

Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement le 2 juillet 2024

Par Zoé DANIEL

Née le 16 septembre 1999 à Toulouse (31)

Chronopharmacologie des glucocorticoïdes dans le traitement de l'asthme

Thèse dirigée par Mme Claire-Élise DEMIOT

Examineurs :

Mme Christelle POUGET, Professeur des Universités.....Présidente
Mme Claire-Élise DEMIOT, Maître de Conférences des Universités – Hospitalo-
universitaire et Praticien Hospitalier.....Directrice
Mme Elsa VILLENEUVE, Docteur en pharmacie.....Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement le 2 juillet 2024

Par Zoé DANIEL

Née le 16 septembre 1999 à Toulouse (31)

**Chronopharmacologie des glucocorticoïdes dans le
traitement de l'asthme**

Thèse dirigée par Mme Claire-Élise DEMIOT

Examineurs :

Mme Christelle POUGET, Professeur des Universités.....Présidente

Mme Claire-Élise DEMIOT, Maître de Conférences des Universités – Hospitalo-
universitaire et Praticien Hospitalier.....Directrice

Mme Elsa VILLENEUVE, Docteur en pharmacie.....Juge



Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

Le 1^{er} octobre 2023

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge, Assesseur pour la Formation Continue

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas, Assesseur pour l'Innovation Pédagogique

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIERE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie, Botanique et Mycologie

Mme POUGET Christelle Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. TROUILLAS Patrick Biophysique et mathématiques

Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

Mme. CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DEMIOT Claire- Élise (*) Pharmacologie

M. JOST Jérémie Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

Mme AUDITEAU Émilie Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme BEAUBRUN-GIRY Karine Pharmacie galénique

Mme BÉGAUD Gaëlle Chimie analytique et bromatologie

M. BILLET Fabrice Physiologie

Mme BONAUD Amélie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. CALLISTE Claude Biophysique et mathématiques

M. CHEMIN Guillaume Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique Chimie analytique et bromatologie

M. COMBY Francis Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme DELEBASSÉE Sylvie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

M. LABROUSSE Pascal (*) Pharmacognosie, Botanique et Mycologie

Mme LAVERDET Betty Pharmacie galénique

M. LAWSON Roland Pharmacologie

M. LÉGER David	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MARRE-FOURNIER Françoise	Biochimie et biologie moléculaire
M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie, Botanique et Mycologie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Professeur associé en service temporaire

M. FOUGÈRE Édouard	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
---------------------------	---

Assistant Hospitalo-Universitaire des disciplines pharmaceutiques

Mme MARCELLAUD Elodie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

M. HAMION Guillaume	Pharmacognosie, botanique et mycologie
Mme SONDA Amar	Chimie analytique et bromatologie

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew	Chargé de cours
Mme VERCELLIN Karen	Professeur certifié

Remerciements

Je remercie les membres de mon jury,

A ma directrice de thèse, Mme Claire-Élise DEMIOT

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ma thèse. Merci pour vos relectures et vos remarques pertinentes concernant mon travail. Je vous remercie également pour vos enseignements apportés durant ces années d'études.

A ma présidente de jury, Mme Christelle POUGET

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury de thèse. Merci pour l'intérêt porté à mon travail. Je vous remercie pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises au cours de mon cursus universitaire.

A ma juge, Mme Elsa VILLENEUVE

Je te remercie infiniment d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de juger mon travail. Merci de m'avoir accompagné pendant mon stage ainsi que pour ta bienveillance et ta gentillesse. Tes conseils m'ont été précieux.

Je remercie également les pharmacies qui m'ont accueilli lors de mes études et qui ont contribué au développement de mes connaissances,

A la pharmacie de la Beusserie, à Panazol

Merci de m'avoir accueilli pour mon stage de sixième année et de m'avoir accordé votre confiance. Merci à toute l'équipe pour sa bienveillance et ses conseils durant ces six mois. Merci à **Laëtitia J.** pour tous tes précieux conseils et tes encouragements.

A la pharmacie du Martinet, à Castres

Merci de m'avoir accueilli les étés durant mon cursus pour parfaire mes connaissances et m'apprendre les bases de notre métier. Merci à l'équipe pour leur confiance et pour leur gentillesse.

A la pharmacie de Lameilhé, à Castres

Merci pour vos encouragements durant la rédaction de cette thèse. J'ai hâte de travailler avec vous.

A ma famille,

A mes parents, merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir soutenu dans mes choix et tout au long de ces six années d'études. Merci pour vos précieux conseils, votre confiance en moi et votre patience malgré mes humeurs. Je vous aime.

A ma petite sœur, merci d'avoir toujours été à mes côtés. Merci de m'avoir aidé à réviser, pour le temps que tu m'as consacré ainsi que pour tous ces moments uniques partagés ces dernières années. J'ai hâte que tu sois diplômée à ton tour et de pouvoir continuer à partir à l'aventure avec toi.

A mes amis, merci pour tous ses beaux moments passés ensemble.

A Alexia, nos têtes à têtes pour rentrer de la fac et ton accent chantant vont me manquer. Merci pour ta bonne humeur, ton écoute, tes conseils et tous ces bons chocolats.

A Corentin, on s'est rencontré un peu plus tard mais je pense que le temps a été bien rattrapé. Merci pour toutes ces soirées passées en ta compagnie qui nous ont permis de nous détendre malgré le stress des études. Vivement notre prochain débat.

A Delphine, merci pour tous tes conseils, ton soutien et tes encouragements, ils m'ont été d'une grande aide.

A Maëva, c'est une page qui se tourne. Merci pour ces moments passés ensemble et ces fous rires partagés.

A Théophile, mon binôme d'amphi. On s'est rencontré dès les premiers jours de la deuxième année pour ne plus se quitter. Merci d'avoir été présent dans les bons comme dans les mauvais moments.

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/>



Liste des abréviations

ACTH : Adreno-corticotrophine Hormone

ADME : Absorption Distribution Métabolisme Elimination

ADN : Acide désoxyribonucléique

AIS : Anti-inflammatoire Stéroïdien

AINS : Anti-inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de mise sur le marché

BMP : Beclomethasone-17-monopropionate

BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

CRH : Corticotropin Releasing Hormone

CVF : Capacité Totale Forcée

CYP3A4 : cytochrome 3A4

DEP : Débit Expiratoire de Pointe

des-CIC : desisobutyryl-ciclésone

DHEA : déhydroépiandrostérone

EFR : Epreuves Fonctionnelles Respiratoires

EI : effets indésirables

ETP : Education thérapeutique du patient

FASE CPHG : France Asthme Sévère – Collège des Pneumologues des Centres Hospitaliers

GI : gastro-intestinale

GINA : Global Initiative for Asthma Revised

GR : Glucocorticoid Receptor

GRE : Glucocorticoid Responsive Elements

HMG-CoA reductase : Hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase

ICS : Inhaled Corticosteroid

PEF : Peek Expiratory Flow

SPLF : Société de pneumologie de langue française

VEMS : Volume Expiratoire Maximale en une Seconde

Table des matières

Introduction	16
I. Définition	17
I.1. Chronopharmacologie.....	17
I.1.1. Chronesthésie	18
I.1.1.1. Action sur les récepteurs cellulaires	18
I.1.1.2. Action sur les mécanismes de transports	19
I.1.1.3. Action sur les systèmes enzymatiques	19
I.1.2. Chronopharmacocinétique.....	19
I.1.2.1. La résorption	20
I.1.2.2. La distribution.....	21
I.1.2.3. La métabolisation	21
I.1.2.4. L'élimination	22
I.1.3. Chronergie	23
I.1.3.1. La chronotoxicité	23
I.1.3.2. La chronotolérance	23
I.1.3.3. La chronoefficacité	24
I.2. Chronobiologie.....	24
I.2.1. Caractérisation d'un rythme biologique.....	24
I.2.2. Paramètres caractérisant un rythme biologique.....	25
I.2.2.1. La période.....	25
I.2.2.2. Le méSOR.....	25
I.2.2.3. L'amplitude	25
I.2.2.4. L'acrophase	25
I.2.3. Composantes des rythmes biologiques	26
I.2.3.1. Composante exogène.....	26
I.2.3.2. Composante endogène.....	26
I.2.4. Rythme des glucocorticoïdes.....	27
I.2.4.1. Corticoïdes naturels et stéroïdes de synthèse.....	27
I.2.4.2. Biosynthèse	27
I.2.4.2.1. Les glandes surrénales.....	27
I.2.4.2.2. L'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien	29
I.2.4.2.3. Biosynthèse des corticoïdes naturels.....	30
I.2.4.3. Rythme du cortisol	31
I.2.4.4. Rôle physiologique des glucocorticoïdes.....	32
II. Asthme et chronopharmacologie des glucocorticoïdes.....	33
II.1. Rappels sur l'asthme.....	33
II.1.1. Epidémiologie.....	33
II.1.2. Physiopathologie	33
II.1.3. Etiologies.....	34
II.1.4. Symptômes	34
II.1.5. Diagnostic de l'asthme	35
II.1.6. Classification de l'asthme	38
II.2. Les glucocorticoïdes et leurs utilisations dans l'asthme.....	39
II.2.1. Prise en charge de l'asthme	39
II.2.2. Les glucocorticoïdes dans la prise en charge de l'asthme	40

II.2.2.1. Mécanisme d'action	40
II.2.2.2. Les molécules utilisées	41
II.2.2.3. Les effets indésirables de la corticothérapie par voie inhalée	43
II.2.3. Les autres traitements utilisés dans l'asthme.....	43
II.3. Chronopharmacologie des glucocorticoïdes inhalés	44
II.3.1. Pharmacodynamie des glucocorticoïdes inhalés	45
II.3.2. Pharmacocinétique des glucocorticoïdes inhalés	47
II.3.3. L'administration des corticoïdes inhalés	51
II.3.3.1. Rythme circadien de l'inflammation des voies respiratoires.....	51
II.3.3.2. Rythme circadien du cortisol	51
II.3.3.3. Chronotoxicité des corticoïdes inhalés	51
II.3.3.4. Chronotolérance des corticoïdes inhalés.....	52
II.3.3.5. Chronoefficacité des corticoïdes inhalés	53
II.3.4. Le ciclesonide.....	54
II.4. Les corticoïdes inhalés dispensés en France et recommandations de bonnes prescriptions	56
III. Etude à l'officine sur la prise de corticoïde dans l'asthme chronique	59
III.1. Objectifs de l'étude	59
III.2. Matériels et méthodes.....	59
Analyse des résultats.....	60
III.2.1. Description de la population de patients recrutés à l'officine sous corticoïdes inhalés.....	60
III.2.2. Description des molécules prescrites dans le traitement de l'asthme chronique .	61
III.2.3. Connaissance des patients sur leur médicament de crise et de fond.....	62
III.2.4. Observance des patients dans leur traitement de fond à base de corticoïdes inhalés et leur recours au traitement de crise	63
III.2.5. Respect de la posologie et horaire de prise des corticoïdes inhalés des patients	68
III.2.6. L'heure de prise préconisée par les études/recommandations est-elle similaire à celle des patients ?.....	69
III.2.7. Existe-il un lien entre le respect de l'horaire et le recours ou pas au traitement de crise pour les patients observants ?	69
III.3. Discussion	71
Conclusion	75
Références bibliographiques	77
Annexes	82
Serment De Galien.....	88

Table des illustrations

Figure 1 : Concept de la chronopharmacologie [1]	17
Figure 2 : Schéma général de la métabolisation [3]	21
Figure 3 : Excrétion rénale des médicaments et des métabolites [3]	22
Figure 4 : Paramètres caractérisant un rythme biologique [8]	26
Figure 5 : Situation anatomique de la glande surrénale [9]	28
Figure 6 : Structure interne de la glande surrénale [12]	29
Figure 7 : Axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien [13].....	29
Figure 8 : Structure chimique du cholestérol [14].....	30
Figure 9 : Structure chimique de la prégnénolone [15].....	30
Figure 10 : Structure chimique du cortisol [14].....	31
Figure 11 : Variations circadiennes des concentrations plasmatiques du cortisol [8]	31
Figure 12 : Courbe volume-temps normale [22].....	36
Figure 13 : Courbe débit-volume normale [22].....	36
Figure 14 : Courbe volume-temps montrant un syndrome obstructif réversible [22].....	36
Figure 15 : Courbe débit-volume montrant un syndrome obstructif [22].....	37
Figure 16 : Niveaux d'action des glucocorticoïdes dans le processus inflammatoire [36].....	41
Figure 17 : Exacerbation des symptômes chez les patients asthmatiques selon le temps [32]	44
Figure 18 : Mécanisme de signalisation des glucocorticoïdes [31].....	45
Figure 19 : Métabolisme des corticoïdes inhalés [26]	48
Figure 20 : Voix rauque chez les patients recevant des corticoïdes inhalés [32].....	55
Figure 21 : Répartition par tranches d'âge des patients interrogés	60
Figure 22 : Répartition par sexe des patients interrogés	60
Figure 23 : Le patient connaît-il ses médicaments à base de glucocorticoïde sous forme inhalé ?	62
Figure 24 : Le patient fait-il la différence entre son traitement de crise et de fond ?.....	62
Figure 25 : Le patient connaît-il la fréquence de prise de son traitement de fond ?	63
Figure 26 : Le patient connaît-il la dose de son traitement de fond ?	63
Figure 27 : Ce matin, le patient a-t-il oublié de prendre son médicament ?.....	64
Figure 28 : Depuis son dernier rendez-vous, le patient a-t-il été en panne de son médicament ?	64
Figure 29 : Le patient a-t-il déjà pris son médicament avec du retard par rapport à l'heure habituelle ?	65

Figure 30 : Est-il arrivé au patient de ne pas prendre son médicament car certains jours, sa mémoire lui fait défaut ?	65
Figure 31 : Est-il arrivé au patient de ne pas prendre son traitement car certains jours, il a l'impression que son traitement lui fait plus de mal que de bien ?.....	66
Figure 32 : Le patient pense-t-il qu'il a trop d'inhalation à faire ?	66
Figure 33 : Recours ou non par les patients au traitement de crise	67
Figure 34 : Respect de la fréquence et du dosage des corticoïdes inhalés prescrits	68
Figure 35 : Modalités de prise des corticoïdes inhalés par les patients.....	68
Figure 36 : Exemple de plan de prise du traitement de fond et de crise dans l'asthme	76

Table des tableaux

Tableau 1 : Valeurs du DEP	37
Tableau 2 : Classification de la gravité de l'asthme	38
Tableau 3 : Prise en charge de l'asthme.....	39
Tableau 4 : Propriétés pharmacodynamiques des corticoïdes inhalés.....	47
Tableau 5 : Propriétés pharmacocinétiques des corticoïdes inhalés.....	50
Tableau 6 : Recommandation de prescription pour les corticoïdes inhalés dans l'asthme [27] [28].....	57
Tableau 7 : Molécules, posologies et horaires prescrits par les médecins	61
Tableau 8 : Observance des patients	66
Tableau 9 : Niveau d'observance des patients et recours au traitement de crise	67
Tableau 10 : Relation entre l'observance et le respect des recommandations par les patients	69
Tableau 11 : Recours au traitement de crise par les patients avec une bonne observance respectant une prise fixe en fonction de l'horaire du matin	70
Tableau 12 : Recours au traitement de crise par les patients avec une bonne observance respectant une prise fixe en fonction de l'horaire du soir	70
Tableau 13 : Recours au traitement de crise par les patients avec de minimes problèmes d'observance respectant une prise fixe en fonction de l'horaire du matin	71
Tableau 14 : Recours au traitement de crise par les patients avec de minimes problèmes d'observance respectant une prise fixe en fonction de l'horaire du soir	71

Introduction

Les corticoïdes sont une vieille classe de médicaments, encore très utilisée de nos jours. Leurs vastes propriétés ainsi que leurs nombreuses indications en font des indispensables pour le pharmacien. Malgré leur utilisation courante, cela reste des molécules à utiliser avec parcimonie, du fait de leurs effets indésirables nombreux. C'est pourquoi, il peut être pertinent de s'intéresser à leur chronopharmacologie. Cette science est utilisée pour optimiser la prise médicamenteuse et diminuer les effets néfastes des médicaments. Les corticoïdes traitant de plusieurs pathologies, nous allons nous intéresser à l'une d'entre elles en particulier, l'asthme chronique.

L'asthme chronique est une maladie que l'on retrouve dans les indications des glucocorticoïdes. En effet, ces derniers vont exercer une action anti-inflammatoire sur les bronches. La majorité des traitements prescrits sont à base de corticoïde par voie inhalée, avec des doses bien inférieures à la voie orale. En sachant que le corps sécrète des glucocorticoïdes de façon naturelle chaque jour, il est intéressant de se demander si l'heure de prise du traitement pour l'asthme et son efficacité ont une corrélation avec les heures de sécrétion des corticoïdes. Et si s'aligner ou non sur ces heures de sécrétion serait bénéfique pour le patient. Les données de la littérature nous donnent une heure de prise idéale pour une meilleure efficacité des glucocorticoïdes dans la maladie asthmatique.

Nous souhaitons dans le cadre de cette thèse savoir si la prescription des médecins respecte cette heure de prise « idéale » dictée par les recommandations et combien de patients la respectent. Ensuite, nous avons voulu savoir si les patients qui ont respecté l'heure de prise idéale dans le cadre de leur prescription avaient eu recours à leur traitement de crise ou à une modification de leur traitement.

En fonction des résultats obtenus, nous déterminerons s'il est important ou pas de prendre ce traitement à l'heure préconisée par la littérature et en fonction de savoir si les prescripteurs doivent scrupuleusement indiquer dans leur prescription cette heure « idéale » ou que le pharmacien précise cette heure au moment de la délivrance.

I. Définition

I.1. Chronopharmacologie

La chronopharmacologie est une branche de la pharmacologie qui s'intéresse à l'étude de l'influence des rythmes biologiques sur le moment d'administration d'un médicament. Elle permet notamment d'optimiser l'efficacité des traitements et de réduire les effets secondaires néfastes. Ses applications sont nombreuses. Par exemple, les angines de poitrine ou les accidents cardio-vasculaires, qui sont des maladies cardio-vasculaires, semblent être influencés par un rythme circadien. Elles sont plus susceptibles de se produire le matin. Cette étude permet aux professionnels de santé une optimisation de la prise des médicaments dans ces pathologies pour que le traitement intervienne au bon moment et éviter tout événement cardiaque majeur.

C'est une discipline qui n'est devenue scientifique qu'à partir des années 1970 alors qu'un siècle plus tôt, certains médecins s'interrogeaient déjà sur le fait que le moment de prise puisse entraîner des effets différents avec un même traitement.

Par ailleurs, le but de la chronopharmacologie est aussi d'améliorer la tolérance des médicaments en favorisant la prise du traitement à un moment permettant davantage l'efficacité que les effets néfastes de la molécule.

La chronopharmacologie se décline en trois branches (cf. figure 1) ; elles doivent être prises en compte pour étudier l'activité des médicaments et leurs variabilités. Il s'agit de la chronesthésie, de la chronopharmacocinétique et de la chronergie.

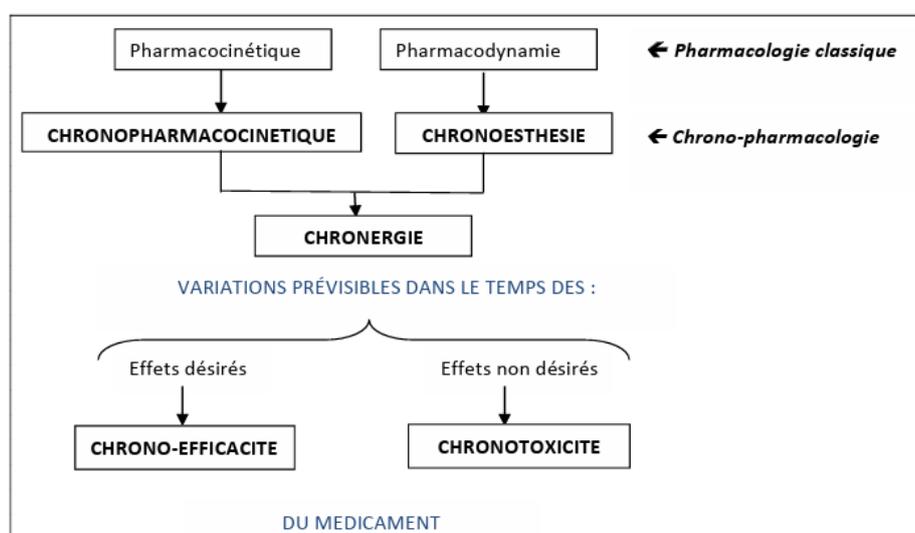


Figure 1 : Concept de la chronopharmacologie [1]

I.1.1. Chronesthésie

La chronesthésie est l'ensemble des variations de rythme lié à la susceptibilité d'un système. Elle est liée à la pharmacodynamie, qui étudie l'action des médicaments sur l'organisme. Nous pouvons en distinguer plusieurs types : l'action sur les récepteurs cellulaires, sur les mécanismes de transport et sur les systèmes enzymatiques.

Tout d'abord, nous allons rappeler quelques définitions et notions avant d'aborder les mécanismes d'action.

Les ligands sont des substances d'origine naturelle ou dite endogène (par exemple, les hormones) ou synthétique ou dite exogène (par exemple, un médicament) pouvant se lier à un récepteur. Les ligands endogènes sont les médiateurs naturels provenant de l'organisme tandis que les ligands exogènes sont les molécules provenant de l'extérieur de l'organisme.

Un récepteur est un composant membranaire de la cellule permettant à celle-ci de recevoir des signaux extra-cellulaires. Il ne peut se lier qu'avec des substances qui s'adaptent avec précision à lui. Lorsque le ligand se lie au récepteur, on obtient un signal intracellulaire qui va entraîner un effet physiologique ou pharmacologique.

L'action du médicament est la plupart du temps réversible. Après un certain temps, il ne va plus être lié au récepteur et va lui permettre de retrouver un fonctionnement normal. Dans certains cas, la liaison va être irréversible et le médicament va continuer d'agir jusqu'à ce que l'organisme synthétise de nouvelles enzymes. Par exemple, l'oméprazole, qui est utilisé dans le traitement du reflux gastro-œsophagien et de l'ulcère, va inhiber de façon irréversible, une enzyme impliquée dans la sécrétion gastrique. [2]

I.1.1.1. Action sur les récepteurs cellulaires

Le médicament va venir se fixer sur le récepteur à la place d'un ligand endogène. Sa liaison pourra se manifester de deux façons différentes.

Premièrement, en tant qu'agoniste : il aura alors un effet semblable au ligand endogène. Dans l'asthme, par exemple, les β 2-adrénergiques vont venir se fixer aux récepteurs spécifiques des cellules de l'appareil respiratoire, provoquant ainsi un relâchement des cellules musculaires lisses et induisant une bronchodilatation.

Deuxièmement en tant qu'antagoniste : le médicament va bloquer le récepteur afin d'avoir un effet opposé au ligand endogène. Nous pouvons citer comme exemple les β -bloquants, utilisés dans le traitement de l'hypertension et des troubles du rythme cardiaque notamment. Ils vont venir se fixer sur les récepteurs adrénergiques, mais ne vont pas les stimuler, permettant ainsi

la mise à l'abri du cœur des décharges de catécholamines et la relaxation des cellules du myocarde. [2] [3]

I.1.1.2. Action sur les mécanismes de transports

Les canaux ioniques vont permettre le transfert d'ions entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule dans le sens du gradient de concentration. Leur ouverture ou fermeture va dépendre du potentiel de membrane, on parle alors de canaux « voltages dépendants » qui vont surtout être sodiques, calciques ou potassiques.

Dans le cas des inhibiteurs calciques, ces derniers vont bloquer les canaux calciques des fibres musculaires lisses des vaisseaux sanguins. Cela permet d'empêcher l'entrée du calcium et favorise le relâchement et la vasodilatation des vaisseaux sanguins. [2] [3]

I.1.1.3. Action sur les systèmes enzymatiques

Certains médicaments vont agir sur des systèmes enzymatiques qui catalysent des réactions chimiques dans l'organisme.

Les statines, utilisées dans les hyperlipidémies, vont agir sur l'enzyme permettant la synthèse du cholestérol endogène, l'HMG-CoA réductase et l'inhiber afin d'empêcher sa formation. [3]

I.1.2. Chronopharmacocinétique

La chronopharmacocinétique étudie le devenir du principe actif dans l'organisme en fonction du temps. Elle découle de la pharmacocinétique qui est, elle, l'étude du devenir du médicament dans l'organisme.

Après son administration dans l'organisme, le principe actif va subir différentes étapes :

- La résorption ou absorption, qui correspond au passage du principe actif dans la circulation générale à partir de son site d'administration.
- La distribution, où le principe actif va d'abord être transporté dans le sang puis être réparti dans les différents tissus et liquides de l'organisme.
- La métabolisation ou biotransformation, qui a pour but de transformer le principe actif afin de le rendre plus facile à éliminer par l'organisme.
- L'élimination est assurée principalement par la voie urinaire.

Ces étapes ADME ne sont pas forcément toutes impliquées suivant les principes actifs ou le mode d'administration.

I.1.2.1. La résorption

C'est la première étape qui correspond au passage du principe actif dans le liquide circulant à partir de son lieu d'administration.

Dans le cas le plus général, on parle d'absorption pour la voie orale. Le principe actif va devoir franchir une membrane biologique afin de rejoindre la circulation générale. Pour cela, il existe deux mécanismes principaux, la diffusion passive et le transport actif.

La diffusion passive

C'est le cas le plus fréquent. Elle va dépendre des caractères physico-chimiques du principe actif. Ce dernier va franchir naturellement la membrane biologique dans le sens du gradient de concentration. Le principe actif va se diriger d'un milieu plus concentré vers un milieu moins concentré.

Le lieu de résorption sera différent selon les principes actifs. Il dépendra essentiellement de leur état d'ionisation et de leur solubilité.

L'estomac a un pH acide compris entre 1,2 et 3,5. Il va absorber les principes actifs qui sont des acides faibles, non ionisés en milieu acide. L'intestin grêle lui, à un pH basique entre 4 et 8 qui lui permet de résorber les bases faibles non ionisées en milieu basique. La majorité des médicaments sera absorbée à cet endroit.

La diffusion passive est non spécifique, non saturable et il n'y a pas de compétition possible.

Le transport actif

Il va faire appel à des protéines transmembranaires qui vont servir de transporteurs afin de passer dans le sens contraire du gradient de concentration.

Il nécessite de l'énergie, c'est un mécanisme sélectif et saturable avec compétition possible.

Les principes actifs concernés sont ceux qui sont insolubles dans les lipides et ceux qui doivent franchir les membranes contre le gradient de concentration.

Il existe différents types de protéines de transports :

- La glycoprotéine P

C'est un transporteur d'efflux qui va expulser les substances actives hors des cellules. Cette protéine est présente dans les cellules des tubules rénaux et des canaux biliaires. Elle est également retrouvée au niveau de la barrière hémato encéphalique où elle exerce un rôle protecteur en s'opposant à la diffusion de certains médicaments dans le système nerveux central.

- Les transporteurs d'influx

Ils vont faciliter l'entrée des substances actives dans les cellules. Ils sont surtout présents au niveau des tubules rénaux mais on peut aussi les retrouver dans le foie et dans l'intestin. [3]

I.1.2.2. La distribution

C'est l'étape qui permet la répartition dans l'ensemble de l'organisme du médicament. Elle comprend le transport du médicament dans le sang puis son passage vers les tissus et organes.

Tout d'abord, le principe actif va être transporté dans le sang, sous deux formes différentes.

La première est la forme liée aux protéines plasmatiques. Elle est inactive et ne traverse pas les membranes biologiques. Elle joue aussi un rôle dans le stockage des médicaments. Ceux fortement liés aux protéines auront une action plus prolongée.

La deuxième est la forme libre. Elle est active et va pouvoir traverser les membranes biologiques et exercer une action pharmacologique.

Après l'étape de transport, il y a la diffusion tissulaire. C'est le passage de la forme libre du médicament présent dans le sang vers les tissus et les organes. En fonction de la vascularisation du tissu, le principe actif diffusera en plus ou moins grande quantité. [3]

I.1.2.3. La métabolisation

Le principe actif est ensuite transformé dans l'organisme par des processus enzymatiques. La métabolisation a souvent lieu dans le foie mais elle peut également avoir lieu dans d'autres organes. Elle permet de favoriser l'élimination du médicament, en le rendant plus hydrosoluble.

Il existe quatre types de biotransformations, l'oxydation, qui représente la plus grande partie des biotransformations. Puis l'hydrolyse, la réduction et la conjugaison qui conduisent à la formation de métabolites inactifs hydrosolubles facilitant l'élimination du médicament.

Ainsi, la métabolisation peut conduire à une inactivation du médicament, une transformation en métabolite actif ou encore la formation d'un composé toxique (cf. figure 2). Un même médicament pourra emprunter plusieurs voies et avoir des métabolites qui seront plus ou moins actifs, modifiant ainsi l'activité du médicament. [3]

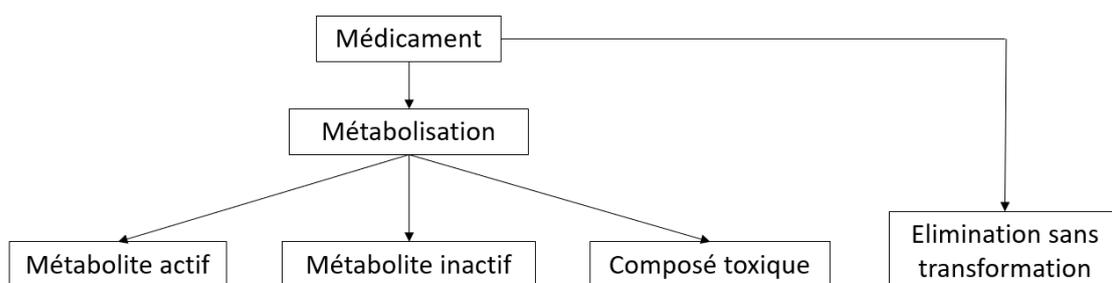


Figure 2 : Schéma général de la métabolisation [3]

I.1.2.4. L'élimination

Les deux voies les plus fréquentes pour l'élimination des médicaments sont la voie rénale et la voie hépatique.

L'élimination rénale

Les différents processus de l'élimination rénale se passent dans le rein. La majorité des médicaments va être éliminée dans les urines sous forme intacte ou métabolisée. Il y a trois étapes lors de l'élimination rénale (cf. figure 3).

- La filtration glomérulaire

Elle concerne la fraction libre du médicament. La substance active va par diffusion passive passer du sang vers les urines en étant filtrée au niveau du glomérule.

- La réabsorption tubulaire

C'est un processus passif, influencé par le pH urinaire. Il y a retour de certains médicaments de l'urine vers le sang.

- La sécrétion tubulaire au niveau du tube contourné proximal

Ce processus se fait par transport actif. Le transporteur permet le passage du médicament, du sang des capillaires péri-tubulaires vers l'urine.

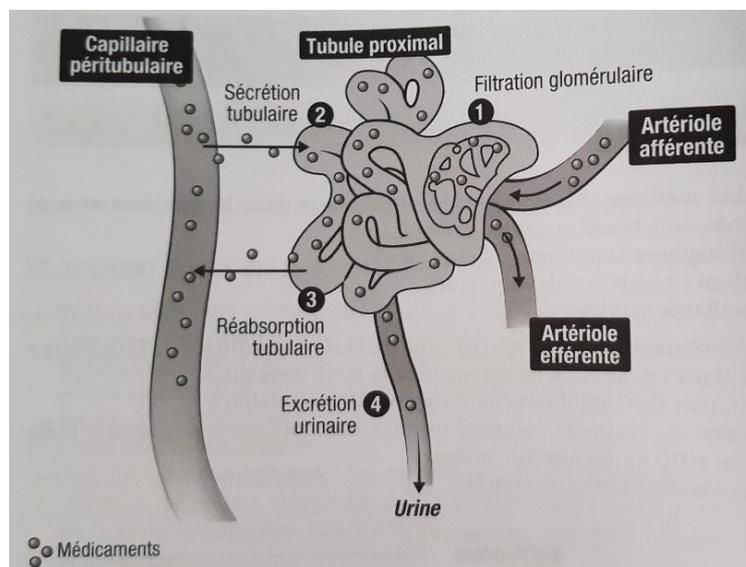


Figure 3 : Excrétion rénale des médicaments et des métabolites [3]

L'élimination hépatique

Lors de l'élimination hépatique, c'est le foie qui va être l'organe chargé de l'élimination. Le principe actif va être excrété par la bile dans l'intestin puis être éliminé définitivement dans les fèces.

Dans certains cas, les médicaments seront réabsorbés au niveau de l'intestin grêle et retourneront dans la circulation générale. Ils subissent un cycle entéro-hépatique qui permet une diminution de leur élimination et une prolongation de leur activité. [3]

I.1.3. Chronergie

La chronergie découle des deux paramètres précédemment étudiés : la chronopharmacocinétique et la chronesthésie.

C'est un terme regroupant plusieurs aspects dont la chronoefficacité, la chronotoxicité et la chronotolérance. Ce sont les variations prévisibles dans le temps des effets désirés et non désirés du médicament sur l'organisme.

I.1.3.1. La chronotoxicité

La chronotoxicité s'intéresse à l'étude de la toxicité d'une molécule en fonction du moment d'administration dans la journée. La dose ainsi que la fréquence d'administration induisent différents niveaux de toxicité.

Les expériences réalisées dans ce domaine s'intéressent essentiellement à la toxicité aiguë d'agents nocifs. Le but est d'observer la mort ou la survie de l'espèce exposée en fonction du moment d'administration de l'agent nocif. Les scientifiques se sont également intéressés à la chronotoxicité de chaque organe. La dose administrée n'entraîne plus la mort du sujet, mais la défaillance de l'organe cible. [4] [6]

I.1.3.2. La chronotolérance

La chronotoxicité et la chronotolérance sont des notions liées. En effet, les heures où la tolérance est optimale correspondent aux heures de moindre toxicité. La chronotolérance se définit selon Reinberg comme « les variations rythmiques de la résistance de l'organisme aux effets potentiellement nuisibles d'un médicament ». [5]

C'est une notion qui est notamment étudiée en cancérologie, pour déterminer les plages horaires où les patients tolèrent mieux les chimiothérapies.

I.1.3.3. La chronoefficacité

Ce sont les variations des effets désirés d'un principe actif selon le moment de la journée où il est administré. L'étude de la chronoefficacité des molécules est faite conjointement avec celle de la chronotolérance. En effet, l'heure à laquelle on attend des effets maximaux doit correspondre à celle avec une tolérance optimale. Cela permet aux patients une prise médicamenteuse avec une efficacité adéquate et une toxicité moindre. [6]

I.2. Chronobiologie

La chronobiologie est une discipline scientifique qui étudie les rythmes biologiques de l'organisme.

Les premières expérimentations et applications de la chronobiologie remontent au XVIIIème siècle. Un scientifique de cette époque, Jean-Jacques d'Ortous de Mairan, s'intéresse à l'ouverture des feuilles de Mimosa. Ses expériences ont permis de démontrer que les feuilles de cette plante continuent de s'ouvrir même dans l'obscurité totale, suivant un rythme circadien. D'autres scientifiques observent le même phénomène rythmique dans le courant du siècle suivant mais ce n'est qu'au XXème siècle que la recherche scientifique commence avec des expériences sur les animaux puis sur l'humain. [40]

I.2.1. Caractérisation d'un rythme biologique

Tous les organismes vivants possèdent des rythmes biologiques. Ceux-ci peuvent avoir des périodes très variables, avec des rythmes d'environ 24h, inférieur à 21h ou encore supérieur à 27h. Chez les mammifères, les rythmes biologiques sont contrôlés par des horloges biologiques, dont la principale est située dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus antérieur et ont une origine endogène. Des facteurs exogènes entrent également en compte, avec l'environnement et des variables tels que l'alternance jour-nuit ou activité-sommeil.

Un rythme biologique est un phénomène périodique et prévisible. Il existe une méthode simple pour modéliser un rythme, consistant à reporter les valeurs mesurées sur un diagramme avec en abscisse le temps et en ordonnée la variation étudiée. Cela permet d'obtenir une représentation graphique. Les valeurs obtenues forment une moyenne afin d'avoir une représentation statistique appelée chronogramme. Cette méthode permet d'avoir des résultats fiables pour des rythmes réguliers. [7] [8]

I.2.2. Paramètres caractérisant un rythme biologique

Différents paramètres vont permettre de caractériser un rythme biologique. Il s'agit de la période, du méso, de l'amplitude et de l'acrophase (cf. figure 4).

I.2.2.1. La période

La période est définie comme étant la durée d'un cycle complet de la variation rythmique étudiée. Il existe plusieurs rythmes, les plus courants sont les suivants.

- Le rythme circadien

Le rythme circadien vient du latin « *circan* » (environ) et « *dies* » (journée), ce qui signifie littéralement cycle qui dure « environ un jour ». Il est employé pour décrire des événements biologiques qui ont lieu périodiquement toutes les 24 heures. Dans notre organisme, de nombreux mécanismes biologiques, physiologiques et comportementaux sont régis par ce rythme. Nous pouvons citer l'alternance veille/sommeil, la température corporelle ou encore la baisse de vigilance.

- Le rythme ultradien

C'est un rythme dont la fréquence fait apparaître plus d'un cycle dans les 24h. La période peut s'étendre de la milliseconde à 20h. C'est le cas lors de la réalisation d'un électrocardiogramme.

- Le rythme infradien

La période de ce rythme est comprise entre 28h et 1 an. Le rythme circannuel en est un exemple, sa variation se reproduisant avec une fréquence d'environ 12 mois. [7]

I.2.2.2. Le méso

Il s'agit du niveau moyen ajusté du rythme.

I.2.2.3. L'amplitude

L'amplitude correspond à la moitié de la variabilité totale.

I.2.2.4. L'acrophase

C'est la localisation du sommet de la fonction utilisée pour l'approximation du rythme. Elle est exprimée par rapport à une phase de référence. Par exemple, pour un rythme circadien, l'origine est minuit et l'acrophase s'exprime en heure ou en minutes.

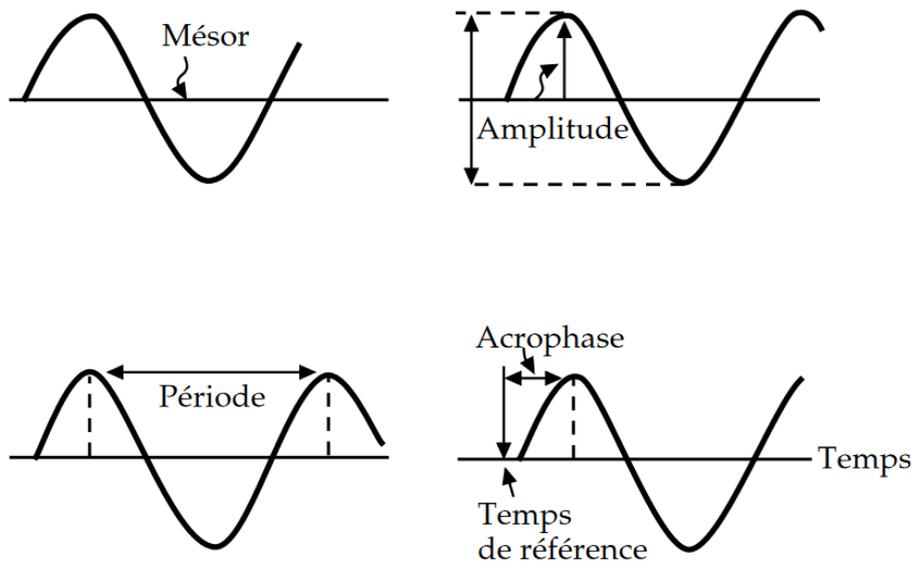


Figure 4 : Paramètres caractérisant un rythme biologique [8]

I.2.3. Composantes des rythmes biologiques

Des facteurs endogènes et exogènes interviennent de façon conjointe dans la composante des rythmes biologiques. C'est notre code génétique qui va permettre de réguler nos rythmes, il s'agit d'une composante endogène. Les facteurs de l'environnement vont eux constituer une composante exogène.

I.2.3.1. Composante exogène

Les facteurs de l'environnement sont des paramètres importants permettant de caractériser un rythme biologique. Nous pouvons citer les alternances lumière-obscurité, veille-sommeil ou encore chaud-froid. Ces facteurs vont moduler les rythmes et non les créer.

Les facteurs les plus importants sont le sommeil et la privation de sommeil. Ils sont capables de modifier les rythmes biologiques.

I.2.3.2. Composante endogène

Le contrôle des composantes exogènes des rythmes biologiques permet la mise en évidence des composantes endogènes. Des expériences ont été réalisées dans des laboratoires spécialement aménagés pour être « hors du temps » afin de pouvoir contrôler des aspects tels que les alternances veille-sommeil ou lumière-obscurité.

Il a été observé que lorsqu'un sujet n'a plus aucun repère temporel, ni liberté dans ses actions, ses rythmes biologiques sont conservés. La période de 24h est néanmoins légèrement différente.

Les travaux sur les jumeaux homozygotes ont également montré des rythmes biologiques identiques. Chez la drosophile, par exemple, il a été identifié un gène « per » codant pour la période. [7] [8]

I.2.4. Rythme des glucocorticoïdes

I.2.4.1. Corticoïdes naturels et stéroïdes de synthèse

Les corticoïdes sont des hormones stéroïdiennes naturelles sécrétées par les glandes surrénales. On inclut dans ce terme les stéroïdes de synthèse apparentés présentant tout ou une partie de leurs propriétés biologiques. On exclut de cette appellation les hormones minéralocorticoïdes et androgènes, qui bien qu'également synthétisées par les glandes surrénales, ne présentent pas de propriétés similaires.

Les corticoïdes ou glucocorticoïdes sont donc des stéroïdes naturels ou synthétiques susceptibles d'exercer une activité métabolique et qui vont mimer l'activité naturelle du cortisol, hormone glucocorticoïde physiologique.[10]

Les glucocorticoïdes synthétiques sont classés dans la classe thérapeutique des anti-inflammatoires stéroïdiens. Ils possèdent un mécanisme d'action faisant intervenir la stimulation d'un récepteur aux glucocorticoïdes appartenant à la superfamille des récepteurs nucléaires et ont tous une analogie structurale d'un cycle pentaphénantrène. Ils ont été développés pour maximiser les effets glucocorticoïdes et minimiser les effets minéralocorticoïdes, jugés indésirables. Ils sont présents dans de nombreuses indications et vont être utilisés dans diverses voies d'administrations (parentérale, orale, inhalée, cutanée, oculaire, nasale, rectale...). Ils vont surtout être employés pour leurs effets anti-inflammatoires, anti-allergiques et immunosuppresseurs. [29]

I.2.4.2. Biosynthèse

Les corticoïdes vont être sécrétés dans les glandes surrénales et leur synthèse est placée sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien.

I.2.4.2.1. Les glandes surrénales

Elles sont situées au-dessus des reins et sont divisées en deux parties distinctes (cf. figure 5).

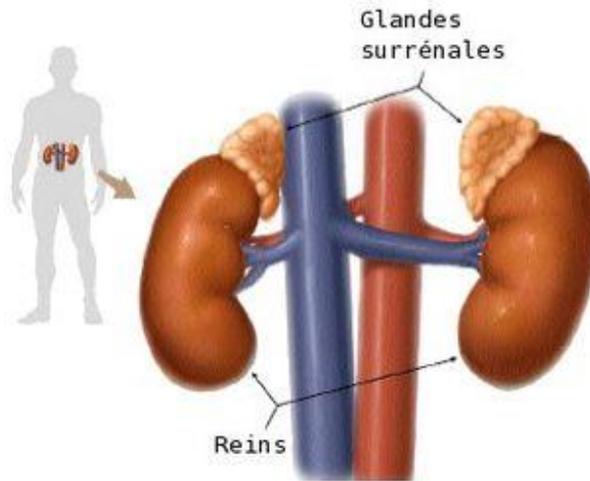


Figure 5 : Situation anatomique de la glande surrénale [9]

D'un côté, la partie interne appelée la médullosurrénale. Elle va produire deux types de catécholamines : l'adrénaline et la noradrénaline.

De l'autre, la partie externe, la corticosurrénale qui va produire les hormones stéroïdiennes.

La corticosurrénale est divisée en trois couches (cf. figure 6). Elle va entraîner la synthèse de glucocorticoïdes, de minéralocorticoïdes et d'hormones sexuelles.

- La zone glomérulée

C'est la couche la plus externe. Elle va synthétiser des hormones minéralocorticoïdes et en particulier l'aldostérone. Sa fonction principale est la régulation de la concentration en sodium et en potassium dans le sang. Elle joue également un rôle important dans la régulation de l'homéostasie sodée et de la pression artérielle.

- La zone fasciculée

Cette zone va synthétiser les glucocorticoïdes naturels.

- La zone réticulée

C'est la partie la plus interne de la corticosurrénale. Elle va produire des hormones gonadocorticoïdes : l'androgène principal étant la déhydroépiandrostérone (DHEA). On retrouve aussi en quantité minime de la testostérone. [11]

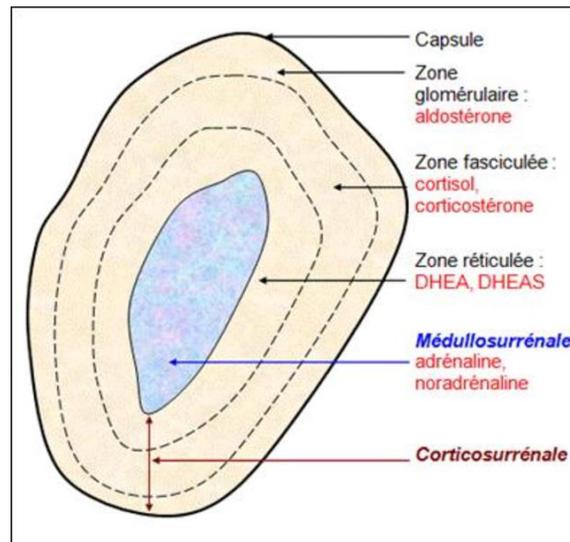


Figure 6 : Structure interne de la glande surrénale [12]

I.2.4.2.2. L'axe hypothalamo-hypophysio-corticosurrénalien

L'axe hypothalamo-hypophysio-corticosurrénalien va influencer la régulation de la synthèse des hormones corticoïdes.

L'hypothalamus va synthétiser la Corticotropin Releasing Hormone (CRH) qui influence l'antéhypophyse sécrétant l'Adreno-corticotrophine Hormone (ACTH) (cf. figure 7).

Cette hormone a un effet spécifique sur les glandes surrénales et permet la synthèse ainsi que la libération des glucocorticoïdes. Son rythme de sécrétion est circadien et est responsable du cycle de sécrétion parallèle du cortisol. Son taux est le plus élevé après le réveil et au plus bas en début de soirée. [10]

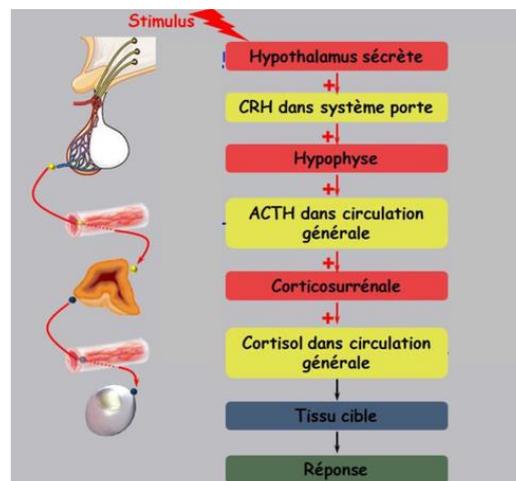


Figure 7 : Axe hypothalamo-hypophysio-corticosurrénalien [13]

I.2.4.2.3. Biosynthèse des corticoïdes naturels

Le précurseur de la biosynthèse des stéroïdes est le cholestérol (cf. figure 8). Il est essentiellement produit par notre organisme, le reste est apporté par l'alimentation.

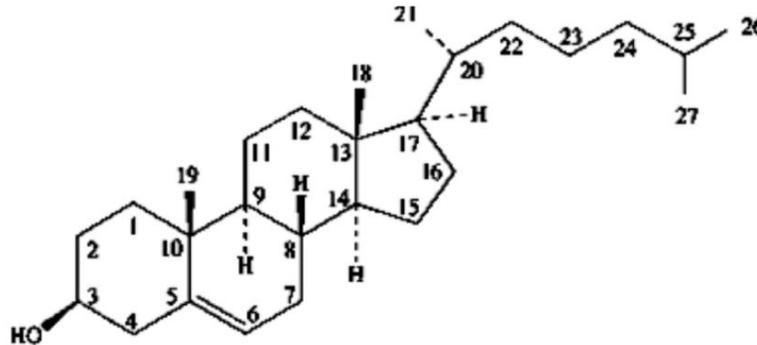


Figure 8 : Structure chimique du cholestérol [14]

Les étapes de la biosynthèse des corticoïdes naturels sont les suivantes :

Le point de départ est le cholestérol endogène avec 27 carbones qui va subir des modifications pour arriver à 21 carbones. Il y a scission de la chaîne latérale qui s'effectue avec l'enzyme mitochondrial 20-22 hydroxylase desmolase. On obtient alors la prégnénolone (cf. figure 9).

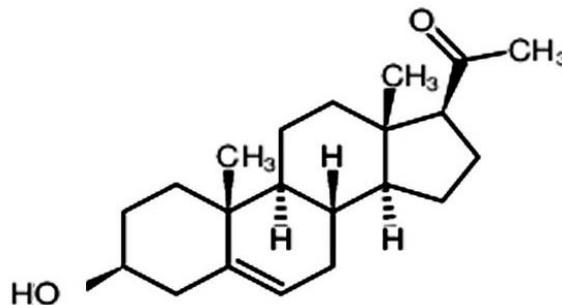


Figure 9 : Structure chimique de la prégnénolone [15]

La prégnénolone est hydroxylée en 17-hydroxyprégnénolone. Puis après oxydation en C3 et isomérisation au niveau de la liaison éthylénique, on obtient la 17-hydroxyprogestérone. Celle-ci est hydroxylée en C21 pour donner la 11-désoxycortisol. Une dernière hydroxylation en position 11 β donne le cortisol (cf. figure 10).

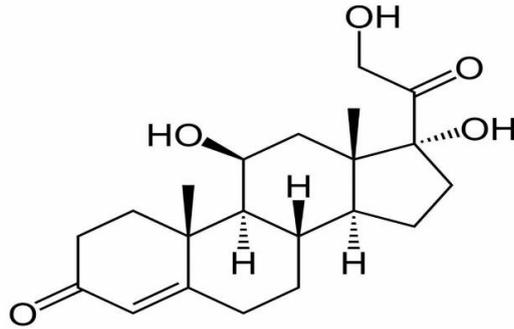


Figure 10 : Structure chimique du cortisol [14]

I.2.4.3. Rythme du cortisol

Le cortisol est l'hormone glucocorticoïde la plus abondante. L'ACTH est responsable de sa synthèse et de sa sécrétion. Le cycle du cortisol suit de quelques heures celui de l'ACTH qui a un pic de sécrétion au milieu de la nuit. L'ACTH est une hormone soumise à un rythme de sécrétion circadien, ce sera également le cas du cortisol.

Le cortisol est libéré dans la circulation sanguine au cours de la journée en réponse à des stress métaboliques et physiologiques.

La libération de cette hormone suit un rythme nyctéméral, c'est-à-dire selon une alternance jour-nuit, avec une activité débutant vers 3 à 4 heures du matin, un pic maximal juste avant le réveil, soit entre 6 et 8 heures et une concentration minimale juste avant le coucher (cf. figure 11). [16] [17]

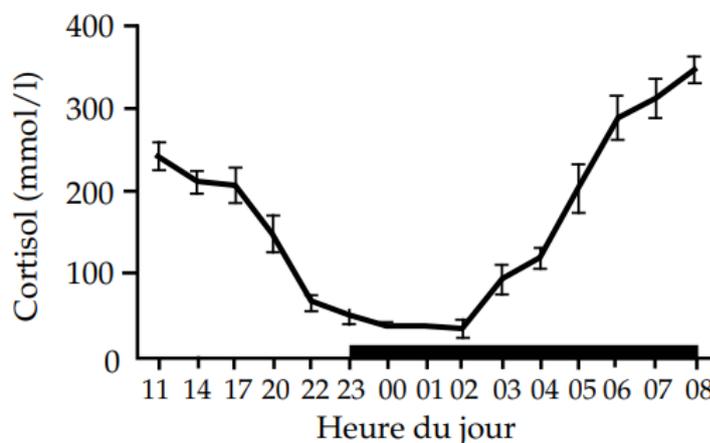


Figure 11 : Variations circadiennes des concentrations plasmatiques du cortisol [8]

I.2.4.4. Rôle physiologique des glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes naturels ont de nombreux rôles dans le corps humain, ils agissent sur un grand nombre de métabolismes. Ils vont intervenir lors de l'exposition de l'organisme à un stress et permettre la mobilisation rapide des glucides, lipides et protides. Le stress subi par l'organisme peut être de diverses natures, tels qu'une hypoglycémie, un traumatisme, une brûlure, des émotions intenses ou encore un acte chirurgical.

Ils vont maintenir l'homéostasie métabolique et énergétique ainsi que l'équilibre hydro-électrique et vont influencer les fonctions musculaires, cardio-vasculaires, rénales et cérébrales.

Les glucocorticoïdes ont également des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives qui sont retrouvées lorsque l'organisme est dans un état pathologique inflammatoire. [18]

II. Asthme et chronopharmacologie des glucocorticoïdes

II.1. Rappels sur l'asthme

II.1.1. Epidémiologie

L'asthme est une des pathologies les plus fréquentes dans le monde. C'est une maladie inflammatoire chronique des bronches qui touche environ 4 millions de personnes en France. La fréquence de survenue varie chez les enfants, sa prévalence étant de 7 à 15% selon l'âge. Chez l'adulte, elle est de 5%. De manière générale, l'asthme est souvent sous-diagnostiqué. La mortalité est en baisse mais on dénombre encore environ 900 décès par an en France.

Tous les pays sont concernés par cette pathologie et la fréquence de survenue augmente avec une croissance plus forte dans les pays industrialisés. Les raisons avancées pour expliquer cette progression sont la pollution, le tabagisme, les agents infectieux ou encore l'augmentation du nombre d'animaux domestiques. [19] [20]

II.1.2. Physiopathologie

L'asthme se caractérise par une inflammation des voies aériennes. L'inflammation est quasi constante et due à l'accumulation de cellules inflammatoires et à la surexpression de médiateurs pro-inflammatoires. C'est une maladie associant plusieurs phénomènes : un spasme musculaire bronchique qui va être responsable de la diminution du calibre des bronches, une hypersécrétion de mucus, des lésions de l'épithélium bronchique favorisant la pénétration des allergènes et des agents irritants. Ces phénomènes vont engendrer trois mécanismes : une bronchoconstriction, une hyperréactivité bronchique et une obstruction bronchique. [19] [20] [21]

Chez les personnes asthmatiques, les lymphocytes TH2 et d'autres types de cellules participant à la réaction inflammatoire telles que les éosinophiles, les mastocytes et les neutrophiles, vont former un infiltrat inflammatoire extensif au niveau de l'épithélium des voies respiratoires et dans le muscle lisse. Le développement de l'asthme et l'accumulation de ces cellules est dû à plusieurs facteurs et repose sur des interactions entre de multiples gènes de susceptibilités et facteurs environnementaux. Cet infiltrat va conduire à une hypertrophie du muscle lisse et réduire le calibre des voies respiratoires. La conséquence va être une augmentation de la réactivité de l'organisme aux allergènes, aux infections respiratoires, aux substances irritantes, à la stimulation parasympathique et à d'autres médiateurs bronchoconstricteurs. Lors de la présence de ces facteurs déclencheurs chez la personne

asthmatique, on va observer un rétrécissement réversible des voies respiratoires et une ventilation pulmonaire inégale. [21]

II.1.3. Etiologies

L'asthme résulte de plusieurs facteurs. On distingue notamment des prédispositions génétiques chez certains patients. En effet, la moitié des enfants asthmatiques ont au moins un parent également asthmatique. L'asthme est également plus fréquent chez les garçons que chez les filles avant la puberté. De nombreux facteurs exogènes entrent aussi en compte :

- Les allergènes tels que les acariens, les moisissures, le pollen, les additifs alimentaires, certains aliments et médicaments (aspirine, pénicilline, AINS...)
- La pollution atmosphérique et d'intérieur avec la fumée de cheminée, la peinture
- Les médicaments broncho-constricteurs comme les β -bloquants
- Le tabagisme actif et passif
- Les facteurs météorologiques tels que le froid ou le brouillard
- Les facteurs psychologiques comme le stress ou l'anxiété
- L'exercice physique qui va déclencher un asthme d'effort
- Une infection des voies respiratoires supérieures
- Le reflux gastro-œsophagien

II.1.4. Symptômes

Les symptômes caractérisant l'asthme vont être un sifflement respiratoire, une dyspnée, une toux, une oppression thoracique et des expectorations. Ils peuvent suivre un rythme circadien et s'aggraver la nuit, le plus souvent vers 4 heures du matin.

Les formes cliniques de l'asthme sont hétérogènes et fluctuantes. Les symptômes sont variables dans le temps avec une majoration la nuit, à l'effort et lors d'une exposition aux facteurs de risque. Les symptômes respiratoires habituels et l'obstruction bronchique peuvent être exacerbés, nécessitant alors un recours à des modifications de la thérapeutique habituelle. [20] [21]

II.1.5. Diagnostic de l'asthme

Un bilan initial doit être effectué avant des tests plus spécifiques. Une radiographie des poumons est réalisée afin d'éliminer d'autres causes de gênes respiratoires. La recherche d'autres facteurs est systématique et le moindre doute doit amener à la réalisation d'une enquête allergologique.

Lorsqu'il y a suspicion d'asthme chez un patient, celui-ci doit réaliser des épreuves fonctionnelles respiratoires. Elles permettent de confirmer et de quantifier la gravité et la réversibilité de l'obstruction des voies respiratoires. La formation du patient est nécessaire avant la réalisation des examens. Ils sont simples mais nécessitent une coopération du patient ainsi que l'arrêt du bronchodilatateur 12 heures avant l'examen, pas de tabac 1 heure avant, pas de repas lourd 2 heures avant et pas d'exercice physique 30 minutes avant.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) vont permettre de mesurer différents paramètres, notamment le Volume Expiratoire Maximale en une Seconde (VEMS), le coefficient de Tiffeneau qui est le rapport entre le VEMS et la Capacité Totale Forcée (CVF), et le Débit Expiratoire de Pointe (DEP).

La spirométrie va permettre de mesurer ces trois paramètres. C'est une méthode simple, non invasive qui va servir à évaluer la fonction respiratoire d'une personne en la comparant à celle d'un individu de taille, âge, poids et groupe ethnique identique selon des valeurs théoriques.

L'obtention de ces paramètres va permettre de savoir si le patient a un syndrome obstructif pulmonaire. Si le coefficient de Tiffeneau (VEMS/CVF) est inférieur à 70% (en valeur absolue), le diagnostic est retenu. La sévérité est ensuite évaluée selon la valeur du VEMS.

- Léger : VEMS normal (supérieur à 80% de la valeur prédite)
- Modéré : VEMS situé entre 50% et 80% de la valeur prédite
- Sévère : VEMS situé entre 30 et 50% de la valeur prédite
- Très sévère : VEMS inférieur à 30% de la valeur prédite

L'interprétation se fait en fonction des résultats obtenus avec l'analyse des courbes volume-temps (cf. figure 12) et débit-volume (cf. figure 13). [22] [23] [24]

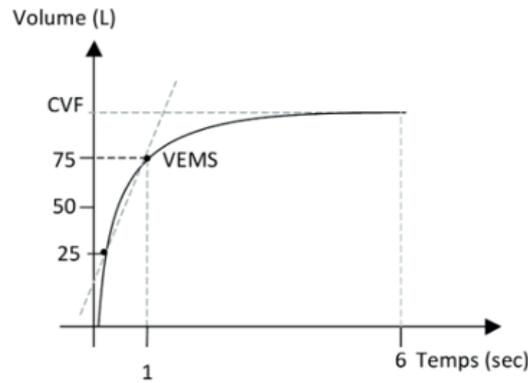


Figure 12 : Courbe volume-temps normale [22]

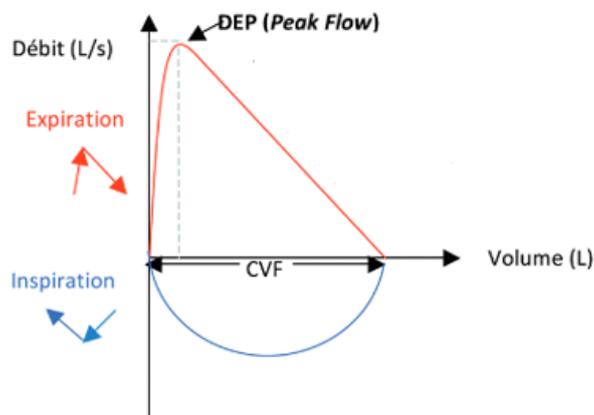


Figure 13 : Courbe débit-volume normale [22]

Lorsque les résultats indiquent un trouble obstructif (cf. figure 14, figure 15), on va tester sa réversibilité afin de déterminer si le patient souffre d'asthme ou bien d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Le test s'effectue avec une chambre d'inhalation, quinze minutes après l'inhalation d'un bronchodilatateur de courte durée d'action. La réversibilité est significative si l'amélioration du VEMS est supérieure à 12% de la valeur initiale et d'au moins 200 mL. [22]

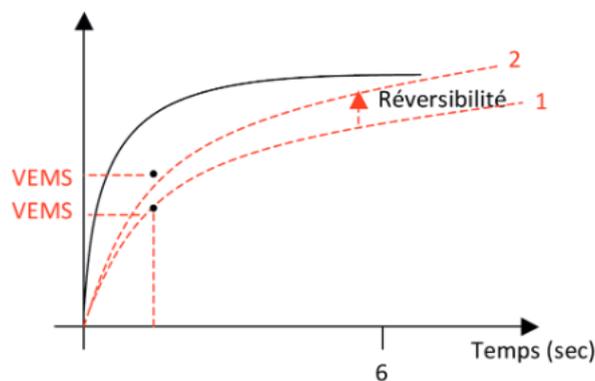


Figure 14 : Courbe volume-temps montrant un syndrome obstructif réversible [22]

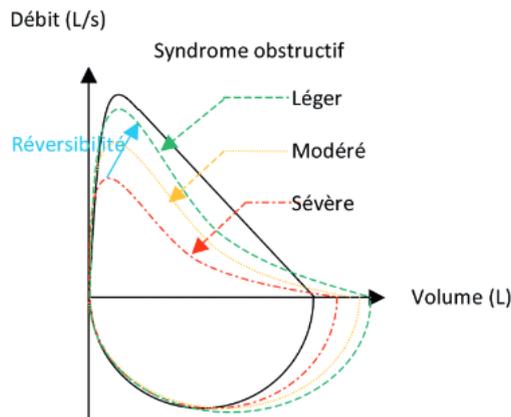


Figure 15 : Courbe débit-volume montrant un syndrome obstructif [22]

Le DEP peut également être mesuré à part, sans besoin par le patient de réaliser un EFR, afin de réaliser une autosurveillance de l'asthme. Il ne remplace cependant pas le diagnostic de la maladie par l'EFR. C'est une mesure qui peut être réalisée grâce à un appareil appelé débitmètre de pointe, disponible en pharmacie. Il permet de mesurer le débit instantané maximal réalisé au cours d'une manœuvre d'expiration forcée exécutée à partir de la position d'inspiration complète (cf. tableau 1). Les valeurs théoriques moyennes vont varier en fonction du sexe, de la taille et de l'âge. La mesure de cette valeur, avant la prise de médicaments, permet d'apprécier le contrôle de l'asthme et d'adapter le traitement. L'appareil va indiquer une couleur correspondant à un pourcentage du DEP théorique. [35]

Tableau 1 : Valeurs du DEP

80 à 100% du DEP théorique ou estimé optimal	Zone verte : fonction respiratoire normale ou bien corrigée
60 à 80% du DEP théorique ou estimé optimal	Zone orange : nécessité d'une consultation médicale pour instauration ou ajustement thérapeutique
< 60% du DEP théorique ou estimé optimal ou < 150 L/min	Zone rouge : appel immédiat au médecin et mise en place d'un traitement de crise

II.1.6. Classification de l'asthme

Les symptômes de l'asthme et leur fréquence sont différents chez chaque individu mais peuvent tout de même être classifiés selon différents stades. Les recommandations GINA 2023 (Global Initiative for Asthma Revised) classe en quatre niveaux la sévérité de l'asthme, en fonction de l'importance des symptômes diurnes et nocturnes, de la fonction respiratoire et de la consommation de β -2 mimétique de courte durée d'action (cf. tableau 2). Cette classification permet une évaluation initiale chez un malade mais ne permet pas aux prescripteurs une adaptation du schéma thérapeutique. [20] [47]

Tableau 2 : Classification de la gravité de l'asthme

Stades	I	II	III	IV
Asthme	Intermittent	Persistant léger	Persistant modéré	Persistant sévère
Symptômes diurnes	< 1 fois par semaine	< 1 fois par semaine et < 1 fois par jour	Quotidiens	Quotidiens
Symptômes nocturnes	< 2 fois par mois	> 2 fois par mois	> 1 fois par semaine	Fréquent
Crises	Brèves	Activités et sommeil troublés	Activité et sommeil très troublés	Limitation de l'activité physique
Usage de β -2 de courte durée d'action	A la demande	A la demande	Quotidien	Quotidien
DEP (% de la norme)	> 80%	> 80%	60-80%	< 60%
Variations du DEP	< 20%	20-30%	> 30%	> 30%

Un asthme contrôlé est caractérisé par des symptômes diurnes survenant moins de deux fois et moins de deux jours par semaine, une absence de symptômes nocturnes et un DEP supérieur à 80% de sa valeur théorique.

II.2. Les glucocorticoïdes et leurs utilisations dans l'asthme

II.2.1. Prise en charge de l'asthme

L'asthme est une maladie chronique incurable. L'objectif du traitement va être de chercher à stabiliser le patient afin de minimiser les exacerbations et lui permettre d'avoir une qualité de vie préservée. Le traitement mis en place a pour objectif de réduire les deux mécanismes essentiels de l'asthme : la bronchoconstriction et l'inflammation. Pour ce faire, on va utiliser deux types de molécules, parfois réunies dans un même médicament, un bronchodilatateur et un anti-inflammatoire.

Les recommandations GINA 2023, pour la prise en charge des patients asthmatiques sont les suivantes (cf. tableau 3). [46] [47]

Il existe cinq paliers avec deux types de traitements médicamenteux : le traitement de la crise et le traitement de fond.

Tableau 3 : Prise en charge de l'asthme

Stades	I	II	III	III	IV
Paliers	1	2	3	4	5
Traitement de la crise	β-2 mimétique inhalé de courte durée d'action OU corticoïde inhalé + β-2 mimétique de courte durée d'action à la demande				
Traitement de fond	Pas de traitement de fond OU Corticoïde inhalé à dose faible	Corticoïde inhalé à dose faible OU Corticoïde inhalé à dose faible + β-2 mimétique de courte durée d'action Ou Anti-leucotriène	Corticoïde inhalé à dose faible + β-2 mimétique retard OU Corticoïdes + Anti-leucotriène	Corticoïde inhalé à dose moyenne ou forte + β-2 mimétique retard OU Corticoïdes + Anti-leucotriène OU Corticoïdes + Tiotropium	Corticoïde inhalé dose moyenne ou forte + β-2 mimétique retard + Selon avis spécialiste mise en place d'un autre traitement

Pour le traitement d'une crise d'asthme, on va le plus souvent utiliser un agoniste des récepteurs β -2 adrénergiques. Ces derniers sont présents sur les muscles lisses bronchiques et leurs stimulations vont permettre une bronchodilatation. On utilisera des molécules à courte durée d'action (ex : Salbutamol). Les molécules à longue durée d'action sont, elles, toujours prescrites en association avec les glucocorticoïdes dans le traitement de fond (ex : Salmétérol, Terbutaline, Formotérol). Les corticoïdes inhalés peuvent également être utilisés comme traitement de crise, associés avec un β -2 agoniste de courte durée d'action.

II.2.2. Les glucocorticoïdes dans la prise en charge de l'asthme

Les glucocorticoïdes sont le premier traitement de fond de l'asthme. Ils sont utilisés pour leur composante anti-inflammatoire afin de traiter l'inflammation chronique des bronches des patients asthmatiques. L'objectif est de contrôler la pathologie et de réduire la fréquence des crises.

II.2.2.1. Mécanisme d'action

L'inflammation va provoquer une diminution du nombre et de la sensibilité des récepteurs β -2 adrénergiques. Les corticoïdes inhalés vont permettre de restaurer le nombre et la sensibilité de ces récepteurs dans les voies aériennes des patients asthmatiques. Ils vont agir à de nombreux niveaux de la cascade inflammatoire bronchique, notamment en inhibant l'activation et le recrutement des cellules inflammatoires. [25]

Les glucocorticoïdes vont diffuser à travers la membrane cellulaire et se lier de façon réversible à un récepteur cytoplasmique. Le complexe va migrer vers le noyau et devenir actif. L'activation du complexe glucocorticoïdes-récepteurs qui correspond à une modification de la configuration du récepteur va permettre la modification de la transcription de certains gènes.

- Baisse de la synthèse de cytokines pro-inflammatoire
- Stimulation de la synthèse de cytokines anti-inflammatoire
- Réduction de la prolifération lymphocytaire et baisse de l'expression du récepteur à l'antigène, les lymphocytes T

Les glucocorticoïdes vont également inhiber l'action de la phospholipase A2, bloquant ainsi la synthèse de l'acide arachidonique qui est le précurseur des prostaglandines impliquées dans le processus inflammatoire (cf. figure 16). [36]

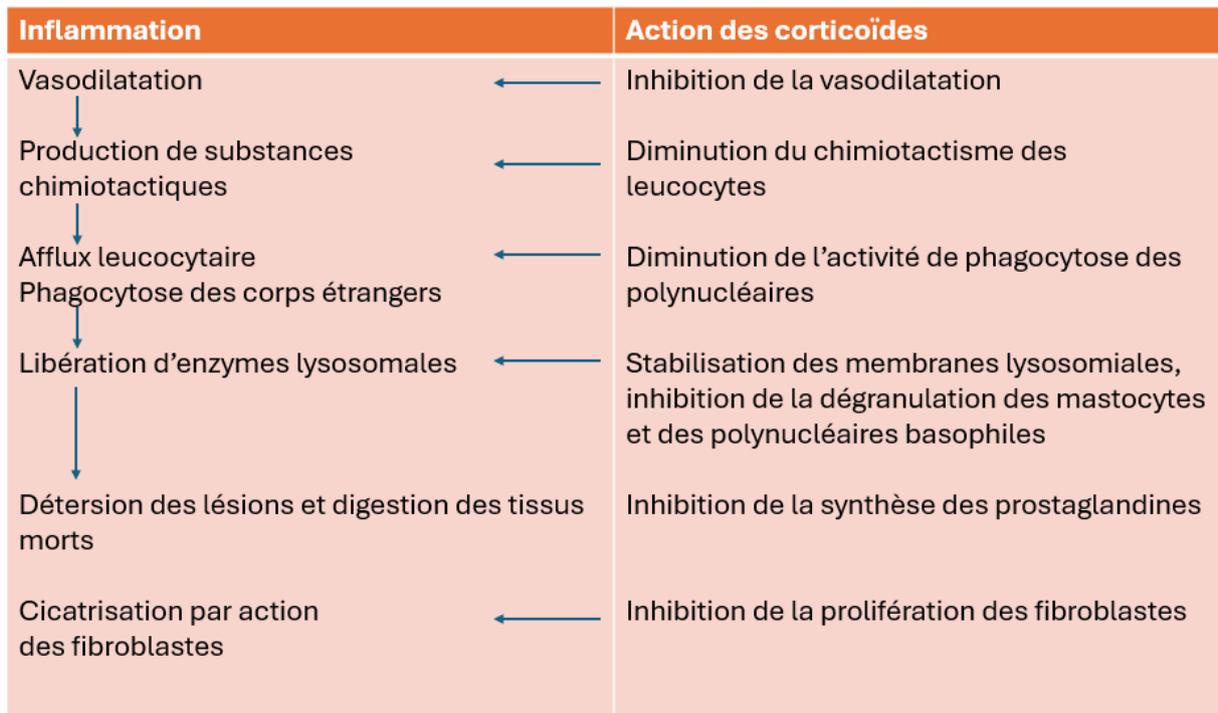


Figure 16 : Niveaux d'action des glucocorticoïdes dans le processus inflammatoire [36]

II.2.2.2. Les molécules utilisées

Il existe plusieurs glucocorticoïdes utilisés dans le traitement de fond de l'asthme. Ils sont prescrits seuls ou en association avec un β -2 mimétique de longue durée d'action. Aucune de ces associations n'a démontré un avantage clinique par rapport aux autres. Les deux molécules les plus utilisées sont le budésonide et la fluticasone.

- Béclometasone (dipropionate)

La posologie est de 500 μ g à 1000 μ g en deux prises par jour dans le traitement de l'asthme persistant léger à modéré et de 2000 μ g en deux à quatre prises par jour dans l'asthme sévère. Le freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire peut être observé pour des doses égales ou supérieures à 2000 μ g par 24 heures.

Les spécialités de béclometasone seules sont le BECLOJET®, BECLOSPRAY®, BECOTIDE®, ECOBEC®, MIFLASONE®, QVAR AUTOHALER® et QVAR SPRAY®.

La molécule peut être retrouvée en association avec le formotérol dans les spécialités FORMODUAL®, FORMODUAL NEXTHALER®, INNOVAIR et INNOVAIR NEXTHALER®.

- Budésonide

Cette molécule est utilisée sous forme de suspension pour inhalation par nébuliseur dans le traitement de fond de l'asthme lorsque les inhalateurs pressurisés ou à poudre sèche ne peuvent pas être utilisés.

C'est le budésonide micronisé qui est utilisé dans les formes avec inhalateurs pressurisés ou à poudre sèche. Dans l'asthme persistant léger à modéré, les posologies sont entre 400 µg et 800 µg en deux prises par jour et dans l'asthme sévère de 800 µg à 1600 µg en deux prises par jour. L'effet frénateur de l'axe hypothalamo-hypophysaire peut être observé pour des doses égales ou supérieures à 1600 µg par jour.

Les spécialités de budésonide seules vont être le MIFLONIL®, le PULMICORT TURBUHALER® et NOVOPULMON NOVOLIZER®.

On peut le retrouver en association avec le formotérol dans les spécialités DUORESP SPIROMAX®, GIBITER EASYHEALER® et SYMBICORT TURBUHALER®.

- Ciclésonide

Dans les cas les plus courants, la posologie de cette molécule est de 160 µg par jour en une prise, plutôt le soir. Elle peut être augmentée jusqu'à 640 µg par jour dans l'asthme sévère. La seule spécialité en France contenant du ciclésonide est ALVESCO® et il n'existe pas d'association fixe avec un β-2 agoniste à longue durée d'action.

- Fluticasone

Il existe différentes posologies en fonction du stade de l'asthme. Dans le traitement de fond de l'asthme léger, il est conseillé des doses de 100 µg à 150 µg matin et soir. Dans l'asthme modéré, des doses de 150 µg à 500 µg matin et soir. Enfin dans l'asthme sévère les doses vont de 500 µg à 1000 µg matin et soir. Le freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire peut être observé à partir de dose supérieure à 1500 µg par 24 heures.

Les spécialités à base de fluticasone seules sont le FLIXOTIDE® et FLIXOTIDE DISKUS®.

La fluticasone est retrouvée en association avec le vilantérol dans RELVAR ELLIPTA® et le REVINTY ELLIPTA®, avec le formotérol dans FLUTIFORM® et avec le salmétérol dans SERETIDE® et SERETIDE DISKUS®.

- Mométasone

Les posologies recommandées dans l'asthme persistant léger à modéré sont de 400 µg par jour de préférence le soir. Dans les cas d'un asthme sévère, la posologie est de 400 µg, deux fois par jour.

La seule spécialité commercialisée en France à base de mométasone est ASMANEX TWISTHALER® et elle peut être retrouvée en association avec l'indacatérol dans ATECTUA BREEZHALER®. [27] [28]

II.2.2.3. Les effets indésirables de la corticothérapie par voie inhalée

La voie inhalée permet d'éviter les effets de la corticothérapie par voie orale, notamment l'ostéoporose, l'atrophie cutanée, l'hypertension artérielle, le diabète ou encore le freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire pour ne citer qu'eux. Il existe des effets indésirables par voie inhalée qui vont surtout être locaux. Les plus fréquents vont être une raucité de la voix liée à une parésie des cordes vocales, des candidoses oro-pharyngées (5 à 15% des cas) qui peuvent s'éviter simplement en indiquant au patient de se rincer soigneusement la bouche après inhalation ou alors d'utiliser une chambre d'inhalation. Une sensation de gêne pharyngée et une toux ont parfois été rencontrées mais plus rarement.

Pour des doses inhalées faibles à moyenne, aucun effet indésirable systémique n'a été rapporté. Cependant, les corticoïdes inhalés peuvent entraîner l'apparition d'effets indésirables systémiques que l'on retrouve lors de l'administration par voie orale, lorsqu'ils sont utilisés à forte dose de façon quotidienne. Ces effets indésirables concernent toutes les molécules et sont dose-dépendants. C'est pourquoi il est important de rechercher la dose minimale efficace. [27] [28]

II.2.3. Les autres traitements utilisés dans l'asthme

Comme vu précédemment, en plus de l'utilisation des corticoïdes inhalés en première intention, d'autres classes sont utilisées pour le traitement de fond de l'asthme chronique. Les β -2 agonistes de longue durée d'action, vont exercer une action stimulante sur les récepteurs β -2 du muscle lisse bronchique, permettant ainsi une bronchodilatation. Dans l'asthme, ils sont toujours administrés en association avec un corticoïde inhalé. Lorsqu'ils sont dans des spécialités séparées, le bronchodilatateur doit être administré en premier afin de permettre une meilleure pénétration des corticoïdes inhalés dans les bronches. Des effets systémiques peuvent être observés tels que des crampes, des tremblements aux extrémités, une tachycardie ou encore des céphalées. En plus des β -2 agonistes de longue durée d'action, il existe d'autres molécules, l'ipratropium et le tiotropium, des anticholinergiques qui vont agir comme des antagonistes des récepteurs de l'acétylcholine du système parasympathique au niveau bronchique. Les effets indésirables vont surtout être locaux, tels qu'une sécheresse buccale ou une irritation pharyngée. Nous pouvons citer également la théophylline mais c'est une molécule avec une marge thérapeutique étroite qui est moins efficace et plus dangereuse.

Il existe un autre traitement anti-inflammatoire à la place des corticoïdes inhalés. Il s'agit du montélukast, un anti-leucotriène avec des effets indésirables rares. Contrairement aux autres traitements, il s'administre par voie orale. Il peut être utilisé en association avec les corticoïdes inhalés ou bien prescrit à leur place dans l'asthme persistant léger.

Enfin, en dernier recours, les médecins spécialisés en pneumologie, pédiatrie ou allergologie peuvent prescrire des anticorps monoclonaux dans l'asthme allergique sévère. [20]

II.3. Chronopharmacologie des glucocorticoïdes inhalés

Il a été observé que chez les patients asthmatiques, la fonction pulmonaire se détériore le plus souvent après minuit, durant les premières heures du matin (cf. figure 17). Cette diminution au cours de la nuit est mesurée par les variations du débit expiratoire de pointe. Les exacerbations nocturnes peuvent être expliquées par plusieurs mécanismes.

L'inflammation chronique des bronches chez les patients cause une limitation du débit de l'air ainsi qu'une hyperréactivité des voies respiratoires. Des changements survenant, dans le système nerveux parasympathique et le système endocrinien entrent aussi en compte. Tous ces mécanismes sont régis par un rythme circadien, expliquant pourquoi les exacerbations surviennent généralement aux mêmes plages horaires.

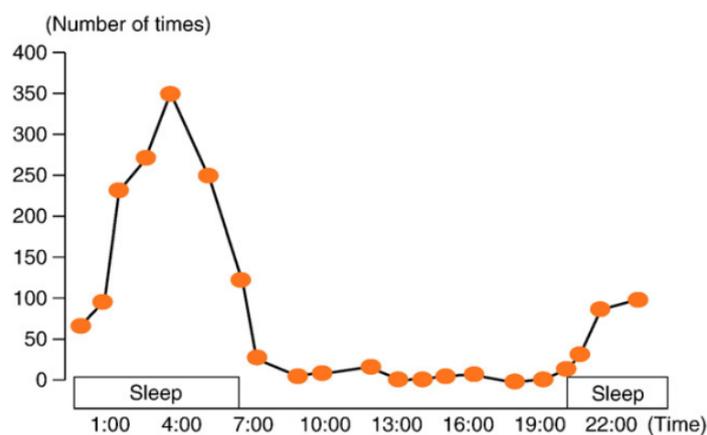


Figure 17 : Exacerbation des symptômes chez les patients asthmatiques selon le temps [32]

Le but de ces études de chronopharmacologie sur l'asthme chronique et les corticoïdes sont de réduire les symptômes de la maladie au maximum, d'avoir le meilleur PEF (Peak Expiratory Flow), le moins d'effets indésirables possibles et le maintien de la fonction respiratoire à un niveau le plus normal.

Nous allons étudier les paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des molécules utilisées dans le traitement de l'asthme afin de déterminer si l'un d'entre eux et ses variations dans le temps permettraient l'optimisation du traitement.

II.3.1. Pharmacodynamie des glucocorticoïdes inhalés

Les glucocorticoïdes vont induire leur réponse anti-inflammatoire après s'être liés aux récepteurs des corticoïdes, qui sont largement exprimés dans la plupart des cellules à travers le corps. Il a été identifié deux types d'isoformes pour les récepteurs aux glucocorticoïdes : GR α et GR β . GR α est la forme fonctionnelle majeure du récepteur aux glucocorticoïdes, il va intervenir dans la plupart des actions connues des corticoïdes. Il appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires qui inclut notamment les récepteurs aux stéroïdes. GR α est une protéine qui est organisée en trois domaines : un domaine N-terminal qui porte une fonction d'activation de la transcription, un domaine central de liaison à l'ADN et un domaine C-terminal de liaison à l'hormone où vient se loger le ligand.

En l'absence d'hormone corticoïde, GR α est présent sous forme inactive dans le cytoplasme lié à un complexe protéinique, incluant des protéines chaperonnes qui l'empêche de se déplacer vers le noyau de la cellule. Quand les corticoïdes inhalés vont traverser la membrane cellulaire par diffusion passive pour se lier aux récepteurs, il va y avoir une dissociation du complexe protéinique (cf. figure 18). L'ensemble ligand-récepteur va alors migrer vers le noyau. GR α , après sa liaison aux corticoïdes, est capable d'induire ou de réprimer l'expression de gènes cibles par des mécanismes distincts. Pour activer les gènes, le récepteur se fixe directement à l'ADN, au niveau d'un élément de réponse spécifique. Cependant l'activation des gènes serait surtout responsable des effets indésirables alors que la répression génique permettrait la production des effets thérapeutiques.

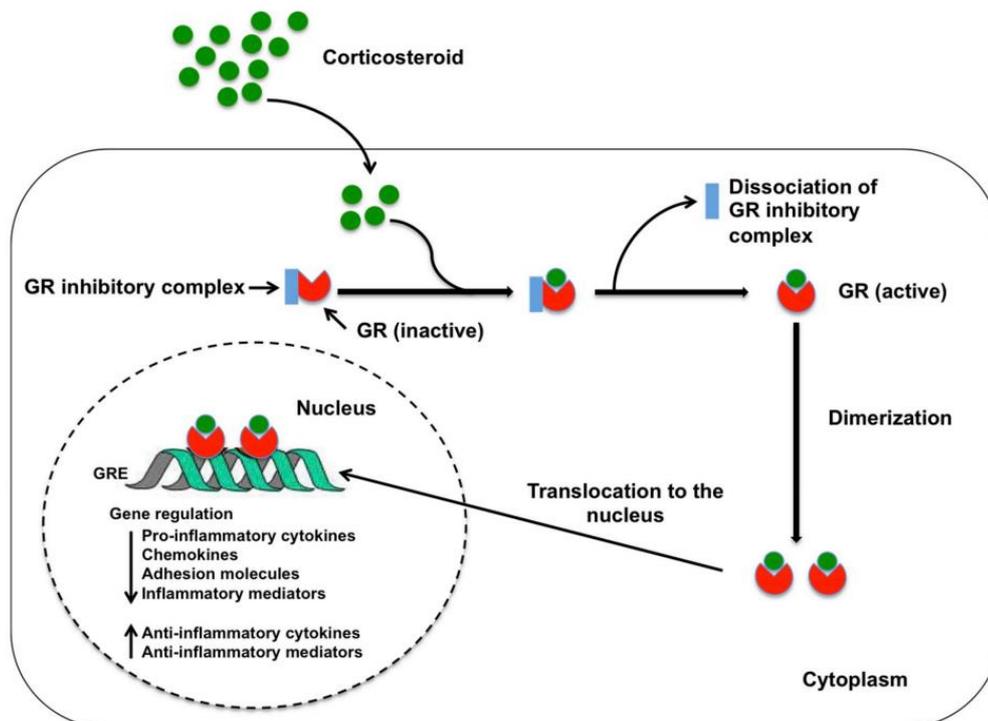


Figure 18 : Mécanisme de signalisation des glucocorticoïdes [31]

Il existe trois mécanismes d'actions distincts pouvant réguler l'expression de gènes cibles :

- Action transcriptionnelle directe : le récepteur aux glucocorticoïdes se lie sous forme d'homodimère à une séquence nucléotidique d'ADN appelée GRE, qui exerce une activation de la transcription. Il va en résulter une augmentation de la production de protéines anti-inflammatoires.
- Action transcriptionnelle indirecte : interaction entre le complexe ligand-corticoïde et des facteurs de transcription NF- κ B ou encore AP-1, généralement responsable de la synthèse des cytokines pro-inflammatoires. Cette interaction va permettre leur inhibition, conduisant alors à la diminution de la production de cytokine et par conséquent à l'action anti-inflammatoire.
- Action sur la structure chromosomique : modification de la structure de la chromatine, réduisant l'accès des facteurs de transcription à leurs sites de fixation et inhibant l'expression des gènes concernés.

GR β lui, ne se lie pas aux ligands mais existe dans le noyau. Il n'agit pas en réponse aux gènes rapporteurs des glucocorticoïdes. Au contraire, lors de la présence de GR α , GR β va agir comme un inhibiteur et antagoniser l'activité de GR α sur de nombreuses cibles des glucocorticoïdes. Un haut niveau de GR β est lié à une résistance aux glucocorticoïdes, retrouvé dans les maladies inflammatoires, incluant l'asthme.

L'affinité et l'efficacité sont deux facteurs qui vont influencer l'activité des corticoïdes inhalés. L'affinité décrit la ténacité avec laquelle un corticoïde inhalé se lie aux récepteurs des glucocorticoïdes. Elle est la même dans n'importe quel tissu d'une même espèce mais elle diffère selon les molécules. L'efficacité mesure la capacité d'un corticoïde inhalé à produire un effet pharmacologique. Elle est influencée par divers facteurs tels que le contrôle des symptômes de l'asthme, la fonction pulmonaire, l'hyperréactivité des voies respiratoires, les exacerbations.

La réponse cellulaire aux corticoïdes inhalés est régie par la composition de l'isoforme GR mais est également soumise aux corticoïdes qui vont se lier et activer le récepteur. Le seul paramètre pharmacodynamique qui varie selon les différents corticoïdes inhalés est l'affinité. La plus haute affinité pour les récepteurs aux glucocorticoïdes concerne la fluticasone furoate puis la mométasone furoate, la fluticasone propionate, la bécloметasone, le cyclésonide et enfin le budésonide (cf tableau 4). L'affinité est souvent utilisée comme indicateur de l'activité relative des corticoïdes inhalés. Il est admis que plus l'affinité du corticoïde inhalé pour le récepteur aux glucocorticoïdes est forte, plus puissant le corticoïde inhalé est. Cependant, certaines molécules ont des affinités de liaisons élevées mais sans efficacité en raison d'autres facteurs pharmacocinétique et pharmacodynamique. De plus, une haute affinité pour les

récepteurs aux glucocorticoïdes dans les poumons implique une plus haute affinité pour les récepteurs systémiques, augmentant le risque d'effets indésirables systémiques. [29] [30] [31]

Tableau 4 : Propriétés pharmacodynamiques des corticoïdes inhalés

Propriétés pharmacodynamiques Molécules	Affinité de liaison du récepteur par rapport à la dexaméthasone (100)	Liaison aux protéines (%)
Béclométhasone dipropionate (BMP)	53 (1345)	99,7
Budésonide	935	91,4
Ciclésonide (des-CIC)	12 (1200)	98,7
Fluticasone propionate	1775	99
Fluticasone furoate	2989	99,7
Mometasone furoate	2100	99,5

II.3.2. Pharmacocinétique des glucocorticoïdes inhalés

De nombreux facteurs peuvent rentrer en compte concernant la pharmacocinétique des glucocorticoïdes, avec plus ou moins d'importance. Les corticoïdes inhalés doivent pouvoir délivrer une activité localisée avec une action immédiate. Mais une partie de la dose va être absorbée de manière indésirée au niveau oral. La biodisponibilité orale des molécules utilisées doit donc être la plus faible possible. C'est le cas pour la fluticasone propionate, la fluticasone furoate, la mometasone et le ciclésonide sous forme activé, leur biodisponibilité orale étant inférieure à 1% (cf. tableau 5).

Un autre facteur rentrant en compte est le modèle de l'inhalateur utilisé, bien que ce soit un élément extérieur au corps. Actuellement, la nouvelle génération d'inhalateur a permis d'augmenter la fraction de la molécule déposée dans les poumons, avec 40 à 50% de dose déposée contre 10 à 15% pour les anciens. L'inhalateur mais également la taille de la particule sont importants afin que la dose la plus élevée possible soit déposée au niveau des poumons. Les particules plus larges que cinq micromètres ont tendance à se déposer dans la bouche et la gorge.

Lors de l'utilisation d'un glucocorticoïde par voie inhalée, seul 10 à 40% de la fraction inhalée va atteindre l'arbre bronchique. Les 60 à 90% restants seront absorbés par le système digestif (cf. figure 19). Le pourcentage de la dose absorbée au niveau digestif va subir un premier

passage hépatique qui déterminera la quantité de corticoïde qui sera disponible au niveau systémique. Un passage hépatique important permettra la transformation en métabolite à très faible activité glucocorticoïde et donc un faible passage systémique. Le premier passage hépatique est important pour la fluticasone furoate, la fluticasone propionate, la mométasone et le cyclésonide. Il est plus faible pour le budésonide et la béclométasone.

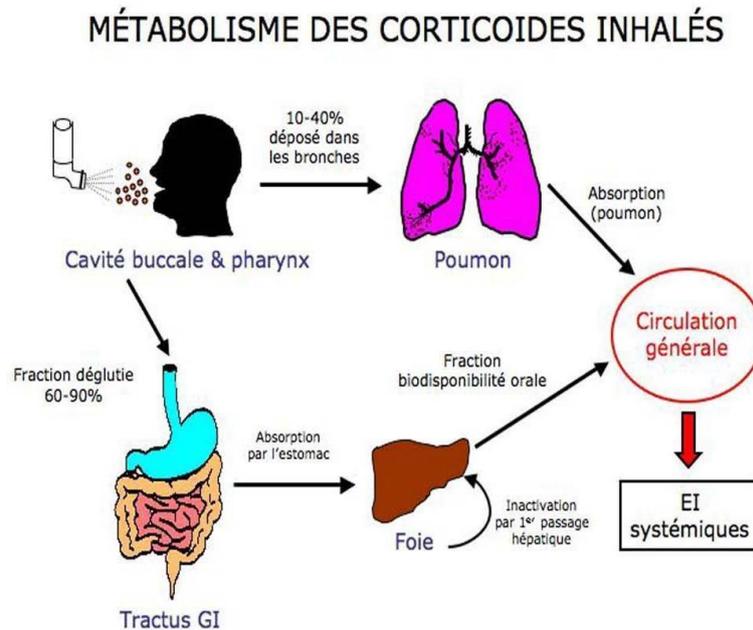


Figure 19 : Métabolisme des corticoïdes inhalés [26]

La concentration systémique de la molécule déterminera les effets indésirables, tandis que l'effet pharmacologique désiré sera induit par la quantité de corticoïdes inhalés atteignant les poumons. La distribution dans les poumons de la molécule peut varier selon plusieurs facteurs avec comme vu précédemment, le type d'inhalateur mais aussi la formulation de la molécule, et le site de dépôt du corticoïde inhalé. Le patient est lui aussi une variable avec des facteurs influençant tels que le mode d'inhalation, l'effort fourni et la technique d'inhalation.

Dans tous les cas, les corticoïdes inhalés ne sont pas tous délivrés sous leur forme pharmacologique active. C'est le cas pour le cyclésonide et la béclométasone dipropionate qui sont convertis en métabolite actif, le desisobutyryl-ciclesonide et la beclométasone-17-monopropionate, par l'action d'estérases présentes dans l'épithélium des poumons mais pas dans l'oropharynx.

Les particules des corticoïdes inhalés déposées dans les poumons doivent être dissoutes dans la paroi pulmonaire afin d'entrer dans les cellules et être couplées aux récepteurs intracellulaires. Cela permet aussi leur absorption dans la circulation systémique. La

formulation des corticoïdes inhalés, leur lipophilie et/ou solubilité dans le liquide de la muqueuse des voies respiratoires ou encore le volume et la composition de ce liquide influencent la dissolution des molécules dans les poumons.

Les corticoïdes inhalés doivent être suffisamment solubles dans l'eau de la phase aqueuse disponible dans les poumons et les bronches afin d'éviter d'être transportés par la clairance mucociliaire et d'être dissous complètement. Ceux entrant dans les poumons avec une faible lipophilie sont dissous rapidement dans le mucus pulmonaire et rapidement absorbés dans la circulation systémique. La vitesse de dissolution est affectée par la taille des particules, la propriété physique de la particule inhalée et les propriétés chimiques de la molécule. Une dissolution lente est à privilégier car elle permettrait de faire durer la rétention dans les poumons et de rallonger la durée d'action, même si la clairance mucociliaire pourrait faire disparaître le corticoïde inhalé. La sévérité de l'asthme peut également influencer la biodisponibilité de la molécule inhalée. En présence d'une obstruction bronchique, le dépôt de la molécule s'effectue dans la partie centrale des poumons, là où les corticoïdes inhalés sont éliminés le plus facilement à cause du mécanisme mucociliaire.

La lipophilie est la propriété physicochimique la plus importante impactant la pharmacocinétique des corticoïdes inhalés. Les molécules avec une lipophilie importante ont une meilleure affinité pour les récepteurs aux glucocorticoïdes, un plus large volume de distribution ainsi qu'une demi-vie plus longue que les autres corticoïdes inhalés. Le temps de rétention dans les poumons en accord avec la lipophilie des molécules est le suivant : fluticasone furoate > mometasone > fluticasone propionate > budésonide > desisobutyryl-ciclesonide > beclométasone-17-monopropionate (cf. figure 5).

Néanmoins, la lipophilie peut également modifier la distribution des corticoïdes inhalés après l'absorption systémique, permettant aux médicaments de s'accumuler avec des doses multiples dans d'autres tissus du corps, avec une augmentation du risque d'effets indésirables systémiques.

Le volume de distribution est un volume théorique de liquide dans lequel la totalité du médicament administré devrait être dilué pour obtenir une concentration plasmatique donnée. Il renseigne sur la capacité de distribution dans l'organisme. Un grand volume de distribution correspond à une plus grande quantité de médicament soit lié aux protéines, soit dans les tissus périphériques et une quantité moindre dans le plasma. Plus la lipophilie d'une molécule est importante, plus son volume de distribution l'est également. Cependant, un volume de distribution augmenté n'est pas corrélé directement avec l'activité pharmacologique, qui dépend aussi d'autres paramètres tels que le degré de liaison aux protéines, la concentration de la molécule non liée au site d'action et l'affinité de liaison aux récepteurs.

Concernant la métabolisation des corticoïdes inhalés, ils sont métabolisés dans le foie en métabolites inactifs par l'enzyme CYP3A4. Il est connu que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que les inhibiteurs de protéases, certains antibiotiques et antifongiques azolés peuvent augmenter la concentration des corticoïdes inhalés et potentiellement causer un syndrome de Cushing et une insuffisance surrénalienne secondaire. Cela a le plus de risque de se produire lorsque le patient a reçu une forte dose de corticoïdes inhalés avant de commencer l'inhibiteur.

Les corticoïdes inhalés sont éliminés sous forme inactive dans les urines. Leur élimination de l'organisme dépend de la valeur de leur clairance. C'est une des propriétés les plus importantes car elle permet de minimiser les effets indésirables, lorsque l'élimination se fait rapidement. La clairance hépatique et le volume de distribution vont déterminer la valeur de la demi-vie, qui est le temps requis pour que la quantité de médicament dans l'organisme soit diminuée de moitié, et le temps mis pour atteindre l'état d'équilibre de la concentration sanguine. Les corticoïdes inhalés avec une clairance élevée vont avoir une demi-vie courte, et inversement s'ils ont un grand volume de distribution ils auront une demi-vie longue. [29] [31]

Tableau 5 : Propriétés pharmacocinétiques des corticoïdes inhalés

Molécules	Propriétés pharmacocinétiques	Biodisponibilité orale (%)	Clairance systémique (L/h)	Volume de distribution (L)	Demi-vie (h)
Béclométasone dipropionate (BMP)		41	120	20 (424)	Inconnu (2,7)
Budésonide		11	84	180	2.0
Ciclésone (des-CIC)		1	228	207 (897)	0,5 (4,8)
Fluticasone propionate		1	69	318	14,4
Fluticasone furoate		1	65	608	23,7
Mometasone furoate		1	54	332	Inconnu

II.3.3. L'administration des corticoïdes inhalés

Après avoir étudié tous les paramètres liés à la chronopharmacologie des corticoïdes, en nous intéressant à la pharmacodynamie et la pharmacocinétique de ces derniers et à leurs variations dans le temps, il ne semble pas y avoir de paramètres plus avantageux qu'un autre.

Dans la littérature scientifique, les auteurs se sont essentiellement concentrés sur la tolérance et l'efficacité des corticoïdes inhalés. Pour ces derniers, l'horaire d'administration idéal permettrait d'un côté de réduire les effets indésirables tout en respectant le cycle de production du cortisol et de l'autre de pouvoir supprimer au maximum les médiateurs de l'inflammation.

II.3.3.1. Rythme circadien de l'inflammation des voies respiratoires

Les médiateurs de l'inflammation sont soumis à un rythme circadien. Concernant ceux impliqués dans l'asthme, Martin et coll. ont réalisé une étude opposant des patients atteints d'asthme chronique avec des crises nocturnes et d'autres patients qui ne faisaient pas de crise la nuit. Des dosages avec des marqueurs de l'inflammation ont été réalisés lors de prélèvement broncho-alvéolaire, à deux horaires : 4h00 et 16h00. Dans les deux groupes de patients, sur le prélèvement de 16h00, il n'a pas été constaté d'augmentation des marqueurs de l'inflammation. Au prélèvement de 4h00, les patients asthmatiques n'ayant pas de crise nocturne avaient le même nombre de marqueurs à 16h00. Mais, pour ceux avec des crises la nuit, le dosage a permis de mettre en évidence une augmentation significative du nombre d'éosinophiles dans les tissus des voies respiratoires. [37]

Dans l'asthme nocturne, on retrouve un pic de concentration de cellules de l'inflammation à 4h00, avec libération par les mastocytes pulmonaires de cytokines responsables d'un afflux de neutrophiles, de monocytes, d'éosinophiles, de macrophages et de lymphocytes au niveau des cellules épithéliales des bronchioles. [38]

II.3.3.2. Rythme circadien du cortisol

Comme vu précédemment, le cortisol est libéré tout au long de la journée dans l'organisme. L'hormone suit un rythme de sécrétion précis avec un pic de sécrétion entre 6h00 et 8h00 et une concentration minimale juste avant le coucher.

II.3.3.3. Chronotoxicité des corticoïdes inhalés

Les molécules corticoïdes utilisées par voie inhalée dans le traitement de l'asthme chronique sont administrées à des doses bien inférieures à la voie orale afin de pouvoir cibler directement l'inflammation des voies respiratoires. Même si le dosage est moins important, la suppression

de la sécrétion de cortisol et les autres effets indésirables peuvent toujours être présents, surtout avec des doses élevées et chez les personnes de petits gabarits et de petits poids.

Nous avons vu que d'autres facteurs pouvaient également être impliqués et entraîner une absorption systémique. Celle-ci dépend de plusieurs facteurs tels que l'affinité pour le récepteur de la molécule, la lipophilie, la biodisponibilité, la fraction libre ou encore la demi-vie d'élimination de la molécule. Les anciens systèmes de délivrance de la molécule peuvent aussi être responsables d'une dose inhalée finissant en quantité trop importante dans le tractus intestinal et entraînant des effets indésirables. La technique d'inhalation, si elle n'est pas correctement réalisée et un inhalateur peu performant induisent aussi une haute concentration systémique de la molécule.

Même si les doses sont faibles, il est important de souligner qu'une multitude de facteurs, indépendamment du patient ou pas, peuvent être à l'origine d'effets indésirables, qu'ils soient locaux ou systémiques.

De plus, dans le cas des corticoïdes, certains horaires d'administrations peuvent entraîner des effets indésirables plus importants. Certaines études, dont celle de Ceresa et coll. et Angeli ont cherché à explorer comment les corticoïdes synthétiques pouvaient affecter l'axe hypothalamo-hypophysaire en fonction de l'heure. Pour cela, ils ont administré de la méthylprednisolone au dosage de 660 µg/h ou un placebo à différents horaires à des sujets sains. Quand la corticothérapie était administrée au moment où la sécrétion endogène de cortisol était la plus forte, de 8h00 à 16h00, la concentration endogène en cortisol était restée normale, sans suppression. Cependant, lors de l'administration entre 16h00 et 20h00, 4h00 et 8h00, 00h00 et 4h00, qui sont des moments où le cortisol est soit synthétisé, soit présent en quantité moindre, des suppressions de sécrétion moyennes à sévères ont été remarquées. [37]

II.3.3.4. Chronotolérance des corticoïdes inhalés

Nous avons constaté que certains horaires d'administrations pouvaient entraîner un freinage de la production endogène de cortisol. En effet, une prise de corticoïdes au dîner ou avant le coucher pourrait avec le temps, causer une inhibition de l'activité surrénalienne et d'autres effets indésirables. L'administration de corticoïdes en début de journée, entre 8h00 et 16h00, semble être le moment adéquat pour éviter les effets néfastes des molécules.

Des études ont été menées par Toogood et coll. afin de mieux comprendre la corticothérapie inhalée. Ils ont remarqué une relation significative entre une dose journalière et l'horaire d'administration. En effet, une dose une fois par jour de budésonide le matin conserve une sécrétion de cortisol endogène normale, même pour des doses élevées (> 800µg/jours).

Cependant, d'autres horaires ont été testés, avec des doses de budésonide administrées à plusieurs moments de la journée : 8h00 puis 12h00 et d'autres à 7h00 puis 9h00, 10h30 et 12h00. Ces administrations se sont révélées moins efficaces dans l'amélioration du débit expiratoire de pointe, que quatre doses de budésonide administrées à des horaires d'intervalles réguliers sur vingt-quatre heures.

Les doses de corticoïdes administrées le matin, en particulier entre 7h et 8h, permettent de mimer la sécrétion endogène de cortisol et de diminuer les effets secondaires des corticoïdes au maximum mais ce n'est pas le moment où les molécules sont les plus efficaces. [18] [37]

II.3.3.5. Chronoefficacité des corticoïdes inhalés

Nous allons maintenant nous intéresser au moment de l'administration des glucocorticoïdes qui serait le plus efficace. Plusieurs études suggèrent que 15h00 serait l'heure optimale. Cet horaire a été choisi à la suite de précédentes recherches menées avec des doses injectables de méthylprednisolone et la prise par voie orale de prednisone, qui avait permis d'améliorer la fonction pulmonaire et de contrôler au mieux les marqueurs de l'inflammation des voies respiratoires.

Pincus et coll. ont comparé les effets d'une dose par jour à 800 µg à 15h00 de triamcinolone acétate et une administration quatre fois par jour à des doses de 200 µg par prise. Les deux traitements ont permis d'améliorer le débit expiratoire de pointe, celui de 15h00 un peu plus que les quatre doses par jour. Le dosage de la concentration du cortisol s'est également montré comparable. Cette étude a permis de montrer qu'une forte dose à 15h00 pouvait être équivalente en matière d'efficacité à quatre doses par jour.

Une autre étude, toujours avec la triamcinolone acétate au dosage de 800 µg par jour a été menée. Des administrations de la molécule plusieurs fois par jour ont été réalisées à 7h00 puis 12h00, 19h00 et 22h00 et d'autres uniques à 8h00 ou 17h30. Le débit expiratoire de pointe a été amélioré de façon égale pour les doses multiples dans la journée et à la prise unique de 17h30, mais pas à celle de 8h00. Cela confirme les résultats de la précédente étude sur l'équivalence d'une dose unique dans l'après-midi. [37]

Il convient maintenant de trouver un équilibre entre l'efficacité et la tolérance. L'équipe de Reinberg et coll. a réalisé une étude sur des patients atteints d'asthme nocturne sur lequel ils ont testé différents schémas d'administration de corticoïdes. Le premier consistait à administrer 2/3 de la dose à 8h00, 1/3 à 15h00 et un placebo à 20h00. Le second schéma était d'administrer un placebo le matin à 8h00, 1/3 de la dose à 15h00 et 2/3 de la dose à 20h00. Les résultats ont montré que la tolérance et l'efficacité du traitement dans cette pathologie sont supérieures avec le premier schéma. Donc, nous préconiserons dans le traitement de l'asthme

chronique, pour la prise de corticoïde inhalé, de diviser la dose journalière en 2/3 de la dose le matin au lever (vers 7h00 à 8h00 de préférence) et 1/3 de la dose en début d'après-midi si possible. [39]

II.3.4. Le cyclésonide

Les molécules utilisées dans le traitement de l'asthme chronique sont plutôt anciennes, leur mise sur le marché remontant à une quarantaine d'années. Il n'a pas été observé de supériorité d'une spécialité par rapport à une autre mais deux molécules restent principalement prescrites, la fluticasone et le budésonide. En 2009, à la suite d'une procédure de reconnaissance mutuelle, est arrivée sur le marché Français, la spécialité Alvesco, contenant du cyclésonide. Cette spécialité reste aujourd'hui peu prescrite, probablement par méconnaissance des prescripteurs quant à son existence. Pourtant certaines caractéristiques de la molécule pourraient en faire une alternative intéressante. [33]

Tout d'abord le cyclésonide est une « soft drugs ». Ces dernières ont plusieurs avantages par rapport aux traditionnelles « active drugs ». Elles vont permettre d'augmenter l'index thérapeutique avec un minimum d'effets indésirables systémiques et elles ont un métabolisme contrôlé et prédictible, qui permet notamment d'éviter les interactions avec d'autres molécules.

Comme vu précédemment, le potentiel d'un corticoïde inhalé est corrélé à son affinité de liaison aux récepteurs. Un corticoïde avec une grande affinité pour les récepteurs aux glucocorticoïdes aura un effet anti-inflammatoire plus important qu'une autre molécule corticoïde avec une affinité moindre. Cependant, cela signifie également que les effets indésirables systémiques pourront être augmentés. Dans le cas d'une « pro-soft drug », comme le cyclésonide, la molécule n'est convertie sous sa forme active qu'une fois arrivée au site d'action, ce qui réduit la concentration systémique du corticoïde inhalé, et par conséquent les effets indésirables. Le cyclésonide va avoir une très faible affinité pour les récepteurs, de l'ordre de 10^{-12} , tandis que son métabolite, le desisobutyryl-cyclésonide (des-CIC) va avoir une forte affinité, d'environ 10^3 .

Une autre caractéristique intéressante va être la biodisponibilité orale. Celle du cyclésonide est inférieure à 1% grâce à plusieurs paramètres. Le dépôt au niveau buccal de la molécule de cyclésonide est faible, de l'ordre de 8 à 30%, la quantité de « des-CIC » formée dans l'oropharynx est minime et le métabolisme dans le foie par le cytochrome P4503A4 est rapide. En plus de ses propriétés, la taille et le design des inhalateurs contenant du cyclésonide ainsi que les petites particules dans la formulation permettent de contribuer au faible dépôt buccal de la molécule.

Les effets indésirables des corticoïdes inhalés sont le résultat d'interaction avec la partie non liée des corticoïdes aux récepteurs, qui est localisée en dehors des poumons. Lorsque les corticoïdes inhalés ont une liaison élevée aux protéines plasmatiques, cela conduit à une plus faible proportion de corticoïdes inhalés disponible dans la circulation systémique et donc à moins d'effets indésirables. La plupart des corticoïdes ont une liaison importante avec les protéines plasmatiques, de l'ordre de 71 à 98%. Le ciclesonide et le « des-CIC » sont l'un des corticoïdes inhalés avec le plus haut degré de liaison, d'environ 99%.

L'élimination rapide de la molécule permet également, en plus des autres paramètres, de réduire les effets indésirables. La molécule « des-CIC » va avoir peu d'interaction avec les récepteurs aux glucocorticoïdes localisés en dehors des poumons.

Plusieurs études suggèrent que le ciclesonide aurait une place importante dans le traitement de l'asthme chronique. Cette molécule permettrait une amélioration de la fonction pulmonaire avec de très faibles effets indésirables locaux et systémiques en comparaison aux autres corticoïdes inhalés. Une dose de ciclesonide de 160 µg a démontré une efficacité similaire à une dose de budésonide de 400 µg par jour, chez des patients avec un asthme chronique. Une étude de Pauwels et coll. suggère que même à des doses élevées, tels que 1000 µg ou 2000 µg, il n'y a pas de suppression des taux de cortisol plasmatiques, en comparaison avec les autres molécules où une suppression du cortisol a été observée. Une administration par jour de ciclesonide serait équivalente aux autres corticoïdes inhalés avec plusieurs prises par jour, et permettrait une meilleure tolérance. Enfin, les effets indésirables locaux semblent moins fréquents que pour les autres molécules. Une étude a permis de montrer que la voix rauque provoquée par la prise de corticoïde inhalé, était beaucoup moins fréquente chez les patients sous ciclesonide (cf. figure 20). [32] [34]

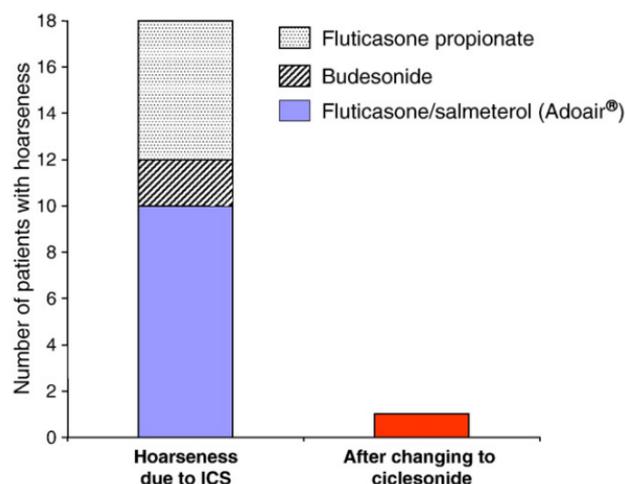


Figure 20 : Voix rauque chez les patients recevant des corticoïdes inhalés [32]

II.4. Les corticoïdes inhalés dispensés en France et recommandations de bonnes prescriptions

Actuellement, les glucocorticoïdes inhalés sont le traitement de fond de première intention dans la prise en charge de l'asthme chronique. Les recommandations actuelles préconisent la mise en place d'un corticoïde inhalé dès le palier II à dose faible [20]. Il n'y a pas de consigne concernant la molécule à privilégier, elle est laissée au libre choix du prescripteur. En fonction de l'évolution de la maladie, la dose de corticoïde inhalé peut être augmentée, voir couplée avec d'autres molécules.

Pour chaque molécule de corticoïdes inhalés, il existe de nombreuses spécialités en France, avec des posologies et des horaires de prescriptions différents. Nous allons en faire la synthèse en tenant compte des recommandations de bonnes prescriptions (cf. tableau 6).

Certaines spécialités associant un corticoïde et un β -2 agoniste sont utilisées en traitement continu de fond et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes de l'asthme lors d'une crise. Ces dosages ne seront pas répertoriés dans la synthèse car notre sujet ne concerne que les traitements de fonds.

Tableau 6 : Recommandation de prescription pour les corticoïdes inhalés dans l'asthme [27] [28]

Corticoïdes inhalés dans l'asthme	Posologie dans l'asthme	Horaire de prise
Spécialités contenant de la béclométasone		
BECLOJET® 250µg BECLOMETASONE 50µg ou 250µg BECLOSPRAY 50µg ou 250µg BECOTIDE 250µg ECOBEC 250µg	Léger à modéré : 500 à 1000 µg/jour Sévère : 2000 µg/jour	Matin et soir
MIFLASONE 400µg	Léger à modéré : 400 à 1000 µg/jour Sévère : 2000 µg/jour	Matin et soir
QVAR AUTOHALER 100µg QVAR SPRAY 100µg	Léger à modéré : 200 à 400 µg/jour Sévère : 800 µg/jour	Matin et soir
Spécialités contenant de la béclométasone et du formotérol		
FORMODUAL 100µg/6µg ou 200µg /6µg FORMODUAL NEXTHALER 100µg/6µg ou 200µg /6µg INNOVAIR 100µg/6µg ou 200µg/6µg INNOVAIR NEXTHALER 100µg/6µg ou 200µg/6µg	Modéré à sévère : 200µg/12µg à 800µg/24µg/jour	Matin et soir
Spécialités contenant du budésonide		
MIFLONIL 200µg ou 400µg NOVOPULMON NOVOLIZER 200µg ou 400µg PULMICORT TURBUHALER 100µg ou 200µg ou 400µg	Léger à modéré : 400 à 800 µg/jour Sévère : 800 à 1600 µg/jour	Matin et soir
Spécialités contenant du budésonide et du formotérol		
DUORESP SPIROMAX 160µg/4,5µg ou 320µg/9µg GIBITER EASYHEALER 160µg/4,5µg ou 320µg /9µg	Modéré à sévère : 320µg/9µg à 1280µg/36µg par jour	Matin et soir
SYMBICORT TURBUHALER 100µg /6µg ou 200µg /6µg ou 400µg /12µg	Modéré à sévère : 200µg/12µg à 1600µg/48µg par jour	Matin et soir

Spécialité contenant du ciclesonide		
ALVESCO 80µg ou 160 µg	Léger à sévère : 80 à 640 µg/jour	Une fois par jour, au même moment
Spécialités contenant de la fluticasone		
FLIXOTIDE 125µg ou 250µg FLIXOTIDE DISKUS 100µg ou 250µg ou 500µg	Léger : 250 à 300 µg/jour Modéré : 300 à 1000 µg/jour Sévère : 1000 à 2000 µg/jour	Matin et soir
Spécialités contenant de la fluticasone et du vilantérol		
RELVAR ELLIPTA 92µg/22µg ou 184µg/22µg REVINTY ELLIPTA 92µg/22µg ou 184µg/22µg	Modéré à sévère : 92µg/22µg à 184/22 µg/jour	Une fois par jour, au même moment
Spécialités contenant de la fluticasone et du formotérol		
FLUTIFORM 50µg/5µg ou 125µg/5µg	Modéré à sévère : 200µg/20µg à 600/20 µg/jour	Matin et soir
Spécialités contenant de la fluticasone et du salmétérol		
SERETIDE 50µg/25µg ou 125µg/25µg ou 250µg/25µg	Modéré à sévère : 200µg/50µg à 500µg/50 µg/jour	Matin et soir
SERETIDE DISKUS 100µg/50µg ou 250µg/50µg ou 500µg/50µg	Modéré à sévère : 200µg/100µg à 1000µg/100 µg/jour	Matin et soir
Spécialité contenant de la mométasone		
ASMANEX TWISTHALER 200µg ou 400µg	Léger à modéré : 200 à 400 µg/jour	Le soir
	Sévère : 800 µg/jour	Matin et soir
Spécialités contenant de la mométasone et de l'indacatérol		
ATECTUA BREEZHALER 125µg/62,5µg ou 125µg/127,5µg ou 125µg/260µg	Modéré à sévère : 125µg/62,5µg à 125µg/260 µg/jour	Une fois par jour, au même moment

III. Etude à l'officine sur la prise de corticoïde dans l'asthme chronique

Nous avons réalisé une étude afin de décrire une population de patients sous corticoïdes inhalés recrutée à l'officine, ainsi que leur observance, leur connaissance sur leur traitement de fond et de crise. Pour finir, nous avons décrit les éventuels liens entre le respect de la prescription, des horaires/fréquences de prise et le recours au traitement de crise.

III.1. Objectifs de l'étude

Les objectifs de cette étude descriptive ont donc été de décrire :

- La population de patients recrutés à l'officine sous corticoïdes inhalés pour leur traitement de l'asthme
- Le nom, la posologie et l'heure de prise des corticoïdes inhalés prescrits
- Le niveau de connaissance des patients sur leur médicament de crise et de fond
- L'observance des patients dans leur traitement de fond à base de corticoïdes inhalés et leur recours au traitement de crise
- La proportion de patients qui respectent intégralement, partiellement ou pas du tout la prescription
- Si l'heure de prise préconisée par les études/recommandations est similaire à celle des patients
- S'il existe un lien entre le respect de l'observance, des horaires/fréquences de prise/dosage des corticoïdes et le recours au traitement de crise

III.2. Matériels et méthodes

Pour la réalisation de l'étude, un questionnaire permettant un recueil de données a été réalisé. Les questions étaient posées par le pharmacien directement au patient. Celles-ci visaient à être comprises par le plus grand nombre de personnes. Le questionnaire comptait une dizaine de questions, suffisamment court pour qu'il soit soumis au cours de la dispensation pharmaceutique au comptoir (Annexe 1).

Certains critères d'inclusions étaient requis pour que le patient puisse répondre aux questionnaires. Les personnes interrogées devaient être majeures, avoir un corticoïde inhalé dans leur ordonnance pour le traitement de l'asthme au long cours et être capables de répondre aux questions seules.

Lors de la dispensation au comptoir, si l'ordonnance précisait une corticothérapie quotidienne par voie inhalée, le pharmacien expliquait l'étude et s'assurait de la bonne compréhension du patient avant de recueillir son consentement à participer à l'étude. Au total, 30 patients ont accepté de participer.

Les réponses au questionnaire sont illustrées sous forme de graphiques descriptifs.

Analyse des résultats

III.2.1. Description de la population de patients recrutés à l'officine sous corticoïdes inhalés

Les 30 patients qui ont été recrutés étaient composés de 21 femmes et de 9 hommes. Ainsi, 70% des participants étaient des femmes (cf. figure 22). L'âge moyen des femmes était de 67,5 ans, celui des hommes de 54,5 ans, pour un âge moyen de l'ensemble des patients de 63,5 ans (cf. figure 21).

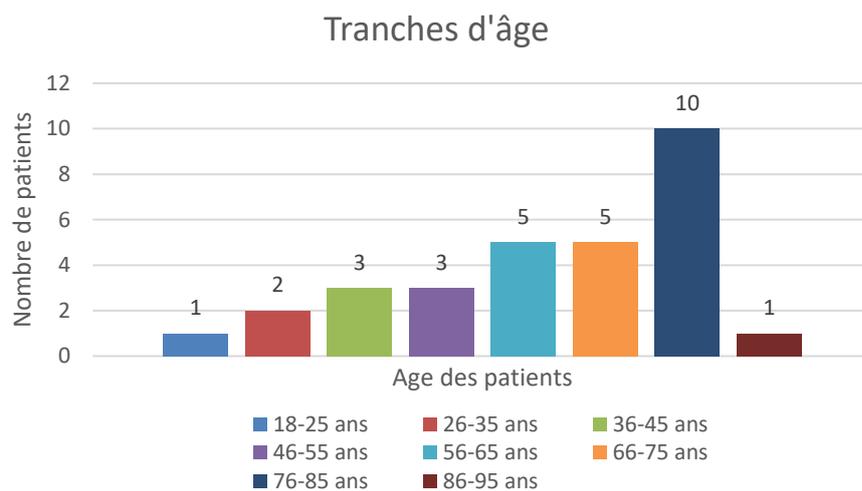


Figure 21 : Répartition par tranches d'âge des patients interrogés

Genre des participants

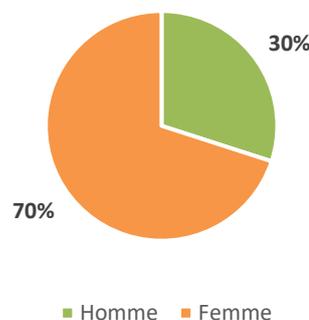


Figure 22 : Répartition par sexe des patients interrogés

III.2.2. Description des molécules prescrites dans le traitement de l'asthme chronique

Dans cette population, le corticoïde inhalé le plus prescrit était la fluticasone en association avec un β -2 agoniste de longue durée d'action, le salmétérol dosé à 250 μ g/50 μ g par prise (23%). En deuxième position, nous retrouvons la fluticasone cette fois-ci associée au vilantérol (β -2 agoniste de longue durée d'action) dosé à 92 μ g/22 μ g par prise (17%) et un autre corticoïde inhalé, la béclometasone associée avec le formotérol (β -2 agoniste de longue durée d'action) dosé à 100 μ g/6 μ g par prise (17%) (cf. tableau 7).

Les patients avaient pour une grande majorité d'entre eux une spécialité contenant à la fois un corticoïde et un β -2 de longue durée d'action (cf. tableau 7). Par rapport à ces traitements, nous pouvons dire que la sévérité de leur asthme se situait plutôt au niveau du palier 3 et 4 selon les recommandations GINA 2023. [47]

Tableau 7 : Molécules, posologies et horaires prescrits par les médecins

Molécules prescrites	Posologie prescrite	Heure de prise prescrite	% de patients sous ce traitement
Béclometasone et Formotérol	100 μ g/6 μ g par prise	Matin et soir	17%
Budésonide	200 μ g par prise	Matin	3%
		Matin et soir	7%
Budésonide et Formotérol	200 μ g/6 μ g par prise	Matin et soir	7%
	400 μ g/12 μ g par prise	Matin et soir	10%
Fluticasone	250 μ g par prise	Matin et soir	3%
Fluticasone et Salmétérol	250 μ g/50 μ g par prise	Matin	3%
		Matin et soir	23%
	500 μ g/50 μ g par prise	Matin et soir	3%
Fluticasone et Vilantérol	92 μ g/22 μ g par prise	Matin	17%
	184 μ g/22 μ g par prise	Matin	7%

Ainsi, la majorité des patients (70%) avait deux inhalations par jour dans la prescription du médecin. Concernant les horaires de prise, il était uniquement précisé « matin et soir » pour

les médicaments à deux prises. Pour les molécules à une prise par jour, l'appréciation de l'horaire a été laissée au choix du prescripteur, avec seulement une préconisation de prendre le traitement à la même heure. Les patients interrogés prenaient leur dose unique le matin (cf. tableau 7).

III.2.3. Connaissance des patients sur leur médicament de crise et de fond

Aux regards des éléments recueillis sur la connaissance des patients de leur traitement de fond, 83% des patients pouvaient nommer leur médicament à base de glucocorticoïdes, 13% ne le pouvaient pas et 4% ne savaient pas (cf. figure 23).

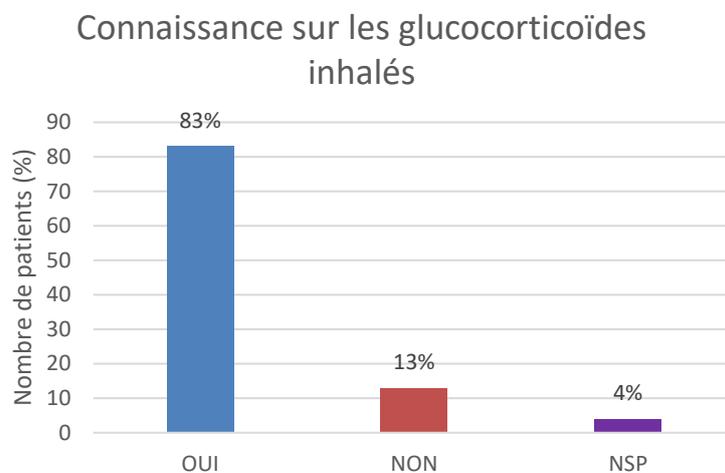


Figure 23 : Le patient connaît-il ses médicaments à base de glucocorticoïde sous forme inhalé ?

Ils ont ensuite été interrogés sur la différence entre leur traitement de crise et leur traitement de fond. Ils étaient 83% à être capables d'expliquer la différence entre les deux (cf. figure 24).

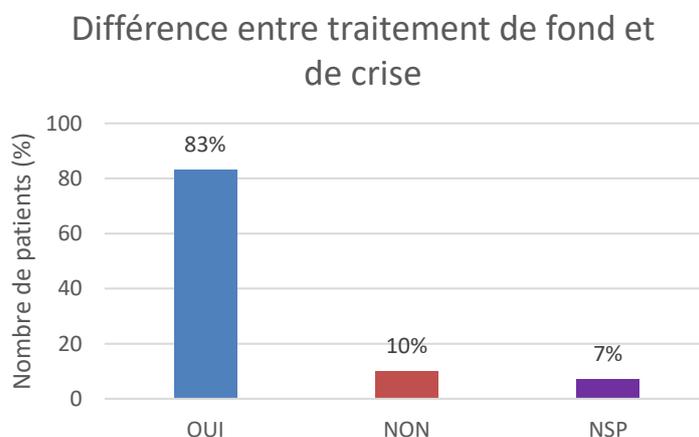


Figure 24 : Le patient fait-il la différence entre son traitement de crise et de fond ?

83% des patients connaissaient la fréquence des prises à laquelle ils devaient prendre leur traitement et n'avaient pas besoin de se référer à la prescription du médecin (cf. figure 25). En revanche, seulement 63% des patients connaissaient le dosage de leur médicament (cf. figure 26).

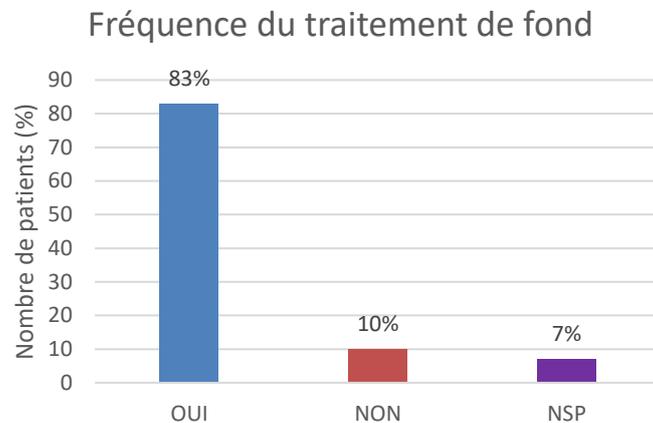


Figure 25 : Le patient connaît-il la fréquence de prise de son traitement de fond ?

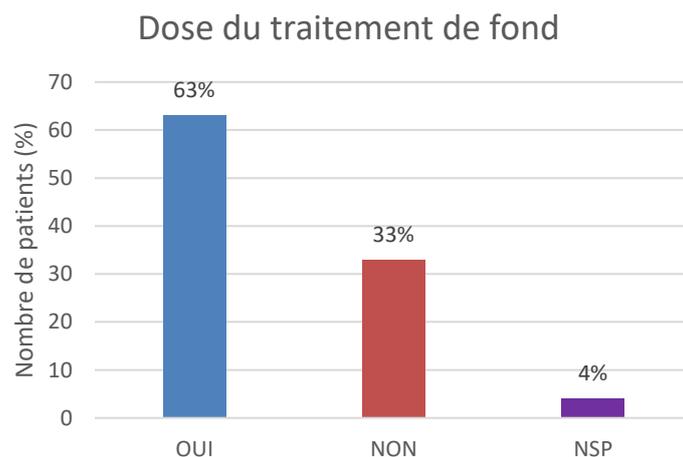


Figure 26 : Le patient connaît-il la dose de son traitement de fond ?

III.2.4. Observance des patients dans leur traitement de fond à base de corticoïdes inhalés et leur recours au traitement de crise

Dans le questionnaire, nous avons également déterminé le pourcentage de patients observants. Pour cela, nous nous sommes basés sur le « Questionnaire d'évaluation de l'observance », rédigé par l'Assurance maladie (Annexe 2). Les questions ont été modifiées en accord avec les spécificités de la prise de corticoïdes inhalés (Annexe 1).

Lors du recueil des données, 30% des patients avaient oublié de prendre leur traitement le jour où nous les avons interrogés (cf. figure 27). Concernant le renouvellement de leur traitement, 30% des patients interrogés n'allaient pas à la pharmacie avant de ne plus avoir

de médicaments (cf. figure 28). En consultant les dossiers pharmaceutiques, il apparaît que 15% des patients n'anticipaient pas le renouvellement de leur traitement.

Ce matin, le patient a-t-il oublié de prendre son médicament ?

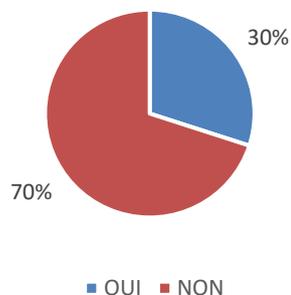


Figure 27 : Ce matin, le patient a-t-il oublié de prendre son médicament ?

Depuis son dernier rendez-vous, le patient a-t-il été en panne de médicament ?

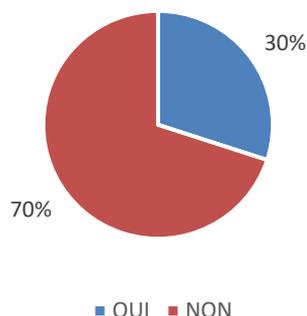


Figure 28 : Depuis son dernier rendez-vous, le patient a-t-il été en panne de son médicament ?

La majorité des patients (70%) prenaient leur traitement à heure fixe, avec un retard minime, inférieur à une heure (cf. figure 29). Les réponses étaient corrélées avec la question suivante, où 30% des patients oubliaient de prendre leur médicament car leur mémoire leur faisait défaut (cf. figure 30).

Le patient a-t-il déjà pris son médicament avec du retard par rapport à l'heure habituelle ?

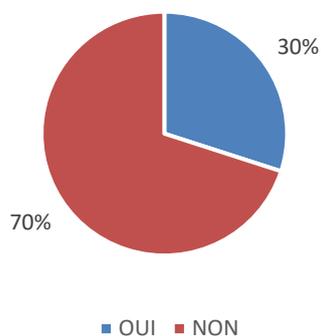


Figure 29 : Le patient a-t-il déjà pris son médicament avec du retard par rapport à l'heure habituelle ?

Est-il arrivé au patient de ne pas prendre son médicament car certains jours, sa mémoire lui fait défaut ?

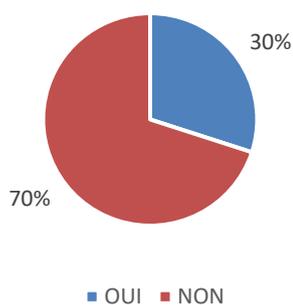


Figure 30 : Est-il arrivé au patient de ne pas prendre son médicament car certains jours, sa mémoire lui fait défaut ?

Les deux dernières questions sur l'observance ont montré que la non prise du traitement est justifiée de différentes manières. 17% des patients, parfois, ne prenaient pas leur traitement car ils jugeaient que ce dernier leur faisait plus de mal que de bien (cf. figure 31). 33% des patients interrogés pensaient qu'ils avaient trop d'inhalation à faire (cf. figure 32).

Est-il arrivé au patient de ne pas prendre son traitement car certains jours, il a l'impression que son traitement lui fait plus de mal que de bien ?

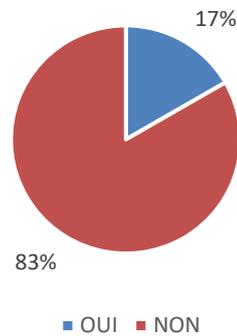


Figure 31 : Est-il arrivé au patient de ne pas prendre son traitement car certains jours, il a l'impression que son traitement lui fait plus de mal que de bien ?

Le patient pense-t-il qu'il a trop d'inhalation à faire ?

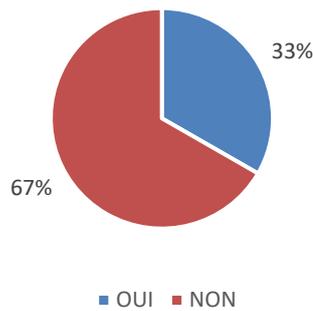


Figure 32 : Le patient pense-t-il qu'il a trop d'inhalation à faire ?

Pour déterminer le niveau d'observance des patients, il faut additionner leurs réponses, sachant qu'un OUI correspond à une valeur d'un point et qu'un NON équivaut à 0 point. Les scores sont compris entre 0 et 6.

Tableau 8 : Observance des patients

Valeurs du score	Interprétation	Résultats du questionnaire
0	Bonne observance	27%
1 à 2	Minimes problèmes d'observance	43%
Supérieur ou égal à 3	Mauvaise observance	30%

La majorité des patients (70%) avait soit de minimes problèmes d'observance, soit une bonne observance (cf. tableau 8).

Lors de l'étude, les patients ont été interrogés sur l'utilisation de leur traitement de crise. Il en ressort que 47% des patients, qu'ils soient observants ou non, avaient recours à leur traitement de crise (cf. figure 33).

L'étude distingue le recours au traitement de crise de la manière suivante :

- Pas de recours au traitement de crise (NON) : utilisation du traitement de crise pas plus d'une fois par semaine, ou pas du tout par le patient
- Recours au traitement de crise (OUI) : utilisation du traitement de crise plus d'une fois par semaine, voir quotidiennement par le patient

Prise du traitement de crise

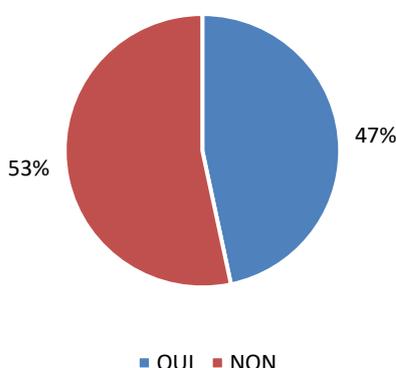


Figure 33 : Recours ou non par les patients au traitement de crise

De plus, nous avons étudié le lien entre le niveau d'observance des patients et le recours à leur traitement de crise (cf. tableau 9).

Tableau 9 : Niveau d'observance des patients et recours au traitement de crise

Traitement de crise \ Observance	Bonne observance	Minimes problèmes d'observance	Mauvaise observance
Pas de recours	100%	54%	11%
Recours	0%	46%	89%

Il apparaît dans les résultats que les patients non observants avaient plus recours à leur traitement de crise. La prise de ce dernier était donc à imputer à une non-observance du traitement du fond.

A contrario, les patients avec une bonne observance n'utilisaient pas, ou pas plus d'une fois par semaine, leur traitement de crise.

Enfin, les patients avec de minimes problèmes d'observance, avaient des résultats mitigés. Ainsi 46% avaient recours à un traitement de crise alors que 54% n'en avaient pas besoin.

III.2.5. Respect de la posologie et horaire de prise des corticoïdes inhalés des patients

Lors de l'étude, les patients ont été interrogés sur l'heure à laquelle ils prenaient leur traitement et s'ils respectaient la fréquence et le dosage du prescripteur. Nous avons également relevé le nombre de personnes qui avaient un horaire de prise fixe, ceux avec une plage horaire de prise supérieure à une heure et les patients qui ne respectaient aucun horaire. Il en résulte que les patients interrogés respectaient pour la majorité (73%) le nombre de prise et le dosage prescrit (cf. figure 34). 67% d'entre eux avaient un horaire fixe pour leur prise, 10% des patients avaient un intervalle de prise supérieure à une heure et 23% ne respectaient aucun horaire (cf. figure 35).

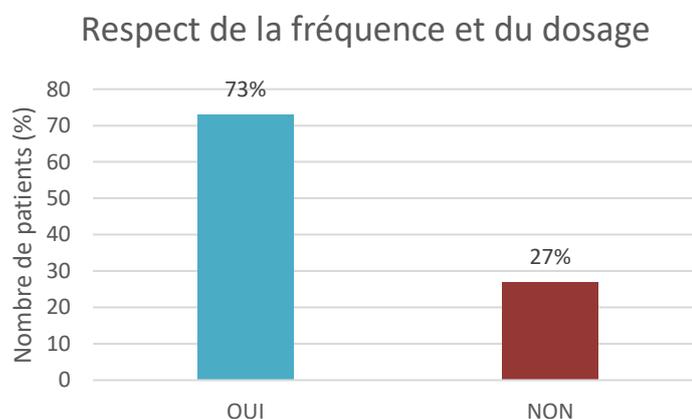


Figure 34 : Respect de la fréquence et du dosage des corticoïdes inhalés prescrits

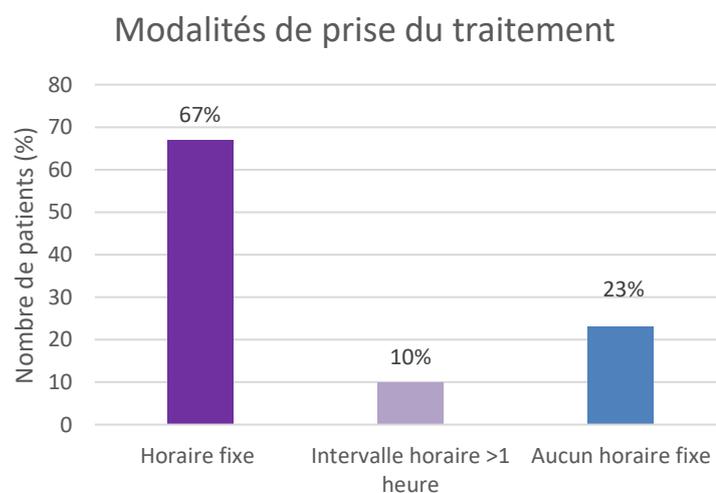


Figure 35 : Modalités de prise des corticoïdes inhalés par les patients

III.2.6. L'heure de prise préconisée par les études/recommandations est-elle similaire à celle des patients ?

La comparaison des horaires préconisés par les études/recommandations à celles des patients interrogés a permis de classer les patients en trois catégories.

- Respect des recommandations avec une prise à heure fixe ou avec un intervalle inférieur ou égal à une heure
- Respect des recommandations avec un intervalle de prise supérieur à une heure
- Pas de respect des recommandations

Nous avons également évalué le niveau d'observance des patients par rapport à leur respect des recommandations. L'observance était définie selon les résultats obtenus dans le tableau 8.

Tableau 10 : Relation entre l'observance et le respect des recommandations par les patients

Observance	Bonne observance	Minimes problèmes d'observance	Mauvaise observance
Respect des recommandations vis-à-vis des horaires de prises			
Respect des recommandations	100%	85%	11%
Respect avec un intervalle	0%	15%	11%
Pas de respect	0%	0%	78%

Les résultats du tableau 10 nous montrent que la majorité des patients interrogés avaient des horaires qui étaient conformes à la littérature. Concernant l'observance des patients, nous constatons que les patients avec une bonne observance et de minimes problèmes d'observance, étaient ceux respectant le plus les horaires préconisés par la littérature. A contrario, les patients avec une mauvaise observance ne se conformaient pas aux recommandations (78%).

III.2.7. Existe-il un lien entre le respect de l'horaire et le recours ou pas au traitement de crise pour les patients observants ?

Nous avons pu constater que tous les patients avec une bonne observance respectaient les horaires recommandés par la littérature. En revanche, les patients avec de minimes problèmes d'observance, avaient recours à leur traitement de crise (46%). Afin de déterminer s'il existe un lien entre le respect d'un horaire de prise du traitement de fond et la nécessité d'un recours

ou non au traitement de crise, nous nous sommes intéressés aux patients avec une bonne observance ou de minimes problèmes d'observance et avec une prise à heure fixe.

Dans un premier temps, nous avons travaillé avec les patients qui avaient une bonne observance. Sur les huit patients, quatre d'entre eux avaient une prise unique le matin. Les quatre patients restants avaient une prise le matin et le soir. La prise s'effectuait le matin entre 7h et 8h et celle du soir, pour ceux qui avaient une prise supplémentaire, entre 18h et 19h. Aucun des patients avec une bonne observance n'a eu recours à son traitement de crise (cf. tableau 11 et 12).

Tableau 11 : Recours au traitement de crise par les patients avec une bonne observance respectant une prise fixe en fonction de l'horaire du matin

Horaire de prise du traitement de fond	7h00	8h00
	Traitement de crise	
Pas de recours	62,5%	37,5%
Recours	0%	0%

Tableau 12 : Recours au traitement de crise par les patients avec une bonne observance respectant une prise fixe en fonction de l'horaire du soir

Horaire de prise du traitement de fond	18h00	19h00
	Traitement de crise	
Pas de recours	25%	75%
Recours	0%	0%

Dans un deuxième temps, nous nous sommes penchés sur les patients avec de minimes problèmes d'observance. Nous avons constaté que la prise du matin s'effectuait entre 7h et 8h et 36,5% avaient recours à leur traitement de crise (cf. tableau 13). Huit patients avaient également une deuxième prise dans la journée. Les résultats du tableau 14 nous montrent que 100% des patients avec une prise entre 18h et 19h n'avaient pas recours à leur traitement de crise et que 100% des patients avec une dose à partir de 20h avaient recours à leur traitement de crise.

Tableau 13 : Recours au traitement de crise par les patients avec de minimes problèmes d'observance respectant une prise fixe en fonction de l'horaire du matin

Traitement de crise \ Horaire de prise du traitement de fond	7h	8h
	Pas de recours	36%
Recours	27,5%	9%

Tableau 14 : Recours au traitement de crise par les patients avec de minimes problèmes d'observance respectant une prise fixe en fonction de l'horaire du soir

Traitement de crise \ Horaire de prise du traitement de fond	18h	19h	20h	21h
	Pas de recours	12,5%	37,5%	0%
Recours	0%	0%	25%	25%

III.3. Discussion

La population de l'étude était composée de 70% de femmes dont l'âge moyen était supérieur à 60 ans. Les patients avaient pour la plupart (87%) une prescription associant un corticoïde et un β -2 agoniste de longue durée d'action avec deux prises par jour, le matin et le soir. Ils étaient entre les paliers 3 et 4 de la prise en charge de l'asthme selon les recommandations GINA 2023. La grande majorité des patients (83%) avait de bonnes connaissances sur leur traitement à base de corticoïdes et connaissait la différence entre leur traitement de fond et de crise. Ils respectaient à 73% la prescription de leur médecin, tenant compte de la posologie et 67% de l'horaire de prise. Les patients de l'étude avaient une bonne ou de minimes problèmes d'observance (70%) et respectaient les horaires préconisés par les recommandations. Les patients avec une bonne observance n'avaient pas recours à un traitement de crise (100%). Les patients avec de minimes problèmes d'observance y avaient recours à 46%. Quant aux patients avec une mauvaise observance, ils avaient en quasi-totalité (89%) recours à un traitement de crise et ne respectaient pas les horaires de la littérature (78%). Les patients avec une bonne observance prenaient leur traitement de fond le matin entre 7h et 8h et ceux avec une deuxième prise dans la journée entre 18h et 19h. Aucun n'avait recours à un traitement de crise. Les patients avec de minimes problèmes d'observance avaient également une

première prise entre 7h et 8h et 36% des patients avaient recours à un traitement de crise. Pour la deuxième prise de la journée, 50% prenaient leur dose entre 18h et 19h sans recours à un traitement de crise alors que les 50% restants, avec une prise après 20h y avaient tous recours.

Tout d'abord, la population de patients que nous avons interrogés était majoritairement féminine avec un âge moyen de 67,5 ans. L'asthme est une maladie qui touche plutôt les garçons avant 10 ans. A la puberté, la prévalence de l'asthme est plus élevée chez la femme, quel que soit la tranche d'âge, avec un risque d'exacerbation après 55 ans. Notre étude concerne donc des patients qui ont subi une exacerbation de leur asthme avec l'âge. Ils étaient en effet aux paliers 3 et 4 de la prise en charge de l'asthme selon les recommandations GINA. [44] [47]

Nous avons constaté que la molécule la plus prescrite par les médecins pour traiter l'asthme chronique était la fluticasone en association avec un β -2 agoniste de longue durée d'action, le salmétérol dosé à 250 μ g/50 μ g par prise. Les médecins prescrivaient le plus souvent une molécule avec deux prises par jour, à prendre le matin et le soir. Les posologies des molécules prescrites ainsi que les dosages étaient en accord avec les recommandations actuelles [27] [28]. Nous avons remarqué que sur les cinq molécules ayant l'AMM dans le traitement de fond de l'asthme, il y avait une absence totale de deux des cinq molécules, le cicléronide et la mométasone, malgré un bon profil de tolérance [37]. Cette absence peut être imputée à une méconnaissance des prescripteurs de toutes les spécialités utilisées dans l'asthme. En effet, certains médecins généralistes admettent avoir un manque de connaissance sur les corticoïdes inhalés, imputé à un manque de support d'aide à la prescription, de manque de formation et d'expérience. [45]

Les patients ont été interrogés sur leurs connaissances de leur médicament de crise et de fond. Ils savaient nommer leur médicament à base de glucocorticoïdes, différencier leur traitement de crise et de fond et connaissaient la fréquence de prise de leur traitement de fond. En conclusion, les patients avaient une bonne connaissance de leur traitement de fond à base de corticoïdes inhalés et savaient quand le prendre.

Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés à l'observance des patients. Nous avons constaté que sur les 30 personnes interrogées, 9 d'entre elles avaient une mauvaise observance (30%). C'est un nombre important, corrélé avec d'autres études réalisées spécifiquement sur l'observance dans l'asthme. Nous pouvons citer l'étude France Asthme Sévère – Collège des Pneumologues des Centres Hospitaliers (FASE CPHG) publiée en 2021 qui portait sur l'observance aux traitements et ses déterminants chez une population asthmatique sévère. Sur les 1 289 patients interrogés, 35,2% d'entre eux étaient non

observants. Les raisons les plus fréquentes d'inobservance qui ont été relevées étaient l'oubli de prise de traitement et un arrêt volontaire par le patient lorsque ce dernier se sentait mieux. [41] Nous avons également fait le lien entre le niveau d'observance des patients et le recours à leur traitement de crise. Les résultats ont montré que les patients non observants avaient plus recours à leur traitement de crise que les autres. Cela semble confirmer que la prise de ce dernier était due à une non-observance du traitement de fond.

Enfin, une comparaison entre les horaires de prise des patients et la prescription de leur médecin a été réalisée. Il en ressort que la majorité des patients interrogés respectait la prescription de leur médecin, c'est-à-dire le dosage, la fréquence de prise et l'horaire.

Une autre comparaison a été effectuée entre les horaires de prise des traitements des patients et ceux recommandés par la littérature. Il s'avère que les patients avec une bonne observance ou de minimes problèmes d'observance étaient ceux qui respectaient les horaires préconisés par les recommandations. A contrario, les patients non observants ne respectaient aucune préconisation de la littérature. Notre étude sur les horaires à privilégier lors de la prise de corticoïdes inhalés dans le traitement de l'asthme chronique concernait donc surtout les patients avec une bonne ou de minimes problèmes d'observance.

Le dernier objectif a permis de vérifier s'il y avait un lien entre le respect de l'heure de prise préconisée par les études et le recours ou pas au traitement de crise pour les patients observants ou avec de minimes problèmes d'observance. L'objectif était de déterminer les raisons qui amenaient certains d'entre eux à avoir davantage recours au traitement de crise.

Dans les résultats obtenus grâce à notre étude, les patients avec une bonne observance respectaient les horaires préconisés avec une première prise entre 7h et 8h permettant de réduire au maximum les effets indésirables car en accord avec le cycle de sécrétion du cortisol. De plus, même en étant dans certains cas la seule prise de la journée, elle contribue tout de même à un bon contrôle de la maladie. Pour certains, une deuxième prise était effectuée entre 18h et 19h. Les recommandations de la littérature préconisent une seconde dose dans l'après-midi, vers 15h pour une meilleure efficacité. Une prise entre 18h et 19h pourrait être un bon compromis pour les patients dont il est difficile de prendre leur traitement en plein milieu de l'après-midi. Aucun des patients avec une bonne observance n'ayant eu recours à son traitement de crise, nous pouvons supposer qu'il existe un lien entre l'horaire de prise de ces patients et la non-utilisation du traitement de crise.

Cependant, les patients avec de minimes problèmes d'observance, bien qu'ayant des horaires de prises similaires, ont pu avoir recours à leur traitement de crise. Pour la première prise de la journée, entre 7h et 8h, 36% des patients ont eu recours à un traitement de crise. Pour la deuxième dose, entre 18h et 19h, aucun des patients n'y eu recours mais 100% des patients

avec une prise après 20h y ont eu recours. Nous pouvons supposer qu'un horaire de prise après 20h ne permet pas de réduire suffisamment l'inflammation des voies respiratoires mais le nombre de patients interrogés reste trop faible pour conclure à un lien entre cet horaire et le recours au traitement de crise. Une étude de plus grande envergure serait nécessaire pour répondre à cet objectif.

Nous avons constaté dans cette étude que l'observance était primordiale pour l'efficacité du traitement. Nous ne pouvons pas conclure sur l'existence d'un lien entre l'horaire de prise des corticoïdes inhalés des patients et leurs recours à un traitement de crise mais nous savons que plus l'observance des patients est mauvaise, plus ces derniers ont recours à un traitement de crise. Le niveau d'observance des patients va influencer leur recours à un traitement de crise.

Conclusion

La chronopharmacologie est une science datant des années 70 qui a encore aujourd'hui un rôle important en pharmacologie. L'étude que nous avons menée sur la chronopharmacologie des corticoïdes dans l'asthme chronique nous a permis de mieux comprendre le fonctionnement de cette classe médicamenteuse et de quelle manière optimiser sa prise afin de l'utiliser efficacement.

L'étude réalisée nous a montré que les $\frac{3}{4}$ des patients interrogés étaient plutôt observants et qu'il y avait un lien entre l'observance et le recours à un traitement de crise. Les patients observants sont ceux respectant le plus les horaires de recommandation d'administration, renforçant ainsi l'efficacité du traitement et limitant le recours au traitement de crise. A l'inverse, moins les patients sont observants, moins ils respectent les horaires de prise recommandés, et plus ils ont recours à leur traitement de crise. Ainsi, avant de changer un traitement de fond chez le patient asthmatique, il est important d'évaluer dans un premier temps son observance.

L'observance est primordiale dans le traitement de fond et même si nous n'avons pas pu démontrer de lien entre l'heure de prise et l'efficacité du traitement, avoir un horaire de prise fixe permet d'accroître l'observance. Idéalement, ces horaires peuvent être ceux recommandés par la littérature avec une prise le matin préconisée entre 7h et 8h afin que l'heure soit calée sur le maximum de sécrétion des glucocorticoïdes naturels. La deuxième prise de la journée est recommandée vers 15h ou dans l'après-midi, avant 19h.

Le médecin se limite souvent au terme « matin et soir » ou « deux fois par jour » sur ses ordonnances. Il est important qu'il précise des horaires dans sa prescription et qu'il en discute avec son patient d'une part pour renforcer l'observance sans oubli de prise à heure fixe et adaptée aux recommandations et d'autre part pour réduire le recours au traitement de crise.

En tant que pharmacien d'officine, nous jouons également un rôle important. Pour être pleinement efficace dans ses conseils, le pharmacien doit préciser les horaires de prise à ses patients et s'assurer de la bonne compréhension du traitement. De plus, afin de renforcer son efficacité, il doit également définir le niveau d'observance de ses patients et adapter son discours en conséquence.

Le pharmacien dispose de plusieurs outils mis à sa disposition à l'officine pour aider ses patients. Les entretiens pharmaceutiques qui sont effectués directement en pharmacie et qui ont pour but de favoriser l'adhésion au traitement et d'en améliorer l'efficacité. Les plans de prise, réalisables sur les logiciels à l'officine, et certaines applications peuvent également proposer un rappel de prise. Les programmes d'éducation thérapeutique du patient sont aussi un moyen de favoriser la compréhension de la maladie et du traitement. Ce sont autant de

moyens qui existent que de patients différents. En tant que pharmacien d'officine, il y a lieu de trouver ce qui correspond le mieux à chacun d'entre eux.

Dans le cadre de cette thèse et dans l'optique d'améliorer l'observance des patients lors du renouvellement de leur traitement à l'officine ou lors de l'initiation d'un traitement, voici un exemple de plan de prise du traitement de fond et de crise (cf. figure 36). Il permet de rappeler le nom des traitements ainsi que les horaires de prise et le nombre de bouffées par jour. Le plan de prise est pensé pour être rempli avec le patient lors de son passage au comptoir.

PLAN DE PRISE DU TRAITEMENT DE FOND DE L'ASTHME

NOM DU MEDICAMENT :

	HORAIRE	NOMBRE DE PRISES
MATIN	<input type="checkbox"/> Entre 6h et 7h <input type="checkbox"/> Entre 7h et 8h	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
APRES-MIDI	<input type="checkbox"/> Entre 15h et 17h <input type="checkbox"/> Entre 17h et 19h	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2

UTILISATION DU TRAITEMENT DE CRISE

NOM DU MEDICAMENT :

A UTILISER SI BESOIN TOUTE LA JOURNEE SELON LES CONDITIONS DÉFINIES PAR LE MÉDECIN ET VOUS

COMBIEN DE BOUFFÉES :

!\ NE PAS DÉPASSER BOUFFÉES PAR JOUR

SI VOUS UTILISEZ VOTRE TRAITEMENT DE CRISE TROP SOUVENT OU QU'IL N'EST PLUS ASSEZ EFFICACE, RAPPROCHEZ VOUS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN

Figure 36 : Exemple de plan de prise du traitement de fond et de crise dans l'asthme

Références bibliographiques

- [1] Bonfils, C. Zulian, S. « La prise de traitement chronique au quotidien : évaluer les pratiques des patients et optimiser l'horaire de prise des médicaments. » 203p. Thèse d'exercice : Pharmacie. Université de Grenoble (2015)
- [2] Manuels MSD. « Action des médicaments - Médicaments ». [En ligne] Disponible : <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/m%C3%A9dicaments/pharmacodynamie/action-des-m%C3%A9dicaments>. [Consulté le 20 juillet 2023]
- [3] Le Gueut, D. « Interactions médicamenteuses : mécanismes et analyses de cas » 3^{ème} édition. *Le Moniteur des Pharmacies* (2021) 203 p.
- [4] Lamy, C. Buxeraud, J (dir). « Bases de chronobiologie : vers une stratégie chronothérapeutique ». 138p. Thèse d'exercice : Pharmacie. Université de Limoges (2005)
- [5] Reinberg, A. « Thérapeutique et rythmes circadiens : chronothérapeutique ». *La revue du praticien* (1972)
- [6] Moussour, S. Picard, N (dir). « De la chronobiologie à la chronothérapie : optimisation temporelle de la prise médicamenteuse ». 114p. Thèse d'exercice : Pharmacie. Université de Limoges (2016)
- [7] Bogdan, A. Touitou, Y. « Rythmes biologiques, nutrition et métabolisme ». *Revue Française des Laboratoires* (juin 2001), N°334
- [8] Inserm. « Rythmes de l'enfant. De l'horloge biologique aux rythmes scolaires ». *Les éditions Inserm* (2001) 140p.
- [9] National Institutes of Health. « Patient Information Publication : Managing Adrenal Insufficiency ». [En Ligne]. Disponible : <https://cms.health.usf.edu/-/media/Files/Care/Patient-Resources/COVID19/Diabetes/Managing-Adrenal-Insufficiency-English-NIH.ashx>. [Consulté le 06/10/2023]
- [10] Huecker, M R., Beenish S. B, et Elvita D. « Adrenal Insufficiency ». In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. [En Ligne] Disponible : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441832/>. [Consulté le 06/10/2023]
- [11] Turquetil ,A. Reznik, Y. « Les glandes surrénales, rôle et dysfonctionnement ». *Actualités pharmaceutiques*. (Avril 2019), n°585

- [12] Bastian, L. Gibaud, S (dir). « La corticothérapie : précautions d'emploi et conseils à l'officine. Etude sur la qualité de vie de patients sous corticothérapie prolongée ». 144p. Thèse d'exercice : Pharmacie. Université de Lorraine (2015)
- [13] « Physiologie des systèmes intégrés, les principes et fonctions - Les réflexes neuroendocriniens impliquent plusieurs centres d'intégration ». [En Ligne]. Disponible : <https://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/3c4.html>. [Consulté le 6 octobre 2023.]
- [14] Fourgeux, C. « Cholestérol-24S-hydroxylase (CYP46A1) et homéostasie du cholestérol dans la rétine en conditions physiologiques et pathologiques ». 242p. Thèse : Sciences agricoles. Université de Bourgogne (2012)
- [15] Barbiero, I. Bianchi, M. Kilstrup-Nielsen, Charlotte. « Therapeutic potential of pregnenolone and pregnenolone methyl ether on depressive and CDKL5 deficiency disorders: Focus on microtubule targeting » *Journal of Neuroendocrinology*. Volume 34, Issue 2 (2021). [En Ligne] Disponible : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jne.13033> [Consulté le 19 octobre 2023]
- [16] O'Byrne, Nora A., Fiona Yuen, Waleed Z. Butt, et Peter Y. Liu. « Sleep and Circadian Regulation of Cortisol: A Short Review ». *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research* 18 (juin 2021): 178-86. Disponible : <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2021.03.011>. [Consulté le 19 octobre 2023]
- [17] « Cortisol ». Laboratoire Cerballiance. [En Ligne] Disponible : <https://www.lab-cerba.com/files/live/sites/Cerba/files/documents/FR/0179F.pdf> [Consulté le 23 octobre 2023]
- [18] Scherholz, Megerle L., Naomi Schlesinger, et Ioannis P. Androulakis. « Chronopharmacology of Glucocorticoids ». *Advanced Drug Delivery Reviews* 151-152 (novembre 2019): 245-61. [En Ligne] Disponible : <https://doi.org/10.1016/j.addr.2019.02.004>. [Consulté le 23 octobre 2023]
- [19] Péron-Vieu, P. Zhao, T. « Ordonnances : analyses de pathologies courantes ». *Le Moniteur des Pharmacies* (2020) 291p.
- [20] VIDAL. « Recommandations Asthme de l'adulte ». [En ligne] Disponible : <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/asthme-de-l-adulte-1457.html>. [Consulté le 27 octobre 2023]

- [21] Édition professionnelle du Manuel MSD. « Asthme - Troubles pulmonaires ». [En ligne] Disponible : <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-pulmonaires/asthme-et-troubles-associ%C3%A9s/asthme?query=asthme>. [Consulté le 27 octobre 2023]
- [22] Fischberg, S, et S Motamed. « Pratique et interprétation de la spirométrie au cabinet du médecin de premier recours ». *Revue Médicale Suisse*, 2009.
- [23] Spirométrie. « Elements d'informations sur la spirométrie ». [En ligne] Disponible : <http://www.spirometrie.fr/>. [Consulté le 2 novembre 2023]
- [24] L'Assurance Maladie « Comment se déroule une spirométrie ? ». [En ligne] Disponible : <https://www.ameli.fr/assure/sante/examen/exploration/deroulement-spirometrie>. [Consulté le 2 novembre 2023]
- [25] Pharmacomédicale « Antiasthmatiques : les points essentiels ». Site du Collège Nationale de Pharmacologie Médicale [En ligne] Disponible : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antiasthmatiques-les-points-essentiels>. [Consulté le 2 décembre 2023]
- [26] Pharmacomédicale « Corticoïdes : Corticoïdes inhalés ». Site du Collège Nationale de Pharmacologie Médicale [En ligne] Disponible : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/42> [Consulté le 2 décembre 2023]
- [27] VIDAL [En ligne] Disponible : <https://www.vidal.fr/> [Consulté le 9 décembre 2023]
- [28] Base de données publiques du médicament [En ligne] Disponible : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> [Consulté le 9 décembre 2023]
- [29] Pharmacomédicale « Corticoïdes : Les points essentiels ». Site du Collège Nationale de Pharmacologie Médicale [En ligne] Disponible : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoides-les-points-essentiels>. [Consulté le 18 décembre 2023]
- [30] Roumestan, C. Gougat, C. Jaffuel, D. Mathieu, M. « Les glucocorticoïdes et leur récepteur : mécanisme d'action et conséquences cliniques ». *La revue de médecine interne*. (2004) Disponible : www.sciencedirect.com [Consulté le 18 décembre 2023]
- [31] Matera, M-G. Rinaldi, B. Calzetta, L. Rogliani, P. Cazzola, M. "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids for asthma treatments". *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics* (2019) Disponible : www.sciencedirect.com [Consulté le 18 décembre 2023]

- [32] Burioka, N. Fukuoka, Y. Koyanagi, S. "Asthma : Chronopharmacotherapy and the molecular clock". *Advanced Drug Delivery Reviews* (2010) [En ligne] Disponible : www.sciencedirect.com [Consulté le 07 janvier 2024]
- [33] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. « Résumé des caractéristiques du produits : Alvesco. » (2022) [En ligne] Disponible : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=66052179&typedoc=R&ref=R0390295.htm> [Consulté le 25 janvier 2024]
- [34] Kaur Mukker. J, Shankar Prasad Singh, R. Derendorf. H. "Ciclésone : A Pro-Soft Drug Approach for Mitigation of Side Effects of Inhaled Corticosteroids". *Journal of Pharmaceutical Sciences*. (2016) [En ligne] Disponible : www.sciencedirect.com [Consulté le 17 janvier 2024]
- [35] Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité des Dispositifs Médicaux. Commission d'évaluation des produits et prestations. Avis de la Commission sur les Débitmètres de pointe. (2004) [En ligne] Disponible : <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/pp020235.pdf> [Consulté le 25 janvier 2024]
- [36] Talbert. Willoquet. Gervais. « Guide Pharmacie Clinique » *Le Moniteur des pharmacies*. (2011)
- [37] Smolensky, M H. Lemmer, B. Reinberg, A E. "Chronobiology and chronotherapy of allergic rhinitis and bronchial asthma" *Advanced Drug Delivery Review*. (2007). [En ligne] Disponible : www.sciencedirect.com [Consulté le 31 janvier 2024]
- [38] Tincq, R. « La chronobiologie appliquée au comptoir » 63p. Thèse d'exercice : Pharmacie. Faculté d'Amiens. (2015)
- [39] Reinberg. A et coll."Circadian changes in effectiveness of corticosteroids in eight patients with allergic asthma" *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Volume 71, Issue 4. p 425-433 (1983)
- [40] Rigaud, A. « Brève histoire de la chronobiologie » *Agence science-presse*. (2018) [En Ligne] Disponible : <https://www.sciencepresse.qc.ca/blogue/2018/03/14/breve-histoire-chronobiologie> [Consulté le 17 septembre 2023]
- [41] Maurer, C et coll « Asthme sévère de l'adulte et observance : résultats de l'étude FASE-CPHG » *Revue des Maladies Respiratoires*. Numéro 38, p 962-971. (2021) [En Ligne] Disponible : www.sciencedirect.com [Consulté le 1^{er} mars 2024]
- [42] L'Assurance Maladie. « Accompagnement pharmaceutique des patients chroniques, principes et démarches » (2024). [En Ligne] Disponible : <https://www.ameli.fr/pharmacien/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/demarche> [Consulté le 03 mars 2024]

[43] Nordt, M. Piccerelle, P (dir). « Améliorer l'observance thérapeutique chez le patient chronique : une utopie ? » 139p. Thèse d'exercice : Pharmacie. Université d'Aix-Marseille (2019)

[44] B-M, Diakiese. G, Thabut (dir). « Particularité de l'asthme de la femme : incidence, évolution avec le vieillissement (ménopause) et facteur de risque ». 204p. Thèse de doctorat : Santé publique et épidémiologie. Université Paris Saclay (2017)

[45] A, Ferraguti. J, Truchot (dir). C, Lahaye (dir). « Analyse qualitative des déterminants associés à la prescription d'une corticothérapie inhalée par les médecins généralistes dans le traitement de fond de l'asthme de l'adulte. » 92p. Thèse d'exercice : Médecin. Université Paris Descartes (2019)

[46] C, Raheison-Semion et coll. « Mise à jour des recommandations (2021) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adultes sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française et de la Société pédiatrique de pneumologie et allergologie. » *Revue des Maladies Respiratoires*. Numéro 38. (2021)

[47] Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2023) [En ligne] Disponible : www.ginasthma.org

Annexes

Annexe 1. Questionnaire utilisé pour la réalisation de l'étude à l'officine.....	83
Annexe 2. Questionnaire d'évaluation de l'observance.....	85
Annexe 3. Exemple de plan de prise du traitement de fond et de crise dans l'asthme	86
Annexe 4. Exemple d'utilisation du plan de prise avec un patient	87

Annexe 1. Questionnaire utilisé pour la réalisation de l'étude à l'officine

Données à recueillir sur la prise de glucocorticoïdes dans le traitement de l'asthme chronique :

- Age :
- Sexe : F M
- Dernier glucocorticoïdes inhalés prescrit :
NOM :
- POSOLOGIE :
.....
- Q1 : Le patient connaît-il ses médicaments à base de glucocorticoïdes sous forme inhalé ?
OUI NON Il ne sait pas
- Q2 : Le patient sait-il faire la différence entre son traitement de crise et de fond ?
OUI NON Il ne sait pas
- Q3 : Connait-il le rythme/la fréquence prescrit de son traitement de fond à base de glucocorticoïdes ?
OUI NON Il ne sait pas
- Q4 : Connait-il la dose de son traitement de fond prescrit à base de glucocorticoïdes ?
OUI NON Il ne sait pas
- Q5 : Ce matin, le patient a-t-il oublié de prendre son médicament [Insérez nom du glucocorticoïde]
OUI NON Il ne sait pas
- Q6 : Depuis son dernier rendez-vous, le patient a-t-il été en panne de son médicament ?
OUI NON Il ne sait pas
- Q7 : Le patient a-t-il déjà pris son médicament avec du retard par rapport à l'heure habituelle ?
OUI NON Il ne sait pas
- Q8 : Est-il arrivé au patient de ne pas prendre son médicament car certains jours, sa mémoire lui fait défaut ?
OUI NON Il ne sait pas
- Q9 : Est-il arrivé au patient de ne pas prendre son médicament car certains jours, il a l'impression que son traitement lui fait plus de mal que de bien ?
OUI NON Il ne sait pas
- Q10 : Le patient pense-t-il qu'il a trop d'inhalation à faire ?
OUI NON Il ne sait pas

- Q11 : A quelle heure le patient prend-il son traitement de fond à base de corticoïdes ?
.....
- Q12 : Le patient a-t-il déjà eu besoin d'utiliser plus souvent son traitement de crise ?
OUI NON Il ne sait pas
- Q13 : Le patient a-t-il eu besoin de faire modifier son traitement ?
OUI NON Il ne sait pas

Annexe 2. Questionnaire d'évaluation de l'observance

Questionnaire d'évaluation de l'observance

ACCOMPAGNEMENT PHARMACEUTIQUE



Pensez à conserver ce document. Il est essentiel à l'attribution de votre rémunération.

Les questions qui suivent permettent d'évaluer le degré d'observance du traitement prescrit et ainsi de mieux identifier les contraintes liées au traitement afin de pouvoir en discuter avec votre patient.

Nom du patient : Date : ... / ... / ... **oui non**

- | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1 Ce matin, avez-vous oublié de prendre votre médicament ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5 Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6 Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Compter un point par réponse positive :

- bonne observance : score = 6
- faible observance : score 4 ou 5
- non-observance : score <= 3

Annexe 3. Exemple de plan de prise du traitement de fond et de crise dans l'asthme

PLAN DE PRISE DU TRAITEMENT DE FOND DE L'ASTHME

NOM DU MÉDICAMENT :

	HORAIRE	NOMBRE DE PRISES
MATIN	<input type="checkbox"/> Entre 6h et 7h <input type="checkbox"/> Entre 7h et 8h	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
APRÈS-MIDI	<input type="checkbox"/> Entre 15h et 17h <input type="checkbox"/> Entre 17h et 19h	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2

UTILISATION DU TRAITEMENT DE CRISE

NOM DU MÉDICAMENT :

A UTILISER SI BESOIN TOUTE LA JOURNÉE SELON LES CONDITIONS DÉFINIES PAR LE MÉDECIN ET VOUS

COMBIEN DE BOUFFÉES :

/!\ NE PAS DÉPASSER BOUFFÉES PAR JOUR

SI VOUS UTILISEZ VOTRE TRAITEMENT DE CRISE TROP SOUVENT OU QU'IL N'EST PLUS ASSEZ EFFICACE, RAPPROCHEZ VOUS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN

Annexe 4. Exemple d'utilisation du plan de prise avec un patient

M. V a sur son ordonnance :

- SERETIDE 250µg/50µg : 2 inhalations 2 fois par jour

- VENTOLINE : si besoin

PLAN DE PRISE DU TRAITEMENT DE FOND DE L'ASTHME

NOM DU MÉDICAMENT : *SERETIDE*

	HORAIRE	NOMBRE DE PRISES
MATIN	<input type="checkbox"/> Entre 6h et 7h <input checked="" type="checkbox"/> Entre 7h et 8h	<input type="checkbox"/> 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2
APRÈS-MIDI	<input type="checkbox"/> Entre 15h et 17h <input checked="" type="checkbox"/> Entre 17h et 19h	<input type="checkbox"/> 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2

UTILISATION DU TRAITEMENT DE CRISE

NOM DU MÉDICAMENT : *VENTOLINE*

A UTILISER SI BESOIN TOUTE LA JOURNÉE SELON LES CONDITIONS DÉFINIES PAR LE MÉDECIN ET VOUS

COMBIEN DE BOUFFÉES : *1 à 2 bouffées par prise*

/!\ NE PAS DÉPASSER 8 BOUFFÉES PAR JOUR

SI VOUS UTILISEZ VOTRE TRAITEMENT DE CRISE TROP SOUVENT OU QU'IL N'EST PLUS ASSEZ EFFICACE, RAPPROCHEZ VOUS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN

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.

Chronopharmacologie des glucocorticoïdes dans le traitement de l'asthme

Les corticoïdes appartiennent à une ancienne classe de médicament, appelée les AIS (Anti-Inflammatoire Stéroïdien) avec de nombreuses indications, dont l'asthme, maladie touchant plus de 4 millions de personnes en France. Les études de chronopharmacologie sur les corticoïdes inhalés montrent que le respect des horaires de prise permettrait d'augmenter leur efficacité. Afin d'étudier l'impact de la chronopharmacologie des corticoïdes inhalés en traitement de fond sur l'efficacité du traitement (mesurée par le recours ou non au traitement de crise) en vie réelle, nous avons réalisé une étude à l'officine. Le premier objectif a été de savoir s'il y avait un lien entre l'observance du traitement de fond sous corticoïdes et la fréquence du recours à un traitement de crise. Puis, le second objectif a été de savoir si le respect des heures de prise pouvait influencer le recours ou pas au traitement de crise. Les résultats montrent que moins les patients étaient observants, plus ils avaient recours à leur traitement de crise. De plus, ce sont ceux qui respectaient le moins les horaires de prises recommandées. Ainsi, il est important d'évaluer dans un premier temps l'observance des patients, puis de savoir s'ils respectent ou pas les horaires de prises recommandées. Le pharmacien d'officine a un rôle à jouer pour optimiser l'efficacité du traitement de fond sous corticoïdes en proposant aux patients un plan de prise, outils éducatifs à utiliser lors de la délivrance.

Mots-clés : Chronopharmacologie, asthme, corticoïdes, pharmacie d'officine, observance

Chronopharmacology of glucocorticoids in the treatment of asthma

Corticosteroids belong to an old drug class, known as AIS (Anti-Inflammatory Steroid), with many indications, including asthma, a disease which affects more than 4 million of people in France. Chronopharmacology studies on inhaled corticosteroids show that adherence to dosing schedules can increase their efficacy. To study the impact of chronopharmacology on the efficacy of inhaled corticosteroids as a long-term treatment (measured by the use or not of crisis treatment) in real life, we carried out a study in community pharmacy. The first objective was to determine whether there was a link between compliance of long-term treatment with corticosteroids and the frequency of crisis treatment. Then, the second objective was to find out whether the respect of hours could influence the resort or not to crisis treatment. The results showed the less compliant patients were, the more they use the crisis treatment. Furthermore, these patients were those who respected the least the recommended dosing times. Therefore, it is important to first evaluate the patient's observance, and then to know whether or not they respect the recommended times. The community pharmacist has a role to play in optimizing the effectiveness of long-term treatment under corticosteroids by offering patients a dosing schedule, an educational tool to use during dispensing.

Keywords : Chronopharmacology, asthma, corticosteroids, community pharmacy, compliance

