59 |
| 2.7 - CONTRE-INDICATIONS ----- | P. 59 |
| 2.8 - UTILISATIONS CHEZ L'ENFANT ----- | P. 60 |
| 2.8.1 - Efficacité ----- | P. 60 |
| 2.8.2 - Tolérance----- | P. 61 |

| | |
|---|--------------|
| 2.9 - LE SYSTEME SYNCRONER* ----- | P. 62 |
| 2.9.1 - Le matériel ----- | P. 62 |
| 2.9.2 - Mise en place de l'étude ----- | P. 64 |
| 2.9.3 - Comparaisons ----- | P. 64 |
| 2.9.4 - Conclusion ----- | P. 65 |
| 3 - ETUDE EXPERIMENTALE ----- | P. 67 |
| 3.1 - LES SUJETS ----- | P. 68 |
| 3.2 - LE MATERIEL ET LES METHODES ----- | P. 68 |
| 3.3 - ANALYSE DES RESULTATS ----- | P. 69 |
| 3.4 - DISCUSSION ----- | P. 75 |
| CONCLUSION ----- | P. 77 |
| BIBLIOGRAPHIE ----- | P. 80 |

BON A IMPRIMER N° 19

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

DANDRIEUX (Fabienne) - Asthme induit par l'exercice. Place du Nédocromil (TILADE*) Sodique administré par le SYNCRONER* chez l'enfant. A propos de 11 observations
- 89 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 1996).

RESUME :

De nos jours l'asthme induit par l'exercice handicape de nombreux enfants. Or il existe des thérapeutiques appropriées qui permettent de prévenir ces crises d'asthme et notamment le Nédocromil Sodique.

Le but de ce travail a été de tester le Nédocromil Sodique administré par le Synchroner* comme traitement préventif. 11 enfants asthmatiques connus pour avoir un bronchospasme d'effort prennent part à l'étude réalisée en double aveugle contre placebo ; 2 épreuves d'effort sont réalisées à 7 jours d'intervalle. Ces épreuves sont précédées de la prise de 2 bouffées de TILADE SYNCRONER* ou de placebo.

Le test fonctionnel retenu pour quantifier le bronchospasme est le VEMS : Volume Expiratoire Maximum en 1 seconde.

Le Nédocromil sodique a permis de protéger totalement 9 enfants et partiellement 2 autres.

Le synchroner* semble apporter une protection supplémentaire soit du fait d'une meilleure déposition pulmonaire, soit d'une meilleure technique d'utilisation.

MOTS-CLES

- Asthme, exercice
- Enfant
- Nédocromil Sodique

EXAMINATEURS DE LA THESE

| | |
|--|-----------|
| Madame le Professeur OUDART..... | Président |
| Monsieur le Professeur MELLONI..... | Juge |
| Mademoiselle le Docteur ANTONINI..... | Juge |
| Monsieur DREYFUSS Maître de conférences..... | Juge |
| Monsieur le Docteur EICHLER..... | Juge |