

Faculté de Pharmacie

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 20 juin 2019

Par Naïs PINLET

Né(e) le 19 octobre 1994 à Tulle

L'asthme allergique : rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge

Thèse dirigée par M^{me} Jeanne MOREAU

Examineurs :

M^{me} le Dr Anne-Catherine JAMBUT, Maître de conférences, Université de Limoges

M^{me} le Dr Jeanne MOREAU, Maître de conférences, Université de Limoges

M^{me} le Dr Laurence BONNETBLANC, Pharmacienne

Faculté de Pharmacie

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 20 juin 2019

Par Naïs PINLET

Né(e) le 19 octobre 1994 à Tulle

L'asthme allergique : rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge

Thèse dirigée par M^{me} Jeanne MOREAU

Examineurs :

M^{me} le Dr Anne-Catherine JAMBUT, Maître de conférences, Université de Limoges

M^{me} le Dr Jeanne MOREAU, Maître de conférences, Université de Limoges

M^{me} le Dr Laurence BONNETBLANC, Pharmacienne





DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

VICE-DOYEN : Madame le Professeur Catherine **FAGNERE**

ASSESEURS : Madame le Professeur Sylvie **ROGEZ**
Monsieur le Professeur Serge **BATTU**

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE – CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE – PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine (du 01.11.2018 au 31.10.2019)	HEMATOLOGIE
---	-------------

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BEGAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
FABRE Gabin	SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET INGENIERIE APPLIQUEE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LAVERDET-POUCH Betty	PHARMACIE GALENIQUE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARION-THORE Sandrine (jusqu'au 31.01.2019)	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES

POUGET Christelle

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

VIGNOLES Philippe
INFORMATIQUE

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

BOUDOT Clotilde (du 01.09.2018 au 31.08.2019)

MICROBIOLOGIE

RIOUX Benjamin (du 01.09.2018 au 31.08.2019)

CHIMIE ORGANIQUE ET
THERAPEUTIQUE

PROFESSEUR CERTIFIE :

VERCELLIN Karen

ANGLAIS

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques (jusqu'au 30.09.2019)

DREYFUSS Gilles (jusqu'au 30.09.2019)

MOESCH Christian (jusqu'au 01.01.2019)

Remerciements

À Mme Anne-Catherine Jambut, Docteur en pharmacie,

Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury,
Pour votre enseignement et le savoir que vous m'avez transmis au cours de mes études,
Veuillez recevoir mes très sincères remerciements.

À Mme Jeanne Moreau,

Pour l'honneur que vous me faites de diriger cette thèse et d'être membre de ce jury,
Pour vos relectures et corrections ainsi que pour vos précieux conseils,
Recevez mes remerciements et mes sentiments les plus sincères.

À Mme Laurence Bonnetblanc, Docteur en pharmacie,

Merci d'avoir accepté d'être mon maître de stage, de m'avoir apporté ton soutien durant toute cette période de fin d'études et d'être membre de ce jury,
Pour toute ton affection, ta gentillesse, reçois mes très sincères remerciements.

À Mme le Docteur Bernadette David-Véziat, Pneumologue,

Je vous remercie pour l'entretien que vous m'avez accordé pour l'élaboration de ma thèse et pour tous les conseils que vous avez pu me donner.

À Mr Pierre Aubessard, Docteur en pharmacie,

Je te remercie de m'avoir accueilli durant mon stage et de m'avoir prodigué de précieux conseils. Tu as su m'enseigner la rigueur, mais aussi l'investissement de soi indispensables au bon exercice de notre profession.

À toute l'équipe de la Pharmacie du Stade à Meymac,

Merci pour votre expérience, vos avis professionnels et personnels. Vous m'avez guidée, conseillée et parfois même rassurée.

À Mme Sophie Baudry, Docteur en pharmacie,

Merci de me faire confiance et de m'avoir permis d'exercer mon métier tout en terminant cette thèse.

À toute l'équipe de la Pharmacie Baudry à Ussel,

Merci de m'avoir si rapidement intégrée parmi vous. C'est un plaisir de faire partie de cette équipe. De bons moments (de travail et de détente) s'offrent encore à nous.

À mes parents,

Vous m'avez soutenue tout au long de mes études et m'avez aidée lors des difficultés que j'ai pu rencontrer, vous avez su m'enseigner les bonnes conduites de la vie et me donner tout votre amour,
Papa et maman, merci.

À mon frère,

À notre complicité et tous nos moments passés ensemble. Merci d'être toujours là !

À mes grands-parents,

Pour votre gentillesse, pour votre éducation, pour l'affection que vous me portez, recevez tout mon amour.

À Benoît,

Merci pour ton soutien et ton amour pendant cette période difficile qu'est la thèse. De beaux moments s'offrent maintenant à nous.

À la « team BG » (Malvina, Justine et Marjo),

Merci pour tous les bons moments que l'on a passé ensemble durant nos années de fac. J'espère qu'on continuera à se voir, malgré la distance...

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction	18
I. Hypersensibilité et allergie : quelques généralités.....	20
<i>I.1. L'histoire de l'allergie</i>	<i>21</i>
<i>I.2. Définitions.....</i>	<i>22</i>
I.2.1. Hypersensibilité.....	22
I.2.2. Allergie	23
I.2.3. Atopie.....	23
I.2.4. Allergène.....	24
<i>I.3. Épidémiologie</i>	<i>24</i>
I.3.1. L'augmentation de la prévalence dans le monde	25
I.3.2. État des lieux autour de la maladie.....	27
<i>I.4. Classifications des hypersensibilités</i>	<i>27</i>
I.4.1. La classification de Johansson	27
I.4.2. La classification de Gell et Coombs.....	29
I.4.2.1. L'hypersensibilité de type I.....	29
I.4.2.2. L'hypersensibilité de type II.....	30
I.4.2.3. L'hypersensibilité de type III.....	31
I.4.2.4. L'hypersensibilité de type IV.....	32
<i>I.5. La physiopathologie de l'hypersensibilité immédiate médiée par les IgE.....</i>	<i>35</i>
I.5.1. Rappels immunologiques.....	35
I.5.1.1. La réponse immunitaire.....	35
I.5.1.2. Les principaux acteurs de l'immunité innée	36
I.5.1.3. Les principaux acteurs de l'immunité adaptative.....	37
I.5.1.4. Les immunoglobulines E (IgE)	38
I.5.2. La sensibilisation.....	39
I.5.3. Le déclenchement de la réaction allergique	42
<i>I.6. Les manifestations cliniques allergiques</i>	<i>44</i>
<i>I.7. Les facteurs étiologiques.....</i>	<i>47</i>
I.7.1. Les facteurs individuels.....	47
I.7.1.1. La prédisposition génétique	47
I.7.1.2. Les comportements individuels	49
I.7.2. Les facteurs de risque liés à l'environnement.....	51
I.7.2.1. L'environnement allergénique	51
I.7.2.2. Exposition aux adjuvants.....	53
II. L'asthme : une réaction allergique.....	56
<i>II.1. L'appareil respiratoire : rappels succincts</i>	<i>57</i>

II.1.1. Anatomie de l'appareil respiratoire	57
II.1.2. Les alvéoles pulmonaires	59
II.2. <i>L'asthme</i>	61
II.2.1. Définition	61
II.2.2. Physiopathologie.....	62
II.2.3. Description clinique.....	66
II.2.4. Diagnostic différentiel asthme/broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)	67
II.3. <i>Épidémiologie</i>	68
II.3.1. Les chiffres en France	68
II.3.2. Hospitalisations et mortalité	70
II.4. <i>Le diagnostic général et les investigations</i>	71
II.4.1. L'interrogatoire	71
II.4.2. L'examen clinique	72
II.4.3. Les explorations fonctionnelles respiratoires	74
II.4.3.1. La spirométrie.....	74
II.4.3.2. La pléthysmographie	76
II.4.3.3. Les tests pharmacologiques.....	76
II.5. <i>Le bilan de la cause : investigation allergologique</i>	78
II.5.1. Les tests cutanés	78
II.5.2. Les examens biologiques	83
II.6. <i>Stratégies thérapeutiques</i>	86
II.6.1. L'éviction allergénique et le traitement des facteurs favorisants.....	86
II.6.2. Le traitement symptomatique.....	87
II.6.2.1. Le traitement de la crise	88
II.6.2.2. Le traitement de fond	93
II.6.2.3. L'aérosolthérapie	119
II.6.2.4. Conseils à retenir sur les traitements	124
II.6.3. Outil d'évaluation thérapeutique : le contrôle de l'asthme	125
III. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de l'asthme allergique	129
III.1. <i>Le rôle du pharmacien d'officine selon la législation</i>	130
III.2. <i>L'éducation thérapeutique du patient asthmatique</i>	132
III.2.1. L'éducation du patient par le médecin	132
III.2.2. L'éducation thérapeutique : de la théorie à la pratique	133
III.2.3. Les entretiens pharmaceutiques	134
III.3. <i>La prise en charge des patients asthmatiques à l'officine</i>	138
III.3.1. L'auto-surveillance par le patient	138
III.3.2. Le contrôle de l'asthme.....	140
III.3.3. Le bon usage des dispositifs d'inhalation	144
III.3.4. L'évaluation de l'observance.....	151
III.4. <i>Conseils et recommandations</i>	152
III.4.1. Rappel des règles d'hygiène accompagnant l'éviction allergénique.....	152

III.4.2. Quels sont les conseils à donner face à une demande spontanée au comptoir ?	152
III.4.2.1. Les antihistaminiques	153
III.4.2.2. Les médicaments d'action locale	153
III.4.2.3. Les médicaments homéopathiques	153
III.4.2.4. Les compléments alimentaires	154
III.4.3. Les services disponibles pour optimiser la prise en charge des patients asthmatiques	155
III.4.3.1. Services destinés aux professionnels de santé	155
III.4.3.2. Services à recommander aux patients	156
III.4.4. Quel est le comportement à adopter face aux utilisateurs excessifs de VENTOLINE® ?	157
III.4.5. Le danger des corticoïdes inhalés chez l'enfant ?	157
Conclusion	159
Références bibliographiques	160
Annexes	166
Serment De Galien	175

Table des figures

Figure 1 – Épidémiologie de l'allergie en France	25
Figure 2 – Fréquence des différentes maladies allergiques en fonction de l'âge	26
Figure 3 – Prévalence de l'asthme sévère chez les adultes de 18 à 44 ans en Europe.....	26
Figure 4 – Classification de Johansson	28
Figure 5 – Mécanisme immunologique de l'hypersensibilité de type II	31
Figure 6 – Mécanisme immunologique de l'hypersensibilité de type III	32
Figure 7 - Mécanisme immunologique de l'hypersensibilité de type IV.....	33
Figure 8 – Organisation du système immunitaire.....	36
Figure 9 - Structure de l'immunoglobuline E	39
Figure 10 - Schéma récapitulatif de la phase de sensibilisation de l'hypersensibilité immédiate IgE dépendante.....	41
Figure 11 - Mécanismes effecteurs de la phase immédiate du déclenchement de la réaction allergique	43
Figure 12 – Mécanismes effecteurs de la phase immédiate du déclenchement de la réaction allergique	43
Figure 13 – Mécanismes effecteurs de la phase tardive du déclenchement de la réaction allergique	44
Figure 14 - Anatomie de l'appareil respiratoire	57
Figure 15 – Anatomie des poumons	58
Figure 16 - Anatomie des structures bronchiques terminales.....	59
Figure 17 - Schéma de la membrane alvéolo-capillaire	60
Figure 18 - Échanges gazeux au niveau des alvéoles.....	61
Figure 19 – Bronche saine et bronche asthmatique	65
Figure 20 - Volumes et capacités pulmonaires	74
Figure 21 - Différents aspects de courbes débit-volume.....	75
Figure 22 - Matériel pour pléthysmographie	76
Figure 23 - Courbes débit-volume avant et après administration d'un bronchodilatateur	77
Figure 24 - Prick-test : dépôt des extraits	79
Figure 25 - Comparaison des différents systèmes de prick tests utilisés en France	80

Figure 26 - Prick-test : lecture des tests.....	81
Figure 27 - Facteurs de risque potentiels d'aggravation de l'asthme	87
Figure 28 - Plan d'action de la crise d'asthme	89
Figure 29 - Recommandations de l'Assurance Maladie concernant la facturation de l'aérosolthérapie.....	123
Figure 30 - Préambule du guide d'accompagnement de l'Assurance maladie	137
Figure 31 - Débitmètre de pointe	139
Figure 32 - Mesures des DEP moyennes pour les hommes.....	139
Figure 33 - Mesures des DEP moyennes chez les femmes	139
Figure 34 - Test du contrôle de l'asthme (partie 1)	142
Figure 35 - Test du contrôle de l'asthme (partie 2)	143
Figure 36 - Technique d'inhalation de l'aérosol doseur.....	145
Figure 37 - Technique d'inhalation de l'Autohaler®	146
Figure 38 - Chambre d'inhalation	147
Figure 39 - Systèmes d'inhalateur de poudre sèche.....	148
Figure 40 - Technique d'inhalation du Diskus®	149
Figure 41 - Technique d'inhalation du Turbuhaler®.....	150

Table des tableaux

Tableau 1 : Classification et caractéristiques principales des hypersensibilités selon Gell et Coombs.....	34
Tableau 2 : Manifestations cliniques de l'allergie	46
Tableau 3 : Exemples de régions génomiques et de gènes influençant l'asthme et ses phénotypes associés (17).....	48
Tableau 4 : Signes cliniques différenciant l'asthme et la BPCO	67
Tableau 5 : Traitements de la crise d'asthme	90
Tableau 6 : Traitements de l'asthme aigu grave	91
Tableau 7 : Effets β_1 et β_2 adrénergiques.....	92
Tableau 8 : Paliers thérapeutiques du traitement de fond de l'asthme	94
Tableau 9 : Traitements bronchodilatateurs β_2 -mimétiques à longue durée d'action.....	95
Tableau 10 : Traitements bronchodilatateurs anticholinergiques.....	97
Tableau 11 : Traitements associant bronchodilatateurs β_2 -mimétiques à longue durée d'action et bronchodilatateurs anticholinergiques	98
Tableau 12 : Traitements corticoïdes inhalés	100
Tableau 13 : Traitements corticoïdes par voie orale	103
Tableau 14 : Traitements associant corticoïdes inhalés et bronchodilatateurs β_2 -mimétiques à longue durée d'action.....	106
Tableau 15 : Traitements à base de théophylline	109
Tableau 16 : Traitements antihistaminiques H1 anticholinergiques.....	110
Tableau 17 : Traitements antihistaminiques H1 non anticholinergiques.....	112
Tableau 18 : Exemples de tarification de l'aérosolthérapie.....	124
Tableau 19 : Les différents niveaux de contrôle de l'asthme	127
Tableau 20 : Aider à l'apprentissage de l'autogestion : le "système à trois zones"	140

Liste des abréviations

ABPA : Aspergillose broncho-pulmonaire allergique
ACT : *Asthma control test*
ADCC : *Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*
AFSSA : Agence française de sécurité sanitaire des aliments
AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM : Autorisation de mise sur le marché
AOD : Anticoagulant oral direct
ARS : Agence régionale de santé
ASMR : Amélioration du service médical rendu
AVK : Anti-vitamine K
BCR : *B-cell receptor*
BD : Bronchodilatateur
BDCA : Bronchodilatateur de courte durée d'action
BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive
Cespharm : Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française
CHU : Centre hospitalier universitaire
CIC : Complexe immunitaire circulant
CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité
COV : Composés organiques volatiles
CPA : Cellule présentatrice d'antigène
CPT : Capacité pulmonaire totale
CRF : Capacité résiduelle fonctionnelle
CV : Capacité vitale
CVF : Capacité vitale forcée
Cys-LT : Cystéinyl-leucotriènes
DEM : Débit expiratoire moyen
DEP : Débit expiratoire de pointe
DREES : Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques
DTHR : *Delayed type hypersensitivity reaction*
EAACI : *European academy of allergy and clinical immunology*
ECHRS : *European community respiratory health survey*
EFR : Exploration fonctionnelle respiratoire
EGEA : Étude épidémiologique des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme, l'hyperréactivité bronchique et l'atopie
ESPS : Enquête santé et protection sociale
ETP : Éducation thérapeutique du patient
FSPF : Fédération des syndicats pharmaceutiques de France
GM-CSF : *Granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (facteur de croissance des granulocytes et des macrophages)
GOLD : *Global initiative for obstructive lung disease*
GRAPP : Groupe de recherche sur les avancées en pneumologie pédiatrique
HAS : Haute autorité de santé
HPST : Hôpital, patient, santé, territoires
HSI : Hypersensibilité immédiate

IDR : Intra dermo réaction
IFN γ : Interféron γ
IFOP : Institut français d'opinion publique
IgE : Immunoglobuline E
IgG : Immunoglobuline G
IL : Interleukine
ILC : *Innate lymphoid cell*
INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale
IRDES : Institut de recherche et de documentation en économie de la santé
ISAAC : *International study of asthma and allergies in childhood*
JMA : Journée mondiale de l'asthme
K : Potassium
LB : Lymphocyte B
LP : Libération prolongée
LT : Lymphocyte T
LTh : Lymphocytes T *helper*
Na : Sodium
NK : *Natural killer*
OMS : Organisation mondiale de la santé
ORL : Oto-rhino-laryngologie
PAF : *Platelet activated factor*
PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information
ROSP : Rémunération sur objectifs de santé publique
SAMU : Service d'aide médicale urgente
SMR : Service médical rendu
SPLF : Société de pneumologie de langue française
TCR : *T-cell receptor*
TNF α : *Tumor necrosis factor α*
TVO : Trouble ventilatoire obstructif
VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde
VR : Volume résiduel

Introduction

Des phénomènes anormaux qualifiés de « *nourriture pour la plupart, poisons pour les autres* » affectant des sujets particuliers étaient relatés dans les textes anciens qui nous sont parvenus.

Ils nous font penser à ce que nous nommons de nos jours « allergies ».

Depuis ce temps-là, la recherche a permis de faire de nombreux progrès qui ont conduit à définir les caractéristiques d'anciennes souffrances inexplicables. Des chercheurs ont alors pu établir des références internationales en allergo-immunologie, en classifiant les données préexistantes. Ils ont notamment éclairci le mécanisme immunologique de l'hypersensibilité immédiate médiée par les immunoglobulines E qu'est l'allergie.

La fréquence des maladies allergiques ne cesse d'augmenter depuis les vingt dernières années. Elle en fait, aujourd'hui, un véritable problème de santé publique. Notre patrimoine génétique, pourtant, ne semble pas avoir été modifié ; l'environnement dans lequel nous vivons poserait-il problème ?

Parmi les allergies, l'asthme est une des manifestations cliniques la plus répandue, touchant toutes les classes d'âges et toutes les populations. J'ai choisi d'étudier cette pathologie, si impactante, si invalidante, qui affecte la respiration, fonction essentielle à la vie.

Je tâcherai de définir l'asthme dans sa globalité. La multitude de symptômes par lesquels il peut se traduire rend cette maladie complexe. C'est pourquoi il me paraît important de décrire la physiopathologie, la diversité des aspects cliniques et de détailler l'approche diagnostique afin d'être capable de l'expliquer aux patients. La description des différentes stratégies thérapeutiques complétera l'ensemble des connaissances.

Le patient asthmatique a besoin d'être éduqué, accompagné et soutenu par l'ensemble des professionnels de santé dans la prise en charge de cette maladie chronique d'expression variable. Ce travail d'équipe permet d'aider le patient à mieux comprendre sa maladie, ses symptômes pour lui permettre une meilleure adhésion aux traitements, une meilleure observance et une meilleure adaptation des traitements.

Actuellement, le pharmacien intervient dans la prise en charge du patient asthmatique par son soutien, ses encouragements et les outils disponibles à l'officine, dans le but d'aider le patient à être plus impliqué dans sa maladie, puisqu'il est le seul à pouvoir être l'acteur principal de son asthme.

Malgré tous les efforts, à ce jour, les chiffres de l'observance de l'asthme restent très bas. Le pharmacien, en coordination avec tous les professionnels de santé, a encore un rôle primordial dans la prise en charge de l'asthme allergique.

Cette thèse sera, je l'espère, pour moi ainsi que pour mes confrères, un outil formateur, qui nous permettra de pouvoir participer au mieux à la prise en charge des patients asthmatiques à l'officine et de les aider à trouver des solutions pour améliorer leur qualité de vie au quotidien.

I. HYPERSENSIBILITÉ ET ALLERGIE : QUELQUES GÉNÉRALITÉS

I.1. L'histoire de l'allergie

En 395 avant J.C., Hippocrate invente le terme « idiosyncrasie ». Il est défini comme « *une manière d'être particulière à chaque individu qui l'amène à avoir des réactions, des comportements qui lui sont propres* » selon la définition du Petit Larousse Illustré. Lucrèce décrit ce phénomène de « *nourriture pour la plupart, poison pour quelques uns* ». L'idiosyncrasie relate tout à fait la notion contemporaine d'allergie. (1)

Les notions d'asthme et d'allergie feront leur apparition pour la première fois dans la littérature médiévale.

Dès le XVII^{ème} siècle, le médecin Pierre Borel soupçonne de nombreux allergènes d'animaux (chat, chien, chevaux) d'être responsables du déclenchement de l'asthme. À la fin du XIX^{ème} siècle, l'anglais Charles Blackley inventa un système de capture des pollens afin de mesurer les taux d'allergènes présents dans l'air. En créant des cerfs-volants dont les surfaces ont été recouvertes de glycérine, il put ainsi recueillir, compter et analyser les pollens présents dans l'air. Il ira même jusqu'à se les inoculer et démontrera le lien entre l'exposition aux pollens et l'apparition d'une rhinite allergique. (2)

Entre 1894 et 1901, Richet et Portier découvrent de manière fortuite que l'administration de faibles doses de venin d'anémone de mer à un chien peut déclencher une réaction allergique mortelle : le choc anaphylactique. Pensant que la troisième injection serait protectrice, elle fut finalement fatale pour l'animal. Le terme anaphylaxie apparaît en 1902. Il vaudra à Richet et Portier le prix Nobel de médecine en 1913. (3)

En 1906, Clémens von Pirquet décrit l'allergie pour différencier, parmi les réponses immunes, les réactions nocives des réactions utiles. Ainsi, les allergies, réactions immunologiques dirigées contre des substances exogènes, se distinguent des maladies auto-immunes, réponses immunes nocives dirigées contre ses propres antigènes. (4)

L'histoire s'accélère ensuite avec :

- la découverte de l'histamine par Schulz et Dale en 1908,
- l'apparition des premières désensibilisations par Leonard Noon en 1910 et 1911.

Quelques années plus tard, en 1933, Coca et Cooke introduisent l'« atopie ». De manière simpliste, il peut évoquer un « état bizarre ». Plus précisément, ce terme décrit la tendance héréditaire à développer une maladie allergique, notamment une allergie de type I contre des pneumallergènes.

À ce moment, la génétique semble s'immiscer dans le phénomène, puisque qu'on comprend que cet état allergique est en fait lié à une constitution génétique particulière.

Ensuite, les premiers antihistaminiques sont mis au point par Staub et Bovet en 1937.
(1)

En 1963, Gell et Coombs vont classer les réactions d'hypersensibilités en quatre types, en fonction de leurs mécanismes : type I, type II, type III et type IV. Cette classification permet de mieux comprendre le fonctionnement de chacune des réactions. La plus fréquente est l'hypersensibilité de type I, qui correspond à une réaction allergique immédiate, faisant intervenir les « réagines ».

Ces éléments sont en fait l'ancienne dénomination des immunoglobulines E (IgE), qui ne seront découvertes que quatre années plus tard, en 1967, par Johansson et Ishizaka. Cette révélation a notamment permis de faire le lien entre l'asthme et l'allergie.

Nous héritons d'un riche passé en matière d'allergo-immunologie. Chaque année, de nombreuses recherches révèlent des avancées et la physiopathologie de l'allergie devient de plus en plus complexe et précise, c'est pourquoi il est nécessaire de rappeler quelques définitions afin de structurer la suite de ce travail.

I.2. Définitions

L'allergie se définit simplement comme un dérèglement du système immunitaire se traduisant par une intolérance de l'organisme à des allergènes *a priori* inoffensifs. Les allergènes sont les principaux éléments déclencheurs, mais ils ne sont pas les seuls, la prédisposition génétique, appelée atopie, a aussi un rôle important dans la réaction allergique.

I.2.1. Hypersensibilité

L'hypersensibilité correspond à une réponse anormale et excessive vis-à-vis d'une substance étrangère. (5)

Selon l'Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique (EAACI) :

L'hypersensibilité provoque des symptômes objectifs, reproductibles, initiés par une exposition à un stimulus défini et toléré par des individus normaux. (6)

Ce phénomène d'hypersensibilité peut être :

- d'origine allergique, en raison de la présence d'un mécanisme immunologique : on parlera alors d'allergie,
- ou d'origine non allergique, il n'y a dans ce cas pas de mécanisme immunologique prouvé : on parlera plutôt d'intolérance.

Les scientifiques Gell et Coombs ont décrit quatre types d'hypersensibilités, qui seront développées plus loin (cf. *section 1.4.2*).

I.2.2. Allergie

Les termes « *allos* » et « *ergon* » signifient « une autre façon de répondre ».

L'allergie correspond à une réponse immunitaire spécifique, anormale et excessive vis-à-vis d'un antigène de l'environnement, appelé dans ce cas allergène. Elle se traduit par des symptômes multiples non spécifiques mais reproductibles systématiquement après chaque exposition. (5)

Selon l'EAACI :

L'allergie est une réaction d'hypersensibilité provoquée par des mécanismes immunologiques, médiées soit par des anticorps ou soit par des cellules. (6)

On distingue deux mécanismes :

- le plus souvent, les anticorps responsables de la reconnaissance de l'antigène appartiennent à la classe des immunoglobulines E (IgE) : c'est l'allergie IgE-dépendante ou IgE-médiée,
- si la reconnaissance de l'antigène n'est pas liée aux IgE, les anticorps mis en cause peuvent être des immunoglobulines G (IgG) ou des cellules comme les lymphocytes T : on parle d'allergies non-IgE dépendantes.

En résumé, une allergie survient uniquement si un allergène auquel on a préalablement été sensibilisé pénètre dans l'organisme et déclenche une réaction du système immunitaire spécifique.

I.2.3. Atopie

L'atopie traduit la capacité à développer des réactions allergiques. Un sujet atopique est donc une personne capable de produire des anticorps de l'allergie vis-à-vis de certaines substances étrangères qu'elle rencontre. (2)

Selon l'EAACI :

L'atopie est une prédisposition personnelle et/ou familiale à devenir sensibilisé et à produire en grande quantité des anticorps IgE spécifiques en réponse à une exposition naturelle à des allergènes. (6)

Ce phénomène se manifeste le plus souvent durant l'enfance ou l'adolescence.

**Tout sujet allergique est nécessairement atopique,
mais tout sujet atopique n'est pas obligatoirement allergique.**

Remarque : Le terme atopie doit être utilisé seulement si une sensibilisation IgE dépendante a été documentée par la présence d'anticorps IgE dans le sérum ou par la présence de tests cutanés positifs.

I.2.4. Allergène

Un allergène est un antigène capable d'induire des réponses immunes de type allergique chez les individus prédisposés et dans un environnement favorable. (5)

Selon l'EAACI :

Les allergènes sont des antigènes responsables des allergies. La plupart sont des protéines, qui réagissent avec les IgE et les IgG, souvent avec des chaînes aliphatiques carbohydrates. Exceptionnellement, il peut s'agir de substances de bas poids moléculaire. (6)

Les allergènes entraînent, chez les individus prédisposés génétiquement, une production d'IgE. Ils sont inoffensifs pour les autres.

Les différents allergènes seront détaillés plus loin (cf. *sous-section I.7.2.1*).

I.3. Épidémiologie

Depuis plusieurs décennies, la prévalence des allergies a considérablement augmenté. L'asthme et les maladies allergiques étaient considérés dans les années 2000 comme le troisième problème de santé publique après les cancers et l'hypertension artérielle.

Actuellement, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) positionnent l'asthme et les maladies allergiques comme la 4^{ème} maladie dans le monde après les cancers, les pathologies cardiovasculaires et le SIDA.

I.3.1. L'augmentation de la prévalence dans le monde

Aujourd'hui, on estime que 25 à 30% de la population mondiale souffre d'allergies respiratoires, soit environ 1 personne sur 4. L'OMS prévoit que la moitié de la population mondiale sera allergique en 2050. (7)

En France, les chiffres suivent la tendance mondiale : une augmentation de la population allergique de 20% risque de se produire dans les quarante prochaines années (**Erreur ! Référence non valide pour un signet.**). (7)

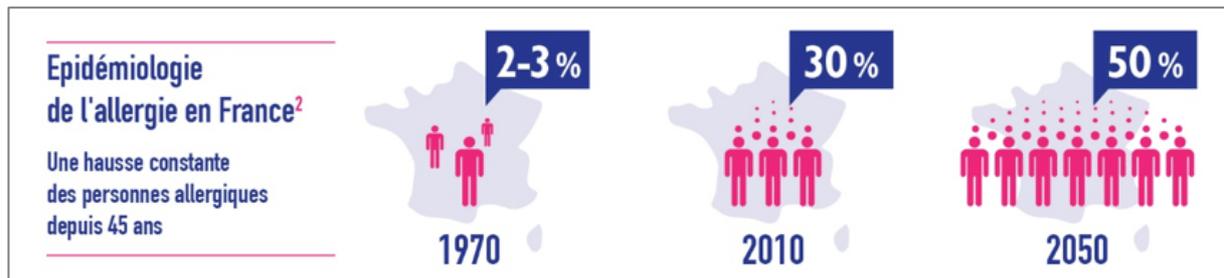


Figure 1 – Épidémiologie de l'allergie en France

Source : <https://asthme-allergies.org/faits-chiffres-comprendre-lallergie/>

Les prévalences de chacune des maladies allergiques ont été mises à jour par l'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale) en 2016 (8) :

- La rhinite et la conjonctivite allergique touchent 15 à 20% de la population.
- La dermatite atopique atteint 15 à 20% de la population.
- 2% des adultes et 5% des enfants souffrent d'allergies alimentaires.
- La prévalence de l'asthme est évaluée à 7 à 10%.

Les enfants et les jeunes adultes des pays industrialisés sont les plus touchés par l'allergie, mais tout le monde peut y être sujet. Il existe néanmoins quelques variations selon l'âge et selon les pays.

Le schéma ci-dessous (*Figure 2*) illustre la fréquence estimée des différentes maladies allergiques en fonction de l'âge.

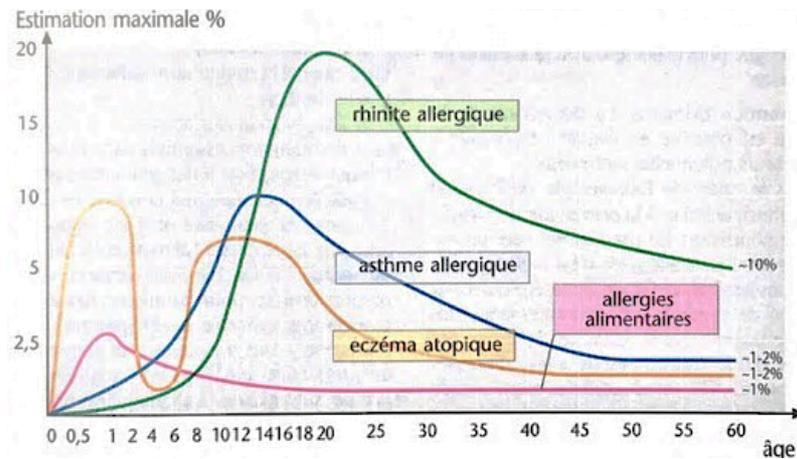


Figure 2 – Fréquence des différentes maladies allergiques en fonction de l'âge

Source : Grevers Gerhard, M. Röcken, et J. Behr, *Atlas de poche d'allergologie*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 2002

En Europe, il semblerait que le nombre de personnes souffrant d'un asthme soit plus élevé dans les pays de l'Ouest et du Nord, comme en témoigne la carte ci-dessous (*Figure 3*). Le Royaume-Uni et l'Irlande sont les deux pays présentant des taux d'asthme les plus élevés en Europe et dans le monde.

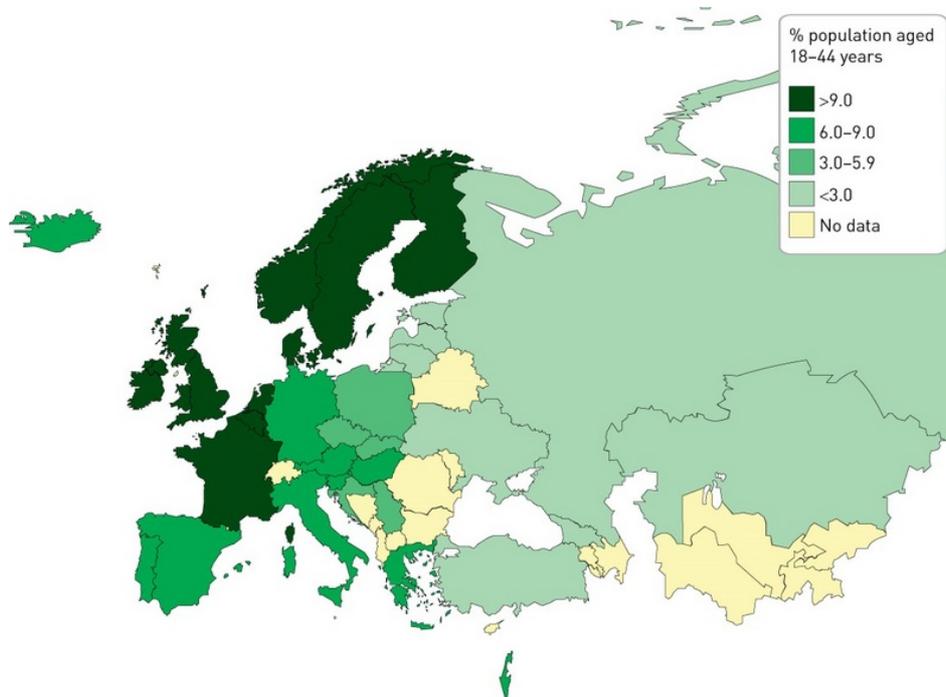


Figure 3 – Prévalence de l'asthme sévère chez les adultes de 18 à 44 ans en Europe

Source : <https://www.europeanlung.org/fr/maladies-pulmonaires-et-information/maladies-pulmonaires/l'asthme-de-l'adulte>

I.3.2. État des lieux autour de la maladie

Depuis vingt ans, les chiffres de l'allergie sont en hausse, et pourtant cette maladie souffre d'un véritable manque de reconnaissance. En mars 2017, à l'occasion de la 11^{ème} édition de la Journée Française de l'Allergie, l'association Asthme et Allergies a fait appel à l'IFOP pour réaliser un sondage. Il a été créé dans l'objectif de mieux comprendre la perception de la maladie en France.

Quelques chiffres en ressortent (7) :

- Pour 47% des Français, l'allergie n'est pas considérée comme une vraie maladie.
- 39% des Français et 52% des 18-24 ans pensent que l'allergie ne se soigne pas et qu'il faut apprendre à vivre avec.
- Pour 52% des Français, l'allergie n'est pas diagnostiquée assez tôt. En effet, de l'apparition des symptômes jusqu'à la consultation médicale chez un spécialiste, on estime l'errance thérapeutique du patient à 7 années.

Les résultats de ce sondage montrent que l'allergie est banalisée par un grand nombre de personnes, alors qu'elle ne cesse de progresser et que les conséquences peuvent parfois être lourdes à porter au quotidien pour les patients malades.

I.4. Classifications des hypersensibilités

L'hypersensibilité, réaction anormale et excessive de l'organisme vis-à-vis d'une substance étrangère, est à l'origine de deux classifications.

Les scientifiques Gell et Coombs ont décrit une classification physiopathologique des hypersensibilités. Il s'agit de la plus ancienne, mais pour l'instant, elle sert toujours de référence.

La classification de Johansson est plus récente. (9)

I.4.1. La classification de Johansson

En 2001, Johansson et son équipe (9) propose une nouvelle classification de l'allergie, qui s'articule autour d'une immunoglobuline découverte récemment : l'immunoglobuline E. Cette classification hiérarchise l'hypersensibilité en fonction des manifestations allergiques, médiées ou non par les IgE, et des manifestations non allergiques (*Figure 4*).

Lorsque le mécanisme immunologique n'est pas prouvé, on parle d'hypersensibilité non allergique. Dans ce cas, c'est plutôt le terme « intolérance » qui est employé.

Certaines allergies médicamenteuses (à l'aspirine par exemple) ou alimentaires (liées à une consommation excessive de produits riches en amines vasoactives) correspondent à ce type de mécanisme.

Lorsque le mécanisme immunologique est prouvé, on parle d'hypersensibilité allergique ou d'allergie. Ces hypersensibilités peuvent être des réactions médiées par les immunoglobulines E (IgE) ou par d'autres cellules.

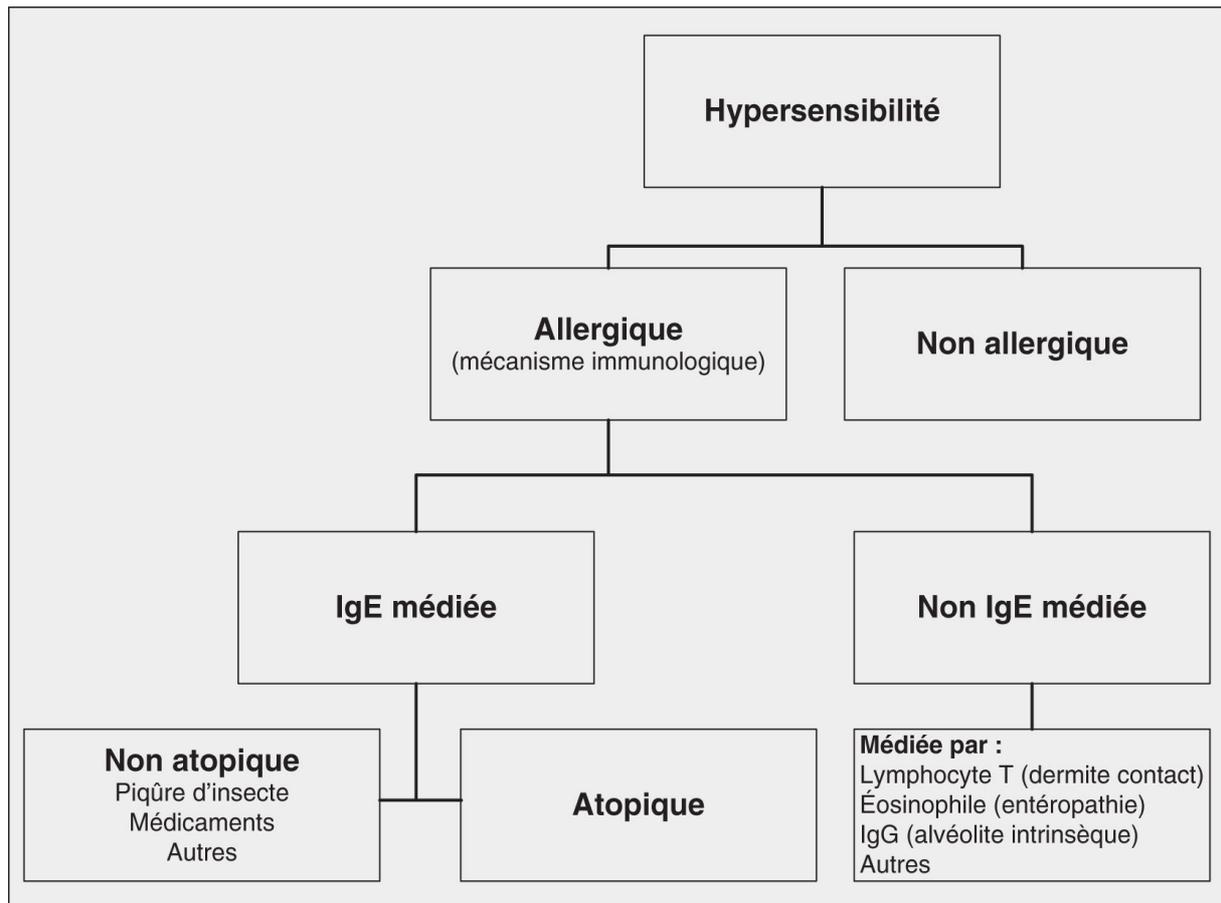


Figure 4 – Classification de Johansson

Source : http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/pediatrie/enseignement/allergies_enfant/site/html/1.html

Les réactions allergiques IgE médiées, appelées réactions immédiates, correspondent aux hypersensibilités de type I selon Gell et Coombs. Elles sont les réactions les mieux connues et les plus fréquentes.

Deux cas sont alors à différencier :

- L'hypersensibilité allergique IgE médiée atopique, lorsqu'il existe une prédisposition familiale à produire des IgE en réponse à des allergènes. Les

patients atteints ont tendance à développer des signes comme l'asthme, la rhino-conjonctivite ou la dermatite.

- L'hypersensibilité allergique IgE médiée non atopique survient lors de piqûres d'insectes ou lors de la prise de médicaments, indépendamment d'une prédisposition génétique.

Quant aux réactions allergiques non IgE médiées, c'est-à-dire médiée par des lymphocytes T, des éosinophiles, des IgG ou d'autres cellules, elles sont moins fréquentes. Ce sont des réactions non immédiates, tardives, de connaissance plus récente.

Ces hypersensibilités non IgE médiées correspondent en fait aux réactions de type II à IV décrites par la classification de Gell et Coombs. (10)

I.4.2. La classification de Gell et Coombs

La classification de Gell et Coombs répartit l'hypersensibilité en quatre types (types I, II, III et IV) en fonction du mode d'action et du temps de réponse de l'organisme. (4) (11)

I.4.2.1. L'hypersensibilité de type I

L'hypersensibilité de type I correspond à l'hypersensibilité immédiate (HSI) médiée par les IgE. Comme son nom l'indique, les anticorps impliqués dans cette réaction immunologique sont les IgE. Ces anticorps réagissent avec les antigènes protéiniques que sont les allergènes.

Le mécanisme effecteur de l'HSI se déclenche uniquement en présence :

- D'une fixation des IgE aux mastocytes et aux basophiles, lors de la dernière étape de la phase de sensibilisation, déclenchée par le premier contact de l'organisme avec l'allergène,
- D'une réexposition à l'allergène.

Le déclenchement de la réaction allergique se traduit par :

- La libération, par dégranulation, des médiateurs immédiats, comme l'histamine,
- La synthèse de leucotriènes et de prostaglandines,
- La synthèse de cytokines pro-allergiques (IL-4, IL-5).

La libération des médiateurs par les mastocytes et les basophiles conduit au tableau clinique typique : rhinite, asthme, urticaire, anaphylaxie. L'apparition des symptômes se produit environ 15 minutes à une heure après la rencontre avec l'allergène.

Dans le cas où l'inflammation persiste, le délai d'apparition du tableau clinique peut s'allonger. C'est pourquoi le terme d'hypersensibilité immédiate peut être controversé, puisqu'il ne reflète pas complètement la réalité.

Le mécanisme d'action sera détaillé dans la sous-partie suivante (cf. sous-partie I.5).

I.4.2.2. L'hypersensibilité de type II

L'hypersensibilité de type II est aussi appelée réaction cytotoxique ou cytolytique (*Figure 5*).

Dans ces réactions, les anticorps concernés sont les IgG. Ils interagissent avec des antigènes situés au niveau des membranes cellulaires. Ils peuvent être :

- Soit fixés à la surface de la cellule (par exemple, la pénicilline est un médicament qui se lie à la surface de l'érythrocyte),
- Soit être directement un composant de la cellule (comme l'antigène Rhésus D pour l'érythrocyte).

La liaison de l'anticorps IgG avec l'antigène active : soit la cascade du complément, soit les cellules NK (*Natural Killer*) qui induisent une cytolysse, appelée ADCC (*Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*).

Ces deux voies permettent de détériorer voire de lyser les cellules chargées d'anticorps.

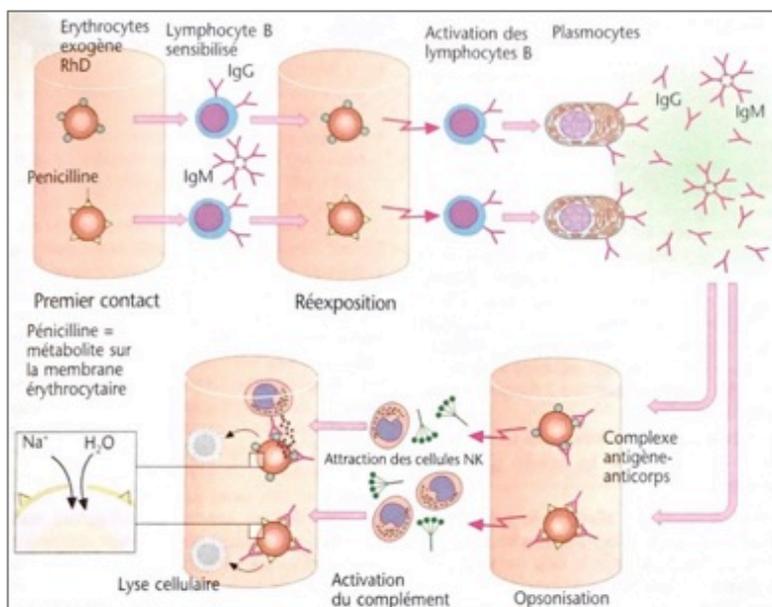


Figure 5 – Mécanisme immunologique de l'hypersensibilité de type II

Source : Grevers Gerhard, M. Röcken, et J. Behr, *Atlas de poche d'allergologie*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 2002

Ces réactions de type II se rapprochent du mécanisme des maladies auto-immunes. Les anticorps se dirigent contre des auto-antigènes alors qu'ils réagissent contre des antigènes exogènes dans le cas de l'hypersensibilité de type II.

On peut citer comme exemples cliniques les maladies hémolytiques des nouveau-nés ou les cytopénies médicamenteuses. Les antigènes sont exprimés le plus souvent au niveau des cellules hématopoïétiques. Par conséquent, les manifestations qui découlent de ces réactions sont principalement une thrombocytopénie, caractérisée par la présence d'un purpura au niveau de la peau et des muqueuses, une anémie hémolytique ou une neutropénie.

Le délai d'apparition des manifestations est généralement supérieur à 72 heures.

I.4.2.3. L'hypersensibilité de type III

L'hypersensibilité de type III est une réaction due aux complexes immuns. On l'appelle également maladie à complexes immuns (*Figure 6*).

Les anticorps circulants mis en cause dans cette troisième réaction sont les IgG, comme pour les réactions cytotoxiques. Ils se dirigent contre des antigènes solubles pour former des complexes immuns.

La réaction d'hypersensibilité de type III survient lorsque ces complexes s'accumulent dans la circulation, et comme ils sont solubles, de petite taille, ils sont trop difficiles à capter et ne sont plus éliminés par les macrophages. Ces dépôts de complexes immuns circulants (CIC)

en excès deviennent pathogènes. Ils se stockent au niveau de l'endothélium vasculaire ou de la membrane basale.

L'activation du complément déclenche le recrutement de cellules immunes (lymphocytes, macrophages, neutrophiles). Ces derniers pénètrent dans les parois vasculaires et génèrent une réaction inflammatoire avec libération de médiateurs, provoquant des lésions tissulaires et vasculaires.

Les organes préférentiellement atteints sont les reins, la peau, les articulations et les poumons. La vascularite est le processus inflammatoire se manifestant en priorité au niveau de la peau. On peut également associer les CIC à la maladie sérique, la réaction d'Arthus localisée en réponse à une injection ou encore à quelques pathologies infectieuses comme l'hépatite virale ou l'endocardite bactérienne.

La maladie à complexes immuns peut apparaître 72 heures après la rencontre anticorps/antigène et jusqu'à 21 jours après.

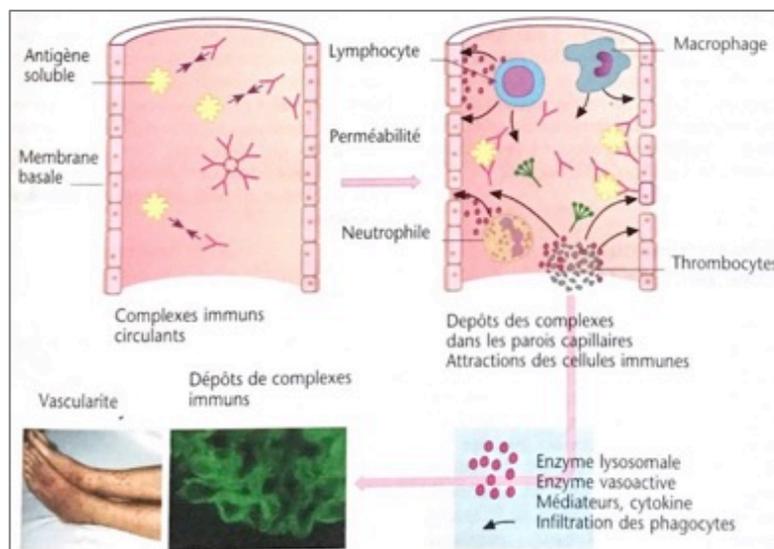


Figure 6 – Mécanisme immunologique de l'hypersensibilité de type III

Source : Grevers Gerhard, M. Röcken, et J. Behr, *Atlas de poche d'allergologie*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 2002

I.4.2.4. L'hypersensibilité de type IV

L'hypersensibilité de type IV est une hypersensibilité à médiation cellulaire, également appelée hypersensibilité retardée ou DTHR (*Delayed type hypersensitivity reaction*) (Figure 7).

Cette réaction n'implique pas d'anticorps type immunoglobulines, mais plutôt les cellules immunes que sont les lymphocytes T. Les antigènes concernés peuvent être des métaux, des agents conservateurs ou même des mycobactéries.

L'allergène est présenté aux lymphocytes T par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Les CPA correspondent aux cellules dendritiques, monocytes et macrophages. Ce contact entraîne l'activation des lymphocytes T, libérant ainsi des cytokines, responsables de la réponse inflammatoire localisée.

Les réactions de type IV se manifestent principalement par un eczéma de contact.

Ce mécanisme intervient également dans la réaction tuberculique.

Le délai d'apparition de la réaction cytotoxique est d'environ 48 à 72 heures.

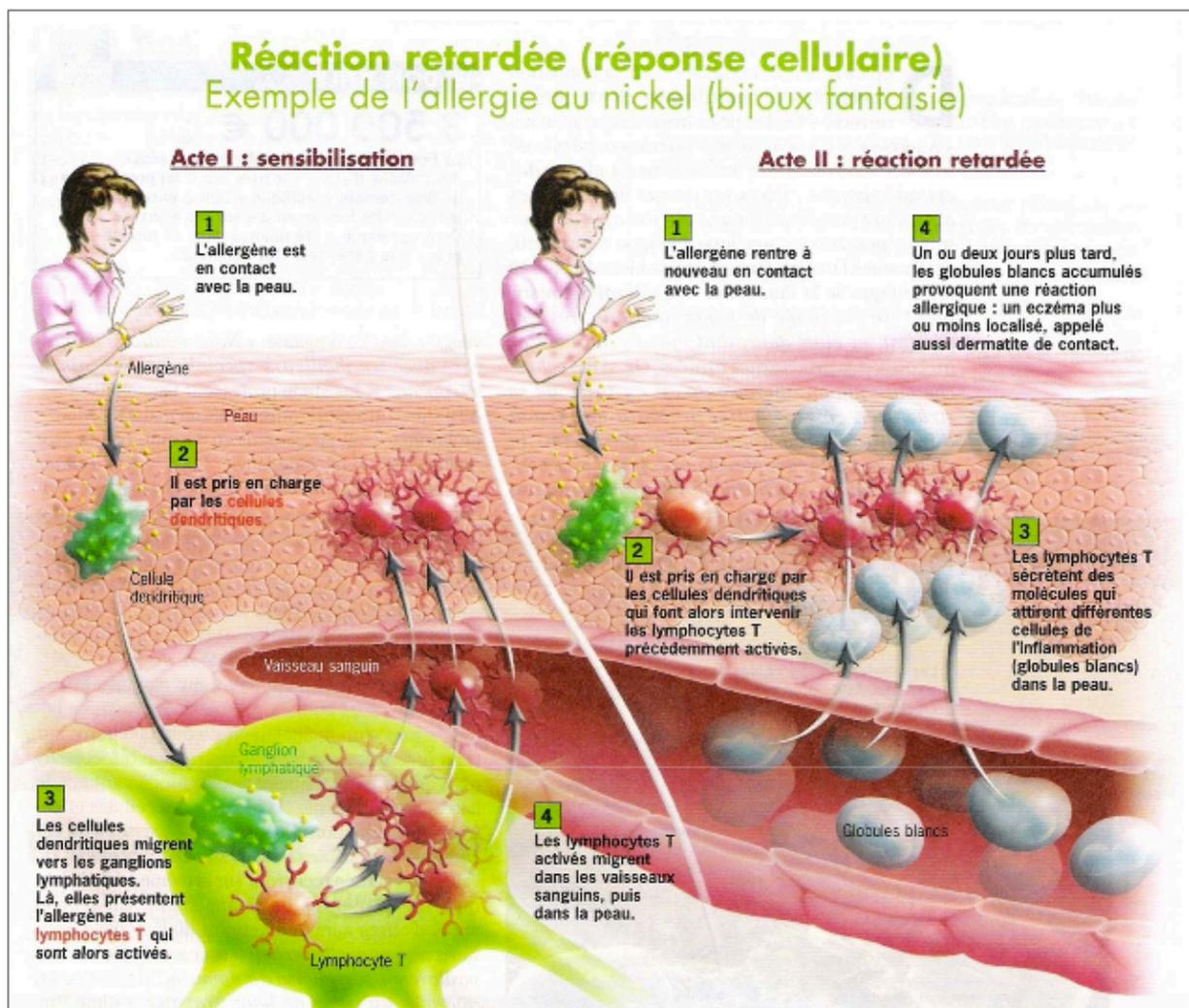


Figure 7 - Mécanisme immunologique de l'hypersensibilité de type IV

Source : http://allergo.lyon.inserm.fr/colloques/2017_PRESENTATIONS/Hypersensibilites_type_I-IV.pdf

Les caractéristiques principales des différentes réactions sont résumées dans le tableau ci-dessous (*Tableau 1*).

Tableau 1 : Classification et caractéristiques principales des hypersensibilités selon Gell et Coombs

Type	Classification	Mécanisme	Délai d'apparition	Manifestations
I	Réaction médiée par les IgE	Sensibilisation par fixation des IgE produites aux récepteurs des mastocytes et basophiles, puis déclenchement de la réaction allergique par réexposition à l'allergène	15 à 60 minutes pour la phase immédiate Jusqu'à plusieurs heures pour la phase retardée	Rhinite, asthme, urticaire, anaphylaxie
II	Réaction cytotoxique ou cytolytique	Lyse cellulaire consécutive à la liaison IgG-antigène (soit par l'activation du complément, soit par l'activation des cellules NK)	> à 72 heures	Thrombocytopénie, neutropénie, anémie hémolytique
III	Réaction due aux complexes immuns	Accumulation de CIC dans les parois capillaires déclenchant le recrutement de cellules immunes et l'apparition d'une réaction inflammatoire, responsable de graves lésions tissulaires	> à 72 heures, jusqu'à 21 jours	Vascularite, maladie sérique, réaction d'Arthus, pathologies infectieuses
IV	Réaction retardée (à médiation cellulaire)	Activation des lymphocytes T suit à la rencontre avec l'antigène, suivie d'une libération de cytokines, entraînant une réaction inflammatoire localisée	48 à 72 heures	Dermatite de contact, réaction tuberculique granulomateuse

I.5. La physiopathologie de l'hypersensibilité immédiate médiée par les IgE

L'hypersensibilité immédiate médiée par les IgE est la réaction principale responsable des manifestations allergiques. Elle se déroule en deux grandes étapes : la sensibilisation et le déclenchement de la réaction allergique. Nous allons développer ces parties séparément, mais d'abord reprenons quelques bases d'immunologie.

I.5.1. Rappels immunologiques

Le système immunitaire regroupe l'ensemble des organes, tissus, cellules et molécules capables d'induire une réponse immunitaire face à une agression par des agents extérieurs (infectieux) ou internes (tumoraux). Cette réponse s'effectue par le biais de cytokines et d'interleukines et la production d'anticorps.

I.5.1.1. La réponse immunitaire

L'organisme dispose de deux systèmes de défense : l'immunité innée, naturelle ou non adaptative et l'immunité adaptative ou acquise.

L'immunité innée, naturelle ou non adaptative

Il s'agit de la première réponse immunitaire mise en place par l'organisme. Elle est immédiate et permet d'initier la mise en place de la réponse immunitaire adaptative. Par des mécanismes humoraux et cellulaires, elle induit une réaction inflammatoire en réponse à une agression.

Les cellules participant à cette immunité sont : les polynucléaires (neutrophiles, éosinophiles, basophiles), les monocytes, macrophages et cellules dendritiques, les mastocytes, ainsi que des cellules lymphoïdes (lymphocytes *Natural Killer* NK et cellules lymphoïdes innées *Innate Lymphoid Cells* ILC).

L'immunité adaptative ou acquise

La mise en œuvre de cette réponse immunitaire est plus lente. Elle est le résultat de la première rencontre entre les lymphocytes naïfs et l'antigène. Lors d'une exposition ultérieure avec le même antigène, une réponse secondaire se produit, grâce à l'activation des lymphocytes mémoires.

Cette réponse immunitaire est spécifique. Ses cellules, les lymphocytes, sont capables de reconnaître des antigènes précis.

Les cellules participant à cette immunité sont essentiellement les lymphocytes B et les lymphocytes T.

Au cours de la réponse immunitaire, l'immunité innée et l'immunité adaptative entrent en étroite interaction (*Figure 8*). Les cellules présentatrices d'antigène (CPA) participent à la réponse innée, mais après activation et maturation, vont également présenter les antigènes dégradés en peptides aux lymphocytes T. Il existe également de nombreuses coopérations cellulaires entre LB et LT pour aboutir à une réponse humorale efficace et entre les LT CD4 et CD8 pour aboutir à une réponse cellulaire efficace.

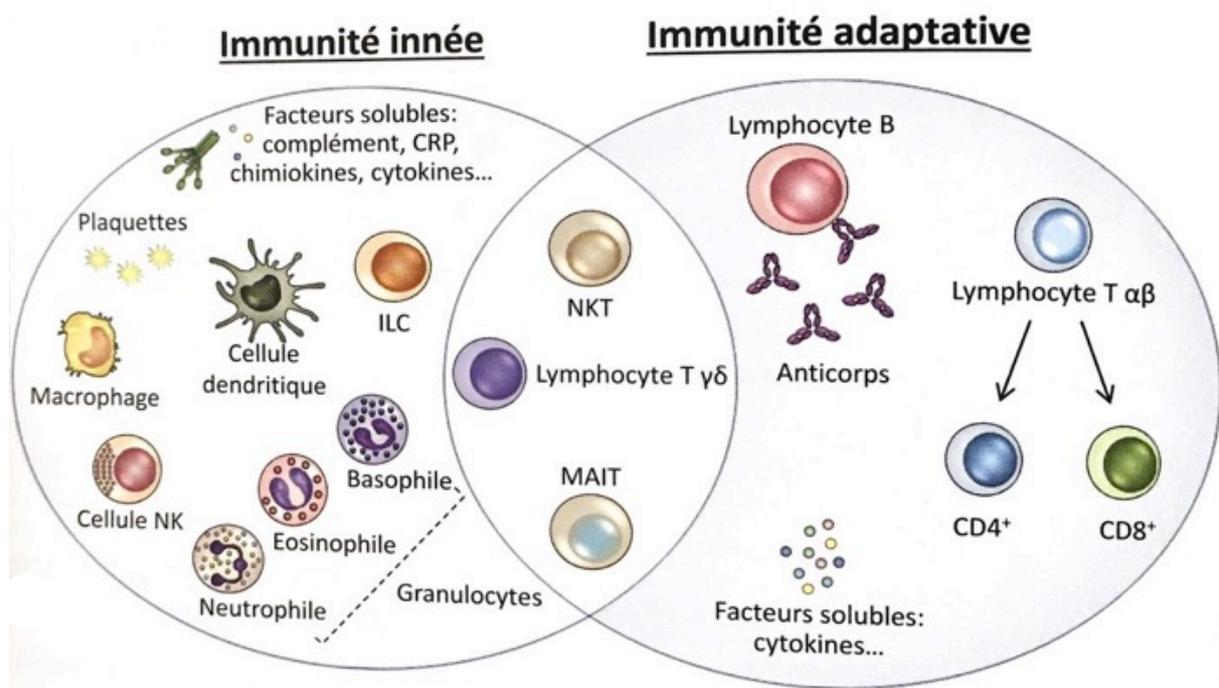


Figure 8 – Organisation du système immunitaire

Source : A. Chevailler et al., *Immunologie fondamentale et immunopathologie / Enseignements thématique et intégré / Tissu lymphoïde et sanguin, immunopathologie et immuno-intervention*, 2ème édition. Elsevier-Masson, 2018

I.5.1.2. Les principaux acteurs de l'immunité innée

Les mastocytes sont des cellules exclusivement tissulaires, très riches en granulations. Ils sont issus de la moelle osseuse et effectuent leur maturation dans les tissus, principalement la peau et les muqueuses. Ils ont la capacité de libérer de grandes quantités de médiateurs inflammatoires en réponse à des stimuli.

Ils jouent un rôle important dans l'immunité innée, mais participent également à l'immunité adaptative.

Les basophiles sont des cellules présentes dans le sang et capables de migrer vers les tissus dans certaines conditions pathologiques. Malgré leur faible nombre, ils ont un rôle central en conjonction avec les mastocytes tissulaires.

Les neutrophiles représentent la majorité des globules blancs circulants. Ils sont capables de migrer rapidement et massivement vers les tissus en cas d'apparition d'un foyer inflammatoire, où ils vont exercer leur mission puis mourir. Leur diminution (neutropénie) expose au risque infectieux.

Les monocytes, comme les neutrophiles, sont des cellules circulantes du sang pouvant être recrutées au site d'infection où elles pourront reconnaître puis phagocyter les agents pathogènes.

Dans les tissus, les monocytes se différencient en macrophages. Les macrophages sont en fait des cellules « sentinelles » capables de scruter leur environnement. Leur durée de vie est beaucoup plus longue que les neutrophiles.

La principale fonction des monocytes et des macrophages est la phagocytose et la sécrétion de cytokines pouvant activer ou diminuer l'inflammation. Ils participent également par leur fonction de « nettoyage » des débris et des cellules mortes aux mécanismes de résolution de l'inflammation et à l'homéostasie tissulaire.

En conditions inflammatoires, les monocytes sont capables de se différencier en cellules dendritiques, qui sont un autre type de cellules « sentinelles ».

Les cellules dendritiques se trouvent à l'état immature dans de nombreux tissus et organes. Elles ont pour fonction principale la capture d'antigènes, rendue possible grâce à leur activité de phagocytose. À partir de l'instant où elles migrent vers les tissus lymphoïdes, elles deviennent matures et acquièrent une fonction de présentation des antigènes aux LT. Les cellules dendritiques sont en fait des cellules présentatrices d'antigène (CPA).

La fonction de présentation de l'antigène est la mission essentielle des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). C'est pour cette raison que les CPA expriment à leur surface une grande quantité de molécules du CMH de classes I ou II.

Les LT CD8 sont capables de répondre aux antigènes présentés par les molécules du CMH I des CPA, tandis que les LT CD4 se lient aux antigènes présentés par les molécules du CMH II.

I.5.1.3. Les principaux acteurs de l'immunité adaptative

Un antigène est une molécule de toute nature (organique ou non) pouvant être reconnue par un récepteur d'antigène de l'immunité adaptative. Il existe deux types de récepteurs : les BCR (*B-Cell Receptor*), qui sont les récepteurs d'antigène des LB et les TCR (*T-Cell Receptor*), qui sont les récepteurs d'antigène des LT.

Grâce aux BCR, les lymphocytes B sont capables de reconnaître des antigènes dans leur forme native. Avec les TCR, les lymphocytes T peuvent se lier à des antigènes sous forme de peptides, seulement s'ils leur sont présentés par les molécules du CMH.

Lors de leur maturation, les LB se transforment en plasmocytes, cellules productrices d'anticorps, alors que les LT peuvent se différencier de trois façons différentes. Les LT deviennent :

- Des LT auxiliaires ou *helpers* (Th), exprimant le CD4, responsables de la sécrétion des cytokines et responsables de l'organisation des réponses immunitaires innée et adaptative,
- Des LT cytotoxiques, exprimant le CD8,
- Des LT régulateurs.

Les LT *helpers* (Th), eux, se différencient en Th1 et Th2 :

- Les Th1 sont des LT CD4 sécrétant majoritairement l'interféron γ (IFN γ), le *Tumor Necrosis Factor* α (TNF α) et l'interleukine 2 (IL-2) et induisent une réponse anti-infectieuse et à médiation cellulaire.
- Les Th2 sont des LT CD4 sécrétant les interleukines 4 (IL-4), 5 (IL-5) et 13 (IL-13). Ils provoquent la synthèse d'IgE, stimulent l'action des éosinophiles et, par conséquent, favorisent les pathologies allergiques.

Le développement des LT en Th1 et en Th2 est entièrement antagoniste : l'IFN γ inhibe la production d'IL-4, donc l'hyperpolarisation Th1 bloque la différenciation en Th2, entraînant un défaut de polarisation Th2, et inversement.

Enfin, les LB et les LT donnent également naissance à des cellules mémoires dont le rôle est de répondre plus efficacement à une nouvelle exposition à un antigène donné.

I.5.1.4. Les immunoglobulines E (IgE)

Les immunoglobulines E appartiennent à la classe des immunoglobulines, glycoprotéines dotées d'une fonction anticorps. Elles sont présentes sous forme soluble dans le plasma et sous forme membranaire comme élément du récepteur de l'antigène à la surface des cellules.

L'IgE est formée de deux chaînes lourdes ϵ (H) et de deux chaînes légères *kappa* ou *lambda* (L). Ces chaînes sont reliées grâce aux ponts S-S.

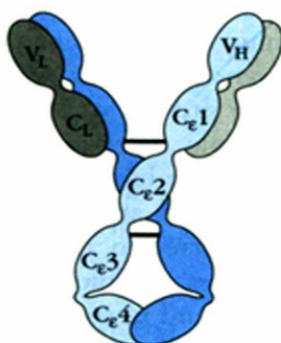


Figure 9 - Structure de l'immunoglobuline E

Source : http://allergo.lyon.inserm.fr/M1_2009-2010/07-Immunglobulines_M1_2009.pdf

Ce monomère est représenté en faible quantité dans le sérum (0,1 mg/L), mais est majoritairement présent sous sa forme membranaire. Il possède une forte cytophilie pour les basophiles et les mastocytes, facilitant sa fixation aux récepteurs membranaires FCεRI.

L'IgE se comporte comme un anticorps pathogène. Elle a un rôle biologique fondamental dans l'hypersensibilité immédiate de type I. Elle a également un rôle dans l'immunité antiparasitaire antihelminthique, en synergie avec les éosinophiles. (12)

I.5.2. La sensibilisation

La première étape de la réaction allergique IgE médiée est la sensibilisation vis-à-vis d'un allergène. Elle correspond au premier contact de celui-ci avec l'organisme. Cette rencontre a lieu généralement dans les premières années de vie, voire même durant la vie *in utero*. Elle peut également se produire à n'importe quel moment de la vie, parfois même à un âge avancé.

L'allergène en question franchit la barrière cutanéomuqueuse, grâce à des propriétés irritatives ou des effets enzymatiques. Il est ensuite internalisé, puis présenté aux lymphocytes T CD4 par le biais des cellules dendritiques et des cellules de Langerhans, toutes deux des CPA. En fait, l'allergène est exposé par les molécules du CMH de classe II de la CPA au TCR du LT CD4.

Puis, les lymphocytes T CD4, au contact de la substance étrangère et en présence d'un environnement riche en IL-4, se différencient en lymphocytes dits Th2.

Ces Th2 produisent des cytokines, comme l'interleukine 4 (IL-4), l'interleukine 5 (IL-5) et l'interleukine 13 (IL-13). Ces cytokines sont indispensables au *switch* d'isotype IgE au niveau des lymphocytes B, induit par les Th2 activés. Cette étape est le second signal d'activation des lymphocytes B ; le premier étant la reconnaissance de l'allergène sous forme native par les lymphocytes B.

Le signal suivant est l'interaction entre le CD40 du lymphocyte B et le ligand CD40 (CD40L) du lymphocyte Th2. Ces étapes de stimulation des lymphocytes B par les Th2 activent leur différenciation en plasmocytes, induisant la production et la sécrétion des IgE.

Les IgE se couplent ensuite aux récepteurs IgE membranaires des basophiles et des mastocytes, les rendant « sensibilisés ». La chaîne constante (partie Fc ϵ), qui détermine leur fonction, permet de lier l'IgE :

- aux récepteurs Fc ϵ RII, de faible affinité des lymphocytes B, macrophages et éosinophiles,
- aux récepteurs Fc ϵ RI de haute affinité des mastocytes et des basophiles.

Ainsi, on aboutit à une sensibilisation de type IgE. (4)(13)(14)

À ce stade, aucune manifestation clinique n'est visible. En revanche, les tests cutanés, s'ils sont réalisés, peuvent se révéler positifs vis-à-vis d'un allergène dans 20% des cas.

La figure ci-dessous illustre cette phase de sensibilisation de l'hypersensibilité immédiate IgE-médiée (Figure 10).

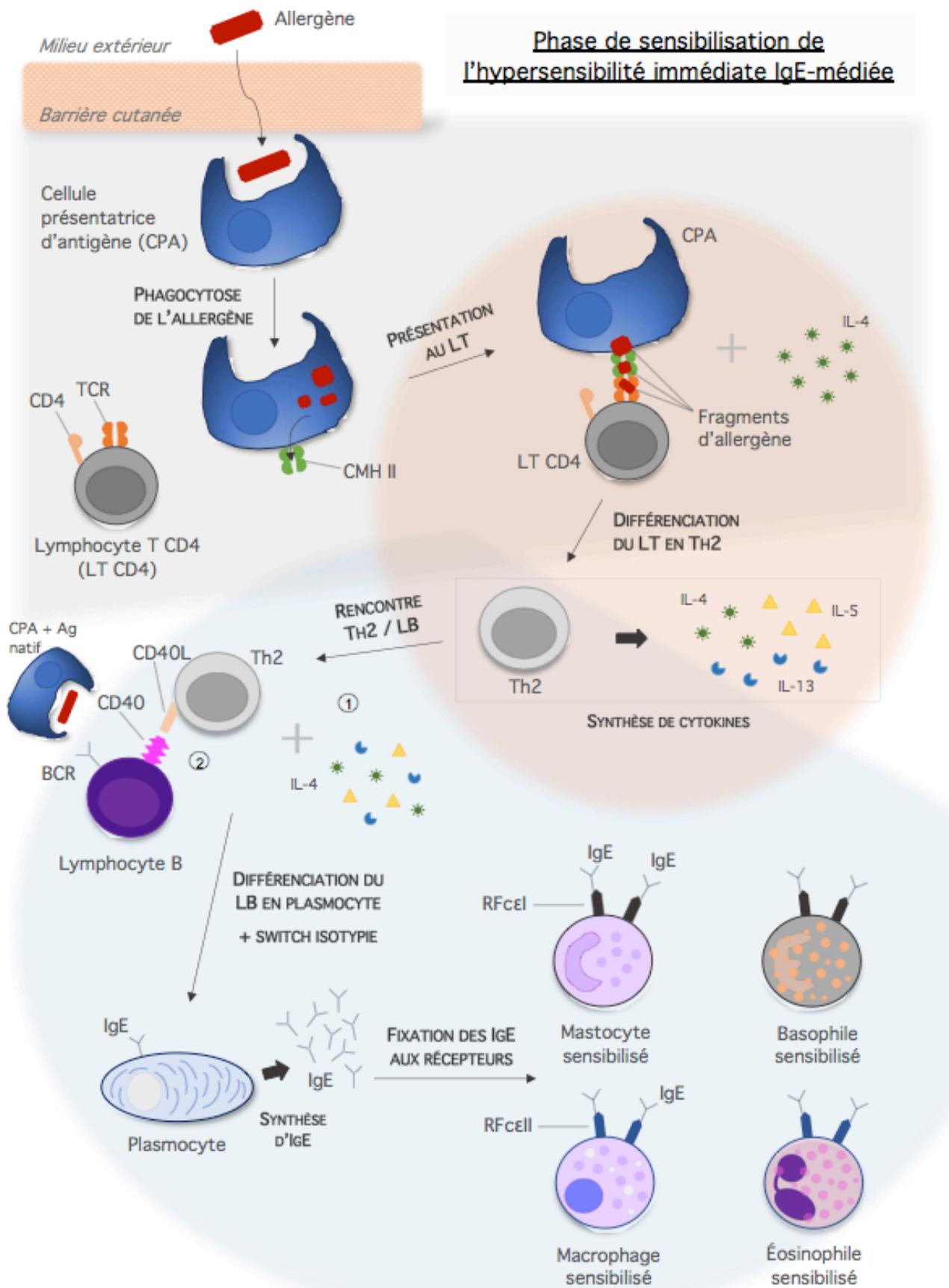


Figure 10 - Schéma récapitulatif de la phase de sensibilisation de l'hypersensibilité immédiate IgE dépendante

I.5.3. Le déclenchement de la réaction allergique

La seconde étape est la phase effectrice, responsable des manifestations cliniques de l'allergie. C'est l'étape de déclenchement de la réaction allergique IgE-dépendante.

Lors d'une réexposition de l'organisme à l'allergène, les mastocytes et les basophiles sensibilisés s'activent et vont produire des effets immédiats et retardés.

Durant la phase immédiate, l'allergène, au moins divalent, se couple à deux IgE fixées à la surface des mastocytes ou des basophiles et permet de relier ces deux IgE entre elles. On appelle ce phénomène le « pontage » ou l'agrégation des IgE par l'allergène. Quelques dizaines de récepteurs FCεRI vont s'agréger pour induire un signal d'activation mastocytaire et ainsi activer la voie de la protéine kinase C.

Ce signal est amplifié et provoque la migration des granules sécrétoires vers la membrane plasmique, ainsi que leur exocytose dans le milieu extracellulaire. La dégranulation est d'autant plus efficace que les granules fusionnent entre eux et forment de véritables canaux. Le contenu des granules peut être libéré rapidement, le phénomène d'exocytose atteignant son maximum 15 minutes après l'agrégation par l'allergène.

La dégranulation se traduit par la libération rapide de médiateurs préformés stockés dans les granules sécrétoires, comme l'histamine et la tryptase.

Ces médiateurs sont responsables des signes cliniques immédiats de l'allergie (*Figure 11*). L'histamine entraîne une bronchoconstriction, une augmentation de la sécrétion de mucus et un œdème de la paroi des voies respiratoires au niveau de l'arbre bronchique. Ils induisent, au niveau du nez, une obstruction nasale, ou des éternuements et un écoulement nasal clair.

Ils provoquent également une vasodilatation au niveau de la peau, d'où les papules. L'érythème qui peut l'accompagner est également due à la vasodilatation et est médié par une stimulation nerveuse axonale.

Au niveau systémique, ils déclenchent une chute de tension artérielle, pouvant s'aggraver jusqu'au choc anaphylactique.

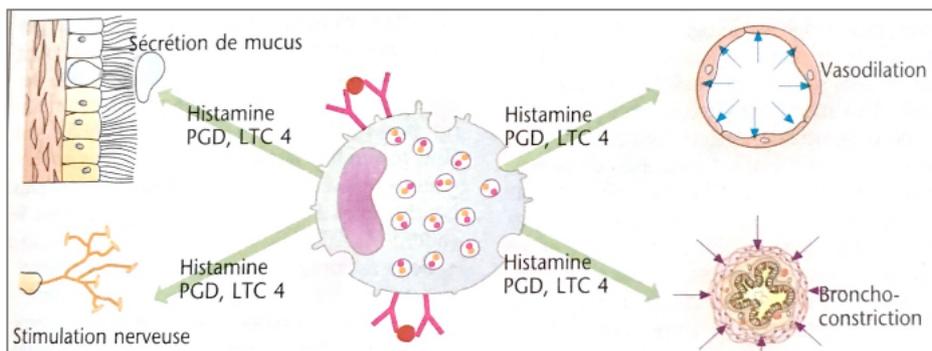


Figure 11 - Mécanismes effecteurs de la phase immédiate du déclenchement de la réaction allergique

Source : Grevers Gerhard, M. Röcken, et J. Behr, *Atlas de poche d'allergologie*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 2002

L'activation mastocytaire, responsable de l'exocytose du contenu granulaire, conduit également à la synthèse de médiateurs lipidiques dérivés des phospholipides.

L'activation de la phospholipase A2 par élévation de la concentration du calcium intracellulaire entraîne la production de prostaglandines, de leucotriènes et du PAF (*Platelet activator factor*). Leur synthèse et leur relargage a lieu environ deux heures après la dégranulation.

Ces médiateurs sont de puissants chimioattractants leucocytaires, mais ils ont également une action pro-inflammatoire, qui contribue au maintien des effets immédiats et initient dans le même temps des effets retardés.

Enfin, douze à vingt-quatre heures plus tard, d'autres médiateurs sont transcrits et synthétisés *de novo*. Il s'agit de cytokines, notamment des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNF- α , IL-6), des cytokines orientant les réponses Th (IL-4, IL-13), l'IL-5 favorisant le recrutement et l'activation des éosinophiles, et de facteurs de croissance, dont le *Stem Cell Factor* (principal facteur de croissance des mastocytes) et le GM-CSF (facteur de croissance des cellules myéloïdes).

Ces médiateurs néoformés conduisent à l'installation et au maintien d'une réaction inflammatoire chronique, notamment grâce au recrutement, à l'activation et à l'accumulation de leucocytes. Ce phénomène inflammatoire constant entraîne même un remodelage tissulaire au niveau des muqueuses nasales et bronchiques, causant des lésions anatomiques irréversibles (*Figure 12*).

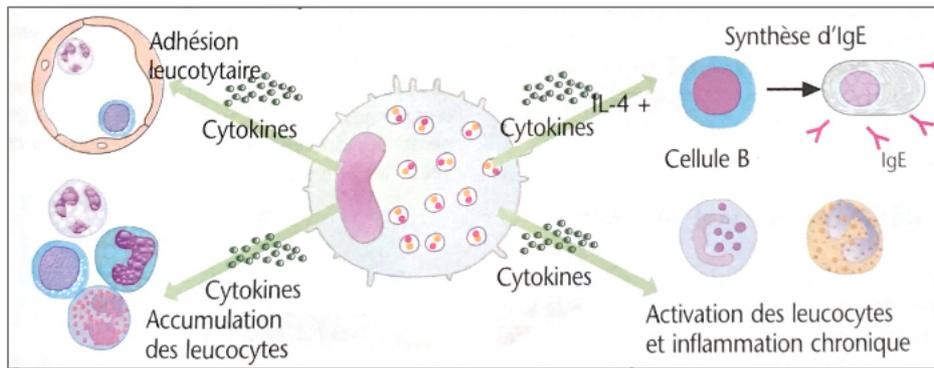


Figure 12 - Mécanismes effecteurs de la phase tardive du déclenchement de la réaction allergique

Source : Grevers Gerhard, M. Röcken, et J. Behr, *Atlas de poche d'allergologie*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 2002

Les signes cliniques de cette phase inflammatoire sont inconstants et difficiles à définir. (4)(13)(14)

I.6. Les manifestations cliniques allergiques

Les manifestations cliniques de l'allergie sont des signes banals. L'allergie atteint plusieurs organes, notamment le système ORL, les voies respiratoires, les yeux et même le système digestif et la peau (*Tableau 2*).

C'est le caractère récidivant de ces manifestations qui doit attirer l'attention et faire évoquer une allergie.

Les symptômes les moins graves et les plus fréquents sont la rhinite et la conjonctivite allergique. La rhinite se traduit par un écoulement nasal clair et des éternuements. La conjonctivite se caractérise par un prurit, un érythème, un œdème palpébral et des larmoiements.

L'atteinte des voies respiratoires est signe d'une aggravation de l'allergie. L'asthme est une pathologie qui nécessite une prise en charge médicale et un suivi régulier. À défaut, la qualité de vie des patients en dépend. Le bon contrôle de l'asthme est essentiel.

Parmi les signes cutanés, l'urticaire et la dermatite atopique sont les plus fréquents. L'urticaire se caractérise par une rougeur, un œdème de la peau et/ou des muqueuses et la présence d'une douleur. La dermatite atopique est une maladie inflammatoire chronique de la peau, touchant préférentiellement les nourrissons et les enfants. Elle se traduit par une sécheresse cutanée associée à des lésions eczémateuses évoluant par poussées (rougeur, démangeaisons, vésicules, suintement, croûtes). (15)

L'œdème de Quincke ou angioœdème est une réaction allergique plus grave. Elle correspond au gonflement rapide des muqueuses et de la peau, surtout au niveau de la tête et du cou. Si le larynx est touché, le risque majeur est l'étouffement.

D'autres signes peuvent y être associés et, dans ce cas, on parle de choc anaphylactique. L'atteinte systémique est la plus grave. On l'appelle aussi réaction allergique généralisée. Elle est potentiellement mortelle. On qualifie une réaction allergique de choc anaphylactique si le patient présente au moins deux signes caractéristiques parmi ceux cités ci-dessous :

- Atteinte cardiovasculaire : hypotension artérielle, tachycardie ou bradycardie
- Atteinte digestive : douleurs abdominales, nausées, vomissements
- Atteinte respiratoire : difficulté à respirer, essoufflement, asthme
- Atteinte cutanée : gonflement, démangeaisons, urticaire

Un choc anaphylactique nécessite une prise en charge médicale urgente.

Tableau 2 : Manifestations cliniques de l'allergie

Signes ORL et respiratoires récidivants	
	Rhinite
	Obstruction nasale
	Laryngite
	Sinusite
	Toux
	Asthme non contrôlé
Signes ophtalmologiques récidivants	
	Conjonctivite
	Kératite
Signes cutanés	
	Urticaire aiguë
	Œdème
	Eczéma
Signes digestifs récidivants	
	<p>Évocateurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Éviction spontanée d'un aliment - Syndrome oral : prurit vélopalatin, œdème localisé des lèvres ou urticaire péribuccale, dysphagie <p>Non spécifiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vomissements, diarrhée, constipation - Douleurs abdominales
Signes généraux	
	Anaphylaxie (risque mortel en l'absence de traitement)

I.7. Les facteurs étiologiques

Les facteurs étiologiques de l'allergie sont multiples et difficiles à quantifier. Il semblerait que les maladies allergiques soient la conséquence d'un terrain génétique particulier et d'un environnement favorable à leur développement.

I.7.1. Les facteurs individuels

I.7.1.1. La prédisposition génétique

L'hérédité joue un grand rôle dans la prédisposition du risque d'atopie (4)(16) :

- Le risque d'atopie est de 10% lorsqu'aucun des deux parents n'est allergique.
- Le risque est de 30 à 50% quand un des parents est allergique.
- Le risque est de 50 à 80% quand les deux parents sont allergiques.

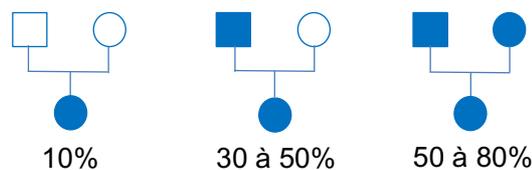


Figure 13 – Prédisposition génétique : risque d'atopie pour l'enfant

Deux études sur les jumeaux ont été réalisées, l'une en Suède, l'autre en Finlande. La première montre que dans le cas de jumeaux monozygotes, les deux membres sont atteints d'asthme dans 19% des cas, alors que seulement 5% des jumeaux dizygotes le sont (*Suède*). La seconde met en évidence une légère différence, à savoir que chez les monozygotes, les deux membres sont asthmatiques dans 13,5% des cas contre 6,5% des dizygotes (*Finlande*). (2)

Ceci s'explique par le fait que les jumeaux monozygotes ont le même patrimoine génétique, alors que celui des dizygotes présente quelques différences.

La composante génétique de l'allergie est polygénique : plusieurs gènes sont vraisemblablement impliqués. Des polymorphismes génétiques ont également été mis en évidence.

Tableau 3 : Exemples de régions génomiques et de gènes influençant l'asthme et ses phénotypes associés (17)

RÉGION	PHÉNOTYPE	GÈNES
2p23	Score de sévérité de l'asthme	
2p22-q13	Asthme	
5q13	Âge de début d'asthme et score clinique d'asthme	
18p14	Score clinique d'asthme	
17q12-q21	Asthme avec âge début précoce (< 4 ans) et tabagisme passif dans la petite enfance et infection respiratoires précoces	<i>ORMDL3/GSDMB</i>
17p12-q24	Atopie	
3p11-q21	Atopie	
6p21	IgE totales	<i>HLA-DRB1</i>
11p14	Dermatite atopique	<i>MUC15</i>
1p31	Rhinite allergique et asthme	<i>NFIA</i>
2q32	Rhinite allergique	
3p24-p14	Rhinite allergique	

Les déterminants génétiques communs et spécifiques de l'asthme, de la rhinite allergique et de la dermatite atopique, trois pathologies souvent associées et ayant en commun une composante allergique, restent non identifiés.

Les exemples cités dans le tableau ci-dessus ne sont pas exhaustifs (*Tableau 3*). L'étude française EGEA (étude épidémiologique des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme, l'hyperréactivité bronchique et l'atopie) a permis d'identifier de nouvelles données phénotypiques, environnementales et biologiques et participe aux avancées de la recherche en pneumologie confirmant le caractère hétérogène de l'asthme. (17)

La multitude de gènes impliqués n'explique pas tout. La manière de les faire interagir avec l'environnement de l'individu en dépend ; celui-ci est en grande partie lié au mode de vie.

I.7.1.2. Les comportements individuels

Le développement des maladies allergiques ne peut s'expliquer par la seule composante génétique. De nombreuses hypothèses peuvent être avancées.

En effet, l'amélioration des conditions socioéconomiques a causé, ces dernières années, d'importants changements dans nos habitudes de vie. La population devient ainsi plus vulnérable.

De nombreuses modifications peuvent être jugées responsables de l'augmentation de la susceptibilité des allergies. Parmi celles-ci, on peut citer l'alimentation industrielle, les régimes alimentaires, le tabac, l'obésité et l'excès d'hygiène.

L'alimentation et l'obésité

Les habitudes alimentaires ont évolué au cours des dernières années, du fait de la forte industrialisation du domaine de l'alimentation entre autres.

On constate durant la petite enfance une augmentation de la consommation d'aliments allergisants comme les arachides, les fruits exotiques et les œufs, qui pourrait être liée à l'augmentation des allergies.

La consommation d'acides gras oméga 3 (acide α -linoléique), contenus dans le poisson, a fortement diminué, laissant place à une consommation plus importante d'acides gras oméga 6 (acide linoléique), présents dans l'huile de tournesol ou de maïs par exemple.

Ces acides gras poly-insaturés sont indispensables et surtout nécessaires à la synthèse de nombreuses substances impliquées dans la coagulation, l'inflammation, l'immunité et le métabolisme, mais leur consommation doit rester équilibrée.

Pour mieux visualiser cet équilibre, on utilise le rapport oméga 6 sur oméga 3. L'AFSSA recommande un ratio strictement inférieur à 5 ; au-delà, de 5 à 20, la surconsommation d'acides gras oméga 6 par rapport aux oméga 3 s'avère nocive. En effet, ce déséquilibre peut contribuer à augmenter le risque d'obésité, de diabète, de maladies cardio-vasculaires, de cancers et de pathologies inflammatoires. (18)

De plus, la diminution des apports en antioxydants (sélénium) et en vitamines (A, E, C), fondamentaux pour la protection des organes vis-à-vis des processus inflammatoires, serait également un facteur de risque. (18)

Ces nouvelles habitudes alimentaires pourraient être en lien avec l'augmentation du risque allergique, même si le niveau de preuve reste faible. Il semblerait plutôt qu'elles soient la cause du développement de l'obésité, elle-même en lien direct avec la maladie asthmatique.

La relation entre l'asthme et l'obésité fait l'objet de nombreuses recherches et un lien de causalité est pratiquement établi, avec un niveau de preuve élevé. (16)

L'excès d'hygiène ou théorie « hygiéniste »

Plusieurs études ont démontré un lien entre l'excès d'hygiène et le développement des allergies. En effet, un environnement trop aseptisé, dépourvu d'agents infectieux, serait la cause d'une plus grande sensibilité aux allergènes. (19)

D'autre part, il semblerait que les individus ayant été contaminés par des agents infectieux tôt dans l'enfance déclarent moins d'allergies par la suite.

Il a été également observé que les enfants vivant en ville développent plus d'allergies que ceux vivant à la campagne, ceux-ci étant protégés par leur contact permanent avec les animaux de la ferme. (20)

L'épidémiologiste anglais Davis Strachan émet l'hypothèse que « *les infections contractées pendant la prime enfance impliquent le développement de lymphocytes Th1 qui protégeraient des maladies allergiques* ». (20)

In utero, le fœtus dispose essentiellement de lymphocytes Th2. À la naissance, le nouveau-né stimule la lignée Th1 pour se défendre contre les infections. Au cours du temps, un équilibre Th1/Th2 s'établit en faveur des Th1, permettant à l'enfant de lutter contre les micro-organismes pathogènes.

Par ailleurs, deux chercheurs, un américain, l'autre australien, ont suggéré que l'excès d'hygiène, qui doit normalement protéger les enfants des maladies infectieuses, empêcherait la stimulation des lymphocytes Th1 bloquant ainsi la balance immunitaire des enfants atopiques dans un profil Th2, entraînant un risque d'immunisation vers des réactions allergiques. (20)

En conclusion, la baisse des contacts infectieux augmenterait l'apparition des maladies liées à une dysimmunité. (16)

D'autres facteurs candidats

- Le déficit en vitamine D pourrait induire des maladies allergiques dues à un déséquilibre Th1/Th2.

- Les évènements de la vie *in utero* comme la prise d'hormones et de médicaments par la mère pendant la grossesse ou encore une souffrance fœtale, ainsi que la prématurité sont aussi mises en cause dans le risque allergique.
- Le tabagisme maternel *in utero*, actif ou passif, augmenterait la synthèse d'IgE et favoriserait la sensibilisation aux pneumallergènes, voire aux trophallergènes.

D'une manière générale, il semblerait que les évènements de la vie *in utero* aient des effets importants sur le système immunitaire. (21)

I.7.2. Les facteurs de risque liés à l'environnement

I.7.2.1. L'environnement allergénique

La cause principale du déclenchement de la réaction allergique reste l'exposition aux allergènes.

Ces substances sont classées en plusieurs catégories :

- Les pneumallergènes (allergènes inhalés) sont responsables de manifestations allergiques ORL, oculaires et respiratoires. Les pneumallergènes saisonniers n'existent qu'à certaines périodes de l'année. Les plus fréquents sont les pollens de graminées, d'arbres et d'herbacées. Tandis que les acariens et les allergènes portés par les animaux domestiques (chat, chien) sont des pneumallergènes péri-annuels, c'est-à-dire présents à toute période de l'année.
- Les trophallergènes (allergènes ingérés) sont impliqués dans les allergies alimentaires. Les affections cutané-muqueuses sont les manifestations qui apparaissent dans 80% des cas. Les atteintes digestives représentent 5% des cas. Les réactions généralisées (choc anaphylactique) surviennent quant à elles dans 5% des cas. (10) Ces allergies surviennent plus fréquemment chez l'enfant que chez l'adulte et sont principalement causées par des aliments tels que le lait, les œufs, les fruits à coque ou les fruits exotiques.
- Les venins d'hyménoptères (abeilles, guêpes *Vespula* ou *Poliste*) sont extrêmement allergisants. La réaction allergique se manifeste par une atteinte cutanée à l'endroit de la piqûre, avec l'apparition d'un œdème et d'un érythème ; le risque majeur est le déclenchement d'un œdème de Quincke ou d'un choc anaphylactique.

- Les allergènes médicamenteux peuvent entraîner des urticaires, pouvant aller jusqu'à des réactions systémiques, le risque étant également le choc anaphylactique. L'éviction totale de la molécule en cause est inévitable.
- Les allergènes transcutanés peuvent provoquer des dermatites de contact, en déclenchant une réaction retardée, localisée au point d'application.
- Les allergènes professionnels comme le caoutchouc ou les sels de chrome, mais aussi les biocides et les détergents sont responsables de dermatites de contact. Dans les allergies professionnelles, sont également mis en cause des produits chimiques volatiles tels que les solvants et les parfums.

L'atopie pourrait être la conséquence d'une exposition précoce aux allergènes. Mais, il semblerait que les avis divergent sur le fait qu'une exposition à certains allergènes durant les premiers mois de la vie pourrait avoir soit un effet protecteur, soit être une cause d'aggravation de la maladie allergique vis-à-vis de ceux-ci.

Les allergènes alimentaires

La diversification alimentaire engagée trop précocement chez un nourrisson à risque et porteur de dermatite atopique favoriserait l'apparition d'allergies. (20)

Les allergies aux protéines de lait de vache ne résument pas à elles seules toutes les allergies alimentaires. Beaucoup d'aliments seraient allergisants (blé, soja, kiwi, etc.). (20)

Les allergènes de l'air intérieur

Les lieux d'habitation, dont l'isolation est de plus en plus performante, peuvent être eux aussi responsables d'une augmentation de la charge allergénique (acariens, moisissures). Celle-ci est d'autant plus encouragée par l'élévation de la température et de l'humidité. La présence d'animaux domestiques peut elle aussi être responsable de la présence d'allergènes. (20)

Les allergènes de l'air extérieur

Les pollens sont les facteurs principaux des allergies. En forte quantité dans l'environnement, ils favorisent généralement la sensibilisation. (16)

Les graminées étaient jusqu'alors reconnues comme étant les principaux allergènes environnementaux. Depuis quelques années, selon les régions et les saisons, viennent s'ajouter arbres et plantes tels que cyprès et ambrosie. (20)

Les polluants physico-chimiques présents dans l'environnement surenchérisent l'action des allergènes cités ci-dessus. (20)

I.7.2.2. Exposition aux adjuvants

Les polluants irritants

- Le tabagisme actif aurait pour conséquence une augmentation de l'incidence de l'asthme ou de récurrence d'asthme (chez des sujets atopiques asthmatiques dont les symptômes auraient disparu à l'âge de 15 ans et seraient de nouveau présents à 33 ans). (2)(19)
- Tabagisme passif dans l'enfance ou durant la grossesse : le tabagisme de la mère augmenterait de 50% le risque d'affections respiratoires basses chez l'enfant de 0 à 3 ans. La fumée de tabac au domicile entraînerait 15 à 26% des épisodes de maladies respiratoires basses chez le jeune enfant. (20)

Les polluants atmosphériques extérieurs

Le dioxyde de soufre (SO₂), gaz que l'on retrouve lors de la combustion des combustibles fossiles tels que le charbon ou le fuel, a pour effet une inflammation des voies respiratoires inférieures, de type bronchique. (2)

L'ozone et l'oxyde d'azote issus de la pollution automobile ont pour effet de développer des inflammations de type allergie respiratoire, rhinite et asthme. (2)

Il est par ailleurs bien établi que la pollution atmosphérique aggrave les symptômes d'asthme : lors d'un pic de pollution, le nombre de consultations et d'hospitalisations pour crise d'asthme s'élève de 5 à 40% selon les différentes études. (2)

Il est recommandé à la population fragilisée de restreindre ses sorties et activités extérieures lors des pics de pollution.

Les polluants extérieurs pénètrent dans nos espaces intérieurs et s'y retrouvent confinés.

Les polluants intérieurs

La famille des oxydes d'azote regroupe le monoxyde d'azote (NO), le dioxyde d'azote (NO₂), le protoxyde d'azote (N₂O), le tétraoxyde de diazote (N₂O₄) et le trioxyde d'azote (N₂O₃).

Ils se retrouvent principalement dans les installations de combustions (chauffages) et dans les lieux où se situent des appareils aux gaz (gazinières et chauffe-eaux).

Leur pénétration dans les plus fines ramifications respiratoires peut entraîner une dégradation de la respiration, une hyperréactivité des bronches chez les asthmatiques, ainsi qu'une augmentation de la sensibilité bronchique aux infections microbiennes chez les enfants. (22)

Les composés organiques volatils (COV) regroupent plusieurs milliers de composés (hydrocarbures, solvants) avec des caractéristiques très variables. Ils ont un impact direct sur la santé : certains sont toxiques ou cancérigènes. Ils entrent dans la composition de nombreux produits courants (peintures, encres, colles, vernis, détachants et cosmétiques) qui sont utilisés pour l'usage ménager ou professionnel. Ils sont émis lors de la combustion de combustibles et par évaporation.

Leurs effets vont de la simple gêne olfactive à des effets mutagènes et cancérigènes en passant par des irritations diverses et une diminution de la capacité respiratoire.

Parmi eux, le formaldéhyde que l'on retrouve dans certains matériaux de construction, dans l'ameublement et dans les détergents et le benzène présent dans tous les produits dérivés du pétrole. (23)

Les polluants physiques de type fibres minérales isolantes font aussi partie des produits allergisants.

Les moisissures, les bactéries, les acariens sont des polluants biologiques pouvant provoquer des allergies et des infections respiratoires. Ils sont surtout présents dans les habitats humides et mal aérés.

Les aérosols sont constitués de particules regroupant de nombreux composés, dont des métaux toxiques ou des composés cancérigènes. Leur effet sur la santé dépend de la taille des particules : inférieure à 10 μm de diamètre, atteinte de l'appareil respiratoire pulmonaire ; de 2,5 à 1 μm , impact sur les alvéoles pulmonaires.

La diminution de la pollution intérieure incombe à chacun d'entre nous. Des règles de base peuvent améliorer l'environnement dans lequel nous vivons : limiter les produits chimiques ménagers ou ne pas utiliser d'aérosols, par exemple...

En résumé, on peut dire que l'allergie est la conséquence d'une part d'un terrain génétique, d'autre part d'une exposition environnementale. Deux facteurs sont clairement identifiés : l'exposition au tabac dès la conception et la pollution de l'air intérieur. Un troisième est supposé : la pollution atmosphérique extérieure.

Bien que tout n'a pas été démontré, il semblerait tout de même qu'il y ait une implication des facteurs polluants dans la perte de contrôle de l'asthme et dans la recrudescence des exacerbations. Leur rôle dans la chronicité et la sévérité des symptômes est soupçonné mais non avéré. (16)

II. L'ASTHME : UNE RÉACTION ALLERGIQUE

II.1. L'appareil respiratoire : rappels succincts

La fonction du système respiratoire est d'entretenir les échanges gazeux entre le milieu extérieur et l'organisme avec deux objectifs : assurer un apport continu en oxygène au niveau des cellules et rejeter le dioxyde de carbone continuellement produit par le métabolisme aérobie.

II.1.1. Anatomie de l'appareil respiratoire

L'appareil respiratoire est composé des voies respiratoires supérieures et inférieures (Figure 14 - Anatomie de l'appareil respiratoire).

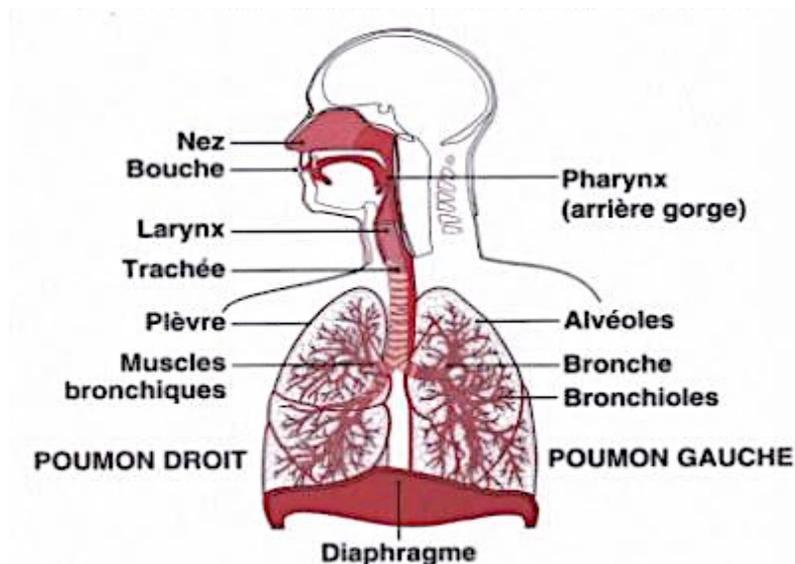


Figure 14 - Anatomie de l'appareil respiratoire

Source : <https://www.u-run.fr/13000-poumons-respiration-course>

Les voies respiratoires supérieures

Les voies respiratoires supérieures conduisent l'air de l'environnement extérieur vers la trachée et inversement. Elles comprennent : le nez et les fosses nasales, le pharynx et le larynx. La cavité buccale n'est qu'une voie respiratoire accessoire.

La muqueuse qui tapisse l'intérieur des fosses nasales est composée de cellules épithéliales ciliées. Les cellules ciliées permettent de filtrer l'air ambiant pour le débarrasser des particules étrangères (poussières, allergènes). Entre elles, on trouve des cellules caliciformes ou cellules à mucus, ayant pour fonction la production de mucus, qui permet d'humidifier l'air ambiant.

Le pharynx et le larynx se trouvent dans la continuité des fosses nasales. Au niveau du larynx, l'épiglotte joue le rôle de carrefour aérodigestif et permet d'éviter toute fausse-route puisqu'elle recouvre la trachée, à la manière d'un couvercle, empêchant ainsi toute entrée de salive ou d'aliment à l'intérieur de la trachée.

Les voies respiratoires inférieures

Dans le prolongement du larynx, la trachée, mesurant une douzaine de centimètres, se dédouble pour donner naissance aux deux bronches principales. Celles-ci pénètrent à l'intérieur de chaque poumon pour former trois bronches lobaires à droite et deux bronches lobaires à gauche.

Ces bronches lobaires se ramifient à leur tour pour donner les bronches segmentaires, puis les bronchioles. Ce sont les bronchioles qui vont directement alimenter les unités anatomiques et fonctionnelles du poumon que sont les alvéoles pulmonaires.

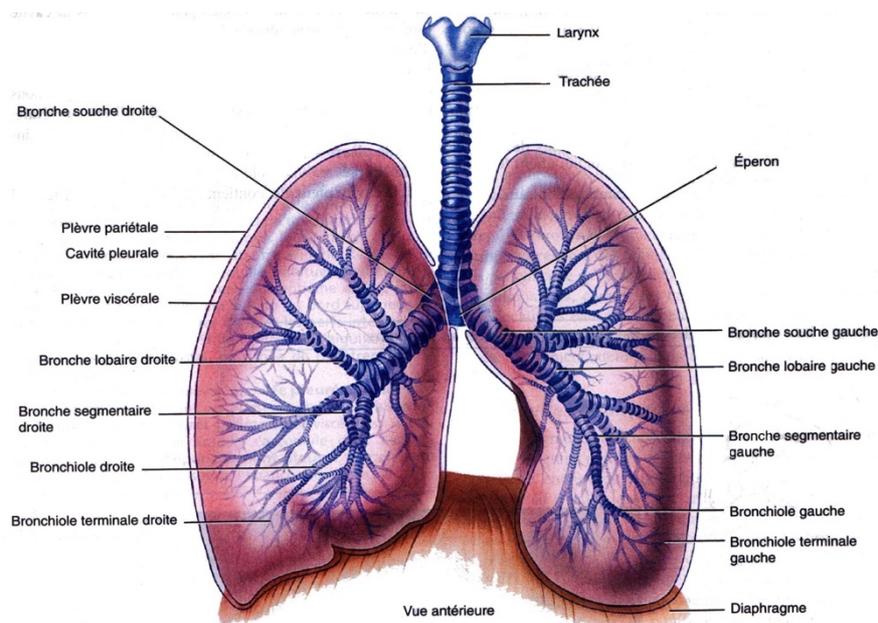


Figure 15 – Anatomie des poumons

Source : <https://bio.m2osw.com/gcartable/respiration/poumons.htm>

Les poumons sont deux masses spongieuses et élastiques localisées au-dessus du diaphragme (Figure 15). Le poumon droit est plus gros que le poumon gauche en raison de la place occupée par le cœur. Chaque poumon est enveloppé par la plèvre, qui est un ensemble de deux feuillets séparés par le liquide pleural. Le feuillet interne est la plèvre viscérale ; le plus externe, plaqué aux parois de la cage thoracique, est la plèvre pariétale.

II.1.2. Les alvéoles pulmonaires

Les alvéoles pulmonaires sont les structures terminales, anatomiques et fonctionnelles, du poumon (*Figure 16*). Elles s'apparentent à de petites sphères, assez irrégulières, de taille très variable : de 0,1 à 0,3 mm. On en compte approximativement 300 millions chez l'adulte.

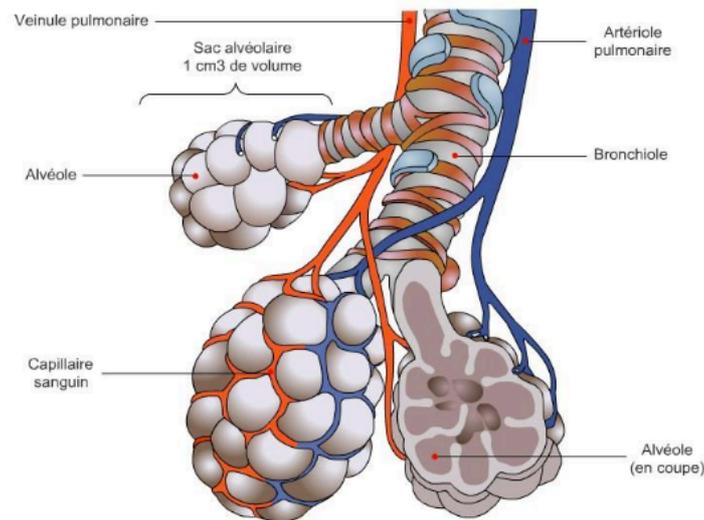


Figure 16 - Anatomie des structures bronchiques terminales

Source : [http://www.ffessm67.fr/attachments/article/380/9.%20Anat%20Physio%20Ventil%20\(C.Karger\).pdf](http://www.ffessm67.fr/attachments/article/380/9.%20Anat%20Physio%20Ventil%20(C.Karger).pdf)

Les parois des alvéoles sont tapissées d'un réseau serré de capillaires, petits vaisseaux sanguins, qui font d'elles le site principal des échanges gazeux entre l'air et le sang.

Du point de vue histologique, les alvéoles ont leurs parois constituées d'une couche unique de cellules épithéliales, qu'on appelle les pneumocytes de type I.

Entre ces cellules, on trouve des pneumocytes de type II capables de produire et de sécréter une substance phospholipidique, le surfactant, qui tapisse la paroi interne des alvéoles. Grâce à lui, les alvéoles ne s'affaissent pas au moment de l'expiration, elles conservent leur forme sphérique. Les bronches sont finalement toujours « ouvertes ».

Des macrophages sont également présents au niveau des alvéoles pour prévenir de potentielles infections des voies respiratoires.

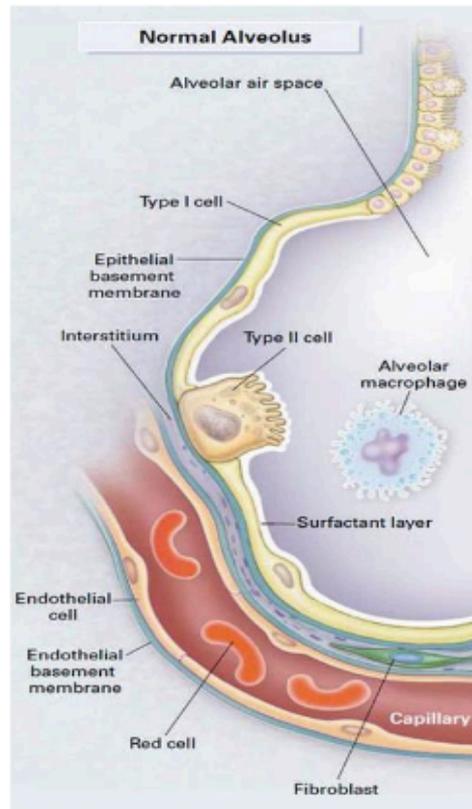


Figure 17 - Schéma de la membrane alvéolo-capillaire

Source : [http://www.ffessm67.fr/attachments/article/380/9.%20Anat%20Physio%20Ventil%20\(C.Karger\).pdf](http://www.ffessm67.fr/attachments/article/380/9.%20Anat%20Physio%20Ventil%20(C.Karger).pdf)

Le contact étroit entre les pneumocytes des alvéoles et les parois des capillaires sanguins permet de constituer une membrane alvéolo-capillaire, au niveau de laquelle s'opèrent les échanges gazeux (*Figure 17*).

Le sang artériel, provenant de l'artère pulmonaire, est déchargé de son dioxyde de carbone (CO_2). L'alvéole recharge le sang en oxygène (O_2) ; ainsi le sang veineux enrichi en O_2 peut rejoindre la veine pulmonaire, puis le cœur droit. Ce sang oxygéné rejoint la circulation systémique, afin d'irriguer les nombreux organes du corps (*Figure 18*).

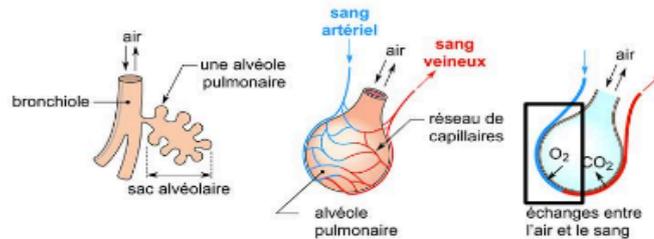


Figure 18 - Échanges gazeux au niveau des alvéoles

Source : [http://www.ffessm67.fr/attachments/article/380/9.%20Anat%20Physio%20Ventil%20\(C.Karger\).pdf](http://www.ffessm67.fr/attachments/article/380/9.%20Anat%20Physio%20Ventil%20(C.Karger).pdf)

Le bon fonctionnement des échanges entre l'air et le sang au niveau des alvéoles permet une fonction respiratoire normale. À partir du moment où un élément vient perturber cet équilibre, qu'il soit de nature inflammatoire ou infectieuse, une pathologie respiratoire, aiguë ou chronique, est en mesure de s'installer.

II.2. L'asthme

Affection chronique la plus fréquente chez l'enfant et l'adolescent, l'asthme débute souvent avant l'âge de 15 ans, voire même dans la petite enfance. Pourtant, il touche toutes les classes d'âges et toutes les classes de population, ce qui engendre des prises en charges médicales, thérapeutiques, et même psychologiques, totalement différentes.

II.2.1. Définition

Quelques années auparavant, l'asthme était décrit comme « *une maladie bronchique paroxystique se manifestant par des crises de gêne respiratoire sifflante, en particulier nocturnes ou à la suite d'efforts, provoquées par une obstruction bronchique diffuse mais inégalement répartie, réversible spontanément ou sous l'influence des médicaments bronchodilatateurs* ». Cette conception limite l'asthme à la survenue de crises, elle illustre uniquement la « partie émergée de l'iceberg ». (24)

Au cours des années 80, l'avancée de l'exploration clinique des bronches par la fibroscopie a permis de mettre en lumière le phénomène d'inflammation bronchique chez les asthmatiques. Le risque, si cette inflammation n'est pas réduite et maîtrisée, est de causer des lésions inflammatoires au niveau des bronches.

En réponse à ces dommages cellulaires, deux processus de guérison se déclenchent : la régénération cellulaire (pour remplacer les tissus endommagés) et la fibrose bronchique cicatricielle (le collagène se dépose au niveau de la membrane basale de l'épithélium). Ceci

entraîne un épaississement des parois bronchiques ainsi qu'une hypertrophie des muscles lisses bronchiques et des glandes muqueuses. Ces modifications sont le signe d'un remodelage des bronches, synonyme de vieillissement bronchique accéléré.

Selon l'EAACI :

L'asthme est un syndrome inflammatoire chronique de la muqueuse bronchique, affectant les voies aériennes, dans lequel de nombreuses cellules jouent un rôle en particulier les mastocytes, les éosinophiles et les lymphocytes T.

Chez certaines personnes, cette inflammation cause des épisodes répétés de sifflements, de dyspnée, de gêne thoracique et de toux, particulièrement la nuit et au petit matin. Ces symptômes sont habituellement associés à une large mais variable limitation des débits aériens. Cette inflammation cause également une augmentation de la réactivité bronchique à des stimuli variés. (6)

L'asthme reste une pathologie difficile à définir. Il en existe de nombreux phénotypes : une multitude de symptômes peuvent faire évoquer cette maladie.

À l'heure actuelle, l'asthme est décrit comme une maladie à composante inflammatoire persistante qui s'accompagne de crises dans des situations particulières. (6)(25)(24)

II.2.2. Physiopathologie

L'asthme est une maladie hétérogène se caractérisant par des anomalies nasales et bronchiques et par une inflammation locale des voies respiratoires. Ces modifications structurales sont responsables de la chronicité et des manifestations de l'asthme.

Le mécanisme immunologique de l'asthme allergique est prouvé. Il résulte d'une réaction allergique IgE médiée (selon la classification de Johanson). On parle aussi d'hypersensibilité immédiate ou de type I, médiée par les IgE (selon la classification de Gell et Coombs).

Le terme d'asthme allergique est utilisé pour désigner un asthme médié par des mécanismes immunologiques. Mais il est recommandé d'employer le terme d'asthme IgE médié lorsque le mécanisme IgE est prouvé.

Le mécanisme immunologique complet de cette réaction est détaillé dans la partie précédente (cf. section 1.5.2 et section 1.5.3).

Pour rappel, il se déroule en deux phases : la phase de sensibilisation et la phase effectrice. (16)(26)

La phase de sensibilisation conduit à la synthèse d'IgE spécifiques d'un allergène :

- Les IgE synthétisées se fixent à la surface des mastocytes et des basophiles.
- Les mastocytes sont présents en abondance dans la peau, les voies aériennes et le tube digestif, d'où la fréquence importante des manifestations allergiques au niveau de ces sites.
- Cette phase est silencieuse du point de vue clinique.

La phase effectrice conduit à l'activation des cellules par un nouveau contact avec le ou les allergène(s) concerné(s) :

- L'allergène se fixe sur les IgE accrochées à la surface des mastocytes et des basophiles.
- L'allergène déclenche alors une activation cellulaire se traduisant par :
 - La libération de médiateurs stockés (histamine, protéases),
 - La synthèse d'autres médiateurs inflammatoires (prostaglandines, leucotriènes),
 - La production de chimiokines qui attirent et activent des cellules inflammatoires et des cytokines qui pérennisent ces actions.
- Ces médiateurs conduisent aux réactions suivantes : bronchoconstriction, vasodilatation, œdème. Cette triade conduit aux symptômes cliniques.
- Cette cascade inflammatoire mise en jeu explique la persistance des mécanismes alors même que le contact avec l'allergène a cessé.
- Sur le plan clinique, cette phase de déclenchement de la réaction allergique correspond à l'expression symptomatique de l'atopie.

Les facteurs environnementaux susceptibles d'être responsables des anomalies structurales et de l'inflammation sont nombreux. Mais c'est principalement la rencontre entre une susceptibilité génétique et certains facteurs environnementaux qui conduisent à la maladie.

La réaction inflammatoire localisée au niveau des voies aériennes est caractérisée par un profil Th2, défini par la production de cytokines (IL-4, IL-5 et IL-13) par les lymphocytes Th2. L'IL-4 stimule spécifiquement la commutation isotypique des LB vers la production d'IgE.

Les cytokines sécrétées localement vont à leur tour recruter, stimuler et activer d'autres cellules inflammatoires : cellules dendritiques et mastocytes, mais également LT à prédominance Th2 et polynucléaires éosinophiles, neutrophiles et basophiles.

Ces cellules produisent des médiateurs inflammatoires (comme l'histamine et les leucotriènes) qui participent notamment aux exacerbations et à la chronicité de l'asthme.

Les éléments structuraux des voies aériennes présentent des anomalies :

- Les cellules ciliées de l'épithélium bronchique sont remplacées par des cellules caliciformes.
- La membrane basale s'épaissit en raison de la prolifération des fibres de collagène.
- L'hyperperméabilité vasculaire provoque un œdème bronchique.
- Les cellules musculaires lisses subissent une hypertrophie et une hyperplasie.

Ces remaniements structuraux de l'épithélium et des muqueuses participent à l'obstruction bronchique par l'épaississement de sa paroi (épaississement de la membrane basale et du muscle lisse accompagné d'un œdème bronchique) et par l'obstruction de sa lumière liée à une hypersécrétion de mucus. On parle alors de remodelage bronchique (*Figure 19*). (16)(26)

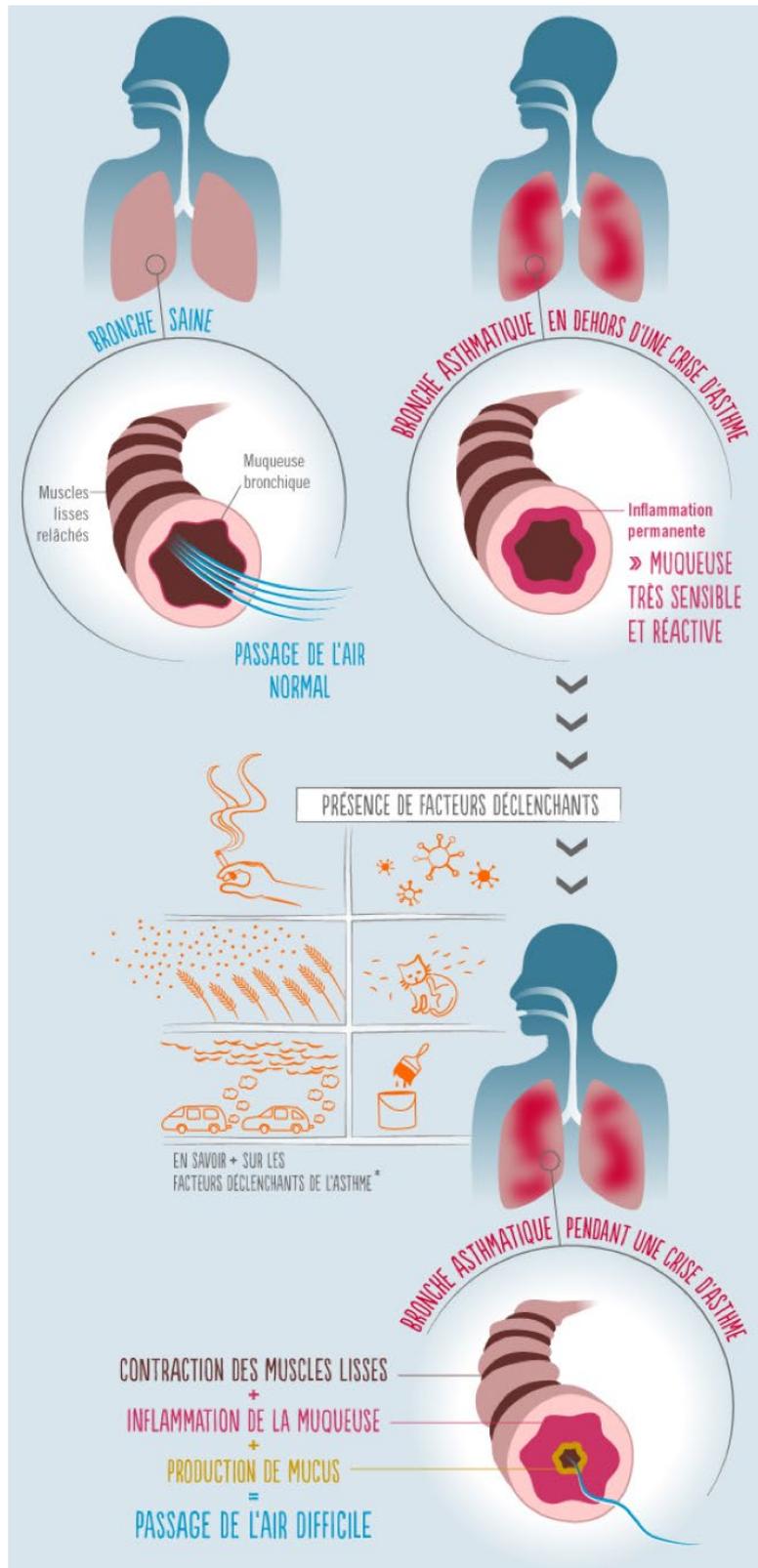


Figure 19 – Bronche saine et bronche asthmatique

Source : Guide d'accompagnement du patient asthmatique, Assurance Maladie

II.2.3. Description clinique

L'asthme est une maladie multifactorielle complexe, d'expression variable sur le plan clinique et au cours du temps. (17)(26)

Cette maladie inflammatoire chronique associe :

- des symptômes respiratoires paroxystiques (dyspnée, sifflements, oppression thoracique et toux)
- et une obstruction des voies aériennes potentiellement réversible (bronchoconstriction)

Ces symptômes et cette obstruction peuvent varier au cours du temps : ils peuvent être présents ou absents, parfois pendant des mois, et se manifester avec une intensité variable. Ces signes cliniques sont peu spécifiques et varient d'un patient à l'autre. (27)

La caractéristique principale de l'asthme est l'inflammation bronchique chronique.

À cela peut s'ajouter une aggravation aiguë ou subaiguë de la gêne respiratoire, de la dyspnée, des sifflements, de l'oppression thoracique et de la toux : c'est ce que l'on appelle la crise d'asthme. Cet état dure plusieurs minutes, et cède généralement après l'utilisation du traitement d'urgence.

Les crises d'asthme se produisent le plus souvent la nuit ou au petit matin. On parle de crise nocturne lorsque le patient est réveillé dans la nuit par une crise. Certains symptômes peuvent persister au réveil : quintes de toux, respiration sifflante, sensation d'oppression.

L'asthme peut également évoluer par « poussées » : on parle alors d'« exacerbations ». Elles se caractérisent par une augmentation progressive des symptômes durant au moins deux jours et nécessitent une modification du traitement. Cette crise n'est pas soulagée par les bronchodilatateurs, il n'y a pas de retour à l'état habituel sans traitement.

Cette évolution peut être liée à l'exposition à plusieurs stimuli (physiopathologiques, physiques, environnementaux). Ces facteurs peuvent déclencher une hyperréactivité bronchique (réponse anormale du muscle bronchique) et ainsi entraîner une bronchoconstriction exagérée.

Dans l'aggravation, on peut également observer un spasme des muscles lisses bronchiques (bronchospasme), un œdème de la muqueuse et une hypersécrétion bronchique, source d'encombrement. (26)

L'atteinte la plus grave est l'état de mal asthmatique ou « asthme aigu grave ». Il s'agit d'une crise intense et inhabituelle, pouvant débiter de manière brutale ou faire suite à l'évolution défavorable d'une exacerbation. La très forte réactivité des bronches entraîne une obstruction complète : l'air ne passe plus. Cette urgence vitale se manifeste par une grande difficulté à respirer, un bleuissement des lèvres et des ongles, des difficultés à parler ou à marcher, des confusions voire une perte de connaissance.

II.2.4. Diagnostic différentiel asthme/broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Le diagnostic différentiel est difficile. Le diagnostic de BPCO peut être évoqué devant :

- Un seul de ces signes : toux et expectoration chronique (plus de 2 à 3 mois), dyspnée persistante progressive, apparaissant ou s'aggravant à l'effort mais aussi après une bronchite
- L'exposition à au moins un facteur de risque : le tabagisme (actif et passif), l'exposition professionnelle à des toxiques ou produits irritants

Le tableau ci-dessous recense les signes cliniques permettant de différencier l'asthme et la BPCO (*Tableau 4*).

Tableau 4 : Signes cliniques différenciant l'asthme et la BPCO

	BPCO	Asthme
Fumeur ou ancien fumeur	Presque tous	Possible
Symptômes avant 35 ans	Rarement	Souvent
Toux productive chronique	Fréquente	Pas fréquente
Dyspnée	Persistante et progressive	Variable
Essoufflement nocturne avec sifflements	Pas fréquent	Fréquent
Variabilité significative des symptômes au cours de la journée ou selon les jours	Pas fréquente	Fréquente

Source : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parours_de_soins_bpco_finale.pdf

En revanche, l'association des deux pathologies respiratoires, asthme et BPCO, est possible.

II.3. Épidémiologie

Sa fréquence, l'intensité de ses symptômes, des maladies associées, de la mortalité et le poids économique généré font de l'asthme un véritable problème de santé publique. L'OMS a d'ailleurs classé l'asthme et les maladies allergiques comme la 4^{ème} maladie dans le monde. (7)

L'asthme allergique est le plus rencontré, puisque la composante allergique semble être le principal facteur déclenchant. L'asthme intrinsèque représente moins de 10 à 15% des asthmes chez l'enfant de plus de 10 ans et a pour origine un facteur infectieux.

II.3.1. Les chiffres en France

En France, l'asthme concerne 4,15 millions de personnes, soit 6,7% de la population. Le nombre d'asthmes sévères est estimé à 400 000, ce qui représente 10% des personnes asthmatiques. Chez l'enfant, l'asthme est d'origine allergique dans 80% des cas. (7)

Deux grandes études épidémiologiques internationales permettent de donner les premières estimations de la prévalence de l'asthme : l'enquête ECRHS (*European Community Respiratory Health Survey*) chez l'adulte et l'enquête ISAAC (*International Study on Asthma and Allergies in Childhood*) chez l'enfant.

En France, la surveillance de la prévalence de l'asthme est coordonnée par l'Institut de recherche et documentation en économie de la santé (IRDES), l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) et la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques du Ministère de la Santé (DREES). Ce dispositif de surveillance s'appuie sur trois études :

- L'Enquête nationale en milieu scolaire conduite par le Ministère de la Santé en collaboration avec l'Éducation nationale
- L'Enquête décennale santé de l'Insee
- L'Enquête santé et protection sociale (ESPS) de l'IRDES

Ces enquêtes permettent de suivre régulièrement l'évolution de la prévalence de l'asthme, en fonction de la sévérité, et d'estimer le nombre d'asthmes non diagnostiqués ou mal contrôlés.

L'enquête ESPS est réalisée dans la population générale. Elle intègre un questionnaire spécifique sur l'asthme afin d'identifier les personnes asthmatiques parmi un échantillon d'assurés de l'Assurance Maladie. Elle permet aussi de donner les résultats en fonction du niveau de contrôle de leurs symptômes. (28)

D'après cette enquête de 2006, tous âges confondus, la prévalence de l'asthme actuel (c'est-à-dire quelqu'un ayant souffert d'asthme ou ayant pris des médicaments pour un asthme au cours des douze derniers mois) est évaluée à 6,7% (contre 5,2% en 1998), alors que la prévalence de l'asthme cumulatif (c'est-à-dire quelqu'un ayant souffert d'asthme à un moment quelconque de la vie) est estimée à 10,2% (contre 8,2% en 1998). [27]

L'augmentation de la prévalence de l'asthme déclaré ne peut s'expliquer que partiellement. Les méthodes d'interrogation entre 1998 et 2006 ont été légèrement modifiées mais les différences étaient minimes. Il semblerait qu'un meilleur repérage par les médecins et l'acceptation du diagnostic par les patients permettent une meilleure reconnaissance de la maladie et entraînent, par conséquent, une augmentation des chiffres. (28)

Chez l'enfant

L'enquête décennale santé de 2003 donne des résultats pour les enfants de 11 à 14 ans : la prévalence des sifflements au cours des douze derniers mois précédant l'étude est de 8,3% et la prévalence de l'asthme vie entière est de 12,7%. (29)

Depuis 2012, l'enquête nationale de santé en milieu scolaire permet de faire un bilan à l'école, parmi les élèves de grande section de maternelle, CM2 et troisième. Ce dispositif permet également de détecter des asthmes non diagnostiqués dans les familles. Une enquête a lieu tous les deux ans, soit tous les 6 ans pour chaque niveau.

Quelle que soit l'année de l'enquête, il ressort que la prévalence des sifflements est d'environ 10%. La prévalence de l'asthme vie entière varie de 10 à 16% en fonction du niveau scolaire. (29)

Les tableaux de résultats de cette enquête se trouvent en Annexe 1.

Chez l'adulte

L'enquête décennale santé de 2003 s'est intéressée à toutes les personnes de plus de 15 ans. La prévalence des sifflements au cours des douze derniers mois précédant l'étude était évaluée à 12,0% et la prévalence de l'asthme actuel (quelqu'un ayant eu une crise d'asthme au cours des douze derniers mois ou ayant un traitement actuel pour l'asthme) est de 6,0%.

4,4% des personnes ont déclaré avoir eu une crise d'asthme au cours des douze derniers mois et 4,6% disent prendre un traitement pour l'asthme au moment de l'enquête. (29)

Les tableaux de résultats de cette enquête se trouvent en Annexe 2.

II.3.2. Hospitalisations et mortalité

La surveillance des hospitalisations liées à l'asthme est réalisée grâce aux données du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information). L'analyse porte sur les séjours hospitaliers pour asthme ou pour asthme aigu grave en diagnostic principal. Les derniers chiffres datent de 2015.

Cette année-là, on enregistre 62 782 séjours hospitaliers pour asthme, ce qui représente un taux brut d'hospitalisation pour asthme de 9,5 pour 10 000 habitants. Plus de 2 séjours sur 3 concernaient des enfants de moins de 15 ans.

Chez les enfants, le taux brut d'hospitalisation était de 33,1 pour 10 000, avec une prédominance chez les garçons (41,8 pour 10 000 contre 24,0 pour 10 000 chez les filles). (29)

Globalement, chez l'adulte, le taux annuel d'hospitalisation pour asthme est en diminution depuis les années 2000. Il est, en moyenne, de - 2,0% par an chez les hommes et - 1,04% par an chez les femmes.

Inversement, chez les enfants, l'augmentation est très nette depuis 2004 (+ 3,0% par an chez les garçons et + 2,7% par an chez les filles). (29)

Les tableaux de résultats de cette enquête se trouvent en Annexe 3.

L'analyse de la mortalité est réalisée en collaboration avec l'INSERM et s'intéresse aux décès entre 2000 et 2014, pour lesquels l'asthme est cité en cause principale du décès.

Entre 2000 et 2014, le taux de mortalité pour asthme a progressivement diminué que ce soit chez les hommes ou chez les femmes. Chez les enfants et les adultes de moins de 45 ans, le taux de mortalité a fortement diminué au début des années 2000 pour venir se stabiliser à un taux compris entre 0,2 et 0,4 pour 100 000 habitants.

Pour les enfants de 0 à 14 ans, on recense 10 décès sur l'année 2014 (6 garçons pour 4 filles).

Pour l'année 2014, 281 décès pour asthme ont été recensés chez les hommes et 570 chez les femmes, soit 851 décès pour asthme tous âges confondus. Le taux brut de mortalité pour asthme est en moyenne de 1,3/100 000 habitants (0,9/100 000 chez les hommes et 1,7/100 000 chez les femmes). (29)

Les tableaux de résultats de cette enquête se trouvent en Annexe 4.

On observe qu'une meilleure connaissance et une meilleure acceptation de la maladie par les patients permet de diminuer les hospitalisations et la mortalité chez les adultes, mais

un grand fossé persiste au niveau de la prise en charge des enfants, puisque le taux d'hospitalisation pour asthme est en nette augmentation.

Ces données épidémiologiques sont précieuses, elles nous permettent d'orienter les stratégies thérapeutiques et de développer de nouvelles prises en charge.

II.4. Le diagnostic général et les investigations

Le diagnostic clinique et étiologique d'un asthme allergique s'appuie dans un premier temps sur un interrogatoire, dont le but est de cibler les antécédents familiaux du jeune patient et sa propre histoire dès les premiers mois de sa vie. D'autres examens viennent ensuite compléter le tableau : l'examen clinique, l'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) et l'investigation allergologique nous permettent de conclure quant à la positivité d'un asthme, sa sévérité et son étiologie.

II.4.1. L'interrogatoire

Lors de la première consultation, le patient exprime les raisons de sa venue : ses symptômes, ses ressentis, ses angoisses...

D'après ce récit, le médecin conduit un interrogatoire dirigé d'une quinzaine de minutes, ce qui lui permet d'analyser plus précisément la pathologie du patient.

- ◇ La première étape consiste à rechercher les antécédents familiaux et personnels.

Les antécédents familiaux qui sont retenus sont ceux des parents au premier degré, ainsi que ceux de la fratrie et des grands-parents au second degré. Le médecin recherche d'abord les antécédents allergiques, mais pas uniquement. Il a besoin de connaître le contexte environnemental : profession des parents, existence d'un éventuel tabagisme, caractéristiques de l'habitat (animaux de compagnie, humidité).

Seules les allergies prouvées ou supposées à type d'asthme, de rhinite ou d'eczéma seront retenues. Ce sont les meilleurs marqueurs du risque d'allergie chez le patient.

Par antécédents personnels on entend tous les événements survenus dès le plus jeune âge du patient : l'existence d'un eczéma (risque d'asthme trois à quatre fois plus important chez les enfants atteints d'eczéma), d'une rhinite, d'une conjonctivite allergique ou des antécédents de bronchiolites. L'existence de crises d'asthme sévère dans le passé avec la nécessité d'une hospitalisation sont également des informations importantes. Le patient sera

également questionné sur l'âge auquel sont apparues les crises, et s'il y a eu la mise en place d'un traitement ou non.

- ◇ Une fois le bilan des antécédents réalisé, l'analyse des symptômes sera étudiée.

L'unité de temps, l'unité de lieu et la chronologie des symptômes sont les caractéristiques recherchées lors de cet interrogatoire. Ces données aident à mettre en évidence une relation de cause à effet entre l'exposition à un allergène et les manifestations cliniques.

Les symptômes peuvent apparaître préférentiellement à certains moments de l'année, c'est l'unité de temps. On sait qu'il existe des allergies plutôt saisonnières, tandis que d'autres sont plutôt perannuelles. Cette information permet de cibler les allergènes en cause, notamment les pneumallergènes en fonction du calendrier pollinique.

Par exemple, des symptômes apparaissant au printemps nous orientent plutôt vers une allergie qui semble être déclenchée par des pollens de graminées ou d'arbres. Si l'allergie prédomine à la fin de l'automne et au début de l'hiver, on pensera plutôt à une allergie aux acariens et à d'autres pneumallergènes « intérieurs » (moisissures, phanères d'animaux, blattes).

Les symptômes peuvent apparaître préférentiellement dans certains lieux, c'est l'unité de lieu. Ces éléments nous guident à propos des facteurs déclenchants de l'allergie.

Par exemple, si la rhinite d'un enfant survient principalement la journée et disparaît le soir lorsqu'il rentre à la maison, on peut penser que l'allergie est déclenchée par un allergène ou un autre facteur environnemental présent dans la salle de classe.

Enfin, la chronologie des symptômes permet de lier les éléments et de comprendre le mode d'action de l'allergie dans chacun des cas. (1)

II.4.2. L'examen clinique

Tout examen clinique débute par la pesée et la mesure de la taille du patient, permettant de reconstituer les courbes de croissance pondérales et staturales. La recherche d'un déficit sur les deux plans est importante pour le diagnostic de l'asthme et sa surveillance. (1)

L'examen amène ensuite à rechercher des stigmates d'atopie :

- Le signe du salut de l'allergique : le prurit nasal et la rhinorrhée provoquent un frottement instinctif du nez de bas en haut, qui entrainerait au cours du temps une fracture cutanée au-dessus de la pointe du nez.
- Le signe de Dennis Morgan : il se traduit par un repli palpébral inférieur et est souvent associé à une disparition de la queue du sourcil et à un eczéma des paupières.
- Les signes résiduels d'une dermatite atopique : il peut s'agir de petites lésions derrière les genoux ou aux plis du coude, d'une peau sèche ou de fissures rétro-auriculaires. (1)

Du point de vue respiratoire, le médecin recherche d'abord une déformation thoracique, voire même une distension thoracique, dont peuvent souffrir les enfants qui consultent tardivement. À l'auscultation, il examine la présence de sibilants ou non en expiration forcée.

Le silence auscultatoire est une urgence, il traduit un bronchospasme sévère. Le médecin doit immédiatement prendre le pouls, la fréquence respiratoire et regarder s'il y a une cyanose des lèvres et des extrémités.

L'examen se poursuit par un examen ORL à la recherche d'une hypertrophie des cornets, de grosses amygdales, d'une déviation de la cloison nasale, d'une obstruction nasale ou de polypes.

L'aspect pâle et la couleur lilas de la muqueuse est évocateur de l'allergie. Dans certains cas, la muqueuse garde sa couleur normale ou est très inflammatoire, mais l'allergie ne doit pas être éliminée.

Le médecin apprécie également l'aspect des sécrétions : un écoulement aqueux abondant, appelé hydorrhée, est extrêmement fréquent dans l'allergie aux pollens.

En cas de rhinite, on recherche la gêne dominante : obstruction nasale ou écoulement clair. Le test du miroir peut éventuellement être réalisé dans le cas d'une obstruction nasale afin d'apprécier la sévérité de cette obstruction. (1)

La radiographie pulmonaire peut compléter l'examen mais n'est pas réalisée systématiquement. Elle peut être prescrite dans certains cas :

- Lors d'une crise sévère nécessitant une hospitalisation,
- Dans le contexte d'une infection ou d'une pneumopathie associée.

Remarque : Dans le cas d'un eczéma ou de lésions cutanées, le patient peut être amené à consulter un dermatologue pour effectuer un examen cutané complet.

II.4.3. Les explorations fonctionnelles respiratoires

Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) sont un ensemble de tests, qui permettent de caractériser un trouble ventilatoire et ainsi de diriger le diagnostic. Il s'agit parfois du seul moyen objectif de mettre en évidence un asthme. Ces tests sont réalisés par un pneumologue.

Elles ont également une place importante dans le suivi des pathologies respiratoires et notamment dans la surveillance de la fonction pulmonaire chez les patients allergiques.

Les EFR comprennent :

- L'étude des volumes et des débits respiratoires,
- L'étude des échanges gazeux au repos et à l'effort (O_2 , CO_2 , SaO_2),
- La polygraphie ventilatoire et la polysomnographie (études au cours du sommeil).

Dans ce travail, on s'intéressera uniquement à l'étude des volumes et des débits.

II.4.3.1. La spirométrie

La spirométrie permet d'explorer les volumes pulmonaires mobilisables, notamment le VEMS (volume expiratoire maximal au cours de la 1^{ère} seconde lors d'une expiration forcée), à partir de la capacité totale pulmonaire (CPT) et de la capacité vitale (CV).

Le VEMS est en fait un débit, car c'est un volume en fonction du temps !

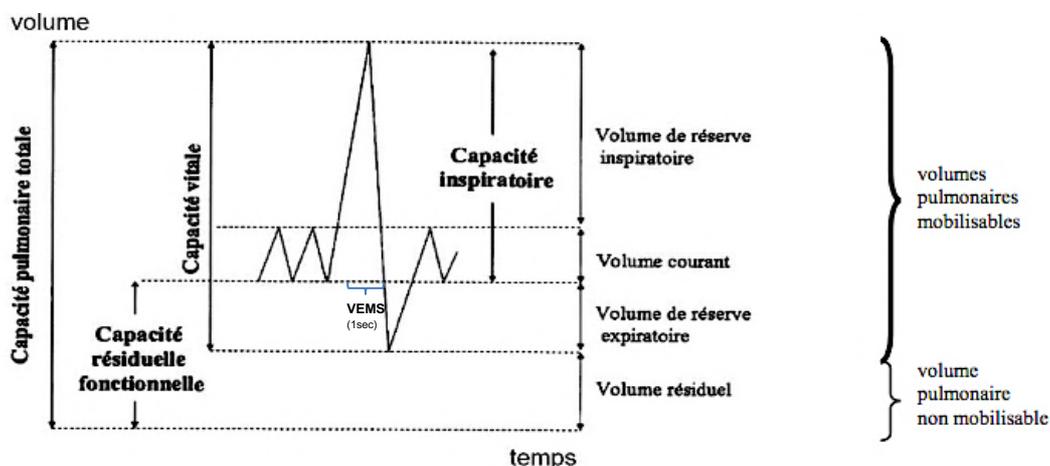


Figure 20 - Volumes et capacités pulmonaires

Source : <http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2015/07/EFR-pourECN2017.pdf>

Ces volumes sont exprimés en pourcentage de la valeur de référence (par rapport à des données issues d'études portant sur des centaines de sujets et calculée en fonction de l'âge et du sexe).

Ils sont considérés comme anormaux s'ils sont inférieurs à 80% ou supérieurs à 120% de la valeur de référence.

Il est également possible de mesurer grâce à des spiromètres électroniques les débits expiratoires et inspiratoires à différents niveaux de volumes pulmonaires. Ils peuvent ainsi calculer la dérivée du volume par unité de temps et permettent d'exprimer le débit en fonction du volume.

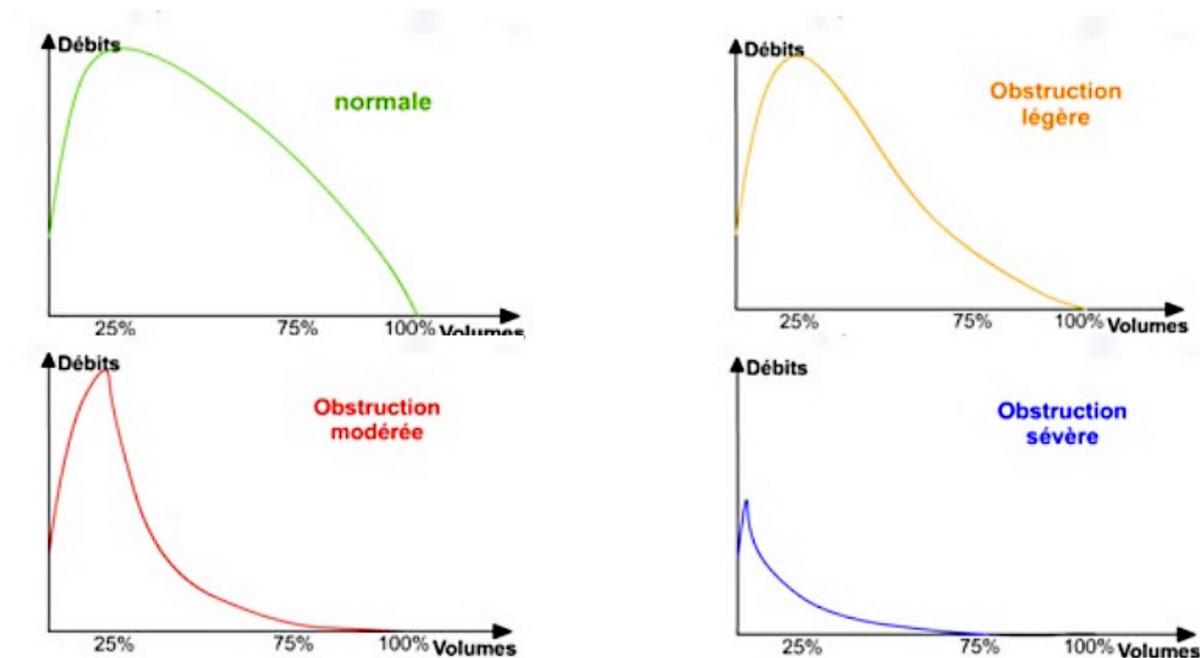


Figure 21 - Différents aspects de courbes débit-volume

Source : <https://slideplayer.fr/slide/1293979/>

Ces appareils fournissent une courbe débit-volume ou boucle débit-volume. C'est la réalisation de cette courbe qui permet de dépister un trouble ventilatoire obstructif (TVO) (Figure 21).

On peut également mesurer le DEP (débit expiratoire de pointe) et le DEM (débit expiratoire moyen à x% de la capacité vitale). Souvent, on calcule le DEM à 25%, 50% et 75% de la capacité vitale.

II.4.3.2. La pléthysmographie

La pléthysmographie mesure les volumes pulmonaires non mobilisables ou « statiques ».

On peut mesurer le volume résiduel (VR), qui correspond au volume d'air qu'il reste dans le thorax lorsque l'expiration est terminée.

On peut également mesurer la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF), qui correspond au volume d'air qu'il reste dans le thorax après une expiration passive.

Cette méthode permet de calculer la CPT, c'est-à-dire tout l'air que peut contenir le thorax en fin d'inspiration forcée, qui est la somme VR + CV (capacité vitale).

Cet examen se déroule dans une cabine, reliée à un système informatique (*Figure 22*).



Figure 22 - Matériel pour pléthysmographie

Source : <https://www.adhesia.com/produit/plethysmographie-avec-le-masterscreen-body/>

II.4.3.3. Les tests pharmacologiques

Les tests pharmacologiques permettent d'explorer le caractère variable d'un TVO. Il existe deux situations.

- Si un TVO existe : on administre un bronchodilatateur (β 2-agoniste ou anticholinergique). Ce test permet d'étudier la réversibilité ou l'absence de réversibilité du TVO (Figure 23).

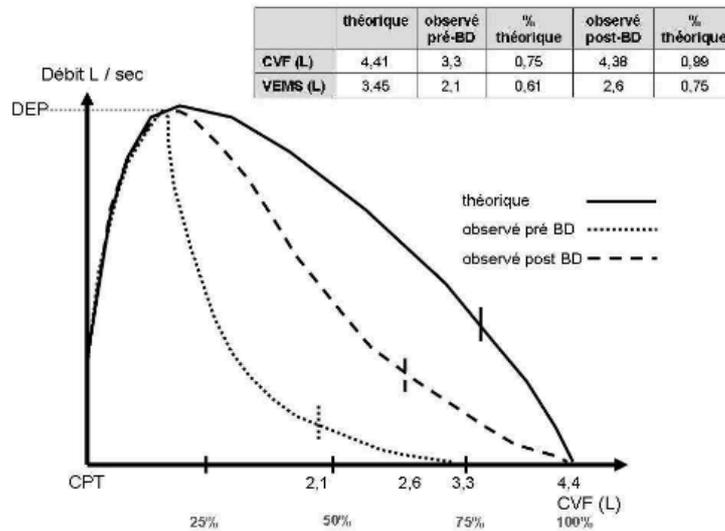


Figure 23 - Courbes débit-volume avant et après administration d'un bronchodilatateur

Source : http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2017/04/item_184_Asthme-2017_04-d.pdf

- S'il n'existe pas de TVO : on cherche à prouver une hyperréactivité bronchique. Pour cela, on administre de l'acétylcholine ou de la métacholine lors d'un test de provocation (l'acétylcholine est le neuromédiateur du système nerveux parasympathique impliqué dans la bronchoconstriction). On mesure alors l'apparition d'un TVO.

En résumé, la mesure des débits et des volumes a pour rôle de :

◇ Caractériser un trouble ventilatoire obstructif (TVO)

La valeur du rapport VEMS/ CVF permet de caractériser un TVO : si le rapport VEMS/ CVF est inférieur à 0,70, on est face à un TVO.

La capacité vitale forcée (CVF) correspond au volume de gaz d'une expiration forcée, faite après une inspiration forcée.

◇ Caractériser sa sévérité

La classification GOLD (*Global initiative for obstructive lung diseases*) définit quatre stades de sévérité en fonction du VEMS post-bronchodilatateur :

Grade 1 : VEMS > 0,80

Grade 2 : 0,50 < VEMS < 0,80

Grade 3 : 0,30 < VEMS < 0,49

Grade 4 : VEMS < 0,30

◇ **Évaluer la réversibilité du TVO**

L'évaluation de la réversibilité permet d'orienter le diagnostic en distinguant l'asthme de la BPCO, notamment. Elle favorise également le suivi des patients et la surveillance des effets thérapeutiques. (26)(30)(31)

Asthme → TVO réversible spontanément ou sous traitement bronchodilatateur avec normalisation + présence d'une hyperréactivité bronchique

BPCO → diminution des débits aériens non complètement réversible + amélioration possible sous traitement mais pas de normalisation

II.5. Le bilan de la cause : investigation allergologique

Le contexte étiologique étant plus ou moins dressé, le médecin allergologue doit maintenant étendre son diagnostic au bilan allergologique, qui est composé dans un premier temps de tests cutanés. Ils seront ensuite confirmés par des examens biologiques.

II.5.1. Les tests cutanés

Les tests cutanés sont l'étape clé du diagnostic. Ils sont simples à réaliser lors d'une consultation avec un allergologue et sont orientés en fonction de la symptomatologie du patient.

La recherche des sensibilisations envers les pneumallergènes permet de mieux maîtriser l'environnement du patient et ainsi d'orienter la thérapeutique et l'éducation.

En pratique, trois méthodes existent :

- les prick-tests,
- les intradermo-réactions (IDR),
- les patch-tests.

Ici, seront détaillés uniquement les prick-tests, tests cutanés aux pneumallergènes. Les IDR, spécifiques des allergies médicamenteuses, et les patch-tests, réalisés pour le diagnostic des dermatites de contact, ne seront pas étudiés.

Objectif des tests cutanés

Les prick-tests constituent la méthode de référence pour étudier la sensibilisation IgE-dépendante vis-à-vis des pneumallergènes. Ils servent à mettre en évidence la présence d'IgE spécifiques au niveau des mastocytes cutanés.

Technique des tests cutanés

La première étape consiste à déposer sur l'avant-bras du patient une goutte d'un témoin positif (histamine 10 mg/ml ou phosphate de codéine 9%) et d'un témoin négatif (sérum glyciné). Les témoins sont introduits dans l'épiderme par une petite effraction de la couche cornée grâce au système piqueur.

Ensuite, une goutte de chaque solution contenant les allergènes à tester (appelée extrait ou solution d'allergènes) est déposée sur la peau. Pour chaque dépôt, l'extrait est introduit dans l'épiderme selon le procédé ci-dessus, ce qui permet de faire pénétrer une quantité reproductible de solution d'allergènes dans l'épiderme. La pression et l'angle d'abord de la peau doivent être identiques pour chaque extrait testé.

Un nouveau système piqueur doit être utilisé à chaque nouvelle goutte d'allergène.

Les gouttes doivent être suffisamment espacées pour ne pas fausser les résultats des tests.

Au fur et à mesure, le médecin identifie chaque goutte par un symbole ou par un numéro au stylo sur la peau du patient (*Figure 24*). (32)



Figure 24 - Prick-test : dépôt des extraits

Source : <https://www.allergy-clinic.co.uk/our-clinics/allergy-testing/>

Chaque laboratoire développe son propre système piqueur et ses propres extraits allergéniques (*Figure 25*). Les extraits allergéniques utilisés pour les tests sont principalement des extraits commerciaux standardisés dont le contenu en allergène est connu.

	Aiguille Kendall® 23 G	Stallerpointe®	Allerbiopointe®	Lancette DHS®
Composition	Acier	Polymétacrylate	Acier	Acier
Angle d'abord de la peau	45 °	90 °	90 °	45 °
Laboratoire	Kendall Company	Stallergènes s.a.®	Allerbio®	Stallergènes-DHS®

Figure 25 - Comparaison des différents systèmes de prick tests utilisés en France

Source : <https://www.em-consulte.com/showarticlefile/146579/index.pdf>

Choix des pneumallergènes

Certains pneumallergènes sont testés de façon systématique : acariens, chats, chiens, pollens de graminées, armoise, bouleau ou cyprès en fonction des régions. Ils représentent la majorité des sensibilisations cliniquement significatives.

Les autres allergènes testés sont adaptés en fonction de l'âge du patient, de l'histoire clinique et de l'environnement, informations recueillies précédemment lors de l'interrogatoire et de l'examen clinique.

Lecture des tests cutanés

La positivité d'un test cutané est appréciée par rapport au témoin positif et au témoin négatif.

- Dans un cas dit « normal », le témoin positif entraîne une réaction quasiment immédiate avec apparition d'un érythème, d'une papule œdémateuse et d'un prurit, tandis que le témoin négatif n'entraîne aucune réaction. Le test au témoin positif permet de quantifier la réponse aux allergènes.
- La négativité du témoin positif doit faire rechercher la cause de l'anergie cutanée, c'est-à-dire une incapacité de la peau à répondre aux stimulants habituels du mastocyte.
- La positivité du témoin négatif doit faire rechercher un dermatographisme, auquel cas les tests seront ininterprétables.

La positivité des tests peut être lue environ 15 minutes après l'introduction de l'allergène dans la peau. Elle se traduit par une réaction immédiate que l'on appelle la triade de Lewis et qui est l'association d'un érythème, d'une papule œdémateuse et d'un prurit.

On mesure la taille de la papule : on réalise une moyenne du plus grand diamètre de la papule et du diamètre perpendiculaire à cette première mesure. On la compare ensuite à la taille de la papule apparue avec le témoin positif.

Un test est considéré comme « positif » si la taille de la papule de l'allergène testé représente plus de la moitié de la papule du témoin positif ou si le diamètre de la papule est supérieur ou égal à 3 mm par rapport au témoin négatif (qui est normalement toujours négatif).



Figure 26 - Prick-test : lecture des tests

Source : <https://www.allergy-clinic.co.uk/our-clinics/allergy-testing/>

Toutefois, des erreurs peuvent être commises :

- Des tests trop rapprochés (moins de 2 cm) peuvent entraîner la superposition des positivités des tests.
- L'induction d'un saignement peut entraîner des faux positifs.
- Un épiderme insuffisamment égratigné peut entraîner des faux négatifs.
- De mauvais extraits commerciaux peuvent fausser les tests.
- Des facteurs peuvent modifier la réactivité cutanée, notamment des agents médicamenteux (antihistaminiques, corticoïdes appliqués par voie locale).

En pratique

Le pharmacien doit rappeler au patient, s'il l'en informe, la conduite à tenir pour la réalisation de tests cutanés :

- ◇ Interrompre tout traitement antihistaminique (antihistaminiques H1 ou kétotifène ZADITEN®) 5 jours minimum avant la date fixée des tests cutanés.
- ◇ Interrompre l'application de corticoïdes locaux, principalement au niveau des avant-bras, zone de tests, 7 jours minimum avant la date fixée des tests cutanés, si cela est possible. Sinon, le signaler au spécialiste.

Répétition des tests cutanés

Il est possible de répéter les tests cutanés à partir du moment où la symptomatologie du patient évolue : dans le cas d'un déménagement ou de l'acquisition d'un animal de compagnie par exemple.

Chez les enfants, qui acquièrent de nouvelles sensibilisations avec l'âge, il est possible de répéter raisonnablement les tests tous les deux ans, jusqu'à l'âge de 6 ans en général.

Interprétation des tests cutanés

Un test cutané positif met en évidence une sensibilisation à l'allergène testé. Il permet la détection d'IgE spécifiques vis-à-vis de cet allergène. En fonction des données de l'interrogatoire et de l'histoire clinique, on retient que cet allergène a un rôle dans la survenue des symptômes du patient.

L'histoire clinique seule amène au diagnostic d'allergie dans 82 à 85% pour des allergènes saisonniers et dans 77% pour des allergènes perannuels. L'ajout des prick-tests permet d'augmenter la valeur prédictive de 97 à 99%.

Ces tests donnent un résultat immédiat et ne coûtent pas cher. Ils sont plus sensibles, mais moins spécifiques que le dosage des IgE spécifiques, qui sera réalisé par la suite afin de compléter le diagnostic. (16)(32)(33)

***Remarque :** Si la réalisation de prick-tests est impossible en première intention, un test multi-allergénique est recommandé (plusieurs allergènes sont testés simultanément, mélangés dans le même réactif ou fixés sur le même support). L'enquête allergologique sera alors poursuivie en cas de positivité.*

II.5.2. Les examens biologiques

Comme pour les tests cutanés, la prescription d'examens biologiques ne peut être concevable et interprétable qu'en fonction de l'interrogatoire et de l'examen clinique.

Dosage des IgE sériques totales

Les concentrations sériques en IgE circulantes sont infimes (de l'ordre de 0,4 mg/L). Les dosages sériques doivent donc faire appel à des techniques sensibles et reproductibles.

La concentration des IgE totales dans le sérum est un reflet indirect de la réponse à IgE et n'est pas corrélée au caractère allergique de cette réponse. Aucune relation significative n'a pu être démontrée entre la concentration sérique en IgE totales et la notion d'atopie, définie par l'existence d'un ou plusieurs tests cutanés positifs pour les pneumallergènes les plus courants.

Il n'existe pas de seuil permettant de détecter une réponse de type allergique de manière sensible et spécifique. Les IgE sont un mauvais test de dépistage d'allergie chez l'asthmatique.

La concentration sérique en IgE totales peut être associée à différentes caractéristiques de la maladie asthmatique indépendamment de son caractère allergique. Plusieurs études montrent qu'une élévation des IgE totales peut être associée à une hyperréactivité bronchique, une augmentation de la fréquence des symptômes ou un déclin de la fonction respiratoire, et ce, indépendamment de la sensibilisation vis-à-vis des allergènes.

La concentration des IgE totales est influencée par d'autres facteurs indépendants de la maladie asthmatique :

- Le tabagisme actif chez l'asthmatique ou le non asthmatique augmenterait la concentration des IgE.
- Le tabagisme passif pourrait également jouer sur cette concentration, mais cela reste controversé.
- L'utilisation de contraceptifs oraux augmenterait la concentration en IgE.
- Différentes affections néoplasiques, virales ou dysimmunitaires entraîneraient une modification de la concentration en IgE.

Dans l'asthme, il n'existe pas d'argument permettant de recommander en première intention le dosage des IgE totales sériques pour le diagnostic d'une allergie. (32)

En revanche, deux situations peuvent conduire à réaliser ce dosage dans le cadre d'un asthme allergique :

- Un dosage des IgE totales doit être réalisé avant la mise en place d'un traitement par anti-IgE (omalizumab XOLAIR®) car la posologie est calculée en fonction de la masse corporelle et de la concentration sérique en IgE totales.
- En cas de suspicion d'une aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA), le dosage des IgE totales permet son diagnostic. (32)

Dosage des IgE sériques spécifiques

Le dosage des IgE spécifiques effectué avec les extraits allergéniques classiques permet de doser la réactivité entre les IgE du patient et les différentes protéines allergéniques de l'extrait. Il est réalisé grâce à des méthodes immuno-enzymatiques, nécessitant des méthodes validées.

Ils peuvent aussi faire appel à des techniques utilisant un allergène pur, ce qui permet de mieux identifier les allergènes croissants, qui sont responsables de la détection simultanée d'IgE spécifiques vis-à-vis de plusieurs extraits allergéniques classiques. La réalisation des tests avec un allergène pur est rendue possible en raison du nombre croissant d'allergènes recombinants disponibles. Ces tests sont ainsi plus précis.

Cette technique permet de détecter des IgE spécifiques vis-à-vis d'allergènes de la même famille et de mettre en évidence des allergies croisées entre pneumallergènes et allergènes alimentaires. (32)

La HAS émet des recommandations quant aux indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques :

- En première intention, il n'y a pas de consensus pour la prescription d'IgE spécifiques unitaires lorsqu'un interrogatoire minutieux a révélé une relation de cause à effet évidente entre l'exposition à un aéro-allergène et les manifestations cliniques.
- Par contre, le dosage est indiqué en cas de discordance entre les manifestations cliniques et les résultats des tests cutanés.
- Il est indiqué d'emblée en cas d'impossibilité de réaliser des tests cutanés ou lorsqu'ils sont ininterprétables.
- Les experts recommandent le dosage en complément des tests cutanés lorsqu'est envisagée une immunothérapie.

Les dosages des IgE spécifiques sont moins sensibles que les tests cutanés, mais parfois il s'agit du seul recours diagnostique lorsque les extraits allergéniques ne sont pas disponibles pour les tests cutanés.

Au final, il n'existe pas de relation étroite entre les résultats chiffrés et l'expression clinique. Il n'y a pas de résultat « normal ». La présence d'IgE sériques spécifiques d'un

allergène ne signifie pas que les symptômes décrits soient en relation avec l'allergène concerné. (32)

Dosage des éosinophiles sanguins

Différents travaux montrent l'absence d'association entre le nombre d'éosinophiles circulants et le caractère allergique de l'asthme.

En effet, le nombre d'éosinophiles circulants peut être élevé dans l'asthme mais il ne semble pas associé à son caractère allergique. Il est plutôt corrélé à la notion d'asthme et ses symptômes. Les éosinophiles seraient associés au niveau d'hyperréactivité bronchique et à certains paramètres de sévérité de la maladie.

Toutefois, il peut exister une hyperéosinophilie bronchique positive élevée dans l'asthme allergique.

La recherche d'une hyperéosinophilie sanguine n'est donc pas justifiée en première intention chez le patient asthmatique. Cette donnée biologique est un indicateur de la sévérité de l'asthme, mais elle ne représente pas un facteur discriminant d'allergie. (32)

Dans certains cas, l'éosinophilie sanguine constitue un critère diagnostique. À titre d'exemple, une élévation importante des éosinophiles circulants peut être associée à différentes situations rencontrées chez l'asthmatique : (32)

- L'aspergillose bronchopulmonaire allergique (éosinophiles > 1 000/mm³)
- La vascularite de Churg et Strauss (éosinophiles > 1 500/mm³ pouvant dépasser 5 000/mm³)
- La maladie de Carrington (éosinophiles > 5 000/mm³)

Dans l'ensemble, les examens biologiques ne sont pas recommandés en première intention. Ces dosages sont, en revanche, importants dans les quelques situations particulières citées plus haut.

Toutes les étapes du diagnostic sont liées. Les résultats biologiques ou les prick tests pris isolément, indépendamment les uns des autres, ne donneront aucune interprétation significative. C'est le regroupement des informations recueillies lors de l'interrogatoire, de l'examen clinique, des résultats des prick tests et des examens biologiques qui permet de poser un diagnostic précis et d'orienter au mieux la prise en charge thérapeutique. (32)

II.6. Stratégies thérapeutiques

Les stratégies de traitement de l'asthme allergique associent la prise en charge de l'asthme au long cours et de ses exacerbations, qui sont des situations d'urgence.

L'allergie est un des facteurs déclenchant de cette réaction inflammatoire. Le meilleur traitement repose sur la suppression de tous les allergènes en cause ; malheureusement, l'éviction totale est souvent trop compliquée. La mise en place d'un traitement antiallergique en complément permet une meilleure réponse et s'intègre donc aisément dans la stratégie thérapeutique de l'asthme.

II.6.1. L'éviction allergénique et le traitement des facteurs favorisants

L'éviction du ou des allergène(s) mis en cause dans le développement de l'asthme est bien évidemment la première étape à mettre en place. Malheureusement, elle n'est pas toujours possible. Par exemple, l'inhalation des pollens en période printanière est difficilement évitable. Dans ce cas, il sera conseillé de rester à l'intérieur.

Pour l'atmosphère intérieure, il est néanmoins possible de faire appel à un conseiller en environnement intérieur, qui vient visiter le domicile du patient et donne des conseils adaptés pour diminuer au maximum la charge allergénique au domicile.

Le maintien d'une exposition aux sources allergéniques mises en cause est souvent un obstacle rédhibitoire à la bonne prise en charge du patient. (16)

Les facteurs favorisants devront également être pris en charge (*Figure 27*). Dans le cas contraire, l'asthme est difficilement contrôlable.

Les allergies, et notamment la rhinite allergique, doivent être fortement réduites voire éliminées afin de diminuer le risque d'asthme. Outre la thérapeutique, il faut prendre en compte l'environnement domestique et professionnel du patient et comprendre la relation qui lie cet environnement à la survenue des symptômes. Cette démarche vient s'ajouter à l'éviction allergénique.

Le sevrage tabagique est indispensable pour les patients et pour leur entourage. L'éviction des irritants bronchiques domestiques et professionnels doit être également envisagée.

Certains médicaments, comme les β -bloquants, sous toutes leurs formes y compris les collyres, peuvent aggraver un asthme. Leur prescription ne doit être envisagée qu'après l'avis d'un pneumologue.

L'obésité, le stress, l'anxiété, les comorbidités cardiovasculaires et les syndromes obstructifs d'apnée du sommeil sont également des facteurs favorisants de l'asthme, ils doivent être pris en charge.

Enfin, la prévention des infections respiratoires est vivement recommandée chez les patients souffrant d'insuffisance respiratoire chronique et d'asthme sévère. Pour cela, il sera

effectué une vaccination antigrippale systématique, ainsi qu'une vaccination anti-pneumococcique. (26)

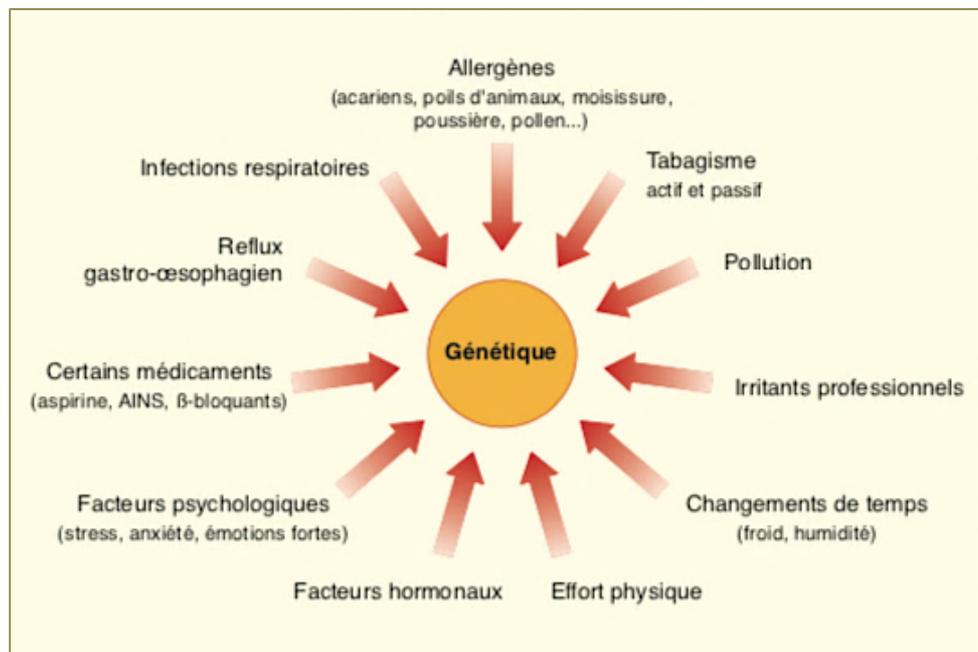


Figure 27 - Facteurs de risque potentiels d'aggravation de l'asthme

Source : M. Molimard, M. Malka, *Rôle du pharmacien dans la prise en charge du patient asthmatique, fiche technique Cespharm, mai 2009 (55)*

L'éviction allergénique et le traitement des facteurs favorisants permettent de diminuer la symptomatologie et les exacerbations de l'asthme, mais n'assurent pas une prise en charge totale. Les traitements symptomatiques sont nécessaires.

II.6.2. Le traitement symptomatique

Les traitements de l'asthme ont deux objectifs principaux :

- Le contrôle optimal des symptômes,
- La réduction :
 - du risque d'exacerbations,
 - de la dégradation de la fonction respiratoire,
 - des effets secondaires du traitement.

L'asthme étant une maladie inflammatoire, sa prise en charge pharmacologique repose sur l'administration d'un traitement anti-inflammatoire stéroïdien inhalé, et ne peut pas être

traité par un bronchodilatateur seul. En revanche, le bronchodilatateur à courte durée d'action est le traitement privilégié de la crise d'asthme et des exacerbations. (26)

II.6.2.1. Le traitement de la crise

Le dispositif de traitement « d'urgence » à utiliser au moment de la crise doit être connu de tous les asthmatiques. Le plus souvent, il s'agit d'un bronchodilatateur β 2-mimétique inhalé de courte durée d'action (BDCA).

Le plan d'action

Un plan d'action est remis au patient asthmatique afin de faciliter la prise en charge des exacerbations en fonction des différents symptômes. Ce document écrit permet de guider le patient afin qu'il puisse avoir la réaction appropriée selon le type d'exacerbation qu'il subit. Celui-ci s'inscrit dans une démarche d'éducation thérapeutique et a pour but l'autogestion de la crise par le patient ou sa famille.

Il permet aussi d'aider le patient et son entourage à prendre conscience de l'importance du traitement de fond.

Il doit comporter au minimum les éléments de reconnaissance de la crise et de leur sévérité, et la conduite à tenir face à une exacerbation d'asthme : traitement médicamenteux, appel au médecin, recours aux services d'urgence. (26)(34)

La prise en charge des exacerbations est fonction de l'âge du patient et fonction de la gravité.

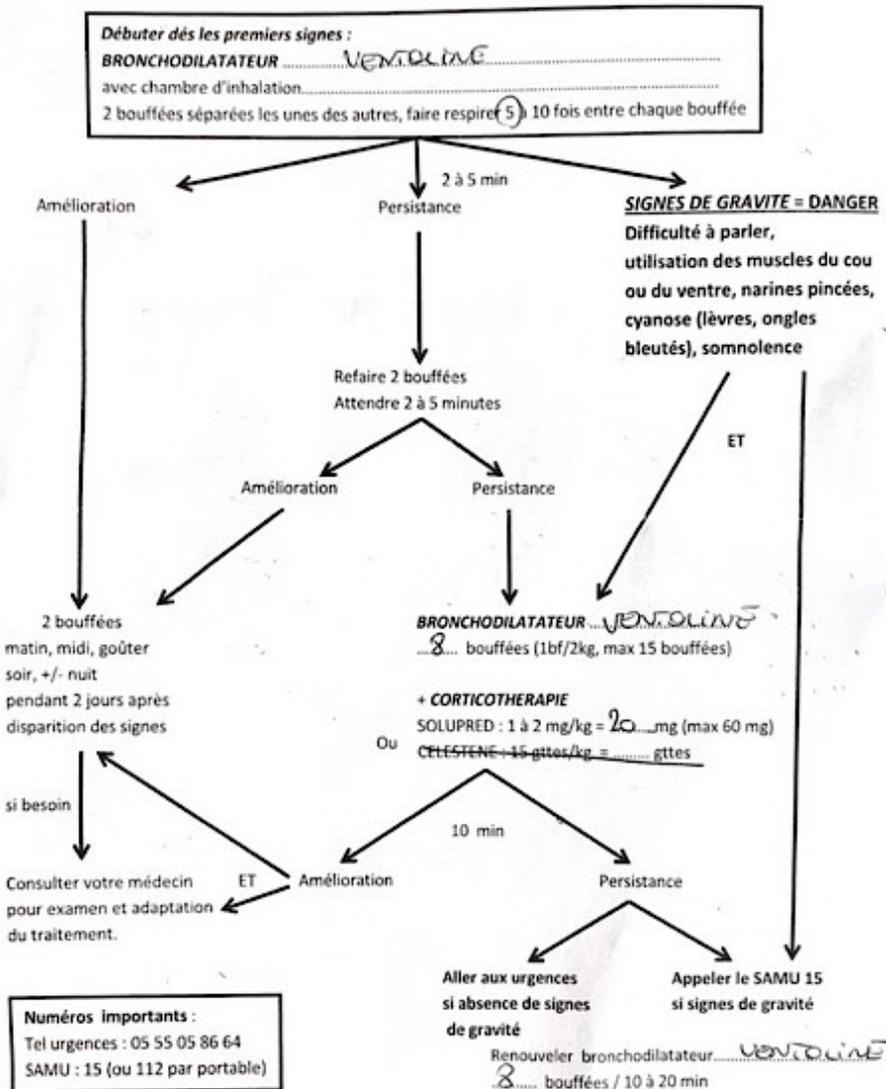
Voici un exemple de plan d'action délivré par le CHU de Limoges à une jeune patiente que j'ai pu suivre durant mon stage (*Figure 28*) :

PLAN D'ACTION DE LA CRISE D'ASTHME

Poids : 17,5

Prénom :
Date : 11/03/18

Signes d'alerte : toux sèche, répétitive/essoufflement /sifflements/~~peak-flow abaissé/~~



CHU Limoges
 CHU Limoges Hôpital de la mère et de l'enfant 2014

Figure 28 - Plan d'action de la crise d'asthme

Source : document délivré à un patient par le CHU Limoges, mars 2018

Les médicaments

Les bronchodilatateurs β_2 -stimulants inhalés de courte durée d'action sont le traitement de choix des symptômes aigus de l'asthme. Ils sont administrés à la demande, en fonction des symptômes (*Tableau 5*).

Les deux molécules utilisées sont le salbutamol et la terbutaline, des agonistes sélectifs des récepteurs β_2 -adrénergiques. Après leur administration, ces molécules exercent une action stimulante sur les récepteurs β_2 du muscle lisse bronchique, assurant ainsi une bronchodilatation rapide.

Leur délai d'action est de l'ordre de quelques minutes et leurs effets persistent pendant 4 à 6 heures.

Le salbutamol et la terbutaline par voie respiratoire existent sous forme de poudres pour inhalation ou de suspensions pour inhalation.

Quelque soit l'âge, la dose de 1 à 2 bouffées, dès les premiers symptômes, est généralement suffisante pour traiter la gêne respiratoire due à la crise d'asthme.

L'inhalation peut être renouvelée quelques minutes plus tard si les symptômes persistent, et renouvelée dans la journée si les symptômes réapparaissent, dans la limite de la dose quotidienne maximale de 8 bouffées par 24h. (35)

Le GRAPP (Groupe de recherche sur les avancées en pneumopédiatrie) recommande des posologies nettement supérieures à l'AMM du salbutamol pouvant aller jusqu'à 15 bouffées par 24h chez l'enfant nécessitant une telle dose. (34)

Tableau 5 : Traitements de la crise d'asthme

Bronchodilatateur d'action rapide et de courte durée :	
<i>Agoniste des récepteurs β_2-adrénergiques → action bronchodilatatrice sur les muscles lisses bronchiques</i>	
Salbutamol	<i>Suspensions pour inhalation</i> VENTOLINE® (aérosol doseur) 100 $\mu\text{g}/\text{dose}$ AIROMIR Autohaler® 100 $\mu\text{g}/\text{dose}$
	<i>Poudres pour inhalation</i> VENTILASTIN Novolizer® 100 $\mu\text{g}/\text{dose}$
Terbutaline	<i>Poudres pour inhalation</i> BRICANYL Turbuhaler® 500 $\mu\text{g}/\text{dose}$

Ces molécules existent également sous forme de solutions pour inhalation par nébuliseur par voie respiratoire ou sous forme injectable. Ces voies sont plutôt utilisées pour le traitement de l'asthme aigu grave (*Tableau 6*).

Tableau 6 : Traitements de l'asthme aigu grave

Bronchodilatateur d'action rapide et de courte durée :	
<i>Agoniste des récepteurs β2-adrénergiques → action bronchodilatatrice sur les muscles lisses bronchiques</i>	
Salbutamol	<i>Solutions pour inhalation par nébuliseur</i> VENTOLINE® 5mg/2,5ml ou 2,5mg/2,5ml ou 1,25mg/2,5ml en récip. unidose et génériques
	<i>Ampoules injectables</i> VENTOLINE® 0,5mg/1ml
Terbutaline	<i>Solutions pour inhalation par nébuliseur</i> BRICANYL® 5mg/2ml en récip. unidose et génériques
	<i>Ampoules injectables</i> BRICANYL® 0,5mg/1ml

Les mises en garde et les précautions d'emploi

Le salbutamol, qui possède une activité sympathomimétique, peut être à l'origine d'effets cardiovasculaires, d'une augmentation de la glycémie ou d'une hypokaliémie.

En effet, il existe deux types de récepteurs β : les β 1 prédominants au niveau cardiaque et les β 2 prédominants au niveau vasculaire et bronchique – également présents au niveau cardiaque mais non prédominants. Leurs effets sont listés dans le tableau ci-dessous (*Tableau 7*).

Tableau 7 : Effets β_1 et β_2 adrénergiques

Effets β_1	Effets β_2
Stimulant cardiaque : inotrope, chronotrope, dromotrope et bathmotrope positif	Stimulant cardiaque (faible)
Accélération de la relaxation cardiaque	Augmentation de la libération de noradrénaline
Augmentation de la lipolyse	Relaxation des fibres lisses : vaisseaux, bronches, utérus, intestin
Augmentation de la sécrétion de rénine	Augmentation de la glycolyse et de la néoglucogénèse hépatique
	Augmentation de la glycolyse musculaire
	Diminution de la kaliémie par stimulation d'une pompe Na^+/K^+
	Tremblement des extrémités

Source : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.10.1.3.2.html>

La relaxation des fibres lisses est le principal effet recherché par les bronchodilatateurs β_2 -stimulants, mais il déclenche l'augmentation des mécanismes de glycolyse et de néoglucogénèse générant une augmentation de la glycémie, et la stimulation d'une pompe Na^+/K^+ entraînant une hypokaliémie.

Des céphalées, des tremblements, une tachycardie sont les effets indésirables les plus fréquemment cités, traduisant le passage systémique du traitement.

A contrario, les β -bloquants doivent être utilisés avec prudence chez les sujets asthmatiques. Ils sont surtout prescrits pour leurs effets cardio-vasculaires, grâce à leur action sélective sur les récepteurs β_1 (β -bloquants cardio-sélectifs). En revanche, aucun n'est suffisamment spécifique pour épargner une stimulation des récepteurs β_2 .

Les β -bloquants non sélectifs, comme le propranolol ou le sotalol, ont une action antagoniste à la fois sur les récepteurs β_1 et β_2 , entraînant le blocage des récepteurs β_2 -adrénergiques du muscle lisse bronchique et donc une augmentation de la résistance bronchique chez les asthmatiques.

Les β -bloquants comme le timolol utilisés par voie locale pour réduire la pression intra-oculaire en cas de glaucome ont également une action sur les récepteurs β_2 .

Par conséquent, on évite d'utiliser cette classe médicamenteuse chez les asthmatiques, qui a pour risque de déséquilibrer le contrôle de la maladie asthmatique. (36)

Comme pour tous les traitements inhalés, le risque de bronchospasme paradoxal existe. Il se traduit par une augmentation de la dyspnée et des sifflements bronchiques et devra être traité par un autre bronchodilatateur d'action rapide par voie inhalée.

Une toux peut également apparaître.

Si le patient constate une augmentation de la consommation des bronchodilatateurs β 2-agonistes ou qu'il n'est pas suffisamment soulagé par ce traitement lors d'une crise, il devra immédiatement consulter son médecin. Cela peut être le signe de l'aggravation de la maladie asthmatique, voire même de la décompensation de la fonction respiratoire, qui peut évoluer vers l'état de mal asthmatique. La conduite thérapeutique sera alors réévaluée par le médecin. (35)

Remarque : chez les sportifs, ces principes actifs peuvent induire la positivité des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

L'utilisation des systèmes d'inhalation

La prescription médicale ne suffit pas pour ce type de traitement. La technique de prise des dispositifs d'inhalation doit être expliquée par le professionnel de santé dans un premier temps, puis montrée au patient. La démonstration et l'essai par le patient sont souhaitables, et ce, idéalement, lors de chaque consultation par le médecin et de chaque délivrance par le pharmacien. (26)

Chez l'enfant, pour une meilleure efficacité des suspensions pour inhalation en aérosol doseur, on utilise souvent une chambre d'inhalation.

Les techniques de prise des différents systèmes d'inhalation existants seront détaillées dans la partie suivante (*cf. section III.3.3*).

Une crise d'asthme non ou mal prise en charge dès les premiers symptômes peut conduire à l'apparition d'un asthme aigu grave, nécessitant alors une prise en charge urgente par les services compétents (SAMU) et une hospitalisation.

II.6.2.2. Le traitement de fond

Dès le diagnostic de l'asthme posé, le traitement de fond quotidien doit être instauré. Il existe plusieurs paliers thérapeutiques, permettant d'adapter le traitement de fond en fonction du niveau de contrôle de l'asthme (*Tableau 8*). (26)

Tableau 8 : Paliers thérapeutiques du traitement de fond de l'asthme

	Palier 1	Palier 2	Palier 3	Palier 4	Palier 5
Traitement	Aucun	Corticoïdes inhalés (faible dose)	Corticoïdes inhalés (faible dose) + BD longue durée d'action	Corticoïdes inhalés (dose modérée à forte) + BD longue durée d'action	Adresser à un centre d'asthme sévère pour traitement complémentaire : anti-IgE, anti-IL5
Autres options	Corticoïdes inhalés (faible dose)	Anti-LT	Corticoïdes inhalés (dose modérée à forte) <u>ou</u> Corticoïdes inhalés (faible dose) + anti-LT	Anti-cholinergique (tiotropium) <u>ou</u> Corticoïdes inhalés (forte dose) + anti-LT	Corticoïdes par voie orale (faible dose)
Traitement d'urgence	À la demande : BD à courte durée d'action	À la demande : BD à courte durée d'action	À la demande : BD à courte durée d'action	À la demande : BD à courte durée d'action	À la demande : BD à courte durée d'action

BD = bronchodilatateur ; Anti-LT = anti-leucotriènes

a. Les bronchodilatateurs

- **Les bronchodilatateurs β 2-mimétiques à longue durée d'action**

Les bronchodilatateurs β 2-mimétiques à longue durée d'action sont utilisés dans le traitement continu de l'asthme. Ils sont toujours associés à un traitement anti-inflammatoire continu (souvent une corticothérapie par voie inhalée). Ils ne constituent en aucun cas le traitement de la crise d'asthme (*Tableau 9*).

Les molécules utilisées sont des agonistes sélectifs des récepteurs β 2-adrénergiques. Après leur administration, elles exercent une action stimulante sur les récepteurs β 2 du muscle lisse bronchique, assurant ainsi une bronchodilatation rapide et durable.

Leur délai d'action est de l'ordre de quelques minutes et leurs effets persistent pendant environ 12 heures.

Par voie inhalée, le formotérol et le salmétérol existent sous forme de poudres, de suspensions et de solutions pour inhalation. Pour la voie orale, le bambutérol et la terbutaline sont disponibles sous forme de comprimés.

Tous ces médicaments doivent être administrés deux fois par jour, matin et soir (sauf pour le bambutérol, qui doit être pris une seule fois par jour). Ils sont réservés aux enfants de plus de 6 ans et aux adultes.

Les doses doivent être adaptées aux besoins de chaque patient. Afin d'atteindre l'objectif thérapeutique fixé, la dose utilisée devra toujours être la dose la plus faible : c'est la dose minimale efficace. (37)

Tableau 9 : Traitements bronchodilatateurs β 2-mimétiques à longue durée d'action

Bronchodilatateur β2-mimétique d'action rapide et prolongée (12h) :	
<i>Agoniste des récepteurs β2-adrénergiques → action bronchodilatatrice sur les muscles lisses bronchiques</i>	
Formotérol	<i>Poudres pour inhalation</i> ASMELOR Novolizer® 12 μ g/dose FORADIL® 12 μ g en gélule et génériques
	<i>Solutions pour inhalation</i> FORMOAIR® 12 μ g/dose
Salmétérol	<i>Poudres pour inhalation</i> SEREVENT Diskus® 50 μ g/dose
	<i>Suspension pour inhalation</i> SEREVENT® 25 μ g
Bambutérol	<i>Comprimés</i> OXEOL® 10mg
Terbutaline	<i>Comprimés</i> BRICANYL LP® 5mg

Les techniques de prise des différents systèmes d'inhalation existants seront détaillées dans la partie suivante (*cf. section III.3.3*).

L'attention doit être portée sur le mode d'administration du FORADIL® : les gélules doivent être insérées dans le dispositif d'inhalation et ne doivent en aucun cas être administrées par voie orale !

Les mises en garde et les précautions d'emploi

Par leur activité sympathomimétique, les effets indésirables sont identiques aux bronchodilatateurs β 2-mimétiques de courte durée d'action : effets cardiovasculaires, hyperglycémie et hypokaliémie.

Remarque : chez les sportifs, ces principes actifs peuvent induire la positivité des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

- **Les bronchodilatateurs anticholinergiques**

Les bronchodilatateurs anticholinergiques sont indiqués principalement dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), mais une molécule, le bromure de tiotropium, a obtenu une indication dans le traitement de l'asthme sévère. Il est utilisé chez des patients ayant présenté une ou plusieurs exacerbations d'asthme sévère au cours de l'année précédente (*Tableau 10*). (38)

Le tiotropium est un antagoniste spécifique de longue durée d'action des récepteurs muscariniques. Au niveau des voies aériennes, le tiotropium se fixe de façon compétitive et réversible sur les récepteurs M3 des muscles lisses bronchiques et inhibe les effets cholinergiques de l'acétylcholine, notamment la bronchoconstriction, entraînant ainsi une relaxation des muscles lisses bronchiques.

L'administration par voie inhalée permet de cibler sélectivement les récepteurs au niveau des bronches et ainsi de limiter les effets anticholinergiques systémiques.

L'effet qui se produit est dose-dépendant et persiste pendant plus de 24 heures.

La posologie est de 2 bouffées une fois par jour, à heure fixe dans la journée. SPIRIVA Respimat® est réservé aux enfants de plus de 6 ans et aux adultes.

Tableau 10 : Traitements bronchodilatateurs anticholinergiques

Bronchodilatateur anticholinergiques :	
<i>Antagoniste des récepteurs muscariniques → fixation compétitive et réversible sur les récepteurs M3 → inhibition des effets cholinergiques → relaxation des muscles lisses bronchiques</i>	
Tiotropium (Asthme)	<i>Solutions pour inhalation</i> SPIRIVA Respimat® 2,5µg/dose
(BPCO)	<i>Poudres pour inhalation</i> SPIRIVA® 18µg en gélule
Ipratropium (Asthme aigu grave)	<i>Solutions pour inhalation par nébuliseur</i> ATROVENT® 0,25mg/1ml ou 0,25mg/2ml ou 0,50mg/1ml ou 0,50mg/2ml et génériques
Glycopyrronium (BPCO)	<i>Poudres pour inhalation</i> SEEBRI Breezhaler® 44µg en gélule
Uméclidinium (BPCO)	<i>Poudres pour inhalation</i> INCRUSE Ellipta® 55µg en récip. unidose

Les techniques de prise des différents systèmes d'inhalation existants seront détaillées dans la partie suivante (cf. section III.3.3).

Les mises en garde et précautions d'emploi

SPIRIVA Respimat® ne doit pas être utilisé en monothérapie dans le traitement de l'asthme. Il doit toujours être associé à un traitement anti-inflammatoire par corticostéroïdes inhalés.

Par son activité anticholinergique, le tiotropium doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de glaucome à angle fermé ou d'hypertrophie de la prostate. Cet anticholinergique peut également provoquer une sécheresse buccale, favorisant à long terme l'apparition de caries. (38)

- **L'association des bronchodilatateurs β2-mimétiques à longue durée d'action et des bronchodilatateurs anticholinergiques**

Ces associations de molécules sont intéressantes pour le traitement de la BPCO. Seule l'association fénotérol/ipratropium possède une indication dans le traitement de l'asthme, sous le nom de spécialité BRONCHODUAL® (Tableau 11).

Par leur action sur les voies de la régulation neurovégétative du tonus bronchique et leur action spasmolytique, les deux principes actifs sont complémentaires et permettent d'obtenir, localement, la relaxation du muscle lisse bronchique grâce à une faible quantité de bronchodilatateur. Cet effet est obtenu en quelques minutes. L'action bronchodilatatrice dure environ 5 à 6 heures.

Ce traitement semble plus adapté à la prise en charge des exacerbations de l'asthme. Comme beaucoup de ces spécialités associant un bronchodilatateur β -adrénergique et un bronchodilatateur anticholinergique, il est principalement indiqué dans le traitement symptomatique continu de la BPCO, lorsqu'un bronchodilatateur seul ne suffit pas. (39)

La posologie est de 1 à 2 bouffées à la demande, à renouveler quelques minutes plus tard si les symptômes persistent. La dose quotidienne ne devra pas dépasser 8 bouffées par jour.

Si le soulagement habituel n'est pas obtenu après l'inhalation du traitement, le patient doit consulter immédiatement. Le risque est la décompensation de la maladie et l'évolution probable vers un état de mal asthmatique. Le traitement devra être réévalué et adapté à l'état du patient.

Tableau 11 : Traitements associant bronchodilatateurs β 2-mimétiques à longue durée d'action et bronchodilatateurs anticholinergiques

Association bronchodilatateur β2-mimétique à longue durée d'action et bronchodilatateur anticholinergique :	
Olodatérol + Tiotropium (BPCO)	<i>Solutions pour inhalation</i> SPIOLTO Respimat® 2,5 μ g/2,5 μ g/dose
Fénotérol + Ipratropium (Asthme)	<i>Solutions pour inhalation</i> BRONCHODUAL® 50 μ g/20 μ g/dose
Indacatérol + Glycopyrronium (BPCO)	<i>Poudres pour inhalation</i> ULTIBRO Breezhaler® 85 μ g/43 μ g en gélule
Vilantérol + Uméclidinium (BPCO)	<i>Poudres pour inhalation</i> ANORO Ellipta® 55 μ g/22 μ g en récip. unidose LAVENTAIR Ellipta® 55 μ g/22 μ g en récip. unidose

Les mises en garde et précautions d'emploi

Les effets indésirables sont ceux des β -2 mimétiques – soit les effets cardiovasculaires, l'augmentation de la glycémie et l'hypokaliémie – et ceux des anticholinergiques – soit la sécheresse buccale, la constipation, le risque d'aggravation d'un glaucome à angle fermé et d'une hypertrophie de la prostate.

Remarque : chez les sportifs, ces principes actifs peuvent induire la positivité des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

b. Les corticoïdes

Les corticoïdes sont indispensables dans la prise en charge de l'asthme. Ils sont utilisés par voie inhalée au long cours dans le but de diminuer l'inflammation bronchique. Ils ne constituent en aucun cas le traitement de la crise d'asthme.

On peut également y avoir recours en cas d'exacerbations.

- **Les corticoïdes inhalés**

Les corticoïdes par voie inhalée sont indiqués dans le traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant (*Tableau 12*). Ces traitements de fond de l'asthme doivent être pris quotidiennement et régulièrement, aux doses prescrites.

La béclométasone, le budésonide, la fluticasone, la mométasone et le cyclésonide exercent leurs effets anti-inflammatoires en se liant aux récepteurs intracellulaires des glucocorticoïdes. Ils agissent ainsi par inhibition de la libération des médiateurs de l'inflammation (IL-1, IL-5, IL-6, TNF- α , etc.).

L'action anti-inflammatoire a principalement un effet local au niveau de la muqueuse bronchique.

Les posologies des corticoïdes inhalés sont strictement individuelles, à adapter en fonction de la sévérité de l'asthme et à réajuster en fonction des résultats individuels. L'effet local des corticoïdes est obtenu après plusieurs jours d'utilisation du traitement continu.

La posologie est dépendante de chaque spécialité. Généralement, ils sont utilisés à raison de 2 prises par jour.

Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace permettant le contrôle de l'asthme. Cela permet de limiter la survenue des effets indésirables. (40)

Tableau 12 : Traitements corticoïdes inhalés

Corticoïdes inhalés :	
<i>Fixation sur les récepteurs aux glucocorticoïdes → inhibition des médiateurs inflammatoires → action glucocorticoïde anti-inflammatoire sur la muqueuse bronchique</i>	
Béclométasone	<i>Poudres pour inhalation</i> MIFLASONE® 100µg, 200 µg ou 400µg en gélule BEMEDREX Easyhaler® 200µg/dose
	<i>Solutions pour inhalation</i> QVAR Spray® 100µg/dose QVAR Autohaler® 100µg/dose BECOTIDE® 250µg BECLOSPRAY® 50µg/dose ou 250µg/dose BECLOJET® 250µg/dose
	<i>Solutions pour inhalation par nébuliseur</i> BECLOSPIN® 400µg/1ml ou 800µg/2ml en récip.unidose et génériques
Budésouide	<i>Poudres pour inhalation</i> MIFLONIL® 200µg ou 400µg en gélule NOVOPULMON Novolizer® 200µg/dose ou 400µg/dose PULMICORT Turbuhaler® 100µg/dose, 200µg/dose ou 400µg/dose
	<i>Solutions pour inhalation par nébuliseur</i> PULMICORT® 0,5mg/2ml ou 1mg/2ml en récip. unidose et génériques
Fluticasone	<i>Poudres pour inhalation</i> FLIXOTIDE Diskus® 100µg/dose, 250µg/dose ou 500µg/dose
	<i>Suspensions pour inhalation</i> FLIXOTIDE® 50µg/dose, 125µg/dose ou 250µg/dose
Mométasone	<i>Poudres pour inhalation</i> ASMANEX Twisthaler® 200µg/dose ou 400µg/dose
Ciclésouide	<i>Suspensions pour inhalation</i> ALVESCO® 80µg/dose ou 160µg/dose

Les corticoïdes inhalés existent sous une multitude de formes galéniques. Il semblerait que les formes sprays soient de moins en moins utilisées. Les systèmes Autohaler®, Easyhaler®, Twisthaler® et Novolizer® rendent l'administration des molécules plus simple grâce à la suppression de l'étape de coordination main/poumon, ce qui permet une meilleure efficacité des traitements.

Les techniques de prise des différents systèmes d'inhalation existants seront détaillées dans la partie suivante (*cf. section III.3.3*).

Les mises en garde et précautions d'emploi

L'apparition d'une candidose oropharyngée peut être observée après une corticothérapie inhalée. Elle nécessite un arrêt temporaire du traitement inhalé et l'utilisation d'un traitement antifongique par voie locale. Afin de limiter cet effet indésirable fréquent, on conseille aux patients de bien se rincer la bouche après chaque inhalation et de réaliser l'inhalation de préférence avant les repas.

Une dysphonie peut également apparaître. Elle est réversible à l'arrêt du traitement, après réduction des doses ou après mise au repos de la voix.

Des doses élevées ou prolongées de corticoïdes inhalés utilisés au long cours peuvent causer plusieurs effets systémiques : syndrome de Cushing, insuffisance surrénalienne, retard de croissance chez les enfants, diminution de la densité osseuse, ou plus rarement des troubles psychologiques. Les effets systémiques sont moins fréquents avec les corticoïdes inhalés qu'avec une corticothérapie par voie orale.

L'augmentation de la glycémie n'est pas très fréquente mais cet effet doit être pris en compte chez les patients diabétiques.

Une corticothérapie par voie systémique ou locale peut causer des troubles visuels. Tout symptôme visuel anormal devra faire rechercher une cataracte, un glaucome ou une chorioretinopathie séreuse centrale.

Comme pour tous les traitements inhalés, le risque de bronchospasme paradoxal existe. Il se traduit par une augmentation de la dyspnée et des sifflements bronchiques et devra être traité par un autre bronchodilatateur d'action rapide par voie inhalée.

Une toux peut également apparaître.

L'amélioration de l'état clinique du patient ne doit en aucun cas conduire à une modification du traitement de fond et notamment à l'arrêt de la corticothérapie inhalée, sans avis médical. (40)

Remarque : chez les sportifs, ces principes actifs peuvent induire la positivité des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

- **Les corticoïdes par voie orale**

Les corticoïdes par voie orale ont de multiples indications. En ce qui concerne les fonctions respiratoires, ils sont indiqués dans l'asthme persistant en cas d'échec du traitement par voie inhalée ou dans les exacerbations d'asthme. Ils peuvent également être utilisés dans la BPCO, la sarcoïdose ou les fibroses pulmonaires (*Tableau 13*).

Malgré des doses maximales de corticoïdes inhalés, si le contrôle des exacerbations est insuffisant, ceux-ci seront associés à un traitement corticoïde par voie générale sur une courte durée.

Ces molécules sont utilisées pour leur action anti-inflammatoire systémique. Elles peuvent, à fortes doses, diminuer la réponse immunitaire.

Les corticoïdes oraux existent sous forme de comprimés et de gouttes buvables (uniquement pour la bétaméthasone).

Les glucocorticoïdes physiologiques sont des hormones naturelles essentielles. Le pic de sécrétion du cortisol a lieu le matin vers 8 heures environ.

Afin de respecter au mieux la sécrétion physiologique, on conseille aux patients de prendre les corticoïdes oraux le matin, voire le midi si besoin.

Les traitements par corticoïdes sont souvent utilisés en phase aiguë, donc en traitement d'attaque, sur de courtes périodes. La posologie chez l'adulte correspond à 0,35 à 1,2 mg/kg/jour (équivalent prednisone). Chez l'enfant, la posologie est de 0,5 à 2 mg/kg/jour (équivalent prednisone).

Pour des traitements plus longs, la phase d'entretien succède au traitement d'attaque. La posologie est réduite progressivement. Chez l'adulte, on arrive à des posologies de 5 à 15 mg/jour. Chez l'enfant, la posologie est de 0,25 à 0,50 mg/kg/jour ou 0,20 à 0,50 ml/kg/jour.

Dans tous les cas, la posologie est variable en fonction du diagnostic, de la sévérité de l'affection, du pronostic, de la réponse du patient et de la tolérance du traitement.

Tout traitement par corticoïde oral doit subir une décroissance lente de sa posologie. L'arrêt du traitement doit être progressif, auquel cas un arrêt brutal pourrait entraîner une insuffisance surrénale aiguë. (40)

Tableau 13 : Traitements corticoïdes par voie orale

Corticoïdes par voie orale :	
<i>Action anti-inflammatoire systémique</i>	
Bétaméthasone	<i>Comprimés</i> CELESTENE® 2mg en cp. séc. et génériques BETNESOL® 0,5mg en cp. efferv.
	<i>Solutions buvables</i> CELESTENE® 0,05% en gouttes et génériques
Prednisolone	<i>Comprimés</i> SOLUPRED® 5mg et 20mg en cp. orodisp. et efferv. et génériques
Prednisone	<i>Comprimés</i> CORTANCYL® 1mg, 5mg et 20mg en cp. séc. et génériques
Dexaméthasone	<i>Comprimés</i> DECTANCYL® 0,5mg en cp.
Méthylprednisone	<i>Comprimés</i> MEDROL® 4mg et 16mg en cp.

Les mises en garde et précautions d'emploi

Toute corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses ou même masquer l'évolution d'une infection préexistante.

Un traitement par corticoïdes oraux sur une longue période entraîne une diminution de l'immunité. En conséquence, l'administration de vaccins vivants atténués est contre-indiquée chez les patients recevant plus de 10 mg/jour d'équivalent prednisone pendant au moins 15 jours, et dans les 3 mois suivant l'arrêt de la corticothérapie.

On conseille aux patients dont le traitement est supérieur à 15 jours de suivre un régime alimentaire :

- Pauvre en sucres d'absorption rapide (car les corticoïdes possèdent un effet hyperglycémiant)
- Pauvre en sel (car les corticoïdes ont un effet de rétention hydrosodée)
- Avec un apport suffisant en calcium et en vitamine D

Ces traitements peuvent être la cause d'un risque élevé de déséquilibre d'un diabète ou d'une maladie cardio-vasculaire préexistante ou déclencher ces maladies chez les sujets sains.

En effet, les glucocorticoïdes favorisent la fabrication de glucose au niveau du foie et diminuent la sensibilité des cellules à l'insuline. Ainsi, le glucose s'accumule dans le sang, entraînant ainsi une élévation de la glycémie. L'effet est variable d'un patient à un autre, en fonction de la dose, de la voie d'administration et de la durée de prise du corticoïde.

La prise de poids est un effet indésirable marquant pour les patients. Elle reste modérée, de l'ordre de quelques kilogrammes, mais variable en fonction de la durée du traitement. Elle est surtout liée à une rétention d'eau et de sel.

Afin de limiter au maximum ces effets indésirables, on pourra proposer au patient un contrôle régulier de la tension artérielle et de la glycémie à la pharmacie, au rythme d'une fois par semaine ou une fois tous les 15 jours.

Le risque de complications osseuses n'est pas négligeable lors d'un traitement par corticoïde à long terme. Il se traduit d'abord par une ostéoporose, qui à un stade plus avancé augmente le risque de fracture.

Il existe également un risque de retard de croissance chez les enfants traités par corticothérapie. Si la maladie inflammatoire est bien contrôlée avec le traitement d'attaque, on peut essayer d'espacer les prises de corticoïdes un jour sur deux pour diminuer ce risque : un jour rien, un jour double dose.

L'association des corticoïdes avec l'acide acétylsalicylique ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) doit être étroitement surveillée. (40)

Remarque : chez les sportifs, ces principes actifs peuvent induire la positivité des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

- **L'association des corticoïdes inhalés et des bronchodilatateurs β 2-mimétiques à longue durée d'action**

Les associations d'un corticoïde et d'un bronchodilatateur β 2-agoniste de longue durée d'action sont prescrites dans le traitement continu de l'asthme (*Tableau 14*). Elles sont justifiées dans les situations suivantes :

- Chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur β 2-agoniste de courte durée d'action par voie inhalée à la demande,
- Chez des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par β 2-agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

Ces spécialités permettent ainsi de simplifier et réduire le nombre de prises de médicaments. Ces dispositifs permettraient ainsi d'améliorer l'observance.

Les posologies sont strictement individuelles, à adapter en fonction de la sévérité de l'asthme et à réajuster en fonction des résultats. La posologie est également dépendante de chaque spécialité. Généralement, ils sont utilisés à raison de 2 prises par jour.

Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace permettant le contrôle de l'asthme. Cela permet de limiter la survenue des effets indésirables. (41)

Tableau 14 : Traitements associant corticoïdes inhalés et bronchodilatateurs β 2-mimétiques à longue durée d'action

Association corticoïdes inhalés et bronchodilatateurs β2-mimétiques à longue durée d'action :	
<i>Action glucocorticoïde anti-inflammatoire sur la muqueuse bronchique</i> <i>+ action bronchodilatatrice sur les muscles lisses bronchiques</i>	
Béclométasone + formotérol	<i>Poudres pour inhalation</i> FORMODUAL Nexthaler® 100 μ g/6 μ g/dose ou 200 μ g/6 μ g/dose INNOVAIR Nexthaler® 100 μ g/6 μ g/dose ou 200 μ g/6 μ g/dose
	<i>Solutions pour inhalation</i> FORMODUAL® 100 μ g/6 μ g/dose ou 200 μ g/6 μ g/dose INNOVAIR® 100 μ g/6 μ g/dose ou 200 μ g/6 μ g/dose
Budésonide + formotérol	<i>Poudres pour inhalation</i> DUORESP Spiromax® 160 μ g/4,5 μ g/dose ou 320 μ g/9 μ g/dose GIBITER Easyhaler® 160 μ g/4,5 μ g/dose ou 320 μ g/9 μ g/dose SYMBICORT Turbuhaler® 100 μ g/6 μ g/dose, 200 μ g/6 μ g/dose ou 400 μ g/12 μ g/dose
	<i>Suspensions pour inhalation</i> SYMBICORT Rapihaler® 200 μ g/6 μ g/dose
Fluticasone + formotérol	<i>Suspensions pour inhalation</i> FLUTIFORM® 50 μ g/5 μ g/dose ou 125 μ g/5 μ g/dose
Fluticasone + salmétérol	<i>Poudres pour inhalation</i> SERETIDE Diskus® 100 μ g/50 μ g/dose, 250 μ g/50 μ g/dose ou 500 μ g/50 μ g/dose
	<i>Suspensions pour inhalation</i> SERETIDE® 50 μ g/25 μ g/dose, 125 μ g/25 μ g/dose ou 250 μ g/25 μ g/dose
Fluticasone + vilantérol	<i>Poudres pour inhalation</i> RELVAR Ellipta® 92 μ g/22 μ g ou 184 μ g/22 μ g REVINTY Ellipta® 92 μ g/22 μ g ou 184 μ g/22 μ g

Les mises en garde et précautions d'emploi

Les effets indésirables sont ceux des corticoïdes inhalés – candidose oropharyngée, dysphonie, effets systémiques des corticoïdes – et ceux des β 2-mimétiques inhalés de longue durée d'action – effets cardiovasculaires, hyperglycémie, hypokaliémie.

L'amélioration de l'état clinique du patient ne doit en aucun cas conduire à une modification du traitement de fond et notamment à l'arrêt de la corticothérapie inhalée, sans avis médical. (41)

Remarque : chez les sportifs, ces principes actifs peuvent induire la positivité des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

c. Les anti-leucotriènes : le montélukast (SINGULAIR®)

La spécialité SINGULAIR® est indiquée comme « traitement additif chez les patients présentant un asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par corticothérapie inhalée et chez qui les β 2-mimétiques à action immédiate et de courte durée administrés « à la demande » n'apportent pas un contrôle clinique suffisant de l'asthme ».

Il peut aussi soulager de manière symptomatique la rhinite allergique saisonnière chez ces patients.

Le montélukast est appelé un anti-leucotriène. Il agit par antagonisme sélectif des récepteurs aux leucotriènes, afin d'empêcher la fixation des cystéinyl-leucotriènes.

Les cystéinyl-leucotriènes (CysLT), médiateurs inflammatoires pro-asthmatiques, sont produits par les mastocytes et les éosinophiles. Ils se situent principalement au niveau des voies aériennes respiratoires et de la muqueuse nasale et interviennent dans la physiopathologie de l'asthme et de la rhinite allergique.

Ces médiateurs se lient au niveau des récepteurs aux leucotriènes, en l'absence de traitement. (42)

La posologie recommandée est de 1 comprimé ou 1 sachet de granulés, le soir. La forme et le dosage varient en fonction de l'âge du patient :

- Chez l'enfant de 6 mois à 5 ans : des granulés dosés à 4 mg sont disponibles.
- Chez l'enfant de 2 à 5 ans : des comprimés à croquer dosés à 4 mg sont disponibles.
- Chez l'enfant de 6 à 14 ans : des comprimés à croquer dosés à 5 mg sont disponibles.
- Chez l'enfant de plus de 15 ans et l'adulte : des comprimés dosés à 10 mg sont disponibles.

Les mises en garde et précautions d'emploi

Ce traitement n'est pas destiné à traiter une crise d'asthme. Le patient doit toujours avoir à disposition le traitement d'urgence en cas de crise.

Les équipes médicales doivent rester vigilantes quant à l'apparition d'une hyperéosinophilie, de signes de vascularite, d'une aggravation des symptômes respiratoires, de complications cardiaques et de neuropathies chez les patients traités par le montélukast.

Il n'existe pas d'effets indésirables particuliers ; les plus rapportés sont les troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée), les céphalées, un rash cutané, une pyrexie ou une augmentation des transaminases sériques. Plus récemment, des cas d'énurésie chez l'enfant (peu fréquent) ont été rapportés. (42)

d. La théophylline et ses dérivés

Les médicaments à base de théophylline restants sur le marché sont indiqués dans le traitement symptomatique continu de l'asthme persistant, chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans. Ils sont également utilisés dans les autres bronchopneumopathies chroniques obstructives (*Tableau 15*).

La théophylline n'est jamais utilisée en première intention dans le traitement de l'asthme.

La théophylline, base xanthique, exerce une action bronchodilatatrice par relaxation des muscles lisses bronchiques. *In vitro*, il semblerait que l'on retrouve une inhibition de la dégranulation des mastocytes.

La posologie doit être adaptée à la susceptibilité individuelle, en fonction de l'effet thérapeutique et des effets indésirables, c'est-à-dire qu'on débute le traitement par une posologie initiale modérée, puis on adapte progressivement la dose jusqu'à obtenir l'effet thérapeutique recherché sans aucun effet indésirable.

L'effet thérapeutique est mesuré grâce à la concentration plasmatique de théophylline, appelée théophyllinémie (efficace entre 8 et 20 µg/ml). Ce taux atteint son état d'équilibre après 3 jours de traitement consécutif. La dose peut ensuite être augmentée ou diminuée par paliers de 2 mg/kg/jour.

La posologie initiale préconisée chez l'enfant est de 10 à 12 mg/kg/jour. Les posologies habituellement efficaces peuvent aller jusqu'à 16 mg/kg/jour.

Chez l'adulte, les posologies initiales préconisées vont de 5 à 8 mg/kg/jour, avec des posologies efficaces comprises entre 7 et 12 mg/kg/jour sans dépasser 800 mg/jour.

La posologie quotidienne est répartie en 2 prises. (43)(44)

Tableau 15 : Traitements à base de théophylline

Théophylline :	
<i>Bronchodilatation par relaxation des muscles lisses bronchiques</i>	
Théophylline	<i>Gélules</i>
	DILATRANE LP® 50mg, 100mg, 200mg et 300mg
	TEDRALAN LP® 200mg
	THEOSTAT® 100mg et 200mg
	THEOSTAT LP® 300mg
<i>Solutions buvables</i>	
	DILATRANE® 1% sirop

Les mises en garde et précautions d'emploi

Il est nécessaire d'adapter les doses en fonction de l'effet thérapeutique, des taux sanguins et des effets indésirables car il existe de grandes variations interindividuelles du métabolisme de la théophylline.

Les effets indésirables sont principalement des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleurs épigastriques), des céphalées, une insomnie ou une tachycardie. Ces effets sont les premiers signes d'une intoxication par la théophylline. L'apparition de convulsions peut confirmer l'intoxication.

Les crises convulsives peuvent être le premier signe d'un surdosage chez l'enfant et peuvent conduire à des accidents neurologiques avec des séquelles parfois irréversibles ; c'est pourquoi la théophylline doit être utilisée avec prudence chez les enfants.

La théophylline peut également majorer le risque de reflux gastro-oesophagien. (43)(44)

En raison du risque de complications neurologiques, il semblerait que la théophylline soit de moins en moins prescrite par les médecins.

e. Les traitements de l'allergie

Les traitements de l'allergie sont présents en complément des traitements antiasthmatiques dans le traitement de l'asthme allergique pour contrôler au mieux ses facteurs déclenchants.

Les antihistaminiques ont en commun la propriété de s'opposer aux effets de l'histamine par antagonisme compétitif.

- **Les antihistaminiques H1 anticholinergiques**

Ces molécules sont indiquées dans le traitement symptomatique des manifestations allergiques que sont la rhinite, la conjonctivite et l'urticaire (*Tableau 16*).

Ces antihistaminiques présentent un effet sédatif d'origine histaminergique et adrénolytique centrale, un effet anticholinergique à l'origine d'effets indésirables périphériques et même un effet adrénolytique périphérique dont le risque majeur est l'hypotension orthostatique.

Leur action s'exerce, pour s'opposer aux effets de l'histamine, par antagonisme compétitif, notamment sur la peau, les vaisseaux, les muqueuses conjonctivales, nasales, bronchiques et intestinales.

L'hydroxyzine, molécule antihistaminique indiquée dans le traitement de l'urticaire, est plutôt utilisée dans les manifestations mineures de l'anxiété. Pourtant, il s'agit bien d'un antihistaminique antagoniste des récepteurs H1 centraux et périphériques, et présentant des propriétés anticholinergiques. Son utilisation actuelle est souvent détournée de son indication initiale.

Les posologies sont variables en fonction des molécules. En raison de leur effet sédatif commun, on conseille de les prendre plutôt le soir. La posologie de la méquitazine est de 1 comprimé par jour. En revanche, l'hydroxyzine ou le dexchlorphéniramine peuvent être prescrits à raison de 4 comprimés par jour, que l'on répartira en plusieurs prises.

Tableau 16 : Traitements antihistaminiques H1 anticholinergiques

Antihistaminiques H1 anticholinergiques :	
<i>Antagonisme compétitif plus ou moins réversible au niveau des récepteurs histaminergiques H1</i>	
Bromphéniramine	DIMEGAN® 12mg gél
Cyproheptadine	PERIACTINE® 4mg cp (Non remboursé)
Dexchlorphéniramine	POLARAMINE® 2mg cp (Non remboursé)
Hydroxyzine	ATARAX® 25mg cp et génériques ATARAX® sirop
Méquitazine	PRIMALAN® 5mg et 10mg cp PRIMALAN® sirop
Prométhiazine	PHENERGAN® 25mg cp (Non remboursé)

Les mises en garde et précautions d'emploi

La sédation est le principal effet indésirable de cette classe médicamenteuse. On conseille au patient de prendre ces traitements de préférence le soir. Ces traitements devront être utilisés avec la plus grande prudence chez les personnes âgées plus sensibles.

Ce risque est facilement identifiable grâce aux pictogrammes de couleurs orange ou rouge sur le conditionnement secondaire.

Il existe également un risque d'abaissement du seuil épileptogène et un risque d'allongement de l'espace QT. Les patients traités pour l'épilepsie ou souffrant de problèmes cardiaques ne devront pas avoir recours à ces médicaments.

En raison des potentiels effets anticholinergiques et du risque d'aggravation de ces symptômes, ils doivent être utilisés avec prudence chez les patients souffrant de glaucome, de rétention urinaire avec une éventuelle hypertrophie prostatique, de constipation ou d'une diminution de la motilité gastro-intestinale ou de troubles cognitifs.

La prudence est également requise chez les sujets présentant une sensibilité à l'hypotension orthostatique, aux vertiges ou à la sédation.

La prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool est déconseillée. (45)

- **Les antihistaminiques H1 non anticholinergiques**

Les antihistaminiques H1 non anticholinergiques sont les plus prescrits parmi les traitements de l'allergie (*Tableau 17*). Ils possèdent une meilleure tolérance que les précédents ; leurs effets indésirables sont moindres.

L'indication est le traitement de la rhinite, de la conjonctivite allergique et de l'urticaire.

Ces antihistaminiques sont des puissants antagonistes sélectifs des récepteurs périphériques H1, d'action prolongée, entraînant une inhibition de la libération de cytokines pro-inflammatoires. Ils ne sont pas sédatifs.

Ils doivent être administrés en une prise unique quotidienne, au moment ou en dehors des repas. On préférera une administration le soir pour contrer la libération d'histamine, qui atteint son pic entre 2h et 3h du matin.

Seule la bilastine (BILASKA® ou INORIAL®) possède des indications précises : elle doit être prise 1 heure avant ou 2 heures après la prise de nourriture ou de jus de fruits, en

raison d'une diminution de la biodisponibilité orale de 30% en cas d'administration concomitante avec de la nourriture.

Tableau 17 : Traitements antihistaminiques H1 non anticholinergiques

Antihistaminiques H1 non anticholinergiques :	
<i>Antagonisme compétitif et sélectif au niveau des récepteurs histaminergiques H1 périphériques</i>	
Bilastine	BILASKA® 20mg cp INORIAL® 20 mg cp
Cétirizine	Cétirizine génériques 10mg cp Cétirizine génériques 10mg/ml sol. buv. en gouttes VIRLIX® 10mg cp ZYRTEC® 10mg/ml sol. buv. en gouttes
Desloratadine	AERIUS® 5mg cp et génériques AERIUS® 0,5mg/ml sol. buv.
Ebastine	KESTIN® 10mg cp et génériques KESTINLYO® 10mg cp orodispers. et génériques
Féxofénadine	TELFAST® 120mg et 180mg cp et génériques
Lévocétirizine	XYZALL® 5mg cp et génériques
Loratadine	CLARITYNE® 10mg cp et génériques
Mizolastine	MIZOLLEN® 10mg cp LM
Rupatadine	WYSTAMM® 10mg cp et génériques

Les mises en garde et précautions d'emploi

Il existe très peu d'effets indésirables pour les antihistaminiques H1 non anticholinergiques.

Avec la lévocétirizine, on note un risque d'augmentation de rétention urinaire chez les patients souffrant de cette affection et une altération de la vigilance en cas de prise concomitante d'alcool, ce qui est également le cas pour la cétirizine.

La prudence est requise en cas d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance hépatique chez les patients traités par antihistaminiques. La posologie devra être réadaptée.

- **Le kétotifène (ZADITEN®)**

La spécialité ZADITEN® est indiquée exclusivement dans le traitement symptomatique de la rhinoconjonctivite allergique.

Le kétotifène agit en inhibant la bronchoconstriction et l'accumulation d'éosinophiles dans les voies aériennes. De cette manière, il inhibe de manière prolongée les réactions histaminiques.

Cette spécialité existe sous forme de comprimés LP (libération prolongée), de gélule et de solution buvable.

La posologie du ZADITEN LP® 2 mg est d'un comprimé par jour, le soir au moment du repas. Les gélules de 1 mg doivent être prises matin et soir. Pour l'enfant, la posologie de la solution buvable est de 1 mesurette de solution (5 ml), soit 1 mg de kétotifène, matin et soir.

L'utilisation du ZADITEN® n'est pas recommandée chez le nourrisson et l'enfant en dessous de 4 ans. (46)

Les mises en garde et précautions d'emploi

Ce médicament est contre-indiqué avec les antidiabétiques oraux, notamment les biguanides (metformine). Leur administration simultanée entraîne un risque de thrombopénie.

Une somnolence peut apparaître en début de traitement et disparaître spontanément. Parfois, l'effet sédatif peut persister et entraîner des troubles de l'attention. Une diminution de la dose devra être envisagée.

La consommation d'alcool ou la prise de médicament contenant de l'alcool est déconseillée avec ce médicament, car cela pourrait majorer l'effet sédatif du kétotifène.

Le kétotifène est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie ou de convulsions, en raison du risque de convulsions notamment chez l'enfant (de très rares cas ont été rapportés). (46)

Remarque : la présence d'alcool dans la solution buvable (100 mg d'éthanol pour 5 ml de solution) n'est pas négligeable. L'attention doit être portée sur les enfants et les femmes enceintes nécessitant la prise de ce traitement.

En pratique

La prise de poids est recensée dans la monographie parmi les effets indésirables à une fréquence indéterminée.

Cet effet ne semble pas être très fréquent, mais nous avons eu un cas à l'officine. Une jeune fille de 9 ans s'est vu prescrire du ZADITEN® par le pneumologue dans la prise en charge de son asthme allergique. Au bout de 2 mois de traitement, sa mère nous informe d'une prise de poids de 2 kgs, ne faisant suite à aucun changement dans l'alimentation ou dans la pratique d'une activité sportive.

Nous l'orientons vers le médecin traitant, qui a ensuite pris le relais dans la prise en charge. Il a modifié le traitement en changeant le ZADITEN® par un antihistaminique H1, la lévocétirizine.

Le traitement semble maintenant approprié : l'effet thérapeutique recherché est satisfaisant, sans qu'il n'y ait aucun effet indésirable.

f. Les biothérapies ciblées dans l'asthme sévère

- **Les anti-IgE : l'omalizumab (XOLAIR®)**

La spécialité XOLAIR® est indiquée « en traitement additionnel, pour améliorer l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un β 2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent une réduction de la fonction pulmonaire (VEMS < 80% de la valeur théorique), des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme » chez les adultes et les enfants à partir de 6 ans. (47)

Le traitement par ce médicament ne doit être envisagé que chez les patients présentant un asthme dont la dépendance aux IgE a été établie selon des critères probants.

L'omalizumab est un anticorps monoclonal anti-IgE, qui se lie sélectivement aux chaînes IgE sériques et empêche la fixation des IgE aux récepteurs Fc ϵ RI sur les basophiles et les mastocytes, réduisant la quantité d'IgE circulantes qui peuvent déclencher les réactions allergiques.

Le traitement par l'omalizumab entraîne également un phénomène de rétrocontrôle à l'origine de la diminution des récepteurs Fc ϵ RI présents à la surface des basophiles.

L'omalizumab existe uniquement par voie injectable, en seringue préremplie de 75 mg et 150 mg.

Ce traitement doit être instauré par un médecin expérimenté. Avant le début du traitement, le taux initial d'IgE doit être mesuré afin de définir la dose de médicament à

administrer et à quelle fréquence. Si le taux d'IgE est inférieur à 76 UI/ml chez l'adulte et 200 UI/ml chez l'enfant, le médecin devra s'assurer que le patient a une réactivité significative à un allergène perannuel.

En fonction de ces mesures, une dose de 75 à 600 mg de XOLAIR® pourra être nécessaire lors de chaque administration (1 à 4 injections), et ce, toutes les 2 ou 4 semaines.

La diminution des taux d'IgE circulants est observée environ 1 heure après l'administration de la première dose.

L'efficacité du traitement pourra être évaluée au bout de 16 semaines de traitement.
(47)

Les mises en garde et précautions d'emploi

L'administration concomitante de XOLAIR® avec d'autres traitements antiasthmatiques et antiallergiques n'a pas entraîné de modification du profil de tolérance lors des études cliniques.

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de XOLAIR® en association avec une immunothérapie spécifique.

Après la première injection ou les suivantes, un risque d'anaphylaxie (réaction de type I) ou de maladie sérique (réaction de type III) peuvent survenir. Ces réactions peuvent même apparaître après une longue période de traitement.

L'hyperéosinophilie systémique et la vascularite peuvent se déclencher lors d'une diminution brutale du traitement par corticoïdes oraux. Ces événements sont relativement rares.

Dans les cas graves de troubles du système immunitaire, l'arrêt du traitement par l'omalizumab est requis.

Les IgE sont impliquées dans les réponses immunologiques à certaines infestations par helminthes. La plus grande prudence est donc recommandée chez les patients exposés au risque d'infestation par les helminthes, notamment en cas de séjour en zone endémique.
(47)

- **Les anti-IL5 : le mépolizumab (NUCALA®) et le reslizumab (CINQAERO®)**

La spécialité NUCALA® est un médicament récent, l'AMM date de 2015 et il a été mis à disposition en ville en 2018.

Ils sont indiqués en traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les adultes répondant à des critères particuliers :

- Un taux d'éosinophiles sanguins > 300/μL dans les douze derniers mois,
- Au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral dans les douze derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue,
- Ou un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des douze derniers mois.

Leur utilisation est possible chez les adolescents et les enfants de plus de 6 ans, mais non remboursable par la Sécurité sociale.

Le mépolizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-IL5.

L'IL-5 est la principale cytokine intervenant dans la croissance et la différenciation, le recrutement, l'activation et la durée de vie des éosinophiles. Le mépolizumab cible l'IL-5 avec une affinité et une spécificité élevée. Ils inhibent son activité biologique en bloquant la liaison de l'IL-5 à la chaîne α du complexe récepteur de l'IL-5 exprimé à la surface des éosinophiles. Ainsi, la voie de signalisation de l'IL-5 est inhibée, ce qui réduit la production et la durée de vie des éosinophiles.

NUCALA® est un médicament d'exception, nécessitant une prescription particulière par un spécialiste en pneumologie. Il s'agit d'une poudre pour solution injectable en voie sous-cutanée, dosée à 100 mg. De plus, c'est un médicament biologique qui nécessite une traçabilité irréprochable.

La dose recommandée de mépolizumab est de 100 mg une fois toutes les 4 semaines chez l'adulte. L'administration doit être réalisée exclusivement par injection sous-cutanée par un professionnel de santé.

Le traitement doit être réévalué par le médecin une fois par an et est destiné à être administré au long cours. (48)

Il existe un autre anti-IL5, le CINQAERO®, composé de reslizumab. Ce nouveau médicament est disponible sous forme de solution pour perfusion et est réservé à l'usage hospitalier. Il est indiqué en traitement additionnel de l'asthme éosinophilique sévère insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre médicament destiné au traitement continu de fond. Le mécanisme d'action est similaire au NUCALA®.

Les mises en garde et précautions d'emploi

Comme pour l'omalizumab, des réactions anaphylactiques peuvent survenir.

Dans le cas des parasitoses, si le traitement antiparasitaire échoue, le patient peut être amené à stopper le traitement par NUCALA® en raison de son activité sur les éosinophiles.

Ce médicament fait actuellement l'objet d'une surveillance renforcée afin de détecter de nouvelles informations relatives à la sécurité. Chaque professionnel de santé est donc tenu à l'obligation de déclaration de tout effet indésirable. (48)

La Haute Autorité de Santé (HAS) a donné son avis à propos du NUCALA® fin juin 2016 et du CINQAERO® en juillet 2017. Elle a évalué le Service Médical Rendu (SMR) comme important et estime que ces traitements apportent une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR niveau IV). (49)(50)

- **Le benralizumab (FASENRA®)**

Le FASENRA® est indiqué dans le traitement additionnel de l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des β -agonistes de longue durée d'action. Il ne doit pas être utilisé pour traiter les exacerbations aiguës de l'asthme.

Il est réservé à l'adulte et notamment à ceux répondant à des critères particuliers :

- Un taux d'éosinophiles sanguins $> 300/\mu\text{L}$ à l'instauration du traitement,
- Au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques de 3 jours ou plus ayant nécessité un traitement par corticoïde oral au cours des 12 mois précédents,
- Ou un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des douze derniers mois.

Le benralizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-éosinophiles (IgG1, kappa). Il se lie à la sous-unité α du récepteur humain de l'IL5 spécifiquement exprimé à la surface des éosinophiles et des basophiles. L'affinité élevée du benralizumab pour les récepteurs Fc γ RIII présents à la surface des cellules tueuses NK provoque l'apoptose des éosinophiles et des basophiles par cytotoxicité cellulaire accrue, réduisant l'inflammation éosinophilique.

FASENRA® est disponible sous forme de solution injectable. C'est un médicament d'exception nécessitant une prescription initiale hospitalière annuelle. La prescription et le renouvellement sont réservés aux spécialistes en pneumologie.

La dose de benralizumab recommandée est de 30 mg une fois toutes les 4 semaines pour les trois premières doses puis une fois toutes les 8 semaines. L'injection est faite en sous-cutanée dans la partie supérieure du bras, dans la cuisse ou l'abdomen. La décision de poursuivre le traitement doit être réévaluée au moins une fois par an. (51)

Les mises en garde et précautions d'emploi

Des réactions d'hypersensibilité peuvent apparaître, généralement dans les heures suivant l'injection, mais parfois plusieurs jours après. Le traitement doit être arrêté dans ce cas.

Des réactions au site d'injection peuvent également survenir.

Les patients présentant des infections helminthiques préexistantes doivent être traités avant l'instauration du traitement par benralizumab, les éosinophiles pouvant être impliqués dans la réponse immunitaire à certaines infections par les helminthes.

La Haute Autorité de Santé (HAS) a donné son avis à propos du FASENRA® en septembre 2018 et a évalué le Service Médical Rendu (SMR) comme important dans l'indication remboursée et estime que ces traitements apportent une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR niveau IV). (52)

g. L'immunothérapie

L'immunothérapie allergénique est également appelée « désensibilisation ». Il s'agit du seul traitement de l'allergie qui agit directement sur le système immunitaire dans le but de le rééquilibrer.

Elle s'adresse aux patients, à partir de 5 ans, souffrant d'une allergie respiratoire insuffisamment soulagée par les traitements symptomatiques. Le suivi de la maladie par un allergologue est indispensable. C'est d'ailleurs le médecin lui-même qui décidera de faire suivre une immunothérapie au patient en fonction du diagnostic retenu.

La mise en place d'un tel traitement ne pourra être proposée qu'après l'application de deux mesures : l'éviction allergénique et les traitements symptomatiques.

La désensibilisation constitue un véritable traitement de fond. En induisant une tolérance aux allergènes, l'immunothérapie allergénique est donc le seul traitement capable de traiter durablement la maladie allergique.

L'organisme redevient progressivement tolérant à l'allergène responsable de l'allergie, ce qui réduit significativement les symptômes, le recours aux traitements symptomatiques et a des effets à long terme.

Sa mise en route précoce est intéressante, car elle permet de contrer l'évolution naturelle de la maladie allergique.

- Elle traite la cause de l'allergie respiratoire
- Elle permet d'éviter le passage de la rhinite allergique à l'asthme allergique

- Elle permet d'éviter la polysensibilisation (sensibilité à plusieurs allergènes)

L'immunothérapie allergénique consiste en l'administration de doses quotidiennes d'allergènes croissantes. Une amélioration peut apparaître dès les premières semaines de traitement, mais la durée optimale du traitement serait de 3 à 5 années consécutives pour une efficacité à long terme.

Elle est proposée majoritairement par voie sublinguale (gouttes ou comprimés à déposer sous la langue) et peut également se faire par voie sous-cutanée, en injections.

La période de prise varie en fonction de l'allergène en cause :

- Pour les allergies perannuelles, le traitement doit être poursuivi toute l'année.
- Pour les allergies saisonnières, le traitement doit être entamé quelques mois avant et pendant toute la saison pollinique durant plusieurs saisons consécutives (3 à 5).

On distingue parmi les médicaments d'immunothérapie allergénique :

- Les APSI (allergènes préparés spécialement pour un seul individu) : Alustal® *susp. injectable*, Iris® *susp. injectable*, Osiris® *sol. sublinguale*, Phostal® *susp. injectable*, Staloral® *sol. sublinguale*
- Les produits administrés par voie sublinguale et disponibles en pharmacie : Grazax® (extrait allergénique de phléole des près) et Oralair® (extrait allergénique de 5 pollens de graminées – dactyle, flouve, ivraie, pâturin et fléole)

Il est possible de suivre une immunothérapie allergénique pour plusieurs allergènes en même temps. En revanche, certaines allergies (alimentaires, médicamenteuses ou de contact) ne peuvent pas être traitées par immunothérapie. (53)

En raison de la longue durée du traitement, l'observance est mauvaise : 1 patient sur 4 traité par voie sous-cutanée termine son traitement, et seulement 1 patient sur 8 pour les patients traités par voie sublinguale.

Des traitements sous-cutanés moins contraignants sont en cours de développement. Cette nouveauté permettrait d'être traité avec seulement 4 injections par an. (54)

II.6.2.3. L'aérosolthérapie

L'aérosolthérapie correspond à l'inhalation par voie nasale ou buccale de certains médicaments transformés en aérosol, le but étant de produire une action locale au niveau

respiratoire. Il existe deux types d'administration : les aérosols doseurs et les générateurs d'aérosols, pour lesquels on peut parler d'aérosolthérapie par nébulisation.

Les avantages de la nébulisation sont :

- L'administration *in situ* du médicament,
- La rapidité d'action,
- Les doses de principe actif administrées plus faibles,
- Les moindres effets indésirables, en raison du faible passage systémique du principe actif,
- La possibilité d'atteindre des zones difficilement accessibles,
- Pas de coordination main/poumon (à l'inverse de certains aérosols doseurs pressurisés).

Les inconvénients de la nébulisation sont :

- Le matériel volumineux,
- La nécessité d'une source d'énergie,
- La durée des séances (10 à 15 minutes),
- La préparation extemporanée des produits,
- L'entretien rigoureux du système de nébulisation,
- La perte de médicament.

L'aérosolthérapie par nébulisation est indiquée dans le traitement des affections pulmonaires, et notamment dans le traitement symptomatique des asthmes aigus graves ou dans le traitement continu de l'asthme sévère.

Lorsque le traitement par aérosolthérapie comporte plusieurs médicaments, il est préférable de nébuliser un seul médicament à la fois pour éviter les éventuels risques d'incompatibilité. Il faut donc s'assurer de la compatibilité des différents médicaments. En revanche, si le traitement ne comporte qu'un seul médicament, il faut s'assurer que le volume de médicament est suffisant, sinon il est nécessaire d'effectuer une dilution avec du sérum physiologique.

Une séance d'aérosolthérapie se déroule en plusieurs étapes. Les conseils qu'on donne au patient lors de chaque délivrance d'aérosol sont :

- Se laver les mains,
- Monter l'appareil,
- Préparer la solution à nébuliser (au dernier moment),

- S'installer correctement : en position assise ou semi-assise, dans un endroit calme,
- Avoir une respiration lente pour un dépôt profond dans les bronches,
- Arrêter la séance lorsque le brouillard devient discontinu,
- Débrancher l'appareil après l'utilisation,
- Se rincer la bouche et le tour de la bouche en cas d'utilisation avec un masque,
- Jeter l'excédent de la préparation médicamenteuse,
- Démonter le circuit,
- Se laver les mains,
- Nettoyer le nébuliseur et l'embout à l'eau chaude, les rincer, laisser sécher,
- Ranger dans un endroit propre,
- Éviter de sortir dans la demi-heure, voire l'heure qui suit,
- Penser à changer régulièrement les kits pour les patients ayant une aérosolthérapie au long cours.

Il existe cinq molécules destinées à l'aérosolthérapie. Le budésonide et la béclométhasone sont principalement utilisés dans le traitement continu de l'asthme, tandis que l'ipratropium, la terbutaline et le salbutamol sont plutôt indiqués dans les asthmes aigus graves.

Le rythme des aérosols, quelque soit la molécule, est souvent de 2 à 3 séances par jour en fonction de l'indication.

Nouvelles modalités de prise en charge

Quelques années auparavant, ces aérosols pouvaient être prescrits par tout médecin. Puis, l'Assurance Maladie a d'abord émis une restriction concernant l'ipratropium, la terbutaline et le salbutamol : la prescription est réservée aux spécialistes en pneumologie et en pédiatrie. Cette mesure a permis de diminuer les prescriptions de bronchodilatateurs et de les limiter aux cas les plus graves.

En janvier 2019, l'Assurance Maladie a décidé de restreindre l'utilisation du budésonide et de la béclométhasone pour limiter les coûts concernant l'aérosolthérapie. Pour ces deux molécules, la prescription n'est pas limitée à certains spécialistes, mais c'est plutôt leurs modalités de prise en charge qui ont été revues.

Effectivement, d'après l'AMM, le budésonide n'est indiqué que chez l'enfant dans le traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant sévère. Ainsi, à partir du mois de janvier, les médecins et les pharmaciens ont été contraints de limiter la prise en charge aux

enfants. Jusqu'à présent, l'Assurance Maladie fermait les yeux sur les prescriptions de budésonide chez l'adulte et les prenait en charge.

La prescription chez l'adulte reste toujours possible, mais la tarification de cette ordonnance ne sera pas prise en charge par l'Assurance Maladie et restera à la charge du patient. Le patient pourra alors suivre le traitement uniquement s'il accepte de payer la location de l'aérosol pour la durée prescrite ainsi que les produits nécessaires.

En ce qui concerne la béclométasone, la prise en charge n'est assurée que chez les enfants de 6 à 12 ans pour le traitement continu de l'asthme. Chez l'adulte et l'enfant de moins de 5 ans, le coût de l'aérosolthérapie reste à la charge du patient. Le raisonnement est identique que pour le budésonide.

Les nouvelles modalités de prise en charge ont été communiquées début janvier 2019 aux pharmaciens par le biais d'un mail (*Figure 29*).



Janvier
2019

LES MÉDICAMENTS À NÉBULISER

PRINCIPE ACTIF Spécialités unidoses pour nébulisation	INDICATIONS figurant sur l'AMM	RÈGLE de prescription	PRISE EN CHARGE du médicament par l'Assurance Maladie
Ipratropium (ATROVENT® et spécialités génériques)	Adulte ► Traitement symptomatique des asthmes aigus graves ► Traitement des poussées de BPCO	Prescription restreinte réservée uniquement aux spécialistes en pneumologie ou pédiatrie en prescription initiale et pour les renouvellements. (Administration possible par tout médecin intervenant en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire).	Prise en charge dans les indications AMM et si prescrit par un spécialiste autorisé Pas de prise en charge si prescrit par un médecin généraliste ou spécialiste non autorisé
Terbutaline (BRICANYL® et spécialités génériques)	Enfant (et Nourrisson pour Salbutamol) Traitement symptomatique des asthmes aigus graves		
Salbutamol (VENTOLINE® et spécialités génériques)			
Budésonide (PULMICORT® et spécialités génériques)	Adulte Pas d'indication chez l'adulte. Enfant Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant sévère de l'enfant	Tout prescripteur en prescription initiale et pour les renouvellements	Pas de prise en charge chez l'adulte non remboursable Prise en charge chez l'enfant
Béclométasone dipropionate (BECLOSPIN®)	Adulte et adolescent ≥ 12 ans Traitement continu de l'asthme	Tout prescripteur en prescription initiale et pour les renouvellements	Pas de prise en charge non remboursable
	Enfant < 12 ans Traitement continu de l'asthme		Prise en charge
	Enfant ≤ 5 ans Traitement des épisodes récurrents de sibilances		Pas de prise en charge non remboursable



Les solutions injectables ne doivent pas être utilisées par voie inhalée : hors AMM, non remboursable.

AGIR ENSEMBLE, PROTÉGER CHACUN



Figure 29 - Recommandations de l'Assurance Maladie concernant la facturation de l'aérosolthérapie

Source : Assurance Maladie (communication aux pharmacies par mail), janvier 2019

À titre d'exemple, le tableau ci-dessous (*Tableau 18*) illustre le coût d'une semaine de traitement par aérosolthérapie en date du 14/02/2019.

Tableau 18 : Exemples de tarification de l'aérosolthérapie

	Prix unitaire	Coût total du traitement (7 jours)
Location aérosol (7 jours)	9,30€	
Achat masque ou embout buccal	12,96€	
+ Budésonide 1 mg (boite de 20 unidoses)	26,32€	48,58€
+ Béclométasone 800 µg (boite de 20 unidoses)	23,29€	45,55€
+ BECLOSPIN® 800 µg (boite de 20 unidoses) NON SUBSTITUABLE	29,70€	51,96€

II.6.2.4. Conseils à retenir sur les traitements

- ◇ Toute augmentation de la consommation des bronchodilatateurs β_2 à action rapide et de courte durée, traitement d'urgence en cas de crise, doit faire penser à une déstabilisation de la maladie asthmatique. Dans ce cas, le contrôle et la réévaluation de la maladie par un médecin sont indispensables et donneront lieu à un ajustement du traitement de fond.
- ◇ Le patient doit être informé qu'il doit avoir en permanence à sa disposition un médicament de secours destiné à être utilisé en cas de crise d'asthme.
- ◇ Le traitement de fond de l'asthme ne doit jamais être interrompu par le patient lui-même. Il doit être pris quotidiennement, même en l'absence de symptômes, signe d'un bon contrôle de la maladie. Le traitement de fond pourra, en cas de contrôle suffisant, être diminué à la dose minimale efficace.
- ◇ Dans le cas d'une double prescription bronchodilatateur / corticoïde inhalé séparés, le patient devra prendre le bronchodilatateur en premier, puis le corticoïde pour optimiser l'efficacité du traitement.
- ◇ Pour tout traitement par corticoïde inhalé, on conseille vivement aux patients de se rincer la bouche après l'inhalation en raison du risque de candidose oropharyngée et

du risque de raucité de la voix. Le rinçage sert également à diminuer le passage systémique lié à l'hypervascularisation de la muqueuse buccale et donc à éviter le risque d'effets secondaires des corticoïdes.

- ◇ Certains médicaments sont contre-indiqués ou déconseillés chez l'asthmatique : les sédatifs (risque de dépression respiratoire) ; les antitussifs (risque de masquer une éventuelle crise en bloquant la toux) ; les mucolytiques (risque d'augmentation de la toux et du bronchospasme) ; les β -bloquants sous toute forme y compris les collyres (susceptibles de déclencher une crise par leur effet bronchoconstricteur ou d'aggraver une crise) ; l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (contre-indiqués en cas de crise d'asthme sous AINS ou aspirine). (26)(55)

- ◇ Chez les sportifs, de nombreux principes actifs utilisés dans le traitement de l'asthme peuvent induire la positivité des tests pratiqués lors des contrôles antidopage. Il est donc impératif pour eux de conserver leurs ordonnances afin de justifier une éventuelle positivité.

II.6.3. Outil d'évaluation thérapeutique : le contrôle de l'asthme

L'évaluation du contrôle de l'asthme est une étape essentielle de la prise en charge. Cette notion n'a pas toujours été facile à comprendre, mais elle fait maintenant partie des recommandations du suivi de l'asthme et est largement utilisée.

La prise en charge du patient adaptée sur l'évaluation du contrôle de l'asthme a permis de faire diminuer la morbidité et la mortalité liées à l'asthme. (56)

Cette prise en charge évaluée dans neuf pays de 1998 à 2000 a contribué, sur une année, à faire diminuer le nombre de patients ayant un asthme mal contrôlé de 43 à 16%. (27)

En pratique, cette évaluation de l'asthme est efficace. Elle permet notamment d'améliorer la fonction respiratoire.

Jusqu'à présent, la prise en charge de la maladie asthmatique reposait sur la notion de sévérité intrinsèque avec quatre stades (intermittent, persistant léger, modéré et sévère). Cette notion a été abandonnée pour mettre en avant le contrôle de l'asthme, c'est-à-dire l'intensité des signes cliniques présentés par le patient. (57)

Le contrôle de l'asthme repose maintenant sur le contrôle de symptômes de l'asthme, le contrôle des exacerbations et la mesure de la fonction respiratoire. (26)

Ce contrôle repose sur la connaissance et la reconnaissance de différents évènements :

- La fréquence des symptômes diurnes (toux quinteuse, sifflements, dyspnée, oppression thoracique...);
- La fréquence des symptômes entraînant des réveils nocturnes ;
- La fréquence d'utilisation du traitement de secours (bronchodilatateurs de courte durée d'action) ;
- La fréquence des exacerbations (corticothérapie générale en courte cure) ;
- Le retentissement sur les activités quotidiennes (sport, absentéisme scolaire ou professionnel, toute réduction des activités en rapport avec l'asthme) ;
- La mesure de la fonction respiratoire (privilégier le VEMS au DEP) en référence aux meilleures valeurs habituelles du patient.

L'évaluation du risque futur du patient asthmatique repose sur le risque d'exacerbations, de dégradation de la fonction respiratoire et d'effets secondaires liés au traitement. (27)

Ces évènements permettent de classer l'asthme en trois catégories : contrôlé, partiellement contrôlé et non contrôlé, comme l'illustre le tableau ci-dessous (*Tableau 19*).

Tableau 19 : Les différents niveaux de contrôle de l'asthme

Évaluer le contrôle			
<i>Critères</i>	ASTHME CONTRÔLÉ	ASTHME PARTIELLEMENT CONTRÔLÉ	ASTHME NON CONTRÔLÉ
Symptômes diurnes	Aucun (deux ou moins/semaine)	Plus de 2 fois/semaine	Au moins 3 critères d'asthme partiellement contrôlé
Symptômes ou réveils nocturnes	Aucun	Au moins 1 fois/semaine	
Fréquence du traitement de secours	Aucun (deux ou moins/semaine)	Plus de 2 fois/semaine	
Retentissement sur les activités -	Aucun -	Au moins une fois -	
Exacerbations -	Aucun -	Au moins une exacerbation -	
VEMS ou DEP	Normale	<80% de la valeur théorique ou de la meilleure valeur personnelle (si connue)	
Évaluation des facteurs de risque lié à l'asthme : lors du diagnostic et régulièrement lors du suivi			
Évaluation de la fonction respiratoire au début du traitement et ensuite 3 à 6 mois après traitement de fond			
Évaluation du risque futur du patient : Risque d'exacerbations Risque de trouble ventilatoire obstructif fixé Risque d'effets indésirables			

Source : Raheison et al., *Updated guidelines (2015) for management and monitoring of adult and adolescent asthmatic patients (from 12 years and older) of the Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) (27)*

L'efficacité du traitement doit être évaluée 1 à 3 mois après l'initiation du traitement en fonction de la gravité et du contrôle lors de la première visite. (26)

Si l'asthme est contrôlé pendant une durée minimale de 3 mois, le même traitement de fond est poursuivi. Une diminution du traitement de fond jusqu'à la dose minimale efficace peut

même être envisagée. Un traitement minimal par corticoïdes inhalés doit toujours être poursuivi.

Si l'asthme n'est pas contrôlé, le traitement de fond doit être majoré. Pour cela, on utilise les paliers décrits plus haut (*cf. sous-section II.6.2.2*). Avant de modifier le traitement, il faut vérifier l'absence de toute cause pouvant être responsable du non contrôle de l'asthme. Il pourrait s'agir d'un problème d'observance, de technique de prise des dispositifs d'inhalation ou de la présence de facteurs favorisants.

Malgré les nombreuses améliorations dans la prise en charge, le suivi de l'asthme fondé sur son contrôle a ses limites :

- la difficulté d'un diagnostic de certitude de l'asthme en clinique,
- la non-spécificité des symptômes respiratoires,
- la variabilité de la perception de ces symptômes selon les patients. (27)

III. RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'ASTHME ALLERGIQUE

III.1. Le rôle du pharmacien d'officine selon la législation

Le cœur de métier du pharmacien d'officine est l'acte pharmaceutique. Aujourd'hui, il repose essentiellement sur la dispensation du médicament et non plus sur sa fabrication.

L'article R.4235-48 du Code de la Santé Publique définit l'acte de dispensation :

« Le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance :

- *L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe ;*
- *La préparation éventuelle des doses à administrer ;*
- *La mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament.*

Il a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale. Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient. »

La dispensation obéit à deux exigences qui sont le devoir d'analyser et le pouvoir de décider : c'est un acte intellectuel. Elle vise trois objectifs :

- Maximaliser la sécurité thérapeutique (éviter les erreurs médicamenteuses et prévenir le risque d'iatrogénie médicamenteuse),
- Optimiser l'efficacité thérapeutique (accompagner les patients dans leur observance à leur traitement),
- Minimiser les coûts.

La délivrance qui lui succède est la remise matérielle des médicaments et autres produits de santé à leur destinataire.

Selon l'article R.4235-61 du Code de la Santé Publique, lorsque l'intérêt de la santé du patient paraît l'exiger, le pharmacien peut refuser de dispenser un médicament et doit informer immédiatement le prescripteur de son refus et le mentionner sur l'ordonnance. Cette décision est l'expression la plus radicale des devoirs du pharmacien.

L'acte de dispensation n'est plus le seul rôle du pharmacien. La loi « Hôpital, patients, santé et territoires » (HPST), promulguée le 21 juillet 2009 et publiée au journal officiel le 22 juillet 2009, a défini clairement le rôle et les missions confiées aux pharmaciens d'officine, parmi lesquels la prévention, l'éducation pour la santé et l'éducation thérapeutique du patient.

L'éducation pour la santé est une obligation déontologique pour le pharmacien. Aujourd'hui, le pharmacien « doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale » comme le précise l'article R.4235-2 du Code de la santé publique.

L'article L. 5125-1-1 A du Code de la santé publique mentionne, entre autres, que les pharmaciens officinaux « contribuent aux soins de premier recours » et « peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients ». (58)

L'article complet est disponible en Annexe 5.

Le décret n°2018-841 du 3 octobre 2018 précise les conseils et les prestations que peuvent proposer les pharmaciens officinaux dans le but de favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes. (59)(60)

Les rôles du pharmacien sont multiples dans le cadre de l'éducation pour la santé et de l'éducation thérapeutique du patient. Il est en particulier amené à :

- Sensibiliser et informer le public sur des sujets de santé publique,
- Promouvoir la prévention et le dépistage,
- Aider le patient à la compréhension de sa maladie et de ses traitements,
- Apprendre et renforcer les techniques particulières de prise de certains médicaments,
- Aider le patient à l'apprentissage de l'auto-surveillance (automesure et reconnaissance des signes d'alerte),
- Promouvoir le bon usage des médicaments,
- Soutenir et accompagner les patients.

Du fait de son accessibilité, de sa proximité géographique, de la fréquence des contacts, de la bonne connaissance des patients et de leur environnement, le pharmacien occupe une place privilégiée pour accompagner les patients à l'annonce du diagnostic, au moment de la mise en route du traitement et tout au long de leur prise en charge. Il représente un soutien pour le patient et ses proches, en particulier en cas de difficultés liées aux traitements, à la survenue de complications ou d'un événement majeur intervenant dans la vie du patient, d'une chute de motivation ou de confiance en soi et/ou envers les propositions de soins envisagées.

Le pharmacien peut encourager le patient à exprimer ses inquiétudes, ses doutes et ses difficultés éventuels liés à la maladie et à son traitement, sans les minimiser. Il doit être à son écoute, disponible, lui porter de l'intérêt, savoir faire preuve d'empathie et valoriser tous les efforts réalisés, même minimes, sans juger le patient. Si besoin, il peut l'orienter vers une association de patients ou une structure d'éducation thérapeutique. (60)

III.2. L'éducation thérapeutique du patient asthmatique

III.2.1. L'éducation du patient par le médecin

Résumé de l'entretien avec le Dr Bernadette David-Véziat, pneumologue

Dès la première consultation, le médecin doit démarrer l'éducation. Cet entretien vise le patient, mais également les parents lorsqu'il s'agit d'un enfant, afin qu'ils deviennent acteurs de sa maladie. Ils doivent être capables de reconnaître les premiers signes de l'allergie et de l'asthme, comme une dyspnée sifflante, encore appelée *wheezing*, ou une toux « spasmodique » qui est un équivalent de l'asthme.

L'éducation les sensibilise vis-à-vis des causes de l'asthme, qu'il faudra bien évidemment rechercher et éviter par la suite.

Cette première consultation permet également d'évoquer la conduite à tenir en cas de crise d'asthme aiguë, dans le but de préserver l'enfant du danger. Trousseau disait « *l'asthme n'est pas mortel, mais on peut mourir d'asthme* ». Les traitements de la crise vont ainsi se rajouter à ce flot d'informations.

L'enfant et ses parents sont éduqués pour gérer les crises, ainsi que le traitement de fond. Il faut expliquer l'importance de la régularité de la prise du traitement, qui consiste à obtenir une bonne efficacité et un meilleur contrôle de l'asthme. C'est également avoir connaissance et savoir faire face à d'éventuels effets secondaires ; par exemple, enseigner de se rincer la bouche après la prise de corticoïdes inhalés.

L'importance de l'observance du traitement prescrit n'est pas toujours clairement perçue. En effet, la prescription initiale n'est pas forcément respectée. Les médicaments ne seront soit pas pris, soit mal pris, ce qui peut entraîner un contrôle insuffisant de la maladie.

Actuellement, l'observance est très faible dans l'asthme : seulement 13 patients sur 100 sont observants. (61)

Le rôle du pharmacien prend alors tout son sens. Le médecin guide son patient dans la pathologie par sa prise en charge médicale et le traitement prescrit. Le pharmacien lui soutient son patient lors de la délivrance du traitement et à chacun des renouvellements. Il complète les informations données par le médecin et est amené à répondre à d'autres questions posées par le patient. Ce travail d'équipe permet d'impliquer davantage le patient dans sa pathologie et son traitement.

De plus, la pénurie de médecins qui se profile, dans les milieux ruraux mais pas seulement, oblige les pharmaciens à se former, à développer des compétences pour réaliser de nouvelles missions.

III.2.2. L'éducation thérapeutique : de la théorie à la pratique

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) s'est développée en France depuis une vingtaine d'années. Les professionnels de santé ont perçu l'intérêt de développer des programmes pour améliorer la qualité de vie des patients souffrant de maladies chroniques.

Elle résulte de la constatation que les prescriptions médicales faites aux personnes atteintes de maladies chroniques (diabète, asthme, hypertension artérielle, maladie rénale, ...) sont peu ou mal suivies à moyen ou long terme. Cette « inobservance » a des conséquences désastreuses pour le malade lui-même, mais aussi pour l'économie de la santé (médicaments non utilisés, ré-hospitalisations, aggravations souvent dramatiques...). (62)

Selon la HAS, l'ETP concerne l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients ayant une maladie chronique, dont les pharmaciens. Pour être efficace, l'ETP doit être réalisée par une équipe multi-professionnelle et interdisciplinaire, intégrant un travail en réseau. (59)(60)

L'éducation thérapeutique est un processus continu d'apprentissage centré sur le patient et faisant partie intégrante de sa prise en charge. Selon l'OMS, elle « vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique ».

Elle comprend des activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage de l'autogestion et de soutien psychosocial, liées à la maladie et à son traitement. Elle a pour but d'aider les patients (ainsi que leur famille) à comprendre leur maladie et leur traitement, à collaborer ensemble avec les soignants et à maintenir ou améliorer leur qualité de vie. Il s'agit donc de rendre le patient le plus autonome possible dans sa propre prise en charge. (60)

Contrairement aux idées reçues, l'ETP ne se résume pas à la transmission d'une information ou d'un conseil. L'éducation thérapeutique aborde des contenus relativement complexes qui nécessitent un apprentissage long et soutenu. En ce sens, elle est plutôt une formation qu'une information. (60)

Une démarche d'ETP se planifie en 4 étapes :

- Élaborer un diagnostic éducatif : identifier les connaissances du patient, ses besoins et ses attentes, les compétences à acquérir ;
- Définir un programme personnalisé d'ETP : grâce aux objectifs éducatifs spécifiques définis dans la première étape ;
- Planifier et mettre en œuvre les séances d'ETP : au moyen de séances individuelles ou collectives, propices au partage d'expériences ;
- Évaluer les compétences acquises par le patient : vérifier l'impact de l'éducation sur celui-ci et définir de nouveaux objectifs individuels à poursuivre à domicile.

L'article 84 de la loi HPST a inscrit l'éducation thérapeutique du patient dans le Code de la Santé Publique. L'ETP est ainsi officiellement reconnue comme s'inscrivant dans le parcours de soins du patient au travers du droit français.

Les Agences Régionales de Santé (ARS) sont en charge de la mise en place d'une nouvelle organisation de l'offre de soins, sous forme de maillage territorial. En ce sens, elles devront analyser les programmes d'ETP que des équipes pluri-professionnelles pourraient leur soumettre.

Un des prérequis majeurs est la pluridisciplinarité des équipes animant ces programmes d'ETP. Le pharmacien, acteur de santé publique privilégié auprès des patients, et ses collaborateurs dans le cadre de l'ETP devront, par une formation adaptée, s'inscrire dans cette nouvelle modalité d'offre de soins. (62)

De mon point de vue, l'ETP reste difficile à mettre en place à l'officine. La création de nouveaux programmes, la sélection des patients éligibles puis la réalisation des différentes séances sont chronophages. C'est une activité nécessitant une organisation rigoureuse au sein de l'officine, mais également entre les différents acteurs de santé (médecins, kinésithérapeutes, infirmiers, diététiciens, etc.).

Les emplois du temps souvent chargés, la distance géographique entre les professionnels de santé semblent être des freins au développement de l'éducation thérapeutique.

Ce nouveau mode de fonctionnement est plus facile à mettre en œuvre dans les hôpitaux, car l'ETP s'inscrit dans le parcours de soin lié à l'hospitalisation. De plus, les professionnels de santé sont rassemblés sur le même lieu de travail, la communication est *a priori* plus simple et les emplois du temps organisés en fonction des ateliers à prévoir.

C'est une démarche intéressante à tout point de vue, pour les patients et pour les soignants, qui semble faire ses preuves dans la prise en charge des maladies chroniques. L'éducation thérapeutique des patients dans les hôpitaux est bien organisée, mais beaucoup de choses restent encore à faire en médecine de ville.

III.2.3. Les entretiens pharmaceutiques

La Convention nationale pharmaceutique est basée sur le principe que « le bon usage du médicament est favorisé par la précision et la pertinence des informations et des recommandations qui sont dispensées aux malades ». Elle définit la finalité de l'accompagnement du patient par le pharmacien comme étant « de garantir les meilleures conditions d'initiation, de suivi, d'observance et d'évaluation du traitement ».

L'entretien pharmaceutique a été pensé comme étant l'un des principaux moyens permettant aux pharmaciens d'assurer la prise en charge personnalisée et optimale du patient, d'après l'article 10-2 de la Convention nationale.

Il doit permettre :

- De renforcer les rôles de conseil, d'éducation et de prévention du pharmacien auprès des patients ;
- De valoriser l'expertise du pharmacien sur le médicament ;
- D'évaluer la connaissance par le patient de son traitement ;
- De rechercher l'adhésion thérapeutique du patient et l'aider à s'approprier le traitement ;
- À terme, d'évaluer l'appropriation du traitement par le patient.

Ce dispositif est une nouvelle étape dans le déploiement des nouvelles missions du pharmacien, un an après la mise en place des entretiens AVK.

L'avenant n°4 à la Convention fixe les modalités de mise en œuvre du dispositif d'accompagnement par le pharmacien des patients asthmatiques, conformément à l'article 28.2 de la Convention. Il a été signé entre l'Assurance Maladie et la Fédération des syndicats pharmaceutiques de France (FSPF) et est entré en vigueur le 3 décembre 2014.

Le dispositif « accompagnement asthme » constitue l'un des axes de rémunération sur objectifs de santé publique du pharmacien (ROSP). Ainsi, une rémunération annuelle de 30€ ou 50€ par patient selon les modalités de l'accompagnement peut être versée au pharmacien. (63)

L'avenant n°11 fait évoluer ce dispositif d'accompagnement en le centrant plus sur les besoins du patient grâce à la mise en place d'un entretien d'évaluation et d'un entretien thématique. L'entretien d'évaluation permet d'identifier le ou les axes d'accompagnement à mettre en œuvre pour un patient donné, et ainsi de mieux cibler les notions devant être abordées dans le cadre des entretiens thématiques. Le suivi de l'observance est un des piliers de l'accompagnement des patients.

Pour être éligible au dispositif, le pharmacien doit réaliser, dans l'année civile de référence, un entretien d'évaluation et deux entretiens thématiques la première année (rémunération de 50€/patient) et au moins deux entretiens thématiques par an les années suivantes (rémunération de 30€/patient/an). (63)

Les patients éligibles à ce dispositif sont les patients majeurs asthmatiques chroniques sous traitement par corticoïdes inhalés et dont la durée de traitement prévisible est supérieure ou égale à 6 mois. Par conséquent, près de 2 millions de patients sont désormais concernés par ce dispositif.

L'Assurance Maladie se charge d'informer par divers moyens les patients susceptibles d'intégrer un dispositif d'accompagnement.

L'article 28.2.2 de la Convention prévoit les modalités de mise en œuvre de ce dispositif et prévoit que l'accompagnement passe par :

- la mise en place des différents entretiens définis plus haut,
- l'appréciation de la durée de l'accompagnement et du degré de suivi à mettre en place en fonction des patients,
- le contrôle de la maîtrise de la technique d'inhalation par le patient ainsi que la bonne observance du traitement,
- si nécessaire, une prise de contact avec le prescripteur en accord avec le patient,
- l'inclusion dans le dossier médical partagé des conclusions de l'accompagnement du patient. (63)

L'avenant n°4 prévoit de mettre à notre disposition des supports d'accompagnement validés par la HAS :

- Un guide d'accompagnement, support pédagogique à destination du pharmacien, constituant un référentiel pour mener à bien l'entretien et assurer un accompagnement optimal,
- Une fiche de suivi de l'entretien qui constitue un support d'échange avec le patient et permet d'assurer la traçabilité et le suivi des entretiens.

Pour faciliter leur utilisation, l'Assurance Maladie a regroupé ces supports dans un guide interactif téléchargeable d'une cinquantaine de pages, disponible sous format PDF.

Ce guide se divise en trois parties :

Entretien d'évaluation : formulaire à remplir pour établir un document de référence à partir des connaissances du patient sur sa pathologie.

Entretiens thématiques :

1. Principes du traitement : la compréhension des mécanismes de l'asthme, la compréhension des traitements de fond et de crise
2. Technique d'inhalation : l'utilisation de l'inhalateur par le patient
3. Effets du traitement : les effets indésirables des traitements
4. Observance : astuces à donner pour éviter les oublis
5. Facteurs déclenchants : identification des facteurs déclenchants

Formulaires de conclusion (résumé de tous les entretiens)

Selon mon avis, les entretiens pharmaceutiques sont une bonne initiative de la part de l'Assurance maladie. Ils ont été mis en place pour permettre un meilleur accompagnement, ainsi qu'un meilleur suivi des patients selon leur pathologie (asthmatiques, traités par anti-vitamines K (AVK) ou anticoagulants oraux directs (AOD). L'environnement moins médicalisé permettant peut-être un échange plus facile pour le patient.

L'Assurance maladie a communiqué directement aux patients leur éligibilité à ce dispositif. Elle a développé des moyens tels que des fiches et des brochures destinés à l'information des patients, mais également un guide d'accompagnement complet à l'usage des pharmaciens, leur permettant ainsi de mettre à jour leurs connaissances et se former continuellement.

En revanche, le temps que prennent les entretiens et la rémunération tardive sont des freins à cette mission.

Mais aussi, l'insuffisance de communication de l'Assurance Maladie aux pharmaciens fait que ceux-ci se sentent isolés et de ce fait sont frileux quant à la mise en pratique des entretiens.

Malheureusement, je n'ai jamais pu assister à un entretien pharmaceutique. Mon avis serait probablement différent sur ce sujet si j'avais pu en réaliser et observer leur intérêt, en pratique.

À l'heure actuelle, les entretiens semblent être de moins en moins d'actualité et laissent place à une nouvelle mission : les bilans partagés de médicaments, qui s'adressent à une population plus âgée, poly-pathologique. Ces bilans ont pourtant été développés en parallèle des entretiens, puisque le guide d'accompagnement des bilans partagés de médicaments se trouve dans le même fichier que les guides asthme, AVK et AOD (Figure 30).

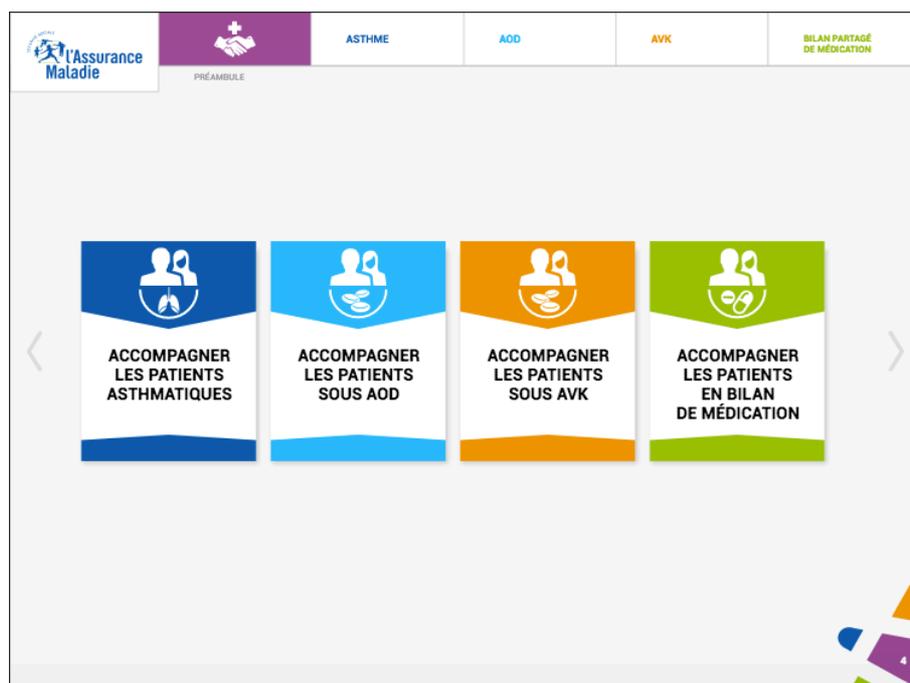


Figure 30 - Préambule du guide d'accompagnement de l'Assurance maladie

III.3. La prise en charge des patients asthmatiques à l'officine

De nombreuses tâches incombent au pharmacien dans la prise en charge du patient asthmatique. Cette partie est destinée à donner quelques clés indispensables dans l'accompagnement et le suivi des patients asthmatiques à l'officine.

III.3.1. L'auto-surveillance par le patient

Les patients doivent prendre conscience qu'ils peuvent et qu'ils doivent devenir acteurs dans la gestion de leur maladie et de leur traitement. Pour leur sécurité, ils doivent être capables de s'auto-traiter conformément aux recommandations médicales et de reconnaître les symptômes et les données justifiant une consultation médicale rapide. (55)

Cette autogestion s'appuie sur :

- la reconnaissance des signes cliniques,
- la mesure du débit expiratoire de pointe (DEP) au domicile.

Le DEP est le débit maximal instantané, exprimé en litres par minute, mesuré lors d'une expiration forcée exécutée à partir d'une inspiration complète. Cette mesure est moins fiable que le VEMS, mais a l'avantage de pouvoir être utilisée facilement. Ce paramètre permet d'apprécier le degré d'obstruction bronchique.

Elle ne remplace donc pas la réalisation d'une courbe débit-volume lors d'un examen de spirométrie pour établir le diagnostic, mais c'est un outil efficace de surveillance de l'asthme si les mesures sont effectuées régulièrement et que l'expiration forcée est bien réalisée. Un apprentissage du bon geste est souhaitable. (26)

Le DEP est mesuré grâce à un débitmètre de pointe, qu'on appelle *peak flow* (Figure 31).

La valeur obtenue est souvent comparée à la meilleure valeur connue du patient. Pour la comparaison de cette mesure, le même type d'appareil doit être utilisé pour un même patient.

La valeur théorique est calculée en fonction du sexe de l'individu, de l'âge et de la taille. Il existe des tableaux des mesures moyennes pour les hommes (Figure 32) et pour les femmes (Figure 33). Des calculateurs sont également disponibles sur Internet.



Figure 31 - Débitmètre de pointe

MESURES DEP MOYENNES POUR LES HOMMES EN L/MN														Sources : ERS
Age en années	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	
Taille en cm	155	528	516	503	490	477	464	451	438	425	412	399	387	374
	160	547	534	521	508	495	482	469	457	444	431	418	405	392
	165	565	552	539	527	514	501	488	475	462	449	436	423	410
	170	584	571	558	545	532	519	506	493	480	468	455	442	429
	175	602	589	576	563	551	538	525	512	499	486	473	460	447
	180	621	608	595	582	569	556	543	530	517	504	492	479	466
	185	639	626	613	600	587	574	562	549	536	523	510	497	484
	190	657	644	632	619	606	593	580	567	554	541	528	515	503
	195	676	663	650	637	624	611	598	585	573	560	547	534	521
	200	694	681	668	656	643	630	617	604	591	578	565	552	539

Figure 32 - Mesures des DEP moyennes pour les hommes

Source : Brochure disponible en pharmacie, GSK

MESURES DEP MOYENNES POUR LES FEMMES EN L/MN														Sources : ERS
Age en années	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	
Taille en cm	155	409	400	391	382	373	364	355	346	337	328	319	310	301
	160	425	416	407	398	389	380	371	362	353	344	335	326	317
	165	442	433	424	415	406	397	388	379	370	361	352	343	334
	170	458	449	440	431	422	413	404	395	386	377	368	359	350
	175	475	466	457	448	439	430	421	412	403	394	385	376	367
	180	491	482	473	464	455	446	437	428	419	410	401	392	383
	185	508	499	490	481	472	463	454	445	436	427	418	409	400
	190	524	515	506	497	488	479	470	461	452	443	434	425	416
	195	541	532	523	514	505	496	487	478	469	460	451	442	433
	200	557	548	539	530	521	512	503	494	485	476	467	458	449

Figure 33 - Mesures des DEP moyennes chez les femmes

Source : Brochure disponible en pharmacie, GSK

Le « système à trois zones » (Tableau 20) permet au patient de situer lui-même les valeurs obtenues et d'adopter l'attitude thérapeutique adéquate, définie auparavant avec le médecin.

Tableau 20 : Aider à l'apprentissage de l'autogestion : le "système à trois zones"

Zone verte (contrôlé)	DEP > 80% de l'optimum Symptomatologie minimale Pas de perturbation du sommeil	Pas de modification du traitement
Zone orange (vigilance)	DEP entre 60% et 80% de l'optimum Symptômes cliniques	Consultation médicale nécessaire pour ajustement thérapeutique
Zone rouge (alerte = crise)	DEP < 60% de l'optimum Gêne quotidienne ou au repos	Mise en place du traitement de crise Consultation urgente

Source : M. Molimard, M. Malka, *Rôle du pharmacien dans la prise en charge du patient asthmatique, fiche technique Cespharm, mai 2009 (55)*

L'automesure du DEP est un outil d'éducation utile pour certains patients, notamment pour ceux dont l'asthme est mal contrôlé ou pour les sujets qui ne sont pas aptes à percevoir les symptômes d'une exacerbation. (55)

III.3.2. Le contrôle de l'asthme

Le pharmacien est en première ligne pour surveiller la consommation médicamenteuse effective des patients asthmatiques, ainsi que l'observance du traitement et la technique d'inhalation.

Il est également capable de rechercher les signes pouvant faire suspecter un mauvais contrôle de l'asthme :

- L'utilisation de β 2-mimétiques à courte durée d'action plus de 2 fois par semaine ou plus de 4 fois dans la journée,
- Un réveil nocturne plus de 2 fois par mois,
- Une toux persistante ou une dyspnée inhabituelle,
- Une détérioration des valeurs du DEP (inférieur à 80% de la meilleure valeur personnelle du patient).

Un questionnaire d'évaluation du contrôle de l'asthme est disponible : le questionnaire ACT™ (*Asthma Control Test*) (Figure 34 et Figure 35).

C'est un questionnaire simple à l'usage du pharmacien et du patient qui permet d'évaluer rapidement le niveau de contrôle de l'asthme. C'est avant tout un outil de dialogue, à proposer lors d'un renouvellement de délivrance du traitement de fond par exemple. (55)

Les résultats du test permettront d'adapter la prise en charge médicamenteuse, en fonction du traitement reçu antérieurement.

Chez un asthmatique non contrôlé, les recommandations stratégiques sont (64):

- De vérifier le diagnostic d'asthme,
- De vérifier que l'observance du traitement actuel est satisfaisante,
- De vérifier que la technique d'utilisation des dispositifs d'inhalation est correcte,
- D'interroger le patient sur son environnement domestique, professionnel ou scolaire,
- D'inciter au sevrage tabagique,
- De s'assurer de la réduction des polluants allergéniques et chimiques au domicile.

Test de contrôle de l'asthme*

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

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

Au cours des <u>4 dernières semaines</u> , votre <u>asthme</u> vous a-t-il gêné(e) dans vos activités au travail, à l'école/université ou chez vous ?					
Tout le temps	La plupart du temps	Quelquefois	Rarement	Jamais	Points
1	2	3	4	5	
Au cours des <u>4 dernières semaines</u> , avez-vous été essoufflé(e) ?					
Plus d'une fois par jour	Une fois par jour	3 à 6 fois par semaine	1 ou 2 fois par semaine	Jamais	Points
1	2	3	4	5	
Au cours des <u>4 dernières semaines</u> , les symptômes de l' <u>asthme</u> (sifflements dans la poitrine, toux, essoufflement, oppression ou douleur dans la poitrine) vous ont-ils réveillé(e) la nuit ou plus tôt que d'habitude le matin ?					
4 nuits ou + par semaine	2 à 3 nuits par semaine	Une nuit par semaine	1 ou 2 fois en tout	Jamais	Points
1	2	3	4	5	
Au cours des <u>4 dernières semaines</u> , avez-vous utilisé votre inhalateur de secours ou pris un traitement par nébulisation (par exemple salbutamol, terbutaline) ?					
3 fois par jour ou plus	1 ou 2 fois par jour	2 ou 3 fois par semaine	1 fois par sem. ou moins	Jamais	Points
1	2	3	4	5	
Comment évalueriez-vous votre <u>asthme</u> au cours des <u>4 dernières semaines</u> ?					
Pas contrôlé du tout	Très peu contrôlé	Un peu contrôlé	Bien contrôlé	Totalement contrôlé	Points
1	2	3	4	5	
Étape 2 : Additionnez vos points pour obtenir votre score total.					Score total
*ACT™, © 2002, by QualityMetric Incorporated Asthma France/French. Control Test™ is a trademark of QualityMetric Incorporated. Test réservé aux patients asthmatiques de plus de 12 ans.					

Figure 34 - Test du contrôle de l'asthme (partie 1)

Source : https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/fr_FR/AiresThrapeutiques/Asthme/PDF/TCA_adulte_HD.pdf

Résultats du test : découvrez si votre asthme est contrôlé ou non !



**Bien vivre avec son asthme,
c'est avoir un asthme contrôlé.**

**Si votre score est inférieur à 20,
votre asthme n'est peut être
pas contrôlé.**

**Consultez votre médecin et apportez
lui les résultats de ce test pour
en discuter avec lui.**



Figure 35 - Test du contrôle de l'asthme (partie 2)

Source : https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/fr_FR/AiresThrapeutiques/Asthme/PDF/TCA_adulte_HD.pdf

III.3.3. Le bon usage des dispositifs d'inhalation

Il est essentiel d'apprendre aux patients à utiliser correctement les médicaments nécessitant une technique d'administration particulière. Plus qu'un long discours, une démonstration suivie d'un essai par le patient sont souhaitables pour permettre un apprentissage efficace des bons gestes. (60)

Lors de la démonstration de l'utilisation du dispositif, il est important de décomposer la technique geste par geste devant le patient.

Quelques recommandations pour les traitements inhalés

- La prise se fait toujours la tête légèrement relevée afin de libérer les voies respiratoires.
- Fermer hermétiquement la bouche autour de l'embout buccal.
- Si la prescription contient un bronchodilatateur et un corticoïde inhalé : prendre le bronchodilatateur en premier, puis le corticoïde quelques minutes plus tard.
- Si la prescription mentionne 2 inhalations : attendre 1 minute entre les deux prises.
- Retenir la respiration 5 à 10 secondes après chaque inhalation pour laisser le temps au produit de se déposer.
- Bien se rincer la bouche après l'inhalation d'un corticoïde.

Les aérosols-doseurs pressurisés (spray) ou auto-déclenchés

L'aérosol-doseur pressurisé contient un médicament en suspension dans un liquide que l'on vaporise par un flacon pulvérisateur.

Deux systèmes sont commercialisés : le spray et le système auto-déclenché Autohaler®. Leurs modes d'action sont détaillés ci-dessous (*Figure 36, Figure 37*).

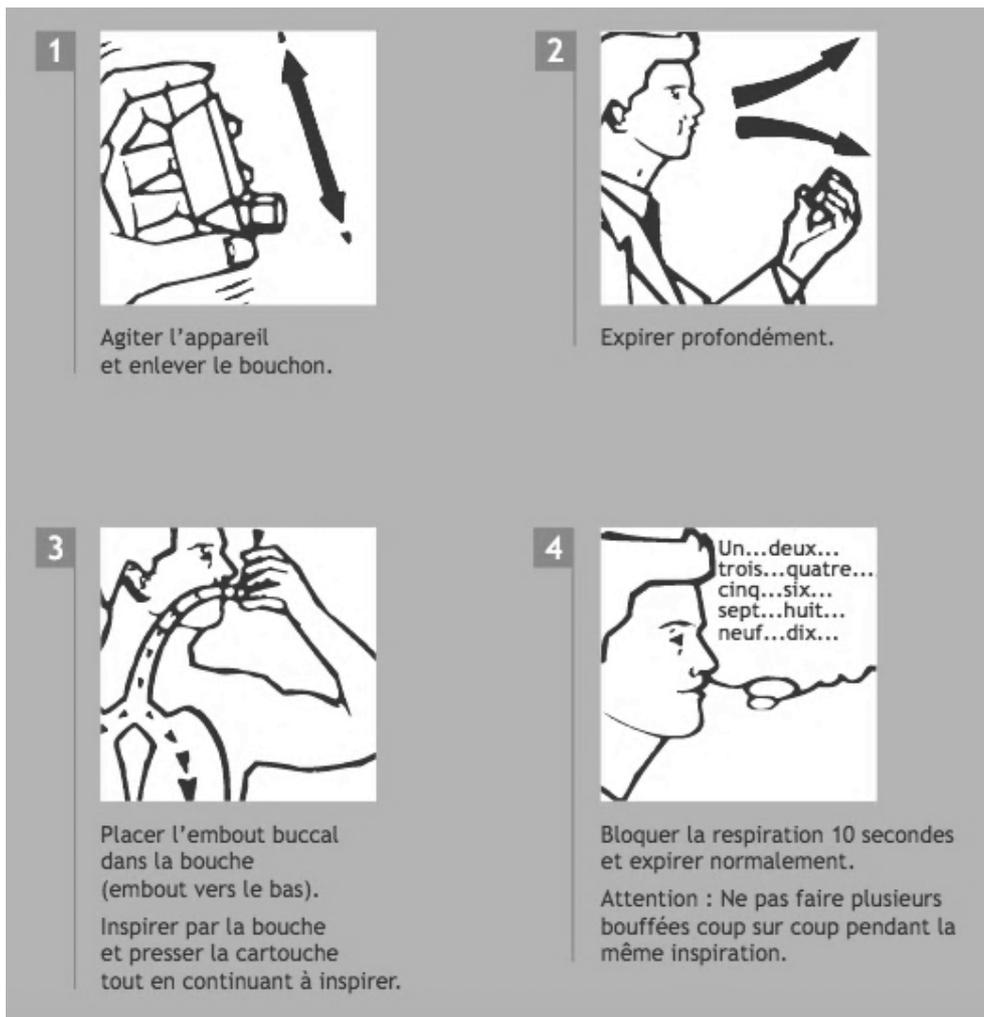


Figure 36 - Technique d'inhalation de l'aérosol doseur

Source : https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/4439/document/bien-utiliser-dispositifs-inhalation_assurance-maladie.pdf

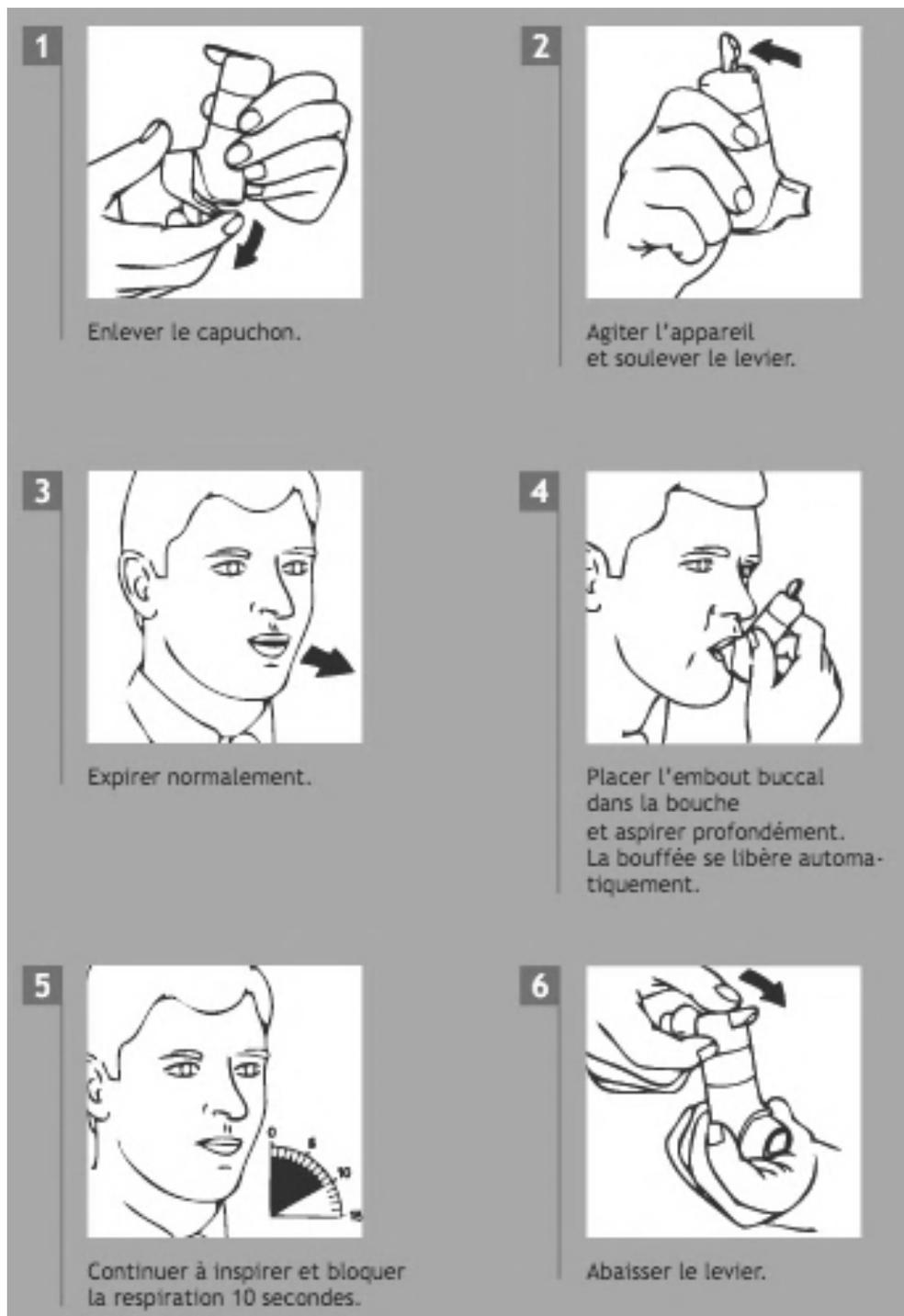


Figure 37 - Technique d'inhalation de l'Autohaler®

Source : https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/4439/document/bien-utiliser-dispositifs-inhalation_assurance-maladie.pdf

Les chambres d'inhalation (*Figure 38 - Chambre d'inhalation*) sont destinées plus particulièrement aux enfants et aux personnes ayant des difficultés de coordination main/poumon, ainsi qu'en cas d'exacerbation. Ils ne sont utilisés qu'avec la forme aérosol-doseur pressurisé et permettent de supprimer la coordination main/poumon. (65)



Figure 38 - Chambre d'inhalation

Source : <https://www.aboutkidshealth.ca/fr/Article?contentid=1476&language=French>

Mode d'emploi de la chambre d'inhalation :

1. Retirer le capuchon de l'aérosol doseur
2. Secouer l'aérosol
3. Tenir l'aérosol verticalement, embout vers le bas et l'adapter sur la chambre
4. Adapter le masque à la chambre et le placer autour de la bouche
5. Appuyer sur la cartouche pour libérer une dose dans la chambre
6. Inspirer et répéter l'action 5 à 10 fois

Entretien :

Laver une fois par semaine à l'eau tiède et savonneuse (pas de détergent ou d'eau trop chaud qui risquerait d'endommager les valves)

Laisser sécher à l'air ambiant

Les inhalateurs de poudre sèche

Ce médicament se présente sous forme de poudre sèche, soit dans une capsule perforée au moment de l'inhalation, soit dans le dispositif de l'inhalateur. La dose sera alors libérée en tournant une molette ou en ouvrant le dispositif. Une profonde inspiration permet l'inhalation. (65)

Plusieurs systèmes sont commercialisés (*Figure 39*).



Figure 39 - Systèmes d'inhalateur de poudre sèche

Le mode d'action de deux d'entre eux est détaillé ci-dessous (*Figure 40, Figure 41*).

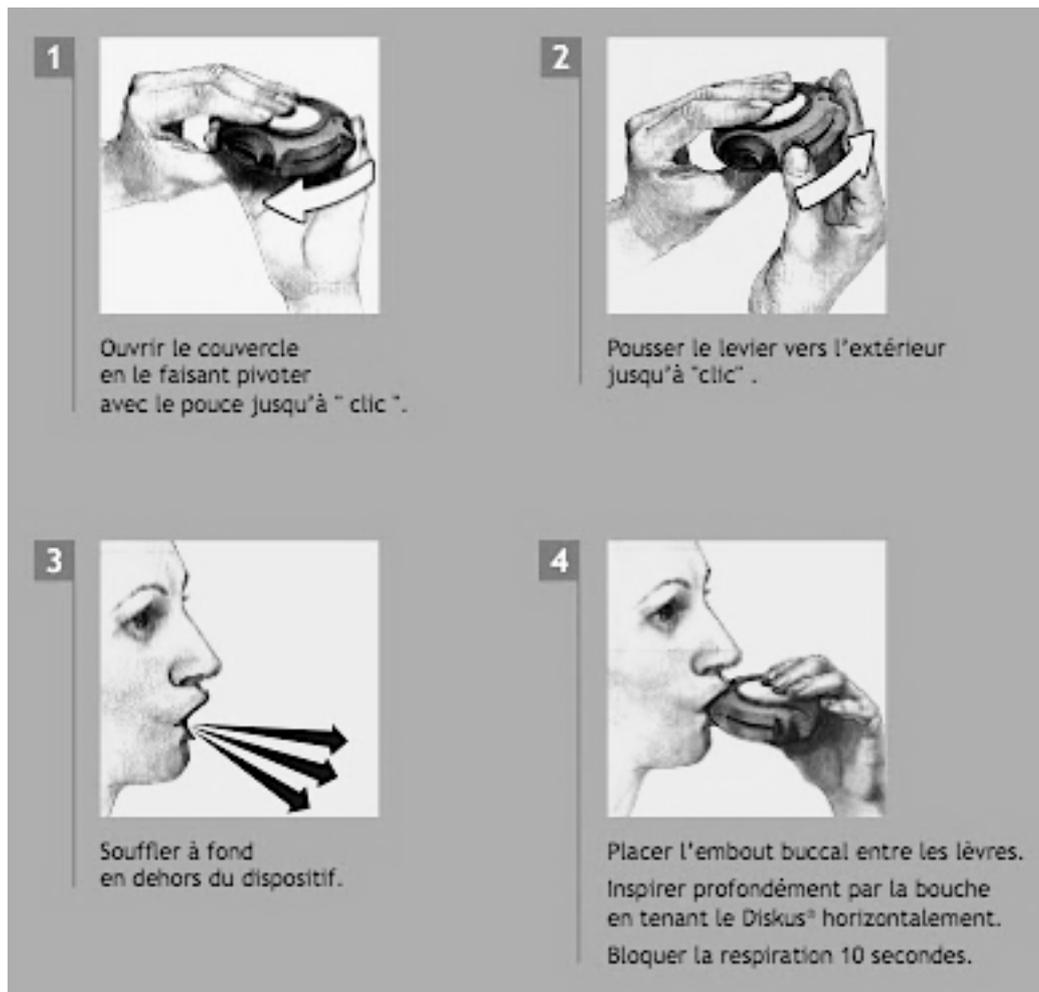


Figure 40 - Technique d'inhalation du Diskus®

Source : https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/4439/document/bien-utiliser-dispositifs-inhalation_assurance-maladie.pdf

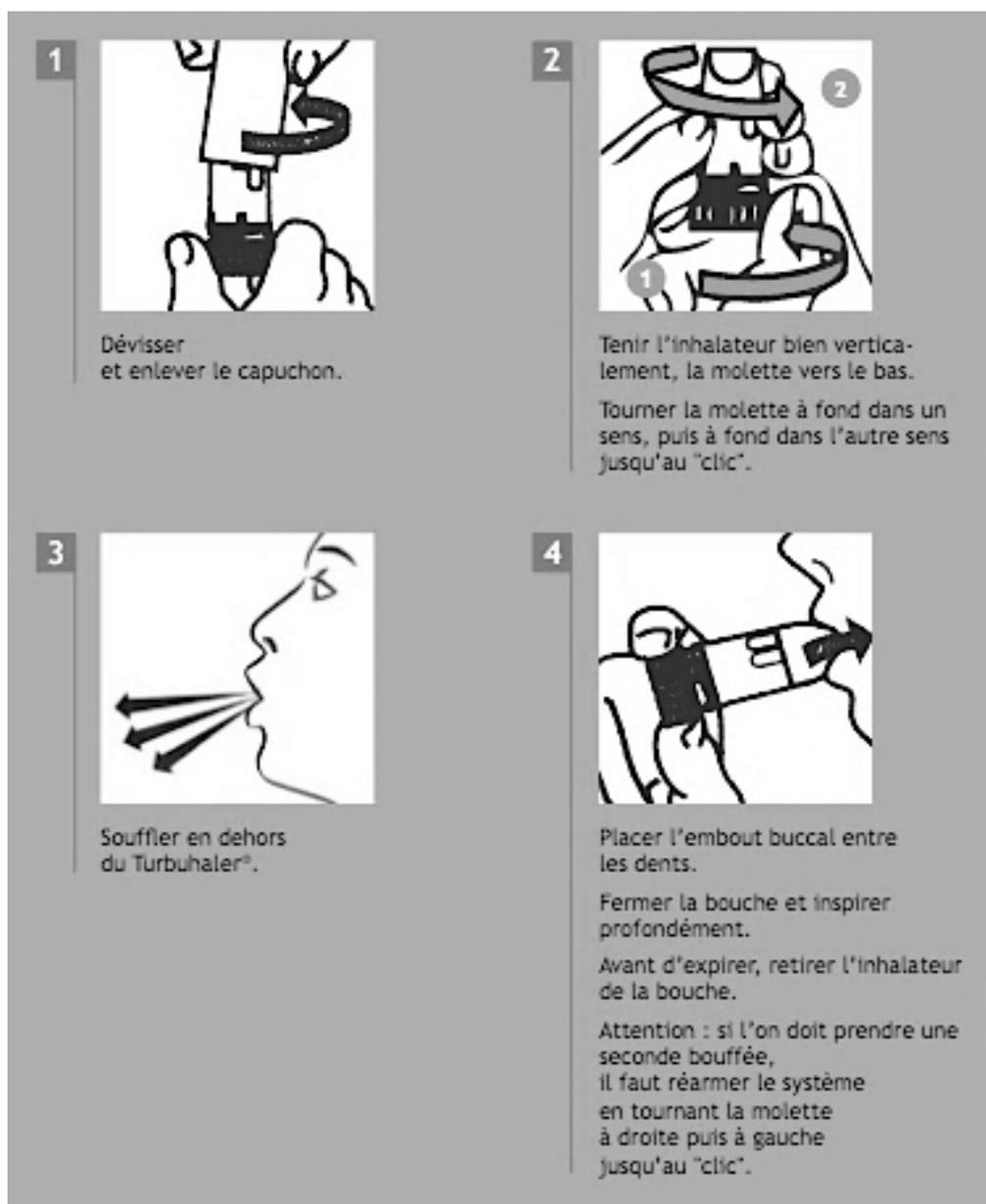


Figure 41 - Technique d'inhalation du Turbuhaler®

Source : https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/4439/document/bien-utiliser-dispositifs-inhalation_assurance-maladie.pdf

Technique d'inhalation des médicaments

- Une notice se trouve dans chaque boîte de médicament. Sur celle-ci se trouve un schéma détaillé de la technique d'inhalation du médicament concerné.
- Lors de la première délivrance, le pharmacien doit expliquer au patient comment bien utiliser le dispositif d'inhalation. Il fera une démonstration factice ; pour faciliter celle-ci, il existe des modèles de démonstrations placebo qu'il peut également faire essayer au patient.

Deux sites où l'on trouve la démonstration des techniques d'inhalation existent :

- Form'inhal : il a été créé par l'Université de Bordeaux en collaboration avec le Collège national de pharmacologie médicale. Les vidéos expliquent l'utilisation de chaque dispositif d'inhalation. (66)
- Guide Zéphir : c'est une marque déposée de la SPLF (Société de Pneumologie de langue française). Les vidéos ont été réalisées par le service pédagogie numérique de Sorbonne Université de médecine. Celles-ci font la démonstration de l'utilisation de chaque spécialité. (67)

Pour avoir visionné les deux sites, ma préférence penche pour le Guide Zéphir, car il me semble que ses explications orales sont plus compréhensibles que les explications écrites de Form'inhal.

Le pharmacien se charge de vérifier régulièrement, avec le patient, le mode de prise des médicaments ; l'apprentissage technique n'étant pas acquis une fois pour toutes. (60)

III.3.4. L'évaluation de l'observance

Le pharmacien est bien placé pour vérifier l'adéquation de la prescription avec le rythme de délivrance et repérer un problème d'observance. S'il y a suspicion d'une mauvaise observance, il recherchera les causes et tentera d'y remédier. (60)

- Il s'assurera que le patient a compris l'intérêt et la nécessité de la prise régulière de son traitement de fond.
- Il encouragera le patient à exprimer ses craintes ou ses difficultés liés au traitement.
- Il recherchera la présence éventuelle d'effets indésirables gênants.

Il existe des applications mobiles pour aider le patient à évaluer l'observance de son traitement. Elles sont basées sur un questionnaire simple et concis. EvalObs® et Observance® sont des exemples d'applications disponibles.

III.4. Conseils et recommandations

III.4.1. Rappel des règles d'hygiène accompagnant l'éviction allergénique

En complément de l'éviction des allergènes, il est vivement conseillé :

- D'aérer les pièces du logement tous les matins, au moins dix minutes, au moment où les pollens se déposent moins
- De se moucher régulièrement et de se laver le nez et les yeux plusieurs fois par jour à l'aide de sérum physiologique
- De porter des lunettes (de soleil) à l'extérieur pour limiter le contact avec les allergènes
- De ne pas faire sécher le linge à l'extérieur
- De faire un shampoing le soir et bien brosser les cheveux afin d'éliminer les allergènes déposés au niveau du cuir chevelu et des cheveux
- D'éviter tapis et moquettes pour réduire l'accumulation des allergènes
- D'aspirer régulièrement le logement
- Assainir l'environnement domestique : lutter contre les acariens, l'humidité...
- Éviter les contacts avec les animaux domestiques (chat)
- Lutter contre le tabagisme actif et passif → sevrage tabagique
- Se protéger vis-à-vis des pics de pollution (sorties limitées)
- En cas de crise d'asthme : ne pas sortir dehors, ne pas ouvrir la fenêtre pour respirer « l'air frais », ce qui risquerait d'aggraver le bronchospasme.
- Prévenir l'asthme allergique d'effort : β 2-mimétique de courte durée d'action 15 à 30 minutes avant l'effort + port d'un foulard autour du nez et du cou par temps froid et sec

III.4.2. Quels sont les conseils à donner face à une demande spontanée au comptoir ?

Face à une demande spontanée au comptoir, le pharmacien est uniquement habilité à prendre en charge le caractère allergique de celle-ci. Plusieurs traitements alternatifs peuvent être conseillés :

- Les antihistaminiques H1,
- Les médicaments d'action locale,
- Les médicaments homéopathiques,
- Les compléments alimentaires.

III.4.2.1. Les antihistaminiques

Les médicaments « conseil » auxquels nous avons accès en pharmacie contiennent des molécules antihistaminiques H1, dont la durée de traitement est limitée par le conditionnement à 7 jours, à raison de 1 comprimé par jour.

Par voie orale, on retrouve principalement deux molécules : la cétirizine et la loratadine. Chaque laboratoire crée son propre médicament « conseil ». On peut citer : HUMEX cétirizine®, HUMEX loratadine®, cétirizine Biogaran®, cétirizine Arrow®, ZYRTECSET® (cétirizine), etc...

III.4.2.2. Les médicaments d'action locale

Pour améliorer la rhinite allergique, il existe des sprays nasaux en vente libre :

- des sprays à base de corticoïdes : HUMEX Rhume des foins® (béclométasone) par exemple,
- des sprays à base d'huiles essentielles : PHYTOSUN Spray nasal Allergie® (huile essentielle de menthe poivrée) par exemple.

Pour la conjonctivite allergique, des collyres antiallergiques sont disponibles. ALLERGIFLASH® (lévocabastine) est un collyre disponible en vente libre. On peut également conseiller NAABAK® (acide spaglumique) en unidoses ou en flacon, CROMABAK® (cromogliccate de sodium) ou OPTICRON® (cromogliccate de sodium).

III.4.2.3. Les médicaments homéopathiques

L'homéopathie peut également être une alternative dans le traitement des allergies.

Les comprimés RHINALLERGY® peuvent être conseillés en traitement unique ou en complément d'un antihistaminique H1. La prise peut être modulable (un jour oui, un jour non) en fonction des symptômes ressentis, puisqu'il soulage directement les symptômes et n'agit pas en amont.

La posologie recommandée est de 1 comprimé à sucer toutes les heures, à espacer selon amélioration, sans dépasser 6 comprimés par jour.

Le collyre HOMEOPTIC® est utilisé pour soulager les irritations oculaires, mais il est également efficace dans l'allergie. Il est actif dès l'instillation oculaire et apaise

immédiatement, contrairement à certains collyres antiallergiques qui sont indiqués uniquement en prévention de la conjonctivite allergique.

Il est compatible avec les lentilles oculaires et peut être utilisé à partir de l'âge de 1 an.

Le PAP (*Pollens, Apis mellifica, Poumon histamine 15CH*) sera conseillé à titre préventif. La cure devra être débutée un mois avant la date présumée de la période allergique. La posologie est de 5 granules de chaque une fois par jour.

III.4.2.4. Les compléments alimentaires

Lactibiane ALR® est un complément alimentaire à base de souches microbiotiques (*Lactobacillus salivarius* LA302, dosées à 4 milliards par gélule) et d'extraits de romarin et d'oignon. Le romarin contribue au fonctionnement normal du système immunitaire. Il est indiqué en prévention et durant la période d'exposition aux allergènes, à raison de 1 gélule blanche et 1 gélule jaune par jour qui seront avalées avec un verre d'eau fraîche, de préférence avec un repas.

Phytostandard® Cassis/Plantain est un complément alimentaire contenant des extraits de cassis (*Ribes nigrum* L.) et de plantain (*Plantago lanceolata* L.). La posologie est de 1 à 4 comprimés par jour, à avaler avec un grand verre d'eau fraîche.

La liste des traitements alternatifs n'est pas exhaustive : d'autres solutions sont disponibles sur le marché.

Le meilleur traitement contre l'allergie est l'éviction totale de tous les allergènes, ce qui semble très difficile à mettre en œuvre.

Les conseils à l'officine restent limités. Une consultation médicale sera nécessaire dès lors qu'un patient revient régulièrement à la pharmacie pour demander un antihistaminique ou qu'il présente des signes de crise d'asthme ou d'exacerbations de la maladie asthmatique.

III.4.3. Les services disponibles pour optimiser la prise en charge des patients asthmatiques

III.4.3.1. Services destinés aux professionnels de santé

Cespharm

Le Cespharm (Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française) a été créé par le Conseil national de l'Ordre des pharmaciens. Il a pour vocation d'aider les pharmaciens à s'impliquer dans la prévention, l'éducation pour la santé et l'éducation thérapeutique du patient. (68)

Ses principales missions sont :

- Contribuer à l'information et à la formation des pharmaciens dans le domaine de la santé publique,
- Fournir aux pharmaciens des outils d'information et d'éducation au public,
- Relayer auprès des pharmaciens les campagnes nationales et mondiales de santé publique,
- Concevoir et réaliser des actions de santé publique menées par les pharmaciens,
- Collaborer avec les différents acteurs de la prévention et de l'éducation sanitaire.

Ameli.pro

Ameli.pro est le site de l'Assurance maladie mis à disposition aux professionnels de santé qui souhaitent obtenir tous les renseignements à propos de l'accompagnement des patients. (69)

Site web Asthm'off

Asthm'off est une plateforme créée par Novartis Pharmaceuticals en partenariat avec des pharmaciens d'officine, des médecins généralistes et des pneumologues.

Elle est destinée à aider le pharmacien dans l'accompagnement des patients souffrant d'asthme non contrôlé (dépister, conseiller et contribuer à améliorer leur prise en charge en les orientant vers le médecin traitant au moment nécessaire). (70)

III.4.3.2. Services à recommander aux patients

Ameli : service Sophia

Le service Sophia mis en place par la caisse d'Assurance maladie a pour but d'accompagner le patient asthmatique. Il l'aide à mieux contrôler son asthme et ainsi à améliorer sa qualité de vie. Sophia est un site gratuit qui s'inscrit en soutien des consultations avec le médecin traitant et des conseils délivrés par le pharmacien. Un suivi téléphonique avec des infirmiers-conseillers en santé est déterminé en fonction des besoins et des difficultés de chaque patient.

Ce service est disponible depuis septembre 2018 et compte déjà plus de 75 000 patients. (71)

Association Asthme & Allergies

C'est une association de patients créée en 1991. Son but est d'informer et de soutenir les personnes asthmatiques ou allergiques, mais aussi leur entourage. Les médecins et professionnels de santé peuvent également y adhérer.

C'est elle qui a organisé pour la France la Journée Mondiale de l'Asthme (JMA), qui a eu lieu le 7 mai dernier.

Elle est à l'origine des Écoles de l'asthme en France permettant aux patients d'acquérir des connaissances ou des savoirs immédiatement applicables dans la vie de tous les jours. La liste est consultable sur le site internet Asthme & Allergies. (72)

Calendriers polliniques

Le calendrier pollinique est une aide précieuse pour le diagnostic d'une allergie notamment pour la recherche du ou des allergène(s) en cause. Ils s'avèrent également utile pour la prévention et le conseil aux patients.

Il permet d'informer le patient sur les pics allergènes région par région. (73)

Site web jesuisallergique.fr

Ce site peut être consulté par toute personne désireuse d'obtenir des informations sur l'allergie en général. (74)

Application Effic'asthme

Elle a été créée par un laboratoire de l'Université Paris Descartes.

Cette application ludique aide à mieux gérer les crises d'asthme chez les enfants et permet aux parents d'automatiser les réflexes nécessaires pour la gestion de la crise d'asthme. Les utilisateurs peuvent créer un profil personnalisé pour un enfant de 1 à 5 ans puis utiliser différentes fonctions qui les aideront dans le suivi de l'asthme de l'enfant.

III.4.4. Quel est le comportement à adopter face aux utilisateurs excessifs de VENTOLINE® ?

Comment gérer les utilisateurs excessifs de Ventoline® ? Le pharmacien est confronté au quotidien à la régulation de la prise de ce médicament.

Il est courant que les patients asthmatiques utilisent en grande quantité la Ventoline®. Le rôle du pharmacien est de comprendre cette surconsommation. Pour cela, il doit dialoguer avec le patient afin d'analyser les raisons de cet excès.

Il en résulte très souvent une mauvaise observance du traitement de fond. En effet, de nombreux sujets asthmatiques ne sont pas convaincus de l'importance de celui-ci.

Le pharmacien devra alors insister sur le fait que la Ventoline® est une réponse d'urgence à la crise d'asthme et non un traitement.

Il doit rappeler aussi que le salbutamol utilisé à dose importante peut être délétère pour le système cardiaque.

Cependant, il est fréquent que le pharmacien dépanne en Ventoline® des personnes dans le besoin, car si celles-ci déclenchaient une crise d'asthme, on pourrait parler de non-assistance à personne en danger.

En ce qui concerne les enfants, on peut se heurter à une défaillance de l'observance due à la séparation de nombreux couples. Les gardes alternées rendent difficile le suivi correct des traitements et les oublis sont fréquents.

III.4.5. Le danger des corticoïdes inhalés chez l'enfant ?...

Une appréhension des parents par rapport à l'utilisation des corticoïdes inhalés chez leurs enfants semblerait émergée (retard de croissance).

Devant cette polémique, le Dr Guillaume Lezmi de l'hôpital Necker à Paris rappelle que les effets indésirables des corticoïdes sont fréquents pour la voie orale et la voie intraveineuse, alors que pour la voie inhalée ils sont plus rares.

Il a insisté sur l'importance et le bénéfice d'un traitement par corticoïde inhalé chez un enfant asthmatique, car un asthme non contrôlé risquerait tout autant de retentir sur sa croissance.

CONCLUSION

Dans 80% des cas, l'asthme est d'origine allergique. L'OMS place celui-ci et les maladies allergiques au quatrième rang mondial. Par ce classement, la maladie asthmatique peut être considérée comme un fait préoccupant de santé publique.

Si l'asthme est connu depuis longtemps comme un symptôme aigu, il est qualifié depuis ces dernières décennies de pathologie chronique. Cette nouvelle approche a remis en cause la base du traitement qui consistait uniquement à apaiser les épisodes d'exacerbations.

L'appréhension de ce symptôme dans sa chronicité a permis d'élaborer des traitements de fond (corticoïdes inhalés, bronchodilatateurs de longue durée d'action...) afin de réduire l'inflammation persistante des bronches qui caractérise cette maladie et ainsi de limiter la fréquence des crises.

La multitude d'étiologies et l'hétérogénéité des symptômes rendent complexe la prise en charge de cette pathologie respiratoire.

Si les professionnels de santé disposent d'un arsenal médicamenteux varié et efficace, la réussite du traitement n'en dépend pas uniquement.

À l'officine, j'ai pu constater à maintes reprises la difficulté que nous avons en tant que dispensateurs de faire accepter au patient l'importance de l'observance de son traitement. On se heurte, très souvent, à une négligence de prise des médicaments. En effet, 39% des Français pensent qu'il faut apprendre à vivre avec l'allergie car pour eux cela ne se soigne pas. De ce fait, ils pensent qu'un traitement de fond n'est pas indispensable.

En relai des médecins, le pharmacien doit poursuivre un rôle éducatif en insistant sur l'importance d'un bon suivi médicamenteux, en prenant le temps d'expliquer au patient comment bien utiliser ses traitements, et en lui rappelant qu'un environnement sain (exempt d'allergènes) ne peut être que bénéfique pour sa santé. Tout ceci dans un discours simple, abordable par tous.

De par sa connaissance du médicament et sa proximité avec les patients, mais aussi avec les autres professionnels de santé, le pharmacien d'officine possède les atouts nécessaires à la bonne prise en charge des patients allergiques et asthmatiques.

À l'avenir, nous aurons peut-être un rôle encore plus important dans la prise en charge de ces patients, car notre profession est en constante évolution. L'éducation pour la santé est le cœur de nos nouvelles missions.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Dutau G. Guide pratique d'allergologie. Paris: MMI éditions; 2000.
2. Blay F de, Lieutier-Colas F, Lefèvre-Balleydier A. Allergies et environnement intérieur : risques et prévention. Paris: Margaux Orange; 2005.
3. Universalis E. CHARLES RICHET [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 1 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/charles-richet/>
4. Grevers Gerhard, Röcken M, Behr J. Atlas de poche d'allergologie. Paris: Flammarion médecine-sciences; 2002.
5. C. Hoarau et al. Physiopathologie de l'allergie. Disponible sur : <http://www.assim.refer.org/colleges/colleges/styled/files/page80-13.2.hypersensibilite0301-imme0301diate.pdf> [cité 14 nov 2018]
6. Définitions EAACI. Disponible sur : http://www.eaaci.org/attachments/304_French.pdf
7. Des faits et chiffres pour comprendre l'allergie [Internet]. Asthme et Allergies et Urticaire. 2017 [cité 13 nov 2018]. Disponible sur : <https://asthme-allergies.org/faits-chiffres-comprendre-lallergie/>
8. Allergies [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 20 nov 2018]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/allergies>
9. Johansson SGO. A Revised Nomenclature for Allergy. Allergy Clin Immunol Int - J World Allergy Organ. 2002;014(06):279-87.
10. Cours [Internet]. [cité 1 déc 2018]. Disponible sur : http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/pediatrie/enseignement/allergies_enfant/site/html/1.html
11. Classification de Gell et Coombs [Internet]. [cité 1 déc 2018]. Disponible sur : <http://ciriha.org/index.php/allergies-et-intolerances-2/classifications/classification-de-gell-et-coombs>
12. M-N. Kolopp-Sarda. Les immunoglobulines et leurs fonctions. [Cité 23 fév 2019]. Disponible sur : http://allergo.lyon.inserm.fr/M1_2009-2010/07-Immunoglobulines_M1_2009.pdf
13. Allergies et hypersensibilités de type I chez l'enfant et chez l'adulte [Internet]. [cité 7 fév 2018]. Disponible sur : http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno_113/site/html/4.html

14. Chevailler A, Fournel S, Gubler B, Lelièvre J-D, Seillès E, Vitte J, et al. Immunologie fondamentale et immunopathologie: enseignements thématique et intégré : tissu lymphoïde et sanguin, immunopathologie et immuno-intervention. 2ème édition. Elsevier-Masson; 2018.
15. Dermatitis atopique (eczéma atopique) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 4 déc 2018]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/dermatite-atopique-eczema-atopique>
16. item_182_Hypersensibilites_Allergies_8_mars-d.pdf [Internet]. [cité 19 déc 2018]. Disponible sur : http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2017/04/item_182_Hypersensibilites_Allergies_8_mars-d.pdf
17. Bouzigon E, Nadif R, Le Moual N, Dizier M-H, Aschard H, Boudier A, et al. Facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme et de l'allergie : synthèse des résultats de l'étude EGEA. Rev Mal Respir. oct 2015;32(8):822-40.
18. Philippe Legrand. Les dernières recommandations en lipides : de la théorie à l'assiette [Internet]. 2013 mai. Disponible sur : <https://www.cerin.org/wp-content/uploads/2017/01/symposium-dernieres-recommandations-lipides-theorie-assiette.pdf>
19. Épidémiologie de l'asthme et des allergies. La fréquence des allergies augmente partout dans le monde, l'asthme a atteint sa prévalence maximale en Europe : quelles explications ? [Internet]. Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps. 2005 [cité 17 déc 2018]. Disponible sur : <http://www.academie-medecine.fr/epidemiologie-de-lasthme-et-des-allergies-la-frequence-des-allergies-augmente-partout-dans-le-monde-lasthme-a-atteint-sa-prevalence-maximale-en-europe-queelles-explications/>
20. afsset.pdf [Internet]. [cité 20 nov 2018]. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/afsset.pdf>
21. Annesi-Maesano - Asthme Allergie : maladies chroniques non transmis.pdf [Internet]. [cité 17 déc 2018]. Disponible sur : http://huel.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/146/files/2014/02/JAEP-Asthme-et-allergies--_donn%C3%A9es-%C3%A9pid%C3%A9miologiques.pdf
22. Oxyde d'azote (NOx) - Définition [Internet]. [cité 1 mai 2019]. Disponible sur : https://www.actu-environnement.com/ae/dictionnaire_environnement/definition/oxyde_d_azote_nox.php4
23. Définition de Composé organique volatil (COV) [Internet]. Actu-Environnement. [cité 1 mai 2019]. Disponible sur : https://www.actu-environnement.com/ae/dictionnaire_environnement/definition/compose_organique_volatil_cov.php4

24. Dutau G. Guide pratique de l'asthme de l'enfant. Paris: MMI éditions; 2002.
25. Annesi-Maesano - Asthme Allergie : maladies chroniques non transmis.pdf [Internet]. [cité 13 janv 2019]. Disponible sur : http://huep.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/146/files/2014/02/JAEP-Asthme-et-allergies-_donn%C3%A9es-%C3%A9pid%C3%A9miologiques.pdf
26. Item 184 : Asthme-2017-04.pdf [Internet]. [cité 19 déc 2018]. Disponible sur : http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2017/04/item_184_Asthme-2017_04-d.pdf
27. Raheison C, Bourdin A, Bonniaud P, Deslée G, Garcia G, Leroyer C, et al. Updated guidelines (2015) for management and monitoring of adult and adolescent asthmatic patients (from 12 years and older) of the Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) (Full length text). *Rev Mal Respir.* 2016;33(4):279-325.
28. Afrite A, Allonier C, Com-Ruelle L, Guen NL, Annesi-Maesano I, Delmas M-C, et al. L'asthme en France en 2006 : prévalence et contrôle des symptômes. 2006;8. [cité le 13 nov 2018]. Disponible sur : <https://www.irdes.fr/Publications/Qes/Qes138.pdf>.
29. Surveillance épidémiologique de l'asthme en France / Asthme / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 13 nov 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Asthme/Surveillance-epidemiologique-de-l-asthme-en-France>
30. Chabot et al. Les EFR et les déséquilibres acido-basiques tomb.pdf [Internet]. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur : <http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2015/07/EFR-pourECN2017.pdf>
31. Guide_parcours_de_soins_bpco_finale.pdf [Internet]. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_bpco_finale.pdf
32. Pauli G, Scheinmann P, Tunon de Lara J-M, Demoly P, Tonnel A-B. Quand et comment faire une enquête allergologique ? *Rev Mal Respir.* 2007;24(8):15-26.
33. Pauli et al. - 2007 - Quand et comment faire une enquête allergologique .pdf [Internet]. [cité 29 janv 2019]. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/showarticlefile/146579/index.pdf>
34. VIDAL - Asthme de l'enfant : traitement des crises - Prise en charge [Internet]. [cité 2 mars 2019]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/recommandations/2749/asthme_de_l_enfant_traitement_des_crises/prise_en_charge/
35. VIDAL - Classification Vidal - Bronchodilatateurs d'action courte [Internet]. [cité 1 mars 2019]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/classifications/vidal/c:2167/m:17376/>

36. FMPMC-PS - Pharmacologie - Niveau DCEM1 [Internet]. [cité 28 avr 2019]. Disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.10.1.3.2.html>
37. VIDAL - Classification Vidal - Bronchodilatateurs d'action longue [Internet]. [cité 5 avr 2019]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/classifications/vidal/c:2174/m:14992/>
38. VIDAL - SPIRIVA RESPIMAT 2,5 µg/dose sol à inhal - Pharmacodynamie [Internet]. [cité 9 mars 2019]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/Medicament/spiriva_respimat-84184-pharmacodynamie.htm
39. VIDAL - BRONCHODUAL 50 µg/20 µg/dose sol p inhal en flacon pressurisé - Pharmacodynamie [Internet]. [cité 9 mars 2019]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/bronchodual-20386-pharmacodynamie.htm>
40. VIDAL - Classification Vidal - Corticoïdes [Internet]. [cité 25 mars 2019]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/classifications/vidal/>
41. VIDAL - Classification Vidal - Corticoïdes inhalés + bronchodilatateurs longue durée d'action [Internet]. [cité 5 avr 2019]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/classifications/vidal/>
42. VIDAL - SINGULAIR 10 mg cp pellic - Synthèse [Internet]. [cité 24 mars 2019]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/singulair-15068.htm>
43. VIDAL - DILATRANE 200 mg gél LP - Synthèse [Internet]. [cité 25 mars 2019]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/dilatrane-5239.htm>
44. VIDAL - THEOSTAT 200 mg cp séc LP - Pharmacodynamie [Internet]. [cité 25 mars 2019]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/theostat-16238-pharmacodynamie.htm>
45. VIDAL - Classification Vidal - Antihistaminiques anticholinergiques [Internet]. [cité 29 avr 2019]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/classifications/vidal/>
46. VIDAL - ZADITEN 1 mg gél - Synthèse [Internet]. [cité 25 mars 2019]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/zaditen-18005.htm>
47. VIDAL - XOLAIR 75 mg sol inj - Synthèse [Internet]. [cité 25 mars 2019]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/xolair-92488.htm>
48. VIDAL - NUCALA 100 mg pdre p sol inj - Synthèse [Internet]. [cité 25 mars 2019]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/nucala-166496.htm>
49. Haute Autorité de Santé - NUCALA (mépilizumab), anticorps monoclonal anti-IL5 [Internet]. [cité 25 mars 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2655935/fr/nucala-mepolizumab-anticorps-monoclonal-anti-il5
50. Haute Autorité de Santé - CINQAERO [Internet]. [cité 3 avr 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2788618/fr/cinqaero

51. Dans l'asthme sévère - Le Moniteur des Pharmacies n° 3259 du 07/02/2019 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacies.fr. [cité 25 mars 2019]. Disponible sur : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3259/dans-l-asthme-severe.html>
52. Haute Autorité de Santé - FASENRA [Internet]. [cité 3 avr 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2872645/fr/fasenra
53. Stallergènes. Immunothérapie allergénique et observance [Internet]. Disponible sur : https://www.stallergenesgreer.fr/sites/default/files/pdf/ita_et_observance.pdf
54. A. Droudaine, Y. Gauthier, L. Lefort et M. Vandendriessche. Immunothérapie allergique : mauvaise observance. *Le Moniteur des Pharmacies* 3225; 2018.
55. Rôle du pharmacien dans la prise en charge du patient asthmatique. M. Molimard, M. Malka, *Rôle du pharmacien dans la prise en charge du patient asthmatique, fiche technique Cespharm, mai 2009*
56. Haahtela T. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax*. 1 août 2006;61(8):663-70
57. Masson E. L'asthme en France : synthèse des données épidémiologiques descriptives [Internet]. EM-Consulte. [cité 13 nov 2018]. Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/article/244926>
58. Code de la santé publique - Article L5125-1-1 A. Code de la santé publique.
59. Cespharm - Rôle du pharmacien [Internet]. [cité 8 avr 2019]. Disponible sur : <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Role-du-pharmacien>
60. Guide du stage de pratique professionnelle en officine.
61. BrochureObservance-imprim1.pdf [Internet]. [cité 13 nov 2018]. Disponible sur : <https://lecrip.org/wp-content/uploads/2014/11/BrochureObservance-imprim1.pdf>
62. L'éducation thérapeutique des patients : une ardente obligation pour les pharmaciens.
63. Avenants [Internet]. [cité 23 févr 2019]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/pharmacien/textes-referance/textes-conventionnels/avenants>
64. Raheison C, Bourdin A, Bonniaud P, Deslée G, Garcia G, Leroyer C, et al. Updated guidelines (2015) for management and monitoring of adult and adolescent asthmatic patients (from 12 years and older) of the Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) (Full length text). *Rev Mal Respir*. 2016;33(4):279-325.
65. Asthme : bien utiliser son inhalateur [Internet]. [cité 8 mai 2019]. Disponible sur :

<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/asthme-traitement/utiliser-inhalateur>

66. Bordeaux Form Université de. FORMiNHAL : formation au bon usage des inhalateurs [Internet]. FORMiNHAL. [cité 1 mai 2019]. Disponible sur : <http://forminhal.formedoc.org>
67. Guide ZÉPHIR [Internet]. [cité 8 avr 2019]. Disponible sur : <https://splf.fr/videos-zephir/>
68. Cespharm - Missions [Internet]. [cité 1 mai 2019]. Disponible sur : <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Cespharm/Missions>
69. AMeli.fr - Compte Professionnels de Santé - Connexion PS [Internet]. [cité 10 mai 2019]. Disponible sur : https://espacepro.ameli.fr/PortailPS/appmanager/portailps/professionnelsante?_nfpb=true&_pageLabel=vp_login_page
70. Asthm'off [Internet]. [cité 25 mars 2019]. Disponible sur : <https://www.asthmoff.fr/auth-page/?ReturnTo=/>
71. Sophia, le service pour les malades chroniques [Internet]. [cité 8 avr 2019]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/services-patients/sophia-service-malades-chroniques>
72. Asthme & Allergies & Urticaire, patients, traitements, diagnostics, conseils [Internet]. Asthme et Allergies et Urticaire. [cité 2 oct 2018]. Disponible sur : <https://asthme-allergies.org/>
73. Calendriers polliniques régionaux | stallergenesgreer.fr [Internet]. [cité 8 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.stallergenesgreer.fr/calendriers-polliniques-regionaux>
74. Tout savoir sur les allergies respiratoires ! [Internet]. Je suis Allergique. [cité 8 mai 2019]. Disponible sur : <http://www.jesuisallergique.fr/les-allergies-respiratoires/>

ANNEXES

Annexe 1. Prévalence de l'asthme chez l'enfant

Tableau 1 - Prévalence de l'asthme et des symptômes évocateurs d'asthme chez les élèves de classe de troisième, enquêtes nationales de santé en milieu scolaire 2003-2004 et 2008-2009, France métropolitaine et DOM

	Enquête 2003-2004	Enquête 2008-2009
Symptômes au cours des 12 derniers mois (%)		
Sifflements	10,1	10,5
Sifflements à l'effort	10,0	11,4
Toux sèche nocturne	10,5	14,3
Asthme (%)		
Asthme vie	13,4	15,7
Traitement au cours des 12 derniers mois ^a	7,7	8,6
Asthme actuel ^b	8,6	9,7

^a Traitement pour crise de sifflements ou d'asthme dans les 12 derniers mois.

^b Sifflements dans les 12 derniers mois chez un enfant ayant déjà eu des crises d'asthme ou traitement pour crise de sifflements ou d'asthme au cours des 12 derniers mois.

Tableau 2 - Prévalence de l'asthme et des symptômes évocateurs d'asthme chez les élèves de classe de CM2, enquêtes nationales de santé en milieu scolaire 2004-2005 et 2007-2008, France métropolitaine et DOM

	Enquête 2004-2005	Enquête 2007-2008
Symptômes au cours des 12 derniers mois (%)		
Sifflements	8,5	10,1
Sifflements à l'effort	9,9	10,8
Toux sèche nocturne	14,8	16,5
Asthme (%)		
Asthme vie	12,3	14,4
Traitement au cours des 12 derniers mois ^a	8,0	9,0
Asthme actuel ^b	8,7	9,7

^a Traitement pour crise de sifflements ou d'asthme dans les 12 derniers mois.

^b Sifflements dans les 12 derniers mois chez un enfant ayant déjà eu des crises d'asthme ou traitement pour crise de sifflements ou d'asthme au cours des 12 derniers mois.

Tableau 3 - Prévalence de l'asthme et des symptômes évocateurs d'asthme chez les élèves de grande section de maternelle, enquête nationale de santé en milieu scolaire 2005-2006 et 2012-2013, France métropolitaine et DOM

	Enquête 2005-2006	Enquête 2012-2013
Symptômes au cours des 12 derniers mois (%)		
Sifflements	10,7	11,8
Sifflements à l'effort	2,8	3,2
Toux sèche nocturne	12,6	14,7
Asthme (%)		
Asthme vie	9,8	11,0
Traitement au cours des 12 derniers mois ^a	9,9	11,0

^a Traitement pour crise de sifflements ou d'asthme dans les 12 derniers mois.

Source : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Asthme/Surveillance-epidemiologique-de-l-asthme-en-France>

Annexe 2. Prévalence de l'asthme chez l'adulte

Tableau 4 - Prévalence de l'asthme et des symptômes évocateurs d'asthme chez l'adulte ; enquête décennale santé 2003 (20 649 adultes âgés de 15 ans ou plus, France métropolitaine)

	Enquête décennale 2003
Symptômes au cours des 12 derniers mois (%)	
Sifflements	12,0
Sifflements avec essoufflement	8,0
Sifflements en dehors du rhume	6,5
Réveils avec gêne respiratoire	14,3
Réveils par crise d'essoufflement	4,5
Réveils par quinte de toux	24,2
Asthme (%)	
Crise d'asthme au cours des 12 derniers mois	4,4
Traitement actuel pour asthme	4,6
Asthme actuel ^a	6,0

^a Crise d'asthme dans les 12 derniers mois ou traitement actuel pour asthme.

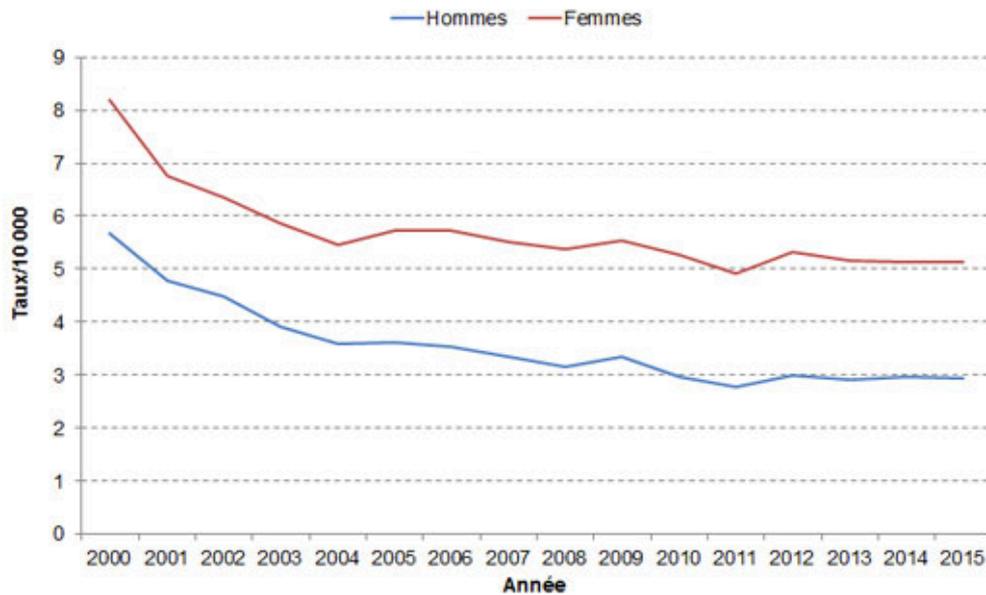
Source : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Asthme/Surveillance-epidemiologique-de-l-asthme-en-France>

Annexe 3. Hospitalisations pour asthme

Nombre et taux bruts d'hospitalisation pour asthme, France, 2015				
	Hommes		Femmes	
Age	Nombre de séjours	Taux/10 000	Nombre de séjours	Taux/10 000
0-1 an	8 734	110,9	4 284	56,9
2-4 ans	9 965	81,2	5 666	48,2
5-9 ans	5 249	24,7	2 971	14,6
10-14 ans	2 226	10,5	1 452	7,2
15-19 ans	733	3,6	1 195	6,1
20-34 ans	1 561	2,7	2 748	4,6
35-49 ans	1 655	2,6	2 836	4,3
50-64 ans	1 733	2,8	3 297	5,0
65 ans ou plus	1 813	3,4	4 664	6,6
Tous âges	33 669	10,5	29 113	8,5

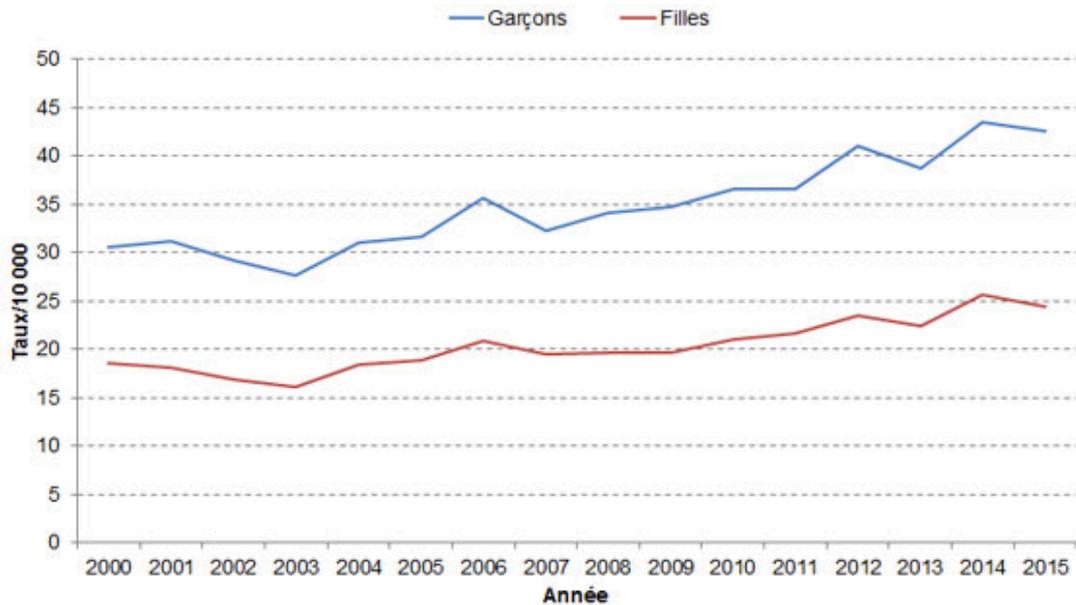
Source : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Asthme/Surveillance-epidemiologique-de-l-asthme-en-France>

Taux annuels standardisés d'hospitalisation pour asthme Adultes ≥ 15 ans, France, 2000-2015



Taux standardisés sur l'âge (population française 2012)
Source: ATIH

Taux annuels standardisés d'hospitalisation pour asthme Enfants < 15 ans, France, 2000-2015

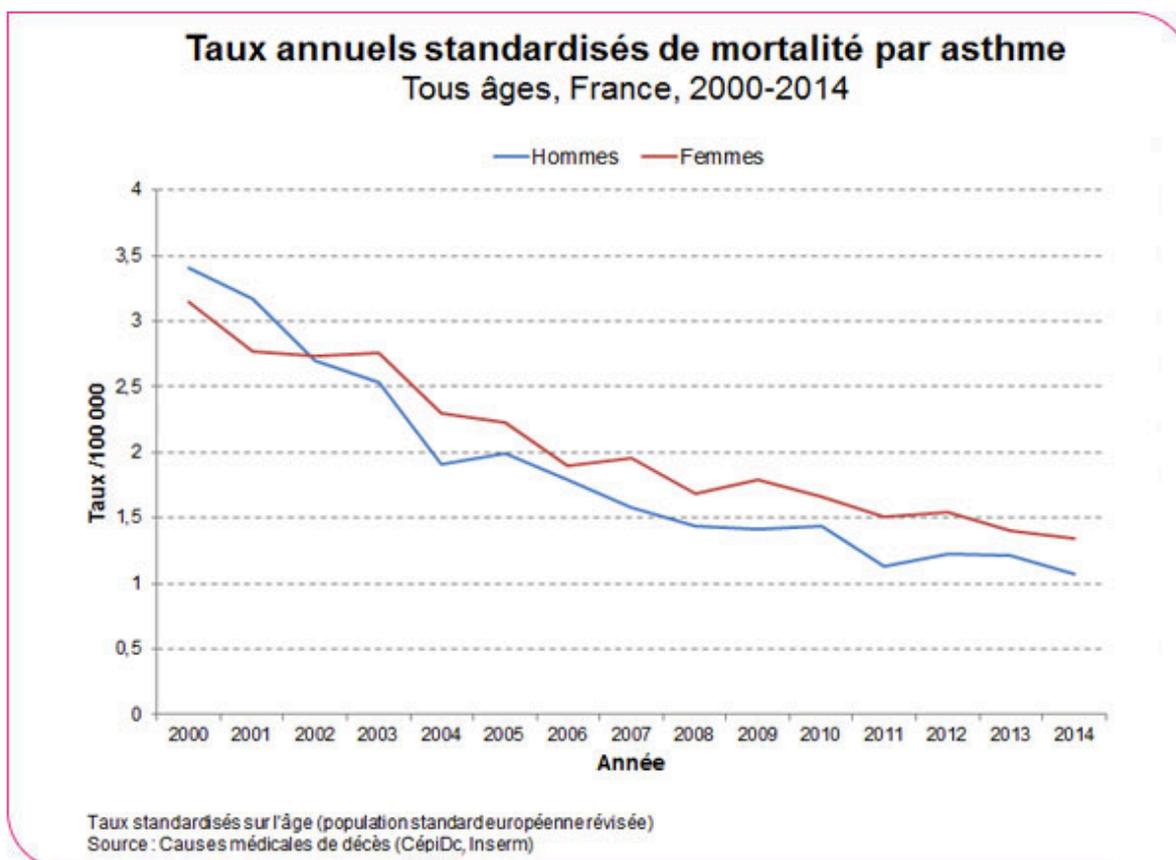


Taux standardisés sur l'âge (population française 2012)
Source: ATIH

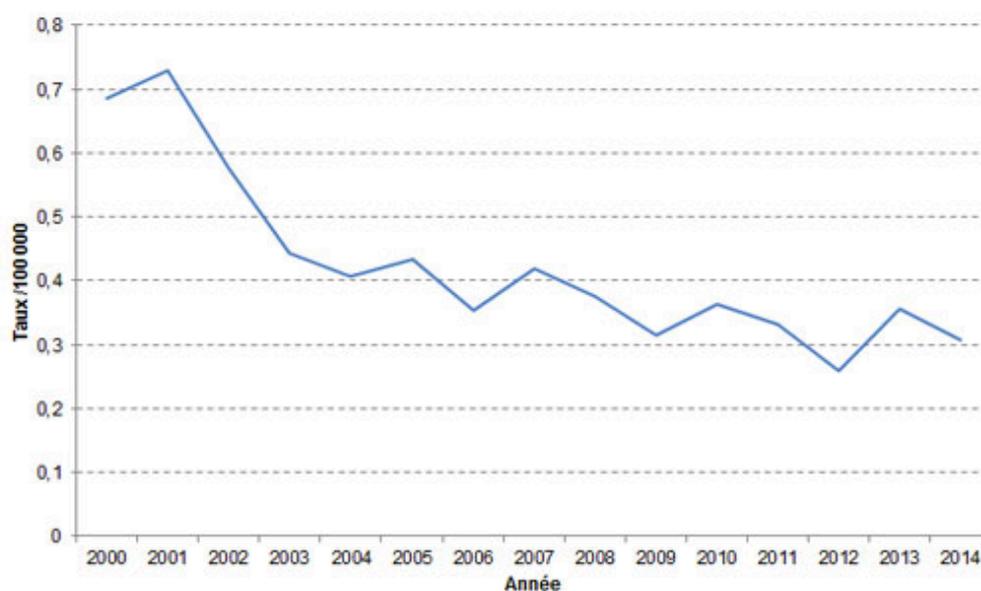
Source : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Asthme/Surveillance-epidemiologique-de-l-asthme-en-France>

Annexe 4. Mortalité par asthme

Mortalité par asthme, nombres et taux bruts de décès, France (hors Mayotte), 2014				
Age	Hommes		Femmes	
	Nombre	Taux /100 000	Nombre	Taux /100 000
0-14 ans	6	0,1	4	0,1
15-24 ans	7	0,2	4	0,1
25-44 ans	18	0,2	16	0,2
45-64 ans	67	0,8	60	0,7
65-84 ans	99	2,2	194	3,5
85 ans ou plus	84	14,2	292	21,9
Tous âges	281	0,9	570	1,7



Taux annuels standardisés de mortalité par asthme Enfants et adultes <45 ans, France, 2000-2014



Taux standardisés sur l'âge (population standard européenne révisée)
Source : Causes médicales de décès (CépiDc, Inserm)

Source : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Asthme/Surveillance-epidemiologique-de-l-asthme-en-France>

Annexe 5. Article L5125-1-1 A du Code de la santé publique

Article L5125-1-1 A

Créé par [LOI n°2009-879 du 21 juillet 2009 - art. 38](#)

Dans les conditions définies par le présent code, les pharmaciens d'officine :

- 1° Contribuent aux soins de premier recours définis à l'article [L. 1411-11](#) ;
- 2° Participent à la coopération entre professionnels de santé ;
- 3° Participent à la mission de service public de la permanence des soins ;
- 4° Concourent aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé ;
- 5° Peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients définies aux articles [L. 1161-1](#) à [L. 1161-5](#) ;
- 6° Peuvent assurer la fonction de pharmacien référent pour un établissement mentionné au 6° du I de l'article [L. 312-1](#) du code de l'action sociale et des familles ayant souscrit la convention pluriannuelle visée au I de l'article [L. 313-12](#) du même code qui ne dispose pas de pharmacie à usage intérieur ou qui n'est pas membre d'un groupement de coopération sanitaire gérant une pharmacie à usage intérieur ;
- 7° Peuvent, dans le cadre des coopérations prévues par l'article [L. 4011-1](#) du présent code, être désignés comme correspondants au sein de l'équipe de soins par le patient. A ce titre, ils peuvent, à la demande du médecin ou avec son accord, renouveler périodiquement des traitements chroniques, ajuster, au besoin, leur posologie et effectuer des bilans de médications destinés à en optimiser les effets ;
- 8° Peuvent proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes.

Un décret en Conseil d'Etat fixe les conditions d'application des 7° et 8°.

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

L'asthme allergique : rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge

L'asthme est une maladie chronique, très souvent d'origine allergique, se caractérisant par une inflammation persistante des bronches. Il touche toutes les classes d'âges et de populations. Les allergènes en sont la principale cause, mais d'autres facteurs sont également étudiés. La diversité des traitements facilite la prise en charge de cette pathologie, mais elle n'en dépend pas uniquement.

Le pharmacien accompagne le patient asthmatique par son soutien, ses encouragements et l'éduque grâce à de nombreux outils disponibles à l'officine dans le but de l'aider à être plus impliqué dans sa maladie. Le patient est le seul à pouvoir être l'acteur principal de son asthme. En coordination avec tous les professionnels de santé, le pharmacien a un rôle éducatif primordial dans la prise en charge de l'asthme allergique.

Mots-clés : asthme allergique, maladie chronique, inflammation bronchique, allergènes, corticoïdes inhalés, contrôle de l'asthme, conseils, éducation.

Allergic asthma: role of the community pharmacist in the management

Asthma is a chronic disease, very often of allergic origin, characterized by persistent inflammation of the bronchi. It affects all ages and populations. Allergens are the main cause, but other factors are also incriminated. The diversity of treatments facilitates the management of this pathology, but it does not depend solely on it.

The pharmacist accompanies the asthmatic patient by his support, encouragement and education through the many tools available at the pharmacy in order to help him accept and be more proactive in his treatment. The patient is the only one who can be the main actor of his asthma.

In coordination with all health professionals, the pharmacist has a primary educational role in the management of allergic asthma.

Keywords : allergic asthma, chronic disease, bronchial inflammation, allergens, inhaled corticosteroids, asthma control, counseling, education.

