

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2022

THESE : 2022/TOU3/2056

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

L'HARIDON Johan

La place du thermalisme dans la prise en charge du patient asthmatique

Le 19 Septembre 2022

Directeur de thèse : Dr Fernandez-Vidal Anne

JURY

Président : Pr Muller Catherine
1er assesseur : Dr Fernandez-Vidal Anne
2ème assesseur : Dr Bergougnan Sophie

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2020

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERAËVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
----------------------------	----------------------

Remerciements

À **Adeline**, pour ta présence et ton soutien au quotidien.

À **mes parents**, Muriel et Dan, pour m'avoir accompagné dans la vie personnelle et professionnelle.

À **mes frères**, Jérôme et Gurvan, pour avoir formé la fratrie que l'on est.

À **mes grands-parents, à mes oncles et tantes, à mes cousins et cousines**, pour vos attentions portées à mon encontre.

À **mes beaux-parents**, pour leur présence tout au long de mes années toulousaines.

À **mes belles-sœurs et à mes beaux-frères**, pour votre bonne humeur au quotidien.

À **mes neveux et nièces**, Elliott, Timéo, Elie, Valentin, Marcel et Gloria, pour leur merveilleux sourire.

À **mes consœurs, à mes amies de Toulouse**, pour tous les moments passés durant nos années étudiantes.

À l'équipe de la Pharmacie Hery-Bozec, pour m'avoir permis de découvrir le monde officinal au cours de mes stages ainsi que de la confiance qu'elle m'a accordée.

À l'ensemble des consœurs et confrères de la Pharmacie des Facs, pour votre accompagnement lors de mes emplois étudiants.

À l'équipe de la Pharmacie de la Gare, pour tous les moments passés au sein de votre officine.

Au Dr Thomas Laure, pour m'avoir permis de travailler dans son équipe et d'avoir eu la gentillesse de relire ce travail.

À ma présidente de thèse

Madame le Professeur MULLER Catherine,

Professeur des universités.

Maître de conférences des universités.

Je vous remercie de me faire l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse.

Je suis reconnaissant de votre accompagnement et votre bienveillance durant ces années.

Veillez trouver ici, Madame, l'expression de toute ma gratitude.

À ma directrice de thèse

Madame le Docteur FERNANDEZ-VIDAL Anne,

Maitre de conférences des universités.

Je suis très honoré de la confiance accordée en acceptant d'encadrer cette thèse.

Qu'elle soit remerciée pour son soutien, sa disponibilité et ses encouragements tout au long de ce travail.

Veuillez recevoir l'expression de mon plus grand respect et le témoignage de mes sincères remerciements.

À Madame le Docteur BERGOUGNAN Sophie,

Docteur en Pharmacie.

Je vous remercie de me faire l'honneur de siéger à mon jury.

Je suis reconnaissant pour vos conseils, votre bienveillance et votre aide précieuse durant les stages en officine.

Veillez trouver ici, Madame, l'expression de mon profond respect et le témoignage de mes sincères remerciements.

Je certifie sur l'honneur ne pas avoir repris pour mon propre compte des propos, des citations, des illustrations déjà publiées.

Table des matières

INTRODUCTION	19
I - CHAPITRE 1 : L'asthme	21
A- Généralités	21
1- Définition	21
2- Éléments historiques	21
3- Epidémiologie	22
B- Physiopathologie de l'asthme	23
1- Inflammation chronique des voies respiratoires.....	25
2- Remodelage bronchique	29
3- Hyperréactivité bronchique.....	29
C- Symptômes de l'asthme	30
D- Facteurs étiologies et facteurs d'aggravation de l'asthme	31
1- Les facteurs génétiques	31
2- L'environnement pré et post-natal	32
3- L'antibiothérapie au cours de la petite enfance	32
4- Les facteurs environnementaux : Climat et Pollution	33
5- L'exposition aux agents infectieux	34
6- L'exercice physique.....	34
7- Un terrain atopique	35
8- Les facteurs hormonaux	35
9- Les facteurs psychologiques	35
10- L'Hygiène de vie	36
11- Le Reflux gastro-oesophagien	37
12- Les facteurs iatrogéniques	37

E- Diagnostics de l'asthme.....	38
1- La spirométrie.....	38
2- Test de réversibilité aux bronchodilatateurs.....	41
3- Test de provocation bronchique	42
4- Test d'exercice	42
5- Test cutané	42
F- La classification de l'asthme.....	43
1- Classification selon les symptômes	44
2- Classification selon le type de cellules immunitaires impliquées	44
II - CHAPITRE 2 : Prise en charge de l'asthme	46
A- Traitements de la crise d'asthme	46
1- Par inhalation.....	46
2- Per os	47
B- Traitements de fond de l'asthme.....	47
1- Par inhalation.....	47
2- Per os	48
3- Autres traitements dans l'asthme	49
4- Contrôle et adaptation du traitement chez le patient asthmatique.....	52
C- La prise en charge non médicamenteuse de l'asthme	54
1- La maîtrise de l'environnement.....	54
2- L'activité physique	57
3- Les programmes d'éducation thérapeutique.....	57
4- L'entretien pharmaceutique à l'officine	60
5- Le service Sophia	60
6- Les applications mobiles.....	61
D- L'observance thérapeutique.....	62

III - CHAPITRE 3 : La Cure thermale chez le patient asthmatique	65
A- Les généralités sur le thermalisme.....	65
1- Histoire du thermalisme	65
2- Définitions de la cure thermale et de l'eau minérale naturelle	66
3- Classification des eaux minérales naturelles.....	67
B- L'organisation de la cure thermale	70
1- Pour les adultes et enfants accompagnés.....	70
2- Pour les enfants non accompagnés.....	72
3- Lors d'une perte d'autonomie ou d'une nécessité d'une surveillance médicale	73
C- La prise en charge de la cure thermale et du séjour.....	73
1- Prise en charge standard	73
2- Dans le cadre d'une affection longue durée	74
3- Dans le cadre d'une maladie professionnelle	74
4- Lors d'un hébergement en maison d'enfants à caractère sanitaire	75
5- Dans le cadre d'une hospitalisation	75
D- Les contre-indications et les effets indésirables de la cure thermale.....	75
1- Les contre-indications de la cure thermale	75
2- Les effets indésirables de la cure thermale.....	76
E- Les soins thermaux réalisables chez le patient asthmatique.....	77
1- La crénothérapie de contact.....	79
2- La crénothérapie externe	81
3- Les pratiques médicales et paramédicales complémentaires	82
G- Mécanismes d'action des eaux minérales naturelles	83
1- Amélioration de la qualité de vie lors de pathologies des voies respiratoires: diminution des symptômes et amélioration de la fonction respiratoire	84

2- Diminution des infections récurrentes des voies respiratoires et des médiateurs de l'inflammation, amélioration de l'activité immunomodulatrice	89
3- Amélioration de l'activité anti-oxydante, protection contre les dommages de l'ADN et modulation de l'expression de CXCR4.....	93
CONCLUSION	99
ANNEXES.....	101
BIBLIOGRAPHIE.....	111

Liste des figures

Figure 1 : Pourcentage de prévalence de l'asthme tout au long de la vie dans les pays développés.	22
Figure 2 : Schéma illustrant les voies respiratoires.	23
Figure 3 : Schéma illustrant la physiopathologie de l'asthme.	26
Figure 4 : Mécanisme de recrutement des cellules immunitaires lors de la phase effectrice.	27
Figure 5 : Rétrécissement des voies bronchiques chez le patient asthmatique.	30
Figure 6 : Métabolisme de l'acide arachidonique.	36
Figure 7 : Volume d'air expiré en fonction du Temps par spirométrie.	39
Figure 8 : Classification de la sévérité de l'asthme selon GINA (Global Initiative For Asthma).	39
Figure 9 : Test de réversibilité par mesure du débit d'air en fonction de la capacité vitale forcée.	41
Figure 10 : Test cutané ou « Prick test » avec mesure de l'induration induite par les allergènes sélectionnés.	43
Figure 11 : Questionnaire Asthma Control Test (ACT).	53
Figure 12 : Les compétences d'adaptation recherchées chez le patient asthmatique lors d'un programme d'éducation thérapeutique.	59
Figure 13 : Les compétences d'auto-soin recherchées chez le patient asthmatique lors d'un programme d'éducation thérapeutique.	59
Figure 14 : Répartition des orientations thermales prescrites en première intention en 2018.	70
Figure 15 : Répartition des orientations « Voies Respiratoires » en France.	77
Figure 16 : Gargarisme	79
Figure 17 : Douche nasale - Irrigation nasale	79
Figure 18 : Humage-Nébulisation.	81
Figure 19 : Humage	81
Figure 20 : Douche nasale gazeuse	81
Figure 21 : Impact de l'eau minérale naturelle sulfurée sur le score CAT.	85
Figure 22 : Impact de l'eau thermique sulfurée sur le score total des symptômes et d'examen clinique.	87

Figure 23 : Impact d'une irrigation nasale à l'eau minérale naturelle sulfurée sur l'obstruction nasale.....	88
Figure 24 : Effet de l'eau minérale naturelle sulfurée sur le nombre d'infections respiratoires.	90
Figure 25 : Effet de l'eau minérale naturelle sulfurée sur la quantité de bactéries présente dans les fosses nasales.....	91
Figure 26 : Effet de l'eau minérale naturelle sulfurée sur le taux de neutrophiles présent dans les fosses nasales.....	91
Figure 27 : Caractéristiques de la population vivant à proximité de sources sulfureuses d'Al-Hammah.	93
Figure 28 : Evaluation du stress oxydatif total et de la capacité antioxydante totale à partir du sérum prélevés chez les habitants des sources sulfureuses et le groupe contrôle.....	94
Figure 29 : Impact de l'eau thermale sulfurée sur la libération d'espèces radicalaires par les polynucléaires neutrophiles.	95
Figure 30 : Impact de l'eau minérale naturelle sulfurée sur la production d'anion superoxyde.	96

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des différentes hypersensibilités.	24
Tableau 2 : Signes cliniques différenciant l'asthme de la BPCO.	40
Tableau 3 : Classification des phénotypes de l'asthme en fonction du type de cellules immunitaires impliquées.....	45
Tableau 4 : Traitement de fond de l'asthme selon le stade de sévérité de la maladie.	52
Tableau 5 : Critères de contrôle de l'asthme selon GINA.	53
Tableau 6 : Les principales recommandations pour réduire les symptômes de l'asthme selon le facteur déclenchant.....	56
Tableau 7 : Les douze orientations thermales.	70
Tableau 8 : Liste des établissements thermaux présentant l'orientation « Voies Respiratoires ».....	78

Liste des abréviations

ACT : Asthma Control Test

AFRETh : Association Française pour la Recherche Thermale

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

ALD : Affection Longue Durée

ARS : Agence Régionale de Santé

BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive

CAT : COPD Assessment Test

CMEI : Conseiller Médical en Environnement Intérieur

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

CNETh : Conseil National des Etablissements Thermaux

CODERST : Conseil Départemental de l'Environnement et des Risques Sanitaires et Technologiques

CVF : Capacité Vitale Fonctionnelle

DEP : Débit Expiratoire de Pointe

EFR : Explorations Fonctionnelles Respiratoires

FDA : Food and Drug Administration

FeNO : Fraction du monoxyde d'azote expirée

GINA : Global Initiative for Asthma

HPST : Hôpital, Patients, Santé et Territoire

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IgE : Immunoglobuline E

IgM : Immunoglobuline M

IL : Interleukine

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

MECS : Maison d'Enfants à Caractère Sanitaire

NO₂ : Dioxyde d'azote

QT : Intervalle de temps entre la dépolarisation des ventricules et la repolarisation

O₃ : Ozone

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RNS : Espèces réactives de l'azote

ROS : Espèces réactives de l'oxygène

SIDA : Syndrome d'Immuno-Déficienc e Acquis e

SMR : Service Médical Rendu

SO₂ : Dioxyde de soufre

VEMS : Volume Expiratoire maximal par seconde

VIH : Virus de l'Immuno-Déficienc e Humaine

ZIR : Zones d'Inconforts Respiratoire

INTRODUCTION

L'asthme est une maladie respiratoire résultant d'une interaction entre les facteurs génétiques et environnementaux qui concerne quatre millions de français. Elle est caractérisée par un trouble ventilatoire obstructif réversible engendrant des gênes respiratoires chez les personnes atteintes. Malgré les nombreuses recherches entreprises dans le monde scientifique depuis plusieurs années sur la physiopathologie et les traitements de l'asthme, cette maladie reste en 2022 à l'origine de 900 décès par an en France. Les traitements médicamenteux actuels, que ce soit les traitements de la crise d'asthme et les traitements de fond, semblent être complémentaires dans la prise en charge de cette pathologie puisque 95% des cas sont bien contrôlés selon l'INSERM. Néanmoins, afin d'améliorer l'état de santé et la qualité de vie des patients asthmatiques de manière pérenne, leur accompagnement par des solutions non médicamenteuses semble utile et nécessaire. Ceci est renforcé par la volonté actuelle des patients d'accéder à une médecine dite « naturelle ». Ainsi, le recours aux eaux thermales, dont les premières utilisations remontent à l'Antiquité, constitue une approche efficace pour compléter l'accompagnement de ces patients. Ces eaux thermales sont des eaux minérales naturelles ayant une origine souterraine conférant ainsi à cette eau une pureté originelle, une stabilité de ces éléments physico-chimiques et dont l'utilisation à des fins thérapeutiques est soumise à une autorisation préfectorale après enquête de l'ARS. De plus, la richesse du patrimoine français fait de notre pays le premier centre hydrothermal européen avec 770 sources d'eaux minérales naturelles et 400 sources exploitées par des établissements thermaux. Aussi, 36 centres thermaux présentent l'orientation pour les voies respiratoires localisés majoritairement dans les Alpes, les Pyrénées et surtout le Massif Central. Cependant, le recours aux eaux thermales pour cette orientation est encore trop peu utilisé. En effet, il ne représente que 7,12% des prescriptions de cure thermale en première intention en 2018. Par ailleurs, les recherches scientifiques concernant l'action de la médecine thermale sur l'asthme sont peu nombreuses. Toutefois, la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (Cnam) a soutenu une étude confirmant le bénéfice obtenu chez l'enfant présentant des troubles des voies respiratoires par la crénothérapie. Il est donc évident que la richesse du patrimoine hydrothermal français est un atout majeur pour l'accompagnement des patients asthmatiques. Ayant moi-même bénéficié de cures thermales durant dix années consécutives (de 2002 à 2012) dans la station thermale de

Bagnères-de-Luchon pour compléter la prise en charge de mon asthme conduisant à un arrêt de mes traitements et une absence de symptôme depuis 2012, j'ai souhaité réaliser ma thèse de Docteur en Pharmacie sur la place du thermalisme dans la prise en charge du patient asthmatique.

Dans ce travail, j'aborderai l'asthme en évoquant notamment les différents processus physiopathologiques pouvant intervenir dans le développement de cette pathologie ainsi que ses facteurs déclenchants et aggravants. Puis, je dresserai un bilan sur l'arsenal thérapeutique disponible dans le traitement de l'asthme et je mentionnerai un certain nombre de moyens mis à disposition du patient pour devenir acteur de sa maladie. Enfin, je me pencherai sur la place actuelle du thermalisme dans la prise en charge de l'asthme et les bienfaits attribués à l'eau thermale, en particulier l'eau thermale soufrée.

I - CHAPITRE 1 : L'asthme

A- Généralités

1- Définition

L'asthme est une atteinte inflammatoire chronique des bronches pouvant entraîner une hyperréactivité à certaines substances chez les enfants et les adultes. Cette inflammation peut être à l'origine, au niveau des voies respiratoires, d'œdèmes, de la contraction des muscles bronchiques et de la sécrétion de mucus provoquant une obstruction bronchique. L'asthme est généralement caractérisé par la survenue de crises au cours desquelles le patient présente une gêne respiratoire accompagnée de sifflements. De nombreux facteurs extérieurs comme les allergènes (pollens, poussières, poils d'animaux...), les infections respiratoires ou encore un effort physique peuvent être des éléments déclenchants de crises. Cependant, la présence de facteurs extérieurs n'est pas indispensable, les crises peuvent également survenir de manière spontanée. Selon la sévérité de la crise, l'hospitalisation du patient peut s'avérer nécessaire (1).

2- Éléments historiques

La première référence à l'asthme est survenue au XIX^{ème} siècle avant Jésus-Christ, chez les Grecs dans la Grèce Antique. Dans l'épopée Iliade d'Homère, il décrit l'état respiratoire d'Hector, blessé à la poitrine par la lance d'Achilles. Ensuite, le Grec Arétée de Cappadoce, au cours du I^{er} et II^{ème} siècle après Jésus-Christ, décrit l'asthme comme une soif d'air inextinguible. Il remarque une relation entre l'exercice de certaines professions (ouvriers de la laine, plâtriers, travailleurs du bronze, forgerons, souffleurs de foyers dans les bains publics) et l'apparition de dyspnée. Puis, Claude Galien (131 – 201 après Jésus-Christ) a suggéré que le développement de la maladie était dû au fait que : le mouvement de l'air dans les organes est obstrué par du liquide gras et visqueux dans la trachée. À partir du XVII^{ème} siècle, l'asthme est désigné comme une « épilepsie des poumons » par les médecins, en constatant la nature nerveuse de la maladie. Enfin, John Floyer, médecin du XVIII^{ème} siècle, a constaté la contraction des muscles bronchiques et le gonflement de la surface intérieure des bronches à l'origine de la réduction de la circulation de l'air empêchant la respiration (2). L'asthme est donc une pathologie évoquée depuis la Grèce Antique dont la physiopathologie intrigue favorisant ainsi l'amélioration des connaissances à son sujet.

3- Epidémiologie

En 2019, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a estimé à 262 millions le nombre de personnes asthmatiques dans le monde. Par ailleurs, cette maladie est responsable de 461 000 décès (3). En France, l'asthme est une maladie qui touche plus de 4 millions de Français entraînant au moins 60 000 séjours hospitaliers chaque année et environ 900 décès par an. La fréquence de la maladie varie en fonction de l'âge : chez l'enfant âgé d'au moins 10 ans, les dernières enquêtes nationales observent une prévalence de l'asthme d'environ 10% alors que chez l'adulte, celle-ci est plus faible, entre 6 et 7%. Il existe également une disparité entre les hommes et les femmes. Les garçons sont plus touchés que les filles avant l'âge de 10 ans mais au cours de la puberté, cette disparité a tendance à s'inverser. En effet, à l'âge adulte, les femmes sont plus touchées que les hommes (Figure 1) (1, 4, 5, 6).

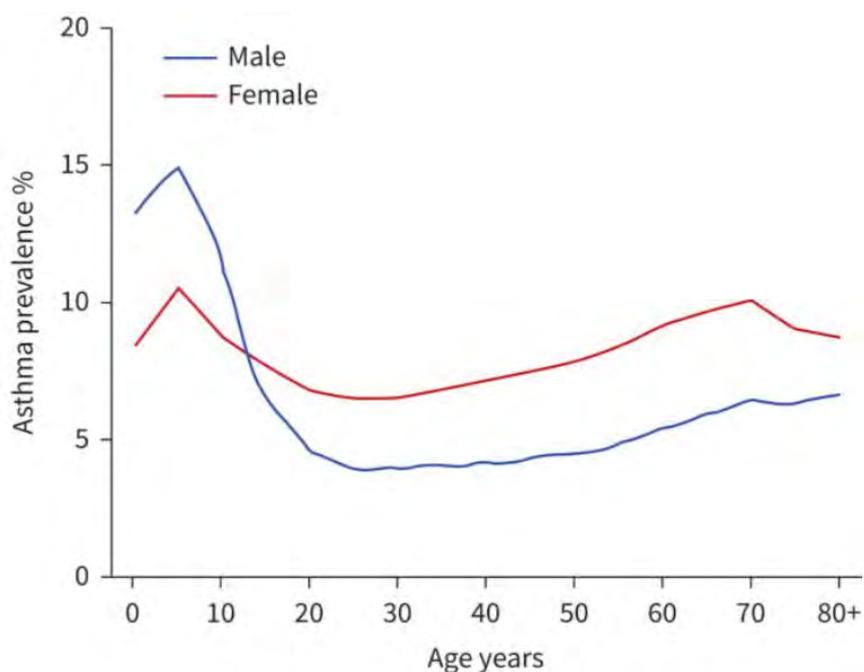


Figure 1 : Pourcentage de prévalence de l'asthme tout au long de la vie dans les pays développés.

La courbe bleue représente la population masculine tandis que la courbe rouge la population féminine (Figure basée sur les données 2018 du Global Health Data Exchange) (6).

Une étude réalisée entre 2013 et 2014 sur une cohorte française réalisée sur un recueil de données auto-déclarées par plus de 200 000 adultes (entre 18 et 69 ans) appuie ces informations. En effet, 12,5% des adultes rapportent un asthme confirmé par un médecin au cours de leur vie. Cette étude révèle une prévalence de l'asthme de 5,8% chez les adultes avec une différence significative entre les femmes (6,4%) et les hommes (5,1%) (7).

B- Physiopathologie de l'asthme

Chez un patient asthmatique, l'air inspiré transite sans difficulté dans les voies aériennes supérieures (cavités nasales, pharynx et larynx). Il atteint ensuite les voies respiratoires inférieures par la trachée puis rentre enfin dans les poumons. C'est au niveau des poumons que l'air inspiré rencontre une résistance dans sa progression à l'origine des gênes occasionnées par la maladie (Figure 2).

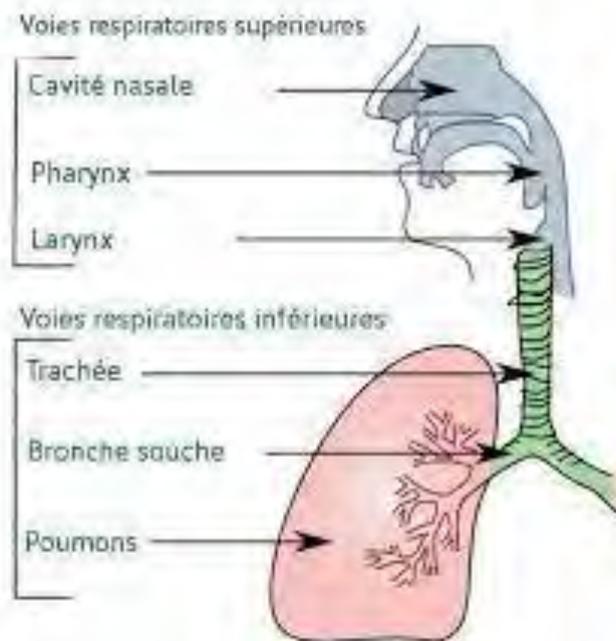


Figure 2 : Schéma illustrant les voies respiratoires (8).

Au niveau des poumons, plusieurs processus physiopathologiques de l'asthme peuvent interagir entre eux conduisant à l'obstruction bronchique. Le principal processus de l'asthme est l'inflammation chronique des voies respiratoires. Cette inflammation est parfois liée à une réaction inappropriée et exagérée du système immunitaire, appelée hypersensibilité. Plusieurs mécanismes sont susceptibles d'intervenir dans la survenue d'hypersensibilité permettant ainsi une classification des hypersensibilités, la classification de Gell et Coombs en 1963 (Tableau 1) (9).

Classification Gell et Coombs 1963	
Type d'hypersensibilité	Médiateurs
Hypersensibilité de type 1 ou immédiate	IgE
Hypersensibilité de type 2 ou réaction cytotoxique	IgG ou IgM
Hypersensibilité de type 3 ou réaction à complexes immuns	Complexes antigènes/anticorps solubles
Hypersensibilité de type 4 ou retardée	Lymphocytes T

Tableau 1 : Classification des différentes hypersensibilités (9).

Cependant, un seul type d'hypersensibilité est mis en évidence dans l'asthme. Il s'agit de l'hypersensibilité de type 1 (=hypersensibilité immédiate) impliquant principalement la production d'immunoglobuline E (IgE). Les immunoglobulines, appelées aussi anticorps, sont des protéines constituées d'une partie dite constante permettant de différencier les différentes classes d'immunoglobulines et d'une partie dite variable. Elles sont produites par les lymphocytes B différenciés, appelés plasmocytes, et libérées dans la circulation sanguine afin de défendre l'organisme contre les éléments étrangers à ce dernier, nommés antigènes, grâce à une reconnaissance spécifique par la partie variable des anticorps. Il existe plusieurs classes d'immunoglobulines possédant chacune différentes spécificités. Les IgM sont produites lors du premier contact de l'organisme avec l'antigène tandis que les autres immunoglobulines telles que les IgG, impliquées dans les processus d'élimination de l'antigène tels que la phagocytose, la cytolysse à médiation cellulaire dépendante des anticorps ou l'activation du complément, et les IgE, dont le rôle est détaillé par la suite, sont produites environ huit jours après ce premier contact suite à un phénomène, nommé la commutation de classe des immunoglobulines (9). D'autres processus comme le remodelage bronchique et l'hyperréactivité bronchique, que je vais également décrire ensuite, peuvent aussi intervenir (10).

1- Inflammation chronique des voies respiratoires

Le développement de l'inflammation dans les voies bronchiques résulte parfois d'agressions de l'épithélium bronchique notamment par des produits irritants mais peut également impliquer des cellules immunitaires spécifiques de l'allergène nécessitant au préalable une phase dite de sensibilisation. Cette phase est indispensable pour l'intervention des cellules immunitaires spécifiques de l'allergène lors des contacts ultérieurs avec ce dernier, il s'agit à ce moment de la phase effectrice.

➤ Phase de sensibilisation

La production de cellules immunitaires spécifiques de l'allergène est donc précédée d'une phase appelée phase de sensibilisation correspondant au premier contact de l'organisme avec l'allergène. C'est une phase silencieuse sur le plan clinique. Il faut savoir que l'apparition ultérieure de signes cliniques n'est pas systématique après une phase de sensibilisation. Cependant, cette sensibilisation à un allergène se traduit par la présence d'un test cutané positif.

Lors de ce contact, l'allergène est capté par les cellules dendritiques présentes dans les voies respiratoires et qui migrent ensuite vers un organe lymphoïde secondaire tel qu'un ganglion lymphatique pour présenter l'allergène aux lymphocytes B et T (Figure 3.1). Cette présentation entraîne la différenciation des lymphocytes. En effet, les lymphocytes B se différencient alors en plasmocytes ou en lymphocytes B mémoires. Le plasmocyte est une cellule sécrétrice d'immunoglobulines solubles, notamment les IgE dans cette situation. Le lymphocyte B mémoire permet quant à lui de faciliter la réponse immunitaire lors d'une prochaine exposition à l'allergène.

Les lymphocytes T se différencient également en lymphocytes T cytotoxiques ou en lymphocytes T helper. Dans l'asthme, sont retrouvés majoritairement des lymphocytes T helper de type 2 (Th2) dans les organes lymphoïdes secondaires, produisant des protéines de faible poids moléculaire, appelées cytokines notamment les IL-4, 5 et 13 (Figure 3.2). Ces cytokines sont impliquées dans la stimulation des plasmocytes pour sécréter des IgE ainsi que dans la stimulation allergique médiée notamment par les mastocytes et les éosinophiles (Figure 3.3). Ces dernières sont des cellules du système immunitaire produites dans la moelle osseuse, puis migrant dans les tissus conjonctifs, la rate, les ganglions lymphatiques, la moelle

osseuse mais également les poumons pour les mastocytes et dans le sang pour les éosinophiles (11).

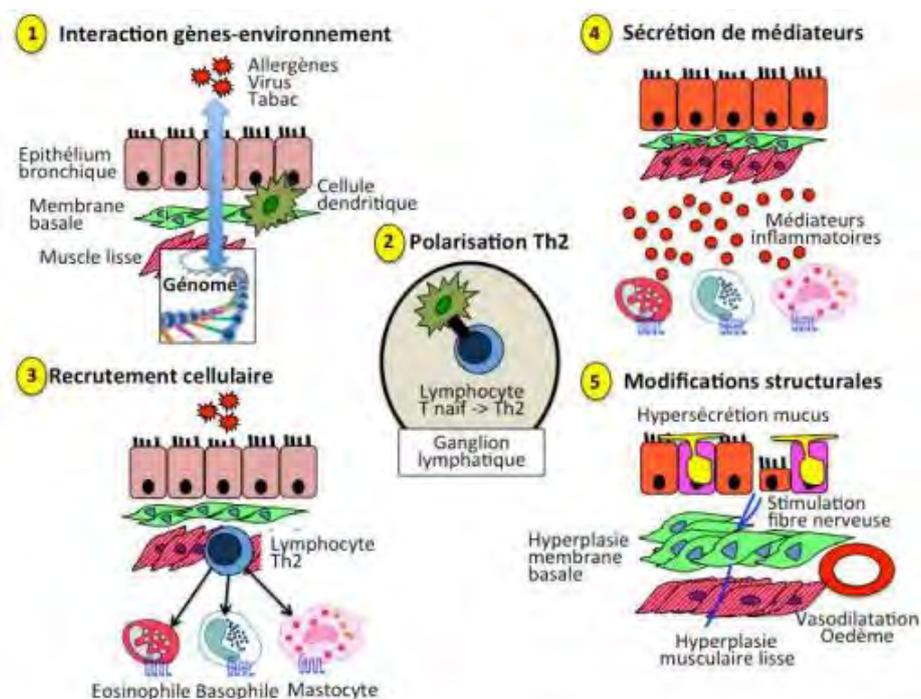


Figure 3 : Schéma illustrant la physiopathologie de l'asthme.

L'interaction entre l'environnement du patient et son matériel génétique (1) conduit à la polarisation de lymphocytes Th2 dans les ganglions lymphatiques (2) permettant au niveau de l'épithélium bronchique le recrutement de cellules immunitaires tels que les éosinophiles, les basophiles et les mastocytes (3). Ces cellules sécrètent des médiateurs de l'inflammation (4) à l'origine de modifications structurales de l'épithélium bronchique avec une hypersécrétion de mucus, une stimulation des fibres nerveuses, une hyperplasie de la membrane basale, une hyperplasie musculaire lisse et une vasodilatation favorisant la survenue d'œdèmes (5) (12).

➤ Phase effectrice

La phase effectrice correspond à l'activation des cellules immunitaires lors d'un nouveau contact avec l'allergène. Cette phase met en jeu notamment les mastocytes et les basophiles qui sont des cellules immunitaires ubiquitaires, c'est-à-dire qu'elles sont présentes partout au sein de l'organisme dont dans les voies respiratoires. Ces cellules présentent à leur surface des récepteurs membranaires (forte affinité FcεRI) aux IgE. La reconnaissance d'un allergène par une IgE présente à la surface d'une de ces cellules entraîne son activation (Figure 4) (9).

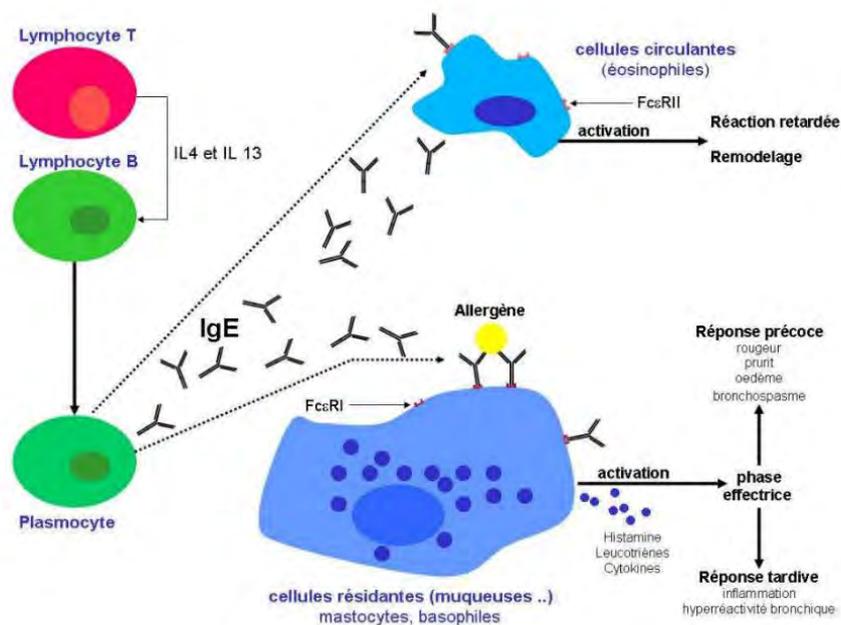


Figure 4 : Mécanisme de recrutement des cellules immunitaires lors de la phase effectrice.

La différenciation des lymphocytes B en plasmocytes lors de la phase de sensibilisation permet la libération d'IgE dans la circulation sanguine. Les IgE sont reconnues par les récepteurs FcεRI présents à la surface des cellules immunitaires résidentes et circulantes. Lors d'un contact ultérieur avec l'allergène, la fixation de l'allergène à l'IgE à la surface de ces cellules conduit à leur activation et à une libération de médiateurs (histamines, protéases, leucotriènes, cytokines) (9).

L'activation de ces cellules conduit à la libération de médiateurs stockés comme l'histamine et certaines protéases favorisant la survenue chez le patient d'une vasodilatation, d'une extravasation, d'une bronchoconstriction et d'œdèmes (Figure 3.4 et 3.5). L'histamine agit en se fixant sur des récepteurs dont les récepteurs H1 localisés sur les cellules musculaires lisses bronchiques entraînant une bronchoconstriction et les récepteurs H1 et H2 localisés sur les vaisseaux à l'origine d'une augmentation de la perméabilité de ces derniers (13). Quant aux protéases telles que la tryptase et la chymase, elles induisent une dégradation de l'épithélium bronchique en rompant les liaisons peptidiques des protéines le constituant (14). L'activation de ces cellules est également à l'origine de la synthèse de médiateurs de l'inflammation comme les prostaglandines et les leucotriènes ainsi qu'à la production de cytokines (TNF- α , IL-4 et IL-13...). Lorsqu'elles sont produites, ces cytokines permettent d'entretenir la réaction inflammatoire. Certaines d'entre elles interviennent dans le recrutement d'autres cellules de l'immunité dans les voies respiratoires et sont désignées sous le terme de chimiokines (9). Elles interviennent par exemple dans le recrutement des

macrophages dont le rôle est de nettoyer l'organisme en phagocytant les corps apoptotiques et nécrotiques, les poussières et les agents pathogènes. Les macrophages libèrent des médiateurs de l'inflammation et des chimiokines lors de phagocytose. Ces chimiokines recrutent également des neutrophiles qui ont également un rôle de phagocytose mais aussi des éosinophiles qui quant à eux déversent le contenu de leurs granules (Figure 4) (15).

De plus, il est constaté que le processus métabolique des cellules de l'organisme produit physiologiquement des radicaux libres (espèces réactives de l'oxygène (ROS) et espèces réactives de l'azote (RNS)). Cependant dans certaines circonstances, cette production est susceptible d'augmenter. C'est par exemple le cas lors de l'exposition à des facteurs environnementaux comme l'ozone et la fumée de cigarette qui sont notamment des facteurs déclenchants ou aggravants de l'asthme. Plusieurs enzymes sont chargées de l'élimination des radicaux libres dans les cellules de l'organisme. Par exemple, les cellules disposent de la catalase, la superoxyde dismutase et la glutathion peroxydase qui sont chargées d'éliminer les espèces réactives de l'oxygène. Parfois, ces enzymes présentent une activité réduite dans les cellules pulmonaires des patients asthmatiques entraînant une accumulation de radicaux libres. La formation de radicaux libres est également constatée lors de l'activation de certaines cellules immunitaires. En effet, lorsqu'elles sont activées, certaines de ces cellules comme les neutrophiles, éosinophiles, macrophages, cellules dendritiques et monocytes produisent des radicaux libres dans la cellule (16).

La présence de radicaux libres dans les cellules perturbe alors l'équilibre entre les réactions d'oxydation et de réduction. Cette perturbation conduit notamment à des dommages sur l'ADN et à des modifications épigénétiques par changement de la structure de la chromatine *via* par exemple l'oxydation des histones, protéines permettant la condensation de l'ADN et donc de moduler entre autre la transcription de gènes (17). Elle conduit également à des modifications post-traductionnelles qui aboutissent à la production de molécules modifiées. Ainsi, les protéines et les lipides sont davantage oxydés entraînant des modifications pathologiques des cellules épithéliales respiratoires, une augmentation de la perméabilité vasculaire, une surproduction de mucus, une contraction des muscles lisses et une hyperréactivité des voies respiratoires (18). Enfin, certaines protéines modifiées après leur traduction par oxydation sont capables d'activer des voies de signalisation telle que la voie de signalisation médiée par le récepteur Toll-Like (TLR) et l'inflammasome NLRP-3 augmentant

l'expression de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF- α , IL-18). Ce phénomène entraîne une nouvelle activation du système immunitaire inné, générant à une boucle de rétroaction positive (16).

2- Remodelage bronchique

Le remodelage bronchique est une modification de l'épithélium et des muqueuses des voies aériennes. Ce remodelage résulte de l'action de plusieurs éléments comme la présence de radicaux libres précédemment cités.

Les médiateurs de l'inflammation tels que l'histamine et les leucotriènes libérés par les cellules immunitaires présentes dans les voies aériennes sont également impliqués dans le remodelage bronchique. En effet, ces médiateurs sont à l'origine du maintien de l'inflammation dans les voies aériennes. Cette inflammation engendre une perturbation au niveau de l'homéostasie de l'épithélium bronchique. De plus, les cellules inflammatoires produisent des cytokines et des facteurs de croissance susceptibles de favoriser l'activation, la desquamation et la modification structurale de l'épithélium bronchique avec notamment un remplacement des cellules ciliées par des cellules calciformes entraînant une hyper-sécrétion du mucus. Par ailleurs, ces médiateurs entraînent un épaissement de la paroi bronchique. En effet, ils favorisent la production des fibres de collagène induisant un épaissement de la membrane basale ainsi qu'une augmentation de la perméabilité vasculaire responsable d'œdèmes bronchiques. Les cellules musculaires lisses sont elles aussi sensibles à ces médiateurs puisqu'ils induisent une hyperplasie et une hypertrophie de ces cellules. L'hyper-sécrétion de mucus et l'épaississement de la paroi bronchique contribuent à l'obstruction bronchique (Figure 3.5) (12).

3- Hyperréactivité bronchique

L'hyperréactivité bronchique se caractérise par une bronchoconstriction en réponse à des stimuli minimaux, neutres et non néfastes. Elle peut être induite par diverses substances comme des allergènes tels que les poils d'animaux et les acariens. Mais elle peut également être provoquée par des déclencheurs non spécifiques de l'asthme comme la fumée de tabac et le froid. Les cellules épithéliales présentent de nombreux récepteurs à leurs surfaces permettant de détecter ces divers stimuli. Ces stimuli sont à l'origine de la libération de médiateurs de l'inflammation (des cytokines dont IL-25 et IL-33) qui attirent et activent des

cellules de l'immunité. Ils permettent également l'expression de protéines d'adhésion cellulaires par les cellules immunitaires de l'épithélium respiratoire ce qui favorise la localisation de ces cellules immunitaires sur l'épithélium permettant le maintien de la réponse immunitaire. De plus, la destruction de l'épithélium bronchique au cours du remodelage bronchique contribue aussi à cette hyperréactivité. En effet, lors des modifications structurales de l'épithélium bronchique, les terminaisons nerveuses sensibles sont davantage exposées aux médiateurs de l'inflammation. L'activation de ces terminaisons par les médiateurs de l'inflammation entraînent une contraction du muscle lisse provoquant la bronchoconstriction (12).

Ainsi, le développement d'un ou plusieurs processus physiopathologiques impliqués dans l'asthme (inflammation chronique des voies respiratoires, remodelage bronchique et hyperréactivité bronchique) contribue au rétrécissement des voies bronchiques chez le patient asthmatique (Figure 5).

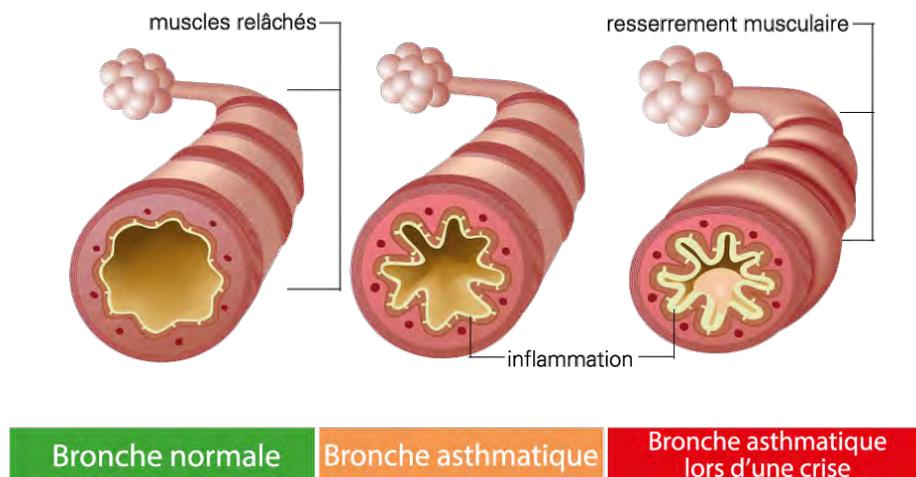


Figure 5 : Rétrécissement des voies bronchiques chez le patient asthmatique (19).

C- Symptômes de l'asthme

Les symptômes de l'asthme peuvent être multiples et variés d'un patient à un autre. Une crise d'essoufflement aiguë est régulièrement retrouvée. Celle-ci peut être associée avec une sensation d'oppression localisée au niveau la cage thoracique, une difficulté à réaliser une respiration profonde, une respiration sifflante, un essoufflement à l'effort et une toux persistante (1). La survenue des symptômes peut intervenir à tout moment de la journée mais on note une fréquence un peu plus élevée au cours de la nuit. Les raisons de l'augmentation

des symptômes durant la nuit ne sont pas clairement identifiées mais un contact prolongé avec les acariens de la literie ou une position allongée favorisant la survenue d'un reflux gastro-œsophagien sont cités. Le patient se réveille alors du fait d'un sommeil perturbé par les troubles respiratoires qu'occasionne son asthme (20).

L'asthme est une pathologie complexe dans laquelle la fréquence des symptômes peut varier. La négligence de ces derniers peut entraîner en quelques heures à quelques jours une détresse respiratoire aiguë liée à l'intensité de l'obstruction bronchique. Il s'agit d'un asthme aigu grave. Ce dernier peut également survenir lors d'une crise d'asthme brutale et sévère dans laquelle la contraction des muscles lisses bronchiques joue un rôle majeur (21).

D- Facteurs étiologies et facteurs d'aggravation de l'asthme

La survenue des processus physiopathologiques chez le patient asthmatique décrits précédemment résulte de la contribution de nombreux facteurs notamment des facteurs génétiques et environnementaux qui sont variables d'un patient à un autre. Il est compliqué de trouver une cause directe et unique à cette pathologie (1, 4). De plus, comme l'asthme est une maladie présentant un impact épidémiologique conséquent (4 millions de français sont concernés par cette pathologie), elle représente alors un enjeu de santé publique majeur. Il est donc nécessaire de mettre en lumière les différents facteurs pouvant intervenir dans l'asthme.

1- Les facteurs génétiques

La probabilité de développer cette maladie est plus importante lorsque l'entourage familial du patient est déjà atteint. En l'absence de terrain allergique chez les parents, il est estimé à 10% le risque de développer de l'asthme alors qu'il est entre 20 et 30% lorsqu'un seul des parents présente un terrain allergique. Ce risque augmente davantage lorsque les deux parents sont concernés, entre 40 et 60% (20). Depuis plusieurs années, des études d'association à l'échelle du génome sont réalisées et mettent en évidence un certain nombre de variantes génétiques associées à l'asthme. En effet, Dong et al. a identifié onze gènes surexprimés chez des patients atteints d'asthme sévère qui seraient donc impliqués dans la pathogénèse dont *GNGT2* et *TLR6* codant pour des protéines impliquées dans les réponses immunitaires et inflammatoires et le gène *TTC19* codant pour une protéine de la membrane mitochondriale interne (22).

De plus, une autre étude a récemment mis en évidence trente et un gènes impliqués dans la survenue de l'asthme infantile dont *PSMB9* codant pour une protéine constituant le protéasome et *TAP2* codant pour une protéine constituant un complexe protéique, localisé sur la membrane du réticulum endoplasmique, nommé le transporteur associé au traitement antigénique (TAP) intervenant dans la réponse immunitaire (23).

2- L'environnement pré et post-natal

L'environnement pré et post-natal joue également un rôle primordial dans le développement de l'enfant. En effet, il s'agit de la période pendant laquelle le fœtus ou l'enfant est le plus vulnérable à son environnement. Tout d'abord, la pollution de l'air pendant la grossesse est associée au risque de développement d'asthme chez le nouveau-né. De plus, le tabagisme parental de la grossesse à la petite enfance influence également le développement d'asthme jusqu'à l'adolescence. En effet, l'équipe de Rivas-Juesas a déterminé que la probabilité de développer de l'asthme au cours de la première année de vie était 2,5 fois plus élevée en cas de consommation tabagique de la mère pendant la grossesse à partir d'une cohorte de 648 nourrissons nés à terme (24). Il est également conseillé aux femmes enceintes asthmatiques de limiter la consommation de produits allergisants comme la cacahuète. Par ailleurs, certains paramètres observables à la naissance comme le fait d'être prématuré ou d'avoir un faible poids à la naissance ont été reliés avec un risque accru d'apparition d'asthme. De plus, l'allaitement prolongé (plus de 3 mois) ou l'utilisation de lait hypoallergénique est conseillé pour limiter la survenue d'asthme (8, 9).

3- L'antibiothérapie au cours de la petite enfance

La prescription d'antibiotiques influence le risque de développer un asthme. Une étude réalisée sur les cohortes de naissances de 1997 à 2003, regroupant 251 817 sujets a exploré l'association entre l'exposition aux antibiotiques avant l'âge de 1 an et le développement de l'asthme chez l'enfant. Elle a démontré que le recours aux antibiotiques au cours de la première année de vie est associé à un faible risque de développer de l'asthme mais il augmente avec le nombre de cures d'antibiotiques prescrites. D'après Marra F. et ses collaborateurs, cette association concerne toutes les familles d'antibiotiques à l'exception des sulfamides (27).

Une seconde étude plus récente réalisée sur des analyses de cohorte en population et prospectives, entre 2000 et 2014, a également évalué l'association systémique d'antibiotique avant l'âge de 1 an et le diagnostic d'asthme avant l'âge de 5 ans. Elle a été réalisée sur 2 644 enfants issus de la cohorte de naissance prospective Canadian Healthy Infant Longitudinal Development (CHILD). Une diminution du diagnostic de l'asthme passant de 27,3 pour 1 000 enfants à 20,2 enfants pour 1 000 enfants a été constatée. Ceci étant corrélé avec une diminution de l'utilisation des antibiotiques au cours de la petite enfance passant de 1 253,8 prescriptions pour 1 000 nourrissons à 489,1 prescriptions pour 1 000 nourrissons au cours de l'étude. Parmi les nourrissons non exposés aux antibiotiques, seulement 5,2% ont développé un asthme avant l'âge de 5 ans alors que parmi les nourrissons exposés à un traitement antibiotique, 8,1% ont développé un asthme. Ce pourcentage augmente avec le nombre de traitements antibiotiques. En effet, 10,2% des nourrissons exposés à deux traitements antibiotiques ont développé un asthme tandis que ce taux s'élève à 17,6% pour les nourrissons exposés à au moins trois traitements antibiotiques (28). Le recours à des antibiotiques au cours de la petite enfance, notamment avant l'âge de 1 an semble donc favoriser le risque de survenue d'asthme chez l'enfant. Ce dernier augmente avec le nombre de traitements antibiotiques reçus par l'enfant d'après les études évoquées ci-dessus.

4- Les facteurs environnementaux : Climat et Pollution

L'environnement peut également jouer un rôle dans la survenue de l'asthme. En effet, il a été remarqué que le climat peut influencer l'apparition d'asthme avec une réactivité bronchique notamment augmentée avec l'humidité. Les orages favorisent quant à eux une augmentation du taux d'allergènes dans l'atmosphère responsable de manifestations allergiques. L'altitude peut elle aussi contribuer à la réactivité bronchique. En effet, la diminution d'oxygène dans le sang induite par l'altitude augmente la réactivité bronchique à court terme. Cependant, il est à noter que sur le long terme, l'altitude favorise une diminution de l'incidence de l'asthme notamment en raison d'une diminution des allergènes et de la pollution atmosphérique (29, 30).

On peut également noter que la qualité de l'air extérieur et intérieur influence la probabilité de développer un asthme. Cette qualité de l'air dépend de la présence d'un certain nombre d'éléments susceptibles de favoriser l'apparition de symptômes chez un patient asthmatique tels que les acariens, les moisissures, les produits chimiques, les fumées, les

poussières... Enfin, l'air est susceptible de contenir des polluants favorisant l'asthme. Parmi ces polluants, on peut citer les particules fines (PM_{2,5}), le NO₂ (dioxyde d'azote), l'O₃ (ozone) et le SO₂ (dioxyde de soufre) (15, 16). Par exemple, le SO₂ est un gaz incolore avec une odeur piquante provenant de la combustion d'énergies fossiles (charbon et pétrole) et la fonte de minerais contenant du soufre (33). Plusieurs mécanismes physiologiques sont évoqués pour expliquer l'action du SO₂ sur la survenue de cette pathologie comme une action activatrice sur le système nerveux parasympathique, une activation des mastocytes entraînant une libération de médiateurs pro-inflammatoires et bronchoconstricteurs ou une peroxydation des lipides membranaires à l'origine de lésions sur l'épithélium bronchique et les cellules musculaires lisses (34).

5- L'exposition aux agents infectieux

L'exposition du système immunitaire aux agents infectieux diminue avec la modernisation des modes de vie. Ce phénomène contribue à une augmentation de l'incidence de pathologies allergiques due à une modification du profil lymphocytaire. En effet, la réponse lymphocytaire aux agents infectieux met majoritairement en jeu un phénotype lymphocytaire de type Th1 conduisant à une diminution de l'expression du phénotype lymphocytaire de type Th2 impliqué dans les réponses allergiques. Ainsi, la diminution de l'exposition aux agents infectieux entraîne une expression plus importante du phénotype lymphocytaire de type Th2 (35).

6- L'exercice physique

Pendant l'exercice physique, une hyperventilation se met en place au bout de 10 à 15 minutes afin d'oxygéner les tissus et également de réchauffer et humidifier l'air inspiré. Elle favorise alors un refroidissement et une déshydratation des bronches entraînant la libération de médiateurs de l'inflammation à l'origine d'une bronchoconstriction (12). La physiopathologie de cette bronchoconstriction n'est pas clairement identifiée. Cependant, il semble que le refroidissement des bronches favoriserait dans un premier temps une vasoconstriction, suivie d'une vasodilatation hyperémique compensatrice caractérisée par un afflux de sang et un œdème pariétal entraînant une obstruction bronchique. De plus, la déshydratation des bronches entraînerait une augmentation de l'osmolarité au niveau de la

muqueuse bronchique favorisant quant à elle la libération de médiateurs de l'inflammation entraînant la contraction des muscles lisses et l'apparition d'un œdème (36).

7- Un terrain atopique

Un patient présentant des manifestations allergiques telles que de l'eczéma ou des rhinites a un risque accru de développer un asthme. En effet, il est constaté qu'environ la moitié des patients atteints de rhinite allergique développe un asthme et que 20 à 30% des patients présentant un eczéma développent un asthme (3, 13).

8- Les facteurs hormonaux

Le système hormonal intervient également dans le développement de l'asthme. En effet, il a été démontré que les androgènes diminuent le nombre et les fonctions des lymphocytes Th2 impliqués dans la physiopathologie de cette maladie pouvant expliquer la diminution d'asthme chez les garçons au cours de l'adolescence (38). De plus, il est observé chez les femmes une augmentation des crises en période prémenstruelle et un début ou une aggravation lors de la ménopause (21). En effet, les bronches présentent des récepteurs aux hormones sexuelles féminines (œstrogènes et progestérones). La fixation de ces hormones contribue à un effet anti-inflammatoire et à une dilatation des bronches. Cependant, à chaque début de cycle, le taux de ces deux hormones diminue provoquant l'apparition des règles chez la femme. Cette diminution favorise également une inflammation et une constriction plus importante des bronches participant au développement des manifestations de l'asthme. Il est estimé que 30 à 40% des femmes asthmatiques présentent des manifestations de l'asthme influencées par les modifications hormonales après la puberté (39).

9- Les facteurs psychologiques

Le stress et les émotions sont également des facteurs pouvant contribuer au déclenchement de crises (21). Les mécanismes physiologiques impliqués dans le déclenchement de crise d'asthme par ces facteurs ne sont pas établis. Cependant, il semblerait que ces facteurs mettent à contribution le système nerveux, l'axe hypothalamo-hypophysaire ainsi que les cellules de l'inflammation (40).

10- L'Hygiène de vie

Lors de leur première ingestion, de nombreux aliments tels que le soja, le kiwi et l'arachide sont susceptibles d'entraîner une réaction inappropriée du système immunitaire conduisant à une sensibilisation de l'individu à cet aliment avec une production d'immunoglobulines E spécifique de ce dernier. Dans cette situation, cet allergène alimentaire est désigné sous le terme de trophallergène. Au cours, d'un second contact avec cet aliment, diverses manifestations allergiques peuvent survenir. Elles sont susceptibles de prendre la forme d'un urticaire, d'une rhinite, d'un choc anaphylactique mais également d'un asthme (41). De plus, un profil alimentaire dont le rapport en acides gras poly-insaturés entre oméga-3 (retrouvés dans l'huile de colza, le poisson gras sauvage : saumon, hareng, maquereau...) et oméga-6 (présents dans la margarine, la viande, la charcuterie, les œufs, l'huile de tournesol...) est supérieur à 1 diminue les risques d'apparition d'asthme en produisant moins de médiateurs de l'inflammation (35). Ces deux familles d'acides gras font intervenir des voies métaboliques identiques. Cependant, la voie métabolique des acides gras de la famille oméga-3 conduit à la production d'acide eicosapentaénoïque (EPA) et d'acide docosahexaénoïque (DHA) alors que celle de la famille oméga-6 conduit à la production d'acide arachidonique. Or, l'acide arachidonique est un précurseur des médiateurs produits lors de l'inflammation bronchique notamment par les mastocytes (Figure 6) (42, 43).

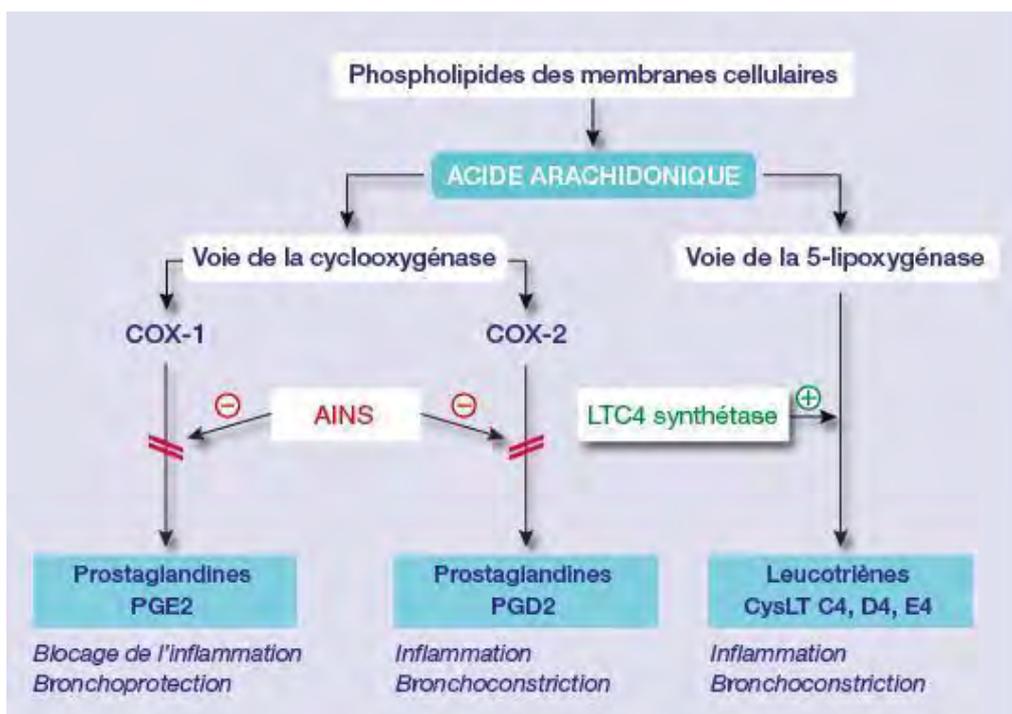


Figure 6 : Métabolisme de l'acide arachidonique (44).

Le risque d'asthme varie également selon l'indice de masse corporelle (IMC) du patient. Par exemple, l'obésité (IMC supérieur à 30) apparaît comme un facteur de risque de développer de l'asthme (35). Le suivi à 5 ans de patients asthmatiques traités par chirurgie bariatrique par rapport à un groupe contrôle montre une amélioration de la maîtrise de la pathologie grâce à un test de contrôle de l'asthme, un mini-questionnaire sur la qualité de vie de l'asthme et les paramètres spirométriques (45).

L'alimentation joue donc un rôle non négligeable dans la survenue et le contrôle de l'asthme tant sur la qualité des aliments que sur la quantité.

11- Le Reflux gastro-oesophagien

Le reflux gastro-œsophagien est susceptible de favoriser la contraction des muscles lisses bronchiques et donc une bronchoconstriction. Cette bronchoconstriction résulte de la présence de micro-inhalations bronchiques d'acide et/ou d'un réflexe vagal provoqué par la remontée d'acides le long de l'œsophage (12).

12- Les facteurs iatrogéniques

Certains médicaments peuvent favoriser le déclenchement de crises d'asthme comme les bêtabloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) qui possèdent une action bronchoconstrictrice (46). D'autres médicaments, comme l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent entraîner un excès de médiateurs inflammatoires (leucotriènes) suite à une réaction pharmacologique inhabituelle de l'organisme de certains patients (12). En effet, le recours à ces traitements permet de bloquer une des deux voies du métabolisme de l'acide arachidonique issu des phospholipides des membranes cellulaires lors des processus inflammatoires : la voie de la cyclooxygénase. Son métabolisme est alors orienté vers la voie de la lipoxigénase (Figure 6). En général, ce phénomène est bien toléré. Cependant, chez certaines personnes, il est constaté une augmentation de l'activité de la leucotriène synthétase conduisant à une production exagérée de leucotriènes. Les leucotriènes produits sont alors susceptibles de favoriser l'apparition d'œdème, la sécrétion accrue de mucus, la stimulation du chimiotactisme des éosinophiles et l'activation des myofibroblastes. Ainsi, ces processus conduisent à une bronchoconstriction et à une inflammation des muqueuses respiratoires (44).

Ainsi, il est évident que la survenue de l'asthme chez un patient résulte de l'interaction entre les différents facteurs évoqués ci-dessus. La connaissance de ces facteurs par le patient asthmatique lui permet donc de mieux comprendre la survenue des symptômes liée à sa maladie. Par ailleurs, l'exposition à certains de ces facteurs comme l'environnement et l'hygiène de vie, est susceptible d'être modulée par le patient lui-même lui offrant l'opportunité d'améliorer sa qualité de vie.

E- Diagnostics de l'asthme

Lors de la présence de symptômes évocateurs d'un asthme chez un patient, un bilan est réalisé. Celui-ci se base sur un interrogatoire et un examen clinique afin d'évaluer la sévérité et les éventuelles causes de cet asthme. Pour compléter ce bilan, des tests mesurant la capacité respiratoire sont réalisés chez les patients de plus de trois ans pour confirmer le diagnostic et évaluer la sévérité de la maladie. Ces tests sont souvent retrouvés sous l'appellation d'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) (Annexe 1). Je vais à présent m'attacher à développer les différents tests susceptibles d'être menés lors d'une suspicion d'asthme chez un patient.

1- La spirométrie

La spirométrie est le test respiratoire principal permettant d'évaluer l'obstruction des bronches en déterminant les débits bronchiques (dont le volume expiratoire maximum par seconde (VEMS)) et les volumes pulmonaires (dont le volume total mobilisé après inspiration et expiration maximale, appelé capacité vitale fonctionnelle (CVF)). Un patient possède un syndrome obstructif des voies respiratoires lorsqu'il présente une diminution plus importante de son VEMS que de sa CVF. Ainsi, le rapport du VEMS sur la CVF, appelé rapport de Tiffeneau est diminué. Une valeur de ce rapport inférieure à 0,7 témoigne d'une obstruction des voies aériennes (Figure 7) (47).

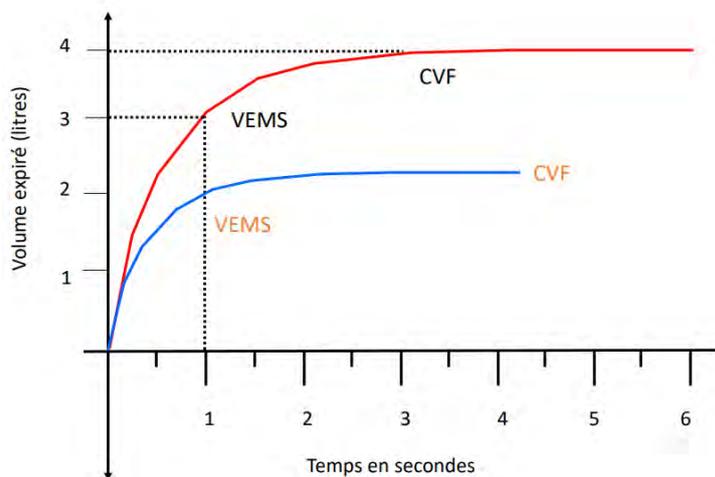


Figure 7 : Volume d'air expiré en fonction du Temps par spirométrie.

La courbe rouge représente le volume d'air expiré d'un patient sain en fonction du temps et la courbe bleue celui d'un patient asthmatique (48).

De plus, la diminution du VEMS renseigne sur la sévérité de l'asthme. En effet, dans l'asthme intermittent (premier stade de l'asthme décrit par la suite), le VEMS est supérieur à 80% alors que dans l'asthme persistant sévère (dernier stade de l'asthme), il est inférieur à 60% (Figure 8) (49).

	Symptômes	Symptômes nocturnes	DEP ou VEMS (variabilité du DEP)
Palier 1 intermittent	< 1x/semaine Asymptomatique et DEP normal entre les crises	≤ 2x/mois	≥ 80% (< 20%)
Palier 2 léger persistant	≥ 1x/semaine mais < 1x/jour Les crises peuvent altérer les activités normales	> 2x/mois	≥ 80% (20 à 30%)
Palier 3 modéré persistant	Quotidiens Les crises perturbent les activités normales	> 1x/semaine	60%-80% (> 30%)
Palier 4 sévère persistant	Permanents Activité physique limitée	Fréquents	≤ 60% (> 30%)

Figure 8 : Classification de la sévérité de l'asthme selon GINA (Global Initiative For Asthma) (48).

Cependant, l'asthme n'est pas la seule pathologie provoquant une obstruction des voies aériennes entraînant une diminution du rapport de Tiffeneau et du VEMS. La simple étude de ces valeurs ne permet donc pas de conclure à un diagnostic d'asthme. Par exemple, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) conduit à un syndrome obstructif. Il est alors essentiel de prendre en compte le tableau clinique du patient puisque l'asthme est une pathologie dont les symptômes surviennent souvent avant l'âge de 35 ans chez des patients possiblement fumeur tandis que la BPCO se manifeste généralement chez des patients fumeurs ou anciens fumeurs et dont les symptômes surviennent rarement avant l'âge de 35 ans. De plus, le patient asthmatique présente fréquemment un essoufflement nocturne avec des sifflements ainsi qu'une variabilité des symptômes au cours de la journée, selon les jours et l'environnement alors que ces derniers sont peu fréquents chez le patient atteint de BPCO. Enfin, le patient asthmatique présente une dyspnée variable et une toux productive chronique peu fréquente à l'inverse du patient atteint de BPCO dont la dyspnée est persistante et progressive avec une toux productive chronique (Tableau 2) (50).

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

Tableau 2 : Signes cliniques différenciant l'asthme de la BPCO (50).

Pour confirmer le diagnostic de l'asthme, le professionnel de santé s'appuie également sur d'autres tests respiratoires tels que le test de réversibilité aux bronchodilatateurs et le test de provocation bronchique.

2- Test de réversibilité aux bronchodilatateurs

Le test de réversibilité aux bronchodilatateurs est réalisable pour compléter le diagnostic. Celui-ci consiste en l'administration d'un bronchodilatateur par inhalation et la mesure du VEMS cinq à dix minutes après l'administration. Le VEMS d'un patient asthmatique augmente d'au moins 12% suite à cette administration puisque son obstruction bronchique est réversible (Figure 9) (51).

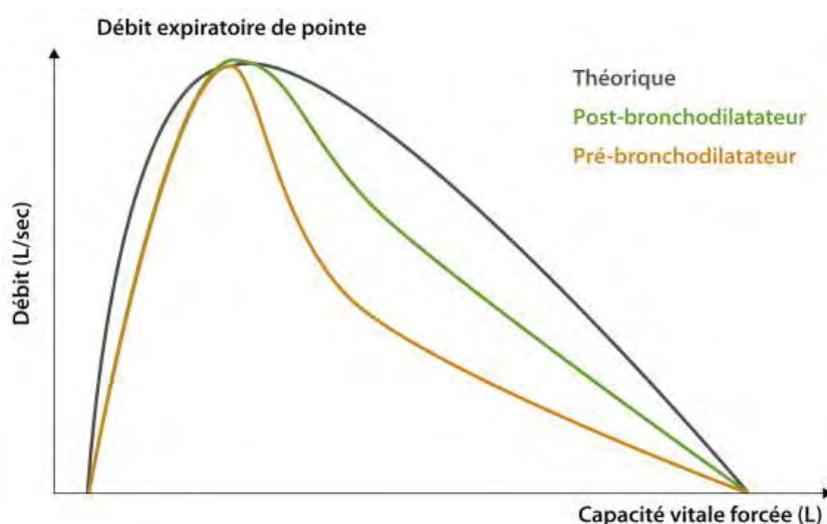


Figure 9 : Test de réversibilité par mesure du débit d'air en fonction de la capacité vitale forcée.

La courbe noire représente le débit d'air d'un patient sain en fonction de la capacité vitale forcée, la courbe orange représente, celui d'un patient asthmatique avant l'administration d'un bronchodilatateur et la courbe verte représente, celui d'un patient asthmatique après l'administration d'un bronchodilatateur (53).

Lorsque ce test ne présente pas une augmentation d'au moins 12% du VEMS alors qu'un syndrome obstructif des voies aériennes a été mis en évidence par spirométrie, le diagnostic d'asthme est écarté et oriente le professionnel de santé sur une BPCO, pathologie dans laquelle l'obstruction bronchique n'est pas réversible. Toutefois, il est important de s'assurer de l'arrêt des traitements par le patient lorsqu'un test de réversibilité aux bronchodilatateurs est réalisé pour confirmer un diagnostic d'asthme afin de ne pas fausser l'interprétation des résultats. Ainsi, le patient ne doit pas bénéficier de corticostéroïdes inhalés depuis deux semaines, de bronchodilatateurs à longue durée d'action depuis 24 heures et des bronchodilatateurs à courte durée d'action depuis 12 heures (52).

3- Test de provocation bronchique

En cas de suspicion d'asthme et d'un VEMS normal en condition standard chez le patient, un test de provocation bronchique est recommandé. Il s'agit de l'administration par doses croissantes d'un produit bronchoconstricteur comme la métacholine qui permet de déterminer le degré de réactivité des bronches en mesurant le VEMS. Un patient asthmatique présente alors une diminution d'au moins 20% de son VEMS après l'administration par rapport à la valeur initiale de son VEMS tandis qu'un patient sain présente une variation de son VEMS inférieure à 20% (51). Le recours à ce test se fait en l'absence de traitements de l'asthme pour permettre l'interprétation des résultats. Ainsi, un arrêt des corticostéroïdes depuis trois semaines, des bronchodilatateurs à longue durée d'action depuis 12 à 24 heures et des bronchodilatateurs à courte durée d'action depuis 6 heures est nécessaire (53). Cependant, la seule interprétation d'un test de provocation bronchique ne peut se faire dans l'établissement du diagnostic de l'asthme. En effet, d'après les travaux De Plantier *et al.* en 2018, ce test se révèle négatif pour 10 à 30% des patients avec un diagnostic d'asthme. De plus, le test de provocation bronchique à la métacholine peut se révéler positif dans d'autres maladies respiratoires (BPCO, mucoviscidose, rhinite) et extra-respiratoires (obésité, maladie inflammatoire digestive, insuffisance cardiaque gauche).

4- Test d'exercice

Les patients pour lesquels un asthme d'effort est suspecté, un test d'exercice ou un test d'hyperventilation volontaire pendant 6 minutes est réalisé. Le diagnostic est établi lorsque le volume expiratoire maximum par seconde diminue d'au moins 10% (54).

5- Test cutané

Des tests cutanés, appelés « Prick tests » sont également réalisables afin de déterminer les éventuels allergènes impliqués. Ces tests sont réalisés chez le patient en l'absence de symptôme allergique et de prise de médicament anti-histaminique au cours des jours précédents. Il n'est pas conseillé en cas de grossesse.

Il consiste à évaluer une sensibilité à des allergènes. De nombreux allergènes peuvent être testés comme les acariens, les pollens de graminées et d'herbacées, les pollens d'arbres, les poils d'animaux, les moisissures, les blattes, des allergènes alimentaires. Cependant, tous ces allergènes ne sont pas systématiquement testés, le choix dépendra de l'interrogatoire du

patient. Ils sont effectués sur une peau saine du corps (avant-bras ou dos) en déposant une goutte de chaque allergène ainsi que des gouttes témoins. Les gouttes pénètrent ensuite dans l'épiderme à l'aide d'une petite aiguille. La lecture des résultats est réalisée après 15 minutes. Elle consiste en l'observation d'éventuelles induration, rougeur, gonflement et démangeaison induits par l'allergène. Une induration d'un diamètre supérieur à 3mm par rapport à la goutte témoin doit être observée pour confirmer la sensibilité à l'allergène (Figure 10) (55).



Figure 10 : Test cutanée ou « Prick test » avec mesure de l'induration induite par les allergènes sélectionnés (9).

En cas de difficulté à détecter les allergènes responsables, une prise sang est réalisable pour doser l'éventuelle présence d'IgE spécifiques de l'allergène et un hémogramme avec une numération d'éosinophiles (31).

F- La classification de l'asthme

Une fois le diagnostic d'asthme posé, la classification de l'asthme constituera une aide précieuse pour établir une prise en charge appropriée selon les symptômes et le type de cellules immunitaires impliquées.

Les manifestations de l'asthme reposent sur de nombreux mécanismes physiologiques et leurs contributions peuvent varier d'un patient à un autre. De plus, les patients asthmatiques présentent des facteurs déclenchants ou aggravants différents les uns des autres. Il est alors difficile de réaliser une classification des patients asthmatiques uniquement

sur ces critères. Par conséquent, pour la prise en charge des patients, les professionnels de santé s'appuient principalement sur 2 classifications différentes.

1- Classification selon les symptômes

La première, et la plus fréquente des classifications, repose sur la fréquence et la durée des symptômes. Elle distingue deux types d'asthme :

L'asthme intermittent : le patient présente des crises peu fréquentes et ne présente pas de symptôme entre deux crises. Ces crises peuvent être déclenchées par un effort ou un stress et se manifestent par des symptômes occasionnels et brefs.

L'asthme persistant : le patient présente des symptômes respiratoires de l'asthme tels qu'une toux ou une respiration sifflante entre deux crises. Un traitement de fond est nécessaire pour maîtriser ces symptômes. En fonction de la fréquence et du moment d'apparition des symptômes, trois sous-types d'asthme persistants sont différenciables. Tout d'abord, **l'asthme persistant léger** définit par la présence de symptômes 1 à 2 fois par semaine et un asthme nocturne au moins 2 fois par mois. Puis, **l'asthme persistant modéré** dont les symptômes sont quotidiens et l'asthme nocturne survient au moins 1 fois par semaine. Enfin, **l'asthme persistant sévère** dans lequel les symptômes sont présents en permanence et l'asthme nocturne est fréquent (Figure 8) (57).

2- Classification selon le type de cellules immunitaires impliquées

Comme vu précédemment, l'asthme est une maladie dont les manifestations impliquent le recrutement de cellules immunitaires. Cependant, chaque patient asthmatique peut avoir un profil de cellules immunitaires impliquées dans l'inflammation différent entraînant une réponse variable aux traitements. Pour aider à la prise en charge des patients, ces derniers sont classés parmi quatre sous-types d'asthme grâce à un examen réalisé sur des expectorations, induites à l'aide d'une nébulisation de solution saline hypertonique, recueillies dans des conditions particulières. À la suite de cet examen, la numération de neutrophiles et d'éosinophiles présents dans les expectorations permet de différencier les différents sous-types qui sont décrits dans le tableau ci-dessous (Tableau 3) (58).

Phénotypes	Caractéristiques
Asthme éosinophilique (41% des asthmatiques)	Au minimum 3% d'éosinophiles dans l'expectoration
Asthme neutrophilique (16% des asthmatiques)	Au minimum 76% de neutrophiles dans l'expectoration
Asthme paucigranulocytaire (40% des asthmatiques)	Au maximum 3% d'éosinophiles et 76% de neutrophiles dans l'expectoration
Asthme granulocytaire (3% des asthmatiques)	Au minimum 3% d'éosinophiles et 76% de neutrophiles dans l'expectoration

Tableau 3 : Classification des phénotypes de l'asthme en fonction du type de cellules immunitaires impliquées (58).

Les classifications de l'asthme selon les symptômes et les cellules immunitaires impliquées sont des outils essentiels pour aider le professionnel de santé à optimiser la prise en charge du patient asthmatique. Cette dernière est évoquée dans la suite de ce travail. Malgré ces classifications, le phénotype du patient asthmatique est souvent difficile à définir.

Par ailleurs, afin de mieux comprendre les différents sous-types d'asthme, une récente étude a été menée par le consortium européen U-BIOPRED chez 605 participants dans 11 pays dont 100 participants en bonne santé, 87 participants souffrant d'asthme léger à modéré et 418 participants souffrant d'asthme sévère (59). Les métabolites présents dans les urines recueillies chez les participants ont été identifiés par spectrométrie de masse à haute résolution. Les auteurs de cette étude ont mis en évidence un dysfonctionnement mitochondrial chez les participants souffrant d'un asthme sévère associé notamment avec une altération majeure du métabolisme de la carnitine, un acide aminé chargé du transport des acides gras dans les mitochondries ainsi qu'un polymorphisme génétique du transporteur de carnitine, la protéine SLC22A5. Ainsi, l'étude U-BIOPRED, publiée en 2022 témoigne de la complexité de l'asthme et du travail scientifique à réaliser afin de comprendre l'ensemble des mécanismes physiologiques impliqués. De plus, elle permet d'envisager de nouvelles cibles thérapeutiques dans le traitement de l'asthme comme celui du métabolisme de la carnitine.

II - CHAPITRE 2 : Prise en charge de l'asthme

L'asthme est une pathologie chronique se manifestant par des crises respiratoires. La prise en charge du patient fait intervenir deux types de traitements : le traitement de crise pour soulager les symptômes et le traitement de fond pour diminuer la survenue des crises. De plus, de nombreux conseils et informations doivent être transmis au patient afin de compléter au mieux sa prise en charge.

A- Traitements de la crise d'asthme

Le traitement de la crise a pour objectif d'augmenter le plus rapidement possible la circulation de l'air dans les poumons pour diminuer les gênes respiratoires du patient. Pour cela, des dispositifs d'inhalation sont utilisés pour soulager les symptômes de la crise et dans certains cas un traitement par voie orale est nécessaire.

1- Par inhalation

Le traitement de la crise d'asthme s'appuie sur des bronchodilatateurs d'action rapide afin d'augmenter l'ouverture des voies respiratoire pour permettre une meilleure circulation de l'air.

La majorité des dispositifs d'inhalation pour le traitement de la crise du patient asthmatique délivrent un bronchodilatateur de la **famille des bêta-2 mimétiques** d'action rapide (quelques minutes) et de courte durée (quelques heures). Ils se fixent à leurs récepteurs, appelés récepteurs bêta-2, localisés sur la paroi des bronches entraînant un relâchement des muscles lisses des parois bronchiques (60).

D'autres dispositifs délivrent quant à eux un bronchodilatateur de la **famille des anticholinergiques** qui ont un effet moins puissant que les précédents. Ils empêchent la fixation de l'acétylcholine sur ses récepteurs présents à la surface des cellules musculaires lisses permettant ainsi de limiter la bronchoconstriction induite par la libération d'acétylcholine (60).

Récemment, l'étude MANDALA menée chez 3 132 adultes et enfants âgés de 4 ans ou plus souffrant d'asthme modéré à sévère non contrôlé a été publiée (61). Celle-ci a évalué l'efficacité du recours à un **traitement de crise par inhalateur associant un bêta-2 mimétique d'action rapide, le salbutamol et un corticoïde, le budésonide** par rapport à un traitement de

crise par inhalateur contenant uniquement un bêta-2 mimétique d'action rapide, le salbutamol. Dans cette étude multicentrique, en double aveugle et randomisée, le risque d'exacerbation sévère de l'asthme était significativement plus faible pour les patients recevant le traitement de crise par inhalation associant bêta-2 mimétique d'action rapide et corticoïde que les patients recevant uniquement un traitement de crise par inhalation de bêta-2 mimétique d'action rapide. Par conséquent, la récente étude MANDALA met en évidence la possibilité pour les patients asthmatiques de bénéficier d'un traitement de crise associant un bêta-2 mimétique d'action rapide et un corticoïde pour réduire plus efficacement la gravité des exacerbations.

2- Per os

Lors de crise sévère ou de gênes respiratoires persistantes malgré la prise de bronchodilatateurs, les **anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)** sont utilisés pour réduire l'inflammation bronchique (62). En effet, après avoir traversé la membrane cellulaire par voie passive, l'AIS se fixe à son récepteur cytoplasmique. Le récepteur des AIS présente donc un premier domaine fonctionnel permettant la fixation de l'AIS mais dispose également d'un domaine de liaison à l'ADN et d'un domaine de régulation transcriptionnelle. Ainsi, après la fixation de l'AIS sur son récepteur, ce dernier est activé et le complexe AIS-récepteur migre dans le noyau de la cellule, régulant la transcription de gènes codant pour des protéines de l'inflammation avec notamment une inhibition de la transcription des gènes codant pour l'IL-1, l'IL-6 et TNF- α (63).

B- Traitements de fond de l'asthme

Le recours à un traitement de fond dépend de la fréquence et de la sévérité des crises. En fonction de ces dernières, un traitement de fond peut s'avérer nécessaire pour le patient. Le traitement de fond permet de diminuer l'inflammation bronchique de manière progressive par la prise quotidienne de médicaments. L'effet du traitement est perceptible par le patient au bout de plusieurs semaines.

1- Par inhalation

Le traitement par inhalation permet d'agir localement en tapissant les parois des bronches. Il s'appuie principalement sur l'inhalation de **dérivés de la cortisone** pour obtenir une action anti-inflammatoire progressive et durable. Cette voie d'administration permet de

limiter les effets indésirables. Ces effets indésirables notables sont locaux comme la survenue de mycose buccale ou d'une voix rauque. Il est donc préconisé aux patients de se rincer la bouche après la prise de son traitement pour éviter leur apparition.

Lorsqu'un patient n'est pas soulagé par l'utilisation de corticoïdes au long cours, son traitement est complété par la prise de **bêta-2 mimétiques de longue durée d'action** dont les effets indésirables sont rares. Ils apparaissent lorsque de grandes quantités sont inhalées. Dans cette situation, le patient peut alors présenter une sensation d'excitation, de crampes musculaires ou de palpitations du cœur. Chez le patient âgé ou avec une maladie cardiovasculaire, des troubles du rythme cardiaque peuvent survenir lors d'inhalations trop importantes. Les deux molécules, corticoïdes et bêta-2 mimétiques de longue durée d'action peuvent être associées dans le même dispositif facilitant ainsi les prises de traitement pour le patient (60). Ces associations sont différentes de l'association évoquée dans l'étude MANDALA puisque cette dernière contient un bêta-2 mimétique d'action rapide associé à un corticoïde et est étudiée en traitement de crise de l'asthme.

Enfin, certains patients présentant un asthme sévère bénéficient d'une troisième molécule délivrée également par un dispositif d'inhalation. Il s'agit du **tiotropium**, un bronchodilatateur de longue durée d'action qui se fixe aux récepteurs à l'acétylcholine, appelés récepteurs muscariniques, des cellules musculaires lisses entraînant un effet anticholinergique (64).

2- Per os

Les **corticoïdes** sont utilisés chez les patients avec un asthme sévère et un trouble ventilatoire obstructif important. Ils sont utilisés par voie orale lorsque les corticoïdes sous forme inhalée ne sont pas suffisants pour contrôler la pathologie. Cependant, le patient est exposé à davantage d'effets indésirables lors de la prise de corticoïdes par voie orale (hypertension artérielle, diabète, prise de poids, amyotrophie musculaire, ostéoporose, retard de croissance chez l'enfant).

Les **anti-leucotriènes** peuvent être également utilisés lorsque le patient asthmatique est mal contrôlé. Il s'agit d'un anti-inflammatoire qui se fixe aux récepteurs d'une substance, appelée leucotriène, un médiateur lipidique participant au processus inflammatoire (60). L'instauration d'anti-leucotriènes doit être réalisée avec précaution. En effet, l'agence

fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) a émis des alertes sur l'augmentation du risque de dépression et de suicide en rapport avec cette molécule (56).

Enfin, la **théophylline** à libération prolongée est un bronchodilatateur utilisé depuis plusieurs années. L'usage de cette molécule est de moins en moins fréquente dû fait de nombreux effets indésirables et d'interactions médicamenteuses ou alimentaires qui lui ont été découverts au fil des années (64).

3- Autres traitements dans l'asthme

Lorsque le patient asthmatique n'est pas contrôlé par les traitements précédemment évoqués ou lorsque l'allergène responsable de ses gênes respiratoires est identifié, sa prise en charge est susceptible d'être complétée par d'autres options thérapeutiques que je vais à présent développer.

a) La désensibilisation à l'allergène ou immunothérapie allergénique

La désensibilisation est indiquée chez un patient asthmatique, en complément du traitement de fond, lorsque l'allergène responsable des manifestations est mis en évidence. Elle consiste à habituer l'organisme de manière progressive en l'exposant à l'allergène sur une longue période (plusieurs années). Les désensibilisations les plus courantes sont pour les acariens, certains pollens et les venins d'hyménoptères. L'exposition peut se faire par injection mais la voie sublinguale est de plus en plus utilisée. Au cours de la désensibilisation, des effets secondaires tels qu'une rhinite, une crise d'asthme, une chute de tension peuvent survenir. Le patient doit être vigilant quant à l'éventuelle apparition de ces effets et prévenir le médecin en cas de survenue. Les premiers effets bénéfiques du traitement surviennent en quelques mois.

Cependant, la désensibilisation est contre-indiquée si le patient présente un asthme sévère mal contrôlé, un déficit immunitaire, une grossesse ou possède un traitement pour l'hypertension artérielle (bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion) (65).

b) Les anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux font partie de la biothérapie. Ils sont issus de cellules animales génétiquement modifiées pour les produire (66). Ils sont utilisables chez des patients présentant un asthme sévère résistant aux traitements de fond, après consultation avec un

médecin expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge de l'asthme. Ils existent plusieurs cibles pour les anticorps monoclonaux actuellement disponibles permettant d'agir sur différents types d'asthme. L'efficacité de ces traitements doit être évaluée dans les mois suivants leur instauration pour vérifier l'intérêt de la poursuite ou son arrêt.

➤ Omalizumab (Xolair®)

Chez certains patients, une présence anormalement élevée d'Immunoglobuline E (IgE) conditionne les manifestations de l'asthme. Ces immunoglobulines en présence de leur allergène spécifique favorisent les gênes respiratoires en amplifiant la réponse immunitaire à l'origine de l'inflammation. L'utilisation d'Omalizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre les IgE permet de réduire la réponse inflammatoire induite par ces dernières en bloquant la fixation des IgE sur ces récepteurs de haute affinité, diminuant ainsi la quantité d'IgE circulantes. Un phénomène de rétrocontrôle entraînant la diminution des récepteurs spécifiques des IgE à la surface des polynucléaires basophiles est ensuite observé (67).

L'instauration de ce traitement implique que le patient présente un asthme sévère mal contrôlé par son traitement de fond avec une réduction de la fonction pulmonaire (VEMS inférieur à 80% de la valeur théorique). L'administration est réalisée par voie sous-cutanée, une à deux fois par mois. La dose administrée dépend du taux d'IgE du patient et de son poids. Les premières administrations sont réalisées sous surveillance médicale en milieu hospitalier car ce traitement expose le patient à un risque allergique (60).

Il s'agit d'un médicament d'exception nécessitant une prescription initiale hospitalière annuelle. Sa prescription et son renouvellement sont réservés à certains médecins spécialistes (68).

➤ Benralizumab (Fasenra®) et Mepolizumab (Nucala®)

Il existe des patients asthmatiques présentant une quantité anormalement élevée d'éosinophile. La production et la survie des polynucléaires éosinophiles dépendent principalement de l'IL-5. Cette interleukine est la cible d'anticorps monoclonaux tels que le Mepolizumab, tandis que le Benralizumab se fixe sur les récepteurs de l'IL-5 présents à la surface des polynucléaires éosinophiles. En bloquant l'action de l'IL-5, ces anticorps monoclonaux diminuent le nombre de polynucléaires éosinophiles circulant dans le sang et donc la réponse inflammatoire (69, 70).

L'instauration de ce traitement est réalisée chez les patients avec un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue présentant un taux d'éosinophile sanguin supérieur à 300/ μ L et au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral ou le recours à une corticothérapie orale pendant au moins six mois.

Ce sont des médicaments d'exception nécessitant une prescription initiale hospitalière annuelle. La prescription et le renouvellement sont réservés à certains médecins spécialistes (41, 42).

➤ Dupilumab (DUPIXENT®)

Les IL-4 et IL-13 comme évoqué précédemment, jouent également un rôle dans le processus inflammatoire de la maladie. Le Dupilumab est un anticorps monoclonal inhibant ces deux interleukines (73).

L'instauration de ce traitement est réalisable chez un patient présentant un asthme sévère mal contrôlé par son traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un autre traitement. Elle est conditionnée par un taux d'éosinophiles sanguins élevé ou une fraction du monoxyde d'azote expirée (FeNO) élevée.

Le Dupixent® est également un médicament d'exception nécessitant une prescription initiale hospitalière annuelle dont la prescription et le renouvellement sont réservés à certains médecins spécialistes (74).

c) Antibiotique

L'Azithromycine est un antibiotique de la classe des macrolides. Outre cette propriété, il présente également des propriétés immunomodulatrice et anti-inflammatoire dont les mécanismes d'action ne sont pas clairement identifiés. L'Azithromycine semble notamment inhiber la transcription de l'IL-5 (75). De plus, des études *in-vitro* montrent des effets anti-inflammatoires de l'Azithromycine avec une diminution de la production des IL-6 et 8, de TNF- α et du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles (76). Le recours à cette molécule peut survenir dans la stratégie thérapeutique d'un patient présentant un asthme sévère avec une prise de 500mg trois fois par semaine. Lors de la prescription de cette molécule, il est recommandé au prescripteur de réaliser un électrocardiogramme afin d'évaluer l'intervalle

QT du patient correspondant au temps nécessaire pour la dépolarisation et la repolarisation des ventricules. En effet, le prescripteur doit s'assurer de l'absence d'un QT long qui témoignerait alors de la présence d'un trouble du rythme cardiaque. Enfin, il s'assure également de l'absence de perte de l'acuité auditive par un interrogatoire (56).

d) Thermoplastie

Cette option thérapeutique est envisageable chez les patients présentant un asthme sévère mal contrôlé et ne répondant pas à une biothérapie. La thermoplastie permet de limiter le remodelage bronchique en brûlant les cellules musculaires lisses bronchiques par radiofréquence en trois séances, toutes espacées de trois semaines (4, 31).

4- Contrôle et adaptation du traitement chez le patient asthmatique

Le traitement de fond du patient dépend principalement du stade de sévérité de son asthme. Le tableau ci-dessous permet de décrire les traitements envisageables selon le stade de sévérité de la pathologie (Tableau 4) (77).

STADE DE SÉVÉRITÉ	TRAITEMENT DE FOND PRÉFÉRENTIEL	AUTRES OPTIONS DE TRAITEMENT DE FOND
Palier 1 Asthme intermittent	Corticoïdes inhalés à faible dose à la demande + formotérol	Corticoïdes inhalés à faible dose + bronchodilatateur de courte durée d'action
Palier 2 Asthme persistant léger	Corticoïdes inhalés à faible dose + formotérol	Montélukast <i>ou</i> Corticoïdes inhalés à faible dose + bronchodilatateur de courte durée d'action
Palier 3 Asthme persistant modéré	Corticoïdes inhalés à faible dose + Bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques à longue durée d'action	Corticoïdes inhalés à dose moyenne <i>ou</i> Corticoïdes inhalés à faible dose + Montélukast
Palier 4 Asthme persistant sévère	Corticoïdes inhalés à dose moyenne + Bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques à longue durée d'action	Corticoïdes inhalés à dose moyenne ou forte + Montélukast ou Tiotropium
Palier 5 Asthme persistant très sévère	Traitement du palier 4 + Omalizumab, Benralizumab, Mépolizumab ou tiotropium (après réunion collégiale ou avis spécialisé)	+ faible dose de corticoïdes en comprimé

Tableau 4 : Traitement de fond de l'asthme selon le stade de sévérité de la maladie (77).

Après la mise en place d'un traitement de fond, il est essentiel de réaliser un suivi régulier afin de s'assurer que son asthme est bien contrôlé et dans le cas contraire, adapter son traitement. Pour cela, le praticien s'appuie tout d'abord sur les critères de contrôle de l'asthme selon GINA (Global Initiative for Asthma) sur les 4 dernières semaines (Tableau 5) (78).

Critères	Contrôlé	Partiellement contrôlé	Incontrôlé
Symptômes diurnes	Aucun (≤ 2 par semaine)	> 2 par semaine	≥ 3 manifestations d'asthme partiellement contrôlé dans une semaine
Réveil nocturne	Aucun	Présent	
Recours au traitement de crise	Aucun (≤ 2 par semaine)	> 2 par semaine	
Limitation des activités	Aucune	Présente	
Fonctions respiratoires	Normal	$< 80\%$ de la valeur prédite ou de la valeur maximale personnelle atteinte	
Exacerbations	Aucune	≥ 1 par an	Une exacerbation au cours des 4 semaines

Tableau 5 : Critères de contrôle de l'asthme selon GINA (78).

Mais il peut également s'appuyer sur le questionnaire ACT (Asthma Control Test) reposant sur cinq questions qui sont décrites dans la figure ci-dessous (Figure 11) (79).

Au cours des 4 dernières semaines, votre asthme vous a-t-il gêné(e) dans vos activités au travail, à l'école/université ou chez vous ?

Tout le temps 1	La plupart du temps 2	Quelquefois 3	Rarement 4	Jamais 5
---------------------------	---------------------------------	-------------------------	----------------------	--------------------

Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous été essouffé(e) ?

Plus d'une fois par jour 1	Une fois par jour 2	3 à 6 fois par semaine 3	1 ou 2 fois par semaine 4	Jamais 5
--------------------------------------	-------------------------------	------------------------------------	-------------------------------------	--------------------

Au cours des 4 dernières semaines, les symptômes de l'asthme (sifflements dans la poitrine, toux, essoufflement, oppression ou douleur dans la poitrine) vous ont-ils réveillé(e) la nuit ou plus tôt que d'habitude le matin ?

4 nuits ou plus par semaine 1	2 à 3 nuits par semaine 2	Une nuit par semaine 3	1 ou 2 fois en tout 4	Jamais 5
---	-------------------------------------	----------------------------------	---------------------------------	--------------------

Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous utilisé votre inhalateur de secours ou pris un traitement par nébulisation (par exemple, salbutamol, terbutaline) ?

3 fois par jour ou plus 1	1 ou 2 fois par jour 2	2 ou 3 fois par semaine 3	1 fois par semaine ou moins 4	Jamais 5
-------------------------------------	----------------------------------	-------------------------------------	---	--------------------

Comment évalueriez-vous votre asthme au cours des 4 dernières semaines ?

Pas contrôlé du tout 1	Très peu contrôlé 2	Un peu contrôlé 3	Bien contrôlé 4	Totalement contrôlé 5
----------------------------------	-------------------------------	-----------------------------	---------------------------	---------------------------------

Figure 11 : Questionnaire Asthma Control Test (ACT) (79).

Selon les réponses du patient, il obtient un certain nombre de points. Lorsque la somme de ces points est supérieure à 19, l'asthme est bien contrôlé. Par contre lorsque la somme est comprise entre 15 et 19, l'asthme est partiellement contrôlé et lorsqu'elle est inférieure à 15, l'asthme du patient est non contrôlé (79).

C- La prise en charge non médicamenteuse de l'asthme

Comme évoqué précédemment, de nombreux paramètres peuvent influencer la survenue de manifestations chez un asthmatique. L'éducation thérapeutique de ce dernier joue donc un rôle majeur dans l'évolution et le contrôle de sa pathologie. La connaissance auprès du patient des facteurs aggravants et des facteurs déclenchants de son asthme tels que les allergènes lui permet d'intervenir sur son environnement pour limiter les manifestations. Ainsi, je vais exposer à présent les différents principes susceptibles de contribuer à limiter ces manifestations.

1- La maîtrise de l'environnement

D'une manière générale, il est conseillé à un asthmatique de ne pas fumer ou de ne pas fréquenter un lieu enfumé, de limiter son exposition à la poussière et l'utilisation de produits irritants pour les voies respiratoires comme les peintures, les colles et les produits ménagers.

Dans une étude observationnelle rétrospective récemment publiée, 176 patients asthmatiques ont été classés en fonction de leur statut tabagique : fumeurs, anciens fumeurs et non-fumeurs pour évaluer le contrôle de la maladie, le taux d'exacerbation et les paramètres de la fonction pulmonaire. Au cours de celle-ci, les patients asthmatiques non-fumeurs ont présenté une fonction pulmonaire plus élevée que celle des patients asthmatiques fumeurs et anciens fumeurs. En effet, l'évaluation de la CVF, du VEMS et du rapport de Tiffeneau dans ces trois groupes démontre une augmentation significative de ces paramètres chez les non-fumeurs par rapport aux fumeurs et aux anciens fumeurs. De plus, cette étude révèle que les patients asthmatiques fumeurs sont sujets à un nombre d'exacerbations de la maladie, définie par une aggravation des symptômes respiratoires pendant plus de 24 heures et nécessitant un traitement par corticoïdes systémiques pendant au moins trois jours, plus élevé que les anciens fumeurs et les non-fumeurs. Ainsi, 56% des fumeurs ont présenté au moins une exacerbation de l'asthme au cours de l'année précédente.

Ce pourcentage est significativement plus élevé que celui des anciens fumeurs (40%) et des non-fumeurs (22%). Enfin, le contrôle de l'asthme chez ces patients a également été mesuré à l'issue de cette étude et a démontré un contrôle de la maladie similaire entre les patients asthmatiques non-fumeurs et anciens fumeurs. Par contre, ce contrôle est significativement plus faible chez les patients asthmatiques fumeurs. L'influence de la consommation tabagique chez les patients asthmatiques est donc mise en évidence dans cette étude avec une diminution de la fonction pulmonaire chez les patients fumeurs et anciens fumeurs par rapport aux non-fumeurs. Cependant, l'impact de cette consommation tabagique sur le patient asthmatique semble être en partie réversible puisque le nombre d'exacerbations de la maladie est significativement plus faible chez les anciens fumeurs que chez les fumeurs et que le contrôle de la maladie est similaire entre les anciens fumeurs et les non-fumeurs (80).

Lorsque les manifestations de l'asthme sont influencées par l'exposition à un allergène, il est important de déterminer le ou les allergènes impliqués. En connaissant l'allergène, il est possible pour le patient d'adopter un comportement limitant l'exposition à cet allergène. Ainsi, le tableau ci-dessous mentionne des allergènes fréquemment mis en jeu dans l'asthme et la possible conduite à tenir pour en limiter l'exposition (Tableau 6) (81).

Les acariens	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Entretien du logement (dépoussiérage régulier du sol et du mobilier) ▪ Utilisation d'aérosol antiacariens ▪ Retirer les moquettes et tapis ▪ Réduire le taux d'humidité et la température à 18 degrés du logement ▪ Aérer les pièces du logement en particulier la chambre, tous les jours ▪ Avoir recours à un sommier à lattes, des protections antiacariens pour les oreillers et les matelas ▪ Nettoyer régulièrement les draps et les couettes à température élevée
Les pollens	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Limiter les sorties lors des saisons polliniques ▪ Ne pas aérer le logement en milieu de matinée et en fin d'après-midi ▪ Se protéger avec un chapeau et des lunettes de soleil ▪ Rincer le visage et les cheveux lors d'exposition, ne pas hésiter à changer de vêtements

Les poils d'animaux domestiques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Entretien du logement ▪ Retirer les moquettes et les tapis ▪ Laver l'animal concerné toutes les semaines ▪ Empêcher l'accès à la chambre
Les cafards	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Entretien du logement, en particulier la cuisine ▪ Utilisation de pièges et de poudre anti-cafards ▪ Placer la nourriture dans des rangements hermétiques ▪ Veiller à bien fermer les poubelles
Les moisissures	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Réduire le taux d'humidité du logement en supprimant les éventuelles fuites d'eau, en aérant et en ventilant la cuisine et les salles de bain ▪ Limiter l'apparition en traitant les surfaces sales avec de l'eau de javel, en mettant à la poubelle les aliments avant moisissure et en surveillant la terre des plantes vertes du logement ▪ Ne pas conserver le bois de chauffage dans le logement
L'effort	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Limiter les activités dans les lieux avec pollution aérienne importante ▪ Réaliser un échauffement progressif, surtout lorsque les températures sont basses ▪ Limiter les activités en cas de gênes respiratoires plus importantes

Tableau 6 : Les principales recommandations pour réduire les symptômes de l'asthme selon le facteur déclenchant (81).

Le patient peut, s'il le souhaite et sous prescription médicale, faire intervenir un conseiller médical en environnement intérieur (CMEI). Lorsque celui-ci est rattaché à une structure officielle, sa visite est gratuite. Pour bénéficier de ce passage, le diagnostic d'asthme en relation avec au moins un allergène ou polluant extérieur doit être établi. D'autres pathologies respiratoires (BPCO, rhinites), allergiques ou immunitaires toujours en lien avec au moins un allergène ou polluant extérieur peut aussi autoriser cette visite.

Lors de son passage, le conseiller visite toutes les pièces de la maison avec un questionnaire validé lui permettant d'identifier les habitudes et les facteurs de risques présents dans l'environnement. Il peut procéder à des analyses physiques, biologiques et chimiques et apporte des conseils adaptés au patient pour réduire la présence de l'allergène ou du polluant extérieur. Le conseiller réalise ensuite un compte-rendu détaillé qu'il transmet au patient

accompagné de la documentation spécifique afin qu'il puisse devenir un acteur de l'amélioration de son environnement. Enfin, le conseiller revient vers le patient après quelques mois pour établir un bilan du suivi des recommandations préconisées, de l'évolution des symptômes et des traitements depuis la première visite (82).

2- L'activité physique

Une activité physique régulière et adaptée à chaque individu en fonction de son âge, ses capacités cardio-respiratoires, ses aptitudes physiques et de ses goûts est bénéfique pour le patient. En effet, elle permet l'acquisition d'un capital musculaire entraînant un meilleur contrôle de la maladie et ainsi une qualité de vie supérieure (83).

Ce paramètre a fait l'objet d'une étude ayant pour objectif de surveiller les paramètres cliniques et thérapeutiques en fonction de l'activité physique. Pour cela, 1 390 patients atteints d'asthme sévère ont été recrutés. Puis, ils ont été classés dans quatre groupes en fonction de leur activité physique habituelle dont les données ont été recueillies lors d'un interrogatoire minutieux. Au cours de l'étude, il a été observé que 42% des patients appartenant aux 2 groupes d'activité physique le plus élevé présentaient un asthme contrôlé contre seulement 18% des patients appartenant au groupe avec la plus faible activité physique. Ainsi, ce travail suggère que le contrôle de l'asthme augmente selon le niveau d'activité physique (84).

D'après les informations précédentes concernant l'asthme, le patient a la possibilité d'agir au quotidien pour réduire les manifestations de sa pathologie. Cependant, il arrive régulièrement que le patient asthmatique ne bénéficie pas des conseils adaptés au cours de sa prise en charge. Pour pallier à ce problème, des programmes d'éducation thérapeutique et des entretiens pharmaceutiques sont accessibles au patient asthmatique.

3- Les programmes d'éducation thérapeutique

En 2009, la loi HPST (« Hôpital, patients, santé et territoires ») a mentionné l'éducation thérapeutique du patient dans le code de la santé publique (Art L. 1161-1 à L. 1161-4). La dispensation de programmes d'éducation thérapeutique du patient dans les établissements de santé ou en médecine de ville nécessite une autorisation de la part de l'Agence Régionale de Santé (l'ARS) dont les conditions sont prévues par le décret n°2010-904. La conception de

ces programmes est soumise à un cahier des charges national, fixé par arrêté du ministre chargé de la santé (85).

Par conséquent, le patient asthmatique peut avoir accès à un programme d'éducation thérapeutique. Il peut en bénéficier dès le diagnostic de la maladie, indépendamment de la sévérité. L'objectif de ce programme est d'apporter aux patients des connaissances et des compétences pour une meilleure gestion de la maladie. Il est encadré par une équipe soignante pluridisciplinaire formée dont les membres ont reçu une formation d'une durée minimale de quarante heures comprenant des enseignements théoriques et pratiques. Au cours de cette formation, ils acquièrent des « compétences relationnelles, pédagogiques et d'animation, méthodologiques et organisationnelles, biomédicales et de soins » (85).

Cette équipe élabore les séances en fonction du besoin des patients, de ses connaissances, de ses attentes et de ses capacités d'apprentissage. Elles peuvent être individuelles ou collectives selon les besoins de chaque patient. Les séances du programme sont donc adaptées à chaque patient permettant un apprentissage personnalisé. L'éducation thérapeutique recherche l'amélioration de l'évolution de la maladie chez les patients avec une réduction des crises et des hospitalisations. Les patients acquièrent progressivement une plus grande autonomie vis-à-vis de sa maladie lui permettant de maintenir un confort de vie optimal et de réduire l'anxiété concernant sa maladie (86).

Plus précisément, le programme d'éducation thérapeutique se structure en trois parties. Dans un premier temps, le patient fait l'objet d'une séance individuelle au cours laquelle le professionnel de santé identifie les besoins et les attentes du patient. Ensuite, le professionnel cible avec le patient les compétences qu'il souhaite acquérir en priorité permettant d'élaborer le programme d'action personnalisé pour ce patient. Dans un second temps, le patient bénéficie de séances d'éducation thérapeutique individuelles et collectives. L'objectif de ces séances est l'acquisition et le maintien par le patient des compétences d'adaptation et d'auto-soin. Les compétences d'adaptation sont des compétences psychosociales représentées par plusieurs notions qui sont évoquées dans la figure ci-dessous (Figure 12) (87).



Figure 12 : Les compétences d'adaptation recherchées chez le patient asthmatique lors d'un programme d'éducation thérapeutique (87).

Ces compétences permettent au patient de pouvoir mettre en œuvre les compétences d'auto-soin. Ces dernières ont pour objectif d'aider le patient à prendre des décisions visant à diminuer l'impact de la maladie sur sa propre santé comme l'adaptation de son mode de vie ou des doses de médicaments. Ces compétences d'auto-soin sont décrites dans la figure 13 (87).



Figure 13 : Les compétences d'auto-soin recherchées chez le patient asthmatique lors d'un programme d'éducation thérapeutique (87).

Pour terminer, le patient bénéficie d'une séance individuelle permettant d'évaluer les compétences acquises et les modifications réalisées dans sa vie quotidienne (54, 55).

4- L'entretien pharmaceutique à l'officine

Parmi les autres solutions d'accompagnement du patient asthmatique figure également l'entretien pharmaceutique à l'officine. En effet, certains patients asthmatiques sont éligibles aux entretiens pharmaceutiques depuis la convention nationale 2012 (Avenant 4). Ces entretiens concernent les patients asthmatiques et majeurs sous corticoïdes inhalés depuis au moins six mois et sont pris en charge à 100% par l'assurance maladie. Il s'agit d'un accompagnement personnalisé du patient par l'intermédiaire d'entretiens annuels débutant par un premier entretien dit d'évaluation. Celui-ci a pour objectif de fournir au pharmacien d'officine les informations générales concernant le patient ainsi que les connaissances de ce dernier à propos de sa maladie et de ses traitements. A l'issue de cet entretien, le professionnel de santé établit un programme d'entretiens adaptés aux besoins du patient. Durant la première année, le patient bénéficie d'au moins deux entretiens supplémentaires et lors des années suivantes, un minimum de deux entretiens lui est proposé par le pharmacien d'officine. Tout au long de ces entretiens pharmaceutiques, le patient a donc l'opportunité de pouvoir échanger avec un professionnel de santé à propos de sa maladie. Le pharmacien quant à lui aborde les différents aspects de la maladie et les traitements en veillant à la bonne compréhension du patient (89, 90, 91).

À travers les programmes d'éducation thérapeutique et les entretiens pharmaceutiques, le patient asthmatique a l'opportunité d'améliorer ses connaissances concernant sa pathologie et ainsi, améliorer le contrôle de son asthme. De plus, certains patients asthmatiques sont éligibles au service Sophia, que je vais détailler ensuite, permettant d'accompagner le patient au quotidien dans sa pathologie.

5- Le service Sophia

Le service Sophia est également mis à disposition par l'Assurance Maladie. Il s'agit d'un service gratuit accessible aux patients asthmatiques disposant du régime général de l'Assurance Maladie. Les patients doivent être âgés entre 18 et 44 ans, avoir déclaré un médecin traitant et bénéficier d'au moins deux traitements antihistaminiques dans l'année en cours et un dans l'année précédente. Une fois l'inscription réalisée à ce service, le patient

reçoit par courrier et par e-mail des informations et des conseils pratiques validés par des experts concernant sa maladie. Ces derniers ont pour objectif d'améliorer les connaissances du patient sur sa maladie, ses traitements et ses propres facteurs déclenchants pour un meilleur contrôle de son asthme. De plus, le patient a la possibilité de contacter une équipe d'infirmiers-conseillers en santé grâce à un numéro téléphonique mis à sa disposition afin de répondre à ses questions. Enfin, le service Sophia fournit également un espace personnel et sécurisé dans lequel chaque patient a la possibilité de renseigner ses données personnelles comme les analyses médicales et de suivre leur évolution. Dans cet espace, des actions adaptées aux besoins du patient lui sont également proposées telles que des conseils alimentaires et des activités physiques. Ainsi, grâce à ce service, le patient asthmatique bénéficie d'informations approfondies sur son asthme (92, 93).

6- Les applications mobiles

Enfin, l'installation d'une application mobile spécifique sur l'asthme permet au patient d'être accompagné en permanence et d'acquérir une autonomie progressive par rapport à sa maladie. Il existe plusieurs applications actuellement disponibles :

➤ Asthm' activ'

Cette première application a été développée par l'Assurance Maladie dont l'objectif principal est d'aider le patient asthmatique à gérer sa maladie au quotidien. L'application délivre des conseils au patient en fonction des symptômes et du questionnaire qu'il renseigne. Le patient peut également bénéficier de rappels concernant ses rendez-vous médicaux et de précisions sur ses traitements lorsqu'il renseigne ses informations personnelles. L'application met également à disposition un glossaire et des quiz pour améliorer les connaissances et la compréhension du patient sur la pathologie (58, 59).

➤ Ma vie d'allergik

Cette seconde application permet au patient de saisir ses traitements et ses rendez-vous dans l'application. Ainsi, grâce aux renseignements saisis par le patient dans l'application, il reçoit des notifications concernant sa pathologie assurant un meilleur suivi au quotidien. Elle met également à disposition du patient, en temps réel, des données polliniques par allergène et par région avec des informations pratiques pour réduire l'exposition (94).

➤ Connect'inh

Cette dernière application fournit des statistiques de gestion de l'asthme en renseignant différents paramètres personnels. Elle met aussi à disposition des informations sur la qualité de l'air. Les utilisateurs peuvent également contribuer à l'évaluation de la qualité de l'air en déclarant des zones d'inconforts respiratoires (ZIR). De plus, grâce à cette application, les patients asthmatiques peuvent échanger entre eux. Par exemple, si un utilisateur nécessite un dispositif d'inhalation, il le déclare sur l'application. Ainsi, les autres utilisateurs sont prévenus et sont dès lors susceptibles de pouvoir aider le patient. Par ailleurs, un prototype de boîtier connecté s'adaptant à chaque inhalateur transmettant des informations concernant l'usage de l'inhalateur à l'application est en développement. Ce prototype dispose également d'une géolocalisation permettant de trouver rapidement son inhalateur en cas de besoin (96).

D- L'observance thérapeutique

L'observance thérapeutique représente la concordance entre le comportement du patient et la prise en charge thérapeutique dont il fait l'objet. Plusieurs études ont été réalisées afin d'évaluer l'observance chez le patient asthmatique.

Dans une étude réalisée en 2018, en France métropolitaine, des pneumologues et des médecins généralistes ont recruté 488 patients atteints d'asthme persistant (97). Cet asthme est caractérisé par la présence de symptômes respiratoires entre deux crises. Il s'agit d'une population d'adultes constituée de 55% de femmes avec une moyenne d'âge globale de 51 ans. Pour évaluer l'observance de ces patients, le relevé de consommation fourni par l'Assurance Maladie et l'autoquestionnaire validé de Morisky (Annexe 2) ont été utilisés. Le taux d'observance était considéré comme bon lorsqu'il était supérieur à 80%. Dans cette population, un bon taux d'observance a été relevé chez 38% des patients selon le relevé de consommation et de 51% des patients selon l'auto-questionnaire. De plus, cette étude révèle que les patients présentant un taux d'observance faible étaient sujets à des symptômes plus sévères et un contrôle de leur asthme plus difficile. Cette étude permet de mettre en évidence que l'observance thérapeutique auprès des patients n'est donc pas optimale et constitue un paramètre capable d'accroître le confort du patient vis-à-vis de sa pathologie.

Une seconde étude a été réalisée par le collège des pneumologues des hôpitaux généraux français évaluant l'observance aux traitements chez 1 502 patients adultes asthmatiques sévères (98). L'observance des patients était évaluée par un auto-questionnaire. Ce dernier a révélé que 64,8% des patients présentaient une bonne observance et que l'observance des patients permet un meilleur contrôle de l'asthme. Il révèle également que les patients observants sont plus souvent les patients âgés, avec un asthme évoluant depuis plusieurs années ou sous biothérapie. Les résultats de cette étude renforcent donc ceux de l'étude précédente, de nombreux patients asthmatiques ne présentent pas une observance thérapeutique optimale alors que celle-ci contribue à un meilleur contrôle de la maladie. De plus, ils renseignent sur le fait qu'une meilleure observance thérapeutique est observée chez les patients dont l'asthme évolue depuis plusieurs années ou sous biothérapie.

Par ailleurs, une enquête française réalisée en ligne s'est intéressée aux raisons éventuelles de l'inobservance chez les adultes asthmatiques (99). 1 024 adultes français asthmatiques ont répondu à un questionnaire recueillant différentes informations les concernant. A l'issue de ce questionnaire, 56% des adultes ont déclaré ne pas prendre quotidiennement leur traitement de fond. Ils expliquent dans 46% des cas cette inobservance par l'absence de répercussion de la maladie dans la vie quotidienne et d'avoir la perception d'un asthme contrôlé. Les résultats du questionnaire révèlent que seulement 11% des adultes considéraient que leur pathologie n'était pas contrôlée alors qu'en utilisant les critères GINA, 48% ne l'étaient pas. Les patients évoquent également l'inobservance par un oubli du traitement chez 21% des adultes ou par le recours au traitement uniquement en cas de symptômes chez 14% des adultes. Cette dernière étude révèle également un taux d'observance thérapeutique non optimale chez les patients adultes asthmatiques induit par une méconnaissance à propos de l'intérêt de leurs traitements. Enfin, elle a évalué un pourcentage significatif de patients asthmatiques non contrôlés.

Au travers de ces données, il semble donc que la prise en charge actuelle des patients asthmatiques ne permet pas d'assurer un contrôle maximal de leur pathologie. De plus, de nombreux patients souhaitent aujourd'hui se tourner vers une médecine dite plus naturelle notamment par l'intermédiaire de thérapie non médicamenteuse. Or, depuis l'antiquité, nous disposons du thermalisme faisant intervenir une eau minérale naturelle dont les bienfaits ont été décrits tout au long de l'histoire. Cependant, le recours à ces eaux est souvent méconnu

auprès des patients asthmatiques. Je vais donc m'attacher dans la dernière partie de ce travail à analyser la place du thermalisme et ses bienfaits dans le traitement de l'asthme.

III - CHAPITRE 3 : La Cure thermique chez le patient asthmatique

Le parc thermal français est le premier patrimoine hydrothermal européen. Il dénombre 770 sources d'eau minérale naturelle dont 400 sources sont exploitées par les établissements thermaux ou à des fins d'embouteillage. Ainsi, la France compte 107 établissements thermaux répartis dans 90 stations thermales. En 2019, la fréquentation de ces centres était de 600 000 curistes répartis sur l'année. En Europe, l'Italie et l'Allemagne sont les seuls pays qui présentent un développement du thermalisme plus important que la France (100, 101).

A- Les généralités sur le thermalisme

1- Histoire du thermalisme

Les premiers édifices thermaux ont été construits pendant l'Antiquité (V siècle avant J.C.). À cette époque, les Romains attribuaient à l'eau thermale des bienfaits sur la peau, les tensions musculaires et les douleurs articulaires. Ces lieux étaient composés de trois bassins de température différente (froide, tiède et chaude) et constituaient pour les Romains un lieu de sociabilisation et de baignade. Cependant, ces édifices seront progressivement abandonnés en raison de la chute de l'Empire Romain, des invasions barbares et de la montée en puissance du christianisme.

À partir du Moyen-Âge, la découverte de nouvelles sources thermales et des propriétés curatives provenant de ces dernières contribuent à donner un nouvel intérêt pour le thermalisme. Des vertus spécifiques sont attribuées aux différents types d'eau minérale naturelle. Elles sont retranscrites dans les ouvrages scientifiques de l'époque témoignant d'une pratique thérapeutique réalisée à partir de ces eaux (102).

Les premières cures thermales débutent pendant la Renaissance avec l'essor de nouvelles pratiques comme les douches et les cures de boissons. Ces cures durent plusieurs semaines et sont réservées aux classes sociales les plus élevées. L'utilisation des eaux minérales est soumise à une Charte, créée par Henri IV, à partir de 1604. De plus, le recours à ces eaux commence à s'inscrire dans une logique thérapeutique et devient réglementé au cours du XVIII^{ème} siècle.

La popularité du thermalisme explose au cours du XIX^{ème} siècle, en partie dû à la création d'une loi autorisant la présence d'établissements de jeu uniquement dans les villes

thermales. Ces villes thermales se développent avec la construction de théâtres, de casinos, d'hôtels luxueux permettant ainsi d'attirer les personnes de la haute société. La fréquentation des édifices thermaux augmente considérablement passant de 22 000 curistes en 1822 à 120 000 en 1855.

Au cours du XX^{ème} siècle, cette fréquentation continue de croître car les cures thermales deviennent accessibles à un plus grand nombre de personnes. En effet, après la seconde guerre mondiale, la population française commence à bénéficier de congés payés permettant ainsi le développement du tourisme de masse. De plus, le remboursement des cures thermales par la sécurité sociale devient possible. Cependant, à la fin du XX^{ème} siècle, le thermalisme perd de son prestige. Pour remédier à cela, le conseil national des établissements thermaux (Cneth) a été créé en 2002 afin de travailler à l'amélioration et à une meilleure reconnaissance de la médecine thermique (102).

2- Définitions de la cure thermique et de l'eau minérale naturelle

La cure thermique conventionnée représente un ensemble d'activités thérapeutiques à base d'eaux minérales naturelles reçu par un patient dans un établissement thermal pendant une durée de trois semaines. Le patient reçoit des soins tous les jours de la semaine excepté le dimanche, soit 18 jours de cure (103). La réalisation d'une cure thermique nécessite une démarche proactive de la part du patient lui permettant d'interrompre sa routine quotidienne et de changer d'environnement en bénéficiant ainsi d'un cadre de vie propice au repos. De ce fait, il a la possibilité de prendre soin de lui, de s'éloigner des éventuels soucis quotidiens et de vivre le temps de sa cure thermique dans un environnement sain présentant généralement un niveau de pollution et d'allergènes inférieur à son environnement quotidien.

L'établissement thermal dispose sur place ou par adduction directe d'une eau minérale naturelle dont les caractéristiques sont définies dans le Code de la Santé Publique (Articles R. 1322-1 à R. 1322-67). D'après l'Article R. 1322-2 : « Une eau minérale naturelle est une eau microbiologiquement saine, répondant aux conditions fixées par l'Article R. 1322-3, provenant d'une nappe ou d'un gisement souterrain exploité à partir d'une ou plusieurs émergences naturelles ou forées constituant la source. Elle témoigne, dans le cadre des fluctuations naturelles connues, d'une stabilité de ses caractéristiques essentielles, notamment de sa composition et de sa température à l'émergence, qui n'est pas affectée par le débit de l'eau prélevée. Elle se distingue des autres eaux destinées à la consommation humaine par sa nature, caractérisée par sa teneur en minéraux, oligoéléments ou autres constituants et par sa

pureté originelle, l'une et l'autre caractéristiques ayant été conservées intactes en raison de l'origine souterraine de cette eau qui a été tenue à l'abri de tout risque de pollution ». L'eau minérale naturelle répond donc à de nombreuses conditions fixées par l'Article R. 1322-3 devant être respectées « *aux points de conformité suivants : à l'émergence, pour tous les paramètres de qualité des eaux, en tenant compte de la mise en œuvre ultérieure d'un traitement autorisé et, selon les cas, au point où les eaux sont conditionnées, aux points d'utilisation thermale ou aux points de distribution en buvette publique* » (104).

L'eau minérale naturelle est donc soumise à des exigences microbiologiques strictes dont le contrôle est réalisé par l'Agence Régionale de la Santé (l'ARS). Ce contrôle est constitué d'un programme d'analyse et d'inspection sur le site vérifiant le respect des dispositions législatives et réglementaires permettant d'assurer la sécurité sanitaire de l'eau minérale naturelle. De plus, l'utilisation de cette dernière à des fins thérapeutiques nécessite une autorisation préfectorale. Cette autorisation dépend d'une instruction menée par l'ARS et de nombreux avis (Académie nationale de médecine, hydrogéologue, Conseil départemental de l'environnement et des risques sanitaires et technologiques CODERST) (103).

3- Classification des eaux minérales naturelles

L'eau minérale naturelle de chaque établissement est définie par la nature et la stabilité des éléments physico-chimiques qui la composent. Avant d'atteindre les dispositifs de pompage, ces eaux suivent un long parcours modifiant leur composition. En effet, leurs origines proviennent principalement d'une infiltration d'eau dans les montagnes, notamment d'eau de pluie appelée eau vadose. En traversant la roche des montagnes, l'eau de pluie se réchauffe et se charge en minéraux, oligoéléments et autres constituants pendant des dizaines voire des milliers d'années. Par ailleurs, selon le contexte géologique, l'eau minérale naturelle provient parfois d'une libération d'eau par des processus magmatiques, nommée alors eau juvénile. Ainsi, en profondeur, une eau vadose et une eau juvénile sont susceptibles de se mélanger pour donner une eau dite eau mixte. La composition de ces différentes eaux se modifie progressivement tout au long de leur trajet dans la roche. Puis, l'eau remonte au niveau de fractures vers la surface entraînant son refroidissement et est donc pompée pour approvisionner la station thermale (100, 105).

L'eau récupérée dans la station thermale est donc une eau minérale naturelle dont la composition varie selon les roches qu'elle traverse pendant son parcours. En effet, les eaux minérales naturelles se différencient par leur teneur en sels minéraux. Pour cela, la quantité

de résidu sec de ces eaux est mesurée après évaporation de l'eau à 180°C. Elle est exprimée en milligrammes par litre et est constante dans le temps avec une variation autorisée de quelques milligrammes à quelques dizaines voire une centaine de milligrammes selon la teneur en sels minéraux. Ainsi, cinq catégories d'eau minérale naturelle sont identifiables selon leur minéralisation totale : les eaux très faiblement minéralisées (minéralisation inférieure à 50mg/L), les eaux faiblement minéralisées (minéralisation comprise entre 50 et 500mg/L), les eaux moyennement minéralisées (minéralisation comprise entre 500mg/L et 1 000mg/L), les eaux minéralisées (minéralisation comprise entre 1 000 et 1 500mg/L) et les eaux fortement minéralisées (minéralisation supérieure à 1 500mg/L) (105).

Outre la minéralisation totale, les eaux minérales naturelles sont différenciables également selon leurs paramètres physiques comme la température et le pH ainsi que leurs paramètres chimiques notamment la présence d'ions (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ , K^+ , Cl^- , SO_4^{2-} , HCO_3^- , CO_3^{2-} , HS^- , Fe^{2+} , Mn^{2+} , etc) et de gaz dissous (H_2S , CO_2 , O_2). Ainsi, les eaux minérales naturelles sont principalement classées selon l'anion majoritaire présent puis réparties en sous-classes selon le cation majoritaire. Cinq catégories d'eaux minérales naturelles sont alors différenciables :

- **les eaux sulfurées** composées principalement de sulfures et d'hydrogène sulfuré. Elles sont retrouvées majoritairement dans les Pyrénées et sont utilisées dans les affections des voies respiratoires et dans les pathologies rhumatismales notamment. Le cation dominant est généralement l'ion sodium ou calcium. Les eaux sulfurées sodiques sont faiblement minéralisées avec une température comprise entre 30 et 65°C et un pH variant entre 8 et 10 tandis que les eaux sulfurées calciques présentent une minéralisation et une température très variable mais un pH compris entre 7 et 8.
- **les eaux sulfatées** composées principalement d'anions sulfates. Elles sont retrouvées majoritairement dans les Pyrénées Orientales, les Vosges et les Alpes et sont utilisées dans plusieurs orientations thermales dont celles de neurologie, phlébologie, dermatologie et affections urinaires et maladies métaboliques. Lorsque le cation dominant est l'ion calcium, cette eau sulfatée calcique est particulièrement utilisée dans les affections urinaires et maladies métaboliques et lorsque qu'elle présente en cation l'ion calcium et le magnésium, cette eau sulfatée mixte est recommandée pour des traitements dermatologiques. Certaines eaux sulfatées contiennent quant à elles en cation uniquement le magnésium alors décrites sous le terme d'eaux sulfatées

magnésiennes ou encore le sodium, appelées eaux sulfatées sodiques. Cette dernière est plus rare.

- **les eaux chlorurées** composées principalement d'anions chlorures. Elles sont retrouvées majoritairement dans les Pyrénées Nord, les Alpes, le Jura et la Savoie et sont utilisées par exemple en rhumatologie, neurologie, gynécologie et pour les troubles de développement chez l'enfant. Le cation dominant de ces eaux est l'ion sodium mais l'ion calcium est parfois présent. Ces eaux présentent toujours un pH acide mais une minéralisation variable. Ainsi, les eaux chlorurées sodiques « fortes » et froides présentent une minéralisation importante pouvant atteindre 300g/L tandis que les eaux chlorurées sodiques « faibles » et chaudes ont une minéralisation de quelques grammes par litre.
- **les eaux bicarbonatées** composées principalement d'anions bicarbonates. Elles sont retrouvées majoritairement dans le Massif Central. En présence d'ion sodium, les eaux bicarbonatées sodiques sont utilisées notamment dans le traitement des affections digestives tandis qu'en présence d'ion calcium, les eaux bicarbonatées calciques sont utilisées entre autres en dermatologie. Certaines eaux bicarbonatées présentent quant à elles les deux cations, sodium et calcium, et sont décrites sous le terme d'eaux bicarbonatées mixtes.
- **les eaux oligo métalliques, oligo minérales** sont faiblement minéralisées, sans anion majoritaire mais présentent des éléments traces comme le cuivre, le zinc, l'arsenic ou le sélénium. Elles sont retrouvées majoritairement dans le Bassin Aquitain et leur utilisation dépend de l'oligo métal présent. Par exemple, le cuivre et le zinc sont indiqués dans les problèmes cutanés, l'arsenic pour lutter contre les allergies et le fer pour soigner les anémies (100, 105, 106).

Ainsi, la composition de chaque eau minérale naturelle joue un rôle majeur dans le soulagement des affections. Selon cette composition et la démonstration du SMR, les établissements thermaux sont agréés pour une ou plusieurs orientations thermales dans une limite de quatre orientations dont l'orientation des muqueuses bucco-linguales. La sécurité sociale reconnaît 12 orientations thermales qui sont listées dans le tableau ci-dessous (Tableau 7) (107).

Rhumatologie RH	Voies Respiratoires VR	Phlébologie PHL
Affections digestives et maladies métaboliques AD	Dermatologie DER	Affections psychosomatiques PSY
Neurologie NEU	Affections urinaires et maladies métaboliques AU	Maladies cardio-vasculaires MCA
Gynécologie GYN	Affections des muqueuses bucco-linguales AMB	Troubles du développement de l'enfant TDE

Tableau 7 : Les douze orientations thermales (107).

L'orientation thermique des voies respiratoires représente la 2^{ème} orientation thermique la plus prescrite en première intention (7,18% des prescriptions en première intention) derrière l'orientation rhumatologie (79,13%) (Figure 14) (108).

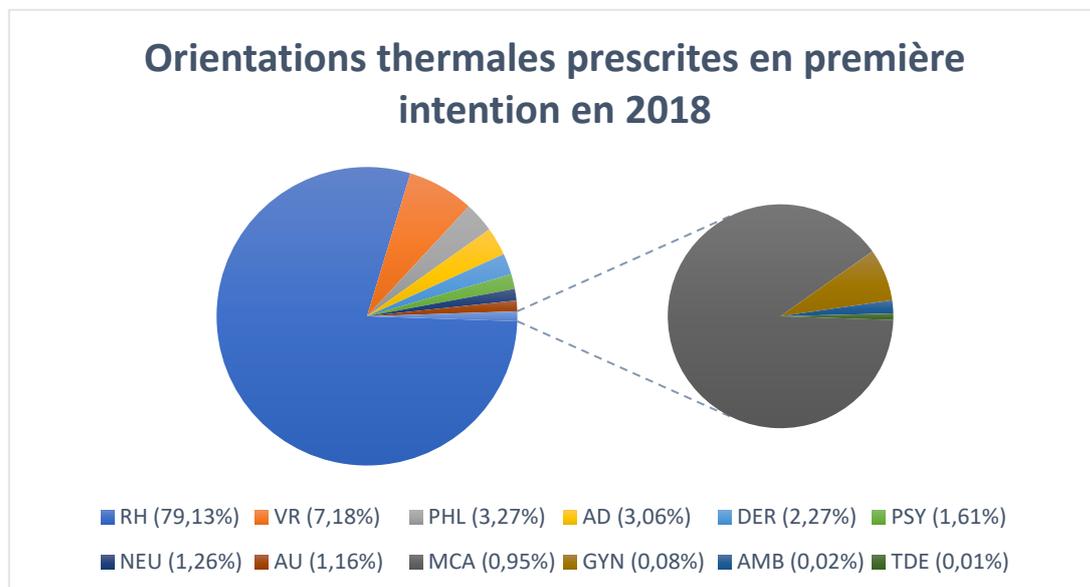


Figure 14 : Répartition des orientations thermales prescrites en première intention en 2018 (108).

B- L'organisation de la cure thermique

1- Pour les adultes et enfants accompagnés

Pour bénéficier de la prise en charge d'une cure thermique par l'assurance maladie, le patient doit compléter avec son médecin généraliste ou spécialiste le formulaire Cerfa n°11139*03 (Annexe 3) provenant de sa caisse d'affiliation (109). En complétant ce

formulaire, le médecin atteste de l'existence de la maladie et précise l'orientation thermale qu'il souhaite pour son patient. Il mentionne également le choix de l'établissement thermal. Pour choisir ce dernier, le médecin recherche l'établissement agréé le plus adapté pour le patient. Il prend en compte de nombreux critères comme la composition des eaux, les traitements proposés, le climat mais également l'avis de son patient (110).

Une fois le formulaire rempli, il doit être envoyé à la caisse d'affiliation du patient avec sa déclaration de ressources afin d'évaluer si le patient peut bénéficier d'une prise en charge supplémentaire pour les frais de transport et d'hébergement (111).

Lors d'une réponse favorable, la caisse d'affiliation adresse un accord de prise en charge à plusieurs volets au patient. Le premier volet est destiné au médecin thermal et le 2^{ème} à l'établissement thermal. Parfois, l'accord contient un 3^{ème} volet pour déclarer les frais de voyage et de séjour qui sont susceptibles d'être remboursés selon les ressources du patient. En cas de réponse défavorable, un retour gracieux peut être réalisé par le patient auprès de sa caisse d'affiliation. Ce retour gracieux doit se faire selon les conditions indiquées sur la notification de rejet (110).

Le patient, une fois la réponse favorable reçue, peut commencer à organiser son séjour thermal. Il prend contact avec l'établissement thermal choisi pour réserver la période souhaitée et avec un médecin thermal de la station. Ce dernier assure le suivi du patient pendant la cure thermale grâce notamment à la réalisation d'au moins trois rendez-vous. Ces rendez-vous ont lieu en dehors des soins thermaux et sont répartis sur le séjour, soit un rendez-vous avant le début de la cure thermale, un deuxième au milieu de celle-ci et un dernier à la fin de cette cure. Au cours du premier rendez-vous, le médecin thermal réalise un bilan de la pathologie grâce à un interrogatoire basé notamment sur les antécédents médicaux et les traitements médicamenteux reçus et en cours. Il s'appuie également sur la lettre du médecin prescripteur de la cure ainsi qu'un examen clinique complet qu'il renouvellera à chaque rendez-vous. Il réalise ensuite la prescription de soins thermaux adaptés à l'état général du patient après s'être assuré de l'absence de contre-indications à la réalisation de cette cure. Le second rendez-vous permet quant à lui de faire un point sur l'état du patient, de vérifier la tolérance aux soins thermaux prescrits et éventuellement modifier les soins prescrits si nécessaire. Enfin, le dernier rendez-vous permet au médecin thermal de réaliser un bilan complet de la cure mentionnant notamment les soins prescrits et leur tolérance ainsi que la mesure des bénéfices apportés par la cure. Ce bilan est alors transmis au patient et au

médecin prescripteur de la cure thermale afin d'assurer le suivi du patient. De plus, le patient s'occupe d'organiser le voyage jusqu'à la station thermale et de réserver le logement qu'il occupera pendant le séjour. Pour simplifier la réservation du logement auprès du patient, de nombreuses stations thermales mettent à disposition du patient des centrales de réservation (110, 112).

2- Pour les enfants non accompagnés

Dans certaines situations familiales, il est difficile d'accompagner l'enfant nécessitant une cure thermale tout au long de son séjour pour diverses raisons telles que financière ou l'obtention de trois semaines de congés consécutives. Le médecin prescripteur, une fois informé de la situation a la possibilité de cocher, sur le formulaire de demande de prise en charge de la cure thermale, la mention spéciale « placement en MECS ». La MECS correspond à une Maison d'Enfants à Caractère Sanitaire ayant pour principe d'accueillir des enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans révolus sans accompagnant selon le principe d'un internat (113). En effet, d'après l'Article L199 du Code de la Santé Publique « *Les maisons d'enfants à caractère sanitaire sont des établissements, qu'ils soient permanents ou temporaires, qui fonctionnent en régime d'internat et sont destinés à recevoir, sur certificat médical, des enfants ou des adolescents de trois à dix-sept ans révolus, en vue de leur assurer soit un traitement spécial ou un régime diététique particulier, soit une cure thermale ou climatique* » (114). En France, seul les Thermes de la Bourboule dans le Puy-de-Dôme dispose de maisons d'enfants spécialisées pour cures thermales (101).

Il est à noter que depuis 2019, une étude clinique multicentrique soutenue par le CNETh (Conseil National des Établissements Thermaux) et la Cnam (Caisse nationale d'assurance maladie), intitulée « Étude d'équivalence entre la cure thermale continue et la cure thermale fractionnée chez les enfants » est menée dans 9 établissements thermaux français. À travers cette étude, les auteurs comparent l'efficacité, quelque ce soit l'indication thérapeutique, d'une cure thermale fractionnée en deux fois (soit 6 et 12 jours, 9 et 9 jours ou 12 et 6 jours) dans un délai de moins de quatre mois, à une cure thermale continue de 18 jours. Les participants sont suivis tout au long de leur cure par leur médecin thermal établissant des bilans thermaux et également au retour à leur domicile grâce à des auto-questionnaires sur internet (à leur retour et à 6 et 12 mois après le début de la cure). Cette étude est intéressante puisqu'en cas d'équivalence entre la cure thermale fractionnée et la cure thermale continue, les curistes ne seraient plus nécessairement dans l'obligation de se libérer pendant trois

semaines consécutives pour réaliser leur cure thermale et auraient la possibilité de la fractionner en deux fois dans un délai de quatre mois. Ainsi, les cures thermales fractionnées permettraient d'améliorer l'accessibilité des enfants à la cure thermale (115, 116).

3- Lors d'une perte d'autonomie ou d'une nécessité d'une surveillance médicale

L'accès à une cure thermale conventionnée pour un patient nécessitant une surveillance médicale ou présentant une perte d'autonomie due notamment à une affection neurologique, une incapacité fonctionnelle ou une invalidité sensorielle est compliqué. Lorsque le médecin prescripteur remplit le formulaire de prise en charge, il doit dans ce contexte cocher la mention spéciale « dans le cadre d'une hospitalisation ». La demande de prise en charge sera alors évaluée par le service médicale de l'assurance maladie (110). Dans ce contexte, le patient est hébergé, au cours de sa cure thermale, dans un hôpital thermal ou dans un établissement de soins de suite et réadaptation. Cependant, peu d'établissements thermaux sont susceptibles de pouvoir répondre à cette demande. En effet, pour l'orientation « voies respiratoires », seul les thermes de Bourbonne-les-Bains ont la possibilité d'accueillir, par l'intermédiaire d'un partenariat avec le Centre Hospitalier de Bourbonne-les-Bains, les patients atteints d'alzheimer (101, 117). Pour l'orientation « rhumatologie », les thermes de Bourbonne-les-Bains, les thermes situées à Dax et les thermes de Vals-les-Bains sont les seuls établissements ayant la possibilité de recevoir un curiste dans le cadre d'une hospitalisation grâce à un hébergement dans un hôpital thermal. Les thermes de Vals-les-Bains est, quant à lui, l'unique établissement susceptible d'accueillir un curiste dans l'orientation « affections digestives et maladies métaboliques » grâce au Centre Hospitalier d'Ardèche Méridionale. Enfin, les thermes de la Roche Posay et les thermes de Saint-Gervais sont les deux établissements présentant l'orientation « dermatologie » susceptibles d'accueillir un curiste dans le cadre d'une hospitalisation grâce à des établissements de soins de suite et réadaptation (101).

C- La prise en charge de la cure thermale et du séjour

1- Prise en charge standard

L'assurance maladie intervient dans la prise en charge des soins du patient réalisant une cure thermale. En effet, pour les frais médicaux, elle intervient à 70% dans le remboursement du forfait de surveillance médicale. Ce forfait correspond à la surveillance

médicale par le médecin thermal au cours de la cure. De plus, l'assurance maladie intervient à 65% dans le remboursement du forfait thermal. Ce dernier correspond aux soins réalisés pendant la cure. Les frais non remboursés par l'assurance maladie sont susceptibles d'être pris en charge par l'organisme complémentaire. Pour cela, le patient doit se renseigner au préalable.

De plus, un remboursement des frais de transport et d'hébergement pour le patient est possible dans certains cas. L'assurance maladie fixe un plafond pour lequel les patients dont les ressources sont inférieures à celui-ci sont éligibles à une prise en charge de ces frais. Pour les frais de transport, l'assurance maladie rembourse 65% des frais d'un billet SNCF aller/retour en 2^{ème} classe par rapport à la station thermale la plus proche du domicile présentant l'orientation prescrite. Elle rembourse également les frais d'hébergement à hauteur de 65% sur la base d'un forfait fixé à 150,01 euros, soit 97,50 euros.

Enfin, lorsque le patient remplit les conditions d'ouverture de droits aux indemnités journalières et que ses ressources sont inférieures au plafond annuel fixé par l'assurance maladie, il peut prétendre à percevoir des indemnités journalières en réalisant la demande auprès de son assurance maladie. Le versement de ces indemnités est réalisé à partir du 4^{ème} jour de la cure thermale en raison du délai de carence de trois jours. Si le patient perçoit des indemnités journalières avant le début de sa cure, le versement de celles-ci se poursuit pendant sa cure thermale indépendamment de ses ressources (118, 119).

2- Dans le cadre d'une affection longue durée

Lorsque les patients présentent une affection longue durée (ALD) et que la cure thermale prescrite est liée à cette affection, l'assurance maladie prend en charge la totalité des frais médicaux et thermaux prévus. Elle assure également, sous condition de ressources et accord préalable, le remboursement des frais de transport, soit 100% des frais d'un billet 2^{ème} classe SNCF aller/retour par rapport à la station thermale la plus proche du domicile présentant l'orientation prescrite, et des frais d'hébergement, soit 150,01 euros (118, 119).

3- Dans le cadre d'une maladie professionnelle

La cure thermale est parfois prescrite dans le cadre d'une maladie professionnelle. Le service médical de l'assurance maladie évalue l'intérêt de la cure dans le cadre de cette maladie. Lorsqu'elle émet un avis favorable, le patient bénéficie d'une prise en charge totale par l'assurance maladie. Elle rembourse les frais médicaux et thermaux ainsi que les frais de

transport (100% des frais d'un billet 2^{ème} classe SNCF aller/retour par rapport à la station thermale la plus proche du domicile présentant l'orientation prescrite) et d'hébergement (150,01 euros) sans conditions de ressources (118, 119).

4- Lors d'un hébergement en maison d'enfants à caractère sanitaire

La prise en charge des frais médicaux et thermaux ne diffèrent pas lorsqu'un enfant ou un adolescent est accueilli dans une maison d'enfants à caractère sanitaire. Cependant, les frais de transport et d'hébergement sont pris en charge sans conditions de ressources. Ainsi, l'assurance maladie assure le remboursement intégral des frais de transport, soit 100% des frais d'un billet 2^{ème} classe SNCF aller/retour par rapport à la station thermale la plus du domicile présentant l'orientation prescrite. De plus, elle rembourse à 65% les frais d'hébergement sur la base d'un forfait fixé à 150,01 euros, soit 97,50 euros (118).

5- Dans le cadre d'une hospitalisation

La réalisation d'une cure thermale conventionnée dans le cadre d'une hospitalisation, après un avis favorable du service médical de l'assurance maladie, ouvre à la même prise en charge des frais médicaux et thermaux que les autres curistes. Cependant, les frais de transport et d'hébergement sont pris en charge sans conditions de ressources. Ainsi, les frais de transport sont remboursés à 65% des frais d'un billet 2^{ème} classe SNCF aller/retour par rapport à la station thermale la plus proche du domicile présentant l'orientation prescrite et pour les frais d'hébergement à 65% sur la base d'un forfait fixé à 150,01 euros, soit 97,50 euros. Enfin, l'assurance maladie prend en charge 80% des frais d'hospitalisation (118, 119).

D- Les contre-indications et les effets indésirables de la cure thermale

1- Les contre-indications de la cure thermale

Les cures thermales sont accessibles à une large population. Cependant, le médecin prescripteur et le médecin thermal s'assurent de l'absence d'insuffisance sévère cardiaque, pulmonaire, hépatique et rénale chez le patient. La présence d'un trouble psychiatrique sévère, d'une hypertension artérielle non stabilisée par un traitement et d'une incontinence urinaire ou fécale sont également des contre-indications. De même qu'un patient avec une déficience immunitaire, un traitement immunosuppresseur ou un cancer en phase évolutive ne peut réaliser une cure thermale. En cas d'antécédent d'un cancer, un certificat attestant d'une rémission complète réalisé par l'oncologue sera réclamé par l'établissement et le

médecin thermal. De plus, certains antécédents médicaux récents tels qu'un accident vasculaire (infarctus du myocarde ou AVC) de moins de six mois ou une thrombose veineuse de moins de trois mois entraînent un report de la cure thermale. Le report est également nécessaire lors de la présence d'une infection broncho-pulmonaire évolutive tel qu'une tuberculose, un abcès pulmonaire ou une bronchectasie en période de surinfection, d'une infection par le VIH au stade SIDA, d'une infection (mycose non traitée) ou lésion cutanée non cicatrisée (plaie, eczéma, escarre). Enfin, avant de débiter sa cure, il est indispensable que le patient ne soit pas en situation de crise concernant la pathologie prescrite dans le cadre la cure thermale. Par exemple, pour une personne réalisant une cure dans l'orientation « rhumatologie », il est nécessaire de s'assurer de l'absence de poussée inflammatoire ou pour une cure dans l'orientation « voies respiratoires », de l'absence de crise d'asthme (111). Ainsi, selon l'orientation thérapeutique choisie, certaines contre-indications sont susceptibles de différer afin de s'adapter à chaque patient et de s'assurer que ce dernier bénéficie d'une cure thermale dans des conditions optimales pour lui.

Il est également à noter que la localisation des établissements thermaux n'est pas à négliger. En effet, l'altitude de ces établissements peut s'avérer être un risque chez certains patients. Ainsi, ils sont contre-indiqués lorsqu'ils sont situés à une altitude supérieure à 800 mètres pour les patients présentant une hypoxie permanente inférieure à 65-60 mmHg et les patients avec une désaturation inférieure à 60 mmHg après un effort. Enfin, pour s'assurer de la bonne conduite de la cure, il est indispensable de vérifier chez le patient l'absence d'une phobie de l'eau et d'une potentielle allergie aux oligo-éléments présents dans l'eau minérale naturelle, notamment le soufre dans l'orientation « voies respiratoires » (120).

2- Les effets indésirables de la cure thermale

La cure thermale est régulièrement associée à une innocuité des soins prodigués au cours de celle-ci. En effet, la survenue d'effets indésirables durant une cure thermale sont peu nombreux et généralement sans gravités selon la littérature. Les curistes mentionnent parfois un état de fatigue au cours de la deuxième semaine de traitement pouvant s'accompagner de symptômes plus ou moins importants tels que des courbatures et une augmentation des douleurs. Cet état est désigné par le terme de « crise thermale ». D'après une étude menée en 1977 aux thermes d'Amélie-les-Bains, elle survient dans 95% des cas lors de la première cure thermale et ne se reproduit plus au cours des cures suivantes. Toujours selon cette étude, la crise thermale concernerait seulement un curiste sur cinq entre le 8^{ème} et 12^{ème} jour de cure

(121). La crise thermique est donc un état de fatigue transitoire résultant probablement de l'impact des soins thermaux sur l'organisme favorisant des mécanismes biologiques complexes tels qu'une activation du système immunitaire et anti-inflammatoire mais également du changement du rythme circaseptidien. En effet, les soins thermaux sont réalisés généralement le matin, six jours sur sept, et durent en moyenne 1h30 modifiant ainsi le rythme de vie des curistes. Afin de limiter la survenue de crise thermique, il est primordial d'avertir le curiste et de lui conseiller de se détendre et se reposer en dehors des soins (122). Enfin, au cours d'une étude prospective systématique menée à Bagnères-de-Bigorre en 1999, 71 événements indésirables ont été répertoriés sur un mois chez 1 794 curistes représentant 0,3% événements indésirables par journée. La majorité de ces événements concernait le système nerveux et survenait au cours des six premiers jours de cures (123). Malgré le peu d'études sur les effets indésirables induits par une cure thermique, il semble que la cure thermique est une option thérapeutique permettant d'assurer une prise en charge des patients limitant la survenue d'effets indésirables.

E- Les soins thermaux réalisables chez le patient asthmatique

Les soins thermaux pour les patients asthmatiques sont réalisés dans les établissements thermaux agréés pour l'orientation « Voies Respiratoires ». Actuellement, la France dispose de 36 établissements présentant cette orientation, soit 34% des établissements thermaux (Figure 15 et Tableau 8) (101, 124).



Figure 15 : Répartition des orientations « Voies Respiratoires » en France (124).

Thermes d'Aix-les-Bains <i>Aix-les-Bains 73100</i>	Thermes de Cambo-les-Bains <i>Cambo-les-Bains 64250</i>	Thermes de Luchon <i>Bagnères-de-Luchon 31110</i>
Thermes d'Allervard-les-Bains <i>Allervard 38580</i>	Thermes de Camoins-les-Bains <i>Marseille 13010</i>	Thermes de Luz-Saint-Sauveur <i>Luz-Saint-Sauveur 65120</i>
Thermes d'Amélie-les-Bains-Palalda <i>Amélie-les-Bains-Palalda 66110</i>	Thermes de Cauterets <i>Cauterets 65110</i>	Thermes de Molitg-les-Bains <i>Molitg-les-Bains 66500</i>
Thermes d'Amnéville-les-Thermes <i>Amnéville 57360</i>	Thermes de La Chaldette <i>Brion 48310</i>	Thermes du Mont-Dore <i>Mont-Dore 63240</i>
Thermes d'Argelès-Gazost <i>Argelès-Gazost 65400</i>	Thermes de Challes-les-Eaux <i>Challes-les-Eaux 73190</i>	Thermes de Montbrun-les-Bains <i>Montbrun-les-Bains 26570</i>
Thermes d'Ax-les-Thermes <i>Ax-les-Thermes 09110</i>	Thermes de Digne-les-Bains <i>Digne-les-Bains 04000</i>	Thermes de Préchacq-les-Bains <i>Préchacq-les-Bains 40465</i>
Thermes de Bagnères-de-Bigorre <i>Bagnères-de-Bigorre 65200</i>	Thermes des Eaux-Bonnes <i>Eaux-Bonnes 64440</i>	Thermes de Saint-Amand-les-Eaux <i>Saint-Amand-les-Eaux 59230</i>
Thermes de Bagnols-les-Bains <i>Bagnols-les-Bains 48190</i>	Thermes des Eaux-Chaudes <i>Laruns 64440</i>	Thermes de Saint-Gervais-les-Bains <i>Saint-Gervais-les-Bains 74170</i>
Thermes de Barèges-Sers-Barzun <i>Bareges 65120</i>	Thermes d'Enghien-les-Bains <i>Enghien-les-Bains 95880</i>	Thermes de Saint-Honoré-les-Bains <i>Saint-Honoré-les-Bains 58360</i>
Thermes de Berthemont-les-Bains <i>Roquebilliere 06450</i>	Thermes des Fumades <i>Allegre-les-Fumades 30500</i>	Thermes de Saint-Lary-Soulan <i>Saint-Lary-Soulan 65170</i>
Thermes de Bourbonne-les-Bains <i>Bourbonne-les-Bains 52400</i>	Thermes de Gréoux-les-Bains <i>Gréoux-les-Bains 04800</i>	Thermes d'Uriage-les-Bains <i>Saint-Martin-d'Uriage 38410</i>
Thermes de La Bourboule <i>La Bourboule 63150</i>	Thermes de Jonzac <i>Jonzac 17500</i>	Thermes de Vernet-les-Bains <i>Vernet-les-Bains 66820</i>

Tableau 8 : Liste des établissements thermaux présentant l'orientation « Voies Respiratoires » (101, 124).

Ces établissements thermaux sont majoritairement situés en moyenne montagne. Cette localisation permet une réduction de la pollution et des allergènes conférant un environnement climatique favorable au bien-être des patients.

De nombreux soins thermaux existent pour les patients asthmatiques. Le choix des soins thermaux prescrits pour le patient est réalisé par le médecin thermal. Ce dernier prescrit en moyenne six soins par jour, pour une durée d'environ 1h30. La plupart de ces soins sont réalisés en autonomie par le patient et ont principalement recours à l'eau minérale naturelle provenant de la source thermale alimentant l'établissement ou aux dérivés de cette eau comme les vapeurs d'eau minérale naturelle (état gazeux de l'eau). Ces soins se classent en trois catégories distinctes. Tout d'abord, la crénothérapie représentant les soins s'appuyant sur l'eau minérale naturelle et ses dérivés. Dans cette catégorie, deux types de crénothérapies sont différenciables. En effet, la crénothérapie de contact se distingue de la crénothérapie externe par le contact de l'eau minérale naturelle ou de ses dérivés sur les muqueuses du patient, tandis que la crénothérapie externe repose sur un contact avec la peau du patient. Enfin, le patient est également susceptible de recevoir des pratiques médicales et

paramédicales complémentaires ne reposant pas sur l'eau minérale naturelle au cours de sa cure.

1- La crénothérapie de contact

La crénothérapie s'appuie sur des techniques de lavage, aussi décrite sous le terme de détersion, puis des techniques d'imprégnation, majoritairement sous forme d'inhalation. Ces techniques ont pour objectifs principaux d'assurer la mise en contact de l'eau minérale naturelle ou ces différents dérivés tels que les vapeurs, avec les voies aériennes du patient pour permettre la pénétration des minéraux et oligo-éléments qu'ils contiennent. Parmi ces soins, certains d'entre eux favorisent davantage le lavage des voies aériennes tandis que d'autres contribuent à l'imprégnation des composants de l'eau minérale naturelle (125).

a) Les soins thermaux de lavage-détersions

Les techniques de lavage dans les soins thermaux ont donc pour objectif principal de nettoyer les voies aériennes. De nombreux soins thermaux sont alors basés sur cette technique comme **le gargarisme** qui réalise un nettoyage mécanique doux de la région oropharyngée (région amygdalienne, de la base de la langue et de la paroi postérieure du pharynx) avec de l'eau thermale tiède (Figure 16) (126). **La douche nasale** ou **irrigation nasale** est un soin thermal qui permet quant à lui de faire circuler un volume d'eau thermale variant de 0,5 à 2 Litres, sous faible pression entre les deux narines pour atteindre les fosses nasales antérieures et les sinus maxillaires procédant à leur lavage (Figure 17). Dans ce soin, le patient a la tête penchée sur un côté et l'eau thermale rentre par la narine supérieure à l'aide d'une canule à forme d'olive, pour sortir par la narine inférieure (126).



Figure 17 : Gargarisme



Figure 16 : Douche nasale - Irrigation nasale

Le bain nasal se rapproche du soin précédent mais est réalisé à l'aide d'une pipette de Depierris, d'un volume moyen de 150 mL, et assure un nettoyage mécanique doux du cavum postérieur des fosses nasales. Lors de ce soin, le patient a recours à un ou deux volumes de cette pipette (126). **Les pulvérisations nasale et oropharyngée** sont des soins thermaux supplémentaires dont le patient peut bénéficier. Le principe de ces soins repose sur la projection d'eau thermale dans les fosses nasales ou dans l'oropharynx (127). La réalisation des soins thermaux évoqués précédemment est réalisée en autonomie par le patient. Cependant, ce n'est pas le cas de tous les soins thermaux. En effet, certains soins sont réalisés par le médecin thermal du patient comme **le lavage et drainage des sinus par la méthode de déplacement de Proetz**. Ce soin consiste à apporter de l'eau thermale dans une narine du patient, en position allongée sur le dos, et aspirer doucement cette eau par la narine opposée permettant l'élimination des sécrétions présents dans les sinus (128, 129). **La douche pharyngienne** ou **douche pharyngée** est un autre soin réalisé par le médecin thermal. Il repose sur la projection d'eau thermale sous pression dans la gorge avec un pistolet Castay favorisant le nettoyage des cryptes amygdaliennes et la régénération de la muqueuse pharyngée (130). L'ensemble des soins thermaux cités ci-dessus assure principalement le lavage des voies aériennes mais au cours de la réalisation de ces soins, une imprégnation des voies aériennes est ensuite réalisée.

b) Les soins thermaux d'imprégnation

Le patient asthmatique bénéficie également lors de sa cure thermale de soins assurant principalement l'imprégnation des voies aériennes comme **l'aérosol simple** et **sonique**. L'objectif de ces soins consiste en fragmentant l'eau thermale en fines particules de 2 à 5 microns à une meilleure pénétration, diffusion et fixation des agents actifs de cette eau sur la muqueuse respiratoire. L'aérosol sonique fait intervenir un vibreur sonique à basse fréquence transmettant une certaine énergie aux particules (131). **L'humage-nébulisation** est un soin au cours duquel le patient inhale un brouillard tiède de fines gouttelettes d'eau thermale par l'intermédiaire d'un masque (Figure 18). **L'humage individuel** se rapproche du soin précédent, à la différence que le patient inhale des gaz thermaux à la sortie du masque (Figure 19) (131). **La douche nasale gazeuse** permet quant à elle, l'administration des gaz thermaux sous faible pression à l'aide d'une canule à embout nasal (Figure 20) (127).



Figure 18 : Humage-Nébulisation



Figure 19 : Humage



Figure 20 : Douche nasale gazeuse

Enfin, l'**insufflation tubaire** est un soin réalisé par le médecin thermal à l'aide d'une sonde d'Itard qui envoie des gaz thermaux sous pression calibrée au contact de l'orifice pharyngé de la trompe d'Eustache (129).

L'ensemble des soins thermaux décrits ci-dessus fluidifie les sécrétions nasales et bronchiques du patient et imprègne ses voies aériennes avec les minéraux et les oligo-éléments contenus dans l'eau minérale naturelle. Cette imprégnation par les eaux minérales naturelles permet la régénération et la restauration de la qualité des tissus respiratoires. Elle contribue également à améliorer l'efficacité des traitements administrés par inhalation et à la protection de l'organisme contre les agressions en renforçant le système immunitaire. Ces soins sont réalisés pour la plupart individuellement et de manière autonome par le patient. Certains établissements présentent un espace assurant l'inhalation de vapeurs thermales dans lequel les patients bénéficient d'une **inhalation collective** comme le vaporarium des Thermes de Luchon (127, 132, 133).

2- La crénothérapie externe

Les établissements thermaux présentent un large choix de soins thermaux susceptibles d'être prescrits au patient asthmatique par le médecin thermal comme ceux évoqués précédemment. Cependant, il existe d'autres soins thermaux dont peut bénéficier un patient asthmatique dans un établissement thermal. En effet, l'eau minérale naturelle est également utilisée en externe notamment lors de **la douche thoracique** et lors de **l'aérobain**. La douche thoracique facilite l'expectoration des sécrétions bronchiques chez le patient et l'aérobain agit sur la micro-circulation avec également une action massante, relaxante et sédative (127, 130).

3- Les pratiques médicales et paramédicales complémentaires

Les établissements thermaux disposent également de pièces permettant l'intervention de **kinésithérapeutes**. Ainsi, le médecin thermal peut prescrire des séances de kinésithérapie à ses patients asthmatiques lorsqu'il estime que c'est nécessaire. Ces séances consistent à réaliser, chez le patient, une rééducation respiratoire et un drainage postural sous la supervision d'un kinésithérapeute. La rééducation respiratoire se fait par l'intermédiaire d'exercices pour améliorer les mouvements respiratoires thoraco-abdominaux. Le drainage postural favorise quant à lui le désencombrement bronchique du patient (131).

Pour compléter la prise en charge des patients, certains établissements thermaux proposent des **programmes d'éducation thérapeutique** dans le but d'améliorer la qualité de vie du patient et de son entourage. La mise en place de ces programmes est facilitée par la durée de la cure thermale (18 jours) et l'environnement du patient puisque ce dernier se trouve dans un contexte différent de son quotidien où il dispose de temps pour prendre soin de lui. Ces caractéristiques sont ainsi favorables à la réalisation de ces programmes. De plus, ces établissements disposent de professionnels de santé tels que des infirmiers, des kinésithérapeutes et des médecins susceptibles de pouvoir mener ces programmes. En effet, comme vu précédemment, afin de dispenser un programme d'éducation thérapeutique, chaque professionnel de santé doit suivre au préalable une formation d'une durée minimale de quarante heures comprenant des enseignements théoriques et pratiques. Ces programmes se structurent de la même manière que les programmes d'éducation thérapeutique réalisés en dehors des cures thermales. De ce fait, pour débiter, le patient bénéficie d'une première séance individuelle pour l'élaboration ou l'actualisation du diagnostic éducatif. Ils réalisent ensuite des séances d'éducation thérapeutique individuelles et/ou collectives se terminant par une séance individuelle d'évaluation (134).

La cure thermale chez le patient asthmatique représente donc un ensemble de soins thermaux et non thermaux assurant une prise en charge globale du patient afin de réduire la fréquence, la durée et l'intensité des symptômes. Il est conseillé au patient de réaliser la cure thermale pendant trois années consécutives pour bénéficier d'une rémanence optimale des effets de la cure (135).

G- Mécanismes d'action des eaux minérales naturelles

Le Conseil National des Etablissements Thermaux (CNETh) regroupe les établissements thermaux français. Ce conseil vise à rechercher une perpétuelle amélioration et une meilleure reconnaissance de la médecine thermale. Il a notamment pour mission de soutenir les programmes de démonstration scientifique du service médical rendu (SMR) des cures thermales. En effet, il est nécessaire de mener des recherches scientifiques pour démontrer les bénéfices cliniques du thermalisme. La recherche scientifique concernant la médecine thermale est soutenue financièrement par l'agence française pour la recherche thermale (AFRETh) (136).

Actuellement, les recherches scientifiques concernant l'action de la médecine thermale sur l'asthme sont peu nombreuses. Pourtant, plusieurs essais thérapeutiques contrôlés ont été initiés pour démontrer l'efficacité de la cure thermale dans cette pathologie mais malheureusement ces essais ne sont pas arrivés à leur terme. Les raisons de ce problème sont multiples : tout d'abord l'aspect financier entre en jeu. De plus, le recrutement de patients est souvent difficile et ces essais n'arrivent donc pas à inclure suffisamment de patients pour permettre une interprétation statistique significative. Enfin, des difficultés méthodologiques et des problèmes éthiques sont parfois rencontrés. Cependant, la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (Cnam) a soutenu une étude sur la crénothérapie des voies respiratoires, publiée en 1987 évaluant l'état de santé de 2 190 participants (137). Au cours de cette étude, les participants ont été suivis pendant trois ans grâce à des bilans médicaux annuels réalisés par un médecin-conseil afin de classer l'évolution de leur état de santé sur l'année précédente en trois catégories (amélioration, stabilité et aggravation). Ainsi, il a été constaté une amélioration de l'état de santé chez 71% des participants ayant reçu une cure thermale dès la première année tandis que seulement 26% des participants n'ayant pas bénéficié d'une cure thermale ont connu une amélioration de leur état de santé. Après la deuxième année, l'état de santé s'est amélioré pour 73% des participants ayant suivi deux cures contre 32% des participants n'ayant bénéficié d'aucune cure. Enfin, à la fin de la troisième année, les auteurs ont observé une amélioration de l'état de santé chez 76% des participants ayant reçu trois cures contre 38% des participants n'ayant bénéficié d'aucune cure (137). Cette étude confirme le net bénéfice obtenu chez les patients recevant une crénothérapie des voies respiratoires ainsi que l'intérêt du renouvellement de la cure pour préserver et renforcer ce bénéfice.

Plus récemment, une enquête épidémiologique réalisée sur 182 enfants asthmatiques bénéficiant d'une cure thermale aux thermes de La Bourboule durant l'été 2004 a eu lieu (138). Le médecin prescripteur remplissait un questionnaire concernant le patient avant son admission. Ainsi, il a été observé que 31% des prescripteurs ont été très satisfaits des résultats observés chez leur patient au cours de l'année ayant suivi la première cure thermale. 61% des prescripteurs étaient satisfaits tandis que seulement 8% des prescripteurs ont déclaré un résultat médiocre à la suite de cette première cure. De plus, une diminution de la consommation des médicaments au cours de l'année précédant la cure thermale de 2004 a été observée pour les participants ayant suivi une cure thermale en 2003 par rapport aux participants réalisant leur première cure thermale en 2004. Par exemple, au cours de l'année précédant la cure thermale de 2004, une consommation forte et très forte de corticoïdes a été observée chez 24% des participants recevant leur première cure thermale contre 10% des participants ayant suivi une cure thermale en 2003. Une consommation forte et très forte de bêta-2 mimétiques a également été constatée chez 18% des participants recevant leur première cure thermale contre 8% des participants ayant suivi une cure thermale en 2003 (138).

Afin de comprendre les bénéfices obtenus par une cure thermale sur les pathologies des voies respiratoires, il est intéressant de s'intéresser à la composition des eaux minérales naturelles utilisées dans cette orientation. Ainsi, les établissements bénéficiant de l'orientation « voies respiratoires » présentent principalement une eau sulfurée, bicarbonatée ou chlorurée sodique (139). Plusieurs études démontrent la diminution des symptômes de pathologies de voies respiratoires après traitement avec ces eaux minérales naturelles sulfurées.

- 1- Amélioration de la qualité de vie lors de pathologies des voies respiratoires: diminution des symptômes et amélioration de la fonction respiratoire

L'étude de Passariello *et al.* a évalué l'effet d'une crénothérapie basée sur l'inhalation d'eau thermale sulfatée-chlorurée-sodique par aérosol nasal, de 15 minutes par jour pendant 15 jours (141). Ainsi, les auteurs ont noté, une réduction significative ($p < 0,05$) de l'écoulement nasal (13% des participants à la fin du traitement contre 33% avant le traitement) et des sujets ayant des symptômes d'obstruction nasale (40% des participants à la fin du traitement contre 100% avant le traitement). La qualité de vie des participants est également améliorée de

manière significative ($p < 0,01$). Ce travail suggère donc un bienfait de l'eau thermale sur l'amélioration des symptômes chez les patients (141).

D'autre part, Contoli et ses collaborateurs ont réalisé une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée comparant l'effet de l'inhalation d'eau thermale sulfurée, provenant de la source « Acqua Breta » à Ravenne (Italie), à celui de l'inhalation de solution saline isotonique pendant douze jours chez 40 patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (142). Ainsi, les auteurs ont constaté une amélioration significative de l'impact symptomatique de la maladie chez les patients recevant les inhalations d'eau thermale. En effet, le score CAT permettant l'évaluation de la BPCO (Annexe 4) présente une diminution significative ($p < 0,05$) un mois après le traitement en comparaison au début du traitement tandis que les inhalations de solution saline isotonique n'entraînent pas d'amélioration de ce score (Figure 21) (142). Cette étude confirme les bienfaits de l'eau thermale sulfurée sur l'amélioration des symptômes évoquée dans l'étude de Passariello avec une persistance pendant un mois après le traitement (141).

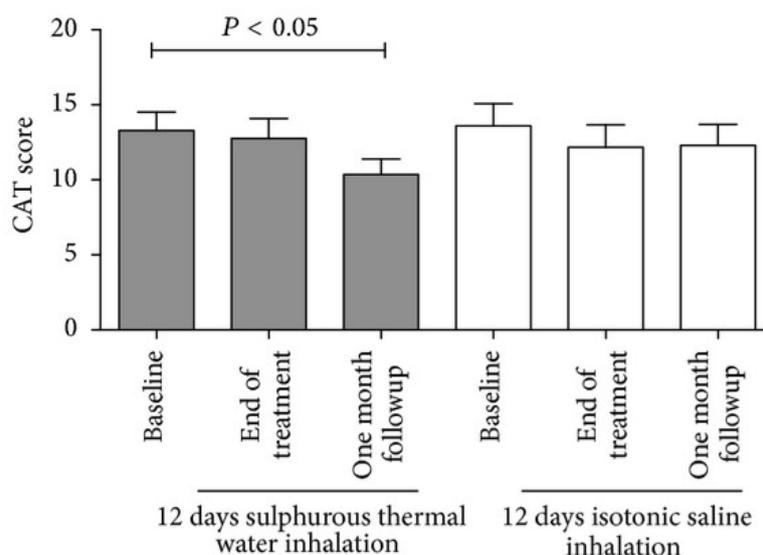


Figure 21 : Impact de l'eau minérale naturelle sulfurée sur le score CAT.

La mesure du score CAT a été réalisée chez 40 patients répartis en deux groupes. Un groupe a été traité par des inhalations d'eau thermale sulfurée provenant de la source « Acqua Breta » à Ravenne (Italie) pendant 12 jours et un groupe par des inhalations de solution saline isotonique. Cette mesure a été réalisée avant le traitement (baseline), à la fin du traitement, à J+12 (end of treatment) et 1 mois après la fin du traitement (one month followup) (142).

L'étude de Salami *et al.* publiée en 2008 a également comparé les effets de l'inhalation quotidienne d'eau thermale sulfurée à ceux de l'inhalation quotidienne d'un soluté physiologique pendant 12 jours (143). Ainsi, 100 enfants atteints d'infections récurrentes des

voies respiratoires supérieures ont été recrutés et leurs symptômes ont été évalués à l'aide d'une échelle visuelle analogique avant et après le traitement, ainsi que trois mois après la fin du traitement. L'évaluation subjective des symptômes présente, à la fin du traitement et trois mois après ce dernier, une amélioration significative ($p < 0,05$) des scores chez les enfants qui ont reçu les inhalations d'eaux thermales sulfurées par rapport à ceux ayant reçu les inhalations de solutés physiologiques (143). L'étude de Salami et ses collaborateurs corrèle donc avec celles de Passariello et Contoli puisqu'elle décrit également des bienfaits de l'eau thermale sulfurée sur les symptômes, persistant pendant au moins trois mois (141, 142).

Enfin, l'étude italienne de Neri *et al.* a été menée sur 183 patients atteints de rhinite, pharyngite ou sinusite (144). Ces patients ont reçu un traitement par inhalation nasale d'eau thermale sulfurée provenant de « Cappellatta », source d'eau thermale située à Acquasanta (Gênes, en Italie), pendant douze jours sur deux semaines. L'âge moyen des patients est de 60,6 ans avec une majorité de femmes, soit 61%. Un médecin qualifié a été désigné pour établir, avant et après le traitement, un score d'évaluation clinique et un score des symptômes de chaque patient en s'appuyant sur un questionnaire comprenant dix items dont la toux, l'obstruction et l'écoulement nasal. Les patients présentent une amélioration significative de leurs scores à la fin du traitement par rapport à leurs scores avant le début du traitement (score total des symptômes $p < 0,00001$ et score d'examen clinique $p < 0,0001$). Puis, 74 patients ont été contactés par téléphone afin de déterminer le score total des symptômes un an après la fin de l'étude (T2). Ainsi, une amélioration persistante du score total des symptômes a été observée par les auteurs ($p < 0,00001$) (Figure 22) (144).

Les bienfaits de l'eau thermale sulfurée sur les symptômes respiratoires évoqués précédemment dans les études de Passariello, Contoli et Salami sont donc renforcés par cette étude (141, 142, 143). De plus, cette dernière étude révèle une persistance des bienfaits un an après le traitement.

	T0 Moyenne ± ET (étendue) N = 183	T1 Moyenne ± SD (gamme) N = 165	T2 Moyenne ± ET (intervalle) N = 74	P - valeur ^a (T0 vs T1)	P - valeur ^a (T0 vs T2)
Score total des symptômes (TSS)	5,7 ± 3,3 (0-18)	2,7 ± 2,3 (0-12)	2,3 ± 2,6 (0-12)	< 0,00001	< 0,00001
Score d'examen clinique (CES)	1,4 ± 1,2 (0-5)	0,6 ± 0,7 (0-4)	n / A	< 0,0001	n / A

Figure 22 : Impact de l'eau thermale sulfurée sur le score total des symptômes et d'examen clinique.

L'évaluation du score total des symptômes et score d'examen clinique a été réalisée chez 183 patients atteints de rhinite, pharyngite ou sinusite traités par inhalation nasale d'eau thermale sulfurée provenant de « Cappellatta », source d'eau thermale située à Acquasanta (Gênes, en Italie), pendant douze jours sur deux semaines. La mesure de ces scores a été réalisée avant traitement sur 183 patients (T0), après traitement, à J+12 sur 165 patients (T1) et un an après traitement sur 74 patients (T2) (n/A : non Analysé) (144).

En ce qui concerne la fonction ventilatoire, une étude italienne incluant 80 patients, menée par Alberto et ses collaborateurs, a étudié les effets de l'irrigation nasale à l'eau thermale sulfurée-arsenicale-ferrugineuse sur 37 patients atteints de troubles naso-sinusiens chroniques, pendant douze jours (145). Les résultats de l'étude montrent que cette irrigation permet, au bout de douze jours, une amélioration significative du débit nasal, exprimé en litres par minute, par rapport à un groupe témoin bénéficiant d'irrigation nasale avec une solution isotonique de chlorure de sodium. L'irrigation thermale conduit également à une diminution significative de la résistance nasale, déterminée à partir de mesures de pression à l'entrée et à la sortie des cavités nasales, et une réduction significative du temps moyen de transport mucociliaire (145). D'après ce travail, les patients bénéficiant de l'eau thermale présentent donc une amélioration de la fonction respiratoire supérieure aux patients bénéficiant d'une solution isotonique de chlorure de sodium.

De plus, dans l'étude de Varricchio *et al.* publiée en 2013, 107 enfants ont été suivis afin de connaître le potentiel d'une eau thermale sulfurée, provenant des thermes d'Agnano à Naples (Italie), sur les infections récurrentes des voies respiratoires (146). Deux groupes ont été comparés : un groupe recevant une irrigation nasale à partir d'eau thermale sulfurée (groupe B) et un groupe avec une irrigation nasale à partir d'une solution saline isotonique (groupe A) pendant 12 jours. Tout d'abord, cette étude montre une réduction de l'obstruction nasale dans les deux groupes à la fin du traitement (T1) par rapport au début du traitement

(T0). Cependant, la diminution de l'obstruction nasale est significativement plus importante dans le groupe ayant reçu une irrigation nasale à partir d'eau thermale sulfurée (groupe B) et cette diminution persiste six mois après la fin du traitement (T2) contrairement au groupe A. En effet, dans ce groupe A, la diminution de l'obstruction nasale ne perdure pas six mois après le traitement et remonte même à un niveau supérieur à celui avant le traitement (Figure 23) (146). Ces résultats corrélerent avec les résultats de l'étude précédente d'Alberto *et al.* évoquant une diminution de l'obstruction nasale (145). De plus, l'étude de Varricchio évoque la persistance des effets de l'eau thermale sulfurée trois mois après le traitement.

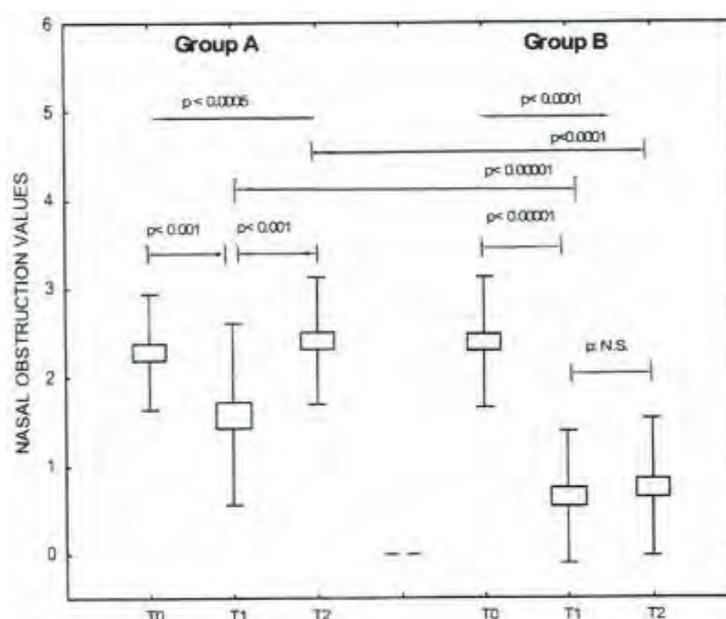


Figure 23 : Impact d'une irrigation nasale à l'eau minérale naturelle sulfurée sur l'obstruction nasale.

Evaluation du niveau d'obstruction nasale chez 107 enfants traités par une irrigation nasale à partir d'eau sulfurée (groupe B) ou par une irrigation nasale à partir d'une solution saline isotonique (groupe A) avant le traitement (T0), à la fin du traitement, à J+12 (T1) et six mois après la fin du traitement (T2) (146).

Par ailleurs, d'août à octobre 2002, deux groupes de patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ont été étudiés pendant douze jours au centre thermal « Pompeo » à Ferentino, en Italie par Lopalco et ses collaborateurs (147). La BPCO est une maladie occasionnant un trouble ventilatoire obstructif comme dans l'asthme mais dont les manifestations sont permanentes. Dans l'étude, un des groupes est traité quotidiennement par une ventilation pulmonaire mécanique associée à des aérosols d'eau thermale sulfurée tandis que l'autre groupe reçoit le même traitement mais avec de l'eau thermale sulfurée médicamenteuse au flunisolide, un anti-inflammatoire stéroïdien. Une spirométrie, mesurant notamment le VEMS, a été réalisée avant et après le traitement des

deux groupes pour évaluer la fonction respiratoire. Les résultats de cette étude rapportent une amélioration significative de la fonction respiratoire dans les deux groupes, associée également à une amélioration des symptômes tels que la toux et la dyspnée. Ainsi, à travers cette étude, il est mis en évidence un rôle similaire entre un traitement thermal non médicamenteux : l'eau thermale sulfurée, et un traitement médicamenteux : l'eau thermale sulfurée associée au flunisolide, dans l'amélioration de la fonction respiratoire, évaluée par le VEMS, chez des patients atteints d'une BPCO (147). De plus, la BPCO étant une maladie chronique inflammatoire des bronches comme dans l'asthme, cette étude suggère que les propriétés des eaux thermales sulfurées pourraient influencer sur la fonction respiratoire en améliorant le débit nasal ainsi que le volume expiratoire maximal par seconde.

2- Diminution des infections récurrentes des voies respiratoires et des médiateurs de l'inflammation, amélioration de l'activité immunomodulatrice

D'après la littérature, la présence de composés soufrés dans les eaux thermales confèrent à ces eaux des vertus anti-inflammatoires et sédatives. Ainsi, les eaux thermales sulfurées renforceraient l'état immunitaire et permettraient le décongestionnement notamment par une action mucolytique et la cicatrisation des muqueuses respiratoires (140). Dans la suite de ce travail, je vais donc évoquer les propriétés des eaux thermales sulfurées par l'intermédiaire d'études réalisées sur les bienfaits de ces eaux.

L'étude d'Alberto *et al.* en 2006 évoquée précédemment décrivait également une réduction significative du nombre de bactéries nasales lors de l'irrigation nasale à l'eau thermale par rapport à l'irrigation nasale avec une solution isotonique de chlorure de sodium (145). Dès lors, il serait intéressant d'examiner l'influence de l'eau thermale sulfurée sur les complications infectieuses.

De plus, dans l'étude de Varricchio *et al.* évoquée précédemment, le potentiel de l'eau thermale sulfurée des thermes d'Agnano sur les infections récurrentes des voies respiratoires a également été évalué (146). Pour rappel, au cours de cette étude 107 enfants ont été répartis en deux groupes : un groupe recevant une irrigation nasale à partir d'eau thermale sulfurée (groupe B) et un groupe avec une irrigation nasale à partir d'une solution saline isotonique (groupe A) pendant 12 jours. Le recueil d'informations auprès des patients six mois après la fin du traitement a permis de relever le nombre d'infections des voies respiratoires sur cette période (after treatm.) et de le comparer à celui de l'année précédente sur la même

période de l'année (before treatm.). Les résultats ont révélé une réduction significative des infections récurrentes des voies respiratoires dans les deux groupes pendant les six mois après le traitement par rapport à la même période de l'année précédente. Cependant, cette réduction est significativement plus importante dans le groupe ayant bénéficié de l'irrigation nasale à partir de l'eau thermale sulfurée (groupe B) par rapport à celui ayant reçu l'irrigation à partir d'une solution saline isotonique (groupe A) (Figure 24) (146).

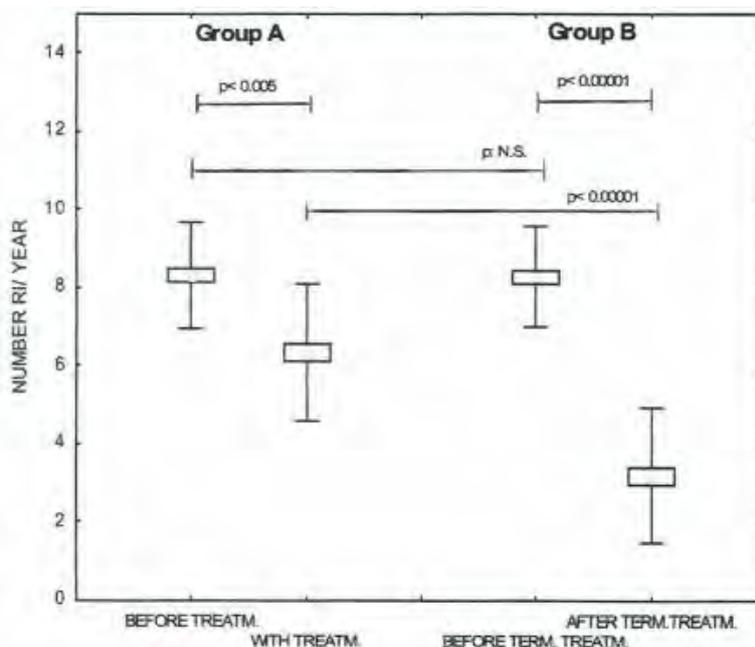


Figure 24 : Effet de l'eau minérale naturelle sulfurée sur le nombre d'infections respiratoires.

Evaluation du nombre d'infections respiratoires par an chez 107 enfants répartis en deux groupes, six mois après traitement (after treatm.) et sur six mois de la même période durant l'année précédente (before treatm.). Un groupe a été traité par une irrigation nasale à partir d'eau thermale sulfurée (groupe B) et l'autre groupe par une irrigation nasale à partir d'une solution saline isotonique (groupe A) (146).

De plus, au cours de cette étude, des prélèvements ont été réalisés sur les patients en grattant la partie médiane du cornet inférieur (os situé à la partie inférieure des fosses nasales) afin de surveiller la cytologie nasale. Les auteurs de cette étude ont observé une diminution significative du niveau de bactéries après le traitement (T1) par rapport au début du traitement (T0) uniquement dans le groupe ayant reçu une irrigation nasale à partir d'eau thermale sulfurée (groupe B) et cette diminution persiste six mois après la fin du traitement (T2) (Figure 25) (146). L'évolution du niveau de bactéries observée dans cette étude après le traitement par l'eau thermale sulfurée corrèle donc avec celle décrite dans l'étude d'Alberto *et al.* (145).

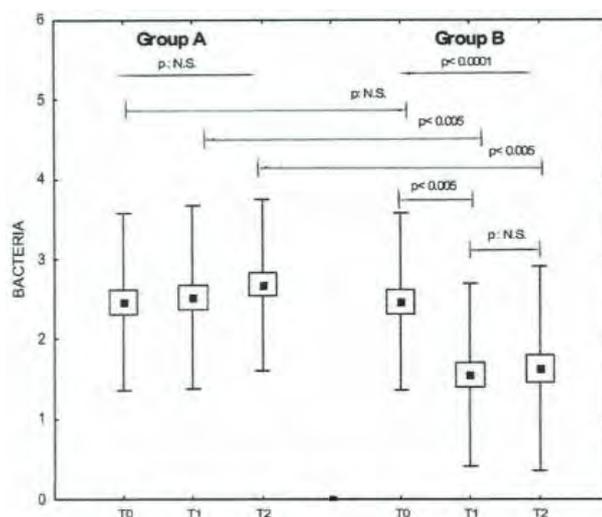


Figure 25 : Effet de l'eau minérale naturelle sulfurée sur la quantité de bactéries présente dans les fosses nasales.

Evaluation du taux de bactéries prélevées sur la partie médiane du cornet inférieur chez 107 enfants, répartis en deux groupes, avant le traitement (T0), après le traitement, à J+12 (T1) et six mois après traitement (T2). Le groupe B a été traité par irrigation nasale à partir d'eau thermale sulfurée tandis que le groupe A, à partir d'une solution saline isotonique (146).

Enfin, grâce à ces prélèvements, les auteurs ont également surveillé le niveau de neutrophiles présent dans les fosses nasales dans les deux groupes aux différents moments de l'étude. Ainsi, ils ont observé une diminution significative du niveau de neutrophiles uniquement dans le groupe B ayant bénéficié de l'irrigation à partir de l'eau minérale naturelle sulfurée à la fin du traitement (T1) par rapport au début du traitement (T0). De plus, cette diminution du niveau de neutrophiles persiste six mois après la fin du traitement (T2) (Figure 26) (146).

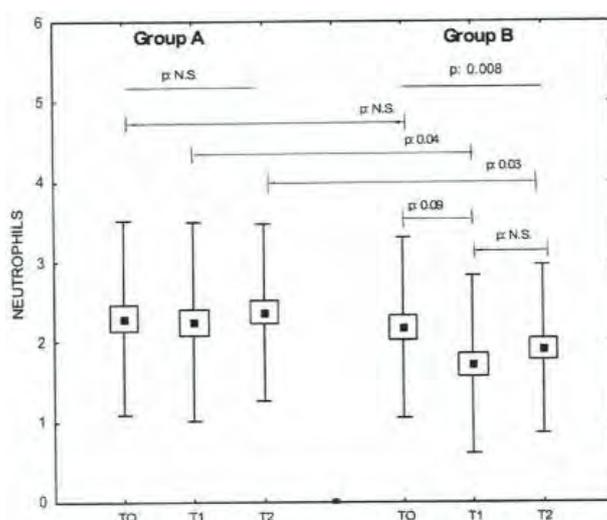


Figure 26 : Effet de l'eau minérale naturelle sulfurée sur le taux de neutrophiles présent dans les fosses nasales.

Evaluation du niveau de neutrophiles prélevés sur la partie médiane du cornet inférieur chez 107 enfants, répartis en deux groupes, avant le traitement (T0), après le traitement, à J+12 (T1) et six mois après traitement (T2). Le groupe B a été traité par irrigation nasale à partir d'eau thermale sulfurée tandis que le groupe A, à partir d'une solution saline isotonique (146).

Ces observations sont en parfaite adéquation avec le bénéfice de l'eau thermale sulfurée sur l'obstruction nasale et son rôle antibactérien. En effet, elles révèlent que le recours à l'irrigation nasale avec de l'eau minérale naturelle sulfurée favorise une réduction des infections récurrentes des voies respiratoires accompagnée par une diminution des polynucléaires neutrophiles dans les fosses nasales.

De plus, le recours à l'eau thermale sulfurée pour réduire les infections récurrentes est appuyé par l'étude Salami *et al.* évoquée précédemment (143). Pour rappel, cette étude a été réalisée sur 100 enfants atteints d'infections récurrentes des voies respiratoires supérieures. Au cours de celle-ci, les effets de l'inhalation quotidienne d'eau thermale sulfurée ont été comparés aux effets de l'inhalation quotidienne d'un soluté physiologique pendant 12 jours avec une surveillance avant et après le traitement, ainsi que trois mois après la fin du traitement. A l'issue de cette étude, les inhalations d'eau thermale sulfurée ont permis une diminution significative de la fréquence, de la durée, de la gravité et de l'impact social des infections récurrentes des voies respiratoires supérieures par rapport au groupe ayant reçu des inhalations de solutés physiologiques ($p < 0,05$). De plus, des analyses du taux plasmatique des immunoglobulines, notamment des IgE ont été effectuées. Ces dernières ont permis aux auteurs de ce travail de constater une diminution significative de la concentration sérique d'IgE ($p < 0,05$) lors d'inhalation de l'eau thermale sulfurée par rapport aux enfants ayant reçu les inhalations de solutés physiologiques (143).

Par ailleurs, l'étude de Passariello *et al.*, reposant sur une crénothérapie basée sur l'inhalation d'eau thermale sulfatée-chlorurée-sodique par aérosol nasal, de 15 minutes par jour pendant 15 jours montre également une influence bénéfique de cette eau thermale sur des médiateurs de l'inflammation, des cytokines pro-inflammatoires et des peptides immunorégulateurs des sécrétions nasales (141). En effet, au cours de cette étude, les auteurs ont analysé la présence de marqueurs de l'inflammation au niveau de la muqueuse nasale. Les concentrations des médiateurs tels que TNF- α , les bêta défensines humaines 2 et la calprotectine ont été mesurés avant et après la crénothérapie. Les résultats montrent une diminution significative des médiateurs de l'inflammation comme le TNF- α (de $0,14 \pm 0,02$ à $0,08 \pm 0,01$; $p < 0,001$) (141). Ainsi, les travaux de Passariello *et al.* soutiennent un pouvoir anti-inflammatoire de l'eau thermale sulfurée (141).

Les différentes études présentées précédemment suggèrent de nombreux bienfaits accordés à l'eau thermale sulfurée tels qu'une diminution des infections récurrentes

respiratoires associée à une diminution des bactéries dans les fosses nasales, ainsi qu'une diminution des IgE (Immunoglobuline E jouant un rôle dans la physiopathologie de l'asthme) et de médiateurs de l'inflammation tels que le TNF- α .

Par ailleurs, d'autres études réalisées sur l'eau thermale sulfurée évoquent également une activité anti-oxydante et antigénotoxique de celle-ci que je vais à présent m'attacher à développer.

3- Amélioration de l'activité anti-oxydante, protection contre les dommages de l'ADN et modulation de l'expression de CXCR4

L'étude menée par Altaany et ses collaborateurs en 2018, en Jordanie, a comparé le stress oxydatif total et la capacité anti-oxydante totale d'une population vivant à proximité de sources sulfureuses d'Al-Hammah (250 volontaires) à une population vivant dans une région avec des caractéristiques géographiques similaires mais sans exposition aux sources sulfureuses (250 volontaires) (148). Dans la première population, 83,9% des habitants vivent dans la région depuis plus de 10 ans (Figure 27-B) et seulement 5,85% vivent au-delà de 10km d'une source (Figure 27-C). 62% des habitants de cette région se rendent au moins une fois par mois dans une source et le reste des habitants s'y rendent au moins une fois par semaine (Figure 27-A). La présence des marqueurs de stress oxydatif contenus dans le sérum des habitants des deux régions a été mesurée. Elle révèle une diminution significative du stress oxydatif dans la population vivant à proximité de sources sulfureuses par rapport à la population contrôle (Figure 28) (148).

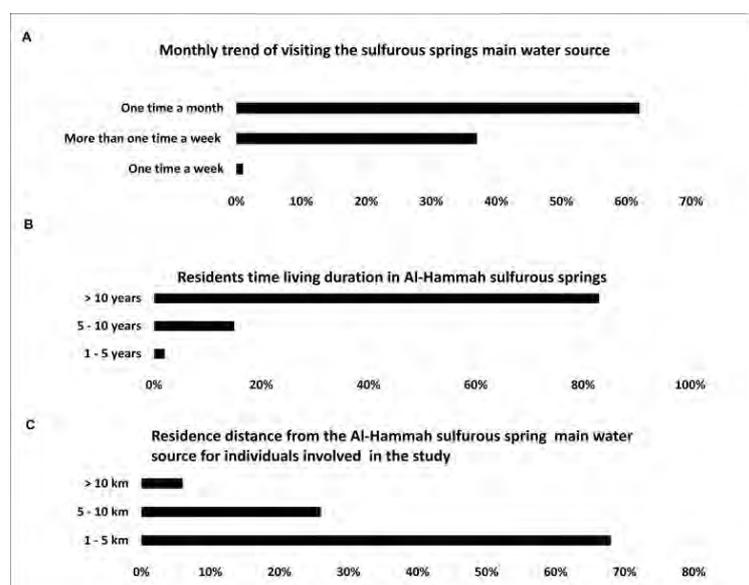


Figure 27 : Caractéristiques de la population vivant à proximité de sources sulfureuses d'Al-Hammah ; A : Nombre de visites à la source d'eau thermale sulfurée ; B : Nombre d'années de vie des volontaires à proximité de la source thermale sulfurée ; C : Distance de la résidence à la source thermale sulfurée (148).

Échantillon	Contrôler	Habitants des sources sulfureuses	Valeur P
Stress oxydatif total (TOS) mmol équivalent de H ₂ O ₂ /L	8,9 ± 0,70	3,9 ± 0,04	<0,001
Capacité antioxydante totale (TAC) mM équivalent d'acide urique/L	0,48 ± 0,06	0,68 ± 0,06	0,03

Figure 28 : Evaluation du stress oxydatif total et de la capacité antioxydante totale à partir du sérum prélevés chez les habitants des sources sulfureuses et le groupe contrôle (148).

Par ailleurs, cette activité anti-oxydante de l'eau thermale sulfureuse a également été étudiée *in vitro* dans d'autres travaux. En effet, l'étude de Braga et ses collaborateurs en 2008 a évalué la libération d'espèces réactives de l'oxygène et de l'azote par les polynucléaires neutrophiles humains avant et après incubation dans de l'eau thermale sulfurée provenant de la source « Fontanino Dell' Acqua Marcia », à Alessandria (Italie) (149). Le sang des donneurs adultes sains a été prélevé, puis après centrifugation, les polynucléaires neutrophiles ont été récupérés. Dans cette étude, la méthodologie de la chimioluminescence amplifiée au luminol est utilisée pour mettre en évidence la libération des espèces radicalaires. Pour émettre de la lumière, le luminol doit subir une oxydation, induite dans cette étude par les espèces radicalaires. Les résultats montrent que l'eau thermale sulfurée a significativement réduit ($p < 0,01$) la chimioluminescence induite par les polynucléaires neutrophiles aux concentrations de 0,94 à 15,15 µg/mL en groupement HS (sulfhydryle), d'où l'importance du groupe HS. Pour une concentration de 0,47 µg/mL, la différence est non significative par rapport au groupe contrôle. L'ensemble des données est représenté dans la figure ci-dessous (Figure 29). Ainsi, la libération des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote par les polynucléaires neutrophiles humains est réduite après incubation avec de l'eau minérale naturelle sulfurée (149). L'étude de Braga révèle donc une activité anti-oxydante de l'eau thermale sulfurée, activité déjà évoquée dans l'étude précédente menée par Altaany (148).

Control		HS											
		15.15 µg/ml		7.57 µg/ml		3.78 µg/ml		1.89 µg/ml		0.94 µg/ml		0.47 µg/ml	
peak	T _{peak}	peak	T _{peak}	peak	T _{peak}	peak	T _{peak}	peak	T _{peak}	peak	T _{peak}	peak	T _{peak}
67.70	2'20''	15.60	1'20''	22.90	1'10''	35.2	1'50''	44.10	2'30''	57.50	2'30''	65.10	1'20''
54.40	3'30''	18.10	2'50''	25.40	2'10''	25.70	1'40''	31.30	3'10''	43.40	1'30''	54.20	2'50''
76.02	2'40''	36.20	2'10''	46.04	1'40''	48.29	1'50''	56.55	1'40''	67.20	2'40''	70.50	2'10''
39.98	2'30''	7.50	2'10''	12.42	2'10''	14.20	2'40''	23.70	2'50''	27.07	2'00''	33.00	3'00''
59.27	2'45''	19.35**	2'05''	26.69**	1'55''	30.85**	2'00''	38.91**	2'32''	48.79**	2'10''	55.70	2'20''
± 8.10	± 31''	± 6.06	± 36''	± 7.04	± 26''	± 7.23	± 27''	± 7.24	± 38''	± 8.73	± 31''	± 8.29	± 45''

** p ≤ 0.01. Values below the line are expressed as mean ± SEM.

Figure 29 : Impact de l'eau thermale sulfurée sur la libération d'espèces radicalaires par les polynucléaires neutrophiles.

Evaluation par chimioluminescence (peak) de la libération d'espèces radicalaires par les polynucléaires neutrophiles à différents temps (T_{peak}) lors d'incubation avec différentes concentrations en groupement HS de l'eau thermale sulfurée provenant de la source « Fontanino Dell' Acqua Marcia » (148).

D'autre part, l'inhalation d'eau thermale sulfurée influence également les condensats d'air expiré d'après une étude italienne randomisée, en double aveugle et contrôlée de Contoli (142). En effet, l'effet de l'inhalation d'eau thermale sulfurée, provenant de la source « Acqua Breta » à Ravenne (Italie), sur la libération d'anion superoxyde a été comparée à celle d'une solution saline isotonique pendant douze jours chez 40 patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive. Cette étude a ainsi évalué la présence d'anion superoxyde (O₂⁻), une espèce réactive de l'oxygène, dans les condensats. La comparaison des résultats avant et après les douze jours de traitement révèle que la présence de cette espèce réactive de l'oxygène est restée inchangée pour les patients pratiquant les inhalations de solution saline isotonique après la fin du traitement ainsi qu'un mois après celui-ci par rapport à sa présence avant le traitement. Cependant, de façon intéressante, une diminution significative ($p < 0,001$) de l'anion superoxyde a été constatée à la fin du traitement et maintenue pendant au moins un mois après le traitement chez les patients recevant des inhalations d'eau thermale sulfureuse par rapport au début du traitement. Les résultats sont présentés dans la figure 30 (142).

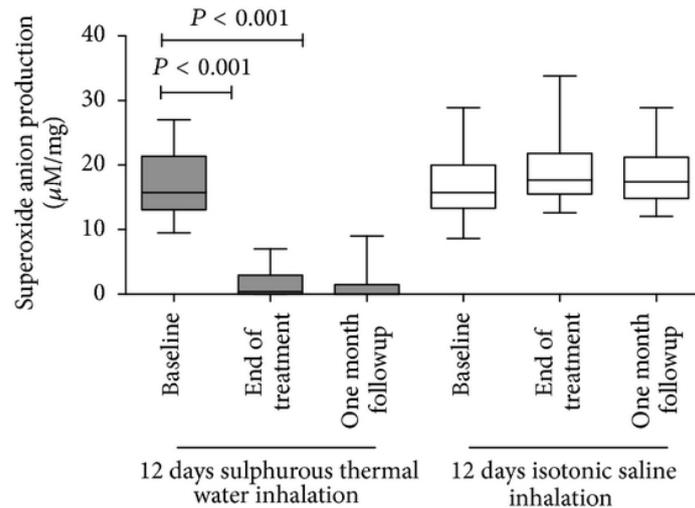


Figure 30 : Impact de l'eau minérale naturelle sulfurée sur la production d'anion superoxyde.

La production d'anion superoxyde a été mesurée chez 40 patients répartis en deux groupes. Un groupe a été traité par des inhalations d'eau thermique sulfurée provenant de la source « Acqua Breta » à Ravenne (Italie) pendant 12 jours et un groupe par des inhalations de solution saline isotonique. Cette mesure a été réalisée avant le traitement (baseline), à la fin du traitement, à J+12 (end of treatment) et 1 mois après la fin du traitement (one month followup) (142).

L'étude de Contoli évoque donc à son tour une activité anti-oxydante de l'eau thermique sulfurée, propriété de cette eau déjà mentionnée dans les deux études précédentes, de Altaany et Braga (148, 149).

Le recours à l'eau thermique sulfurée semble donc avoir un impact sur la présence d'espèces radicalaires notamment des espèces réactives de l'oxygène.

De plus, les travaux menés par Braga et ses collaborateurs, en 2013, se sont attachés à étudier les niveaux de dommages oxydatifs à l'ADN induits par les radicaux libres en comparant l'action d'une eau minérale naturelle sulfurée à celle d'une eau sulfurée dégazée qui ne contient plus de sulfure d'hydrogène (150). Un test des comètes en milieu alcalin a été utilisé pour révéler les dommages subit par l'ADN en fonction du traitement. Ce test a pour objectif principal d'évaluer la présence de lésions de l'ADN, notamment des cassures, dans les cellules eucaryotes individualisées et permet donc d'étudier l'activité potentielle d'agents toxiques pour l'ADN, dits génotoxiques ou d'agents limitant les dommages à l'ADN comme dans l'étude présente avec l'eau minérale naturelle sulfurée. En effet, les résultats observés dans cette étude indiquent que l'eau minérale naturelle sulfurée a réduit significativement les dommages de l'ADN alors que l'eau sulfurée dégazée n'a pas entraîné de différence significative par rapport aux valeurs de références (150). Par conséquent, cette étude met en évidence l'importance du groupement HS (sulfhydryle) présent dans l'eau minérale naturelle

sulfurée pour protéger l'ADN contre les dommages oxydatifs. Cette eau minérale naturelle sulfurée possède donc une activité protectrice sur l'ADN vis-à-vis probablement des dommages oxydatifs. Ainsi, cette activité de l'eau minérale naturelle sulfurée permet d'envisager un potentiel thérapeutique de cette eau sur les maladies inflammatoires des voies respiratoires.

Enfin, dans l'étude italienne de Neri *et al.*, les auteurs ont également analysé l'expression de plusieurs gènes et protéines impliqués dans le système immunitaire et l'inflammation (144). Pour rappel, cette étude a été réalisée sur 183 patients atteints de rhinite, pharyngite ou sinusite ayant bénéficié d'un traitement par inhalation nasale d'eau thermale sulfurée, provenant de « Cappellatta », source d'eau thermale située à Acquasanta (Gênes, en Italie), pendant douze jours sur deux semaines. Au cours de ce travail, des échantillons de cellules épithéliales nasales ont été prélevés (avant et après le traitement). Puis, l'expression des gènes a été évaluée par la technique de RT-PCR (Reverse Transcriptase – Polymerase Chain Reaction). Ainsi, les auteurs ont notamment constaté une augmentation significative ($p < 0,0001$) de l'expression du gène codant pour la protéine CXCR4 après le traitement par inhalation d'eau thermale sulfurée par rapport à son expression avant le traitement. La protéine CXCR4 est un récepteur de cytokines impliqué principalement dans le recrutement de cellules souches dans les organes lésés et donc dans la réparation de ces derniers. En s'intéressant plus précisément à cette protéine, les auteurs ont analysé l'expression par western blot de la protéine CXCR4 chez 40 patients à partir des échantillons de cellules épithéliales nasales prélevées avant et après le traitement par inhalation d'eau thermale sulfurée. Ainsi, ils ont observé une augmentation significative ($p < 0,0001$) de l'expression de la protéine CXCR4 après le traitement, comparée à son expression avant le traitement. Les auteurs ont également confirmé l'augmentation de l'expression du gène codant pour cette protéine chez ces 40 patients après le traitement par inhalation d'eau thermale sulfurée comparée à son expression avant le traitement. De plus, Neri et ses collaborateurs ont identifié d'autres gènes, codant pour des protéines impliquées dans le système immunitaire et l'inflammation, présentant une variation significative après le traitement par inhalation d'eau thermale sulfurée par rapport à son expression avant le traitement mais moins importante que celle du gène *CXCR4*, notamment les gènes *FLT1* et *SOD2*. Cette étude évoque donc un rôle de l'eau thermale sulfurée dans la modulation de l'expression de certains gènes et de certaines protéines du système immunitaire et de l'inflammation telles que CXCR4 favorisant une réparation des tissus lésés (144).

L'ensemble des études évoquées dans ce travail suggère que l'utilisation d'eau thermale sulfurée pourrait exercer des bienfaits potentiels, similaires chez le patient asthmatique. En effet, cette eau améliore la fonction respiratoire, réduit les infections récurrentes respiratoires et diminue l'inflammation avec notamment une action immunomodulatrice. De plus, l'eau thermale sulfurée diminue le stress oxydatif et les dommages de l'ADN et modifie l'expression génique de *CXCR4* favorisant une réparation tissulaire. Ces propriétés décrites de l'eau thermale soufrée permettent donc de mieux comprendre le rôle bénéfique qu'elle pourrait exercer dans la physiopathologie de l'asthme et les mécanismes par lesquels elle agirait sur le contrôle de cette pathologie notamment en diminuant l'inflammation des voies respiratoires et en réduisant la présence d'espèces radicalaires.

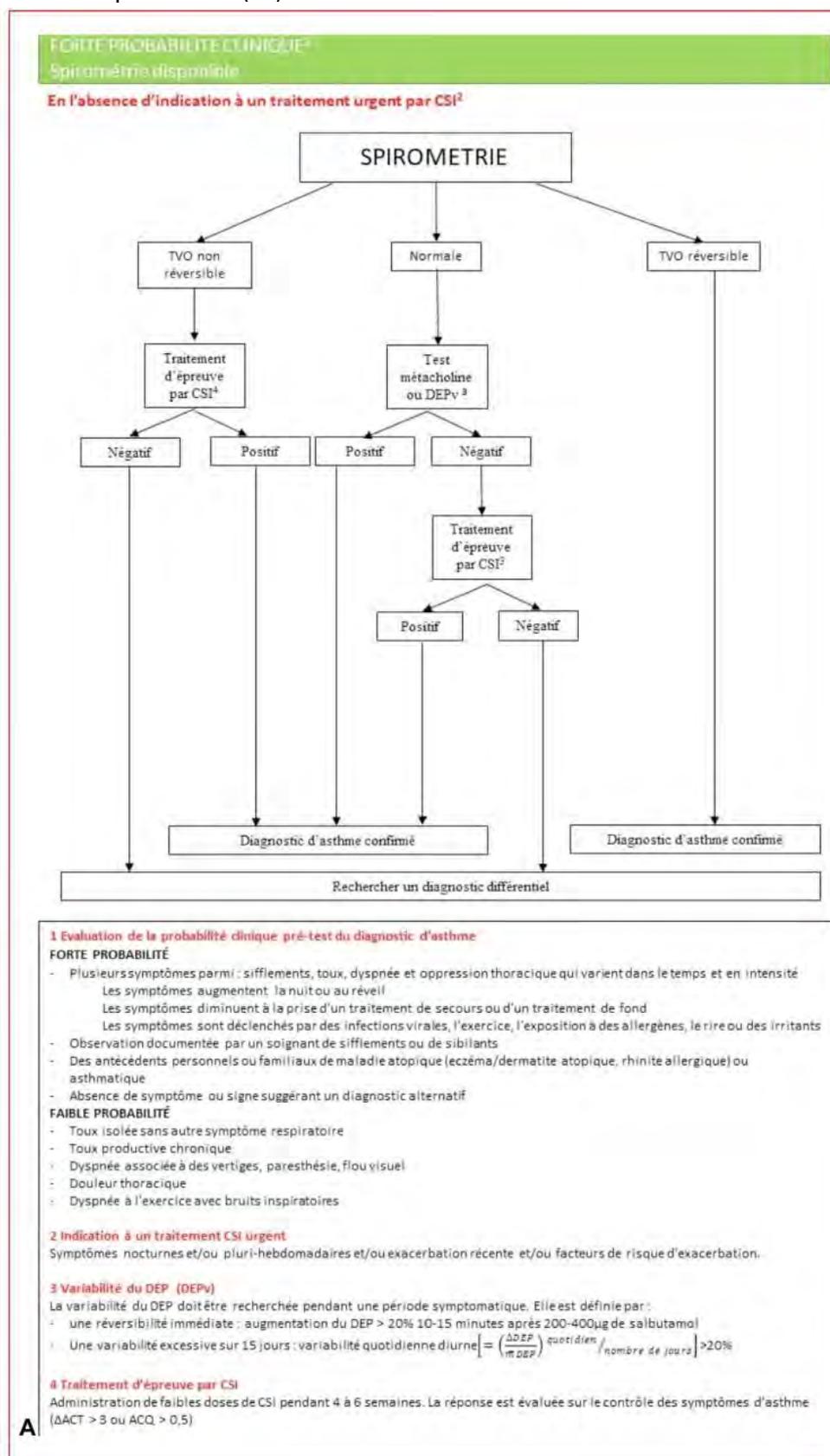
CONCLUSION

L'asthme est une pathologie décrite depuis l'Antiquité et touche actuellement plus de 4 millions de français. Elle est caractérisée par un trouble ventilatoire obstructif réversible engendrant des gênes respiratoires chez les patients atteints. La survenue de l'asthme met à contribution un ou plusieurs mécanismes physiopathologiques qui sont l'inflammation bronchique, le remodelage bronchique et l'hyper-réactivité bronchique. Ils sont étroitement reliés les uns aux autres mais la participation de chacun de ces mécanismes diffère d'un patient asthmatique à un autre. De plus, les facteurs déclenchants et aggravants du développement des mécanismes physiopathologiques sont nombreux et également variables selon les patients. Parmi ces facteurs, certains sont susceptibles d'être modulés par le patient asthmatique pour réduire les gênes respiratoires entraînées par son asthme notamment avec l'éviction de l'allergène lors de son implication dans la maladie et une amélioration de son hygiène de vie sans avoir recours à des traitements tels que les B-bloquants et les IEC. L'ensemble de ces facteurs sont recherchés au cours de l'interrogatoire du patient lorsqu'un diagnostic d'asthme est envisagé. Le médecin s'appuiera également sur un examen clinique et une exploration des fonctions respiratoires afin de confirmer le diagnostic et de déterminer le stade de sévérité de la maladie chez le patient. Ainsi, le patient bénéficiera éventuellement d'un traitement en cas de crise et d'un traitement de fond pour contrôler la maladie. Selon l'INSERM, 95% des asthmatiques présentent un asthme bien contrôlé. Cependant, l'observance de ces patients n'est pas optimale notamment en raison du caractère silencieux de la maladie entre les crises. Pour compléter la prise en charge des patients asthmatiques, certains médecins ont recourt à la prescription de cures thermales au cours desquelles le patient bénéficie quotidiennement pendant trois semaines de soins s'appuyant essentiellement sur une eau minérale naturelle. Cependant, l'orientation des voies respiratoires ne représente que 7,18% des prescriptions en première intention pour une cure thermale. Pourtant, la cure thermale bénéficie d'une prise en charge par l'assurance maladie et dans certains cas, l'hébergement et le transport sont susceptibles d'être indemnisés. De plus, le recours à la cure thermale est accessible à une large population car elle présente peu de contre-indications et les effets indésirables potentiellement engendrés sont peu nombreux et sans gravités. Enfin, malgré une littérature encore trop peu documentée sur l'efficacité des

cures thermales dans l'asthme, la réalisation de soins thermaux consistant à réaliser un lavage puis une imprégnation des muqueuses respiratoires avec l'eau minérale naturelle semble contribuer à une amélioration significative de la qualité de vie des patients asthmatiques associée à une diminution de la consommation des traitements. En effet, plusieurs études réalisées sur le mécanisme d'action des eaux minérales naturelles sulfurées, eau régulièrement utilisée dans l'orientation thermique « voies respiratoires », appuient ses bénéfices en mentionnant une amélioration de façon générale de la fonction respiratoire en exerçant notamment une activité anti-inflammatoire, immunomodulatrice et anti-oxydante réduisant ainsi la mise en place des mécanismes physiopathologiques de l'asthme. Outre ces soins, le patient profite d'un changement d'environnement, l'éloignant de son quotidien et de ses préoccupations habituelles lui permettant de prendre soin de lui et de se reposer dans un lieu présentant généralement un niveau d'allergènes et de pollution moindre. Il bénéficie également d'un accompagnement personnalisé pendant son séjour et peut parfois profiter de programmes d'éducation thérapeutique afin d'acquérir les compétences d'adaptation et d'auto-soin concernant sa maladie. La cure thermique est donc une option non négligeable pour compléter la prise en charge thérapeutique des patients asthmatiques, en plus de leurs traitements médicamenteux, afin d'améliorer leur qualité de vie et améliorer l'observance. Pour confirmer cet intérêt de la cure thermique chez le patient asthmatique, il serait intéressant de mener des recherches scientifiques plus approfondies sur les bénéfices cliniques apportés aux patients asthmatiques lors de ces cures.

ANNEXES

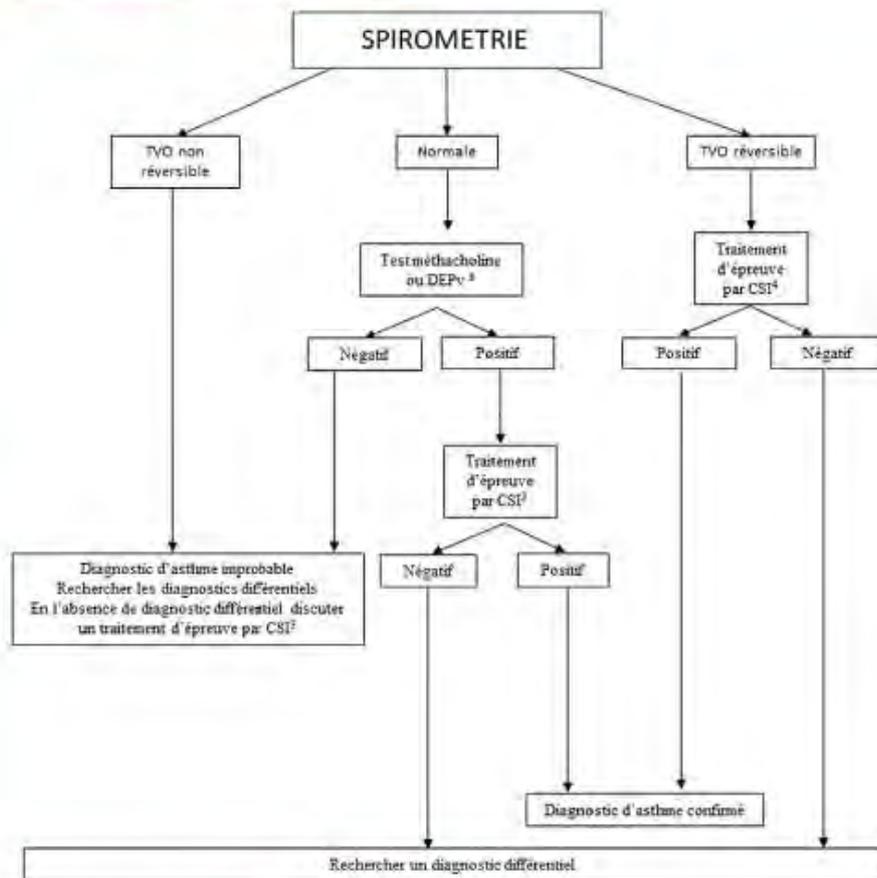
Annexe 1 : Algorithme de prise en charge en fonction de la probabilité clinique et de la disponibilité de la spirométrie (56)



FAIBLE PROBABILITÉ CLINIQUE¹

Spirométrie disponible

En l'absence d'indication à un traitement urgent par CSI²



1 Évaluation de la probabilité clinique pré-test du diagnostic d'asthme

FORTE PROBABILITÉ

- Plusieurs symptômes parmi : sifflements, toux, dyspnée et oppression thoracique qui varient dans le temps et en intensité
Les symptômes augmentent la nuit ou au réveil
Les symptômes diminuent à la prise d'un traitement de secours ou d'un traitement de fond
Les symptômes sont déclenchés par des infections virales, l'exercice, l'exposition à des allergènes, le rire ou des irritants
- Observation documentée par un soignant de sifflements ou de sibilants
- Des antécédents personnels ou familiaux de maladie atopique (eczéma/dermatite atopique, rhinite allergique) ou asthmatique
- Absence de symptôme ou signe suggérant un diagnostic alternatif

FAIBLE PROBABILITÉ

- Toux isolée sans autre symptôme respiratoire
- Toux productive chronique
- Dyspnée associée à des vertiges, paresthésie, flou visuel
- Douleur thoracique
- Dyspnée à l'exercice avec bruits inspiratoires

2 Indication à un traitement CSI urgent

Symptômes nocturnes et/ou pluri-hébdomadaire et/ou exacerbation récente et/ou facteurs de risque d'exacerbation.

3 Variabilité du DEP (DEPv)

La variabilité du DEP doit être recherchée pendant une période symptomatique. Elle est définie par:

- une réversibilité immédiate : augmentation du DEP > 20% 10-15 minutes après 200-400µg de salbutamol
- Une variabilité excessive sur 15 jours : variabilité quotidienne diurne = $\left(\frac{\Delta DEP}{m DEP} \right)_{quotidien} / \text{nombre de jours} > 20\%$

4 Traitement d'épreuve par CSI

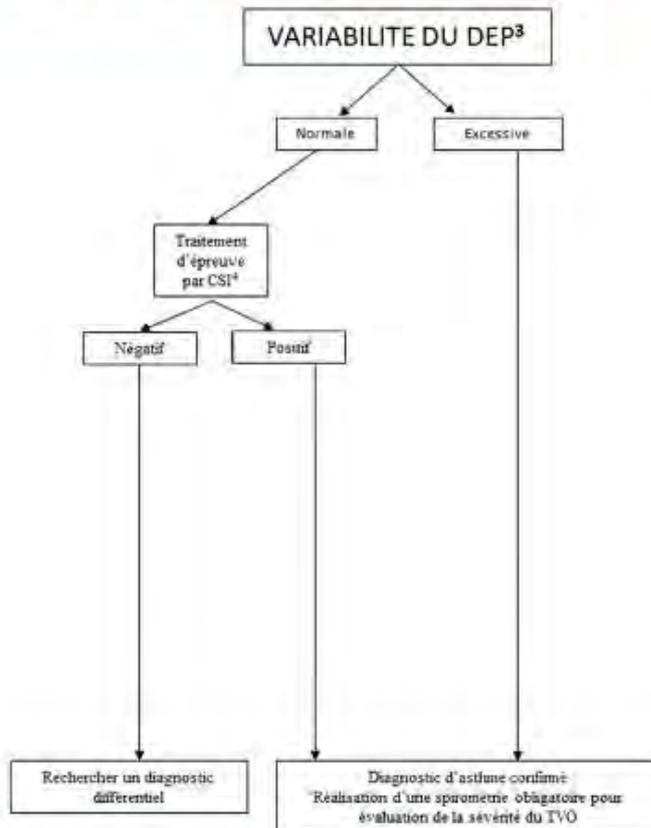
Administration de faibles doses de CSI pendant 4 à 6 semaines. La réponse est évaluée sur le contrôle des symptômes d'asthme (AACT > 5 ou ACQ > 0,5)

B

FORTE PROBABILITÉ CLINIQUE¹

Sévérité de non disponible

En l'absence d'indication à un traitement urgent par CSI²



1 Evaluation de la probabilité clinique pré-test du diagnostic d'asthme

FORTE PROBABILITÉ

- Plusieurs symptômes parmi: sifflements, toux, dyspnée et oppression thoracique qui varient dans le temps et en intensité
Les symptômes augmentent la nuit ou au réveil
Les symptômes diminuent à la prise d'un traitement de secours ou d'un traitement de fond
Les symptômes sont déclenchés par des infections virales, l'exercice, l'exposition à des allergènes, le rire ou des irritants
- Observation documentée par un soignant de sifflements ou de sibilants
- Des antécédents personnels ou familiaux de maladie atopique (eczéma/dermatite atopique, rhinite allergique) ou asthmatique
- Absence de symptôme ou signe suggérant un diagnostic alternatif

FAIBLE PROBABILITÉ

- Toux isolée sans autre symptôme respiratoire
- Toux productive chronique
- Dyspnée associée à des vertiges, paresthésie, flou visuel
- Douleur thoracique
- Dyspnée à l'exercice avec bruits inspiratoires

2 Indication à un traitement CSI urgent

Symptômes nocturnes et/ou pluri-hebdomadaires et/ou exacerbation récente et/ou facteurs de risque d'exacerbation

3 Variabilité du DEP (DEP⁴)

La variabilité du DEP doit être recherchée pendant une période symptomatique. Elle est définie par:

- une réversibilité immédiate: augmentation du DEP > 20% 10-15 minutes après 200-400µg de salbutamol
- Une variabilité excessive sur 7 à 15 jours: variabilité quotidienne diurne matin/soir = $\text{MOYENNE} \left(\frac{\Delta \text{DEP}}{\text{mDEP}} \right) > 10\%$

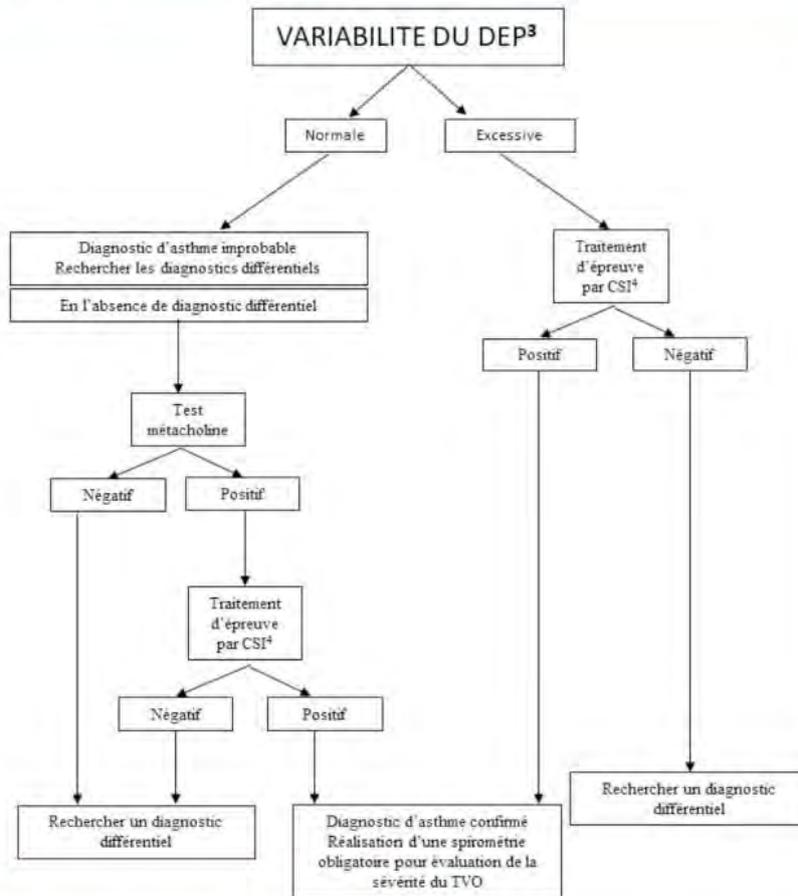
4 Traitement d'épreuve par CSI

Administration de faibles doses de CSI pendant 4 à 6 semaines. La réponse est évaluée sur le contrôle des symptômes d'asthme (SACT > 3 ou ACQ > 0,5)

C

FAIBLE PROBABILITE CLINIQUE¹
Spirométrie non disponible

En l'absence d'indication à un traitement urgent par CSI²



1 Evaluation de la probabilité clinique pré-test du diagnostic d'asthme

FORTE PROBABILITE

- Plusieurs symptômes parmi : sifflements, toux, dyspnée et oppression thoracique qui varient dans le temps et en intensité
 - Les symptômes augmentent la nuit ou au réveil
 - Les symptômes diminuent à la prise d'un traitement de secours ou d'un traitement de fond
- Les symptômes sont déclenchés par des infections virales, l'exercice, l'exposition à des allergènes, le rire ou des irritants
- Observation documentée par un soignant de sifflements ou de sibilants
- Des antécédents personnels ou familiaux de maladie atopique (eczéma/dermatite atopique, rhinite allergique) ou asthmatique
- Absence de symptôme ou signe suggérant un diagnostic alternatif

FAIBLE PROBABILITE

- Toux isolée sans autre symptôme respiratoire
- Toux productive chronique
- Dyspnée associée à des vertiges, paresthésie, flou visuel
- Douleur thoracique
- Dyspnée à l'exercice avec bruits inspiratoires

2 Indication à un traitement CSI urgent

Symptômes nocturnes et/ou pluri-hebdomadaires et/ou exacerbation récente et/ou facteurs de risque d'exacerbation.

3 Variabilité du DEP (DEPv)

La variabilité du DEP doit être recherchée pendant une période symptomatique. Elle est définie par :

- une réversibilité immédiate : augmentation du DEP > 20% 10-15 minutes après 200-400µg de salbutamol
- Une variabilité excessive sur 15 jours : variabilité quotidienne diurne $\left[= \text{moyenne} \left(\frac{\Delta \text{DEP}}{\text{mDEP}} \right) \right] > 10\%$

4 Traitement d'épreuve par CSI

Administration de faibles doses de CSI pendant 4 à 6 semaines. La réponse est évaluée sur le contrôle des symptômes d'asthme (DACT > 3 ou ACQ > 0,5)

D

Annexe 2 : Questionnaire de Morisky (151)



Questionnaire d'observance de MORISKY (En 8 questions)

Auto-questionnaire permettant de mesurer l'adhésion à un traitement.

1	Vous arrive-t-i parfois de prendre vos comprimés contre... (nom de la condition)	Non = 1
2	Parfois certaines personnes ne prennent pas leurs médicaments pour d'autres raisons qu'un oubli. En pensant aux deux dernières semaines, y a-t-il eu des jours où vous n'avez pas pris vos médicaments contre... (nom de la condition)	Non = 1
3	Vous est-il déjà arrivé de réduire la dose ou de prendre vos médicaments contre... (nom de la condition) sans en informer le médecin, parce que vous vous sentiez moins bien en les prenant ?	Non = 1
4	Lorsque vous voyagez ou que vous quittez la maison, vous arrive-t-il d'oublier d'emporter vos médicaments contre... (nom de la condition) ?	Non = 1
5	Avez-vous pris vos médicaments contre... (nom de la condition) ?	Oui = 1
6	Quand vous ressentez beaucoup moins, voire plus du tout vos symptômes, vous arrive-t-il parfois d'arrêter de prendre vos médicaments ?	Non = 1
7	Le fait de devoir prendre des médicaments contre... (nom de la condition) tous les jours représente un réel inconvénient pour certaines personnes. Vous arrive-t-il parfois d'être contrarié(e) par le fait d'avoir à respecter un traitement contre... (nom de la condition) ?	Non = 1
8	Vous arrive-t-il d'avoir des difficultés à vous rappeler de prendre tous vos médicaments contre... (nom de la condition) ? Chois de réponse et score pour la question 8 Jamais/Rarement = 1	Jamais/rarement = 1 De temps en temps = 0,75 Parfois = 0,5 Régulièrement = 0,25 Tout le temps = 0
SCORE		

1. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986;24:67-74.
2. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *Journal of clinical hypertension* 2008;10:348-54



Questionnaire d'observance de MORISKY (en 8 questions)

Pour quels patients ?

Adultes.

Pour quelle utilisation ?

Mesure de l'adhésion à un traitement.

Interprétation

≥ 8 : bonne adhésion
6 à 7 : adhésion moyenne
< 6 : faible adhésion

Comment l'utiliser ?

Le soignant interroge le patient ou le patient répond de manière autonome aux 8 questions. Chaque réponse a une valeur définie. L'addition des points obtenus à chaque questions permet d'obtenir un score compris entre 0 et 8.

Recommandations de l'INTERCLUD OCCITANIE

Ce score utile pour mesurer l'observance aux traitements antalgiques peut également être utilisé pour tous types de médicaments lorsqu'ils sont pris au long cours.

Rappel : Tout score doit être noté dans le dossier patient (IQSS).

1. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986;24:67-74.
2. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *Journal of clinical hypertension* 2008;10:348-54

Annexe 3 : Cerfa n°11139*03 (109)



11139*03

Cure thermale

Questionnaire de prise en charge

à adresser à votre
organisme d'affiliation

l'assuré(e) et le bénéficiaire de la cure thermale

● l'assuré(e)

n° d'immatriculation date de naissance

nom-prénom (suivi, s'il y a lieu, du nom d'usage)

adresse

code postal commune

s'agit-il d'un accident causé par un tiers ? oui non date

● le bénéficiaire de la cure (s'il n'est pas l'assuré)

nom

prénom Date de naissance

le prescripteur

je, soussigné (e), certifie que
est atteint(e) d'une affection justifiant une cure thermale dans l'orientation thérapeutique indiquée

l'état de santé du patient nécessite un traitement thermal annexe (seconde orientation) oui non

ORIENTATIONS THERAPEUTIQUES

Rhumatologie	RH	Phlébologie	PHL
Voies respiratoires	VR	Affections psychosomatiques	PSY
Affections digestives et maladies métaboliques	AD	Troubles du développement chez l'enfant	TDE
Gynécologie	GYN	Neurologie	NEU
Dermatologie	DER	Maladies cardio-artérielles	MCA
Affections des muqueuses bucco-linguales	AMB	Affections urinaires et maladies métaboliques	AU

1ere orientation 2eme orientation

Station prescrite

Etablissement

Année de réalisation de la cure

● Mentions spéciales - La cure est-elle prescrite :

- Dans le cadre d'une hospitalisation ? oui non
- D'un placement en maison d'enfants à caractère sanitaire (MECS)? oui non
- Dans le cadre d'une Affection Longue Durée exonérante? oui non
- En rapport avec un accident du travail ou d'une maladie professionnelle ? oui non
si oui, numéro de l'AT/MP et/ou date de l'AT
- En rapport avec l'affection pour laquelle le patient est pensionné de guerre ? oui non

j'atteste l'absence de toute contre-indication liée à l'état général du malade connue à ce jour

signature de l'assuré(e) signature du médecin date
cachet du médecin

Conformément au Règlement européen n°2016/679/UE du 27 avril 2016, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux données vous concernant auprès du Directeur de votre organisme d'assurance maladie ou de son Délégué à la Protection des Données. Pour en savoir plus, rendez-vous sur la page protection des données du site www.ameli.fr. En cas de difficultés dans l'application de ces droits, vous pouvez introduire une réclamation auprès de la Commission nationale Informatique et Libertés.

S3185c



50270#03

Cure thermale

questionnaire de prise en charge

notice

le choix de la station thermale

Assurez-vous auprès de votre organisme d'assurance maladie que la station thermale choisie est conventionnée pour la ou les orientation(s) thérapeutique(s) correspondant à l'affection à traiter.
N'effectuez pas votre cure dans une station autre que celle désignée sur la prise en charge, vous ne seriez pas remboursé.

la demande de prise en charge

- A qui l'envoyer ?
A votre organisme d'assurance maladie.
- Quand ?
Dès qu'elle aura été remplie par votre médecin traitant et complétée par vos soins.

la réponse de l'organisme d'assurance maladie

Votre prise en charge de cure thermale qui vous précisera la nature des prestations accordées, vous sera adressée dans les délais les plus brefs. Si vous le souhaitez, vous pouvez demander à ce qu'elle vous soit, dans la mesure du possible, remise sur place lors du dépôt de votre demande.

En cas de refus, une notification vous précisera le motif et les possibilités de recours qui vous sont offertes.

S3185c

Annexe 4 : Questionnaire CAT pour l'évaluation de la BPCO (152)



Nom : _____

Date : _____

Quel est l'état de votre BPCO ? Répondez au questionnaire CAT (COPD Assessment Test™) pour évaluer votre BPCO.

Ce questionnaire vous aidera, ainsi que votre médecin, à mesurer l'impact de la BPCO sur votre bien-être et votre vie au quotidien. Vous pourrez, ainsi que votre médecin, utiliser les réponses et scores du questionnaire pour mieux prendre soin de votre BPCO et obtenir le meilleur bénéfice de votre traitement.

Pour chaque élément ci-dessous, veuillez indiquer d'un X la case qui correspond le mieux à votre état actuel. Prenez soin de ne sélectionner qu'une seule réponse par question.

Exemple : Je suis très heureux (heureuse)

0	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---

 Je suis très triste

		SCORE							
Je ne tousse jamais	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; text-align: center;">0</td><td style="width: 20px; text-align: center;">1</td><td style="width: 20px; text-align: center;">2</td><td style="width: 20px; text-align: center;">3</td><td style="width: 20px; text-align: center;">4</td><td style="width: 20px; text-align: center;">5</td></tr></table>	0	1	2	3	4	5	Je tousse tout le temps	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5				
Je n'ai pas du tout de glaire (mucus) dans les poumons	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; text-align: center;">0</td><td style="width: 20px; text-align: center;">1</td><td style="width: 20px; text-align: center;">2</td><td style="width: 20px; text-align: center;">3</td><td style="width: 20px; text-align: center;">4</td><td style="width: 20px; text-align: center;">5</td></tr></table>	0	1	2	3	4	5	J'ai les poumons entièrement encombrés de glaire (mucus)	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5				
Je n'ai pas du tout la poitrine oppressée	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; text-align: center;">0</td><td style="width: 20px; text-align: center;">1</td><td style="width: 20px; text-align: center;">2</td><td style="width: 20px; text-align: center;">3</td><td style="width: 20px; text-align: center;">4</td><td style="width: 20px; text-align: center;">5</td></tr></table>	0	1	2	3	4	5	J'ai la poitrine très oppressée	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5				
Quand je monte une côte ou une volée de marches, je ne suis pas essoufflé(e)	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; text-align: center;">0</td><td style="width: 20px; text-align: center;">1</td><td style="width: 20px; text-align: center;">2</td><td style="width: 20px; text-align: center;">3</td><td style="width: 20px; text-align: center;">4</td><td style="width: 20px; text-align: center;">5</td></tr></table>	0	1	2	3	4	5	Quand je monte une côte ou une volée de marches, je suis très essoufflé(e)	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5				
Je ne suis pas limité(e) dans mes activités chez moi	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; text-align: center;">0</td><td style="width: 20px; text-align: center;">1</td><td style="width: 20px; text-align: center;">2</td><td style="width: 20px; text-align: center;">3</td><td style="width: 20px; text-align: center;">4</td><td style="width: 20px; text-align: center;">5</td></tr></table>	0	1	2	3	4	5	Je suis très limité(e) dans mes activités chez moi	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5				
Je ne suis pas inquiet(e) quand je quitte la maison, en dépit de mes problèmes pulmonaires	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; text-align: center;">0</td><td style="width: 20px; text-align: center;">1</td><td style="width: 20px; text-align: center;">2</td><td style="width: 20px; text-align: center;">3</td><td style="width: 20px; text-align: center;">4</td><td style="width: 20px; text-align: center;">5</td></tr></table>	0	1	2	3	4	5	Je suis très inquiet(e) quand je quitte la maison, en raison de mes problèmes pulmonaires	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5				
Je dors bien	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; text-align: center;">0</td><td style="width: 20px; text-align: center;">1</td><td style="width: 20px; text-align: center;">2</td><td style="width: 20px; text-align: center;">3</td><td style="width: 20px; text-align: center;">4</td><td style="width: 20px; text-align: center;">5</td></tr></table>	0	1	2	3	4	5	Je dors mal à cause de mes problèmes pulmonaires	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5				
Je suis plein(e) d'énergie	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; text-align: center;">0</td><td style="width: 20px; text-align: center;">1</td><td style="width: 20px; text-align: center;">2</td><td style="width: 20px; text-align: center;">3</td><td style="width: 20px; text-align: center;">4</td><td style="width: 20px; text-align: center;">5</td></tr></table>	0	1	2	3	4	5	Je n'ai pas d'énergie du tout	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5				
SCORE TOTAL		<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>							

Le Test d'évaluation COPD a été développé par un groupe pluridisciplinaire d'experts internationaux spécialisés dans la COPD, soutenu par GSK. Les activités de GSK en rapport avec le Test d'évaluation COPD sont supervisées par un Conseil de gouvernance composé d'experts externes indépendants, dont l'un d'eux préside le Conseil. CAT, COPD Assessment Test et le logo CAT sont des marques du groupe de sociétés GSK. ©2009 GSK. Tous droits réservés.

BIBLIOGRAPHIE

1. Asthme [Internet]. [cité 20 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/asthme>
2. Histoire de l'asthme [Internet]. Fondation du Souffle. 2017 [cité 19 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.lesouffle.org/poumons-sante/maladies-du-poumon/asthme/histoire-de-lasthme/>
3. Asthme [Internet]. [cité 21 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
4. Asthme · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 19 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/asthme/>
5. SPF. L'asthme en France : synthèse des données épidémiologiques descriptives [Internet]. [cité 21 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/asthme/l-asthme-en-france-synthese-des-donnees-epidemiologiques-descriptives>
6. Chowdhury NU, Guntur VP, Newcomb DC, Wechsler ME. Sex and gender in asthma. Eur Respir Rev [Internet]. 31 déc 2021 [cité 28 mai 2022];30(162). Disponible sur: <https://err.ersjournals.com/content/30/162/210067>
7. Asthme : nouvelles données de prévalence chez l'adulte en France [Internet]. Asthme : nouvelles données de prévalence chez l'adulte en France | Univadis. [cité 21 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.univadis.fr/viewarticle/asthme-nouvelles-donnees-de-prevalence-chez-l-adulte-en-france-746296>
8. Bouchut C. ANATOMIE/PHYSIOLOGIE SYSTÈME RESPIRATOIRE. :36.
9. item_182_Hypersensibilites_Allergies.pdf [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2015/11/item_182_Hypersensibilites_Allergies.pdf
10. Pathophysiologie de l'asthme [Internet]. medportal | Das Portal für Angehörige medizinischer Fachkreise. [cité 24 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.medportal.ch/fr/domaines-therapeutiques/maladies-respiratoires/asthme/propos-de-lasthme-bronchique/pathophysiologie>
11. Les cellules immunitaires et les organes lymphoïdes - Cours Pharmacie [Internet]. [cité 22 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-cellules-immunitaires-et-les-organes-lymphoides.html>

12. item_184_ASTHME.pdf [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2015/01/item_184_ASTHME.pdf
13. Anti-histaminiques H1 (sauf comme anxiolytiques ou comme hypnotiques) [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-histaminiques-h1-sauf-comme-anxiolytiques-ou-comme-hypnotiques>
14. Immunologie et génétique | e-Allergo - Votre site de formation en allergologie [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: https://fr.eallergo-refonte.elsevier.cc/categories/immunologie-et-g%C3%A9n%C3%A9tique/113/immunoglobulines-e?type_op=in&&field_els_admin_tags_tid_op=or&field_els_admin_tags_tid=&field_els_category_tid_op=or&&field_els_tags_tid_op=or&field_els_tags_tid=&sort_by=create_d&sort_order=DESC&filter-current-node=1&page=8
15. SIMON M. Les cellules immunitaires et les organes lymphoïdes [Internet]. Cours Pharmacie. 2009 [cité 22 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-cellules-immunitaires-et-les-organes-lymphoïdes.html>
16. Bullone M, Lavoie JP. The Contribution of Oxidative Stress and Inflamm-Aging in Human and Equine Asthma. *Int J Mol Sci.* 5 déc 2017;18(12):2612.
17. Kreuz S, Fischle W. Oxidative stress signaling to chromatin in health and disease. *Epigenomics.* juin 2016;8(6):843-62.
18. Kleniewska P, Pawliczak R. The participation of oxidative stress in the pathogenesis of bronchial asthma. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* oct 2017;94:100-8.
19. Asthme [Internet]. Association pulmonaire du Québec. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://poumonquebec.ca/maladies/asthme/>
20. Les manifestations de l'asthme [Internet]. VIDAL. [cité 24 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/asthme/symptomes.html>
21. Qu'est-ce que l'asthme ? - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. [cité 23 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/-qu-est-ce-que-l-asthme->
22. Dong Z, Ma Y, Zhou H, Shi L, Ye G, Yang L, et al. Integrated genomics analysis highlights important SNPs and genes implicated in moderate-to-severe asthma based on GWAS and eQTL datasets. *BMC Pulm Med.* 16 oct 2020;20:270.
23. Ma X, Wang P, Xu G, Yu F, Ma Y. Integrative genomics analysis of various omics data and networks identify risk genes and variants vulnerable to childhood-onset asthma. *BMC Med Genomics.* 31 août 2020;13:123.

24. Rivas-Juesas C, Monge LF, Vicente AD, García AL, Crespo MG, Sinisterra AC. Maternal smoking during pregnancy and asthma during the first year of life: a comparative study between smokers and nonsmoker mothers. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2021;49(5):32-41.
25. Korten I, Ramsey K, Latzin P. Air pollution during pregnancy and lung development in the child. *Paediatr Respir Rev*. 1 janv 2017;21:38-46.
26. Thacher JD, Gruzieva O, Pershagen G, Neuman Å, Wickman M, Kull I, et al. Pre- and Postnatal Exposure to Parental Smoking and Allergic Disease Through Adolescence. *Pediatrics*. 1 sept 2014;134(3):428-34.
27. Marra F, Marra CA, Richardson K, Lynd LD, Kozyrskyj A, Patrick DM, et al. Antibiotic Use in Children Is Associated With Increased Risk of Asthma. *Pediatrics*. 1 mars 2009;123(3):1003-10.
28. Patrick DM, Sbihi H, Dai DLY, Mamun AA, Rasali D, Rose C, et al. Decreasing antibiotic use, the gut microbiota, and asthma incidence in children: evidence from population-based and prospective cohort studies. *Lancet Respir Med*. 1 nov 2020;8(11):1094-105.
29. Affections pulmonaires et altitude [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 29 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2009/revue-medicale-suisse-226/affections-pulmonaires-et-altitude>
30. Orages, asthme et pollens d'olivier... [Internet]. *OPA Pratique*. 2011 [cité 6 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.opa-pratique.com/journal/article/orages-asthme-et-pollens-dolivier>
31. Shin SW, Bae DJ, Park CS, Lee JU, Kim RH, Kim SR, et al. Effects of air pollution on moderate and severe asthma exacerbations. *J Asthma*. 2 août 2020;57(8):875-85.
32. Su JG, Barrett MA, Combs V, Henderson K, Van Sickle D, Hogg C, et al. Identifying impacts of air pollution on subacute asthma symptoms using digital medication sensors. *Int J Epidemiol*. 1 févr 2022;51(1):213-24.
33. Qualité de l'air ambiant et santé [Internet]. [cité 30 avr 2022]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health)
34. Penven E. Asthme professionnel aux sulfites. 2014.
35. Epidémiologie de l'asthme et des allergies. La fréquence des allergies augmente partout dans le monde, l'asthme a atteint sa prévalence maximale en Europe : quelles explications ? – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 22 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/epidemiologie-de-lasthme-et-des-allergies-la-frequence-des-allergies-augmente-partout-dans-le-monde-lasthme-a-atteint-sa-prevalence-maximale-en-europe-queelles-explications/>

36. Bronchoconstriction induite par l'effort : épidémiologie, physiopathologie et prise en charge [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 29 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2017/revue-medicale-suisse-583/bronchoconstriction-induite-par-l-effort-epidemiologie-physiopathologie-et-prise-en-charge>
37. Quelles sont les causes de l'asthme ? [Internet]. VIDAL. [cité 20 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/asthme/causes.html>
38. Les androgènes : un régulateur clé de l'asthme dans les deux sexes | INSB [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.insb.cnrs.fr/fr/cnrsinfo/les-androgenes-un-regulateur-cle-de-lasthme-dans-les-deux-sexes>
39. Asthme féminin : après la puberté [Internet]. [cité 3 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/finistere/assure/sante/themes/asthme/asthme-vivre-maladie/infographie-asthme-covid>
40. Plourde A, Lavoie KL, Raddatz C, Bacon SL. Effects of acute psychological stress induced in laboratory on physiological responses in asthma populations: A systematic review. *Respir Med.* 1 juin 2017;127:21-32.
41. Les symptômes de l'allergie alimentaire [Internet]. [cité 30 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/allergie-alimentaire/definition-symptomes>
42. NUT-Ra-omega3.pdf [Internet]. [cité 30 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-omega3.pdf>
43. Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(3):645-62.
44. Maladie de Widal [Internet]. CHUV. [cité 29 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/ial/ial-home/professionnels-de-la-sante/maladies-allergiques/maladie-de-widal>
45. Maniscalco M, Zamparelli AS, Vitale DF, Faraone S, Molino A, Zedda A, et al. Long-term effect of weight loss induced by bariatric surgery on asthma control and health related quality of life in asthmatic patients with severe obesity: A pilot study. *Respir Med.* 1 sept 2017;130:69-74.
46. Devouassoux DG. Asthme de l'adulte (226a). :10.
47. Reinaud DF. Le trouble ventilatoire obstructif / restrictif [Internet]. Concilio. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.concilio.com/pneumologie-examens-trouble-ventilatoire-obstructif-restrictif>
48. dre_a_kharat_191218.pdf [Internet]. [cité 9 mai 2022]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/atelier_mpr/dre_a_kharat_191218.pdf
49. Les antileucotriènes dans le traitement de l'asthme [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale->

suisse/2006/revue-medecale-suisse-77/les-antileucotrienes-dans-le-traitement-de-l-asthme

50. Détecter et diagnostiquer la BPCO même sans symptôme apparent [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3118475/fr/detecter-et-diagnostiquer-la-bpco-meme-sans-symptome-apparent
51. Examens permettant le diagnostic de l'asthme - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/examens-permettant-le-diagnostic-de-l-asthme->
52. Bronchodilatation lors de spirométrie : indications, réalisation et interprétation [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medecale-suisse/2016/revue-medecale-suisse-529/bronchodilatation-lors-de-spirometrie-indications-realisation-et-interpretation>
53. Plantier L, Beydon N, Chambellan A, Degano B, Delclaux C, Dewitte JD, et al. Recommandations pour le test de provocation bronchique à la méthacholine en pratique clinique, à partir de l'âge scolaire. Rev Mal Respir. sept 2018;35(7):759-75.
54. Reinaud DF. Test de provocation bronchique : en quoi consiste-t-il ? [Internet]. Concilio. [cité 24 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.concilio.com/pneumologie-examens-test-de-provocation-bronchique>
55. Comment se déroule un bilan allergologique ? [Internet]. [cité 25 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/examen/analyse/deroulement-bilan-allergologique>
56. Raherison-Semjen C, Guilleminault L, Billiard I, Chenivresse C, De Oliveira A, Izadifar A, et al. 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 (SPLF) et de la Société pédiatrique de pneumologie et allergologie (SP2A). Version courte. Rev Mal Respir. déc 2021;38(10):e1-13.
57. Les différents types d'asthme - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/les-differents-types-d-asthme>
58. Asthme - symptômes, causes, traitements et prévention [Internet]. VIDAL. [cité 20 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/asthme.html>
59. Reinke SN, Naz S, Chaleckis R, Gallart-Ayala H, Kolmert J, Kermani NZ, et al. Urinary metabolite of severe asthma evidences decreased carnitine metabolism independent of oral corticosteroid treatment in the U-BIOPRED study. Eur Respir J [Internet]. 1 juin 2022 [cité 8 juill 2022];59(6). Disponible sur: <https://erj.ersjournals.com/content/59/6/2101733>

60. Les traitements de l'asthme - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. [cité 25 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/-les-traitements-de-l-asthme->
61. Papi A, Chipps BE, Beasley R, Panettieri RA, Israel E, Cooper M, et al. Albuterol–Budesonide Fixed-Dose Combination Rescue Inhaler for Asthma. N Engl J Med. 2 juin 2022;386(22):2071-83.
62. Les traitements de la crise d'asthme [Internet]. VIDAL. [cité 25 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/asthme/traitements-crise.html>
63. corticoïdes Cours de Pharmacologie 3eme année pgharmacieDr Chennoufi.pdf [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://fmedecine.univ-setif.dz/ProgrammeCours/corticoïdes%20Cours%20de%20Pharmacologie%203eme%20ann%C3%A9e%20pgharmacieDr%20Chennoufi.pdf>
64. Les médicaments du traitement de fond de l'asthme [Internet]. VIDAL. [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/asthme/medicaments-fond.html>
65. Le traitement de l'allergie [Internet]. [cité 1 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/finistere/assure/sante/themes/allergies/traitement-allergie>
66. Les biothérapies [Internet]. VIDAL. [cité 1 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/biotherapie-biosimilaire/biotherapies.html>
67. Omalizumab : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/omalizumab-22808.html>
68. Meddispar - 3400939212494 - XOLAIR [Internet]. [cité 1 mars 2022]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/XOLAIR-150-B-1/\(type\)/name/\(value\)/xolair/\(cip\)/3400939212494#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/XOLAIR-150-B-1/(type)/name/(value)/xolair/(cip)/3400939212494#nav-buttons)
69. NUCALA [Internet]. VIDAL. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/nucala-75809.html>
70. FASENRA [Internet]. VIDAL. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/fasenra-85795.html>
71. Meddispar - 3400930132944 - FASENRA [Internet]. [cité 1 mars 2022]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/FASENRA-30-B-1/\(type\)/name/\(value\)/fasenra/\(cip\)/3400930132944#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/FASENRA-30-B-1/(type)/name/(value)/fasenra/(cip)/3400930132944#nav-buttons)
72. Meddispar - 3400930038352 - NUCALA [Internet]. [cité 1 mars 2022]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/NUCALA-100-FL-1/\(type\)/name/\(value\)/nucala/\(cip\)/3400930038352#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/NUCALA-100-FL-1/(type)/name/(value)/nucala/(cip)/3400930038352#nav-buttons)

73. DUPIXENT [Internet]. VIDAL. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/dupixent-83308.html>
74. Meddispar - 3400930116647 - DUPIXENT [Internet]. [cité 1 mars 2022]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/DUPIXENT-300-B-2/\(type\)/name/\(value\)/dupixent/\(cip\)/3400930116647#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/DUPIXENT-300-B-2/(type)/name/(value)/dupixent/(cip)/3400930116647#nav-buttons)
75. Pneumologie. Asthme, BPCO et syndrome d'apnées du sommeil [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2018/revue-medicale-suisse-588-89/pneumologie.-asthme-bpco-et-syndrome-d-apnees-du-sommeil>
76. Masson E. Effets anti-inflammatoires des macrolides [Internet]. EM-Consulte. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/94084/effets-anti-inflammatoires-des-macrolides>
77. Le traitement de fond de l'asthme [Internet]. VIDAL. [cité 25 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/asthme/traitement-fond.html>
78. GINA-2019-main-Pocket-Guide-French-wms.pdf [Internet]. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/09/GINA-2019-main-Pocket-Guide-French-wms.pdf>
79. Admin P. Asthme sévère [Internet]. Asthme et Allergies et Urticaire. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: <https://asthme-allergies.org/asthme/asthme-asthme-severe/>
80. Tiotiu A, Ioan I, Wirth N, Romero-Fernandez R, González-Barcala FJ. The Impact of Tobacco Smoking on Adult Asthma Outcomes. *Int J Environ Res Public Health*. févr 2021;18(3):992.
81. Éviter les facteurs qui déclenchent les crises d'asthme [Internet]. VIDAL. [cité 2 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/asthme/facteurs-declenchants.html>
82. Espace Grand Public - Le Portail Des CMEI De France [Internet]. [cité 3 mars 2022]. Disponible sur: <https://cmei-france.fr/grand-public/>
83. L'asthme dans la vie quotidienne - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. [cité 3 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/-l-asthme-dans-la-vie-quotidienne->
84. Asthme sévère et activité physique [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://campus.sanofi.fr/actualites/asthme-severe-et-activite-physique>
85. Article 84 - LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires - Légifrance [Internet]. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000020879791

86. L'éducation thérapeutique de l'asthme de l'adulte - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/-l-education-therapeutique-de-l-asthme-de-l-adulte->
87. etp_-_guide_version_finale_2_pdf.pdf [Internet]. [cité 11 mars 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/etp_-_guide_version_finale_2_pdf.pdf
88. Éducation thérapeutique du patient [Internet]. [cité 11 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.occitanie.ars.sante.fr/education-therapeutique-du-patient-4>
89. L'accompagnement pharmaceutique des patients asthmatiques [Internet]. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/finistere/pharmacien/exercice-professionnel/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/asthme>
90. Nouvelle procédure de facturation simplifiée pour les accompagnements pharmaceutiques [Internet]. USPO. 2020 [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <https://uspo.fr/nouvelle-procedure-de-facturation-simplifiee-pour-les-accompagnements-pharmaceutiques/>
91. Entretien pharmaceutique [Internet]. OMEDIT. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/lien-ville-hopital/pharmacie-clinique/accompagnements-pharmaceutiques-ville/accompagnements-des-patients-sous-anticancereux-oraux/>
92. Accompagnement de l'asthme [Internet]. [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/assurance-maladie/sophia/accompagnement-asthme>
93. Le service sophia de l'Assurance Maladie [Internet]. [cité 7 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/assurance-maladie/sophia/service-sophia-assurance-maladie>
94. Asthm'Activ' et applications mobiles d'aide au contrôle de l'asthme [Internet]. [cité 3 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/finistere/assure/sante/themes/asthme/asthme-vivre-maladie/applications-mobiles-contrôle-asthme>
95. Asthm'Activ : l'appli qui aide à mieux contrôler son asthme [Internet]. santé pratique Paris. 2017 [cité 20 mars 2022]. Disponible sur: <https://sante-pratique-paris.fr/a-savoir/services-en-ligne-a-savoir/asthme-contrôle-appli-asthmactiv/>
96. Connect'inh - Kap Code [Internet]. 2021 [cité 3 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.kapcode.fr/connectinh/>
97. Devillier P, Ghasarossian C, Terrioux P, Schiratti M, Leutenegger E. [Persistent asthma: Chronic therapy quantitative compliance in daily practice]. Rev Mal Respir. mars 2018;35(3):269-78.

98. Maurer C, Raheison-Semjen C, Lemaire B, Didi T, Nocent-Ejnaini C, Parrat E, et al. [Severe adult asthma and treatment adherence: Results of the FASE-CPHG study]. *Rev Mal Respir.* déc 2021;38(10):962-71.
99. Raheison C, Mayran P, Jeziorski A, Deccache A, Didier A. [Patients with asthma: Disease control, patients' perceptions and observance. Results of the French REALISE™ survey]. *Rev Mal Respir.* janv 2017;34(1):19-28.
100. C'est quoi la médecine thermale ? | Médecine thermale [Internet]. Cneth. [cité 9 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.medecinethermale.fr/curistes/la-medecine-thermale-aujourd'hui/cest-quoi-la-medecine-thermale.html>
101. Cneth_28p_2022_BD_Web1_.pdf [Internet]. [cité 9 juill 2022]. Disponible sur: https://www.medecinethermale.fr/fileadmin/Publications/Cneth_28p_2022_BD_Web1_.pdf
102. L'histoire du thermalisme de l'Antiquité à nos jours [Internet]. L'Officiel du Thermalisme. 2021 [cité 7 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.officiel-thermalisme.com/2021/12/04/lhistoire-du-thermalisme-de-lantiquite-a-nos-jours/>
103. Eaux thermales - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 7 mars 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/eaux/article/eaux-thermales>
104. Chapitre II : Eaux minérales naturelles (Articles R1322-1 à R1322-67) - Légifrance [Internet]. [cité 24 juin 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA00006178503/2020-08-30
105. EAUX-Ra-EauxMinerales.pdf [Internet]. [cité 24 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX-Ra-EauxMinerales.pdf>
106. Dit D. Les différents types d'eaux thermales et leurs bienfaits [Internet]. L'Officiel du Thermalisme. 2021 [cité 24 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.officiel-thermalisme.com/2021/11/18/les-differents-types-deaux-thermales-et-leurs-bienfaits/>
107. Cures conventionnées | Médecine thermale [Internet]. Cneth. [cité 2 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.medecinethermale.fr/curistes/les-cures-thermales/cures-conventionnees.html>
108. Fréquentation - Thermes et cures thermales en France [Internet]. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: <http://intranet.medecinethermale.fr/la-medecine-thermale/comprendre/frequentation>
109. Cure thermale - Questionnaire de prise en charge (accompagné d'une déclaration de ressources). (Formulaire 11139*03) [Internet]. [cité 9 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/R1482>

110. Bénéficiaire d'une cure thermale | Médecine thermale [Internet]. Cneth. [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.medecinethermale.fr/curistes/en-pratique/beneficiaire-dune-cure-thermale.html>
111. La prescription d'une cure thermale : médecine thermale [Internet]. VIDAL. [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/sante/medecine-thermale/prescrire-cure-thermale.html>
112. Le médecin thermal, l'interlocuteur privilégié : médecine thermale [Internet]. VIDAL. [cité 2 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/sante/medecine-thermale/medecin-thermal.html>
113. Cneth-Blog-Admin P. Une cure thermale pour mon enfant, que dois-je savoir ? – Blog Thermes & Vous [Internet]. [cité 9 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.medecinethermale.fr/magazine/2022/05/02/une-cure-thermale-pour-mon-enfant-que-dois-je-savoir/>
114. Titre 3 : Maisons d'enfants à caractère sanitaire. (Articles L199 à L207) - Légifrance [Internet]. [cité 9 juill 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006140669/
115. INFO_CURISTES.pdf [Internet]. [cité 10 juill 2022]. Disponible sur: https://thermesdecouterets.com/wp-content/uploads/2016/10/INFO_CURISTES.pdf
116. dossier-de-presse-GTLB-2022.pdf [Internet]. [cité 10 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.camping-les-clarines.com/wp-content/uploads/2022/01/dossier-de-presse-GTLB-2022.pdf>
117. Accueil du jour Alzheimer (AJ) – Centre Hospitalier de Bourbonne les bains [Internet]. [cité 9 juill 2022]. Disponible sur: <https://hopitalbourbonne.fr/centre-hospitalier-de-bourbonne-les-bains/accueil-du-jour-alzheimer-aj/>
118. Cure thermale [Internet]. [cité 11 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/cure-thermale>
119. Cure thermale : prise en charge par l'assurance maladie [Internet]. [cité 11 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F751>
120. Asthme | Médecine thermale [Internet]. Cneth. [cité 9 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.medecinethermale.fr/curistes/les-cures-thermales/cures-conventionnees/pathologie.html>
121. GREZE (G.), GREZE (G.). La crise thermale entre le huitième et le douzième jours au cours de la cure à Amélie-les-bains. 1977.
122. Thermalisme L du. Fatigue en cure thermale : est-ce normal ? [Internet]. L'Officiel du Thermalisme. 2021 [cité 10 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.officiel-thermalisme.com/2021/10/08/fatigue-cure-thermale/>

123. DUTKIEWICZ (R.), DUTKIEWICZ (R.), MELOU (M.E.) LB, MESTRE (M.) L, MONTASTRUC (J.L.). Effets indésirables des cures thermales : à propos d'une étude prospective systématique à Bagnères-de-Bigorre. Eff Indésirables Cures Therm À Propos Une Étude Prospect Systématique À Bagnères--Bigorre. 1999;
124. Annuaire des stations thermales | Médecine thermale [Internet]. Cneth. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.medecinethermale.fr/curistes/en-pratique/annuaire-des-stations-thermales.html>
125. L'asthme et la cure thermale [Internet]. OPA Pratique. 2015 [cité 6 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.opa-pratique.com/journal/article/0011987-lasthme-et-la-cure-thermale>
126. Soins à la carte des cures conventionnées [Internet]. Les Thermes d'Allevard. 2015 [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.thermes-allevard.com/cure-thermale-conventionnee/soins-cure-thermale>
127. Techniques de Cure Thermale [Internet]. L'Officiel du Thermalisme. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.officiel-thermalisme.com/techniques-cure-thermale/>
128. Gouzy R, Gouzy J. La méthode de déplacement de Proetz. :2.
129. Comment prescrire une cure thermale en ORL ? [Internet]. OPA Pratique. 2014 [cité 6 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.opa-pratique.com/journal/article/0010661-comment-prescrire-une-cure-thermale-en-orl>
130. Soins respiratoires - Cure thermale enfant asthme et otites [Internet]. Cure thermale enfant. [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.cure-thermale-enfant.fr/cure-thermale-enfant-asthme-et-otites-soins-respiratoires/>
131. Traitement Asthme | Cure thermale Saint-Gervais Mont-Blanc [Internet]. Les Thermes - Saint-Gervais Mont-Blanc. [cité 6 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.thermes-saint-gervais.com/cures/asthme/>
132. Cure Voies Respiratoires à la Chaîne Thermale du Soleil [Internet]. [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.chainethermale.fr/cure-vr-voies-respiratoires>
133. LesCuristes.fr. L'orientation en voies respiratoires lors d'une cure thermale [Internet]. LesCuristes.fr. 2021 [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.lescuristes.fr/actualites/l-orientation-en-voies-respiratoires-lors-d-une-cure-thermale/546>
134. Soigner sa pathologie [Internet]. L'Officiel du Thermalisme. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.officiel-thermalisme.com/soigner-sa-pathologie/>
135. Traitement asthme : Cure thermale des voies respiratoires et asthme [Internet]. Auvergne Thermale. [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.auvergne-thermale.com/les-pathologies/voies-respiratoires/>

136. Qui sommes-nous ? | Médecine thermale [Internet]. Cneth. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.medecinethermale.fr/curistes/le-cneth/qui-sommes-nous.html>
137. Etude-CNAM-1987_Suivi-dune-cohorte-de-3000-curistes-thermaux.pdf [Internet]. [cité 10 juill 2022]. Disponible sur: https://www.officiel-thermalisme.com/wp-content/uploads/2015/06/Etude-CNAM-1987_Suivi-dune-cohorte-de-3000-curistes-thermaux.pdf
138. ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DESCRIPTIVE CHEZ DES ENFANTS PRÉSENTANT UNE PATHOLOGIE RESPIRATOIRE : APPROCHE ÉVALUATIVE - PDF Téléchargement Gratuit [Internet]. [cité 10 juill 2022]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/19815779-Etude-epidemiologique-descriptive-chez-des-enfants-presentant-une-pathologie-respiratoire-approche-evaluative.html>
139. GBPthermales.pdf [Internet]. [cité 10 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.snmth.org/pdf/GBPthermales.pdf>
140. Cures Thermales Voies Respiratoires, ORL | Saint-Gervais Mont-Blanc [Internet]. Les Thermes - Saint-Gervais Mont-Blanc. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.thermes-saint-gervais.com/cures/angines-otites-sinusites/>
141. Passariello A, Di Costanzo M, Terrin G, Iannotti A, Buono P, Balestrieri U, et al. Crenotherapy modulates the expression of proinflammatory cytokines and immunoregulatory peptides in nasal secretions of children with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. févr 2012;26(1):e15-19.
142. Contoli M, Gnesini G, Forini G, Marku B, Pauletti A, Padovani A, et al. Reducing Agents Decrease the Oxidative Burst and Improve Clinical Outcomes in COPD Patients: A Randomised Controlled Trial on the Effects of Sulphurous Thermal Water Inhalation. *Sci World J*. 23 déc 2013;2013:927835.
143. Salami A, Dellepiane M, Crippa B, Mora F, Guastini L, Jankowska B, et al. Sulphurous water inhalations in the prophylaxis of recurrent upper respiratory tract infections. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. nov 2008;72(11):1717-22.
144. Neri M, Sansone L, Pietrasanta L, Kisialiou A, Cabano E, Martini M, et al. Gene and protein expression of CXCR4 in adult and elderly patients with chronic rhinitis, pharyngitis or sinusitis undergoing thermal water nasal inhalations. *Immun Ageing*. 27 févr 2018;15(1):10.
145. Staffieri A, Abramo A. Sulphurous-arsenical-ferruginous (thermal) water inhalations reduce nasal respiratory resistance and improve mucociliary clearance in patients with chronic sinonasal disease: preliminary outcomes. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. juin 2007;127(6):613-7.
146. Varricchio A, Giuliano M, Capasso M, Del Gaizo D, Ascione E, De Lucia A, et al. L'Eau Thermale de Salso-Sulfure dans la Prévention des Infections Respiratoires Récurrentes chez l'Enfant. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 1 oct 2013;26(4):941-52.

147. Lopalco M, Proia AR, Fraioli A, Serio A, Cammarella I, Petraccia L, et al. [Therapeutic effect of the association between pulmonary ventilation and aerosol--inhalation with sulphureous mineral water in the chronic bronchopneumopathies]. *Clin Ter.* avr 2004;155(4):115-20.
148. Altaany Z, Alkaraki A, Abu-siniyeh A, Al Momani W, Taani O. Evaluation of antioxidant status and oxidative stress markers in thermal sulfurous springs residents. *Heliyon.* 29 nov 2019;5(11):e02885.
149. Braga PC, Sambataro G, Dal Sasso M, Culici M, Alfieri M, Nappi G. Antioxidant Effect of Sulphurous Thermal Water on Human Neutrophil Bursts: Chemiluminescence Evaluation. *Respiration.* 2008;75(2):193-201.
150. Braga PC, Ceci C, Marabini L, Nappi G. The Antioxidant Activity of Sulphurous Thermal Water Protects against Oxidative DNA Damage: A Comet Assay Investigation. *Drug Res.* avr 2013;63(04):198-202.
151. Interclud Occitanie – Ensemble contre la douleur > Outils douleur > Outils d'évaluation et d'aide au diagnostic douleur [Internet]. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.interclud-occitanie.fr/outils-douleur/outils-devaluation-et-daide-au-diagnostic-douleur>
152. French_France_CAT_combined.pdf [Internet]. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: https://www.catestonline.org/content/dam/global/catestonline/questionnaires/French_France_CAT_combined.pdf

The place of thermalism in the management of the asthmatic patient

Asthma is an airway disease resulting from an interaction between genetic and environmental factors. Several pathophysiological processes are involved in the development of asthma: chronic inflammation, remodeling and bronchial hyperactivity. To ensure optimal control of this disease, it is essential to adapt management according to the stage of severity and the immune cells involved: crisis and background treatment can be instituted. Patient education and compliance are also essential. Thermal treatments are rarely used. However, natural mineral water treatments have been used since antiquity and their benefits for asthma patients have been described in numerous studies: reduction of symptoms, improvement of respiratory function, modulation of the inflammatory response and anti-oxidant activity.

Auteur : L'haridon Johan

Titre : La place du thermalisme dans la prise en charge du patient asthmatique

Directeur de thèse : Dr Fernandez-Vidal Anne

Lieu et date de soutenance : Toulouse, le lundi 19 Septembre 2022

RESUME en français

L'asthme est une pathologie des voies respiratoires résultant d'une interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux. Plusieurs processus physiopathologiques sont mis en cause dans le développement de l'asthme : inflammation chronique, remodelage et hyperréactivité bronchique. Pour assurer un contrôle optimal de cette maladie, il est essentiel d'adapter la prise en charge selon le stade de sévérité et les cellules immunitaires impliquées : un traitement de crise et un traitement de fond peuvent être instaurés. L'éducation du patient et son observance sont également indispensables. Le recours au thermalisme est quant à lui très peu réalisé. Pourtant, les soins d'eau minérale naturelle sont réalisés depuis l'Antiquité et leurs bienfaits chez les patients asthmatiques sont évoqués par de nombreuses études : diminution des symptômes, amélioration de la fonction respiratoire, modulation de la réponse inflammatoire et activité anti-oxydante.

MOTS-CLES : Inflammation – Système immunitaire – Remodelage bronchique – Hyperréactivité bronchique – Corticoïde – Bêta-2 mimétique – Biothérapie – Observance – Thermalisme – Eau minérale naturelle sulfurée – Lavage – Imprégnation – Symptômes – Fonction respiratoire – Anti-oxydant

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35 chemin des Maraîchers
31062 Toulouse Cedex 9 - France