

UE12 Appareil respiratoire

Pr Kaguelidou

Lundi 6 février 2012, 13h30

Ronéotypeur : Yacine Touati

Ronéolecteur : Ali Toumi

**UE 12 Appareil respiratoire**  
**Cours n°12 : Base pharmacologique du**  
**traitement de l'asthme.**

## **Plan du cours :**

I) **La maladie asthmatique (asthme)**

II) **Principe du traitement**

III) **Les médicaments**

1) **Les bronchodilatateurs**

2) **Les anti-inflammatoires**

IV) **Stratégies thérapeutiques**

1) **Traitement de la crise**

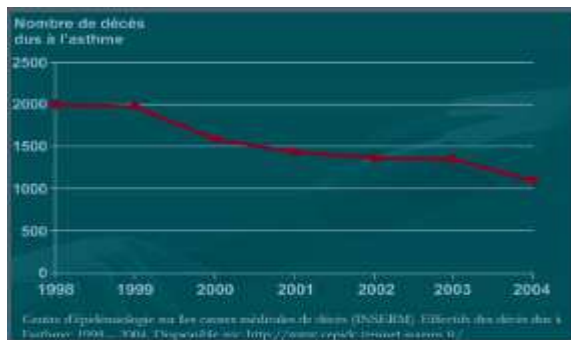
2) **Traitement de fond**

## I) La maladie asthmatique

C'est une **maladie inflammatoire chronique** des voies aériennes, assez fréquente qui touche environ 300 millions de personnes dans le monde. Sa prévalence a augmenté lors des 20 dernières années tout comme la prévalence des maladies allergiques en général. Cependant elle arrive à se stabiliser dans certains pays comme la France par exemple qui compte environ 5 millions d'asthmatiques, la prévalence est donc comprise entre 5 et 7,5% de la population.

*(Là, la prof présente une carte du monde avec la prévalence de l'asthme pour chaque pays. Il faut juste retenir que certains pays ont une prévalence assez élevée supérieure à 10% de la population parfois même 20%)*

Cette maladie est fréquente, elle est aussi très grave puisqu'elle peut être mortelle. En France la mortalité liée à l'asthme a diminué au cours du temps, on ne comptait en 2009 plus que 1000 décès provoqués par la maladie asthmatique :



Cependant la morbidité, elle, est en train d'augmentée. En effet on constate que 1 asthmatique sur 3 est mal ou insuffisamment traité, ressent une diminution de sa qualité de vie ou un retentissement de sa maladie sur son mode de vie. On estime que la maladie asthmatique coûte environ 1,5 milliard d'euro par an à la sécurité sociale, ces dépenses sont réparties en hospitalisations, soins d'urgences mais aussi dans les arrêts de travail.

L'asthme est une **maladie multifactorielle** :

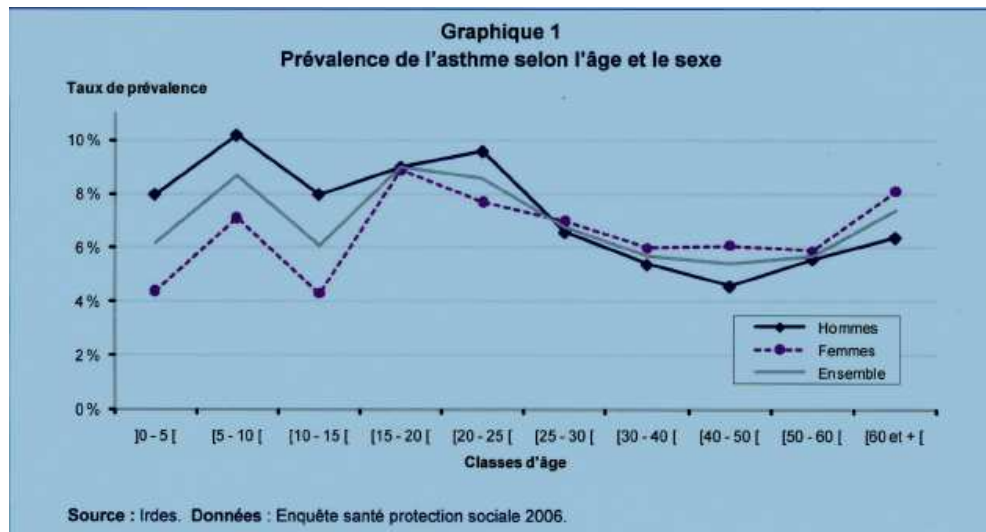
- Il y a un **facteur prédisposant génétique**. Ainsi des enfants qui naissent de parents non asthmatiques n'ont que 10% de chance de développer un asthme au cours de leur vie, si un des deux parents est atteint d'asthme ce risque passe à 25% et si les deux parents sont atteints on arrive à 50% de risque.

- Il y a des **facteurs d'environnements** tels que les allergènes et surtout les pneumotogènes (ce sont les acariens, les « poils d'animaux », les moisissures), certains virus, certaines pathologies digestives comme le reflux gastro oesophagien peuvent provoquer des crises.

L'exercice physique, le froid, les facteurs endocriniens peuvent aussi être déclencheurs d'asthme.

Durant la puberté les asthmatiques ont donc moins de crise, alors que chez les femmes après la ménopause il y a une forte augmentation des crises d'asthme.

Un lien entre obésité et asthme a aussi été démontré surtout chez l'enfant. Les enfants obèses ont plus de risque d'être asthmatique.



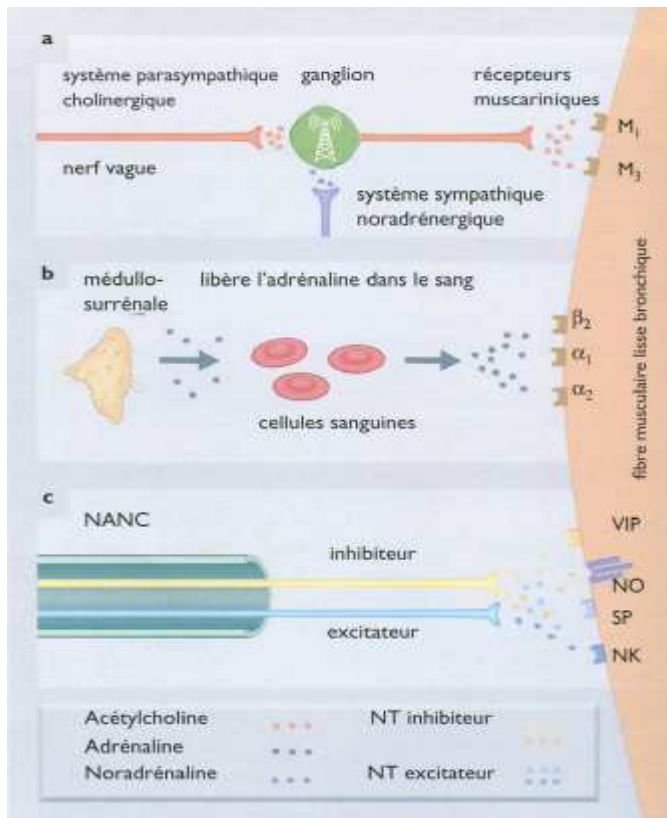
- Il y a des **facteurs psychologiques**, surtout le stress.

- Aussi, des **facteurs professionnels**, certaines professions présentent plus de risques que d'autres. Cela se traduit majoritairement par l'environnement dans lequel le travailleur exerce.

L'asthme est caractérisé par 3 éléments principaux :

- **L'inflammation** avec un épaississement, un œdème de la muqueuse avec l'infiltration de plusieurs types de cellules qui sont responsables de cette inflammation. Au premier plan les polynucléaires éosinophiles mais aussi les polynucléaires neutrophiles, les mastocytes, les lymphocytes et d'autres cellules de l'inflammation.
- **Le spasme du muscle lisse bronchique**, ce muscle est complètement contracté ce qui engendre un rétrécissement de la lumière des bronches.
- Rétrécissement d'autant plus accentué car il y a une **hypertrophie des glandes** qui sécrètent le mucus d'où une **hypersécrétion du mucus**, ce qui va encore plus obstruer la lumière bronchique.

Depuis peu on met l'accent sur une autre lésion assez importante qui est la lésion de l'épithélium bronchique qui fait que l'on a des terminaisons nerveuses qui vont être stimulées par certains irritants.



Le muscle bronchique est innervé par le système nerveux cholinergique. A travers le récepteur muscarinique, on va obtenir une bronchoconstriction.

Le système nerveux adrénérique agit aussi via ses récepteurs beta 2 (activés par l'adrénaline circulante) pour provoquer une bronchodilatation.

Il existe un troisième système nerveux (ni adrénérique, ni cholinergique) qui va sécréter certains neuropeptides (NANC) comme le monoxyde d'azote par exemple et qui va surtout provoquer une vasodilatation des vaisseaux qui se trouvent à l'intérieur de la muqueuse bronchique ainsi qu'une bronchodilatation mais moindre.

Donc, comparé à une muqueuse bronchique normale, chez la personne asthmatique, à cause de certains médiateurs toxiques sécrétés par les cellules de l'inflammation il va y avoir des lésions de l'épithélium, une « mise à nue » de la membrane basale avec une stimulation directe des nerfs sensitifs qui vont véhiculer cette irritation. Il y a une réponse véhiculée par le nerf vague (contenant beaucoup de fibres cholinergiques) provenant du système central qui va aboutir à la constriction du muscle lisse et l'hypersécrétion muqueuse ; on a aussi une vasodilatation provoquée elle par le 3<sup>e</sup> système nerveux vu plus haut (qui je vous rappelle n'est ni cholinergique, ni adrénérique).

On peut donc considérer qu'il y a 4 éléments qui caractérisent l'asthme si on prend en compte la lésion de l'épithélium bronchique.

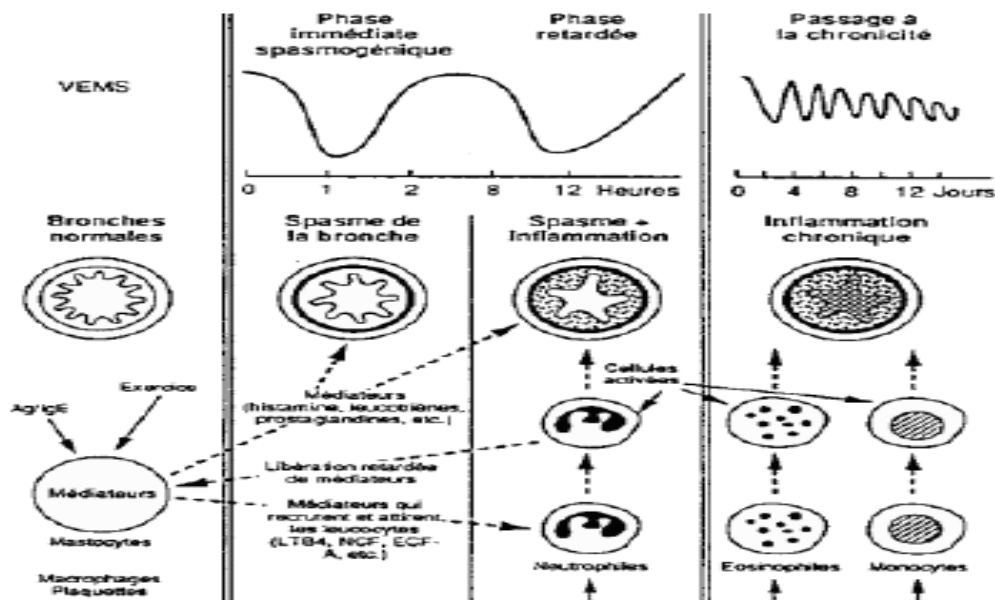
L'asthme est découpé en 2 phases :

**1<sup>ère</sup> phase : La phase initiale (ou immédiate) :** Un antigène (acarien par exemple) va rentrer dans les bronches par l'intermédiaire de l'air inspiré, il va rencontrer et stimuler la prolifération de cellules que sont les mastocytes et les lymphocytes. Ces derniers vont sécréter des leucotriènes et de l'histamine ainsi que d'autres protéines qui vont agir sur le muscle et provoquer une constriction. La réponse initiale à cette agression d'allergène est

donc une bronchoconstriction. Le volume des bronches étant diminué, on va avoir moins d'air qui va pouvoir sortir des poumons et donc il y aura diminution du volume expiratoire.

2<sup>ème</sup> phase : la phase tardive (ou retardée) : Ensuite ces mastocytes/lymphocytes vont sécréter des cytokines et des facteurs de croissance cellulaires et tissulaires provoquant la croissance d'autres cellules comme les polynucléaires éosinophiles et neutrophiles qui vont venir s'accumuler sur la muqueuse (donc infiltration cellulaire qui va provoquer l'inflammation). En même temps ils vont de nouveau provoquer la constriction du muscle lisse et en même temps agir sur les vaisseaux avec une vasodilatation et des fuites vasculaires qui vont aggraver l'œdème. Cette phase tardive survient environ entre 4 et 8h après la première stimulation allergique.

Si les crises se succèdent, on aura une inflammation qui sera constante, une infiltration de la muqueuse qui sera prolongée et va devenir chronique, cela va aboutir à une hyperréactivité bronchique (expliquée par le fait que les terminaisons nerveuses sont exposées) et donc la moindre irritation (air frais, allergène...) va provoquer immédiatement la réaction avec une bronchoconstriction, une inflammation. On va avoir une détérioration de la fonction respiratoire progressive des asthmatiques à cause de cette inflammation chronique en dehors des crises d'asthme et donc on dit que la maladie évolue à bas bruit. Cela va provoquer une fibrose bronchique, fibrose qui va encore plus rétrécir la lumière bronchique.



La crise d'asthme est l'apparition plus ou moins brutale d'une dyspnée expiratoire, c'est une gêne à l'expiration. L'inspiration se déroule normalement, sauf que le diamètre des bronches va diminuer et donc les malades ont du mal à faire sortir l'air. Elle se caractérise par un essoufflement, un effort (pour tenter de respirer), une toux très fréquente (*pour la culture :*

*parfois chez un asthmatique connu une toux nocturne peut et doit être traitée comme une crise même si celui-ci n'est pas complètement gêné pour respirer*) et une sensation d'oppression. Dans la crise d'asthme on note aussi la présence de sifflements expiratoires (sibilants) audibles au stéthoscope.

Le débit expiratoire de pointe est mesuré à l'aide d'un débitmètre de pointe. On peut ainsi mesurer la résistance à l'expiration de l'air. La personne va inspirer puis expirer dans l'appareil, on relève les valeurs et on reporte ces valeurs sur des normes par rapport à l'âge, la taille et au sexe de l'individu pour avoir une idée de la gravité de l'obstruction des bronches. Ceci est très utile lorsque l'on veut diagnostiquer la crise d'asthme et évaluer sa sévérité mais aussi pour le suivi des gens. Tout asthmatique doit normalement posséder sur lui un débitmètre de pointe qu'il doit utiliser lorsqu'il est gêné ou en consultation pour voir la sévérité de sa pathologie.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires sont des examens clés pour diagnostiquer le suivi de la maladie asthmatique, un asthmatique en a environ 1 fois par an. Elles permettent de mesurer la capacité vitale (CV), le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), et le volume résiduel (CR). Elles permettent de mettre en évidence l'existence d'un trouble ventilatoire obstructif (TVO) **réversible**.

## **II) Principe du traitement**

La crise d'asthme n'est que « la partie visible de l'iceberg », puisqu'elle traduit surtout l'inflammation chronique et les complications citées plus haut.

L'objectif du traitement va donc être évidemment de faire disparaître les crises, de réduire toute la symptomatologie clinique qu'il y a autour des crises (l'essoufflement par exemple) toujours avec un **traitement efficace** certes mais aussi **bien toléré** par le malade (il faut la meilleure efficacité pour le moins d'effets indésirables possibles) ce qui va lui permettre de suivre une vie normale (autant sur le plan professionnel, que sportif, que familial). Enfin l'objectif du traitement va être de traiter l'inflammation afin de normaliser les fonctions ventilatoires du malade (fonctions ventilatoires que l'on va évaluer à l'aide des épreuves fonctionnelles ventilatoires).

Le traitement de la maladie passe aussi par la limitation des facteurs aggravant et la mise en place de mesures d'hygiène (+++).

Il va y avoir deux types de médicaments :

- Les bronchodilatateurs qui vont agir sur la composante obstructive de la maladie asthmatique, au moment de la phase initiale de la crise. Il s'agit des agonistes beta 2 adrénergique ou des anticholinergiques.
- Les médicaments que l'on va utiliser pour agir sur la composante inflammatoire et sur l'hyperactivité bronchique donc ceux la vont plutôt agir sur la maladie de fond. Il s'agit des corticostéroïdes, les anti-leucotriène, la théophylline et les cromones.

Avoir les traitements c'est bien mais, savoir s'en servir c'est mieux, c'est pourquoi dans la maladie asthmatique l'éducation thérapeutique des patients est extrêmement importante. On doit apprendre au patient à connaître la maladie, connaître et éviter les facteurs aggravants mais aussi à avoir une hygiène de vie correcte. On doit aussi leur apprendre à connaître, prendre et gérer leurs traitements ce qui n'est pas toujours facile vu certaines difficultés du mode d'administration (voir plus loin).

Avec ces médicaments on essaie d'agir assez rapidement pour les bronchodilatateurs, on essaie plus de faire perdurer l'action pour les anti-inflammatoires, mais que ce soit l'un ou l'autre ces traitements sont destinés à agir de manière locale sur le poumon malade et éviter d'agir sur le reste de l'organisme. C'est pour cela que le mode d'administration se fait par inhalation, cela nous permet d'obtenir de bonnes concentrations et d'atteindre le tissu cible en agissant directement sur celui-ci (on peut ainsi réduire les doses). On limite ainsi le passage du médicament dans la circulation et ainsi par la même occasion les effets indésirables sur d'autres organes. L'effet va dépendre de la **taille** et de la **quantité des particules inhalées**, en effet plus les particules seront petites plus elles pourront atteindre les bronches fines les plus éloignées. Il va dépendre aussi du **débit inspiratoire** (débit avec lequel le malade va inhaler le médicament +++), en effet un mauvais débit au moment de l'inhalation fait que l'on aura peu de médicament dans les poumons et donc peu voir pas d'effet. Enfin, l'effet va dépendre de **l'anatomie des voies aériennes**, c'est-à-dire que quand les poumons et les bronches sont rétrécis (par exemple chez l'enfant ou lors d'une infection pulmonaire ou lors d'un spasme extrêmement important) les particules vont moins bien diffusées et la on doit avoir recours à des médicaments dont la prise se fait par voie orale ou intraveineuse.

Il faut savoir que même si le malade a une anatomie pulmonaire normale, un bon débit inspiratoire, une bonne éducation thérapeutique... bref lorsque toutes les bonnes conditions sont réunies pour une bonne action du médicament **seulement 10%** des particules arrivent jusqu'au poumon, les 90% restant vont se déposer au niveau du pharynx et vont être déglutit. Ils vont passer par le foie, par la circulation sanguine et seront donc responsable



d'effets indésirables. Et même dans les 10% de particules agissant, il y en a peu qui vont être absorbé et passer dans la circulation générale à cause de la circulation pulmonaire.

Il faut donc que la technique d'administration soit optimale au risque de diminuer ce pourcentage de 10% déjà assez faible comme ça.

### III) Les médicaments

#### 1) Les Bronchodilatateurs :

##### a) les agonistes beta 2 adrénergiques

Les beta 2 adrénergiques sont les plus représentés au niveau du muscle lisse bronchique, quand ils sont stimulés ils provoquent une relaxation du muscle, relaxation qui touche aussi bien les grosses bronches que les petites bronchioles. Cet effet est donc **très diffus**, mais aussi **très intense** et **très rapide**.

Ceci va permettre aux agonistes beta 2 adrénergiques d'agir très rapidement et ce même si le muscle est très contracté comme dans la crise d'asthme par exemple. Cela forme un **antagonisme fonctionnel** qui permet de relâcher le muscle quelque soit le médiateur qui avait provoqué la bronchoconstriction.

***Pour plus de précisions sur l'antagonisme fonctionnel j'ai trouvé cette définition : Opposition entre les réponses cellulaires à la liaison des agonistes de deux récepteurs différents à voies de signalisation opposées (par exemple voies menant à la relaxation et la contraction d'un même muscle lisse).***

		Doses délivrées par une bouffée d'aérosol	Délai d'action	Durée de la bronchodilatation
		µg	min	heure
Salbutamol	Ventoline®	100	0.8	3-5
Terbutaline	Bricanyl®	250	1.1	3-6
Fénotérol	Bronchodual®	100	1.1	3-6
Salmétérol	Serevent®	25-50	17	12
Formotérol	Foradil®	6-12	1.7	12

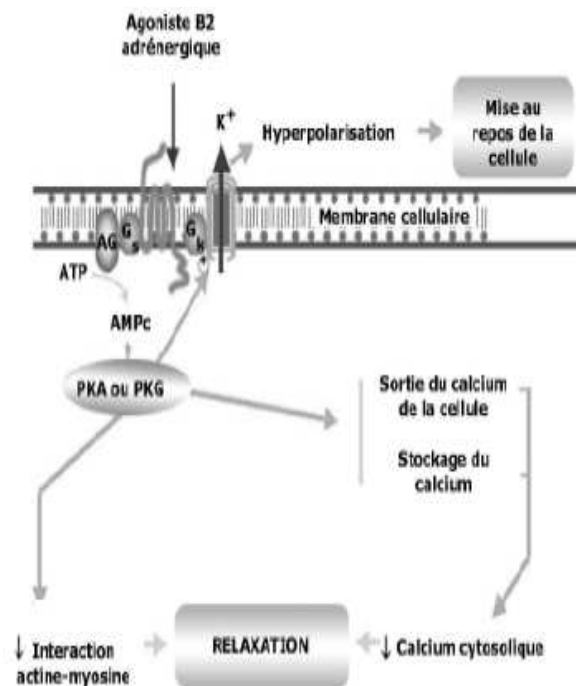
(Ne retenir que la Ventoline, le reste c'est juste pour que vous ayez une idée des durées)

Il y a 2 classes de médicaments que l'on va classer selon leur latence et leur durée d'action :

- Les beta 2 à **action rapide et courte** dont le chef de file est le Salbutamol (Ventoline) qui agit extrêmement vite (moins d'une minute) mais dont la durée d'action n'est que de 3 à 5h environ.
- Les beta 2 à **latence longue et durée d'action longue** comme le Formoterol (FORADIL) qui met environ 2 minutes pour agir et l'effet va durer 12h.

Comment ces médicaments vont-ils agir ?

Ils vont se lier et stimuler les récepteurs beta 2 adrénergiques, et donc provoquer la synthèse et l'augmentation dans la cellule de l'AMPc. Cette AMPc va provoquer l'activation de certaines protéines kinases et l'activation de ces protéines kinases va donner 3 réponses au niveau de la cellule :



- 1- **Sortie du calcium et stockage** donc on aura moins de calcium dans le cytoplasme ce qui va contribuer à la relaxation du muscle.
- 2- **Diminution de l'interaction actine-myosine** qui le complexe protéique responsable de la contraction du muscle lisse.
- 3- **Ouverture des canaux potassiques calcium dépendant** afin de faire sortir le potassium d'où une hyperpolarisation de la membrane et une mise en repos de la cellule.

<b>Bronches/parenchyme :</b>	
• <b>Muscle lisse</b>	Relaxation. +++
• <b>Innervation cholinergique</b>	Inhibition de la libération d'acétylcholine
• <b>Innervation NANCe</b>	Inhibition de la libération des neuropeptides
• <b>Cellules épithéliales</b>	Augmentation du battement ciliaire
• <b>Glandes à mucus</b>	Augmentation de la sécrétion de mucus
• <b>Pneumocytes de type II</b>	Augmentation de la sécrétion de surfactant
• <b>vaisseaux</b>	Vasodilatation, inhibition de l'extravasation des protéines plasmatiques
<b>Cellules de l'inflammation :</b>	
• <b>Mastocytes</b>	Inhibition de la dégranulation et de la libération des médiateurs néoformés
• <b>Eosinophiles</b>	Inhibition du recrutement et de l'activation (explosion oxydative, libération des médiateurs néoformés)

*(Ce tableau n'est pas à savoir, il faut juste retenir la relaxation du muscle lisse)*

*(Là, la prof demande quel peut-être un effet indésirable extra pulmonaire à cause d'une stimulation beta 1/ beta 2... ? Cela peut provoquer des effets cardiovasculaires et plus particulièrement une tachycardie, des palpitations, une hypotension ainsi que des effets métaboliques mais à très forte dose. Apparemment il faut connaître ces effets indésirables qui ont déjà été abordé dans un cours antérieur aux dires de la prof, perso j'en suis pas encore la :p)*

La voie inhalée limite tous ces effets là. En général, il faut un temps d'accommodation aux patients aux effets indésirables, pour s'habituer au médicament.

D'un point de vue pharmacocinétique les beta 2 mimétiques d'action rapide et courte n'ont pas de corrélations entre leurs taux sanguins et la courbe d'efficacité. On a donc du mal à faire des courbes concentrations/ effets, cela demande des administrations répétées dans la journée afin de garder une concentration stable de beta 2 mimétique car leur durée d'action n'est que de 3h. Après résorption pulmonaire, l'élimination rénale se fait sous forme active et sous forme des métabolites inactifs.

Les beta 2 mimétiques d'action longue ont justement cette action longue car ce sont des molécules qui vont diffusées dans les couches lipidiques de la membrane cellulaire et vont donc être stockés et relargués de façon progressive, ils provoquent ainsi une stimulation plus longue du récepteur. Leur durée d'action étant de 12h il ne faudra que 2 administrations par jour dans leur cas.

Concernant les voies d'administrations des agonistes beta adrénergiques, on peut utiliser une **voie injectable** (n'est utilisée que pour les cas d'urgence ou les asthmes très graves car on a beaucoup d'effets indésirables extra-pulmonaires), une **voie orale** (la biodisponibilité va par contre être diminuée à cause de l'effet de premier passage hépatique) et la **voie inhalée que l'on va préférée** aux autres pour favoriser l'action pulmonaire et limiter les effets extra-pulmonaires.

Pour la voie inhalée, on a 3 manières d'administrer les médicaments : Soit les **aérosols doseurs**, soit les **inhalateurs de poudre**, soit les **solutions pour nébulisation** à l'intérieur d'appareil générateur d'aérosol.

### Les aérosols doseurs :



Le médicament se trouve à l'intérieur en suspension dans un gaz sous forte pression. Le patient doit mettre l'embout au niveau de la bouche, ensuite il faut une coordination main/bouche car il faut appuyer sur le réservoir tout en inspirant dans le même temps pour pouvoir inhaler le plus de produit et qu'il en arrive la quantité maximum au niveau du poumon. *(C'est un peu la même synchronisation qu'il faut pour se shooter au proto :p)*. Il est donc compliqué pour les enfants d'utiliser ceci car ils sont très peu nombreux à arriver à avoir cette coordination « parfaite » pour la prise du médicament. Pour éviter cette difficulté on a des chambres d'inhalation (représentées sur les 2 photos de droite). On ajuste le doseur à un bout, la bouche de l'enfant ou du bébé à l'autre bout, on libère une dose dans la chambre puis on laisse l'enfant respirer normalement 5 à 10 fois.

### Les inhalateurs de poudre :

C'est un peu plus facile, le produit va arriver à l'intérieur de l'inhalateur sous forme de gélule ou de disque et lorsque l'on va faire un mouvement inspiratoire on absorbe le produit. Ici il n'y a aucune coordination particulière à avoir, juste une fois le médicament inhalé il faut bloquer la respiration le plus longtemps possible afin de permettre la diffusion le plus loin possible des particules. Donc méthode plus facile à utiliser par contre gros inconvénient c'est que ça coûte environ 5 fois plus cher que les aérosols doseurs.



On peut avoir des beta 2 adrénérgiques dans des solutions, on va faire passer de l'air (de l'oxygène) sous forte pression à travers cette solution. Le produit va diffuser, le patient n'a juste qu'à inspirer normalement dans un masque, d'où sort l'air « mélangé » à la solution, comme il le ferait naturellement. Cela dure 10 à 15 min environ.

#### Les appareils générateurs d'aérosols :



Concernant l'adaptation pour les enfants, les enfants de moins de 3-4 ans utiliseront une chambre d'inhalation avec un masque facial, ensuite jusqu'à 6-7 ans on utilisera la chambre d'inhalation avec un embout buccal, après 6-7 ans chez certains enfants on pourra avoir recours aux inhalateurs de poudre et enfin les adolescents pourront eux avoir les coordinations nécessaires pour utiliser les aérosols doseurs.

Les beta 2 d'action rapide et courte vont être donné **au cours de la crise d'asthme**, mais aussi pour le traitement des exacerbations (car ce sont des crises qui se répètent sur plusieurs jours). Ils peuvent être utilisés en prévention surtout pour la crise d'asthme d'effort (un asthmatique qui veut pratiquer une activité sportive peut prévenir le risque grâce aux beta 2). On les utilise aussi dans le test de réversibilité (test établi afin de

distinguer l'asthme des autres causes d'obstruction pulmonaire) de l'obstruction bronchique.

Les beta 2 d'action longue sont plutôt donné en traitement symptomatique continu, en traitement de fond **toujours en association** avec un médicament anti-inflammatoire (en général les corticoïdes) mais peuvent aussi servir en prévention de l'asthme d'effort.

Classe	Nature de l'effet indésirable	Gravité	Estimation de la fréquence
Bronchodilatateurs bêta-2 stimulants inhalé	tremblements des extrémités	Faible	Rare
	crampes musculaires	Faible	Rare
	palpitations et tachycardie sinusale	Faible	Rare
	céphalée	Faible	Rare
	bronchospasme paradoxal	grave	Exceptionnel
Bronchodilatateurs bêta-2 stimulants d'action brève injectable	tachycardie sinusale, troubles du rythme	potentiel très grave	Fréquent
	sueurs, céphalées, vomissements, vertiges	Faible	Rare
	tremblements des extrémités	Faible	Fréquent
	crampes musculaires, hypokaliémie	potentiel très grave	Rare
	augmentation de la glycémie	Faible	Exceptionnel
	érythème, allergie cutanée	Faible	

Avec tous ces effets indésirables on doit faire très attention aux soins administrés avec ces médicaments sur des sujets à risques comme ceux atteints d'hyperthyroïdie, de cardiomyopathie obstructive, de troubles du rythme, de coronaropathie, d'hypertension ou de diabète de type 1. Il faut savoir aussi que quand un patient a une crise d'asthme en même temps qu'une infection bronchique avec beaucoup de sécrétions pulmonaires on doit aussi donner un antibiotique pour diminuer ces sécrétions bronchiques parce que sinon les médicaments que l'on va donner ne vont pas agir (la lumière bronchique étant diminuée par toutes ces sécrétions, les particules ne pourront pas atteindre leurs cibles). Notez aussi que ces médicaments ont longtemps été considérés comme des dopants car ils rendent positive le test de contrôle anti-dopage (*mais ça on s'en fout je vous l'accorde*).

## b) Les anticholinergiques

Les anticholinergiques vont être antagonistes compétitifs au niveau des récepteurs muscariniques du muscle lisse bronchique donc ils vont provoquer un effet parasympatholytique (qui empêchent le fonctionnement du système parasympathique). Les

cholinergiques provoquant une bronchoconstriction, les anticholinergiques provoquent une bronchodilatation (CQFD :p) ou du moins inhibent l'effet bronchoconstricteur. Les produits commercialisés en France sont l'Atrovent qui est le plus souvent utilisé (c'est un antagoniste non spécifique M1, M2, M3), puis il va y avoir des nouveaux médicaments qui vont être commercialisés qui seront un peu plus spécifiques des récepteurs M3 qui sont ceux sur lesquels on veut agir en priorité.

Ces médicaments provoquent donc une bronchodilatation, ils s'opposent à la bronchoconstriction en gardant la lumière bronchique ouverte, cette bronchodilatation est par contre moins puissante que celui des beta 2. Ils ont une action qui prédomine au niveau des bronches de gros calibres (différents des beta 2 adrénergiques qui vont agir sur les bronches de toutes tailles). On les utilise en général pour les asthmes à composante irritative (asthme où il y a une stimulation des terminaisons nerveuses sensibles importante) comme les asthmes d'effort. Enfin les sécrétions bronchiques ne semblent pas modifiées de façon significative.

Ces médicaments sont disponibles en aérosols doseurs et en préparations pour nébulisation, utilisés comme traitement symptomatiques de la crise ou des exacerbations toujours en associations avec des beta 2 adrénergique. Il faut bien faire attention à ne pas dépasser 16 bouffées par jour. Il existe une spécialité, le Duovent, qui associe une anticholinergique et un beta 2 mimétiques d'action rapide, il est utilisé en prévention de l'asthme d'effort.

Ces médicaments ont des effets indésirables mais pas énormément par voie inhalé d'où la préférence pour ce mode d'administration. Cela se traduit par des sécheresses de la bouche, des irritations, de la toux, des bronchospasmes paradoxaux. Il y a très peu d'effets systémiques car il y a peu de passage par la barrière hémato-encéphalique.

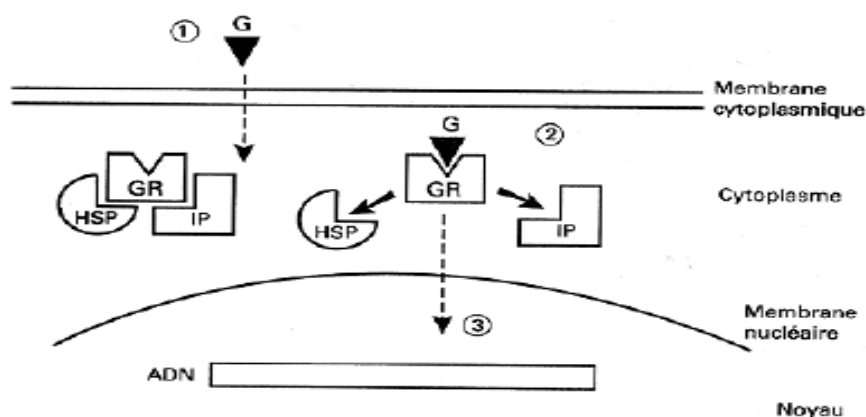
## 2) Les anti-inflammatoires

### a) Les corticostéroïdes (la prof ne détaille pas énormément cette partie car nous le reverrons dans un prochain cours)

C'est vraiment LE traitement de fond de la maladie asthmatique, ce sont les glucocorticoïdes. Ils ont une action pour la phase tardive de la maladie asthmatique qui est l'aggravation qui se produit 6 à 8h après la provocation allergique et une action sur ces processus physiopathologiques qui aboutissent à la chronicité avec hyperréactivité bronchique et à la fibrose. Donc les glucocorticoïdes limitent cette inflammation pour ne pas aboutir à cette fibrose et à la détérioration de la fonction respiratoire.

Corticoïdes		
Béclométasone	BECLOJET®	suspension 250 µg
	BECOTIDE®	suspension 50 µg suspension 250 µg
	SPIR®	suspension 250 µg
Budésonide	PULMICORT®	suspension 100 µg suspension 200 µg
	BRONILIDE®	suspension 250 µg
Fluticasone	FLIXOTIDE®	suspension 125 µg suspension 250 µg

Ces glucocorticoïdes vont avoir des effets multiples au niveau de toutes les cellules impliquées dans les phénomènes inflammatoires (lymphocyte, polynucléaires éosinophiles, neutrophiles, macrophages, mastocytes...). Les plus gros corticoïdes vont traverser avec une diffusion passive la membrane cytoplasmique, vont rentrer dans la cellule et aller se fixer sur le récepteur qui se trouve dans le cytoplasme. Une fois que le médicament est fixé sur le récepteur, ce récepteur s'active en se libérant de 2 sous unités et il va rentrer avec le médicament à l'intérieur du noyau cellulaire pour agir au niveau de l'ADN directement.



Cette action au niveau de l'ADN est une action génomique des corticoïdes. Cela peut être une **action directe** sur la transcription de certaines protéines et va donc permettre la production de certains facteurs anti-inflammatoires (comme l'IL10, la lipocortine...). Ou le récepteur couplé au médicament va pouvoir agir sur des protéines autres pour essayer de les inhiber et donc inhiber la production de certaines protéines pro-inflammatoires (comme les cytokines, COX 2...), c'est donc une **action indirecte** sur la transcription.

*(Ce tableau n'est pas à apprendre, la prof précise d'ailleurs que l'on ne nous interrogera pas NORMALEMENT sur des noms de médicaments)*

On pense que l'action anti-inflammatoire des glucocorticoïdes est plutôt due à cette action indirecte et on pense que les effets indésirables métaboliques sont plutôt dus à cette action directe.

On essaie donc de plus en plus de faire des produits qui agissent indirectement sur la transcription de certaines protéines.



**Les corticostéroïdes représentent actuellement le traitement anti-inflammatoire de référence pour le traitement de fond de la maladie asthmatique.** Ils peuvent être administrés seuls ou souvent en association avec des beta 2 mimétiques de longue durée d'action.

La voie injectable n'est toujours utilisée qu'en cas d'urgence ou d'asthme sévère, la voie orale peut-être utilisée de manière courte pour certaines exacerbations mal contrôlées par voie inhalée, et bien sur la voie inhalée qui reste la voie d'administration majoritaire.

Classe	Nature de l'effet indésirable	Gravité	Estimation de la fréquence
Corticoïdes inhalés	candidose oropharyngée	Faible	Fréquent
	gêne pharyngée	Faible	Rare
	dysphonie, rauçité de la voix	Faible	Fréquent
	amaigrissement cutané, hématomes sous-cutanés	Faible	Rare
	dépression des fonctions surrénaliennes	Grave	Exceptionnel
	raréfaction du tissu osseux	Potentiel très grave	Exceptionnel

Pour les effets indésirables, la candidose oropharyngée est assez fréquente c'est pour cela que l'on recommande aux patients de se laver la bouche après inhalation des médicaments, les chambres d'inhalation permettent d'éviter ces effets indésirables.

Les corticoïdes inhalés malgré qu'il y ait une légère quantité qui diffuse hors des poumons ne provoquent que très peu d'effets indésirables généraux mais le retentissement que cela peut avoir au niveau de la croissance des enfants asthmatiques qui ont des asthmes sévères ne peut pas être complètement exclus. Les études sont assez contradictoires à ce sujet mais on se méfite quand même. Il y a toujours le même problème à savoir que les corticoïdes rendent positif le contrôle anti-dopage (*mais on s'en fout toujours autant :p*). Si il y a une infection bronchique il faut la traiter en parallèle sinon l'excès de sécrétion rendra inefficace le traitement par corticoïdes.

### b) Les anti-leucotriènes

Ce sont des antagonistes des récepteurs aux leucotriènes.

Les leucotriènes sont des médiateurs produits par les mastocytes et les polynucléaires éosinophiles qui vont être responsables de bronchoconstriction, favorisent le recrutement des cellules inflammatoires, augmentent la perméabilité vasculaire et augmentent la sécrétion de mucus. Les anti-leucotriènes permettent d'empêcher ces phénomènes là par une action rapide, on les prend sous forme de comprimés à croquer (il n'y a pas de voie inhalée). Il y a une bonne biodisponibilité en moyenne (60%) et ces médicaments sont métabolisés par le foie.

On donne des anti-leucotriènes en traitement de fond en association avec les corticoïdes inhalés mais on le donne aussi en prévention de l'asthme d'effort. Les effets indésirables sont extrêmement rares, plutôt bénins donc ce ne sont pas des médicaments très dangereux.

### c) Les xanthines : La théophylline

Cette classe médicamenteuse n'est que très peu utilisée en France.

La théophylline a 2 actions : une action bronchodilatatrice car elle a une action relaxante au niveau du muscle lisse bronchique moins rapide et moins puissante que les beta 2 adrénergiques, et une action anti-inflammatoire car elle inhibe la sécrétion par les mastocytes de différentes cytokines ou autres médiateurs responsables de l'inflammation. Elle provoque par contre des effets indésirables au niveau du système nerveux central, au niveau du cœur, au niveau des reins et autres. Sa pharmacocinétique n'est pas non plus très optimale car on ne peut pas l'administrer par voie inhalée (que voie orale ou injectable), c'est un médicament qui a un fort métabolisme hépatique donc on a peur qu'il y ait des interactions avec d'autres médicaments et ça peut aboutir à des risques de surdosages ou de sous dosages ce qui est assez risqué car c'est un médicament à marge thérapeutique étroite. La théophylline a été utilisée en France en réanimation pour traiter les crises d'asthme très grave en tant que traitement de 2<sup>e</sup> ligne mais cela nécessitait un dosage optimal des doses pour être efficace mais pas toxique, c'est pour cela que maintenant elle n'est utilisée que très exceptionnellement en France ce qui n'est pas le cas de tous les pays (Etats-Unis par exemple).

### d) Les cromones et autres

Ces médicaments vont diminuer l'inflammation en inhibant la dégranulation des mastocytes (donc de médiateurs pro-inflammatoire) mais aussi par d'autres mécanismes encore mal connus. Ils étaient indiqués dans le traitement de fond de l'asthme et en prévention de l'asthme d'effort. Ils n'ont pas d'effets indésirables particuliers (urticaire et irritation vraiment bénins) mais actuellement ils n'ont pas vraiment d'indications (on ne sera surement jamais amené à les utiliser).

Certaines classes médicamenteuses se développent beaucoup, comme les antagonistes des tachykinines (protéines impliquées dans les phénomènes d'inflammation) et les inhibiteurs sélectifs des phosphodiesterase III et IV. Un autre médicament commercialisé mais donné de manière exceptionnel plutôt pour des asthmes très graves, très mal contrôlés avec des corticoïdes, ce sont des anticorps anti IgE circulants (relèvent de la biotechnologie) qui vont aller neutraliser les IgE et donc empêcher la stimulation des macrophages, des mastocytes, des lymphocytes au moment des asthmes allergiques.

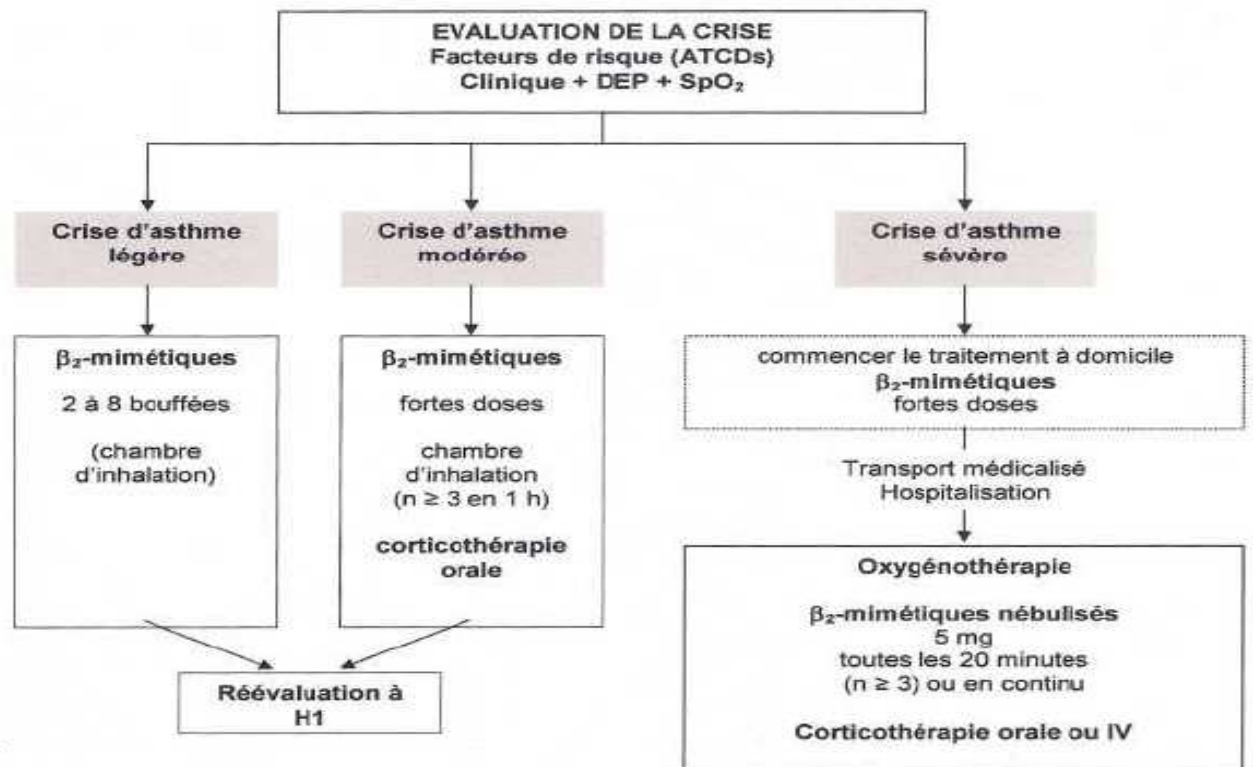
## **IV) Stratégies thérapeutiques**

Traitement de la phase initiale grâce aux bronchodilatateurs, donc grâce aux beta 2 adrénergiques et il y a aussi un traitement de fond de la phase tardive de la crise d'asthme et de la chronicité de l'inflammation par les médicaments anti-inflammatoires (corticoïdes).

### 1) Traitement de la crise

Devant une crise d'asthme il faut immédiatement évaluer la gravité de la crise afin de choisir la stratégie la mieux adaptée. On évalue la gravité de la crise grâce à la clinique, la fréquence respiratoire, le débit expiratoire de pointe, la saturation en oxygène, les sibilants très caractéristiques de l'asthme (cependant ne pas entendre de sibilants chez un asthmatique connu signifie que le spasme est tellement serré que l'on entend plus rien donc c'est inquiétant car il n'y a quasiment pas d'air qui peut sortir de ces poumons)

D'abord on va rapidement administrer des bronchodilatateurs donc des beta 2 mimétiques à action rapide par voie inhalée (le patient prend 1 ou 2 bouffées), si ce n'est pas efficace après des administrations répétées et légèrement espacées dans le temps le malade doit venir en urgence à l'hôpital. A l'hôpital on a des aérosols que l'on va leur donner pour calmer la crise, et si ça ne marche pas on passe à la voie injectable (c'est extrêmement rare d'en arriver là, c'est plutôt dans un contexte de réanimation). Les anticholinergiques vont être utilisés par nébulisation, on peut les associer aux beta 2 mimétiques ou pas ça dépend, et lorsque l'on voit que la crise est assez importante on va donner des corticoïdes (cure de 5 à 7 jours maximum) par voie orale qui agissent sur la phase tardive de la crise et ainsi empêche les rechutes précoces de la crise.



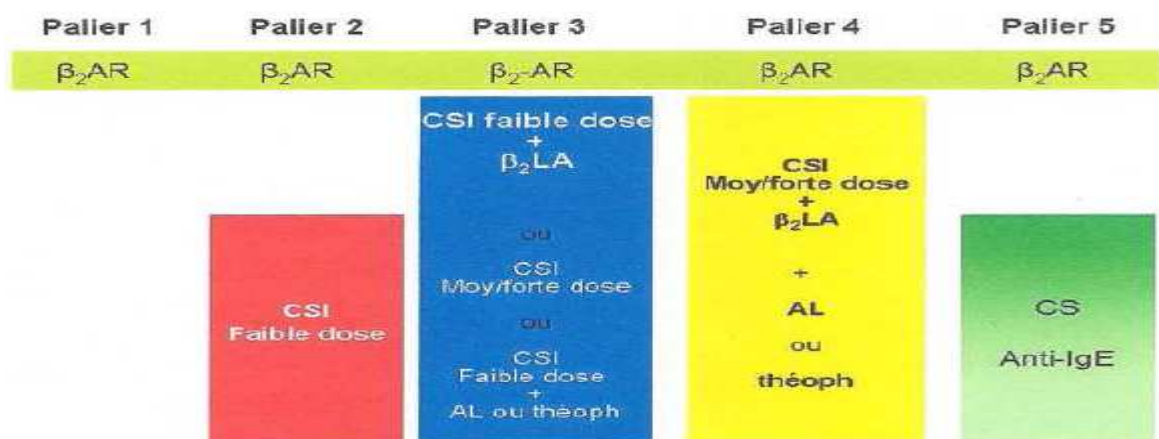
*(Comprenez bien ce tableau, votre raisonnement doit être construit ainsi lorsque un asthmatique arrive aux urgences avec une crise, il ne faut jamais sous-estimer une crise d'asthme, beaucoup d'asthmatiques meurent car ils ont sous-estimé la gravité de leur crise)*

## 2) Traitement de fond

Il faut mettre en place un traitement de fond selon la sévérité et le contrôle de l'asthme. On va apprécier le contrôle de la maladie asthmatique sur les paramètres cliniques et sur la

fonction ventilatoire (que l'on va évaluer par le débitmètre et surtout par les épreuves fonctionnelles respiratoires), supprimer les facteurs d'aggravations, privilégier les formes inhalées pour limiter les effets indésirables. Les corticostéroïdes inhalés constituent LE traitement de fond des asthmatiques. Il faut réévaluer régulièrement l'efficacité clinique et la fonction ventilatoire par des épreuves fonctionnelles respiratoires. En cas d'échec, avant de mettre en route une corticothérapie par voie générale prolongée, vérifier l'observance et la prise correcte des thérapeutiques inhalées.

Il y a **5 paliers de traitement** : Tous les asthmatiques doivent avoir sur eux des beta 2 adrénergiques à action rapide qu'ils peuvent utiliser en cas d'essoufflement, de gênes, en prévention avant un effort... Si il y a apparition de signes de la maladie asthmatique régulièrement, quotidiennement, on va ajouter des corticoïdes par voie inhalée à faible dose. Si ce n'est pas suffisant et que la maladie n'est pas contrôlée on va soit augmenter la dose de corticoïdes inhalés soit garder une petite dose en associant les beta 2 adrénergiques à longue durée d'action ou des anti-leucotriènes. Si ça ne suffit pas on augmente les dose de corticostéroïdes, on les associe toujours à des beta 2 de longue action et à des anti-leucotriènes. Et si ça ne suffit encore pas (extrêmement rare) on va donner des corticostéroïdes par voie systémique (ou par voie orale) ou des anticorps anti-IgE.



Le passage d'un palier à l'autre va dépendre du contrôle de la maladie :

	<b>Contrôlé</b> (Tous les critères présents)	<b>Partiellement contrôlé</b> (Au moins un critère présent lors d'une même semaine)	<b>Non contrôlé</b>
<b>Symptômes</b>	Aucun ( $\leq 2$ /sem)	$> 2$ /sem	
<b>Limitation des activités</b>	Aucune	Au moins 1	
<b>Symptômes ou réveils nocturnes</b>	Aucuns	Au moins 1	Présence d'au moins 3 des critères présent dans l'asthme partiellement contrôlé sur une semaine
<b>Recours à un traitement des symptômes</b>	Aucun ( $\leq 2$ /sem)	$> 2$ /sem	
<b>Fonction pulmonaire (DEP ou VEMS)</b>	Normale	$< 80$ % de la valeur prédite ou mesurée	
<b>Exacerbation</b>	Aucune	$\geq 1$ /an	1/ semaine

(Ce tableau là est à connaître par contre :s).

Si le malade a un asthme contrôlé, on va rester sur un traitement par des beta 2 à courtes durée d'action et s'il a des corticoïdes on laisse une faible dose de corticoïdes ou on diminue les doses.

Si l'asthme est partiellement contrôlé ou pas du tout contrôlé on va augmenter de palier jusqu'à avoir un contrôle de la maladie asthmatique, un contrôle clinique et un contrôle de la fonction respiratoire. S'il y a une exacerbation on traite bien évidemment l'exacerbation.

Toute modification et passage d'un palier à l'autre doit être évalué à 3 mois. Si on a donné des corticostéroïdes par voie systémique ou par voie orale on va évaluer tous les mois histoire de voir quand on peut arrêter les corticoïdes (pour éviter les effets indésirables). Si l'asthme est stabilisé depuis 3 mois on peut commencer à diminuer progressivement jusqu'à arriver à la **dose la plus faible de traitement anti-inflammatoire pour obtenir le meilleur contrôle de l'asthme**. Il faut bien suivre le débit expiratoire de pointe et les EFR (au moins une fois par an), les consultations doivent intégrer une démarche éducative car la mauvaise utilisation des dispositifs d'inhalation est une des premières causes du mauvais contrôle de l'asthme.

*La prof précise que les choses importantes du cours sont : Les phases de la maladie asthmatique, les bronchodilatateurs pour la phase initiale de bronchoconstriction, les corticoïdes pour la phase tardive, la particularité de la voie inhalée.*

*Après vous apprenez ce que vous voulez, si vous faites l'impasse sur le reste et que ça tombe aux partiels ce sera votre faute :p.*

