

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2024

THESE 2024/TOU3/2144

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

BONNEFOUS Amélie

Née le 29 août 1999 à Rodez (12)

Le Mercredi 11 décembre 2024

**LES TRAITEMENTS DE L'ASTHME ET DE LA BPCO
PAR VOIE PULMONAIRE A L'OFFICINE (HORS OXYGENOTHERAPIE) :
ACTIFS ET DISPOSITIFS DE DISPENSATION**

Directeur de thèse : Pr. GIROD FULLANA Sophie

JURY

Président : Pr. GIROD FULLANA Sophie

1er assesseur : LE NAOUR Augustin

2ème assesseur : PUIG DISPAN Catherine

Maj. le 24/08/2024

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 24/08/2024

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire	M. PARINI A.	Physiologie
M. BENOIST H.	Immunologie		
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie		
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire		
M. SALLES B.	Toxicologie		

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
Mme AYYOUB M.	Immunologie	Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique Toxicologie - Sémiologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme BOUTET E.	Parasitologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie	Mme COSTE A.	Biochimie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie	Mme COUDERC B.	Physiologie
M. FAVRE G.	Biochimie	M. CUSSAC D. (Doyen- directeur)	Chimie Thérapeutique Physiologie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie	Mme DERA EVE C.	Pharmacognosie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie	Mme ECHINARD-DOUIN V.	Pharmacie Galénique
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie	M. FABRE N.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjoir	Pharmacie Clinique	Mme GIROD-FULLANA S.	Chimie pharmaceutique Toxicologie - Sémiologie
M. VALENTIN A.	Parasitologie	M. GUIARD B.	Chimie analytique
		M. LETISSE F.	Biologie Cellulaire
		Mme MULLER-STAU MONT C.	Biochimie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Droit Pharmaceutique
		M. SEGUI B.	Mathématiques
		Mme SIXOU S.	
		Mme TABOULET F.	
		Mme WHITE-KONING M.	

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme KELLER L.	Biochimie	Mme BON C. (*)	Biophysique
M. PUISSET F. (*)	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
Mme ROUCH L. (*)	Pharmacie Clinique	M. BROUILLET F. (*)	Pharmacie Galénique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Biophysique	Mme CABOU C.	Physiologie
Mme SALABERT A.S.	Biochimie	Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Pharmacologie	Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme THOMAS F. (*)		Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
		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 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. PILLOUX L.	Microbiologie
		Mme ROYO J.	Chimie Analytique
		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 VANSTEEELANDT M.	Pharmacognosie

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

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
M. AL SAATI A	Biochimie	Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie	Mme GRISETI H.	Biochimie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique	Mme MALLI S.	Pharmacie Galénique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie	Mme MTAT DALILA D.	Chimie Pharmaceutique
Mme DINTILHAC A	Droit Pharmaceutique	Mme MONIER M.	Microbiologie
M. GRACIA M.	Pharmacologie	M. TABTI R.	Chimie Thérapeutique
Mme RIGOLOT L	Biologie Cellulaire,		
Mme STRUMIA M.	Immunologie		
	Pharmacie Clinique		

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Au **Pr. Sophie GIROD FULLANA**, pour avoir accepté de m'accompagner au cours de la rédaction de cette thèse et m'avoir fait l'honneur d'en présider la soutenance.

A **M. Augustin LE NAOUR**, pour avoir accepté de faire partie de mon jury.

A **Mme. Catherine PUIG DISPAN**, pour avoir accepté de faire partie de mon jury. Je vous remercie pour votre confiance au quotidien et suis ravie de continuer ma route dans votre officine.

A ma famille,

A mes parents, merci pour votre soutien indéfectible durant ces années d'études. Je vous dois tout et ne vous remercierai jamais assez ;

A ma sœur, Justine, ma meilleure amie ; qui est un soutien pour moi au quotidien et m'a accompagnée durant ces années d'études mais aussi le long de la rédaction de cette thèse.

A mes grands-parents avec une pensée particulière pour mon papi, à Lucien, à mes cousins-cousines, mes oncles et tantes et à tous les membres de ma famille ;

A mes amies,

Julia, ma binôme pendant ces 6 années d'étude et ma meilleure rencontre,

Anaïs depuis le premier jour de la rentrée en première année,

Claire, Louise, Alexandra, Fanny, Marie et Dorine, ces années d'études n'auraient pas eu la même saveur sans vous.

A mes collègues et anciens collègues,

Au personnel de la Pharmacie PUIG, Marine, Guy, Julie et Ambre. Merci pour votre accueil chaleureux depuis plus d'un an maintenant. Je suis heureuse de travailler avec vous.

A la Pharmacie des Carmes qui m'a accueillie au cours du stage de 6^{ème} année : M. BONAFE, Laura, Lucie, Cathy, Alice, Mattéo et surtout Amélie.

TABLE DES MATIERES

Remerciements	4
Table des matières	5
Liste des abréviations	10
Liste des figures	12
Liste des tableaux	14
Introduction	15
I) Appareil respiratoire et physiopathologie de l’asthme et de la BPCO	16
I.1) Appareil respiratoire.....	16
I.1.1) Anatomie du système respiratoire.....	16
I.1.2) Physiologie du système respiratoire.....	17
I.1.2.1) Mécanisme de la respiration	17
I.1.2.1.1) Zone de conduction : préparation de l’air aux échanges	17
I.1.2.1.2) Zone d’échange : la membrane alvéolocapillaire.....	18
I.1.2.1.3) Echanges gazeux	19
I.1.2.2) Contrôle de la respiration.....	20
I.1.2.2.1) Muscles respiratoires et mouvements respiratoires	20
I.1.2.2.2) Régulation de la respiration.....	21
I.1.2.2.3) Adaptation de la respiration	23
I.1.2.3) Volumes et débits pulmonaires	23
I.2) Asthme	25
I.2.1) Définition et clinique	25
I.2.2) Epidémiologie	26
I.2.3) Facteurs de risque et facteurs aggravants.....	27
I.2.4) Physiopathologie.....	28
I.2.4.1) Asthme type 2-élevé	29
I.2.4.1.1) Cellules épithéliales et cellules dendritiques des voies respiratoires.....	29
I.2.4.1.2) Immunité adaptative de type 2 : le rôle central des IgE	29
I.2.4.1.3) Rôle des éosinophiles	30
I.2.4.1.4) Les ILC2 : Les cellules lymphoïdes innées.....	30
I.2.4.2) Asthme type 2-faible.....	31
I.2.5) Diagnostic	31
I.2.5.1) Spiromètre	32
I.2.5.2) Débitmètre de pointe ou Peak flow®.....	32
I.2.6) Stades de la maladie.....	33
I.2.7) Evolution et complications.....	33
I.3) BPCO	34
I.3.1) Définition et clinique	34
I.3.2) Epidémiologie	35
I.3.3) Etiologies et facteurs de risque	36

I.3.4) Physiopathologie.....	36
I.3.4.1) Mécanisme immunologique principal de la BPCO	37
I.3.4.1.1) Inflammation et réponse immunitaire innée.....	37
I.3.4.1.2) Stress oxydatif	38
I.3.4.1.3) Réponse immunitaire adaptative	39
I.3.4.2) Autres mécanismes contribuant à la cascade inflammatoire.	39
I.3.4.2.1) Rôle d'autres lymphocytes	39
I.3.4.2.2) Sénescence et limitation des mécanismes de réparation	39
I.3.5) Diagnostic	40
I.3.5.1) Diagnostic clinique et interrogatoire.....	40
I.3.5.2) Epreuve Fonctionnelle Respiratoire.....	41
I.3.5.3) Autres éléments diagnostiques.....	43
I.3.6) Comorbidités.....	43
I.3.7) Stades de la maladie.....	44
I.3.8) Evolution et complications.....	45
II) Asthme et BPCO : actifs et dispositifs de dispensation	47
II.1) Actifs.....	47
II.1.1) Bronchodilatateurs.....	47
II.1.1.1) Beta-2-mimétiques	47
II.1.1.1.1) Mécanisme d'action	47
II.1.1.1.2) Différents types de β_2 -mimétiques.....	49
II.1.1.1.3) Voie d'administration et indications	49
II.1.1.1.4) Effets indésirables et contre-indications	50
II.1.1.1.5) Spécialités concernées.....	50
II.1.1.2) Atropiniques ou anticholinergiques.....	55
II.1.1.2.1) Mécanisme d'action	55
II.1.1.2.2) Différents types de β_2 -mimétiques.....	56
II.1.1.2.3) Voie d'administration et indications	56
II.1.1.2.4) Effets indésirables	57
II.1.1.2.5) Spécialités concernées.....	57
II.1.1.3) Méthylxanthine : théophylline.....	58
II.1.1.3.1) Mécanisme d'action	58
II.1.1.3.2) Voies d'administration et indications.....	58
II.1.1.3.3) Effets indésirables et contre-indications	59
II.1.1.3.4) Spécialités concernées.....	60
II.1.2) Anti-inflammatoires.....	60
II.1.2.1) Glucocorticoïdes.....	60
II.1.2.1.1) Mécanisme d'action	60
II.1.2.1.2) Classification et voies d'administration.....	61

II.1.2.1.3) Indications.....	62
II.1.2.1.4) Effets indésirables et contre-indications	62
II.1.2.1.5) Spécialités concernées.....	63
II.1.2.2) Anti-leucotriènes	66
II.1.2.2.1) Mécanisme d'action	66
II.1.2.2.2) Indication et voie d'administration	66
II.1.2.2.3) Effets indésirables et contre-indication.....	66
II.1.2.2.4) Spécialités concernées.....	67
II.1.3) Autres traitements.....	67
II.1.3.1) Autres antiasthmatiques : anticorps monoclonaux	67
II.1.3.2) Antibiothérapie : les macrolides.....	69
II.1.3.3) Oxygénothérapie	71
II.2) Les dispositifs de dispensation par voie pulmonaire dans l'asthme et la BPCO	72
II.2.1) Voie pulmonaire : intérêt des dispositifs et challenges.....	72
II.2.1.1) Devenir des particules inhalées	72
II.2.1.1.1) Transit	72
II.2.1.1.2) Terminologie : dose et masse.....	73
II.2.1.1.3) Dépôt des particules	74
II.2.1.1.4) Clairance muco-ciliaire et temps de résidence pulmonaire.....	75
II.2.1.1.5) Absorption des particules inhalées.....	76
II.2.1.1.6) Les médicaments inhalés et leur site d'action.....	77
II.2.1.2) Avantages de la voie pulmonaire	77
II.2.1.3) Limites de la voie pulmonaire	78
II.2.1.3.1) Limites liées au dépôt des particules.....	78
II.2.1.3.2) Limites propres aux voies respiratoires.....	78
II.2.1.3.3) Limites liées au patient	79
II.2.2) Les différents dispositifs de dispensation	81
II.2.2.1) Définitions et historique	81
II.2.2.2) Les inhalateurs doseurs pressurisés ou aérosols doseurs pressurisés	81
II.2.2.2.1) Inhalateurs doseurs pressurisés : spray	82
II.2.2.2.1.1) Formulation galénique.....	82
II.2.2.2.1.2) Utilisation	83
II.2.2.2.1.3) Spécialités concernées	83
II.2.2.2.1.4) Sources d'erreurs, avantages et inconvénients	84
II.2.2.2.1.5) Chambre d'inhalation	84
II.2.2.2.1.6) Cas particulier : Béclojet®	86
II.2.2.2.2) Inhalateurs doseurs pressurisés autodéclenchés : Autohaler.....	87
II.2.2.2.2.1) Formulation galénique.....	87
II.2.2.2.2.2) Utilisation	88

II.2.2.2.2.3) Spécialités concernées	88
II.2.2.2.2.4) Sources d'erreurs, avantages et inconvénients	89
II.2.2.3) Les inhalateurs de poudre (IPS)	89
II.2.2.3.1) Généralités sur la galénique des IPS et leur utilisation	90
II.2.2.3.2) Résistance interne, débit inspiratoire et classification des IPS	91
II.2.2.3.2.1) Les inhalateurs de poudre sèche à gélule ou à dose unitaire	92
II.2.2.3.2.2) Les inhalateurs de poudre multidose	94
II.2.2.3.2.2.1) Inhalateurs de poudre à dose unitaire multiple	95
II.2.2.3.2.2.2) Inhalateurs de poudre multidoses : à réservoir	97
II.2.2.3.3) Sources d'erreurs avantages et inconvénients	104
II.2.2.4) Inhalateurs de Brumisat ou Soft Mist Inhaler.....	105
II.2.2.4.1) Formulation galénique	105
II.2.2.4.2) Utilisation.....	106
II.2.2.4.3) Spécialités concernées.....	108
II.2.2.4.4) Sources d'erreurs avantages et inconvénients	108
II.2.2.5) Résumé des caractéristiques des différents dispositifs d'inhalation.....	108
II.2.2.6) Les systèmes de nébulisation.....	110
II.2.2.6.1) Les différents types de nébuliseurs	110
II.2.2.6.2) Indications et spécialités disponibles dans l'asthme et/ou la BPCO.....	112
II.2.2.6.3) Interfaces.....	113
II.2.2.6.4) Conseils et bonnes pratiques d'utilisation d'un nébuliseur.....	114
II.2.2.6.5) Avantages et Inconvénients de la nébulisation	115
III) Prise en charge de l'asthme et de la BPCO et conseils associés à l'officine	116
III.1) Stratégie thérapeutique	116
III.1.1) Asthme : stratégie thérapeutique	116
III.1.1.1) Recommandations officielles	116
III.1.1.1.1) Adultes et les enfants de plus de 12 ans.....	117
III.1.1.1.2) Enfants de moins de 12 ans	118
III.1.1.1.3) Populations particulières.....	119
III.1.1.1.4) Exacerbations.....	120
III.1.1.2) Contrôle de l'asthme	120
III.1.2) BPCO	121
III.1.2.1) Recommandations officielles	121
III.1.2.1.1) Stratégie thérapeutique de la BPCO stable	121
III.1.2.1.2) Prise en charge des exacerbations.....	124
III.1.2.2) Contrôle et suivi de la BPCO.....	125
III.2) Autres recommandations, conseils associés et implication du pharmacien.....	125
III.2.1) Choix du dispositif	125
III.2.2) L'ordonnance de traitements inhalés.....	127

III.2.2.1) Validité de l'ordonnance.....	127
III.2.2.2) Règles de prescription et prise en charge des spécialités pour inhalation par nébuliseur.....	127
III.2.2.3) Génériques de traitements inhalés.....	128
III.2.3) Autour des dispositifs d'inhalation.....	129
III.2.3.1) Erreurs de manipulation et nécessité d'une bonne utilisation.....	130
III.2.3.2) Solutions à apporter et rôle des professionnels de santé.....	131
III.2.3.3) Eviter les effets indésirables.....	135
III.2.4) Prévention secondaire.....	135
III.2.4.1) Eviter les facteurs déclenchants et sevrage tabagique.....	135
III.2.4.2) Vaccinations.....	139
III.2.4.3) Impliquer le patient dans sa prise en charge.....	141
III.2.5) Traitement des comorbidités.....	142
III.2.6) Règles hygiéno-diététiques : nutrition et activité physique.....	143
III.2.6.1) Régime alimentaire.....	143
III.2.6.2) Activité physique.....	144
III.2.7) Quelques contre-indications.....	145
III.2.8) Autres solutions pour une meilleure observance : entretiens pharmaceutiques.....	146
III.2.8.1) A l'officine : entretiens pharmaceutiques asthme.....	146
III.2.8.2) A l'hôpital : éducation thérapeutique.....	149
III.2.8.2.1) Programme PETALE « Comprendre et Gérer son Asthme ».....	149
III.2.8.2.2) BPCO : Education thérapeutique et lien hôpital-ville, le dispositif Prado.....	150
III.2.9) Le rôle du pharmacien en résumé.....	150
Conclusion.....	153
Références.....	155
Annexes.....	162
- Annexes 1 : Tableaux présentant les spécificités de chaque spécialité en fonction du type de dispositif d'inhalation.....	163
- Annexes 2 : Fiches explicatives de la bonne utilisation des différents dispositifs d'inhalation.....	171
Serment de Galien.....	190

LISTE DES ABREVIATIONS

AC : Adénylate Cyclase
ACOS : Syndrome de Chevauchement Asthme-BPCO
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AIS : Anti-Inflammatoire Stéroïdien
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AMPc : Adénosine Monophosphate cyclique
AP : Activité Physique
APA : Activité Physique Adaptée
ARS : Agence Régionale de Santé
BACA : Beta2-Adrénérique à Courte durée d'Action
BALA : Beta2-Adrénérique à Longue durée d'Action
BCG : Bacille Calmette et Guérin, vaccin contre la tuberculose
BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
BPDO : Bonnes Pratiques de Dispensation de l'Oxygène à usage médical
CFC : Chlorofluorocarbone
CHU : Centre Hospitalier et Universitaire
CI : Chambre d'Inhalation
CRF : Capacité Résiduelle Fonctionnelle
CV : Capacité Vitale
CVF : Capacité Vitale Forcée
CO₂ : Dioxyde de carbone
CSI : CorticoStéroïde Inhalé
CSO : CorticoStéroïde administré par voie Orale
DAMM : Diamètre Aérodynamique Médian en Masse
DAG : Diacylglycerol
DEP : Débit Expiratoire de Pointe
DMP : Dossier médical partagé
DP : Dossier Pharmaceutique
EEN : Excipient à Effet Notoire
EFR : Epreuves Fonctionnelles Respiratoires
ETP : Education Thérapeutique du Patient
GINA : Global Initiative for Asthma
GOLD : Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease
GRD et GRV : Groupe Respiratoire Dorsal et Ventral
HAD : Hospitalisation A Domicile
HAS : Haute Autorité de Santé
HFA : Hydrofluoroalcane
HPV : Human Papilloma Virus
HSP : Heat Shock Protein
HTAP : HyperTension Artérielle Pulmonaire
IPS : Inhalateur de Poudre Sèche
Ig-A,E... : Immunoglobuline de type A ou E...

IL : Interleukine
ILC : Cellule Lymphoïde Innée
IMC : Indice de Masse Corporelle
IP3 : Inositol triphosphate
IV : Intraveineux
LP : Libération Prolongée
MEC : Matrice Extracellulaire
MMC : Clairance mucociliaire
mMRC : Echelle de dyspnée modifiée de Medichal Research Council
O₂ : Dioxygène
OLD : Oxygénothérapie de Longue Durée
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ORL : Otorhinolaryngologie
PA : Principe Actif
PAA : Plan d'Action Asthme
PKA : Protéine kinase A
PLC : Phospholipase C
PKA ou C : Phosphokinase A ou C
PDE : Phosphodiesterase
REIPO : Réseau d'Enseignement et d'Innovation pour la Pharmacie d'Officine
RCP : Résumé des Caractéristique du Produit
RGO : Reflux Gastro Œsophagien
ROR : Rougeole-Oreillons-Rubéole
ROS : Espèces réactives de l'oxygène
SC : Sous-Cutané
SNA : Système Nerveux Autonome
SPLF : Société de Pneumologie de la Langue Française
Th2,1, 17... : Lymphocyte T helper de type 2, 1 ou 17...
Treg : Lymphocyte T régulateur
VEMS : Volume Expiratoire Maximal en 1 Seconde
VR : Volume Résiduel
VRC : Rhinovirus Humain
VRE et VRI : Volume de Réserve Expiratoire et Inspiratoire
VRS : Virus Respiratoire Syncythial
VT : Volume courant

LISTE DES FIGURES

<u>Figure 1</u> : Structure des voies respiratoires.....	16
<u>Figure 2</u> : Schéma simplifié représentant la coupe histologique d'un poumon au niveau de la membrane alvéolo-capillaire.....	19
<u>Figure 3</u> : Les muscles respiratoires.....	21
<u>Figure 4</u> : Volumes pulmonaires et capacité pulmonaire.....	24
<u>Figure 5</u> : Les facteurs de risque de l'asthme chez l'adulte et chez les enfants.....	28
<u>Figure 6</u> : Tableau résumant les caractéristiques de l'asthme en fonction de sa sévérité.....	33
<u>Figure 7</u> : Schéma illustrant l'emphysème et la bronchite chronique retrouvés dans la BPCO.....	35
<u>Figure 8</u> : Les mécanismes simplifiés conduisant à la BPCO	37
<u>Figure 9</u> : Auto-questionnaire de dépistage de la BPCO.....	41
<u>Figure 10</u> : Rapport habituel d'une spirométrie standard.....	42
<u>Figure 11</u> : Tableau représentant les stades de sévérité de la BPCO.....	45
<u>Figure 12</u> : Pharmacologie des bronchodilatateurs.....	48
<u>Figure 13</u> : Pharmacologie de l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques présents au niveau pulmonaire.....	56
<u>Figure 14</u> : Liaison des glucocorticoïdes à leur récepteur et modulation de gènes.....	61
<u>Figure 15</u> : Structure chimique du noyau prégnane (A) et du cortisol (B).....	62
<u>Figure 16</u> : Administration et dépôt des particules inhalées.....	73
<u>Figure 17</u> : De la masse initiale à la masse active.....	74
<u>Figure 18</u> : Niveau du dépôt pulmonaire en fonction de la taille des particules inhalées.....	75
<u>Figure 19</u> : Composition d'un inhalateur doseur pressurisé en spray.....	82
<u>Figure 20</u> : Schéma représentant une chambre d'inhalation reliée à un aérosol doseur pressurisé ainsi que sa bonne utilisation.....	85
<u>Figure 21</u> : Chambre d'inhalation Babyhaler®.....	86
<u>Figure 22</u> : Photographie du Beclojet®.....	86
<u>Figure 23</u> : Coupe schématique d'un aérosol doseur pressurisé auto-déclenché.....	87
<u>Figure 24</u> : Réalisation de l'amorçage d'un dispositif Autohaler grâce à la languette.....	88
<u>Figure 25</u> : Exemple de mécanisme de désagrégation du principe actif et des excipients par une grille.....	90
<u>Figure 26</u> : Classification de quelques IPS unidose et multidose en fonction de leur résistance interne.....	92
<u>Figure 27</u> : Les dispositifs A) Aerolizer, B) Breezhaler et C) Handihaler.....	92
<u>Figure 28</u> : Mode d'action simplifié des dispositifs d'inhalation Aerolizer Breezhaler et Handihaler.....	93
<u>Figure 29</u> : Photographie représentant l'intérieur des dispositifs A) Diskus et B) Ellipta.....	95
<u>Figure 30</u> : Schéma légendé représentant le dispositif Diskus ouvert et fermé.....	95
<u>Figure 31</u> : Schématisation du dispositif Ellipta.....	96
<u>Figure 32</u> : Gibiter Easyhaler®.....	97
<u>Figure 33</u> : Schématisation du dispositif Nexthaler.....	98
<u>Figure 34</u> : Schématisation du dispositif Novolizer.....	99
<u>Figure 35</u> : Photographie illustrant comment faire glisser le couvercle de Novolizer.....	99

<u>Figure 36</u> : Constitution d'un inhalateur de poudre de type Spiromax.....	100
<u>Figure 37</u> : Photographie du Symbicort turbuhaler®.....	101
<u>Figure 38</u> : Schématisation de l'utilisation du dispositif Twisthaler.....	102
<u>Figure 39</u> : Photographie, illustrant l'alignement entre le pointeur et le compteur de dose dans les inhalateurs Twisthaler.....	102
<u>Figure 40</u> : Représentation du système Respimat.....	105
<u>Figure 41</u> : Schéma représentant le principe de nébulisation d'un nébuliseur pneumatique..	110
<u>Figure 42</u> : Schéma représentant le principe de nébulisation d'un nébuliseur à ultrasons.....	111
<u>Figure 43</u> : Schéma représentant le principe de nébulisation d'un nébuliseur à tamis.....	112
<u>Figure 44</u> : Indications des aérosolthérapies par nébulisation selon les bonnes pratiques de nébulisation.....	112
<u>Figure 45</u> : Les mélanges possibles en cas de co-prescription de deux médicaments nébulisables.....	113
<u>Figure 46</u> : Photographie du montage final d'un nébuliseur pneumatique avec un embout buccal comme interface.....	114
<u>Figure 47</u> : Traitement en fonction du stade de sévérité de la BPCO.....	122
<u>Figure 48</u> : Algorithme décisionnel proposé une fois le diagnostic de BPCO établi, rappelant es mesures non pharmacologiques à gauche et pharmacologiques à droite.....	123
<u>Figure 49</u> : Le cycle de prise en charge d'un patient atteint de BPCO.....	125
<u>Figure 50</u> : Proposition d'arbre décisionnel pour le choix du dispositif d'inhalation.....	126
<u>Figure 51</u> : Règles de prescription et de prise en charge des spécialités pour inhalation par nébuliseur.....	128
<u>Figure 52</u> : Extrait du répertoire des médicaments génériques.....	129

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau 1</u> : Echelle de dyspnée du mMRC.....	43
<u>Tableau 2</u> : Spécialités contenant des β_2 -mimétiques en monothérapie ayant une indication dans l'asthme ou la BPCO à l'officine.....	51
<u>Tableau 3</u> : Ensemble des spécialités, disponibles à l'officine, comprenant une association médicamenteuse indiquée dans l'asthme ou la BPCO.....	52
<u>Tableau 4</u> : Spécialités contenant des anticholinergiques en monothérapie ayant une indication dans l'asthme ou la BPCO à l'officine.....	58
<u>Tableau 5</u> : Spécialités contenant de la théophylline et ayant une indication dans l'asthme et la BPCO à l'officine.....	60
<u>Tableau 6</u> : Spécialités contenant des glucocorticoïdes en monothérapie, retrouvés à l'officine et ayant une indication dans l'asthme ou la BPCO.....	64
<u>Tableau 7</u> : Spécialités contenant du montélukast disponibles à l'officine.....	67
<u>Tableau 8</u> : Tableau reprenant les anticorps monoclonaux disponibles à l'officine et ayant une indication dans l'asthme.....	68
<u>Tableau 9</u> : Sources d'erreurs, avantages et inconvénients dans l'utilisation des aérosols doseurs pressurisés en spray.....	84
<u>Tableau 10</u> : Avantages et Inconvénients des Chambres d'Inhalation.....	85
<u>Tableau 11</u> : Avantages et inconvénients du Béclojet®.....	87
<u>Tableau 12</u> : Sources d'erreurs, avantages et inconvénients dans l'utilisation des aérosols doseurs pressurisés autodéclenchés.....	89
<u>Tableau 13</u> : Sources d'erreurs, avantages et inconvénients des inhalateurs de poudre sèche.....	104
<u>Tableau 14</u> : Tableau illustrant les différentes étapes de l'utilisation d'un Brumisateur.....	107
<u>Tableau 15</u> : Tableau résumant les erreurs susceptibles d'affecter le dépôt bronchique ainsi que les avantages et les inconvénients des Brumisateurs.....	108
<u>Tableau 16</u> : Tableau résumant les caractéristiques principales des différents types de dispositifs d'inhalation.....	109
<u>Tableau 17</u> : Avantages et inconvénients des systèmes de nébulisation.....	115
<u>Tableau 18</u> : Stratégie thérapeutique dans l'asthme chez l'adulte et l'enfant de plus de douze ans.....	117
<u>Tableau 19</u> : Règles générales de bonne utilisation d'un dispositif d'inhalation.....	132
<u>Tableau 20</u> : Tableau comparatif simplifié des principales classes de dispositifs d'inhalation.....	134
<u>Tableau 21</u> : Traitements recommandés dans l'arrêt du tabac et leurs contre-indications.....	137
<u>Tableau 22</u> : Mesures préventives afin d'éviter les conséquences de l'asthme et/ou de la BPCO pouvant être abordés à l'officine.....	138
<u>Tableau 23</u> : Résumé des vaccinations recommandées et schéma vaccinaux chez les patients atteints d'asthme ou de BPCO, réalisables à l'officine.....	140
<u>Tableau 24</u> : Résumé des étapes d'un entretien d'accompagnement pharmaceutique d'un patient asthmatique à l'officine.....	148

INTRODUCTION

L'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sont des maladies respiratoires inflammatoires chroniques. Elles touchent chacune près de 4 millions de personnes en France, et le nombre de patients diagnostiqués dans le monde ne cesse d'augmenter, particulièrement au sein des pays industrialisés. Ces maladies impactent la qualité de vie des patients qu'elles touchent et représentent une part non négligeable des dépenses de santé ce qui en fait un véritable problème de santé publique.

Afin de prendre en charge de façon optimale ces pathologies, le médecin doit sélectionner les traitements les plus adaptés, parmi le large éventail de médicaments disponibles, tout en respectant la stratégie thérapeutique de ces maladies. L'essentiel de ces traitements sont administrés par voie pulmonaire, ce qui en fait la voie de prédilection pour le traitement de l'asthme et de la BPCO. Toutefois, il existe de nombreux dispositifs sur le marché permettant l'administration d'un traitement par voie pulmonaire, chacun présentant des spécificités dans son utilisation. Or, l'efficacité de ces nombreux dispositifs dépend très largement de leur bonne manipulation ainsi que de la compréhension du traitement qu'ils permettent d'administrer par le patient. Le pharmacien d'officine occupe une place primordiale lors de la dispensation de ces traitements afin d'en assurer l'observance. Il doit en effet s'assurer que le dispositif prescrit est adapté au patient et à sa pathologie et que la prise en main du dispositif, sa manipulation, parfois peu intuitive, est maîtrisée par le patient ou son entourage. Le pharmacien d'officine doit ainsi éduquer le patient afin d'obtenir une meilleure adhésion de ce dernier à son traitement et ainsi une amélioration de sa qualité de vie.

Cette thèse se présente comme une revue de l'ensemble des traitements administrés par voie inhalée, actuellement commercialisés en France, et ayant une indication dans l'asthme et/ou la BPCO. Dans la première partie sont présentées les deux pathologies. La deuxième partie fait état des lieux de l'ensemble des actifs utilisés dans le traitement de l'asthme et de la BPCO puis présente la voie pulmonaire et recense les différents dispositifs permettant une administration par cette voie. Enfin, la dernière partie expose la stratégie thérapeutique de l'asthme et de la BPCO et souligne l'importance des conseils associés à la délivrance de traitements inhalés notamment par le pharmacien d'officine. Cette partie se veut être un guide d'aide à la dispensation des traitements inhalés dans l'asthme et la BPCO.

I) Appareil respiratoire et physiopathologie de l'asthme et de la BPCO

I.1) Appareil respiratoire

I.1.1) Anatomie du système respiratoire

L'appareil respiratoire peut être divisé anatomiquement parlant en deux parties : les voies aériennes supérieures et inférieures. Les voies aériennes supérieures sont formées d'organes situés à l'extérieur du thorax : le nez, le pharynx et le larynx ; tandis que les voies aériennes inférieures sont formées d'organes intra-thoraciques : la trachée, les bronches, les bronchioles, les conduits et sacs alvéolaires ainsi que les alvéoles pulmonaires (Figure 1).

D'un point de vue fonctionnel, l'appareil respiratoire peut être séparé en deux zones : la **zone conductrice** (du nez vers les bronchioles) et la **zone d'échange respiratoire** (des conduits alvéolaires jusqu'aux alvéoles pulmonaires). La première permet de conduire l'air inspiré vers la seconde au niveau de laquelle ont lieu les échanges, les gaz pouvant diffuser vers les capillaires pulmonaires. (1)

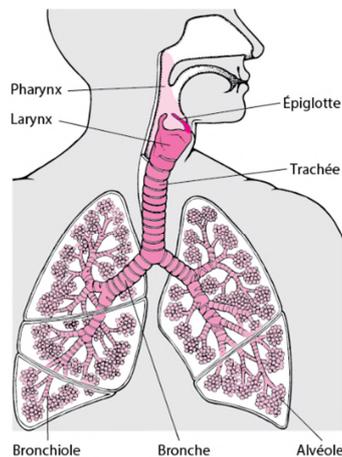


Figure 1 : Structure des voies respiratoires
Source : Manuels MSD pour le grand public

Une double membrane enveloppe les poumons, il s'agit de la **plèvre**. La plèvre viscérale recouvre la face interne du poumon et des grosses bronches alors que la plèvre pariétale tapisse la paroi interne du thorax. (2)

La **trachée** est un conduit creux pour les gaz mais aussi les sécrétions bronchiques. Elle se divise en deux **bronches principales**, droite et gauche. Celles-ci se divisent ensuite en bronches lobaires formant ainsi 3 **lobes** dans le poumon droit et 4 lobes dans le poumon gauche.

L'arbre trachéo-bronchique conduit les gaz de la trachée jusqu'aux unités d'échanges gazeux du poumon que sont les **acini pulmonaires**. Il est constitué de 23 générations de ramifications dichotomiques, chaque génération étant divisée en deux voies aériennes filles plus petites que la précédente. De la trachée (génération 0) jusqu'aux bronchioles terminales (générations 15-16) les voies respiratoires sont purement conductrices, c'est pourquoi le volume présent dans ces voies est nommé le volume mort. A partir de la 17^{ème} génération les bronchioles terminales deviennent bronchioles respiratoires, elles-mêmes divisées en conduits alvéolaires tapissés **d'alvéoles**, ce sont les acini pulmonaires (génération 17 à 23) qui participent aux échanges. (1)

I.1.2) Physiologie du système respiratoire

I.1.2.1) Mécanisme de la respiration

I.1.2.1.1) Zone de conduction : préparation de l'air aux échanges

L'épithélium de surface des voies respiratoires est formé de deux principaux types de cellules : les cellules ciliées et les cellules sécrétrices qui sont présentes en nombre similaire et organisées en mosaïque.

Les **cellules sécrétrices** sont de plusieurs types et présentent une grande plasticité fonctionnelle, il est donc plus simple de toutes les nommer par le terme générique de « cellules sécrétrices ». Elles libèrent des mucines : grandes glycoprotéines pouvant former des liaisons donnant lieu à des polymères et qui par enchevêtrement et maillage forment un gel appelé mucus. Elles libèrent aussi des molécules antimicrobiennes telles que des défensines, le lysozyme ou des immunoglobulines de type A (IgA), des molécules immunomodulatrices comme des cytokines, des molécules protectrices... Au niveau des grandes voies respiratoires des mucines sont aussi sécrétées par les **glandes sous muqueuses bronchiques**. Ainsi, à elles deux, les cellules sécrétrices et les glandes sous muqueuses conduisent à la formation du mucus. Il s'agit d'un gel organisé en réseau composé principalement d'un liquide mais ayant de nombreuses caractéristiques physiques d'un solide. Le mucus normal au niveau des voies respiratoires est composé à 97 % d'eau et à 3 % de solides (mucines, autres protéines, débris cellulaires...). Cette couche de mucus permet de piéger les pathogènes et autres particules qui seraient susceptibles d'atteindre les poumons. A noter toutefois, que la taille du maillage du gel est suffisamment grande, environ 500 nm, ce qui permet à certains petits virus dotés de capsides hydrophiles de pénétrer dans les voies pulmonaires et de causer certaines infections.

Le mucus des voies respiratoires repose sur une couche de **cellules ciliaires** nommée la couche péricilliaire. Il s'agit d'une couche fluide profonde formant un milieu aqueux indispensable aux battements de cils des cellules ciliaires et permettant ainsi les mouvements de mucus (clairance mucociliaire).

Le mucus et la couche péricilliaire agissent donc comme une barrière physique contre de nombreux pathogènes ou particules inhalés susceptibles d'endommager les poumons. En effet, ils se retrouvent piégés dans ce gel avant d'être propulsés grâce à la couche péricilliaire en direction proximale permettant leur élimination. Il convient de noter qu'un autre mécanisme d'élimination du mucus des voies respiratoires est la toux.

La zone de conduction permet ainsi de préparer l'air aux échanges : saturation de l'air inspiré en eau grâce au contact avec le mucus (évitant ainsi une déshydratation des alvéoles pulmonaires), réchauffement à température ambiante et surtout épuration de l'air inspiré. (3)

I.1.2.1.2) Zone d'échange : la membrane alvéolocapillaire

D'après l'Académie de Médecine, un acinus pulmonaire est une unité fonctionnelle du poumon, qui correspond à la zone alvéolisée où se fait, par diffusion, le transfert des gaz. Il y a environ 300 millions alvéoles pulmonaires dans les poumons d'un homme adulte.

Les échanges de gaz entre l'air des alvéoles pulmonaires et le sang de l'organisme se font au niveau de la **membrane alvéolo-capillaire**. Deux types de cellules constituent cette membrane alvéolo-capillaire : d'abord les cellules qui forment l'épithélium alvéolaire et enfin les **cellules endothéliales** qui tapissent les capillaires sanguins.

Concernant l'**épithélium alvéolaire** il est constitué de deux grands types de cellules : les pneumocytes de type I et les pneumocytes de type II. Les **pneumocytes de type I** sont de petites cellules qui ont un rôle de structure et permettent d'assurer les échanges gazeux, il s'agit des cellules qui sont les plus proches des cellules endothéliales des capillaires. Les **pneumocytes de types II** sont des cellules cubiques sécrétrices qui sécrètent le surfactant. Il s'agit d'un revêtement tensioactif qui recouvre la lumière des alvéoles pulmonaires et empêche notamment leur collapsus en fin d'expiration.

Dans les alvéoles se trouvent également des **macrophages** alvéolaires. Ils sont faiblement attachés à l'épithélium alvéolaire et se déplacent à sa surface grâce à des lamellipodes. Ils jouent un rôle dans la défense face aux pathogènes mais surtout dans le renouvellement du surfactant qu'ils phagocytent.

L'espace **interstitiel** (entre les cellules épithéliales alvéolaires et les cellules endothéliales capillaires) contient des fibroblastes responsables de la formation de la matrice

extracellulaire ainsi que des cellules de l'immunité permettant une lutte contre les microorganismes. (4)

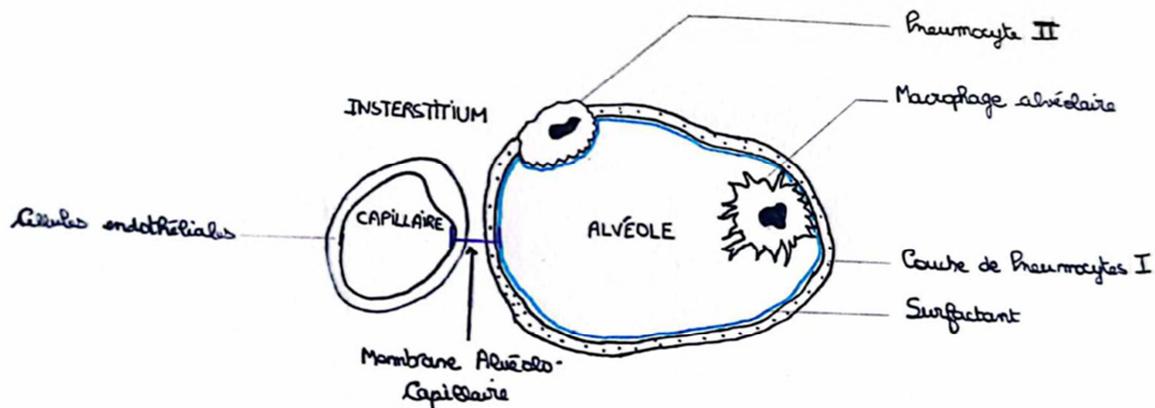


Figure 2 : Schéma simplifié représentant la coupe histologique d'un poumon au niveau de la membrane alvéolo-capillaire

De par leur nombre et leur organisation structurelle, les alvéoles pulmonaires forment une surface importante représentant en moyenne 130 m² chez un individu adulte de 70 kg (4). Elles possèdent une paroi fine ainsi qu'un important rapport surface/volume. Les capillaires pulmonaires, qui sont reliés aux branches terminales de l'artère et de la veine pulmonaire, s'organisent quant à eux en un réseau à mailles serrées autour des parois alvéolaires. Cette forte densité de capillaires autour des alvéoles donne lieu à une densité élevée du volume sanguin capillaire ainsi qu'à une importante surface de contact avec les espaces aériens ; le tout au travers d'une barrière tissulaire minimale permettant des conditions optimales pour des échanges gazeux efficaces.

Ainsi, la zone d'échange se caractérise par une relation étroite entre les espaces aériens des alvéoles pulmonaires et les capillaires sanguins. Les volumes d'air et de sang y sont maximisés et répartis en une **surface étendue** tandis que la **barrière tissulaire** qui sépare l'air et le sang doit être **minimisée** afin de faciliter les échanges. (5)

I.1.2.1.3) Echanges gazeux

Lorsque le sang circule dans les capillaires pulmonaires au niveau de la membrane alvéolo-capillaire, il reçoit du dioxygène (O₂) depuis les alvéoles. Le sang, alors oxygéné, finit ensuite par quitter cette zone d'échange dans les veines pulmonaires avant de rejoindre le cœur puis les différents organes. De façon inverse, le dioxyde de carbone (CO₂) capillaire provenant des artères pulmonaires est éliminé au niveau de la zone d'échange pour rejoindre les alvéoles pulmonaires avant d'être éliminé de l'organisme lors de l'expiration.

Deux mécanismes entrent en jeu permettant ces échanges de gaz : la diffusion de ces gaz en fonction du gradient de pression ainsi qu'une réaction chimique entre ces gaz et l'hémoglobine au sein des érythrocytes circulants ou capacité de transfert du sang.

La **diffusion** consiste au passage des gaz entre les couches qui séparent l'air des alvéoles des érythrocytes présents dans le capillaire. Elle s'effectue de façon passive mais dépend d'un processus appelé la conductance membranaire. En effet la barrière alvéolo-capillaire offre une résistance passive à la diffusion des gaz. Cette résistance aux échanges de gaz est essentiellement liée aux propriétés de cette barrière : diffusion, dimension de la barrière (surface et épaisseur). C'est pourquoi afin de faciliter les échanges gazeux, il faut limiter la conductance membranaire : surface d'échange suffisamment grande et fine. (5)

La **capacité de transfert du sang ou conductance érythrocytaire** dépend de trois événements : la diffusion du gaz au travers de la membrane érythrocytaire, la diffusion vers les molécules d'hémoglobine dans les érythrocytes et la liaison non linéaire à l'hémoglobine dépendante du degré de saturation en gaz. (4) (5)

I.1.2.2) Contrôle de la respiration

Le contrôle de la respiration, de sa fréquence et de sa profondeur, permettent une adaptation face aux besoins métaboliques de l'organisme, aux variations d'émotionnelles ou encore du système cardiovasculaire. Bien que le contrôle de la respiration puisse être volontaire, il est en grande partie inconscient (y compris pendant la respiration volontaire).

I.1.2.2.1) Muscles respiratoires et mouvements respiratoires

Les **muscles respiratoires** permettent les mouvements de l'appareil thoraco-pulmonaire et ainsi la respiration. Leur contraction est sous le contrôle de différents **motoneurones** provenant de la moelle épinière.

Les **muscles inspiratoires** permettent une augmentation du volume thoraco-pulmonaire. Il s'agit des muscles intercostaux externes, du diaphragme et des muscles inspiratoires accessoires que sont les muscles scalènes, les intercostaux parasternaux, les sterno-cléido-mastoïdiens (Figure 3).

Les **muscles expiratoires** ne sont pas sollicités au cours de l'expiration passive ou expiration de repos. En effet celle-ci s'effectue par un simple arrêt de la contraction des muscles inspiratoires. En revanche, au cours de l'expiration active, les muscles expiratoires sont

mobilisés pour diminuer le volume thoraco-pulmonaire. Il s'agit des muscles intercostaux internes ainsi que des muscles de la paroi abdominale (Figure 3). (6)

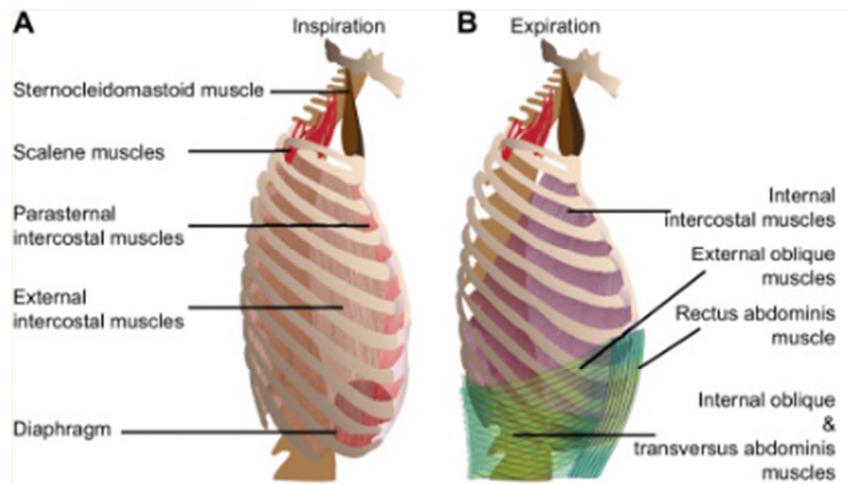


Figure 3 : Les muscles respiratoires (6)

Les muscles respiratoires exercent des **variations de volume** dans l'arbre respiratoire participant ainsi aux mouvements d'air. Lors de l'inspiration il y a contraction des muscles inspiratoires donnant lieu à une augmentation du volume pulmonaire. De cette façon, les molécules de gaz se retrouvent dans un volume plus grand au niveau des alvéoles, la pression en O_2 au niveau des alvéoles est donc diminuée induisant une entrée de l'air dans les poumons et donc l'inspiration. De façon analogue, on retrouve le phénomène opposé lors de l'expiration. (6) (7)

I.1.2.2.2) Régulation de la respiration

Le **système nerveux autonome** (SNA) joue un rôle essentiel dans la respiration (6) (8). Il fonctionne sans contrôle conscient et volontaire et possède un rôle crucial dans le maintien de l'homéostasie de l'organisme.

Il convient de noter que le SNA est divisé en deux : le **système sympathique** et le **système parasympathique**, tous deux innervant de nombreux tissus et ayant le plus souvent des effets opposés sur un tissu donné. Le système sympathique est activé lors de réactions d'urgence, de fuite ou pendant un exercice physique alors que le système nerveux parasympathique est prédominant dans des conditions de repos, de calme et de digestion. Deux neurotransmetteurs sont essentiels pour communiquer au sein du SNA : l'**acétylcholine** et la **noradrénaline**. L'acétylcholine a des effets en général parasympathique tandis que la noradrénaline a des effets sympathiques. L'effet de ces substances sur l'organisme est déterminé par la

distribution de récepteurs dans certains tissus. Ainsi on retrouve des récepteurs β_2 (muscles) et α_1 (glandes) adrénergiques au niveau des voies respiratoires. Une stimulation du système sympathique sur ces récepteurs dilate les voies respiratoires, on parle de bronchodilatation et diminue les sécrétions au niveau des voies respiratoires afin de faciliter la respiration. D'un autre côté une stimulation parasympathique sur ces récepteurs conduit à une bronchoconstriction et à une augmentation des sécrétions. (8)

Plus précisément, l'automatisme ventilatoire de la respiration est assuré au niveau central par les **centres bulbaires**, présents au niveau du bulbe rachidien (partie la plus inférieure du tronc cérébral). Les centres bulbaires impliqués dans la respiration sont le groupe respiratoire dorsal (GRD) et le groupe respiratoire ventral (GRV).

D'abord le **groupe respiratoire dorsal** ; il intègre de nombreuses informations périphériques grâce à divers récepteurs permettant de contribuer à l'homéostasie métabolique (fonction cardiorespiratoire mais aussi prise alimentaire et digestion) mais il contient aussi des neurones inspiratoires qui présentent des efférences vers les motoneurones respiratoires et vers le GRV. Ensuite le **groupe respiratoire ventral**, il comprend des neurones inspiratoires mais aussi expiratoires ainsi que le complexe pré-Bötzinger. Ce dernier est un réseau de neurones générant une activité rythmique à la fois essentielle et suffisante pour piloter l'inspiration chez l'homme.

Ainsi, les **neurones inspiratoires** présents dans ces deux groupes respiratoires sont actifs lors de l'inspiration et se projettent sur les corps cellulaires des motoneurones inspiratoires (nerf phrénique pour le diaphragme et nerfs intercostaux pour les muscles intercostaux externes) ce qui conduit à leur activation. Une fois activés ces motoneurones provoquent une contraction des muscles inspiratoires conduisant à l'inspiration. A l'arrêt de l'activation des neurones inspiratoires, il n'y a plus de stimulation des motoneurones et il y a un relâchement des muscles inspiratoires correspondant à l'expiration de repos.

Lors de l'expiration active cependant, les **neurones expiratoires** sont activés et stimulent les motoneurones des muscles expiratoires entraînant leur contraction et une expiration forcée. (6)

Il convient de noter que la respiration est une fonction du système nerveux autonome unique car elle peut aussi être soumise à un contrôle volontaire en fonction de l'état émotionnel ou d'autres comportements (chant, environnement...). C'est le **cortex** cérébral qui semble le plus impliqué dans ce contrôle volontaire de la respiration.

I.1.2.2.3) Adaptation de la respiration

Afin d'adapter la ventilation à l'état métabolique, le bilan gazeux du sang est surveillé en permanence. Les systèmes sensoriels des voies respiratoires formés de mécano et chimiorécepteurs au niveau central et périphérique surveillent la respiration en cours et détectent d'éventuels irritants ou médiateurs inflammatoires. Les **chimiorécepteurs** surveillent les pressions partielles en O₂ et en CO₂ mais aussi le pH dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien à proximité des centres bulbaires. Ces chimiorécepteurs sont capables d'affecter directement la ventilation en cas de déséquilibre. D'autres récepteurs sensoriels sont présents dans les voies respiratoires : des mécanorécepteurs sensibles aux variations de température de l'air ou sensibles à l'étirement des voies respiratoires...

Ces **retours sensoriels** par ces récepteurs permettent d'adapter le rythme respiratoire et de maintenir l'homéostasie en cas d'évènement indésirable. (6)

I.1.2.3) Volumes et débits pulmonaires

La ventilation désigne les mouvements de gaz qui sont inspirés dans les poumons et expirés hors des poumons. (1)

Le **volume courant** (VT) correspond au volume d'air qui pénètre ou sort des poumons lors d'une respiration spontanée (9). Les besoins respiratoires de l'organisme sont satisfaits par une ventilation normale entre 4 et 8 mL/kg. L'organisme possède cependant une ventilation complémentaire lorsque cela peut être nécessaire comme lors d'un effort physique par exemple : on parle de **volume de réserve inspiratoire et expiratoire** (VRE et VRI).

La **capacité vitale** (CV) correspond au maximum d'air pouvant être mobilisé lors d'une expiration survenant après une inspiration maximale. Il s'agit de la somme du VT, du VRE et du VRI : $CV = VT + VRE + VRI$.

La capacité vitale forcée (CVF) est une variante de la CV, elle correspond au volume d'air mobilisable au cours d'une expiration forcée et faisant suite à une inspiration maximale.

Les alvéoles pulmonaires ne sont jamais dépourvues d'air, elles contiennent toujours une certaine quantité d'air empêchant leur effondrement, ce volume restant dans les poumons après une respiration de capacité vitale correspond au **volume résiduel** (VR).

L'association du VRE et du VR constitue la **capacité résiduelle fonctionnelle** (CRF). Il s'agit de la quantité d'air dans les poumons suite à une expiration normale. Ce volume d'air participe au non effondrement alvéolaire mais également à l'oxygénation du sang pulmonaire circulant dans les capillaires au cours de l'expiration. (1) (Figure 4)

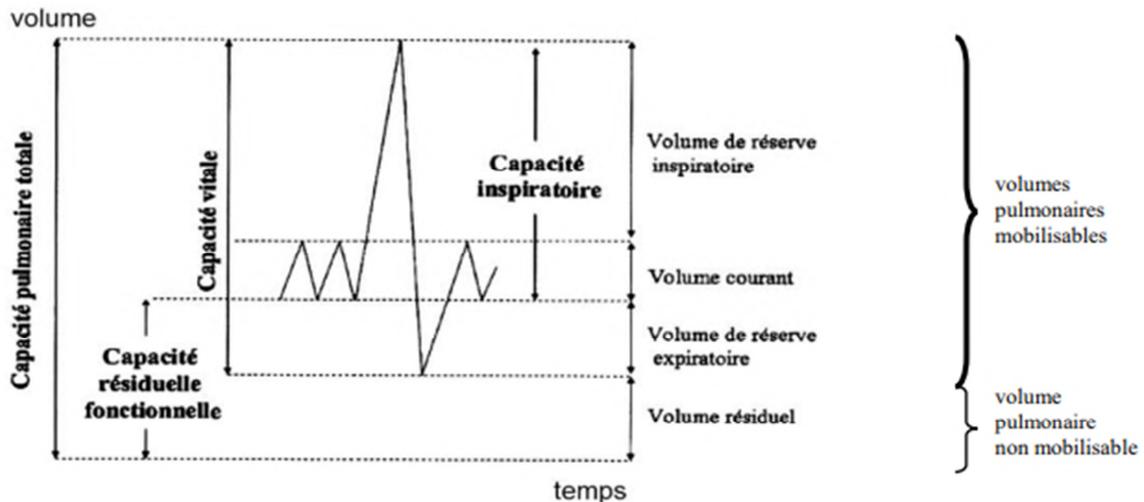


Figure 4 : Volumes pulmonaires et capacité pulmonaire
 Légende : Volumes d'air pouvant être mobilisés en fonction du temps
 Source : Collège des enseignants en pneumologie

Les poumons ont la capacité à se distendre au cours de la respiration, c'est ce qu'on appelle la **compliance** pulmonaire. Il s'agit d'une variation du volume pulmonaire par rapport à la variation de pression d'air trans-pulmonaire. (1)

La mesure fondamentale caractérisant la fonction pulmonaire est le **volume expiratoire maximal en 1 seconde** (VEMS) car il s'agit d'une mesure hautement reproductible. Le VEMS peut être mesuré par spirométrie : respiration avec un embout buccal, inspiration profonde suivie d'une expulsion de l'air aussi fort et aussi vite que possible jusqu'à ce que les poumons se vident. (7)

Le **débit expiratoire de pointe** (DEP) correspond quant à lui au débit instantané maximal réalisé au cours d'une manœuvre d'expiration forcée exécutée à partir d'une position d'inspiration complète. Il est exprimé en litres / min. Les valeurs théoriques moyennes sont fonction du sexe, de la taille et de l'âge. Il est souvent exprimé en pourcentage de la valeur théorique. Ainsi on considère que les fonctions respiratoires sont normales ou bien corrigées lorsque le DEP est entre 80 et 100 % du DEP théorique. Il peut être mesuré par un débitmètre de pointe ou Peak-flow® mais aussi par spirométrie (10).

Le VEMS ainsi que la CV permettent de définir si un syndrome d'insuffisance respiratoire est obstructif ou restrictif par mesure du coefficient de Tiffeneau : $VEMS / CV$. D'abord, on distingue classiquement l'obstruction des voies respiratoires par un ratio $VEMS/CV < 0.7$ même si cela dépend aussi de l'âge. Les volumes pulmonaires ne sont pas touchés mais le VEMS est réduit. Ensuite, à l'opposé lors d'un syndrome d'insuffisance respiratoire restrictif on observe un rapport de Tiffeneau $VEMS/CV \geq 0.7$, c'est-à-dire normal. Des mesures complémentaires des volumes pulmonaires sont alors nécessaires pour confirmer le diagnostic, on observe le plus souvent alors une réduction de la capacité vitale ainsi que de la capacité pulmonaire totale comme cela peut être le cas par exemple chez des patients obèses ou présentant un épanchement pleural. (7)

I.2) Asthme

I.2.1) Définition et clinique

L'asthme est une **maladie chronique** caractérisée par une **inflammation** des voies respiratoires se manifestant par des crises caractérisées par une gêne respiratoire accompagnée de divers symptômes comme une toux sèche, une respiration sifflante, un essoufflement voire une sensation d'oppression dans la poitrine. Les **crises** sont **stéréotypées** (facteurs déclenchants reproductibles d'une crise à l'autre) et peuvent durer de quelques minutes à quelques heures et, en dehors de ces périodes la respiration est normale (11) (12). Les symptômes de l'asthme sont dus à une inflammation des voies respiratoires qui entraîne une production de mucus, un remodelage de la paroi des voies respiratoires, une hyperréactivité bronchique (tendance des muscles lisses à réagir à des stimuli comme le passage d'air froid (12)) et est accompagnée d'une bronchoconstriction des muscles lisses respiratoires réduisant le calibre des voies respiratoires... (13)

Avant une crise, on distingue parfois des prodromes : toux sèche, picotements dans le nez, prurit, voire des céphalées et après la crise les patients présentent des expectorations perlées (expectorations abondantes, visqueuses, collantes, blanches ou grisâtres), c'est la phase catarrhale caractéristique de l'asthme. Les symptômes de la crise d'asthme peuvent apparaître à tout moment de la journée mais sont plus fréquents en pleine nuit ou au réveil, le matin (la personne est réveillée à cause de sa crise d'asthme) (14).

L'asthme débute le plus souvent pendant l'enfance, c'est l'**asthme infantile**, mais certains patients peuvent parfois développer de l'asthme à l'âge adulte, on parle d'**asthme d'apparition tardive** (12) (15). Ces deux types d'asthme diffèrent par leur gravité mais aussi

leur origine : l'asthme d'apparition tardive étant plus grave et moins associé à une composante allergique (12).

L'asthme peut se manifester tout au long de l'année, c'est l'asthme **persistant**, ou seulement à certaines périodes, c'est l'asthme **intermittent** (à certaines saisons, ou seulement après un effort physique par exemple, c'est l'asthme d'effort) (16).

I.2.2) Epidémiologie

L'asthme est une des maladies les plus communes dans les pays industrialisés et son diagnostic a augmenté exponentiellement au cours des dernières décennies avec l'urbanisation et l'industrialisation (17) (18). Il impacte la qualité de vie des patients au quotidien et représente une part non négligeable des dépenses de santé des différents pays faisant de lui un véritable problème de santé publique.

En 2015 dans le **monde** l'asthme était le trouble respiratoire chronique le plus répandu avec une prévalence (nombre de cas d'une maladie dans une population à un moment donné) estimée à 358 millions de cas. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) prévoit une augmentation de 100 millions de patients asthmatiques supplémentaires en 2025. Ensuite la prévalence de l'asthme varie selon les régions du monde, on retrouve davantage de patients asthmatiques dans les pays à hauts revenus et les zones urbaines par rapport aux zones rurales. Il convient également de noter que si la prévalence de l'asthme est en augmentation c'est également le cas de son incidence (nombre de nouveaux cas d'une maladie) depuis plusieurs dizaines d'années. Enfin, la mortalité liée à l'asthme semble avoir atteint un plateau depuis le milieu des années 2000 soulignant la nécessité de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques. (18)

L'asthme touche plus de 4 millions de personnes en **France** : 10 à 16 % des enfants sont concernés et 6 % des adultes. On estime qu'au cours de la vie 10 à 12 % de la population a eu ou aura de l'asthme. Chez les jeunes, les garçons sont les plus touchés mais ce rapport s'inverse après la puberté (15). La mortalité liée à l'asthme prend en compte l'ensemble des décès pour lesquels l'asthme est mentionné que ce soit en cause principale ou non. En 2014 851 décès causés par l'asthme sont survenus en France. Une analyse de la mortalité liée à l'asthme conduite entre 2000 et 2005 a montré une diminution de la mortalité par asthme en cause principale du décès plus marquée que la mortalité liée à l'asthme, ce qui est en faveur d'une réduction de la mortalité attribuable à l'asthme. (19)

I.2.3) Facteurs de risque et facteurs aggravants

L'asthme provient de l'association d'une prédisposition **génétique** le plus souvent à l'allergie (18) (dans 70 % des cas (20)), aussi appelée atopie, et de **facteurs environnementaux** déclenchants ou aggravants. Il convient d'abord de différencier les facteurs d'apparition de l'asthme chez les enfants et les facteurs impliqués dans l'aggravation ou plus rarement le développement d'un asthme chez l'adulte (Figure 5).

Il existe une part incontestable de génétique dans le développement de l'asthme, celle-ci ayant été démontrée dans des études sur des jumeaux monozygotes et des études menées dans des cohortes d'enfants et d'adultes atteints d'asthme. Des modifications épigénétiques qui régulent l'expression de gènes ou de cytokines peuvent aussi influencer le développement de l'asthme. Ensuite, l'apparition d'un asthme dépend également de la sensibilisation aux **allergènes inhalés** notamment les allergènes intérieurs : acariens, souris, blattes, squames d'animaux et champignons et moisissures. Le risque de développer un asthme est significativement plus élevé en cas d'exposition à ces allergènes avant l'âge de 5 ans. De même, l'exposition à d'autres allergènes présents en extérieur et de façon saisonnière comme les pollens favorise le développement de l'asthme sur un terrain atopique. En revanche, des **expositions microbiennes** liées à la proximité avec des animaux domestiques au début de la vie semblent offrir une protection contre le développement d'un asthme atopique.

Associée à cette prédisposition génétique à l'allergie, d'autres facteurs environnementaux participent au déclenchement mais aussi à l'aggravation de l'asthme. D'abord l'exposition à des irritants dans l'environnement comme le **tabac** qui est un facteur de risque majeur de développement de la maladie au début de la vie mais aussi un important facteur d'aggravation de la maladie, tout comme d'autres irritants tels que les fumées de bougie, l'encens... La **pollution atmosphérique** (ozone, dioxyde d'azote..) conduit à un risque accru d'exacerbation de maladie pulmonaire. Ensuite, les **infections virales respiratoires** sont des déclencheurs d'exacerbation chez les enfants, c'est notamment le cas des infections par le virus respiratoire syncytial (VRS) et le rhinovirus humain (VRC) ou encore le virus de la grippe. De plus, certains métiers sont associés à un risque plus important d'installation d'un asthme, on parle d'**exposition professionnelle** à certaines substances sensibilisantes ou irritantes comme des produits chimiques ou des allergènes de blé chez les patients travaillant en laboratoire ou en boulangerie par exemple. Chez les adultes, on distingue d'autres facteurs impliqués dans le développement ou l'aggravation de l'asthme : l'**obésité**, de fortes émotions (**stress**, colère ou tristesse) et les **hormones sexuelles** (18) (13).

Enfin, d'autres facteurs peuvent être déclencheurs d'un asthme comme la météo et notamment le **froid**, l'exercice d'une **activité physique** intense, mais aussi dans un sous ensemble de la population, la prise de **certains médicaments** : bêtabloquants (y compris collyres), aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens (13).

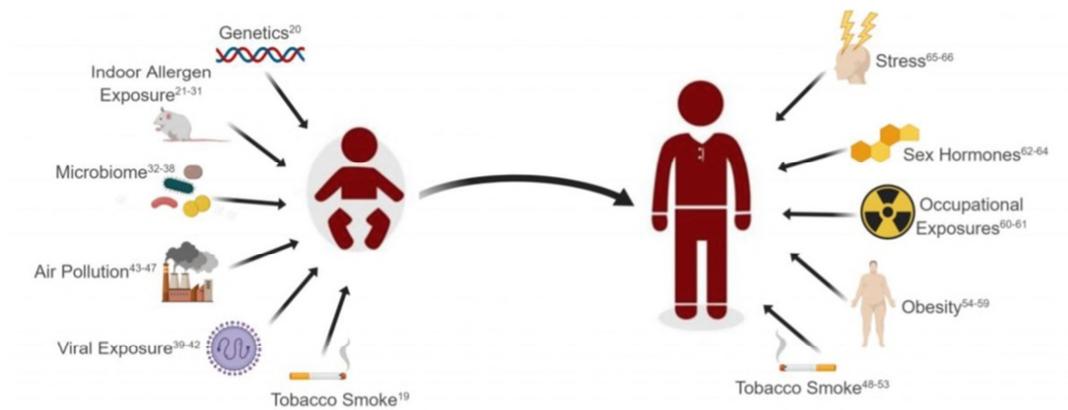


Figure 5 : Les facteurs de risque de l'asthme chez l'adulte et chez les enfants (18)

I.2.4) Physiopathologie

L'asthme s'explique par la rencontre de plusieurs mécanismes caractéristiques conduisant à la réduction du diamètre des voies respiratoires. D'abord il y a une **inflammation chronique** de la paroi des voies respiratoires caractérisée par une infiltration et une activation de nombreuses cellules immunitaires : cellules dendritiques, éosinophiles, neutrophiles, lymphocytes, cellules lymphoïdes innées, mastocytes... Ensuite il y a une interaction entre ces différents types cellulaires et les cellules structurelles des voies respiratoires aboutissant à une **hyperréactivité bronchique**. D'autres mécanismes entrent également parfois en jeu dans les formes d'asthme les plus sévères comme un remodelage des voies respiratoires.

D'un point de vue physiopathologique, on peut classer l'asthme en deux endotypes : l'asthme type 2-élevé et l'asthme type 2-faible. **L'asthme type 2-élevé** est essentiellement éosinophile et orchestré par des cytokines associées aux lymphocytes T helper de type 2 (Th2). **L'asthme type 2-faible** est non éosinophile, parfois neutrophile et métabolique ; il est plus complexe car il ne possède aucun biomarqueur spécifique, il inclut généralement tous les patients asthmatiques qui ne sont pas type 2-élevé. (12)

I.2.4.1) Asthme type 2-élevé

I.2.4.1.1) Cellules épithéliales et cellules dendritiques des voies respiratoires

Les **cellules épithéliales** des voies respiratoires sont plus qu'une barrière physique entre le monde extérieur et le corps, elles sont aussi immunologiquement actives et capables d'orchestrer des réponses inflammatoires face à des déclencheurs externes. Chez les patients asthmatiques, il y a une perméabilité dans cette barrière épithéliale. De plus, les cellules épithéliales pulmonaires expriment de nombreux récepteurs leur permettant de réagir face à des éléments extérieurs en produisant des **cytokines**. Face aux allergènes, les cytokines les plus produites par les cellules épithéliales sont l'IL-33, l'IL-25 et l'IL1RL1 qui peuvent contribuer à l'établissement de **réponses immunitaires Th2** (immunité particulièrement impliquée face aux pathogènes extracellulaires) chez les patients souffrant d'asthme allergique. En effet, les cytokines d'origine épithéliale sont capables d'**activer** un certain nombre de **cellules immunitaires** dans l'asthme parmi lesquels les cellules dendritiques. Les cellules dendritiques ainsi activées sont impliquées dans la différenciation des cellules T helper 2 (Th2) et dans l'attraction des éosinophiles. (12)

I.2.4.1.2) Immunité adaptative de type 2 : le rôle central des IgE

Chez les patients asthmatiques type 2-élevé, les principales voies impliquées dans l'inflammation sont médiées par les **lymphocytes T helper 2** (Th2) dont la différenciation dans les ganglions est stimulée par les cytokines produites par les cellules dendritiques épithéliales. Les Th2 produisent de nombreuses cytokines parmi lesquelles les **IL-4** et **IL-13**. Ces dernières permettent la commutation de classe des immunoglobulines produites par les lymphocytes B qui deviennent alors des **plasmocytes** produisant des **IgE** principalement au niveau des ganglions mais aussi en plus faible quantité dans la muqueuse pulmonaire chez les patients asthmatiques. Le rôle des IgE est complexe. En effet, elles favorisent l'hyperréactivité bronchique et affectent plusieurs cellules de l'immunité : basophiles, mastocytes, éosinophiles et cellules dendritiques.... Les Th2 produisent également l'IL-5 qui participe au recrutement des éosinophiles.

Concernant l'action des IgE sur les **mastocytes** et les **basophiles**, elles permettent de déclencher la cascade de l'allergie libérant de l'**histamine**, des protéases... L'interaction des IgE avec les mastocytes et les basophiles est responsable de la phase précoce de la réponse allergique avec une perméabilité vasculaire ainsi qu'un recrutement cellulaire accru dans les poumons. De plus, dans les voies respiratoires, les mastocytes se localisent près de glandes

muqueuses et sous muqueuses permettant une hyperproduction de mucus. Enfin les mastocytes de par leur présence autour des muscles lisses respiratoires, contribuent à leur hypertrophie et hyperplasie ainsi qu'à l'établissement d'une hyperréactivité bronchique. De plus, les cellules musculaires lisses des voies respiratoires possèdent des récepteurs aux IgE. Ainsi, les cellules musculaires peuvent répondre directement aux IgE en produisant des cytokines mais aussi en se contractant contribuant ainsi à l'hyperréactivité bronchique.

Les IgE participent également à la phase plus tardive de l'allergie. En effet, on retrouve également chez les patients asthmatiques des cellules **lymphocytes T mémoire** capables d'activer de nouveaux Th2 de façon plus réactive lors d'une re-exposition à un antigène déjà connu. Les IgE peuvent ainsi se lier aux cellules dendritiques afin de faciliter la présentation des allergènes aux lymphocytes T mémoire. (12)

I.2.4.1.3) Rôle des éosinophiles

Les **polynucléaires éosinophiles** (globules blancs responsables de la lutte contre l'infection et les parasites mais aussi impliqués dans l'allergie) exercent à la fois des fonctions immunomodulatrices et pro-inflammatoires. On en retrouve un taux important chez les patients asthmatiques type 2-élevé. Ils sont recrutés dans la circulation sanguine vers les poumons où ils sont activés sous l'influence de l'IL-5 libérée par les Th2. Ils exercent leur effet biologique dans les poumons par de nombreux moyens : libération de protéines cytotoxiques ou encore de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 β , IL-6 et IL-8)... Cela contribue à une inflammation persistante des voies respiratoires et provoque ainsi des dommages structurels aux cellules des poumons, c'est le remodelage des voies respiratoires. Il apparait alors un épaississement des muscles lisses, un dépôt de protéines de la matrice extracellulaire.

Les éosinophiles constituent également des pièges pour les pathogènes extracellulaires jouant ainsi un rôle important dans l'immunité. (12)

I.2.4.1.4) Les ILC2 : Les cellules lymphoïdes innées

Les **cellules lymphoïdes innées** (ILC) résident principalement dans les tissus muqueux où elles contribuent à l'homéostasie, à l'immunosurveillance, à l'immunorégulation et à la réparation des tissus. Contrairement aux ILC résidentes les ILC inflammatoires peuvent répondre aux pathogènes. Elles ont un phénotype proche des lymphocytes mais n'expriment pas de récepteur permettant la reconnaissance des antigènes. Au niveau des poumons, on

retrouve principalement des ILC de type 2 (ILC2). Les ILC2 produisent des IL-13 et IL-5 qui expliquent les caractéristiques clés de l'asthme comme l'éosinophilie et l'hyperréactivité bronchique. Les ILC2 favorisent aussi la migration des cellules dendritiques pour stimuler la sensibilisation des Th2 et ainsi plus généralement l'immunité de type Th2 contre les allergènes. (12)

I.2.4.2) Asthme type 2-faible

L'asthme type 2-faible est défini par l'absence des marqueurs retrouvés dans l'asthme type 2-élevé (Th2 et les éosinophiles par exemple) et non par des marqueurs immunitaires spécifiques. En effet, les mécanismes impliqués dans l'**asthme non allergique** sont bien moins connus. L'asthme type 2-faible est associé à un âge plus avancé du début de la maladie (**asthme tardif**) et est le plus souvent retrouvé chez des femmes en situation d'obésité.

Les voies qui semblent les plus retrouvées chez les patients asthmatiques type 2-faible sont celles liées à l'inflammasome et en particulier à l'IL-1 β . Chez ces patients une inflammation **neutrophile** est retrouvée, cependant le rôle de ces neutrophiles est encore peu connu et on ne sait pas s'ils ont une fonction dans l'asthme ou s'ils sont seulement spectateurs. Ils exercent une importante activité de phagocytose et semblent impliqués dans la formation de tumeurs neuroendocrines cytotoxiques pour les cellules épithéliales pulmonaires. Enfin, chez les patients asthmatiques type 2-faible des taux élevés d'**IL-17** sont retrouvés, cette interleukine permettant le recrutement des neutrophiles. (12)

I.2.5) Diagnostic

Le diagnostic de l'asthme est à la fois **symptomatique** (respiration sifflante, dyspnée, oppression thoracique ou toux) et **fonctionnel** par une mesure de certains volumes et débit pulmonaires expiratoires.

En termes symptomatique, le signe le plus fréquent à l'auscultation chez un patient asthmatique est la **respiration sifflante** au cours de l'expiration, même si elle n'est pas systématiquement retrouvée, notamment lors des exacerbations sévères de l'asthme. Sinon l'examen physique est en général normal (21). La présence d'allergie ou d'asthme dans la famille est également un facteur en faveur du diagnostic d'un asthme (22). Chez les jeunes enfants de moins de 5 ans, le diagnostic de l'asthme reste assez difficile et est uniquement symptomatique car les jeunes enfants ne sont pas en mesure de fournir un effort respiratoire suffisant permettant la mesure des caractéristiques du souffle (13).

En termes fonctionnel, afin de mettre en évidence l'obstruction des bronches (coefficient de Tiffeneau en faveur d'une obstruction dans l'asthme), un médecin spécialiste fait réaliser des **Epreuves Fonctionnelles Respiratoires** (EFR). Elles permettent de mesurer les principales caractéristiques du souffle et mesurent les capacités du poumon en termes de ventilation (débits et volumes pulmonaires) (22).

Dans le cas de l'asthme, les éléments essentiels à mesurer pour le diagnostic de l'asthme sont les valeurs du **VEMS** et du **DEP**, les résultats obtenus sont ensuite comparés à ceux que l'on obtiendrait chez une personne du même âge, même sexe, même taille dite « normale » (valeurs « idéales »). Le VEMS peut être mesuré par un spirométrie tandis que le DEP peut l'être par un débitmètre de pointe aussi appelé Peak-flow®. De plus, la spirométrie avec **inhalation d'un bronchodilatateur** est un élément clé du diagnostic de l'asthme. Ainsi en fonction de la différence entre le VEMS pré et post-bronchodilatateur, le médecin pourra décider si l'obstruction est réversible (le plus souvent dans les stades précoces de l'asthme). On parle de réversibilité s'il y a une différence supérieure à 12 % et à 400 mL entre ces deux volumes.

Enfin, il convient de noter que dans les cas du diagnostic d'un asthme allergique des **explorations allergiques spécifiques** (prick-test cutané ou IgE sériques spécifiques) pourront être effectuées pour identifier les allergènes impliqués dans l'asthme et ainsi permettre au patient de les éviter voire de s'y désensibiliser (21).

I.2.5.1) Spiromètre

Le spiromètre est un appareil qui permet de mesurer les capacités respiratoires. Il permet la mesure de volume d'air échangé avec l'extérieur, le volume courant, le VEMS mais aussi le DEP. L'examen est facile et indolore : le patient doit inspirer et expirer par un embout relié au spiromètre, celui-ci établit alors des courbes et des calculs permettant de caractériser la respiration (22).

Dans le cas du VEMS le patient respire avec un embout buccal, il inspire profondément puis expulse l'air aussi fort et aussi vite que possible jusqu'à ce que les poumons se vident. C'est cette seconde partie qui sera mesurée par le spiromètre (7).

I.2.5.2) Débitmètre de pointe ou Peak flow®

Il s'agit un instrument portable permettant la mesure du souffle. Il permet la mesure du DEP. L'examen consiste à souffler très fort dans l'embout après une inspiration profonde.

Lorsque le patient souffle, l'air pousse le curseur le long d'une règle graduée indiquant la mesure du DEP (22).

I.2.6) Stades de la maladie

En fonction de l'évolution de la maladie ou des symptômes qui lui sont associés, la sévérité de l'asthme est très variable d'une personne à l'autre. On évalue la **sévérité** de l'asthme en fonction de la fréquence des **symptômes** (notamment la nuit) et des valeurs de mesure du souffle et notamment du **DEP** ou du **VEMS**. Ainsi on distingue 4 stades dans l'asthme dont les caractéristiques sont récapitulées dans le tableau ci-dessous (22).

	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 6 : Tableau résumant les caractéristiques de l'asthme en fonction de sa sévérité

Source : GINA : Global Initiative For Asthma

I.2.7) Evolution et complications

L'asthme est une maladie chronique qui peut évoluer au cours de la vie, il convient donc de surveiller les symptômes et les mesures du souffle fréquemment chez les patients atteints afin d'adapter la prise en charge. En cas d'absence de contrôle, il peut y avoir une altération de la qualité de vie des patients, donnant lieu à des complications. On décèle des **complications** d'apparition rapide, les **exacerbations**, et d'apparition progressives conduisant à un **déclin de la fonction respiratoire**.

Les **exacerbations** sont des aggravations rapides des symptômes de l'asthme associées à une forte diminution de la fonction respiratoire. Elles peuvent survenir malgré un traitement optimal (23). Il s'agit d'une des raisons majeure de recours aux soins de santé chez les

patients asthmatiques. Elles peuvent être causées par divers **facteurs aggravants** précédemment évoqués : les infections respiratoires virales, des allergies et l'exposition à certains allergènes, un système immunitaire défaillant, des infections bactériennes, certains polluants... (24)

L'**asthme aigu grave** est une crise d'asthme pour laquelle la gravité est inhabituelle pour le patient et peut conduire à une insuffisance respiratoire aiguë. Il s'agit d'une urgence vitale liée à l'obstruction complète des bronches. Il convient de bien différencier l'asthme sévère avec une symptomatologie au quotidien et l'asthme aigu grave (16).

Dans des cas plus sévères, on peut observer chez le patient asthmatique un **déclin plus progressif** de la fonction respiratoire, d'abord réversible puis parfois irréversible. En effet, parfois au fil du temps, l'obstruction des voies respiratoires causée par le remodelage des parois respiratoires et l'accumulation de mucus persiste, il y a alors une obstruction irréversible des voies respiratoires. Cette évolution sévère de la maladie peut donner lieu à une insuffisance respiratoire chronique, le patient ne peut plus assurer lui-même ses fonctions respiratoires et doit être mis sous oxygène (23) (12).

Enfin une proportion de patients présentant des symptômes de maladie respiratoire chronique comme l'asthme présente aussi des caractéristiques de la BPCO, c'est le **syndrome de chevauchement asthme-BPCO** (ACOS : Asthma-COPD Overlap Syndrome). Il convient toutefois de noter qu'à l'heure actuelle, il n'y a pas de consensus général sur les caractéristiques de ces patients mais on observe chez eux des exacerbations plus fréquentes, une mauvaise qualité de vie et un déclin plus rapide de la fonction pulmonaire que chez les patients atteints d'asthme seul ou de BPCO seule (21).

I.3) BPCO

I.3.1) Définition et clinique

La **BronchoPneumopathie Chronique Obstructive** (BPCO) est une maladie pulmonaire chronique caractérisée par une limitation persistante et progressive du débit d'air associée à une réponse inflammatoire accrue dans les voies respiratoires. Il s'agit d'une **maladie chronique inflammatoire progressive des bronches**, le plus souvent associée à d'autres maladies et, causée dans 90 % des cas par l'exposition à la fumée de **tabac** (25). Autrement dit la BPCO se caractérise par un rétrécissement progressif et une obstruction permanente des voies aériennes et des poumons, donnant lieu à une **gêne respiratoire**.

Les symptômes retrouvés dans la BPCO sont une **dyspnée** d'évolution progressive associé à une **asthénie**, une **toux** matinale, aggravée par le décubitus et banalisée par le patient et la présence **d'expectorations** muqueuses et d'abondance variable (25) (26) (27).

D'un point de vu clinique et physiopathologique sont également comprises dans la définition de BPCO les notions de bronchite chronique et d'emphysème (28) (29). La **bronchite chronique** correspond à la présence de toux et d'expectorations chaque jour de façon durable, au moins 3 mois par an et depuis plus de 2 ans tandis que l'**emphysème** correspond à la perte de fonctions des alvéoles pulmonaires donnant lieu à une diminution progressive du souffle (Figure 7) (30).

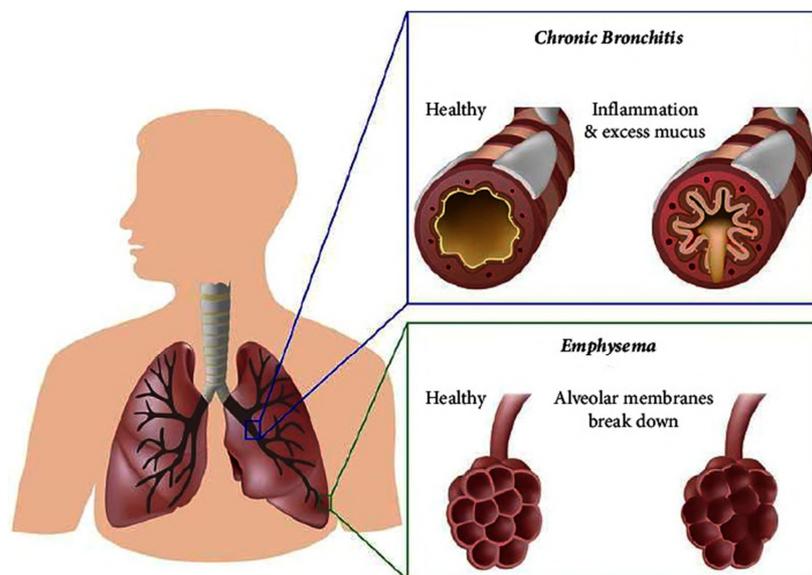


Figure 7 : Schéma illustrant l'emphysème et la bronchite chronique retrouvés dans la BPCO (31)

I.3.2) Epidémiologie

La BPCO est une maladie peu connue du grand public, pourtant elle n'est pas rare mais on retrouve une proportion élevée de patients non diagnostiqués. Elle est plus fréquente chez les fumeurs et concerne aujourd'hui autant les femmes que les hommes en raison du développement du tabagisme féminin (32).

La prévalence de la BPCO était estimée à 300 millions de personnes dans le **monde** en 2017 (27). Cette maladie est un problème majeur de santé publique car elle réduit considérablement la qualité de vie des personnes atteintes (28). Il s'agit actuellement d'une des principales causes de décès dans le monde et, ce fardeau devrait augmenter dans les années à venir notamment en raison du vieillissement de la population et de l'augmentation de la pollution de l'air (27) (28). L'OMS prévoit que la BPCO soit la troisième cause de décès

dans le monde d'ici 2030. La BPCO reste l'une des causes majeure de mortalité et de morbidité (nombre des malades dans un groupe donné et pendant un temps déterminé) dans les pays développés et est en train de devenir une maladie majeure dans les pays en voie de développement (28).

En **France**, la prévalence de la BPCO était estimée à 3.5 millions de personnes en 2017 (32). Cela représente 5 à 10 % des personnes de plus de 45 ans. La BPCO représente une part importante des hospitalisations en France : ainsi en 2014, le nombre annuel d'hospitalisations pour exacerbation de BPCO était estimé entre 100 000 et 160 000 (30). Enfin, la mortalité de cette maladie est élevée avec 17 000 personnes décédées des suites d'une BPCO en 2017 en France (32) .

I.3.3) Etiologies et facteurs de risque

La BPCO est le résultat d'une interaction complexe entre des **facteurs environnementaux** et la **génétique** (25) (28) (29).

Concernant les facteurs environnementaux, la BPCO est liée à l'exposition à long terme à des gaz et à des particules nocives inhalées (28) : tabac, pollution de l'air intérieur ou extérieur, poussières professionnelles ou produits chimiques (26). Cependant il est important de noter que l'étiologie principale de la BPCO est l'**intoxication tabagique**. Ainsi dans les pays occidentaux, le tabagisme au long terme est à l'origine de plus de 90 % des cas de BPCO. Dans les pays en voie de développement, d'autres facteurs sont aussi impliqués comme la combustion de combustibles issus de la biomasse pour la cuisson et le chauffage (25).

La BPCO implique aussi une composante génétique, en effet l'état de croissance et de développement précoce des poumons semblent impliqués dans le développement d'une BPCO (28) (29). De plus, un déficit en α 1-antitrypsine (protéine synthétisée par le foie et assurant la protection du parenchyme pulmonaire, c'est une antiprotéase) est un facteur de risque de la BPCO (25) (26).

I.3.4) Physiopathologie

Il existe peu d'études concernant l'immunopathologie de la BPCO non liée au tabac. Or celui-ci étant impliqué dans la plupart des cas de BPCO, nous nous concentrerons sur l'immunopathologie de la BPCO associée au tabagisme.

Deux processus majeurs sont impliqués dans la BPCO et la limitation progressive du débit aérien : le **remodelage et le rétrécissement des petites voies respiratoires** ainsi que la destruction du parenchyme pulmonaire (**emphysème**). En conséquence, il y a dans la BPCO une résistance au flux d'air et une fermeture des petites voies respiratoires (4^{ème} à 12^{ème} génération de ramifications) pendant l'expiration causant une retenue d'air dans les poumons, une vidange inadéquate. C'est pourquoi chez les patients atteints de BPCO on retrouve une hyperinflation des poumons donnant lieu à une sensation de dyspnée (25) (33).

L'exposition aux toxines de la fumée de cigarette conduit à une infiltration de la muqueuse, de la sous muqueuse et du tissu glandulaire par des **cellules inflammatoires** (25) (33) : macrophages, neutrophiles, lymphocytes T et B, cellules dendritiques (25). Dans la BPCO on peut aussi observer une teneur accrue en **mucus**, une **hyperplasie** des cellules épithéliales et une réparation tissulaire perturbée avec un **épaississement de la paroi des petites voies respiratoires conductrices**. Les nombreux mécanismes conduisant à cet épaississement ne sont pas entièrement compris. Cela s'accompagne d'un **emphysème** qui commence généralement au niveau des bronchioles respiratoires (Figure 8) (33).

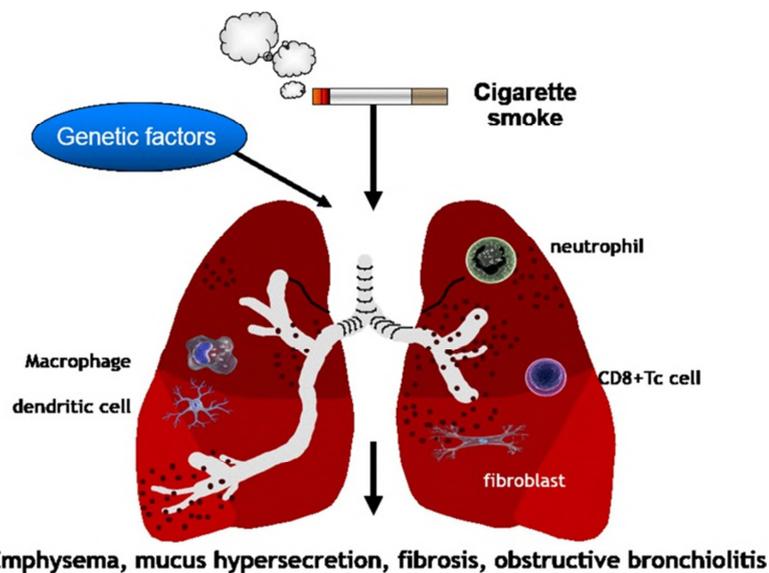


Figure 8 : Les mécanismes simplifiés conduisant à la BPCO (25)

I.3.4.1) Mécanisme immunologique principal de la BPCO

I.3.4.1.1) Inflammation et réponse immunitaire innée

La fumée de cigarette provoque des lésions directes sur les cellules épithéliales des voies respiratoires entraînant la libération de signaux intracellulaires associés à un danger. Ces signaux sont identifiés par des récepteurs (récepteurs Toll-like 4 et 2) présents sur les cellules

épithéliales et une **réponse inflammatoire** non spécifique est déclenchée libérant des cytokines (facteur de nécrose tumorale alpha et IL-1 et IL-8) permettant le recrutement de macrophages, neutrophiles et cellules dendritiques sur le site de l'inflammation (33).

Le rôle fonctionnel de ces cellules inflammatoires n'est pas connu dans les détails mais on sait que l'interaction des lymphocytes avec les macrophages permet l'apparition et la progression de l'inflammation. Chez les patients fumeurs, il y a une infiltration accrue de ces cellules inflammatoires au niveau de biopsies bronchiques par rapport aux patients non-fumeurs. Ils présentent également une fibrose des petites voies respiratoires et une hypertrophie des muscles lisses. Chez les patients fumeurs ET atteints de BPCO, on distingue en plus une accumulation d'exsudats muqueux inflammatoires dans la lumière des voies respiratoires ainsi que la formation de follicules lymphoïdes (accumulation de cellules de l'immunité innée et adaptative) dans les parois pulmonaires (25). Ces agrégats lymphoïdes ont un rôle encore peu connu mais semblent perpétuer une inflammation dans les poumons des années après l'arrêt du tabac (33). Ainsi, la réponse inflammatoire présente dans les voies respiratoires chez les patients atteints de BPCO est considérée comme une amplification de la réponse aux irritants inflammatoires observée chez les patients fumeurs avec une fonction pulmonaire normale (25).

Suite au recrutement de ces différents types cellulaires (macrophages, neutrophiles et cellules dendritiques), une réponse **immunitaire innée** est mise en place contre les particules de fumée, des enzymes protéolytiques et des espèces réactives de l'oxygène (ROS) sont alors libérés (33).

I.3.4.1.2) Stress oxydatif

Le **stress oxydatif** constitue un facteur important dans la BPCO. L'accumulation de neutrophiles et la sécrétion excessive de mucus produisent une grande quantité de ROS (29). Les cellules neutrophiles et d'autres cellules inflammatoires libèrent des **protéases** au cours du processus inflammatoire ; l'activité protéasique devient supérieure à l'activité anti-protéasique. Ainsi les mécanismes présents pour contrebalancer l'action des ROS (activité antiprotéase) ne sont plus suffisants ((l' α 1-antitrypsine est en grande partie inactivée par les ROS) : les tissus pulmonaires sont détruits et il y a une hypersécrétion de mucus (29) (33).

De nombreux patients souffrant de BPCO ont une bronchite chronique accompagnée d'expectorations (mucus, salive..). En effet, comme vu ci-dessus, l'inflammation des voies aériennes provoque une hypersécrétion réactionnelle de **mucus** par les cellules épithéliales. Cette sécrétion excessive contribue à l'obstruction des petites voies respiratoires et est

associée à une mort précoce chez les patients atteints de BPCO possédant un emphysème sévère (25) (32).

De plus la libération de ROS **entretient l'inflammation** dans les poumons en régulant certains facteurs de transcription comme le facteur nucléaire kappa-B (NF-κB) et la protéine activatrice 1 (AP-1) qui permettent la libération de facteurs pro-inflammatoires : IL-1β et le TNF-α. Si la BPCO s'aggrave le stress oxydatif amènera les cellules inflammatoires à générer d'encore plus grandes quantités de ROS (29).

I.3.4.1.3) Réponse immunitaire adaptative

Chez les patients atteints de BPCO, on retrouve des taux élevés de lymphocytes T dans le sang, les tissus des voies respiratoires inférieures ainsi que dans les expectorations (25). En effet, les **cellules dendritiques** immatures captent les antigènes libérés par les tissus endommagés et les pathogènes entrants tels que ceux présents dans la fumée de cigarette et les présentent aux **lymphocytes T** naïfs dans les ganglions lymphatiques qui deviennent alors des lymphocytes CD4+ et CD8+ Th1 spécifiques de l'antigène ; contrairement à l'asthme, dans la BPCO c'est la **réponse immunitaire de type Th1** qui est majoritaire. Ces lymphocytes T mais aussi les **lymphocytes B** transformés en plasmocytes producteurs d'anticorps sont alors attirés vers les poumons pour neutraliser les antigènes (33). Dans la BPCO les lymphocytes B sécrètent également des auto-anticorps contre des protéines de la matrice extracellulaire (MEC) et contre les cellules endothéliales au niveau pulmonaire. Ils participent donc aussi à la destruction du parenchyme pulmonaire mais aussi des alvéoles et donc à l'emphysème (25).

I.3.4.2) Autres mécanismes contribuant à la cascade inflammatoire.

I.3.4.2.1) Rôle d'autres lymphocytes

Dans la BPCO, il y a une **altération de la régulation immunitaire** qui participe à l'**inflammation** (33) : diminution du nombre de **lymphocytes T régulateurs** (Treg), dont le rôle est de protéger les cellules face à une inflammation incontrôlée, et augmentation du nombre de **lymphocytes T** impliqués dans une réponse de type **Th17** proinflammatoire (25) (33).

I.3.4.2.2) Sénescence et limitation des mécanismes de réparation

L'emphysème pulmonaire et la **sénescence** partagent certaines caractéristiques. La sénescence conduit à la formation de cellules non prolifératives mais métaboliquement

actives, c'est pourquoi elles prédisposent les individus à une inflammation accrue, une régénération cellulaire réduite et à un risque de cancer augmenté. La fumée de cigarette et le stress oxydatif retrouvés dans la BPCO favorisent la sénescence. Ainsi la BPCO correspond à une accélération du vieillissement des poumons.

Lorsqu'il y a une bonne homéostasie pulmonaire, l'apoptose cellulaire et la destruction de la MEC sont compensées par le renouvellement cellulaire. Or la fumée de cigarette **limite les processus de réparation alvéolaire** ce qui peut conduire à une fibrose. C'est pourquoi dans la BPCO les mécanismes de réparation finissent par échouer (33).

I.3.5) Diagnostic

Le diagnostic de la BPCO repose sur plusieurs points dont deux paramètres essentiels : un examen **clinique** avec recherche des symptômes et interrogatoire du patient ainsi qu'une **exploration fonctionnelle respiratoire** (EFR). Enfin d'autres examens complémentaires peuvent être effectués pour confirmer ou préciser le diagnostic (34).

I.3.5.1) Diagnostic clinique et interrogatoire

Le diagnostic de BPCO doit être envisagé devant une symptomatologie correspondant à la **bronchite chronique** : toux accompagnée d'expectorations au moins 3 mois consécutifs et depuis au moins 2 ans. En effet l'intoxication tabagique entraîne une bronchite chronique qui conduit à la présence de toux. La dyspnée, la toux et la production d'expectorations ou encore le tabagisme et un âge supérieur à 40 ans doivent également alerter le patient et son médecin.

Cependant, malgré l'impact significatif des **symptômes** de la BPCO sur la vie des patients, ceux-ci sont souvent **sous-estimés** par les patients qui tardent à en discuter avec leur médecin, les attribuant le plus souvent à l'avancée de l'âge ou encore à la pollution. De plus, certains patients atteints de BPCO adaptent leur mode de vie afin de compenser les symptômes de la BPCO et ne consultent leur médecin que lorsque leur état s'est considérablement détérioré.

Compte tenu de la sous déclaration et de la mauvaise reconnaissance des symptômes de la BPCO, des outils appropriés ont été mis en place dans la pratique clinique afin de permettre au médecin d'évaluer les symptômes ou encore la limitation d'activité et la qualité de vie des patients atteints de BPCO. La manière la plus standardisée est d'utiliser un court **questionnaire** centré sur le patient (27). Il en existe plusieurs, on peut notamment citer celui mis en place par la **Haute Autorité de Santé (HAS) pour dépister la BPCO** ([Figure 9](#)).

Celui-ci est composé de 5 questions fermées. A partir de 3 réponses « OUI » à ce questionnaire le médecin doit effectuer ou orienter le patient vers une EFR et 2 réponses « OUI » doivent constituer un signe d'alarme pouvant conduire à une EFR (35).

Faites le test : aurais-je une BPCO ?

La BPCO ou Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive est une maladie pulmonaire chronique, fréquente mais que les personnes ignorent souvent.

Si vous répondez à ces questions, cela aidera à savoir si vous avez une BPCO

Toussez-vous souvent (tous les jours) ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Avez-vous souvent une toux grasse ou qui ramène des crachats ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Êtes-vous plus facilement essouffé que les personnes de votre âge ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Avez-vous plus de 40 ans ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Avez-vous fumé ou fumez-vous* ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

Si vous répondez positivement à trois de ces questions**, le médecin généraliste peut soit mesurer votre souffle à l'aide d'un spiromètre soit vous orienter vers un pneumologue.

Découvrir une BPCO précocement permettra de prévenir des lésions pulmonaires ultérieures. Des traitements sont disponibles pour que vous vous sentiez mieux.

* ou avez-vous été exposé de manière prolongée ou répétée à des gaz, poussières, fumées, vapeurs dans le cadre de votre travail ?

** deux réponses « oui » peuvent déjà constituer un signe d'alarme

Figure 9 : Auto-questionnaire de dépistage de la BPCO

Source : HAS

I.3.5.2) Epreuve Fonctionnelle Respiratoire

Une EFR doit être effectuée pour confirmer toute suspicion de BPCO et poser le diagnostic. Elle permet d'évaluer la **composante emphysémateuse** de la BPCO.

La **spirométrie** est l'outil le plus largement utilisé en raison de son faible coût et de sa simplicité (31). Elle doit être effectuée chez un patient à l'état stable, c'est-à-dire en dehors de tout épisode aigu de bronchite ou de toute exacerbation et elle permet de mettre en évidence

un trouble ventilatoire non réversible après inhalation de bronchodilatateur. La spirométrie peut être effectuée par tout médecin maîtrisant la technique et l'interprétation des résultats doit être confiée à un pneumologue en cas de doute sur le diagnostic (35).

Les mesures spirométriques les plus importantes pour détecter la BPCO sont le **VEMS** (volume expiratoire maximal en 1 seconde) et la **CVF** (capacité vitale forcée), tous deux mesurés lors d'une manœuvre expiration/inspiration forcée après inhalation d'un bronchodilatateur. Dans la BPCO le **VEMS est diminué**. Ces mesures peuvent être observées sur différentes courbes à l'issue d'une EFR par spirométrie (Figure 10).

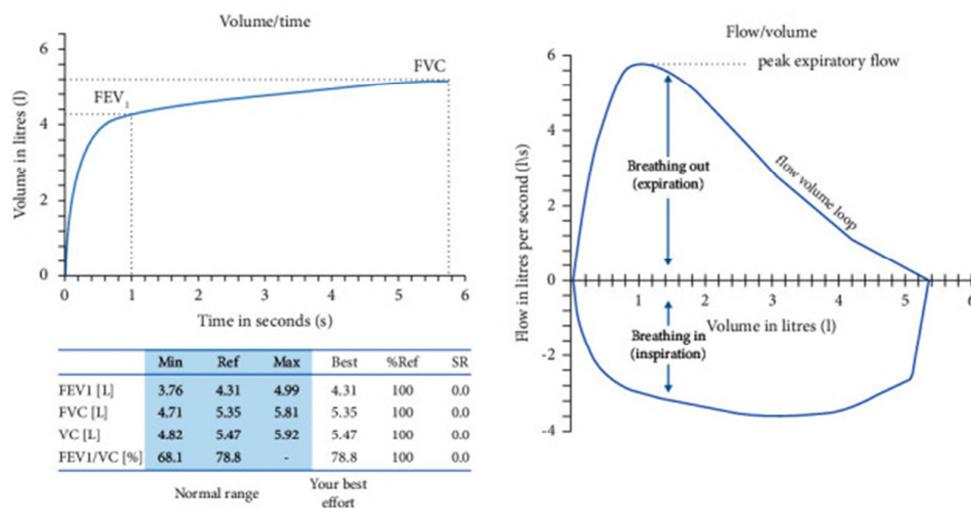


Figure 10 : Rapport habituel d'une spirométrie standard (31)

Légende : FVC : CVF et FEV1 : VEMS

A gauche : Courbe Volume / Temps et à droite : Courbe Débit / Volume

Ensuite, c'est le rapport de ces mesures VEMS/CVF qui est analysé ; selon le Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), si ce rapport est inférieur à 0.7 : **VEMS/CVF < 0.7**, le patient est atteint d'un trouble respiratoire obstructif et est considéré comme atteint de BPCO (31) (35).

Afin de ne pas confondre ce diagnostic avec celui de l'asthme, il convient d'analyser la symptomatologie, de plus, dans l'asthme on retrouve d'autres paramètres modifiés comme le DEP.

Cependant, le critère VEMS/CVF peut conduire à un sous diagnostic de l'obstruction bronchique chez les patients de moins de 50 ans et à un surdiagnostic chez les patients plus âgés (35). C'est pourquoi, chez ces patients il convient de comparer ce rapport après test de réversibilité au bronchodilatateur à la limite inférieure normale (LIN) plutôt qu'au 0.7 : **VEMS/CVF < LIN**. La LIN représente la valeur du 5ème percentile du rapport VEMS/CVF dans une population de référence du même âge jugée exempte de maladie (31) (35).

I.3.5.3) Autres éléments diagnostiques

D'autres tests complémentaires peuvent être effectués de façon facultative afin de confirmer le diagnostic de la BPCO.

Ainsi une **gazométrie artérielle** peut parfois être effectuée afin de mesurer les gaz du sang. Ensuite une **épreuves de marche** peut être effectuée pour mesurer l'impact de la BPCO sur la vie quotidienne : distance parcourue en 6 min (34).

Enfin des examens d'imagerie sont parfois réalisés afin d'observer l'état des lésions présentes dans les poumons et rechercher d'éventuelles comorbidités : **radiographie ou scanner thoracique** (34) (35) (36).

Dans certains cas, le médecin peut aussi décider de préciser certains symptômes de la BPCO notamment la dyspnée. Il existe un questionnaire pour la préciser : **l'échelle de dyspnée** modifiée de Medical Research Council (**mMRC**) (Tableau 1). Elle est facilement utilisée pour indiquer dans quelle mesure la dyspnée a un impact sur les activités quotidiennes du patient, cependant elle ne prend pas en compte le fait que les patients modifient leur comportement et leur effort en fonction de leur dyspnée. Cette échelle permet de classer la dyspnée en 5 grades de 0 à 4. Plus le grade est élevé (4), plus la dyspnée est sévère. Cela permet d'évaluer le risque d'exacerbation de la BPCO (27).

Description des symptômes	Symptômes	Grade
Pas de dyspnée, absence de gêne liée au souffle, sauf pour les efforts physiques intenses	Rares	0
Dyspnée lors de la marche rapide à plat ou en pente légère	Légers	1
Dyspnée lors de la marche sur terrain plat, marche plus lentement que les personnes du même âge en raison de l'essoufflement, ou doit s'arrêter pour respirer en marchant à son propre rythme	Modérés	2
Dyspnée obligeant à s'arrêter pour reprendre son souffle après 100 mètres ou quelques minutes de marche sur terrain plat	Sévères	3
Dyspnée ne permettant plus de quitter le domicile, dyspnée lors de l'habillage ou du déshabillage	Très sévères	4

Tableau 1 : Echelle de dyspnée du mMRC

Source : Société Française de Pneumologie

I.3.6) Comorbidités

Les symptômes de la BPCO ont une influence considérable sur la santé, la qualité de vie des patients et leurs activités quotidiennes. De plus, en dehors des symptômes pulmonaires, la BPCO peut être associée à d'**autres symptômes généraux** qui peuvent eux aussi **impacter la qualité de vie des patients** : ce sont les **comorbidités** de la BPCO (27). Les comorbidités extra-pulmonaires influencent le pronostic des patients atteints de BPCO et

potentialisent la morbidité en augmentant le nombre d'hospitalisation et les dépenses de santé. Elles rendent la prise en charge de la BPCO plus difficile et doivent donc être évaluées et diagnostiquées afin d'obtenir le traitement le plus adéquat possible. Le point commun entre ces comorbidités est l'**inflammation chronique systémique** (37).

D'abord, le tabagisme est un facteur de risque courant pour de nombreuses comorbidités : **maladies coronariennes, insuffisance cardiaque ou cancer du poumon**, même chez les patients qui ne sont pas atteints de BPCO (33) (35) (37).

Enfin si on parle de la BPCO à proprement parler, des comorbidités avec un lien plus ou moins évident avec la maladie sont fréquemment retrouvées. Ces comorbidités sont de plusieurs types : on en retrouve des **cardio-vasculaires** (coagulopathie, thromboembolie veineuse systémique, hypertension pulmonaire, maladie coronarienne, insuffisance cardiaque), des **cancers du poumon**, des **troubles psychiatriques** (troubles anxieux et dépressifs), de l'ostéoporose, des troubles de la nutrition (malnutrition ou obésité), des syndromes métaboliques ou des diabètes, des troubles du sommeil ou un syndrome d'apnée du sommeil, des anémies... (35) (37)

I.3.7) Stades de la maladie

Le GOLD a posé une classification de la BPCO en fonction de sa **sévérité** grâce aux résultats de spirométrie (sévérité de l'obstruction bronchique) associés aux symptômes. Il existe ainsi **5 stades** de la BPCO du moins sévère au plus sévère (Figure 11) (26) (36). La sévérité de la BPCO dépend aussi de la consommation de tabac, de la sévérité de la dyspnée, de l'état nutritionnel du patient, du nombre d'exacerbations et de la présence ou non de comorbidités associées (35). En effet, les comorbidités peuvent influencer sur le stade de la maladie. Par exemple, chez les patients atteints de BPCO de stade IV, on retrouve souvent des comorbidités qui peuvent représenter une « menace vitale » (Figure 11) pour les patients (35).

Stades	VEMS/CVF *	VEMS après bronchodilatation	Symptômes **
0: A risque	Normal	Normal	Toux chronique et expectoration
I: BPCO de degré léger	< 70%	≥ 80%	Toux chronique et expectoration
II: BPCO de degré moyen	< 70%	≥ 50% et < 80%	+ dyspnée d'effort
III: BPCO de degré sévère	< 70%	≥ 30% et < 50%	+ dyspnée au moindre effort, exacerbations fréquentes
IV: BPCO de degré très sévère	< 70%	< 30% ou < 50% et PaO ₂ < 50 mmHg	+ insuffisance respiratoire et exacerbations fréquentes avec menace vitale

Figure 11 : Tableau représentant les stades de sévérité de la BPCO

Source : GOLD

I.3.8) Evolution et complications

L'évolution naturelle et progressive de la BPCO au cours du temps peut donner lieu à deux types de **complications** : les complications d'apparition rapide et qui sont **transitoires**, ce sont les **exacerbations**, et les complications d'apparition plus progressives et qui sont **chroniques**.

D'abord les **exacerbations**, ce sont des épisodes transitoires d'apparition rapide (durée de moins 48h en général (33) (36)) au cours desquels on observe une **aggravation des symptômes** respiratoires de la BPCO ayant des conséquences indésirables importantes pour les patients et nécessitant une prise en charge supplémentaire (27) (38). La **clinique** observée au cours des exacerbations est très **hétérogène** selon les patients, on peut par exemple retrouver une aggravation de la dyspnée, une toux accrue, des expectorations abondantes avec un aspect davantage purulent (33) (38) et parfois aussi des symptômes plus mineurs tels qu'un blocage ou écoulement nasal, des maux de gorge, de la fièvre, une fatigue importante... Dans tous les cas les exacerbations de la BPCO sont associées à une inflammation accrue des voies respiratoires avec une hypersécrétion de mucus et un piégeage de gaz. (38)...

Les **causes** de ces exacerbations sont **multiples** : infectieuses (bactériennes ou virales) ou liées à l'inhalation de facteurs irritants (pollution de l'air ou tabac) ou à une non observance du traitement mis en place (27). Les exacerbations peuvent également être causées par les comorbidités de la BPCO qui participent à leur clinique. Elles peuvent ainsi être liées à l'insuffisance cardiaque, une embolie pulmonaire ou même à l'anxiété. Même si en pratique il est difficile d'identifier le facteur déclencheur d'une exacerbation, on sait que la plupart sont causées par des **infections virales respiratoires**. Ces infections correspondent à des infections pulmonaires au niveau alvéolaire causées en majorité par des rhinovirus (60 %) et plus rarement par les virus de la grippe et le VRS ou d'autres virus (33) (38). Ces exacerbations virales sont les plus fréquentes mais aussi les plus **graves** car elles sont associées à des symptômes plus importants avec une plus grande limitation des débits aériens, un rétablissement retardé et nécessitent le plus souvent une hospitalisation (27) (38).

Selon la sévérité de l'exacerbation, la **prise en charge** varie et peut aller d'une simple prise en charge pharmacologique en ambulatoire à l'hospitalisation (27).

Tous les patients ne sont pas touchés équitablement par la fréquence des exacerbations. Les patients avec une moins bonne qualité de vie, une sévérité de la BPCO plus importante, un Indice de Masse corporelle (IMC) faible, un âge plus avancé et présentant

des comorbidités y semblent plus **susceptibles** (27) (38). De façon générale le pronostic à long terme d'un patient après une hospitalisation pour exacerbation est mauvais. De plus, ce sont en général les mêmes patients qui présentent des exacerbations tandis que d'autres n'en présentent jamais (27) (33).

Les **conséquences** des exacerbations sur les patients sont désastreuses : elles réduisent la qualité de vie des patients (elles dégradent la santé mentale : anxiété et **dépression**, limitent les activités physiques...), accélèrent la progression de la maladie (déclin de la fonction pulmonaire, avec parfois évolution vers une insuffisance respiratoire aiguë) et augmentent le risque de décès (les exacerbations sont la cause prédominante de mortalité dans la BPCO (33) (38). C'est pourquoi l'objectif principal de la prise en charge de la BPCO est la **prévention de l'apparition d'exacerbations** (27) (38).

Enfin, il convient de noter que dans de rares cas et malgré une prise en charge, une exacerbation peut ne pas être transitoire et se prolonger (avec une diminution de la symptomatologie) (38).

Enfin la BPCO peut aussi donner lieu à des complications d'apparition progressive en raison de l'évolution naturelle de la maladie ou d'une mauvaise prise en charge. Ainsi il peut y avoir une dégradation progressive plus ou moins rapide de la fonction respiratoire : la gêne au quotidien est de plus en plus grave et réduit les activités du patient au quotidien. Le patient bascule alors vers un stade de sévérité supérieur. De plus, la BPCO est souvent associée à de nombreuses **comorbidités** qui compliquent son évolution. Dans les cas les plus extrêmes l'évolution de la maladie peut aboutir à une **insuffisance respiratoire chronique**. Le système respiratoire n'est alors plus capable d'assurer les besoins de l'organisme, le patient doit être mis sous **oxygène**. Tout cela peut avoir des **retentissements sur d'autres organes** et en particulier le cœur et ainsi aggraver les comorbidités (36).

II) Asthme et BPCO : actifs et dispositifs de dispensation

Pour cette partie les RCP (Résumés des Caractéristiques des Produits) des différentes spécialités, disponibles sur la Base de données publiques des médicaments, ont été utilisés (39).

II.1) Actifs

II.1.1) Bronchodilatateurs

Les bronchodilatateurs sont des éléments majeurs du traitement, chez les patients, dont les débits d'air sont insuffisants, comme c'est le cas dans les maladies respiratoires chroniques telles que l'asthme ou la BPCO (40) (41). Ils sont utilisés pour inverser les symptômes de l'asthme ou améliorer la fonction pulmonaire chez les patients atteints de BPCO (41). Physiologiquement, la contraction des muscles lisses respiratoires est contrôlée par le système nerveux **parasymphatique** via l'innervation cholinergique, et dans une moindre mesure, non cholinergique. L'action de l'**adrénaline** sur **récepteurs β_2 -adrénergiques** présents en grande quantité sur les muscles lisses respiratoires entraîne une relaxation de ces muscles et ainsi une bronchodilatation. D'un autre côté, l'**acétylcholine** (neurotransmetteur du système nerveux parasympathique) peut également activer des **récepteurs muscariniques** à l'acétylcholine présents sur les muscles lisses et les glandes muqueuses respiratoires et ainsi provoquer une bronchoconstriction accompagnée d'une sécrétion de mucus (40).

II.1.1.1) Beta-2-mimétiques

II.1.1.1.1) Mécanisme d'action

Le traitement principal par bronchodilatateur repose sur les β_2 -mimétiques ou β_2 -agonistes (41). Ce sont des **agonistes des récepteurs beta 2 adrénergiques**. Ainsi comme l'adrénaline, leur fixation sur les récepteurs β_2 , récepteurs couplés à une protéine G, présents au niveau des muscles lisses respiratoires donne lieu à une cascade de signalisation qui aboutit à une **relaxation** de ces muscles, le patient bénéficiant alors d'une meilleure circulation de l'air dans ses voies respiratoires (**bronchodilatation**) (40) (41). Les β_2 -mimétiques sont des traitements symptomatiques, ils n'affectent pas la pathologie sous-jacente de la maladie pulmonaire (41).

De façon simplifiée, on peut dire que la fixation des β_2 -agonistes sur les récepteurs β_2 active l'adénylate-cyclase (AC) qui permet de générer de l'AMPc (adénosine-monophosphate cyclique, agit comme second messenger) intracellulaire. Ce dernier active d'autres molécules effectrices et notamment la protéine kinase A (PKA) qui phosphoryle des protéines régulatrices impliquées dans le contrôle des muscles lisses respiratoires. De plus, l'AMPc entraîne la séquestration de Ca^{2+} libre qui conduit également à une relaxation des muscles lisses.

Il existe également une action entre les agents contractants et les agents relaxants à l'intérieur de la cellule, ce sont des communications croisées. Ainsi, l'adrénaline ou les β_2 -agonistes relâchent les muscles lisses respiratoires via la PKA mais, ils ont aussi un **effet anti-contractant** via la PKA qui phosphoryle les voies de contraction de l'acétylcholine et diminue ainsi la contraction des muscles lisses respiratoires (Figure 12) (40).

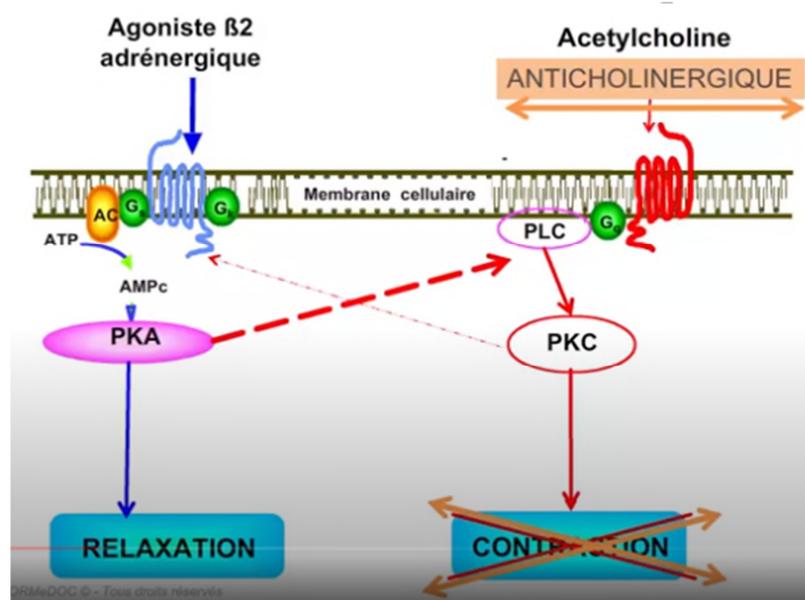


Figure 12 : Pharmacologie des bronchodilatateurs
Source : Collège National de Pharmacologie médicale

Il convient de noter qu'un usage constant de β_2 -mimétiques sur une longue période peut donner lieu à une diminution de leur efficacité en raison d'une régulation négative des récepteurs β_2 dans les voies respiratoires. En conséquence, des doses plus élevées de β_2 -mimétiques seront nécessaires pour atteindre les mêmes effets (41).

II.1.1.1.2) Différents types de β_2 -mimétiques

Les bronchodilatateurs β_2 -mimétiques ont pour la plupart une terminaison en « -**TEROL** », ils peuvent être divisés en fonction de leur durée d'action : rapide ou prolongée. Ainsi on distingue d'un côté les β_2 -mimétiques d'**action rapide** (terbutaline, fenotérol et salbutamol) qui ont un effet qui apparaît en quelques minutes et dont l'action persiste 4 à 6 heures, des β_2 -mimétiques **de longue durée d'action** ou d'action prolongée d'un autre côté (formotérol, bambutérol, salmétérol, vilantérol, indacatérol et olodatérol) qui ont une durée d'action variant entre 12 et 24 heures en fonction des molécules (42).

II.1.1.1.3) Voie d'administration et indications

Les β_2 -mimétiques sont disponibles sous différentes voies d'administration à l'officine et leur indication varie en fonction de ces voies d'administration (42).

D'abord, il existe des β_2 -mimétiques de courte durée d'action disponibles par **voie pulmonaire**. Ils sont destinés aux périodes d'aggravation de la gêne respiratoire. Ils sont indiqués dans le traitement symptomatique des crises d'asthme, la prévention de l'asthme d'effort ainsi que dans le traitement symptomatique des exacerbations de l'asthme ou de la BPCO. Ils sont en général pris à la demande (1 à 2 bouffées par prise) à l'aide d'inhalateurs spécifiques (42) (43) (44).

Dans des cas plus rares et plus graves, ils peuvent être utilisés après avis d'un pneumologue par inhalation par nébulisation dans des cas d'exacerbation, des formes sévères ou d'HAD (hospitalisation à domicile) (42) (44).

Ensuite, les β_2 -mimétiques d'action prolongée sont disponibles par **voie pulmonaire** ou par **voie orale à libération prolongée** (LP). Ils sont utilisés dans le traitement symptomatique continu (traitement de fond) de la BPCO et parfois de l'asthme persistant modéré à sévère. Ils sont prescrits lorsque l'essoufflement persiste malgré de nombreuses prises de bronchodilatateurs d'action rapide ou en cas de symptômes nocturnes. Ils s'administrent en une ou deux prises par jour selon les substances (42) (43).

Enfin, certains β_2 -mimétiques sont disponibles par **voie sous-cutanée** (SC) ou **intraveineuse** (IV) mais ne sont pas retrouvés en ville. Ils sont alors indiqués dans des cas sévères en cas de dyspnées aiguës, crises d'asthme sévères ou encore dans les menaces d'accouchement prématuré non compliquées.

II.1.1.1.4) Effets indésirables et contre-indications

Les effets indésirables des β_2 -mimétiques qui peuvent être retrouvés sont : des **tremblements**, une **nervosité**, des **palpitations** cardiaques, des **céphalées**, des **vertiges**, des **crampes musculaires**. Des effets plus graves peuvent parfois être retrouvés tels qu'une constriction soudaine des voies respiratoires, une **hypokaliémie** et une hyperglycémie et dans de très rares cas un infarctus du myocarde. Le patient doit avertir le prescripteur en cas de comorbidités afin d'adapter au mieux le traitement.

Cependant, il convient de noter que la présence de ces effets-indésirables est là aussi fonction de leur voie d'administration. En effet par **voie pulmonaire**, la résorption systémique est **négligeable** et si certains effets indésirables peu graves peuvent être retrouvés il n'y a aucune contre-indication au traitement par β_2 -mimétiques autre qu'une **hypersensibilité** à une substance du médicament. Par **voie orale, SC ou IV**, il y a un passage systémique. Les concentrations élevées de β_2 -mimétiques peuvent entraîner une perte de sélectivité vis-à-vis des récepteurs β_2 et on peut retrouver une action sur les récepteurs β_1 notamment au niveau cardiaque (renforcement de la contraction, de la fréquence et de la conduction cardiaque) mais aussi vasculaire (vasodilatation, hypotension). C'est pourquoi lorsqu'il y a un passage systémique, ces traitements sont contre-indiqués en cas d'infarctus du myocarde au stade aigu et en cas d'angor stable sévère.

Il convient également de noter que les β_2 -mimétiques présentent un **antagonisme pharmacologique avec les β -bloquants** non cardiosélectifs, ils diminuent l'effet des β_2 -mimétiques. Ainsi il est déconseillé d'associer ces deux classes lorsqu'il y a un passage systémique, si cela n'est pas possible, il faudra privilégier les β -bloquants cardiosélectifs ou adapter les posologies (41) (43).

En cas de surdosage pourront être observés chez les patients des difficultés respiratoires, de la fièvre, des frissons, des nausées et des vomissements, une hypotension et une tachycardie. Dans ces cas-là le patient doit rapidement consulter un médecin (41).

II.1.1.1.5) Spécialités concernées

Différentes spécialités, disponibles à l'officine, contiennent des β_2 -mimétiques, que ce soit en monothérapie (Tableau 2) ou en association avec d'autres classes thérapeutiques, que ce soit des anti-inflammatoires, des atropiniques ou les deux à la fois (Tableau 3).

Caractéristiques Spécialités	Principe actif	Voie d'administration	Indiqué dans :		Remarques
			Asthme	BPCO	
β_2-mimétiques à courte durée d'action					
Ventoline® 100µg/dose ou générique Teva	Salbutamol	Inhalée	x	x	
Ventoline® récipient unidose 1.25mg/2.5mL 2.5mg/2.5mL 5mg/2.5mL ou génériques : Arrow, Teva, Viatris	Salbutamol	Inhalée par nébulisation	x	x	Nécessite le plus souvent une hospitalisation en unité de soins intensifs
Airomir Autohaler® 100µg/dose	Salbutamol	Inhalée	x	x	EEN (excipient à effet notoire) : éthanol
Ventilastin®	Salbutamol	Inhalée	x	x	EEN: lactose
Bricanyl Turbuhaler® 500µg/dose	Terbutaline	Inhalée	x	x	EEN : lactose
Bricanyl® en ampoule 0.5/1mL	Terbutaline	SC ou IV	x		
Bricanyl® récipient unidose 5mg/2mL ou génériques : Arrow, Biogaran, Sandoz, Viatris	Terbutaline	Inhalée par nébulisation	x	x	
β_2-mimétiques à longue durée d'action					
Bricanyl LP ® 5mg comprimé	Terbutaline	Orale	x	x	La forme LP de la terbutaline a une durée d'action proche de 12h et n'est donc pas un β_2 -mimétiques de courte durée d'action. 2 prises/jour
Foradil® 12µg ou génériques : Biogaran, EG, Viatris, Zentiva	Formotérol	Inhalée	x	x	Poudre pour inhalation en gélule : ne pas avaler la gélule EEN : lactose et traces de protéines de lait 2 prises/jour
Formoair® 12µg/dose	Formotérol	Inhalée	x	x	EEN : éthanol anhydre 2 prises/jour

Oxeol® 10mg comprimé	Bambutérol	Orale	x	x	EEN : lactose Réservé à l'adulte 1 prise/jour Si traitement par succinylcholine envisagé, arrêter le traitement par bambutérol 24h avant
Serevent® 25µg/dose	Salmétérol	Inhalée	x		2 prises/jour
Serevent Diskus® 50µg/dose	Salmétérol	Inhalée	x	x	2 prises/jour
Onbrez breezhaler® 150µg 300µg	Indacatérol	Inhalée		x	EEN : lactose Poudre pour inhalation en gélule 1 prise/jour
Striverdi Respimat® 2.5µg/dose	Olodatérol	Inhalée		x	EEN : chlorure de benzalkonium 1 prise/jour

Tableau 2 : Spécialités contenant des β_2 -mimétiques en monothérapie ayant une indication dans l'asthme ou la BPCO à l'officine

Il existe des associations fixes en bi ou trithérapie combinées contenant différentes classes thérapeutiques utilisées dans l'asthme ou la BPCO. Ces associations de médicaments s'administrent par voie pulmonaire et permettant une amélioration de l'observance. En effet, en une seule administration le patient peut recevoir plusieurs types de traitement. Cela permet d'éviter les arrêts de traitements de certaines classes thérapeutiques ; en effet, certains patients arrêtent parfois des traitements en raison de l'absence d'effet immédiat ressenti, c'est le cas notamment des corticoïdes.

Certaines associations de traitement présentées dans le Tableau 3, seront développées dans des parties suivantes.

Caractéristiques Spécialités	Principes actifs	Indiqué dans :		Remarques
		Asthme	BPCO	
β_2-mimétique longue durée d'action + glucocorticoïde inhalé				
Duoresp Spiromax® 160/4.5µg/dose 320/9µg/dose	Budésonide / Formotérol	x	x	EEN : lactose 2 prises / jour

Budésonide/Formotérol Sandoz Forspiro® 160/4.5µg/dose 320/9µg/dose	Budésonide / Formotérol	x	x	EEN : lactose 2 prises/jour
Gibiter Easyhaler® 80/4.5 µg/dose 160/4.5 µg/dose 320/9 µg/dose	Budésonide / Formotérol	x	x	EEN : lactose 2 prises/jour
Symbicort Rapihaler® 100/3 µg/dose 200-6 µg/dose	Budésonide / Formotérol	x		EEN : lactose 2 prises/jour
Symbicort Turbuhaler® 100/6 µg/dose 200/6 µg/dose 400/12 µg/dose	Budésonide / Formotérol	x		2 prises/jour EEN : lactose
Flutiform® 50/5 µg/dose 125/5 µg/dose	Fluticasone / Formotérol	x		EEN : éthanol 2 prises/jour
Formodual® et Formodual Nexthaler® 100/6 µg/dose 200/6 µg/dose	Béclométasone / Formotérol	x	x	2 prises/jour
Innovair® et Innovair Nexthaler® 100/6 µg/dose 200/6 µg/dose	Béclométasone / Formotérol	x	x	2 prises/jour L'Innovair® doit être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8°C avant délivrance. Pas de conservation particulière pour l'Innovair Nexthaler®.
Propionate de fluticasone/Salmétérol Airmaster® (arrow, biogaran, EG, viatris, zentiva) 100/50 µg/dose 250/50 µg/dose 500/50 µg/dose	Fluticasone / Salmétérol	x		EEN : lactose 2 prises/jour
Propionate de fluticasone/Salmétérol® (biog, sandoz, teva, zentiva) 50/25 µg/dose 125/25 µg/dose 250/25 µg/dose	Fluticasone / Salmétérol	x		2 prises/jour
Salfluair Easyhaler® 250/50 µg/dose 500/50 µg/dose	Fluticasone / Salmétérol	x	x	2 prises/jour EEN : lactose
Seretide® 125/25 µg/dose 250/25 µg/dose 50/25 µg/dose et Seretide Diskus® 100/50 µg/dose 250/50 µg/dose 500/50 µg/dose	Fluticasone / Salmétérol	x		2 prises/jour
		x	x	

Relvar ellipta® 92/22 µg/dose 184/22 µg/dose	Fluticasone / Vilantérol	x	x	EEN : lactose 1 prise/jour
Revinty ellipta® 92/22 µg/dose 184/22 µg/dose	Fluticasone / Vilantérol	x	x	EEN : lactose 1 prise/jour
Aectura Breezhaler® 125/62.5 µg/dose 125/127.5 µg/dose 125/260 µg/dose	Indacatérol / Mométasone	x		Poudre pour inhalation en gélule, ne pas avaler la gélule 1 prise/jour
β₂-mimétique courte durée d'action + atropinique				
Bronchodual® 50/20µg/dose	Fénotérol / Ipratropium	x	x	EEN : alcool
β₂-mimétique longue durée d'action + atropinique				
Ultibro breezhaler® 85/43 µg/dose	Indacatérol / Glycopyrronium		x	Poudre pour inhalation en gélule, ne pas avaler la gélule EEN : lactose 1 inhalation / jour
Anoro ellipta® 55/22 µg/dose	Uméclidinium / Vilantérol		x	1 inhalation / jour Surveillance renforcée ▼
Laventair ellipta® 55/22 µg/dose	Uméclidinium / Vilantérol		x	Surveillance renforcée ▼ EEN : lactose 1 inhalation / jour
Spiolto respimat® 2.5/2.5 µg/dose	Tiotropium / Olodatérol		x	EEN : chlorure de benzalkonium 2 bouffées successives / jour
β₂-mimétique longue durée d'action + glucocorticoïde inhalé + atropinique				
Trimbow® 87/5/9 µg/dose 172/5/9 µg/dose Trimbow Nexthaler® 88/5/9 µg/dose	Béclométasone / Formotérol / Glycopyrronium	x	x	EEN : éthanol 2 prises/jour A conserver au réfrigérateur entre 2 et 8°C avant délivrance
Trixeo Aerosphere® 5/702/160 µg/dose	Formotérol / Glycopyrronium / Budésonide		x	2 prises / jour
Elebrato Ellipta® 92/55/22 µg/dose	Fluticasone / Uméclidinium / Vilantérol		x	EEN : lactose 1 inhalation / jour

Trelegy ellipta® 92/55/22 µg/dose	Fluticasone / Uméclidinium / Vilantérol		x	EEN : lactose 1 inhalation / jour
Enerzair Breezhaler® 114/46/136 µg/dose	Indacatérol / Glycopyrronium / Mométasone		x	1 inhalation/jour EEN : lactose Poudre pour inhalation en gélule, ne pas avaler la gélule

Tableau 3 : Ensemble des spécialités, disponibles à l'officine, comprenant une association médicamenteuse indiquée dans l'asthme ou la BPCO

II.1.1.2) Atropiniques ou anticholinergiques

II.1.1.2.1) Mécanisme d'action

L'acétylcholine active les récepteurs muscariniques à l'acétylcholine sur les cellules musculaires lisses et les glandes muqueuses et provoque ainsi une bronchoconstriction et une **sécrétion muqueuse**.

En effet, l'acétylcholine se fixe sur les récepteurs muscariniques M2 et surtout M3. Cette fixation active la phospholipase C (PLC) qui conduit à la production de diacylglycérol (DAG) et d'inositol triphosphate (IP3). Ces derniers permettent d'aboutir à une contraction : pour l'IP3, via une sortie de calcium du réticulum sarcoplasmique, et via la phosphokinase C (PKC) pour le DAG (Figure 13). Il convient également de noter que la PKC induite par la stimulation des récepteurs muscariniques peut aussi phosphoryler les voies de bronchodilatation induites par les β_2 -mimétiques donnant lieu à une anti-relaxation (40).

Les **atropiniques** ou **anticholinergiques** inhibent l'effet du système nerveux parasympathique médiés par l'acétylcholine. Ils ont donc un effet inverse : action bronchodilatatrice et limitation des sécrétions muqueuses. Ainsi, les atropiniques **lèvent la contraction** induite par l'acétylcholine, mais il y a aussi un mécanisme croisé qui fait que les atropiniques **renforcent la bronchodilatation** induite par les β_2 -mimétiques en levant l'effet anti-relaxation (Figure 12) (40) (41).

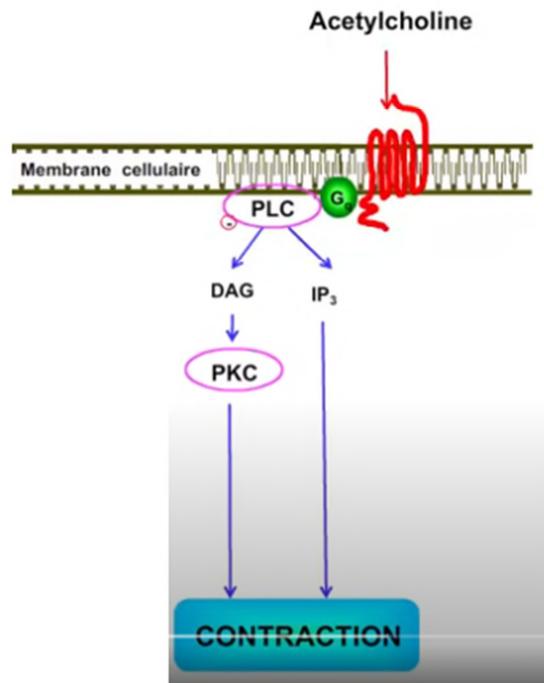


Figure 13 : Pharmacologie de l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques présents au niveau pulmonaire
 Source : Collège National de Pharmacologie médicale

II.1.1.2.2) Différents types de β_2 -mimétiques

Les anticholinergiques possèdent une terminaison en « **-(trop)ium** ». Comme pour les β_2 -mimétiques, on retrouve des bronchodilatateurs anticholinergiques de courte et de longue durée d'action. Les bronchodilatateurs anticholinergiques de **courte durée d'action** sont représentés uniquement par l'ipratropium. Concernant les anticholinergiques de **durée d'action prolongée**, on distingue plusieurs molécules : tiotropium, glycopyrronium et uméclidinium. Ils possèdent une **action rapide**, en environ 5 min, et qui persiste 4 à 6 heures pour l'ipratropium et environ 24 heures pour les autres anticholinergiques. Cependant, ce sont des bronchodilatateurs moins puissants que les β_2 -mimétiques et leur action est prédominante sur les bronches de gros calibre (41) (42).

II.1.1.2.3) Voie d'administration et indications

Les atropiniques indiqués dans l'asthme et la BPCO sont administrés uniquement par **voie pulmonaire** : inhalés à l'aide de dispositifs spécifiques ou par nébulisation.

L'ipratropium, atropinique à **courte durée d'action** est indiqué dans le traitement de la **crise d'asthme** ou le traitement symptomatique des **exacerbations de l'asthme** et de la

BPCO en complément d'un β_2 -mimétique. Enfin il peut aussi être indiqué dans le traitement symptomatique continu du bronchospasme de la BPCO.

Les atropiniques de longue durée d'action (tiotropium, glycopyrronium et uméclidinium) sont davantage indiqués dans le cadre de la **BPCO en traitement de fond** (41).

Il existe deux spécialités disponibles à l'officine contenant des atropiniques dont l'administration ne s'effectue pas par voie pulmonaire, ils ne sont par ailleurs pas indiqués dans l'asthme et la BPCO. Il s'agit de l'Atrovent® en suspension nasale (ipratropium) indiqué en traitement symptomatique et d'appoint de la rhinorrhée (45) et du Sialanar® en suspension buvable (glycopyrronium) indiqué dans la sialorrhée sévère (46).

II.1.1.2.4) Effets indésirables

Les anticholinergiques par voie pulmonaire sont peu absorbés, ce qui limite la survenue d'effets indésirables systémiques liés à l'atropine. La large utilisation de cette classe thérapeutique avec un grand éventail de doses et de situations cliniques, a démontré sa **sécurité** et sa bonne tolérance (43).

Quelques effets indésirables atropiniques peuvent cependant parfois être retrouvés : **sécheresse buccale** avec un goût amer et métallique pour l'ipratropium, tachycardie, pharyngite, sinusite ou constipation (43) (41).

II.1.1.2.5) Spécialités concernées

De nombreuses spécialités pharmaceutiques, retrouvées à l'officine et, indiquées dans l'asthme et la BPCO, contiennent des médicaments atropiniques, que ce soit en monothérapie (Tableau 4) ou en association avec d'autres classes thérapeutiques (Tableau 3).

Caractéristiques Spécialités	Principe actif	Indiqué dans :		Remarques
		Asthme	BPCO	
Atropiniques à courte durée d'action				
Atrovent® 0.25/1mL enfant et 0.25/2mL enfant Et génériques : almus, arrow, cristers, EG, sandoz, teva, viatris, ztv	Ipratropium	x		Inhalation par nébuliseur

Atrovent® 0.5/1mL adulte 0.5/2mL adulte ou génériques : almus, arrow, cristers, EG, sandoz, teva, viatris, zentiva	Ipratropium	x	x	Inhalation par nébuliseur
Atrovent® 20 µg/dose	Ipratropium	x	x	EEN : éthanol
Atropiniques à longue durée d'action				
Spriva® 18 µg/dose ou génériques : viatris et biogaran	Tiotropium		x	Poudre pour inhalation en gélule, ne pas avaler la gélule EEN : lactose 1 inhalation / jour
Spiriva Respimat® 2.5 µg/dose	Tiotropium	x	x	EEN : chlorure de benzalkonium 2 bouffées successives / jour
Seebri breezhaler® 44 µg/dose	Glycopyrronium		x	Poudre pour inhalation en gélule, ne pas avaler la gélule EEN : lactose 1 inhalation / jour
Incruse ellipta® 55 µg/dose	Uméclidinium		x	1 inhalation / jour

**Tableau 4 : Spécialités contenant des anticholinergiques
en monothérapie ayant une indication dans l'asthme ou la BPCO à l'officine**

II.1.1.3) Méthylxanthine : théophylline

II.1.1.3.1) Mécanisme d'action

La **théophylline** est une base xanthique (méthylxanthine), **inhibitrice des phosphodiesterases** (PDE). Par cette inhibition, elle augmente les taux d'AMPC au niveau cellulaire, celui-ci agit alors sur la PKA, ce qui aboutit à une relaxation. La théophylline exerce donc une action **bronchodilatatrice** par relaxation des muscles lisses bronchiques.

Il convient toutefois de noter que la théophylline est un **bronchodilatateur faible** par rapport aux bronchodilatateurs inhalés. Cependant, elle est tout de même efficace dans le traitement des maladies chroniques respiratoires car, elle possède une bonne biodisponibilité par voie orale, et surtout car, elle a aussi des **effets anti-inflammatoires** à faible dose, pertinents dans le traitement de l'asthme et de la BPCO. Ces effets anti-inflammatoires s'expliquent par une inhibition de la PDE-4, prédominante dans les cellules inflammatoires (40).

II.1.1.3.2) Voies d'administration et indications

A l'officine, la théophylline est peu retrouvée. Elle peut toutefois être indiquée sous forme de gélules à **libération prolongée**, par **voie orale**, dans le **traitement de fond de l'asthme persistant** ou de la **BPCO**. (40)

La théophylline existe également sous une autre forme, l'aminothéophylline, disponible par voie intraveineuse. Elle correspond à une combinaison de théophylline anhydre et d'éthylène diamine, qui libère de la théophylline après hydrolyse suite à une injection intraveineuse. Elle est retrouvée dans la spécialité Aminothéophylline renaudin® indiquée dans le traitement de la crise d'asthme aiguë, mais n'est pas disponible à l'officine (47).

II.1.1.3.3) Effets indésirables et contre-indications

L'**utilisation de la théophylline** pour le traitement de la BPCO ou de l'asthme est en nette **diminution**, car les xanthines présentent de nombreux effets secondaires ou interactions médicamenteuses. De plus, une méta-analyse de 7 études observationnelles a montré que la théophylline augmentait le risque de décès toutes causes confondues chez les patients atteints de BPCO. (40)

Ainsi, de par son effet inhibiteur des PDE, la théophylline induit une action bronchodilatatrice mais elle exerce aussi d'autres actions qui s'avèrent le plus souvent être des **effets indésirables** : relaxation des muscles lisses des voies urinaires et du sphincter inférieur de l'œsophage, stimulation centrale avec effet convulsivant à haute doses, vasodilatation coronarienne ou encore action diurétique.

De plus, la théophylline est un médicament à **marge thérapeutique très étroite** : la concentration plasmatique thérapeutique étant comprise entre 5 et 12 µg/mL tandis que la concentration toxique se situe autour de 20 µg/mL. Il s'agit d'une molécule toxique en cas de surdosage pouvant conduire à des effets indésirables graves dose-dépendants : nausées, vomissements, nervosité, excitabilité, tachycardie, **troubles du rythme cardiaque, hyperthermie, déshydratation, convulsions**.... En cas d'intoxication aiguë le pronostic vital est engagé.

Par ailleurs, la théophylline présente un **métabolisme hépatique** par le **CYP450 1A2** principalement mais aussi par le CYP 3A4. Sa demi-vie est très variable en raison de grandes variations interindividuelles en ce qui concerne ce métabolisme. C'est pourquoi, les doses de théophylline devront être adaptées pour chaque patient en fonction des réactions indésirables et/ou des taux sanguins (surveillance de la théophyllinémie). De par son métabolisme, la théophylline présente des interactions médicamenteuses avec les inducteurs (millepertuis) et **inhibiteurs** (fluoroquinolones, macrolides, antifongiques azolés, cimétidine, amiodarone, allopurinol) **enzymatiques**, qui contre-indiquent leur utilisation.

Enfin, de façon plus globale, la théophylline est contre-indiquée chez les enfants de moins de 30 mois et chez les patients présentant une intolérance à la molécule.

II.1.1.3.4) Spécialités concernées

A l'officine, la théophylline est retrouvée dans deux spécialités présentées dans le Tableau 5 ci-dessous.

Caractéristiques Spécialités	Principe actif	Voie d'administration	Indiqué dans :		Remarques
			Asthme	BPCO	
Dilatrane® LP 50 mg LP 100 mg LP 200 mg LP 300 mg	Théophylline	Orale	x	x	EEN : saccharose
Tedralan® LP 200 mg	Théophylline	Orale	x	x	EEN : saccharose

Tableau 5 : Spécialités contenant de la théophylline et ayant une indication dans l'asthme et la BPCO à l'officine

II.1.2) Anti-inflammatoires

L'asthme et la BPCO sont des maladies **inflammatoires** chroniques des voies respiratoires, c'est pourquoi les anti-inflammatoires peuvent être retrouvés dans le traitement de ces pathologies. On distingue deux classes : les **glucocorticoïdes** et dans une moindre mesure les **antagonistes des récepteurs aux leucotriènes**, représentés par le montélukast. De façon générale les anti-inflammatoires occupent une place majeure dans le traitement de fond de l'asthme tandis que pour la BPCO ils sont essentiellement retrouvés dans le traitement des exacerbations ainsi que des formes sévères (48).

II.1.2.1) Glucocorticoïdes

II.1.2.1.1) Mécanisme d'action

Les glucocorticoïdes ont un effet anti-inflammatoire en **modulant l'expression génique** d'un certain nombre de **protéines** impliquées dans la réaction inflammatoire. Ils agissent par fixation sur un **récepteur nucléaire aux glucocorticoïdes** (récepteur stéroïde présent dans le cytoplasme cellulaire et migrant vers le noyau après liaison à son ligand et

dissociation des protéines HSP-90 (heat-shock protein 90) et immunophiline). Suite à cette liaison et cette migration au niveau du noyau, les glucocorticoïdes peuvent réguler l'expression de gènes cibles (Figure 14) selon divers mécanismes desquels résultent une augmentation de médiateurs anti-inflammatoires (lipocortine, IL-10, COX-2..) et une diminution de la production de facteurs pro-inflammatoires. On retrouve également une diminution de certains types cellulaires : éosinophiles, mastocytes, lymphocytes T, macrophages et cellules dendritique....

De plus, les glucocorticoïdes auraient aussi un effet anti-inflammatoire non génomique, moins connu. (49)

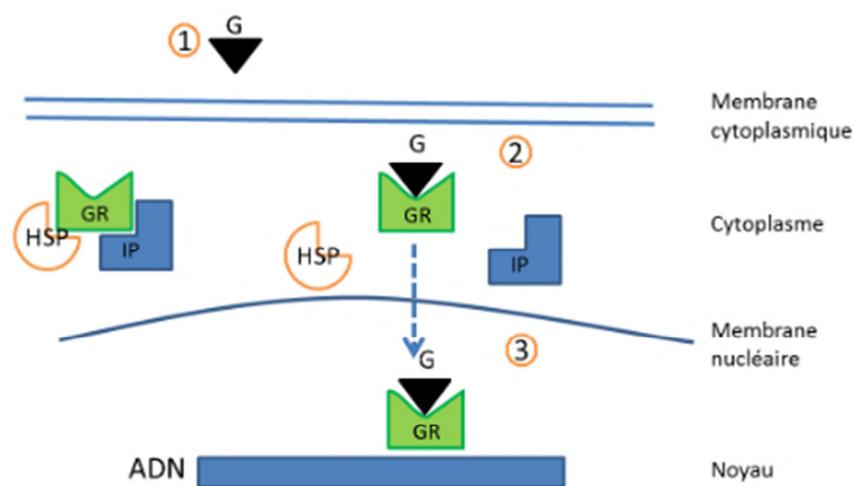


Figure 14 : Liaison des glucocorticoïdes à leur récepteur et modulation de gènes
Légende : G : glucocorticoïdes, GR : récepteur nucléaire aux glucocorticoïdes, IP : immunophiline

Source : pharmacomédicale.org

II.1.2.1.2) Classification et voies d'administration

Les glucocorticoïdes, communément appelés corticoïdes, appartiennent à la famille des **corticostéroïdes** dans laquelle on distingue les minéralocorticoïdes et les glucocorticoïdes. Leur structure chimique est basée sur un noyau prégnane (Figure 15) sur lequel s'ajoutent des fonctions indispensables à l'activité biologique. Ce sont des **anti-inflammatoires stéroïdiens** (AIS) de synthèse dérivés des glucocorticoïdes endogènes (hydrocortisone ou cortisol) (Figure 15). (49)

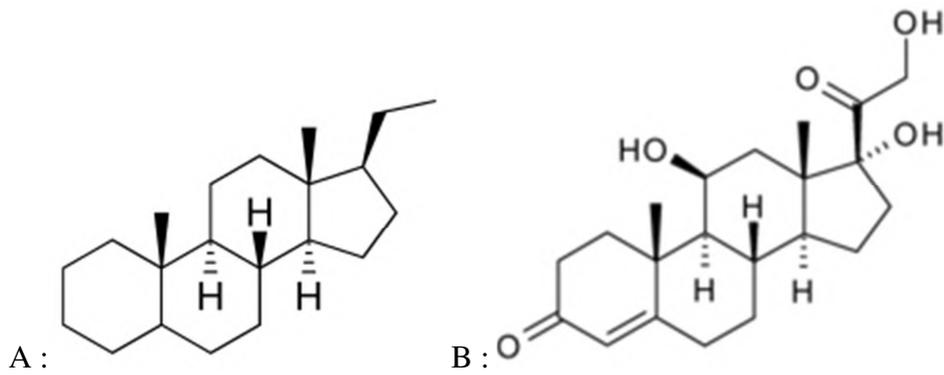


Figure 15 : Structure chimique du noyau prégénane (A) et du cortisol (B)

Dans le cadre de l'asthme et de la BPCO les glucocorticoïdes peuvent être divisés en deux catégories selon leur voie d'administration qu'elle soit **générale** par voie orale ou intraveineuse (uniquement à l'hôpital), ou **locale** par voie inhalée.

Ainsi, on distingue les glucocorticoïdes administrables par **voie orale** : hydrocortisone, prednisolone, prednisone, méthylprednisolone, bétaméthasone et dexaméthasone ; et ceux administrables par **voie inhalée** : béclométhasone, fluticasone, buédésone, mométasone, ciclésone.

II.1.2.1.3) Indications

Les glucocorticoïdes sont majoritairement retrouvés par voie inhalée à l'officine. Ils sont alors indiqués en tant que **traitement de fond de l'asthme persistant** ou dans les cas de **BPCO modérées à sévères**. De façon générale, les glucocorticoïdes inhalés permettent une grande amélioration des symptômes de l'asthme en atténuant l'inflammation, tandis que dans le cas de la BPCO, leur effet n'est bénéfique que dans le traitement des exacerbations ou des formes modérées à sévères (48). Enfin, ils peuvent aussi être retrouvés dans les cas d'un sevrage aux corticoïdes par voie orale chez les patients asthmatiques cortico-dépendants ou encore dans les bronchites asthmatiformes ou les rhinites allergiques.

Par voie orale, les glucocorticoïdes sont indiqués dans les cas d'**urgence** : asthme grave ou persistant après échec du traitement par voie inhalée à forte dose, ou exacerbations de BPCO malgré une corticothérapie inhalée. (43) (44)

II.1.2.1.4) Effets indésirables et contre-indications

Les effets indésirables des glucocorticoïdes augmentent de façon **dose-dépendante** mais aussi de façon **temps-dépendant**. En d'autres termes les effets indésirables **systémiques**

des glucocorticoïdes ne sont présents que si le traitement est long (à partir d'une semaine) et la posologie importante.

Peuvent ainsi être retrouvés, dans les traitements de longue durée par glucocorticoïdes : une rétention hydro-sodée avec hypertension artérielle et hypokaliémie, une hyperglycémie et une hyperlipidémie, une fonte musculaire, une diminution de la réponse aux infections, un retard de cicatrisation, des atteintes cutanées (atrophie cutanée ou vergetures), une ostéoporose ou un retard de croissance chez l'enfant mais aussi des troubles psychotiques (exacerbation de l'humeur, psychose maniaque, agitation motrice) voire un abaissement du seuil épileptogène.

En cas de traitement chronique, il conviendra de surveiller la survenue d'effets indésirables : pression artérielle, glycémie, poids, œdèmes...

Cependant, les effets indésirables des glucocorticoïdes ne sont pas les mêmes selon leur voie d'administration. En effet seulement 10 à 40 % de la dose inhalée de glucocorticoïde pénètre dans les bronches. La biodisponibilité est donc faible et les effets systémiques sont limités. Ils peuvent toutefois être retrouvés dans les cas de traitement chroniques inhalés à forte dose.

La voie inhalée limite donc fortement, la survenue d'effets indésirables. Les effets indésirables essentiellement retrouvés, par cette voie d'administration, sont des effets indésirables ORL car les corticoïdes peuvent s'accumuler au niveau du pharynx, il est alors possible d'observer : des **candidoses oropharyngées**, une dysphonie et raucité de la voix ou encore une toux. Le rinçage de la bouche après inhalation étant un moyen simple de prévenir la survenue de candidose ou de gêne pharyngée.

Enfin, les glucocorticoïdes présentent un fort métabolisme hépatique conduisant à des métabolites essentiellement inactifs. C'est pourquoi ils doivent être utilisés avec prudence avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 : antifongiques imidazolés (kétaconazole par exemple) ou ritonavir. (43) (44) (49)

II.1.2.1.5) Spécialités concernées

A l'officine les glucocorticoïdes indiqués dans l'asthme et/ou la BPCO sont retrouvés dans différentes spécialités que ce soit en monothérapie (Tableau 6) ou en association avec d'autres classes thérapeutiques (Tableau 3). Les glucocorticoïdes ne possèdent pas un effet immédiat bénéfique ressenti, c'est pourquoi ils sont souvent stoppés par les patients. Dans ce cadre-là, les associations de plusieurs classes thérapeutiques contenant notamment un glucocorticoïde prennent tout leur intérêt afin d'améliorer l'observance des patients.

Caractéristiques Spécialités	Principe actif	Indiqué dans		Remarques
		Asthme	BPCO	
Voie orale				
Solupred® 5mg 20mg ou génériques : arrow, cristers, EG, evolugen, sandoz, teva, viatris, zentiva	Prednisolone	x	x	Existe en comprimé orodispersibles ou en comprimés effervescents EEN : aspartame (E951)
Cortancyl® 1mg 5mg 20mg ou génériques : arrow, biogaran, EG, sandoz, viatris, zentiva	Prednisone	x	x	Comprimés sécables EEN : lactose
Medrol® 4mg 10mg	Méthylprednisolone	x	x	Comprimés EEN : lactose, saccharose
Celestene® 0.05 % ou génériques : arrow, biogaran, EG, zentiva	Bétaméthasone	x	x	Solution buvable en gouttes EEN : sorbitol, saccharose, propylène glycol, benzoate de sodium
Celestene® 2mg ou génériques :arrow, EG, biogaran, zentiva	Bétaméthasone	x	x	Comprimés dispersibles sécables EEN : aspartame (E951), lactose
Betnesol® 0.5 mg	Bétaméthasone	x	x	Comprimés effervescents
Dectancyl® 0.5mg	Dexaméthasone	x	x	Comprimés EEN : lactose, saccharose
Voie inhalée				
Béclon Spray® 50µg/dose Béclonject® ou Béclon Spray® ou Becotide® ou Ecobec® 250µg/dose ou générique : teva	Béclométhasone	x		EEN : éthanol

Beclospin® 400 µg/1mL 800 µg/2mL ou génériques : chiesi, teva®	Béclométhasone	x		Inhalation par nébulisation
Bemedrex Easyhaler® 200 µg/dose	Béclométhasone	x		Poudre pour inhalation EEN : lactose
Miflasone® 100 µg/dose 200 µg/dose 400 µg/dose	Béclométhasone	x		Poudre pour inhalation en gélule (ne pas avaler la gélule) EEN : lactose
Qvar autohaler® et Qvarspray® 100 µg/dose	Béclométhasone	x		EEN : éthanol
Flixotide® 50 µg/dose 125 µg/dose 250 µg/dose	Fluticasone	x		
Flixotide diskus® 100 µg/dose 250 µg/dose 500 µg/dose	Fluticasone	x		
Pulmicort® 0.5mg/2mL 1mg/2mL et génériques : arrow, biogaran, cristers, EG, evolugen, sandoz, teva, viatris, zentiva	Budésonide	x		Inhalation par nébulisation
Pulmicort turbuhaler® 100 µg/dose 200 µg/dose 400 µg/dose	Budésonide	x		Poudre pour inhalation
Acorspray® 200 µg/dose	Budésonide	x		EEN : éthanol anhydre
Miflonil® et Miflonil Breezhaler® 200 µg 400 µg	Budésonide	x		Poudre pour inhalation en gélule EEN : lactose
Novopulm novolizer® 200 µg/dose 400 µg/dose	Budésonide	x		EEN : lactose
Asmanex twisthaler® 200 µg/dose 400 µg/dose	Mométasone			Poudre pour inhalation EEN : lactose
Alvesco® 80 µg/dose 160 µg/dose	Ciclésonide	x		EEN : éthanol

Tableau 6 : Spécialités contenant des glucocorticoïdes en monothérapie, retrouvés à l'officine et ayant une indication dans l'asthme ou la BPCO

II.1.2.2) Anti-leucotriènes

II.1.2.2.1) Mécanisme d'action

D'abord, les **leucotriènes** sont des **médiateurs** exerçant un puissant effet **inflammatoire**, ils sont produits par différentes cellules de l'organisme notamment les polynucléaires éosinophiles et les mastocytes, types cellulaires généralement augmentés chez les patients asthmatiques. Les leucotriènes se lient ensuite à des récepteurs présents au niveau du muscle lisse des voies aériennes respiratoires de l'Homme ainsi que sur des types cellulaires pro-inflammatoires (éosinophiles...). Cette liaison conduit à une inflammation et participe ainsi à la physiopathologie de l'asthme : bronchoconstriction, sécrétion de mucus, perméabilité vasculaire et recrutement d'éosinophiles.

Les antileucotriènes (segment clé de DCI « **-lukast** ») sont représentés en France par une seule molécule : le **montélukast** ; il s'agit d'un **antagoniste des récepteurs aux leucotriènes** qui permet ainsi une action anti-inflammatoire.

II.1.2.2.2) Indication et voie d'administration

Le montélukast est administré par **voie orale** sous forme de comprimés à avaler ou orodispersibles.

Il est indiqué en **traitement additif** chez les patients présentant un **asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé**. Dans ces cas-là le montélukast n'est jamais retrouvé seul mais toujours en association avec des corticoïdes et/ou un traitement par bronchodilatateur. Enfin, le montélukast peut également être indiqué en traitement préventif de l'asthme induit par l'effort.

II.1.2.2.3) Effets indésirables et contre-indication

Les effets indésirables sous montélukast sont rares et généralement peu graves. Dans certains cas les patients peuvent présenter des céphalées, un syndrome grippal ou encore des troubles digestifs (douleurs abdominales, diarrhées ou vomissements), un rash cutané... Toutefois chez certains patients le montélukast peut entraîner une augmentation du risque de suicide et, en particulier chez l'enfant causer des cauchemars. Enfin, le montélukast est une molécule **lipophile**, possédant un important métabolisme hépatique par divers cytochromes mais du fait de la pluralité des cytochromes impliqués dans son métabolisme, les interactions médicamenteuses avec d'autres traitements sont très rares.

Il convient de noter que le montélukast est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance.

II.1.2.2.4) Spécialités concernées

Le montélukast est retrouvé à l'officine sous le princeps de Singulair® qui a été génériqué par différents laboratoires présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 7).

Caractéristiques Spécialités	Forme pharmaceutique	Indiqué dans :		Remarques
		Asthme	BPCO	
Singulair® 10mg ou génériques : accord, almus, alter, arrow, biogaran, cristers, EG, evolugen, krka, sandoz, teva, viatris, zentiva, zydus	Comprimés pelliculés	X		EEN : lactose
Singulair® 4mg 5mg ou génériques : accord, arrow, biogaran, cristers, EG, krka, sandoz, teva, viatris, zentiva, zydus	Comprimés à croquer	X		EEN : aspartam (E951), alcool benzylique
Singulair® 4mg ou génériques : arrow, teva, zentiva	Granulés (sachet)	X		

Tableau 7 : Spécialités contenant du montélukast disponibles à l'officine

II.1.3) Autres traitements

II.1.3.1) Autres antiasthmatiques : anticorps monoclonaux

L'asthme est aujourd'hui reconnu comme une maladie hétérogène. De nouveaux médicaments ont ainsi été développés afin de cibler spécifiquement les cellules effectrices, certaines cytokines ou molécules impliquées dans les différents types d'asthme. C'est ainsi que des anticorps monoclonaux indiqués dans le traitement de l'asthme ont été développés. Il s'agit d'anticorps qui ont été fabriqués spécifiquement par des cellules en culture dans le but de traiter l'asthme (12).

Le Tableau 8 présente les anticorps monoclonaux, disponibles à l'officine et possédant une indication dans l'asthme. Ils sont administrés par voie sous-cutanée et se conservent tous au réfrigérateur entre 2 et 8°C avant utilisation. Concernant la posologie, les patients effectuent en général une injection toutes les 2, 4 ou 8 semaines en fonction du médicament

concerné. Ces anticorps sont des médicaments d'exception, à prescription initiale annuelle hospitalière, et à prescription réservée à certains spécialistes (50).

Molécule	Cible	Mécanisme d'action	Indications dans l'asthme	Spécialités
Omalizumab	IgE	Anticorps (IgG) monoclonal humanisé dirigé contre les IgE humaines, il permet ainsi une diminution du taux d'IgE circulantes responsables d'allergies (12) (51)	Traitement de l' asthme allergique chez les adultes, adolescents et enfants de plus de 6 ans présentant un terrain d'asthme particulier (51) : « en traitement additionnel, en cas d'asthme allergique persistant sévère, avec un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent une réduction de la fonction pulmonaire (VEMS < 80% de la valeur théorique), des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme ».	Xolair® 75 mg et 150 mg en seringue pré-remplie
Mépolizumab	IL-5	Anticorps monoclonal (IgG) humanisé dirigé contre l'IL-5 humaine : principale cytokine intervenant dans la croissance, la différenciation, le recrutement, l'activation et la durée de vie des éosinophiles (12)	Traitement additionnel de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles de l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans.	Nucala® 100 mg en stylo pré-rempli Nucala® 40 mg et 100 mg en seringue pré-remplie

Benralizumab	Récepteur à l'IL-5	Anticorps (IgG1) monoclonal antiéosinophiles qui se lie spécifiquement à la sous-unité alpha du récepteur à l'IL-5 présent à la surface des éosinophiles et des basophiles (12)	Traitement de fond additionnel chez l'adulte de l' asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des β -agonistes de longue durée d'action	Fasenra® 30mg seringue pré-remplie et Fasenra(r) 30mg stylo pré-rempli
Dupilumab	IL-4 et IL-13	Anticorps monoclonal recombinant humain (IgG4) qui inhibe la signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13, cytokines majeures de pathologies inflammatoires de type 2. Il permet ainsi de diminuer l'inflammation de type 2 (12)	Traitement de fond additionnel de l' asthme sévère associé à une inflammation de type 2 , caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés ou une fraction de NO expiré élevée, chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 6 ans qui sont insuffisamment contrôlés par CSI à dose élevée associés à d'autres traitements de fond de l'asthme	Dupixent® 200mg et 300mg stylo pré-rempli Dupixent® 200mg et 300mg seringue pré-remplie
Tezpelumab	TSLP	Anticorps monoclonal qui se lie à la TSLP (lymphopoïétine stromale thymique), dont la production est souvent augmentée dans l'asthme, bloquant son interaction avec son récepteur. Il y a ainsi une réduction du taux de cytokines et de biomarqueurs associés à l'inflammation. Néanmoins, le mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé. (12)	Traitement de fond additionnel de l' asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans.	Tezspire® 210mg en seringue pré-remplie ▼ Tezspire® 210mg en stylo pré-rempli ▼

Tableau 8 : Tableau reprenant les anticorps monoclonaux disponibles à l'officine et ayant une indication dans l'asthme

II.1.3.2) Antibiothérapie : les macrolides

Les macrolides sont de grosses molécules : il s'agit d'hétérosides macrocycliques possédant un segment clé de DCI avec la terminaison « **-mycine** ». Ce sont des **antibiotiques bactériostatiques** qui agissent par inhibition de la synthèse protéique bactérienne par fixation sur les ribosomes.

Ils sont lipophiles et possèdent une **bonne distribution tissulaire** notamment au niveau du nez, de la gorge, des oreilles mais aussi des **bronches**, des **poumons**, de la peau et des organes génitaux.

Leur spectre d'action concerne essentiellement les bactéries à Gram positif (*Streptococcus pneumoniae...*) mais on retrouve également des bactéries à Gram négatif (*H. influenzae...*) ainsi que des bactéries intracellulaires (52).

Leurs **effets indésirables** sont essentiellement digestifs (diarrhées). Toutefois il convient de noter que les macrolides sont des inhibiteurs du cytochrome 3A4 (sauf la spiramycine) et qu'ils présentent donc de **nombreuses interactions** avec tous les médicaments métabolisés par ce cytochrome (anticoagulants oraux, statines, dérivés de l'ergot de seigle...). De plus, les macrolides sont des molécules **torsadogènes** qui ne doivent pas être associées avec d'autres molécules allongeant le QT (escitalopram, antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques...).

Dans la BPCO, l'**azythromycine** a démontré une efficacité dans la **diminution de la fréquence des exacerbations**, chez les patients exacerbateurs fréquents (plus de deux exacerbations par an), avec des effets secondaires limités, et un effet maintenu à long terme. Ils peuvent être prescrits pour leur effet antibiotique mais semblent aussi présenter un effet anti-inflammatoire au niveau des bronches. La posologie appliquée est alors de 250 mg par jour, 3 jours par semaine. Cependant la prescription dans cette indication reste encore **hors AMM** et reste une stratégie exceptionnelle réservée aux patients présentant de nombreuses exacerbations et ce malgré une prise en charge thérapeutique optimale et un contrôle des facteurs associés (sevrage tabagique, réadaptation respiratoire...) (53).

Dans le cadre de l'asthme l'utilisation des macrolides, et particulièrement de l'azythromycine, a longtemps été discutée afin de réduire le risque d'apparition d'exacerbations. Cependant, en raison de l'absence de preuves suffisantes dans cette utilisation et de la présence d'effets secondaires, les macrolides ne sont pas indiqués en prévention des exacerbations de l'asthme en France (51). De façon générale l'utilisation d'une antibiothérapie systématique n'est pas recommandée dans le cas des exacerbations sauf s'il existe des arguments en faveur d'une infection respiratoire sensible aux antibiotiques. Dans le cas d'une mise en place d'un traitement antibiotique, la corticothérapie orale doit être réévaluée pour la durée du traitement (44).

II.1.3.3) Oxygénothérapie

L'oxygène sous forme gazeuse ou liquide est un **médicament**. La respiration d'oxygène a pour but d'augmenter de façon importante la quantité d'oxygène dissous dans le sang artériel approvisionnant directement les cellules. (54) L'oxygénothérapie est recommandée pour maintenir une saturation en oxygène dans le sang supérieure à 92 % (44).

Elle peut notamment être indiquée dans des cas d'exacerbation chez les patients asthmatiques en urgence ou dans le cadre d'un traitement chronique chez les patients atteints de **BPCO** à des stades avancés. Dans le cas de la BPCO, l'oxygénothérapie peut être prescrite sous forme d'**OLD** (oxygénothérapie de longue durée) combinée ou non à une oxygénothérapie **de déambulation**. Les **indications** de prescription sont strictement **réglementées** et les patients doivent répondre à des critères précis : pression partielle en oxygène inférieure ou égale à 55 mmHg ou comprise entre 56 et 59 mmHg et associées à d'autres éléments (HTAP : hypertension, artérielle pulmonaire, désaturation artérielle en O₂ pendant le sommeil sans apnée du sommeil, polyglobulie...).

La prescription d'OLD doit préciser le type de matériel délivrant l'oxygène, le mode de raccordement au patient, la durée, le débit d'oxygène, la durée de prescription... De plus elle doit être associée à une **présentation des mesures de sécurité** et de propreté essentielles. Il faut s'assurer que le patient a bien compris les objectifs du traitement, les contraintes et les limites ainsi que les mesures de sécurité (interdiction de fumer sous oxygène ou d'approcher le matériel d'une source de chaleur, risque de brûlure) (43).

La dispensation de l'oxygène médical à domicile est réservée uniquement aux **pharmaciens** d'officine et par dérogation à des **structures dispensatrices** (prestataires) autorisées par l'ARS (Agence Régionale de Santé) sous la responsabilité d'un pharmacien responsable. Dans tous les cas, la dispensation s'effectue dans le **respect des BPDO** (Bonnes Pratiques de Dispensation de l'Oxygène à usage médical) (55).

II.2) Les dispositifs de dispensation par voie pulmonaire dans l'asthme et la BPCO

II.2.1) Voie pulmonaire : intérêt des dispositifs et challenges

La **voie inhalée** est la voie d'entrée **logique** pour administrer les **médicaments à visée pulmonaire** et constitue une part intégrale du **traitement des pathologies respiratoires obstructives chroniques** que sont l'asthme et la BPCO (56) (57) (58) (59).

Afin de faciliter l'administration des traitements par voie pulmonaire, de nombreux dispositifs ont été développés. D'après la Pharmacopée Européenne, les **préparations pour inhalations** sont des préparations liquides ou solides destinées à être administrées dans les poumons sous forme de **vapeur** ou d'**aérosols** en vue d'une **action locale** ou **systémique**. Ces dispositifs ont tous un même objectif : convertir une préparation (liquide ou poudre) sous forme de particules d'aérosols qui auront pour mission d'aller jusqu'aux poumons.

II.2.1.1) Devenir des particules inhalées

II.2.1.1.1) Transit

Lorsqu'un médicament est administré par voie inhalée, il faut que celui-ci rejoigne en un temps court, compris entre l'inhalation du médicament et son exhalation, sa zone de dépôt et son site d'absorption pour une **action locale ou systémique**.

Afin d'être inhalé et d'atteindre les poumons, l'aérosol produit par le dispositif doit être composé de particules de médicament (gouttelettes ou particules de poudre) de taille appropriée leur permettant de **traverser les voies respiratoires** conductrices formées de la bouche, de l'oropharynx, du larynx et de la trachée avant de se déposer dans les poumons (56) (57) (Figure 16). Ensuite, les particules pourront se déposer au niveau de différentes régions respiratoires, le **dépôt** étant fonction des propriétés physiques des particules. Le site de dépôt d'une particule dépend principalement de sa **taille** et de façon simplifiée, plus une particule inhalée est fine plus elle pénétrera profondément dans l'arbre respiratoire (57).

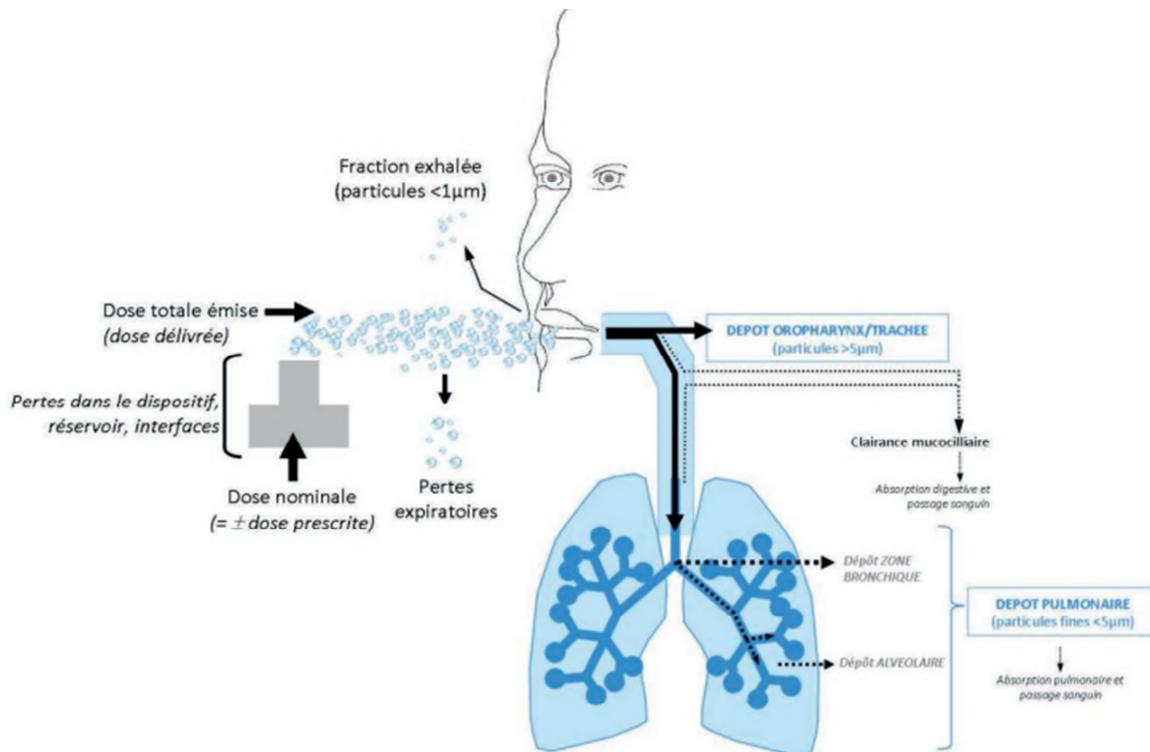


Figure 16 : Administration et dépôt des particules inhalées (56)

II.2.1.1.2) Terminologie : dose et masse

Différents termes sont utilisés afin de décrire les aérosols et notamment la dose de médicament. Ainsi on distingue la dose nominale, la dose totale émise, la dose de particules fines ainsi que la dose résorbée :

- La **dose nominale ou dose de charge** correspond à la dose de médicament disponible dans le générateur d'aérosol, elle est calibrée ;
- La **dose totale émise ou dose délivrée** correspond à la masse de médicament réellement disponible à la bouche du patient après activation du dispositif. Elle est plus faible que la dose nominale (volume mort qui reste dans le dispositif) ;
- La **dose de particules fines** correspond à la masse de particules de taille inférieure à 5 μm , au sein de la dose délivrée ;
- La **dose résorbée** correspond à la masse active de médicament qui atteint la circulation systémique.

Selon le fabricant, c'est la dose nominale ou parfois la dose délivrée qui est renseignée sur l'emballage des spécialités pharmaceutiques (56) (57).

Ainsi, la **masse** initiale de traitement présente dans le dispositif d'inhalation pour une administration et la masse active sont différentes. Cette dernière représente seulement 10 à

35% de la masse initiale. En effet, des **pertes** de masses ont lieu à différentes étapes du processus d'inhalation et à différents étages des voies respiratoires (Figure 16 et Figure 17) (60).

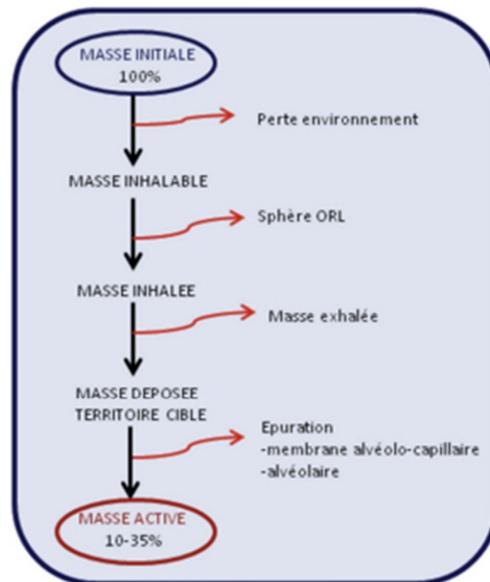


Figure 17 : De la masse initiale à la masse active (60)

II.2.1.1.3) Dépôt des particules

Le **dépôt des particules** au niveau pulmonaire dépend de la taille des particules inhalées à savoir de leur granulométrie et du pourcentage de particules dont le diamètre est inférieur à 5 μm . De plus, le diamètre des particules conditionne directement leur **mode de dépôt** qui s'effectue par 3 mécanismes distincts : **impaction**, **sédimentation** et **diffusion** (56) (59).

Ainsi, les particules qui ont une **taille supérieure à 5 μm** subissent le phénomène d'**impaction** (56) (57) (59). Il s'explique par la masse et donc l'inertie importante des particules de plus de 5 μm qui ne suivent pas les lignes de courant d'air entrant dans la trachée et s'impactent au niveau **ORL** à hauteur de la **trachée** et de l'**oropharynx** avant d'être dégluties ou au niveau des voies respiratoires conductrices larges (56). Ces particules ne sont pas « respirables », c'est-à-dire qu'elles sont trop grandes pour pénétrer dans les poumons, au niveau des voies aériennes distales, où elles doivent exercer leur action (59). Il convient de noter que cette taille de particules inhalées devra être retrouvée en des proportions les plus faibles possibles afin de minimiser le risque d'apparition d'effets secondaires locaux (candidoses buccales et dysphonies) (56).

Ensuite, les particules qui ont une **taille inférieure à 5 µm** peuvent en théorie se déposer dans les **poumons et les voies respiratoires distales**. Il s'agit de la fraction de particules fines et plus particulièrement de la **fraction respirable** pour les particules comprises **entre 1 et 5 µm** (56). Ainsi, la diminution de la taille des particules réduit les phénomènes d'impaction et de dépôt oropharyngé (61).

Les particules dont la taille est comprise entre 1 et 5 µm, vont se déposer par **sédimentation** dans la **zone bronchique**, pour les plus grandes, et à la frontière avec les alvéoles pour les plus petites. Les particules y sont portées par les courants d'air et finissent par s'y déposer par sédimentation en raison de la **réduction du flux d'air** avec l'avancée dans les poumons et sous l'effet de la **gravité** (56) (59). L'impaction et la sédimentation sont les mécanismes les plus impliqués dans le dépôt des médicaments inhalés (57).

Enfin, les particules les plus fines, dont la taille est comprise entre 0.5 et 1 µm, **diffusent** dans les **alvéoles pulmonaires** selon des mouvements browniens. Il s'agit de mouvements énergétiques et aléatoires entraînant un dépôt au hasard au niveau des alvéoles pulmonaires (56) (Figure 18).

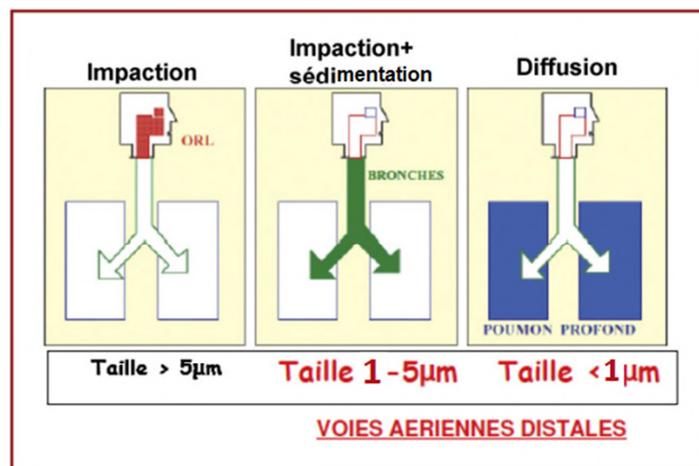


Figure 18 : Niveau du dépôt pulmonaire en fonction de la taille des particules inhalées (59)

Afin d'améliorer le dépôt des particules, il est recommandé aux patients de faire une pause inspiratoire (5 secondes) en retenant leur respiration, après avoir inspiré et avant de procéder à l'expiration. Cette pause inspiratoire permet de favoriser le dépôt des particules, et notamment des plus fines. Celles qui ne sont toutefois pas déposées seront exhalées (56).

II.2.1.1.4) Clairance muco-ciliaire et temps de résidence pulmonaire

L'efficacité des médicaments inhalés est déterminée par la quantité de médicament déposée dans les voies aériennes, et de leur affinité pour les récepteurs cibles, qui

conditionnent en partie le temps de résidence pulmonaire et l'activité du médicament. Ainsi le **temps de résidence pulmonaire** dépend de la rétention et de la clairance pulmonaire (61).

D'abord, la **rétention pulmonaire** correspond à la capacité de l'organisme à maintenir une particule inhalée en son sein. Elle est **fonction des caractéristiques des particules inhalées** : taille, solubilité, lipophilie, capacité de liaison aux protéines et affinité face à leur cible. Elle est donc fonction de la **vitesse de dissolution et de diffusion** du principe actif au travers du manteau muqueux ainsi que du **gradient de vitesse d'élimination** de cette couche muqueuse (57) (61).

L'épithélium des voies respiratoires est formé de différents types de cellules qui agissent comme une **barrière physique** empêchant les agents pathogènes de pénétrer dans les poumons. Comme vu dans la partie I, les cellules sécrétrices des voies respiratoires et les glandes sous muqueuses produisent du mucus qui repose sur une couche de cellules ciliées : la couche périciliaire. Les particules inhalées comme les agents pathogènes mais aussi les traitements administrés par voie pulmonaire peuvent se retrouver piégés dans cette couche de mucus et seront propulsés des poumons, en direction proximale, grâce au battement des cils de la couche périciliaire : c'est la **clairance muco-ciliaire** (MMC). Il s'agit du principal mécanisme de défense innée et d'épuration pulmonaire. Le battement des cils est de 12 à 15 fois par seconde, résultant ainsi en une vitesse du mucus approximative de 1 mm/min à 3 mm/min. Cette vitesse augmente avec l'hydratation de la couche muqueuse (mucus composé à 97 % d'eau). Une fois que le mucus ainsi propulsé atteint la gorge il est soit avalé puis éliminé par voie gastro-intestinale, soit il peut être éliminé par la toux avant d'être expectoré (3) (62) (63) (Figure 17).

Dans le cas de l'**administration de médicaments par voie inhalée**, la MMC peut être **au détriment** du dépôt pulmonaire si elle éloigne le principe actif de sa cible, **ou en faveur du dépôt** si elle déplace le médicament vers des sites d'action plus favorables. De plus, la durée moyenne au bout de laquelle l'élimination d'une particule d'aérosol est totale est de 100h et 30 à 40 % des particules sont épurées dans les premières 24h, ce qui laisse, tout de même, le temps à certaines particules d'exercer leur action (63).

II.2.1.1.5) Absorption des particules inhalées

Après le dépôt, les particules sont soit fixées et absorbées soit rejetées par l'organisme. D'un point de vue pharmacocinétique, l'**absorption** des médicaments administrés par inhalation est de deux types : digestive et pulmonaire.

D'abord, l'**absorption digestive** correspond à la fraction de dose administrée qui s'impacte directement sur l'oropharynx ou qui y est drainée depuis les voies aériennes proximales ainsi qu'à la fraction déglutie à partir des fosses nasales dans les cas de nébulisation avec un masque. Cette absorption est dépendante de la biodisponibilité par voie orale des médicaments. Toutefois, elle représente une **part marginale de la biodisponibilité** des médicaments inhalés en regard de l'absorption pulmonaire.

Ensuite, l'**absorption pulmonaire** consitue l'**essentiel** de la biodisponibilité des médicaments inhalés. Elle est le reflet direct de la dose déposée au niveau pulmonaire (61).

II.2.1.1.6) Les médicaments inhalés et leur site d'action

Les **bronchodilatateurs** administrés par voie inhalée sont les β 2-mimétiques et les anticholinergiques. Les **β 2-mimétiques** possèdent des récepteurs dans toutes les voies respiratoires. Ils activent la dilatation des bronches en se fixant sur ces récepteurs et plus particulièrement sur ceux situés sur les muscles lisses des voies aériennes conductrices. Leur durée de liaison au récepteur conditionne leur durée d'action. Ensuite, les **anticholinergiques** se lient aux récepteurs muscariniques qui sont retrouvés dans les voies aériennes larges et moyennes. Ces molécules n'ont donc pas besoin de pénétrer trop profondément dans les poumons.

Enfin, les **corticostéroïdes** inhalés exercent leur action sur l'ensemble du territoire pulmonaire. Ce sont des molécules lipophiles avec une libération progressive permettant une action prolongée (56) (57) (61).

II.2.1.2) Avantages de la voie pulmonaire

La voie pulmonaire possède de nombreux avantages : le principal étant une **action rapide** par apport de **faibles doses** de médicaments directement sur le site d'action et permettant ainsi de **limiter les effets secondaires systémiques**. De plus, le médicament étant directement apporté sur la région à traiter il n'a pas nécessairement besoin d'être absorbé ou transporté pour agir si son **action est locale** (56) (57) (58) (61) (63). La voie inhalée présente l'avantage d'être **non invasive** et de permettre l'administration de traitements à faible biodisponibilité par voie orale. Elle permet ainsi de limiter la dégradation des traitements par le tractus gastro-intestinal et d'éviter l'effet de premier passage hépatique (57) (58). Enfin, lorsqu'un effet systémique est recherché, elle permet un accès direct à la circulation systémique au niveau alvéolaire (56) (57).

II.2.1.3) Limites de la voie pulmonaire

La voie pulmonaire possède cependant également des **limites**. On peut regrouper ces limites en 3 catégories essentielles : **limites liées au dépôt des particules**, **limites propres aux caractéristiques des voies pulmonaires** et enfin **limites liées au patient**.

II.2.1.3.1) Limites liées au dépôt des particules

Le dépôt des particules est d'abord limité par les caractéristiques physiques et chimiques de ces dernières. D'abord, comme vu précédemment, la **taille** ou la finesse des particules est proportionnelle à leur dépôt dans les voies aériennes distales de l'arbre bronchique et conditionne leur mode de dépôt. Par ailleurs, le dépôt des particules dépend aussi de la **granulométrie** des particules ou du **DAMM** (diamètre aérodynamique médian en masse) ; il divise la masse de l'aérosol en deux moitiés également réparties de part et d'autre de ce DAMM. Ensuite, plus les particules sont légères plus elles pénétreront profondément dans les voies respiratoires. L'objectif étant d'avoir une **densité** des particules et ainsi une répartition des particules dans leur gaz la plus homogène possible. Enfin, d'autres caractéristiques sont impliquées : l'hygroscopie, la charge ou l'hydrophilie ou la lipophilie des particules (56) (60). En effet, les bronches sont saturées à vapeur d'eau et les particules peuvent donc être amenées à grossir (d'un facteur 1 à 5) au cours de leur trajet dans les voies respiratoires (57).

Ensuite, le dépôt des particules inhalées est impacté en raison de nombreuses pertes de substances au cours de l'inhalation. D'abord, des pertes avec des particules bloquées dans le dispositif, des pertes dans l'environnement (pertes expirées), des pertes après un dépôt dans la zone oro-pharyngée et des pertes liées à l'épuration des particules par les mécanismes de défense (clairance muco-ciliaire notamment) (Figures 16 et 17) (56) (60).

II.2.1.3.2) Limites propres aux voies respiratoires

Ensuite l'inhalation de particules est également freinée par divers **mécanismes de défense naturels** qui permettent de maintenir les particules inhalées en dehors des voies respiratoires ou afin d'éliminer ou d'inactiver celles qui s'y sont déjà déposées (63).

D'abord, les voies respiratoires peuvent être considérées comme une **barrière physique ou mécanique**. En effet, de par l'**anatomie des conduits respiratoires**, l'essentiel des particules, qu'elles soient pathogènes ou non, qui pénètrent dans l'arbre respiratoire seront impactées dans les voies respiratoires hautes avant d'être filtrées en dehors de l'organisme.

Cela est lié à l'anatomie même des voies respiratoires qui sont complexes et organisées en de nombreuses **bifurcations** rendant difficile l'accès aux voies respiratoires inférieures (63).

Les voies respiratoires constituent également une **barrière chimique ou immunologique** face à l'entrée de particules dans ces conduits. En effet, ces barrières assurent une **faible adhérence** aux éléments qui sont inhalés. D'abord, comme vu précédemment, dans la zone conductrice (du nez vers les bronchioles), on retrouve du mucus produit par les cellules sécrétrices et les glandes sous muqueuses. Celui-ci a pour rôle de piéger les pathogènes et autres particules qui sont susceptibles d'atteindre le poumon ; il est ensuite expulsé de l'organisme grâce aux battements de cils des cellules ciliées sur lequel il repose (MMC) (3) (63). Ensuite, dans la zone d'échange respiratoires (des conduits alvéolaires jusqu'aux alvéoles pulmonaires), les particules inhalées vont se dissoudre dans les fluides pulmonaires et pourront subir l'action des **macrophages alvéolaires** qui circulent à la surface de l'épithélium alvéolaire afin d'éliminer les éléments inhalés extérieurs et de renouveler le surfactant. Le surfactant limite d'ailleurs l'adhésion des particules à la surface de l'épithélium alvéolaire, les rendant ainsi davantage accessibles aux macrophages. De plus, les éléments inhalés pourront également subir l'action d'**enzymes protéolytiques** qui pourront les inactiver tout au long des voies respiratoires (4) (63).

II.2.1.3.3) Limites liées au patient

Enfin, l'administration de traitements par voie pulmonaire est limitée en raison de facteurs propres au **patient** que ce soit en raison de la présence d'une pathologie ou de ses caractéristiques propres (59) (64).

Tout d'abord la présence chez un patient d'une pathologie des voies respiratoires que ce soit l'asthme ou la BPCO influe sur le dépôt des médicaments administrés par voie pulmonaire (56). Dans l'asthme et la BPCO, l'intégralité des voies respiratoire est touchée (57), la **barrière mécanique** que constituent les conduits respiratoires est **davantage prononcée** (56) (63). En effet dans ces pathologies chroniques obstructives, il y a une accumulation de **mucus**, une **obstruction** des voies respiratoires et une **inflammation** qui s'accompagne d'une **turbulence des flux** aériens et limite l'avancée des particules inhalées dans les voies respiratoires inférieures. Ainsi, l'essentiel des médicaments inhalés seront déposés dans les voies respiratoires hautes ou jusqu'aux bronches. De façon générale, plus la sévérité de l'asthme ou de la BPCO augmente, moins les médicaments inhalés seront susceptibles d'atteindre le poumon profond. En raison des zones d'action des traitements, cela

peut être plus ou moins problématique : ainsi ces pathologies respiratoires auront moins d'influence sur l'action des bronchodilatateurs à visée bronchique, mais limiteront l'action des corticostéroïdes inhalés à une action au niveau des voies respiratoires hautes alors que l'inflammation est généralisée (56). C'est pourquoi, dans ces situations cliniques, l'administration d'un bronchodilatateur en combinaison avec un corticostéroïde inhalé (CSI) permettra une répartition plus homogène de ce dernier tout au long des voies aériennes. Autrement dit, **les bronchodilatateurs permettent d'améliorer le dépôt pulmonaire des autres traitements et notamment des CSI**. C'est notamment pour cela que l'on recommande d'administrer des **associations fixes** avec ces deux classes thérapeutiques, au sein du même dispositif de dispensation, dans l'asthme (56) (59).

Ensuite, outre la présence d'une pathologie, d'autres caractéristiques, inhérentes au patient auquel on administre un traitement par voie inhalée, peuvent influencer sur le bon dépôt pulmonaire. D'abord, le patient influe lui-même physiquement sur le dépôt de l'aérosol qu'il inhale. En effet, en fonction de l'**anatomie** de ses voies respiratoires et surtout de ses capacités respiratoires et en particulier son volume et son **débit inspiratoire** le dépôt pourra plus ou moins bien s'effectuer. Un débit inspiratoire trop important favorisera l'impaction au niveau de l'oropharynx tandis qu'une inspiration lente et profonde suivie d'une **pause avant l'expiration** favorisera le dépôt des particules les plus fines. Le débit inspiratoire varie également en fonction de l'**âge** des patients (diminué chez les jeunes enfants ainsi que les personnes âgées (65)). Il faudra donc adapter les dispositifs d'administration en fonction des capacités des patients (56) (63) .

De plus, la voie pulmonaire est une **voie d'administration très technique** qui impose une conception très technique des dispositifs destinés à l'administration par voie pulmonaire. Elle est également complexe, en raison de la diversité des dispositifs de dispensation disponibles sur le marché et de leur spécificité d'utilisation (56) (59) (64). En effet, afin d'obtenir un bon dépôt pulmonaire, ces dispositifs doivent être bien utilisés. Certains dispositifs peuvent ainsi constituer une limite pour les patients qui n'arriveraient pas les faire fonctionner (coordination main bouche requise, non compréhension du déclenchement d'une dose...). Ainsi le choix du dispositif par le prescripteur sera parfois limité par les **capacités cognitives ou physiques** du patient qui ne parviendrait pas à utiliser le dispositif correctement (65).

II.2.2) Les différents dispositifs de dispensation

II.2.2.1) Définitions et historique

Les dispositifs d'inhalation ont pour objectif de **convertir une préparation** (principe actif(s) et excipients) **en particules d'aérosols** qui doivent **atteindre les poumons** jouant ainsi un rôle essentiel dans la prise en charge des pathologies chroniques respiratoires que sont l'**asthme** et la **BPCO**.

Historiquement, des traitements sont administrés par inhalation depuis des millénaires que ce soit sous forme de fumigations ou de cigarettes médicinales. Les nébuliseurs sont également utilisés depuis plusieurs siècles bien qu'ils soient peu pratiques car chers et encombrants. C'est pourquoi au fil du temps, de nouveaux dispositifs d'inhalation ont été développés. La commercialisation des dispositifs d'inhalation comme on les connaît aujourd'hui a débuté dans les années 1950, avec les aérosols pressurisés puis en suivant dans les années 1970 et 1980 avec le développement des inhalateurs de poudre sèche. Dès lors, une grande diversité de dispositifs a été créée permettant des prises en charge de plus en plus efficaces des patients de par la conception des dispositifs mais aussi le développement d'accessoires permettant d'aider à leur utilisation dans certains cas (les chambres d'inhalation lorsqu'une coordination main bouche n'est pas possible par exemple) (57) (63).

De nos jours, les dispositifs destinés à l'inhalation de médicaments, disponibles sur le marché, peuvent être regroupés en 4 grandes catégories distinctes : les **inhalateurs doseurs pressurisés**, les **inhalateurs de poudre sèche**, les **inhalateurs de brumisat** et les **nébuliseurs**. Chacun de ces dispositifs présente sa particularité galénique et dans son utilisation mais aussi divers avantages et inconvénients.

Le **Guide Zéphir**, disponible sur le site de la Société de Pneumologie de Langue Française, a été utilisé pour la rédaction des consignes d'utilisation propres à chaque dispositif (66) ainsi que les RCP des différentes spécialités disponibles sur Base de Données Publiques des Médicaments (39).

II.2.2.2) Les inhalateurs doseurs pressurisés ou aérosols doseurs pressurisés

Ce sont les dispositifs d'inhalation les plus fréquemment retrouvés, ils sont compacts et délivrent le médicament sous forme d'un aérosol généré à l'aide d'un gaz propulseur sous haute pression et d'une valve de pulvérisation (60) (67).

II.2.2.2.1) Inhalateurs doseurs pressurisés : spray

II.2.2.2.1.1) Formulation galénique

Dans les aérosols doseurs pressurisés, le principe actif est formulé en solution ou en suspension avec un gaz propulseur liquéfié (source d'énergie et agent dispersant) et d'autres excipients : surfactant (agent dispersant et lubrifiants), co-solvants, tensioactifs (aident à diminuer l'agglomération des particules)... Tout cela est contenu dans le réservoir de médicament aussi appelé **canister**. Il s'agit d'un récipient métallique dont la paroi interne est recouverte d'un revêtement diminuant l'adhérence et le potentiel d'interaction avec les composants de la formulation (56) (57) .

De façon simplifiée, les aérosols doseurs sont formés de 3 parties essentielles : le **canister**, une **valve doseuse** (metering valve) associée au gicleur (permettant l'atomisation du mélange PA-excipients sous forme d'aérosol) et un **embout buccal**. La libération d'une dose d'aérosol aussi nommée « bouffée d'aérosol » ou « puff » est effectuée après avoir exercé une pression manuelle sur la canister en direction du système d'activation.

Il convient de noter que la chambre intermédiaire (metering chamber) est une chambre de dosage pour la libération d'une dose définie quelle que soit la durée de la pression, elle permet de s'assurer que le patient aura toujours la même dose libérée, indépendamment de sa façon d'appuyer (Figure 19) (56).

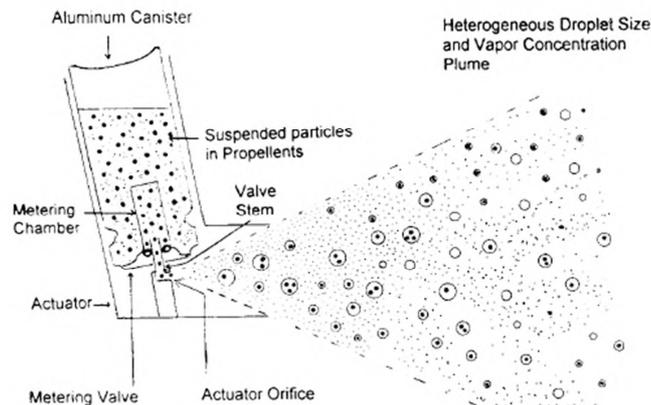


Figure 19 : Composition d'un inhalateur doseur pressurisé en spray (56)

Le gaz propulseur utilisé a longtemps été le chlorofluorocarbure (CFC), mais en raison de son impact négatif sur la couche d'ozone, il est désormais remplacé par les industries pharmaceutiques par des gaz de la famille des hydrofluoroalcane (HFA) plus sécuritaire pour les patients et l'environnement (56) (60) (67). En France les uniques gaz

propulseurs utilisés dans les spécialités sont le norflurane (HFA-134a) et le HFA-227 (uniquement pour le Flutiform).

II.2.2.2.1.2) Utilisation

Les aérosols doseurs pressurisés possèdent tous des **modalités d'utilisation similaires**. Cependant, en fonction des spécialités, il existe quelques différences : au niveau de l'amorçage, de la nécessité ou non d'agiter avant utilisation, de la présence d'un compteur de dose ou encore de la conservation. Ces différences sont spécifiées, pour chaque spécialité, dans le tableau en Annexe 1.1.

Afin de réaliser une bonne inhalation grâce à un inhalateur doseur pressurisé en spray, il convient de suivre les étapes suivantes :

Amorçage du dispositif avant la première utilisation :

1. Enlever le couvercle de l'embout buccal
2. Selon la spécialité : Agiter l'inhalateur
3. Appuyer fermement sur le fond de la cartouche métallique (orientée vers le haut) pour libérer une bouffée dans l'air
4. Selon la spécialité : Répéter les opérations 2 et 3 X fois
5. Replacer le couvercle, le dispositif est désormais prêt à l'emploi.

Utilisation pour réaliser une bouffée :

1. Enlever le couvercle de l'embout buccal
2. Selon la spécialité : Agiter l'inhalateur
3. Expirer lentement et profondément en dehors du dispositif
4. Placer l'embout buccal dans la bouche et fermer les lèvres autour
5. Inspirer lentement et profondément par la bouche tout en appuyant **simultanément** sur le fond de la cartouche (**coordination main bouche**)
6. Retirer l'embout buccal de la bouche et retenir la respiration pendant au moins 5 secondes, puis reprendre une respiration normale
7. Selon la spécialité : Attendre au moins X secondes avant d'effectuer une seconde bouffée
8. Repositionner le couvercle.

II.2.2.2.1.3) Spécialités concernées

Les spécialités commercialisées qui sont des aérosols doseurs pressurisés sont : Ventoline®, Formoair®, Serevent®, Atrovent®, Acorspray®, Alvesco®, Becotide®, Béclospray®, Qvarspray®, Flixotide®, Formodual®, Innovair®, Flutiform®, Seretide®, Symbicort Rapihaler®, Bronchodual®, Trimbrow® et Trixeo Aerosphere®.

II.2.2.2.1.4) Sources d'erreurs, avantages et inconvénients

Erreurs susceptibles d'affecter le dépôt bronchique	Avantages	Inconvénients
<p><u>Indépendamment du système d'inhalation :</u> Ne pas expirer avant inhalation Ne pas retenir sa respiration quelques secondes après inhalation</p> <p><u>Spécifique aux inhalateurs doseurs pressurisés :</u> Fond de la cartouche métallique non dirigé vers le haut Défaut de synchronisation entre le déclenchement de l'appareil et l'inspiration</p>	<p>Compact, portable Délivrance multidose Grande reproductibilité des doses, quelle que soit la durée de pression sur la cartouche métallique Prise rapide Possibilité d'administrer avec une chambre d'inhalation donc adapté à tout âge</p>	<p>Coordination main-poumons Toux réflexe car effet frais Dépôt oro-pharyngé important (si inspiration trop rapide) Amorçage nécessaire Compteur de dose rare</p>

Tableau 9 : Sources d'erreurs, avantages et inconvénients dans l'utilisation des aérosols doseurs pressurisés en spray (56) (57)

L'inconvénient majeur des inhalateurs doseurs pressurisés en spray est la nécessité d'une coordination main-poumons aussi appelée coordination main-bouche. Afin d'y faire face plusieurs systèmes existent : le Bécloject® inhalateur doseur pressurisé avec une chambre d'inhalation intégrée, les inhalateurs doseurs pressurisés auto-déclenchés ou l'association d'un aérosol doseur pressurisé en spray à une chambre d'inhalation.

II.2.2.2.1.5) Chambre d'inhalation

Une **chambre d'inhalation (CI)** est un **dispositif médical** permettant de faciliter la prise d'un traitement par voie inhalée en s'affranchissant de certaines limites des inhalateurs doseurs pressurisés ainsi que de certaines erreurs de manipulation fréquentes. Ainsi les CI ont une place privilégiée chez les patients présentant des difficultés dans l'utilisation d'autres dispositifs d'inhalation. En effet les CI peuvent être utilisées en ventilation « normale » et ne nécessitent pas une coordination main/bouche, ce qui lui confère un avantage chez les jeunes enfants et les personnes âgées. A noter que les chambres d'inhalation ne s'utilisent qu'avec les **aérosols doseurs pressurisés standards** (non autodéclenchés).

Il existe une grande diversité des chambres d'inhalation en termes de forme et de volume (de 130 jusqu'à 800 mL) mais dans tous les cas il s'agit de réservoirs en plastique

transparents qui s'interposent entre l'aérosol doseur pressurisé et le nez et/ou la bouche du patient (56) (57) (60) (68). L'extrémité de la CI, permettant l'inhalation par le patient, est le plus souvent un masque ou un embout buccal dont la taille doit être adaptée en fonction de l'âge et de la morphologie du patient. A l'autre extrémité est fixé l'aérosol doseur après avoir retiré le couvercle de l'embout buccal et l'avoir agité si nécessaire. Une fois que le système est correctement monté, et que le patient est prêt, il pourra expirer profondément en dehors de la CI puis positionner le masque ou l'embout buccal. La cartouche métallique doit être dirigée vers le haut et la CI maintenue à l'horizontale. Une pression peut ensuite être exercée sur l'aérosol doseur pressurisé, libérant ainsi l'aérosol dans la CI où il sera progressivement inspiré (2 à 3 cycles inspiratoires peuvent être effectués dans la CI) (Figure 20). Ensuite, le patient peut retirer la CI et doit retenir sa respiration pendant 5 à 10 secondes avant d'expirer (69). En cas d'inspiration trop rapide, certaines CI sifflent pour avertir le patient (56) (68). Il est à noter que sauf indication contraire de la part du prescripteur, une seule dose doit être introduite à la fois dans la CI afin d'éviter les turbulences et la rétention du médicament sur les parois (56). De plus, une fois que la dose est introduite dans la chambre, l'inhalation doit être immédiate pour éviter un dépôt du traitement par sédimentation dans la CI (56) (57). Afin de préserver le bon fonctionnement d'une CI, elle doit être nettoyée tous les 7 à 10 jours (selon les fabricants) avec de l'eau savonneuse tiède et cela sans frotter l'intérieur, avant d'être laissée séchée à l'air libre (56) (68).



Figure 20 : Schéma représentant une chambre d'inhalation reliée à un aérosol doseur pressurisé ainsi que sa bonne utilisation - *Source* : pharmaciecoeurd'aussone.fr

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • Diminution de la vitesse des particules d'aérosol entraînant ainsi un dépôt pulmonaire amélioré ainsi qu'une diminution du dépôt oropharyngé et donc des effets secondaires associés (raucité de la voix et candidose) (56) • Pas de nécessité d'une coordination main-bouche (60) • Utilisation possible aux âges extrêmes de la vie (60) (68) • Utilisation possible si exacerbation, non nécessité d'un débit inspiratoire important (60) 	<ul style="list-style-type: none"> • Entretien nécessaire (56) • Paroi en plastique retient les particules d'aérosols par phénomène électrostatique (rétention du médicament dans la chambre). Toujours privilégier les CI antistatiques (56) • Erreurs techniques dans l'utilisation : difficulté à assembler le matériel ou délai avant inspiration • Toux réflexe (56) • Encombrement (56) (60) • Entretien (56) (68)

Tableau 10 : Avantages et Inconvénients des Chambres d'Inhalation

Il existe de nombreuses spécialités disponibles sur le marché. En voici une liste non exhaustive : Aerochamber plus®, Babyhaler®, Flo+®, Smartmask®, Tipshaler®, Vortex®...



Figure 21 : Chambre d'inhalation Babyhaler®

II.2.2.2.1.6) Cas particulier : Béclojet®

Le Béclojet® est un **aérosol doseur pressurisé présentant une CI intégrée** en son sein. Il s'agit de l'unique spécialité possédant une CI intégrée commercialisée. Il est directement prêt à l'emploi dès la première utilisation et ne nécessite pas de coordination main bouche.



Figure 22 : Photographie du Béclojet®

Utilisation :

Pour réaliser une bouffée de Béclojet® il convient de réaliser les étapes suivantes :

1. Agiter le dispositif
2. Enlever le capuchon
3. Expirer profondément en dehors du dispositif
4. Placer l'embout buccal dans la bouche fermer les lèvres autour (cartouche métallique vers le haut)
5. Appuyer sur la cartouche métallique et inspirer par la bouche lentement et profondément
6. Effectuer 2 à 3 cycles respiratoires dans la chambre d'inhalation
7. Retirer l'embout buccal de la bouche et retenir la respiration pendant environ 5 secondes
8. Reprendre une respiration normale
9. Repositionner le capuchon
10. Après la prise de Béclojet®, se rincer la bouche avec de l'eau (car contient un corticoïde)
11. Retirer la cartouche métallique et rincer la CI et l'embout buccal à l'eau tiède, puis laisser sécher et remettre la cartouche.

Il convient de noter que le Beclojet® contient 200 doses mais ne contient pas de compteur de doses. Il est déconseillé de plonger la cartouche vide dans de l'eau pour savoir si elle est vide, il conviendra de compter le nombre de doses utilisées.

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • CI intégrée : <ul style="list-style-type: none"> - affranchissement de la coordination main/bouche - affranchissement de la nécessité d'un débit inspiratoire suffisant : utilisation possible chez l'enfant et les personnes âgées - faible dépôt ORL • Forte reproductibilité des doses, chaque pression sur le fond de la cartouche délivre une dose précise. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dispositif encombrant • Absence de compteur de dose • Rinçage du dispositif après chaque utilisation • Pertes dans la chambre

Tableau 11 : Avantages et inconvénients du Béclojet®

II.2.2.2.2) Inhalateurs doseurs pressurisés autodéclenchés : Autohaler

II.2.2.2.2.1) Formulation galénique

Les aérosols doseurs pressurisés autodéclenchés ou **Autohaler** sont formés sous le même principe que les aérosols doseurs pressurisés en spray, mais ils possèdent en plus un **levier** sur leur partie supérieure ainsi qu'un mécanisme de déclenchement qui ne se soulève que sous l'inspiration du patient. En effet, ces aérosols se déclenchent à l'inspiration, le redressement du levier actionne le dispositif et c'est ensuite **l'inspiration** du patient dans le dispositif **qui permet de libérer la dose** (Figure 23) (56) (60).

Le gaz propulseur utilisé dans les spécialités commercialisées en France est toujours le norflurane (HFA-134a).

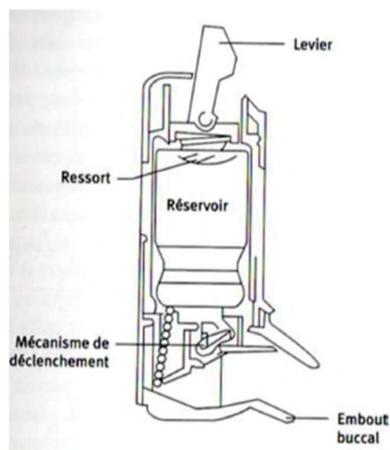


Figure 23 : Coupe schématique d'un aérosol doseur pressurisé auto-déclenché

II.2.2.2.2) Utilisation

Amorçage du dispositif avant la première utilisation :

1. Agiter le dispositif.
2. Enlever le capuchon.
3. Soulever le levier en tenant le dispositif bien droit, l'embout buccal dirigé vers le bas.
4. Pousser la languette située à la base du dispositif dans le sens indiqué par la flèche pour libérer une bouffée (Figure 24).
5. Rabattre le levier vers le bas.
6. Effectuer les étapes 1 à 5 à 4 reprises.
7. Repositionner le capuchon. Le dispositif est désormais prêt à l'emploi.

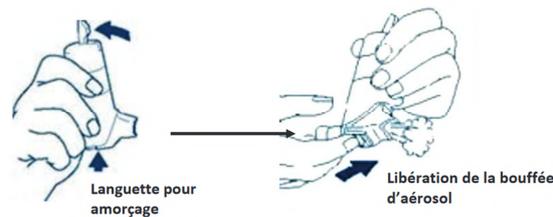


Figure 24 : Réalisation de l'amorçage d'un dispositif Autohaler grâce à la languette (56)

Utilisation pour réaliser une bouffée :

1. Agiter le dispositif.
2. Enlever le capuchon.
3. Expirer profondément en dehors du dispositif.
4. Soulever le levier en tenant le dispositif bien droit, l'embout buccal dirigé vers le bas.
5. Placer l'embout buccal dans la bouche, fermer les lèvres autour.
6. Inspirer par la bouche. Un clic sonore se fait entendre indiquant la libération de la bouffée. Après ce clic sonore, ne pas bloquer l'inspiration mais poursuivre profondément et lentement.
7. Retirer l'embout buccal de la bouche.
8. Retenir la respiration pendant 5 à 10 secondes.
9. Reprendre une respiration normale.
10. Baisser le levier en position fermée et repositionner le capuchon.

II.2.2.2.3) Spécialités concernées

Les aérosols doseurs autodéclenchés autohaler disponibles sur le marché sont : Airomir® et Qvar®. Il existe également le dispositif Ecobec®, lui aussi autodéclenché mais non Autohaler (cf. fiche d'utilisation). Les caractéristiques de ces spécialités sont reprises dans l'Annexe 1.1.

II.2.2.2.4) Sources d'erreurs, avantages et inconvénients

Erreurs susceptibles d'affecter le dépôt bronchique	Avantages	Inconvénients
<u>Indépendamment du système d'inhalation :</u> Ne pas expirer avant inhalation Ne pas retenir sa respiration quelques secondes après inhalation <u>Spécifique aux inhalateurs doseurs pressurisés :</u> Fond de la cartouche métallique non dirigé vers le haut Levier non levé	Compact, portable Délivrance multidose Pas de coordination main/bouche requise car système autodéclenché Grande reproductibilité des doses à partir du moment où la bouffée est libérée Prise rapide	Pas de compteur de dose Soulever le levier vers le haut Non utilisable avec une CI S'active à un flux inspiratoire d'environ 30L/min. La capacité à déclencher ces dispositifs peut être un frein chez certains patients (jeunes enfants) Nécessite d'être entraîné à inspirer dans le dispositif, ne pas stopper inspiration après le clic sonore. Peu de médicaments disponibles

Tableau 12 : Sources d'erreurs, avantages et inconvénients dans l'utilisation des aérosols doseurs pressurisés autodéclenchés (56) (57)

II.2.2.3) Les inhalateurs de poudre (IPS)

Les inhalateurs de poudre sèche ne comprennent **pas de gaz propulseur ni de préparation liquide**. Ceci leur confère une grande popularité ces dernières années (57). Dans les IPS, le **principe actif** est formulé sous forme d'une **poudre de granulométrie très fine** permettant une bonne répartition du principe actif dans l'air au moment de l'inhalation. Ce dernier peut être retrouvé **seul** ou combiné à d'autres excipients, parmi lesquels le plus souvent le **lactose**. Le lactose, bien qu'étant un excipient à effet notoire, est retrouvé sous la forme de particules de 60 à 80 µm de diamètre, et joue un rôle d'agent dispersant et transporteur du principe actif (56). Ces dispositifs ne nécessitent pas de coordination main-bouche lors de leur utilisation. Toutefois, d'autres éléments peuvent être sources d'erreurs dans leur manipulation : force inspiratoire non suffisante, oubli du chargement de la dose... (57).

Il existe deux types d'IPS : les IPS sous forme de dispositif **unidose** ou inhalateurs de poudre en gélule ainsi que les IPS sous forme de dispositif **multidoses**. Dans les deux cas, ces dispositifs nécessitent que chaque **dose soit chargée** : les doses unitaires se présentant sous forme de gélules devant être insérées dans le dispositif et dont le contenu est libéré par perçage pour permettre l'inhalation de la poudre ; tandis que les dispositifs multidoses comportent soit un réservoir de poudre à partir duquel une quantité déterminée est prélevée

par un mécanisme doseur lors de chaque inhalation, soit un nombre défini de doses unitaires dans les capsules d'un blister, chaque dose étant libérée du blister suite à l'armement du dispositif précédant chaque inhalation (56) (57) (67)

II.2.2.3.1) Généralités sur la galénique des IPS et leur utilisation

Le fonctionnement des IPS repose sur la combinaison de la technologie des poudres associée à la technologie du dispositif pour **dispenser des particules de poudre en aérosol dans le flux inspiratoire du patient**. Il existe de nombreux types d'IPS mais ils sont tous formés d'un mécanisme de désagrégation, d'un mécanisme d'aérosolisation et d'une interface permettant la prise de l'aérosol par la bouche.

Le dispositif doit d'abord être **amorcé** en actionnant un mécanisme permettant de percer la gélule contenant le médicament (dispositif unidose), ou encore de préparer une dose de médicament (dispositif multidose). Ensuite, après une **profonde expiration** en dehors du dispositif, le patient porte le dispositif à sa bouche et **inspire pour générer l'aérosol** de poudre. Les particules sont alors mises en suspension dans l'air sous l'action du mouvement inspiratoire du patient. La **poudre** ainsi mise **en suspension** sera **aspirée** au travers d'un **mécanisme désagréant** le principe actif des excipients. Il existe plusieurs types de mécanismes désagréant selon le type d'IPS, on peut par exemple citer des grilles (Figure 25) (56) mais aussi de nouvelles approches par des cylones, maillages, chambres et spirales... (57) Les particules de principe actif ainsi dispersées peuvent traverser les voies respiratoires supérieures et atteindre les poumons, tandis que les excipients et les particules plus grosses s'impacteront dans l'embout buccal, la bouche et la gorge du patient (56).

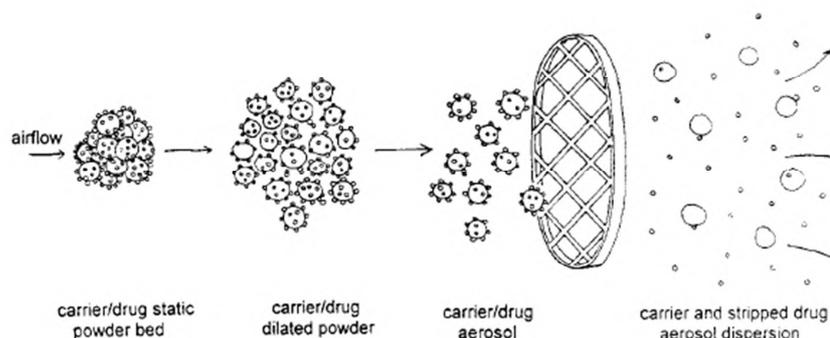


Figure 25 : Exemple de mécanisme de désagrégation du PA et des excipients par une grille

(56)

Il est à noter qu'il ne faut surtout pas expirer dans un IPS sous peine de perdre une quantité importante de médicament par humidification du dispositif (56). Pour les mêmes raisons il conviendra de maintenir les dispositifs IPS à l'abri de l'humidité (57).

II.2.2.3.2) Résistance interne, débit inspiratoire et classification des IPS

Les IPS se caractérisent en fonction de leur capacité à désagréger la poudre en particules fines respirables : c'est la résistance interne. Celle-ci est fonction du type d'IPS. C'est l'association de la **résistance interne** avec le **débit inspiratoire** du patient qui permet la formation de l'aérosol de poudre.

De façon générale, plus le débit inspiratoire (seuil énergétique) du patient est important, meilleur sera le dépôt pulmonaire associé. Toutefois, il s'agit d'une vision simplifiée, car la valeur énergétique à appliquer à un IPS varie en fonction de la résistance interne de ce dispositif (56) (débit inspiratoire pouvant être compris entre 30 à 60 L/min (57), il peut être mesuré par spirométrie) ; et si le débit inspiratoire est trop important, les performances de l'IPS pourront être altérées.

Les IPS peuvent ainsi être classés en fonction de leur résistance interne : **faible**, **moyenne** ou **forte** (Figure 26). Les IPS de faible résistance interne nécessitent un débit inspiratoire très élevé supérieur à 60L/min, ceux de résistance moyenne nécessitent un débit inspiratoire supérieur à 35 L/min tandis que ceux de résistance interne forte nécessitent un débit inspiratoire moindre entre 30L/min et 50L/min le plus souvent. Le problème étant que les résistances internes ainsi que les débits inspiratoires minimums et optimums ne sont que rarement renseignés par les fabricants des dispositifs (56).

Enfin les IPS peuvent être classés selon s'ils reposent sur un système unidose ou multidoses (Figure 26).

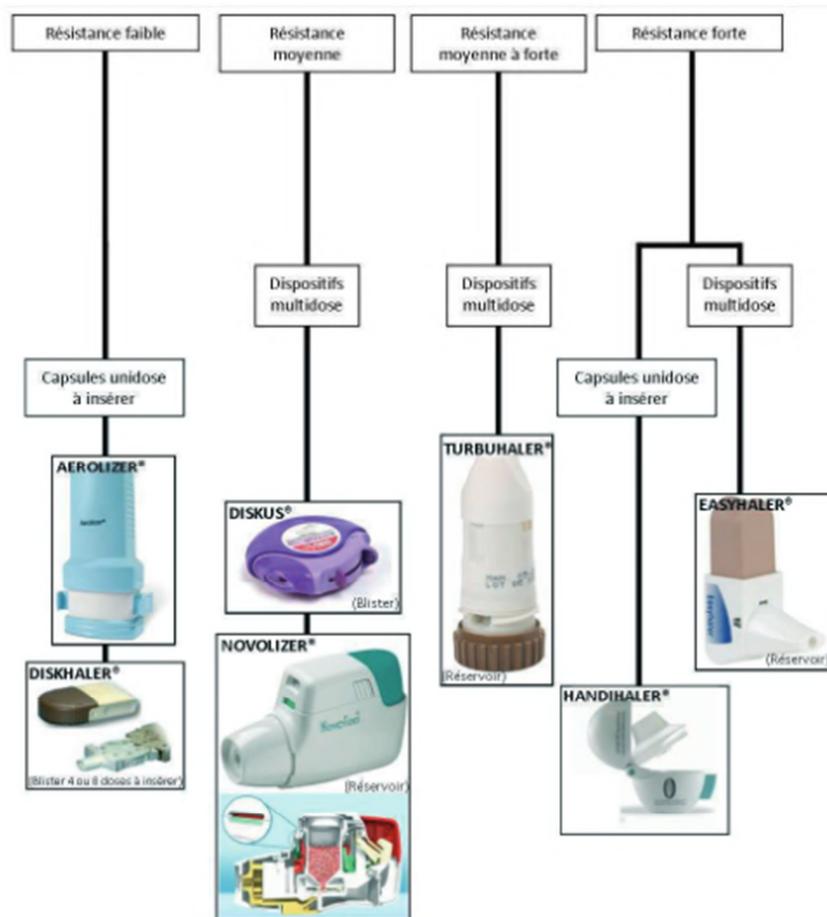


Figure 26 : Classification de quelques IPS unidose et multidose en fonction de leur résistance interne (56)

II.2.2.3.2.1) Les inhalateurs de poudre sèche à gélule ou à dose unitaire

Au sein des inhalateurs de poudre à dose unitaire on retrouve 3 types de dispositifs : **Aerolizer**, **Breezhaler** et **Handihaler** (Figure 27).



Figure 27 : Les dispositifs A) Aerolizer, B) Breezhaler et C) Handihaler

Concernant ces trois dispositifs, il est nécessaire de placer une gélule contenant le principe actif dans le compartiment dédié dans l'inhalateur. Ensuite le mécanisme

désagrégeant repose sur le **perçage** de la gélule suivi du passage de la poudre au travers d'une **grille**. C'est ensuite l'inhalation du patient au travers de l'embout buccal qui permet la mise en suspension de la poudre et son transport jusqu'aux poumons. L'utilisation (Figure 28) des 3 types de dispositifs est globalement la même à l'exception de quelques nuances, dont les modalités sont précisées en Annexes 2.6, 2.7 et 2.8 :

Pour réaliser une bouffée :

1. Relever le capuchon de protection ainsi que l'embout buccal si nécessaire
2. Sortir la gélule du blister la placer dans le logement prévu à cet effet
3. Refermer l'embout buccal jusqu'à entendre un « clic »
4. Tenir le dispositif en position verticale, avec l'embout buccal vers le haut puis appuyer sur le bouton (Handihaler) ou les boutons perforateurs (Aerolizer et Breezhaler) prévus à cet effet jusqu'à entendre un « clic » puis relâcher
5. Expirer profondément en dehors du dispositif puis placer l'embout buccal dans la bouche et fermer les lèvres autour
6. Inspirer par la bouche profondément et lentement
7. Retirer l'embout buccal de la bouche et retenir la respiration pendant au moins 5 secondes avant de reprendre une respiration normale
8. Ouvrir le dispositif, s'il reste de la poudre dans la gélule, renouveler l'inhalation : répéter les étapes 6 et 7
9. Retirer la gélule en renversant le dispositif, puis refermer l'embout buccal jusqu'à entendre un « clic »
10. Repositionner le capuchon dans sa position initiale.

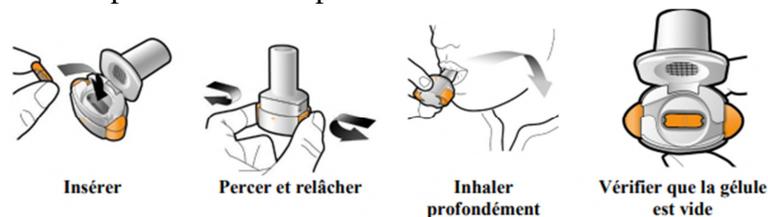


Figure 28 : Mode d'action simplifié des IPS à gélule (70)

Ensuite parmi ces 3 types de dispositifs quelques **différences** existent.

D'abord en ce qui concerne les **spécialités** concernées dans les indications de l'asthme et / ou de la BPCO : le dispositif Aerolizer est disponible sur le marché pour les spécialités Foradil® et Miflasone®, le dispositif Breezhaler existe pour les spécialités Onbrez®, Seebri®, Miflonil®, Ultibro®, Altecura® et Enerzair®, alors que le dispositif Handihaler est retrouvé sur le marché uniquement pour la spécialité Spiriva®. Les caractéristiques propres à ses spécialités sont retrouvées dans le tableau en Annexe 1.2.

Concernant le dispositif Aerolizer, **l'ouverture de l'embout buccal** se fait de façon latérale, en tenant le socle et en faisant pivoter l'embout buccal dans le sens inverse des aiguilles d'une montre alors qu'elle se fait à la verticale, depuis le socle pour le dispositif Breezhaler et Handilahr. Dans les dispositifs Aerolizer et Breezhaler les **gélules sont transparentes ou semi-transparentes** permettant de vérifier si la dose a été entièrement administrée, alors que dans le dispositif Handihaler et la spécialité Spiriva® les gélules sont **opaques** et doivent donc être ouvertes après utilisation afin de vérifier qu'elles aient été totalement vidées.

Dans les 3 dispositifs lors de l'inhalation, l'inhalation du contenu de la gélule entraîne un **vrombissement** ; ce bruit permet de s'assurer de la bonne prise du traitement. En plus de ce système, dans le dispositif Breezhaler, les poudres administrées présentent un **goût sucré**, permettant également de s'assurer de la bonne administration du traitement.

Enfin, à propos de l'**entretien** de ces dispositifs il s'effectue à sec avec un linge propre afin de retirer les résidus de poudre sauf pour le dispositif Handilahr et la spécialité Spiriva® pour lequel un lavage à l'eau chaude doit être effectué une fois par mois en plus.

De façon générale, les gélules ne doivent **jamais être avalées** et elles ne doivent pas être sorties à l'avance des **blisters** mais uniquement au moment de leur utilisation. De plus, il faut prendre garde en sortant les gélules des blisters : lorsque cela est possible, toujours retirer l'opercule libérant la gélule de son blister en aluminium plutôt qu'en la poussant au travers.

II.2.2.3.2.2) Les inhalateurs de poudre multidose

Au sein des inhalateurs de poudre multidose on distingue 8 types de dispositifs distincts : **Diskus, Easyhaler, Ellipta, Nexthaler, Novolizer, Spiromax, Turbuhaler et Twisthaler**. Les spécificités propres à la constitution de chaque dispositif ne seront pas systématiquement détaillées, mais des éléments essentiels et importants seront précisés lorsqu'ils font la spécificité du dispositif.

De façon générale, ces dispositifs ne nécessitent pas d'être agités avant utilisation. En termes d'entretien, il conviendra de les nettoyer régulièrement avec un linge propre sec afin de retirer les résidus de poudre et de veiller à ne jamais mouiller le dispositif. Les spécificités d'utilisation de chaque dispositif ainsi que les spécificités propres aux spécialités associées à chaque type de dispositif sont disponibles en Annexes 1.2 et Annexes 2.

Toutefois, parmi ces 8 types de dispositifs multidoses on distingue ceux qui comportent le principe actif conditionné sous forme de capsules individualisées dans un blister, les **inhalateurs de poudre à dose unitaire multiple** et ceux pour lequel le PA est

conditionné dans un réservoir multidose, les **inhalateurs de poudre à réservoir multidose** (56).

II.2.2.3.2.1) Inhalateurs de poudre à dose unitaire multiple

Ces inhalateurs, ayant une indication dans l’asthme et/ou la BPCO, sont représentés uniquement par les dispositifs d’inhalation de type **Diskus et Ellipta**.

En effet, dans ces inhalateurs, on parle de dose unitaire multiple, car le principe actif est contenu dans de **petites alvéoles individualisées** (ou cupules) au sein d’un blister présenté sous la forme d’un **ruban enroulé** (aussi appelé bobine). Ces alvéoles sont directement présentes au sein du dispositif, ce qui les différencie des inhalateurs de poudre à gélule (Figure 29). Lorsque le patient arme le dispositif, le ruban se déplace et une alvéole se place en vis-à-vis de l’embout buccal afin d’y être ouverte. C’est ensuite l’inspiration du patient qui permet de libérer la dose de principe actif de l’alvéole et au travers du dispositif (71) (72).

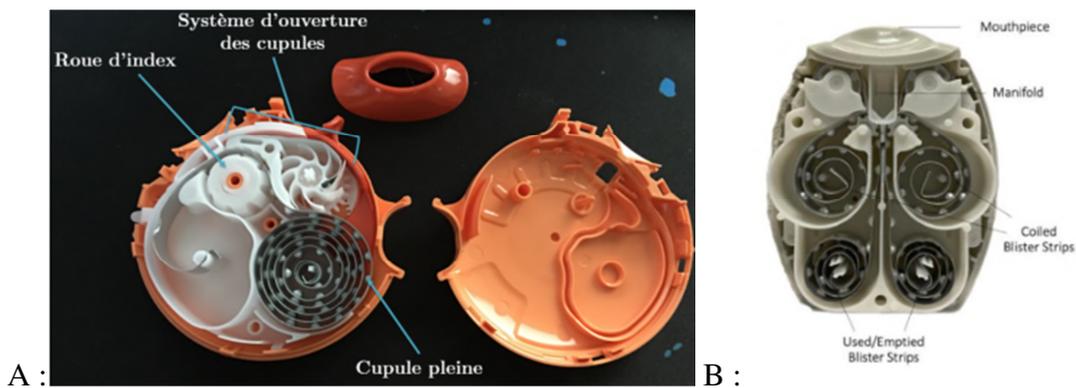


Figure 29 : Photographie représentant l’intérieur des dispositifs
A) Diskus (*researchgate.net*) et B) Ellipta (72)

• Diskus :

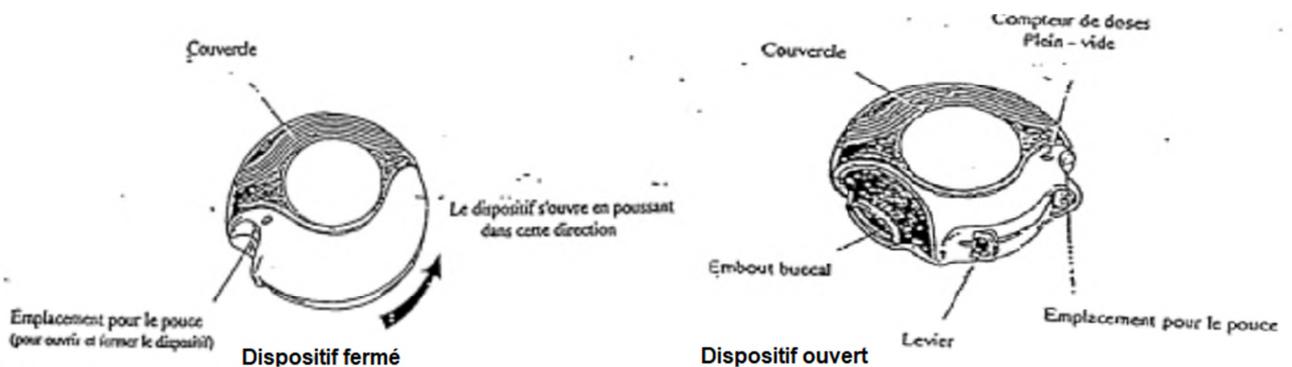


Figure 30 : Schéma légendé représentant le dispositif Diskus ouvert et fermé
Source : Notice spécialité Diskus

Mode d'utilisation pour réaliser une bouffée :

1. Tenir le dispositif dans une main et placer le pouce de l'autre main dans l'encoche prévue à cet effet et **pousser aussi loin que possible pour ouvrir le dispositif** (Figure 30).
2. **Pousser le levier** vers le bas pour l'amener en butée (Figure 30).
3. Expirer profondément en dehors du dispositif puis placer l'embout buccal dans la bouche avant de fermer les lèvres autour.
4. Inspirer par la bouche profondément et lentement.
5. Retirer l'embout buccal de la bouche et retenir la respiration pendant au moins 5 secondes avant de reprendre une respiration normale.
6. Fermer le dispositif en plaçant le pouce dans l'encoche prévue à cet effet et pousser en ramenant la partie mobile aussi loin que possible pour recouvrir l'embout buccal.

Ainsi l'armement du dispositif s'effectue en 2 clics : 1 premier lors de l'ouverture du dispositif et un second lorsque le levier est poussé. Les inhalateurs Diskus possèdent un compteur de dose gradué de 1 en 1. Un des inconvénients du système est l'absence de possibilité de visualiser si la dose a été prise (absence de témoin sonore ou gustatif).

Les spécialités indiquées dans l'asthme et/ou la BPCO et faisant partie des inhalateurs de type Diskus sont Serevent®, Flixotide® ainsi que Seretide®.

• Ellipta :

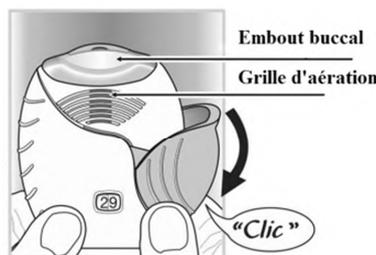


Figure 31 : Schématisation du dispositif Ellipta - Source : Notice des spécialités Ellipta

Mode d'utilisation pour réaliser une bouffée :

1. Maintenir l'inhalateur en position verticale, faire glisser le couvercle vers le bas jusqu'à entendre un « clic ».
2. Expirer profondément en dehors du dispositif.
3. Veiller à ne pas obstruer la ou les grille(s) de ventilation avec les doigts puis placer l'embout buccal dans la bouche et fermer les lèvres autour.
4. Inspirer rapidement et profondément par la bouche.
5. Retirer l'embout buccal de la bouche et retenir la respiration pendant au moins 5 secondes avant de reprendre une respiration normale.
6. Replacer l'inhalateur en position verticale et le fermer en faisant glisser le couvercle vers le haut.

Les dispositifs de type Ellipta possèdent un compteur de dose gradué de 1 en 1 et leur **armement** consiste à **faire glisser le couvercle vers le bas jusqu'à entendre un « clic »** (Figure 31). Après avoir armé le dispositif, le compteur de dose doit indiquer une dose en moins signifiant que le dispositif est prêt à être utilisé.

Si le capuchon est ouvert puis fermé sans inhaler de dose, la dose sera perdue et non disponible pour l'inhalation suivante. Ellipta présente l'avantage d'être **facile d'utilisation** et relativement **compact** toutefois il nécessite un débit inspiratoire relativement important.

Le dispositif Ellipta est retrouvé dans les spécialités suivantes indiquées dans l'asthme et/ou la BPCO : Incruse®, Relvar®, Revinty®, Anoro®, Laventair®, Elebrato® et Trelegy®.

II.2.2.3.2.2) Inhalateurs de poudre multidoses : à réservoir

Au sein des inhalateurs de poudre multidoses à réservoir on distingue les dispositifs : **Easyhaler, Nexthaler, Novolizer, Spiromax, Turbuhaler et Twisthaler.**

Ces types de dispositifs possèdent un réservoir contenant le principe actif et la formulation. Lors de l'armement de l'inhalateur par le patient, un système mesure le volume de poudre à délivrer. Il conviendra de particulièrement protéger ces dispositifs de l'humidité afin d'éviter tout phénomène d'agrégation non contrôlé (71).

• Easyhaler :

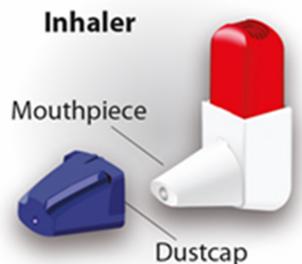


Figure 32 : Gibiter Easyhaler®

Source : Notice de la spécialité

Les spécialités concernées indiquées dans l'asthme et/ou la BPCO sont le Bemedrex® et le Gibiter®. Elles sont livrées dans un sachet plastifié qui ne doit être ouvert que lorsque l'inhalateur va être utilisé, cela aide à maintenir la poudre sèche dans l'inhalateur. Les inhalateurs sont constitués en 3 parties, le corps de l'appareil, un capuchon anti-poussière coloré et le couvercle de protection de l'embout buccal. **Ce dispositif possède la spécificité de devoir être agité avant utilisation.** L'armement s'effectue en appuyant sur le bouton

coloré. Ce dispositif possède un compteur de dose gradué de 5 en 5 sur le côté de l'appareil. Lorsque la fenêtre du compteur de dose devient rouge il reste moins de 20 doses.

Mode d'utilisation pour réaliser une bouffée :

1. Retirer le capuchon anti poussière et le capuchon protecteur.
2. **Agiter le dispositif** de haut en bas 3 à 5 fois.
3. Tenir le dispositif **à la verticale** avec le pouce sur le fond et l'index sur le bouton poussoir et, appuyer fermement sur le bouton poussoir une seule fois, un « clic » se fait entendre. Relâcher, un nouveau « clic » se fera entendre.
4. Expirer profondément en dehors du dispositif.
5. Placer l'embout buccal dans la bouche et fermer les lèvres autour. Inspirer par la bouche profondément et lentement.
6. Retirer l'embout buccal de la bouche et retenir la respiration pendant au moins 5 secondes avant de reprendre une respiration normale.
7. Repositionner les capuchons pour fermer le dispositif.

• Nexthaler :

Le dispositif Nexthaler est le pendant à réservoir du dispositif Ellipta, leur mode d'utilisation pour réaliser une bouffée étant identique.

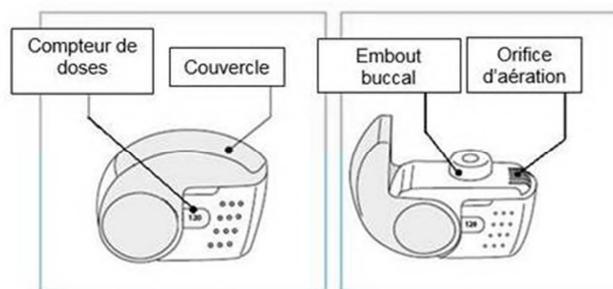


Figure 33 : Schématisation du dispositif Nexthaler
Source : Notice des spécialités correspondantes

Le dispositif Nexthaler possède un compteur de dose gradué de 1 en 1 et son **armement** consiste à **faire glisser le couvercle vers le bas jusqu'à entendre un « clic »** (Figure 33). Après avoir armé le dispositif, le **compteur de dose** doit indiquer une dose en moins signifiant que le dispositif est prêt à être utilisé.

Si le capuchon est ouvert puis fermé sans inhaler de dose, la dose sera perdue et non disponible pour l'inhalation suivante. Nexthaler présente l'avantage d'être **facile d'utilisation** et relativement **compact**. De plus le dispositif présente un **témoin sonore** de prise, c'est-à-dire qu'un « clic » se fait entendre au moment de l'inspiration et parfois un **témoin gustatif**.

Le dispositif Nexthaler est retrouvé dans les spécialités suivantes indiquées dans l'asthme et/ou la BPCO : Innovair®, Formudual® et Trimbow®.

• Novolizer :

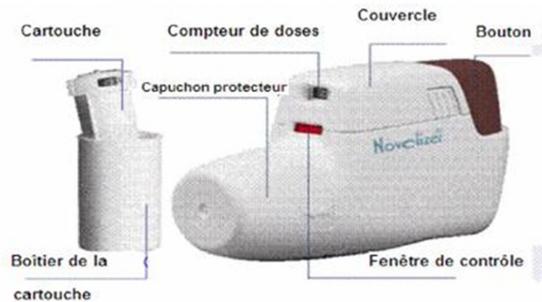


Figure 34 : Schématisation du dispositif Novolizer

Source : Notice Ventilastin®

Les inhalateurs de type Novolizer sont **non directement prêt à l'emploi**, c'est-à-dire qu'ils nécessitent le **chargement de la cartouche** avant la toute première utilisation.

Pour amorcer le dispositif avant la toute première utilisation :

1. Appuyer sur les surfaces nervurées situées sur les côtés du couvercle et pousser celui-ci vers l'avant pour le retirer (Figure 35):



Figure 35 : Photographie illustrant comment faire glisser le couvercle de Novolizer

Source : Vidéo Zephir Novolizer

2. Retirer le film protecteur en aluminium du boîtier de la cartouche et prélever une cartouche neuve
3. Insérer la cartouche dans le dispositif en orientant le compteur de dose face à l'embout buccal
4. Replacer le couvercle dans ses guides latéraux et le pousser horizontalement jusqu'à ce qu'il s'insère dans son logement
5. Le dispositif est maintenant prêt à l'emploi, cette procédure ne doit être effectuée qu'une fois.

Mode d'utilisation pour réaliser une bouffée :

1. Maintenir le dispositif **horizontalement** et retirer le capuchon.
2. Appuyer à fond sur le bouton doseur coloré, puis relâcher. Un « clic » sonore se fait entendre et la fenêtre de contrôle passe du rouge au vert : le dispositif est prêt à l'emploi.
3. Expirer profondément en dehors du dispositif.
4. Placer l'embout buccal dans la bouche et fermer les lèvres autour. Inspirer par la bouche profondément et lentement.
5. Retirer l'embout buccal de la bouche et retenir la respiration pendant au moins 5 secondes avant de reprendre une respiration normale.
6. Replacer le capuchon protecteur sur l'embout buccal.

Les inhalateurs de type Novolizer possèdent un **compteur de dose** gradué de 20 en 20 jusqu'à 60 doses restantes puis de 10 en 10. Lorsque le compteur de dose affiche « 0 », il faut changer la cartouche : retirer l'ancienne en faisant glisser le capot vers l'avant pour y accéder (Figure 35) puis nettoyer l'intérieur avec un tissu propre et sec, avant d'insérer la nouvelle cartouche. Les inhalateurs de type Novolizer possèdent un **témoin de prise sonore, gustatif et visuel** (fenêtre de contrôle qui passe au vert) au moment de la prise. Les inconvénients des inhalateurs de type Novolizer sont leur mode d'utilisation relativement **complexe** ainsi que la nécessité de **charger la cartouche** correctement avant toute utilisation.

Les spécialités pharmaceutiques étant des inhalateurs de type Novolizer indiquées dans l'asthme et/ou la BPCO sont Ventilastin®, Asmelor® et Novopulmon®.

• Spiromax :

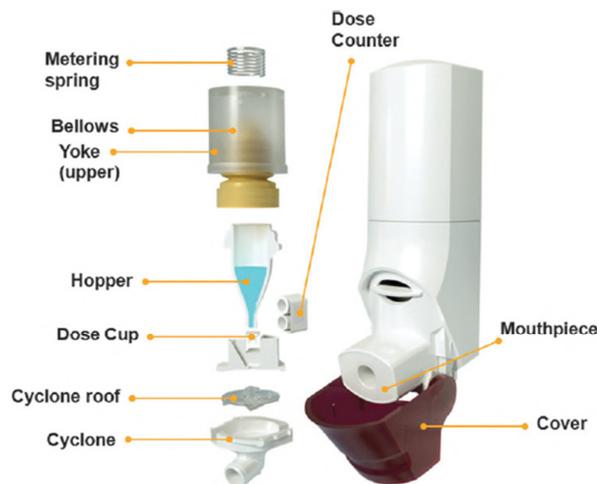


Figure 36 : Constitution d'un inhalateur de poudre de type Spiromax (73)

Le dispositif d'inhalation Spiromax a été conçu pour ressembler à un aérosol doseur pressurisé classique mais sa configuration interne est en réalité très différente. Lors de l'inhalation, une pompe à air est activée et transfère le médicament depuis le **réservoir** de médicament (hopper) vers un **godet doseur** (dose cup). Ensuite une technologie de **désagrégation** des poudres à **cyclone** brise le mélange de poudre et sépare les particules fines des plus grandes particules comme le lactose (Figure 36). Il présente une procédure d'utilisation très simple souvent résumée en : ouvrir, respirer, fermer. (73).

Mode d'utilisation détaillé pour réaliser une bouffée :

1. Maintenir l'inhalateur en position verticale le capuchon rouge foncé en bas.
2. Ouvrir le capuchon en le dépliant vers le bas jusqu'à entendre un « clic », afin de libérer l'embout buccal.

3. Expirer profondément en dehors du dispositif.
4. Veiller à ne pas obstruer les fenêtres d'aération au-dessus de l'embout buccal, placer l'embout buccal dans la bouche et fermer les lèvres autour.
5. Inspirer rapidement et profondément par la bouche. Retirer l'embout buccal puis retenir la respiration pendant au moins 5 secondes avant de reprendre une respiration normale.
6. Refermer l'embout buccal.

Le dispositif Spiromax est retrouvé dans la spécialité Duoresp® indiquée dans l'asthme et la BPCO. Son utilisation est simple avec un **armement à l'ouverture : clic**. Lors de la prise un **témoin gustatif** peut être perceptible. Il possède un compteur de dose gradué de 2 en 2 (rouge lorsqu'il reste moins de 20 doses).

• Turbuhaler :

Le dispositif Turbuhaler (Figure 37) est **non directement prêt à l'emploi** et nécessite un armement à réaliser une seule fois avant utilisation du dispositif.



Figure 37 : Photographie du Symbicort turbuhaler®

Pour amorcer le dispositif (à ne réaliser qu'une seule fois) :

1. Dévisser le capuchon et l'enlever.
2. Tourner la molette à fond dans un sens puis dans l'autre : un clic se fait entendre :



3. Répéter l'étape 2 une seconde fois. Le dispositif est maintenant prêt à l'emploi.

Pour réaliser une bouffée :

1. Dévisser le capuchon et l'enlever.
2. Maintenir le dispositif en position verticale la molette colorée vers le bas.
3. Pour charger une dose, tourner la molette à fond dans un sens puis à fond dans l'autre : un clic se fait entendre.
4. Expirer profondément en dehors du dispositif.

5. Placer l'embout buccal dans la bouche et fermer les lèvres autour.
6. Inspirer par la bouche profondément et lentement. Retirer l'embout buccal de la bouche puis retenir la respiration pendant au moins 5 secondes avant de reprendre une respiration normale.
7. Revisser le capuchon sur le dispositif.

Les inhalateurs à dispositif Turbuhaler possèdent un **compteur de dose** gradué de 1 en 1 (rouge pour les 20 dernières doses). Même après plusieurs « clics » consécutifs il n'y a toujours qu'une seule dose disponible pour l'inhalation. Turbuhaler est un système d'inhalation **simple d'utilisation** une fois que le premier amorçage a été effectué.

Il possède des spécialités indiquées dans l'asthme et/ou la BPCO qui sont le Bricanyl®, le Pulmicort® et le Symbicort® (Figure 37), à noter que les deux premiers sont exempts de lactose et que le dernier possède un témoin gustatif de prise.

• Twisthaler :

Le système Twisthaler est proche du système Turbuhaler mais présente une utilisation plus **simple** (Figure 38). En effet, contrairement au Turbuhaler il est **directement prêt à l'emploi**, ne nécessite pas d'étape d'amorçage initial, la dose est déjà chargée à l'ouverture (armement).

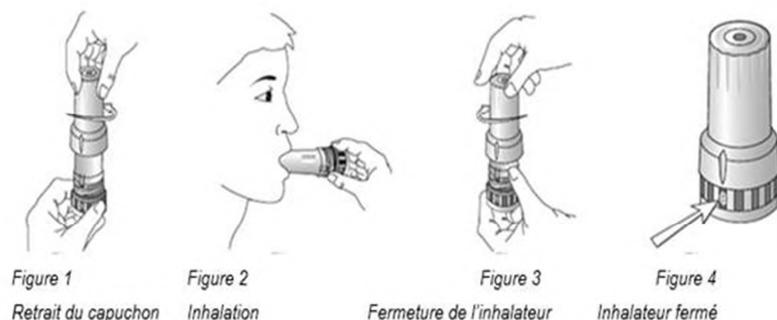


Figure 38 : Schématisation de l'utilisation du dispositif Twisthaler

Source : Notice Asmanex Twisthaler®

Pour réaliser une bouffée :

1. S'assurer que le compteur de dose et le pointeur du capuchon soient alignés (Figure 39):



Figure 39 : Photographie, illustrant l'alignement entre le pointeur et le compteur de dose dans les inhalateurs Twisthaler - Source : Vidéo Zephir

2. Dévissez le capuchon dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. Le compteur de dose décomptera alors une unité. Enlever le capuchon.
3. Expirer profondément en dehors du dispositif.
4. Placer l'embout buccal dans la bouche et fermer les lèvres autour.
5. Inspirer profondément en lentement par la bouche puis retirer l'embout buccal de la bouche et retenir la respiration pendant au moins 5 secondes avant de reprendre une respiration normale.
6. Repositionner le capuchon sur sa base tout en maintenant le dispositif en position verticale.
7. Visser le capuchon dans le sens des aiguilles d'une montre en maintenant une légère pression vers le bas jusqu'à entendre un « clic ». La dose suivante est alors chargée.
8. Le capuchon est fermé lorsque le compteur de dose et le pointeur du capuchon sont à nouveau alignés.

Les inhalateurs Twisthaler possèdent un **compteur de dose gradué** de 1 en 1, lorsque celui-ci indique qu'il reste « 00 » doses, le capuchon se bloque et l'inhalateur ne peut plus être utilisé. Ce dispositif est retrouvé dans la spécialité Asmanex® indiquée dans l'asthme et la BPCO.

II.2.2.3.3) Sources d'erreurs avantages et inconvénients

Erreurs susceptibles d'affecter le dépôt bronchique	Avantages	Inconvénients
<p><u>Indépendamment du système d'inhalation :</u> Ne pas expirer avant inhalation Ne pas retenir sa respiration quelques secondes après inhalation</p> <p><u>Spécifique aux IPS :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Souffler dans le dispositif avant inhalation - Mauvais amorçage du dispositif. L'amorçage est une étape capitale. En cas de mauvaise manœuvre, aucun aérosol de médicament ne sera généré qu'elle que soit la force employée à l'inspiration <p><u>• A gélule :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Attention à ne pas avaler la gélule, ne pas l'ouvrir avant utilisation - Défaut d'insertion de la gélule dans le logement prévu à cet effet, erreur de manip des 2 boutons poussoirs <p><u>• Multidose :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Diskus : levier non poussé jusqu'en butée - Turbuhaler : appareil non tenu verticalement pour tourner la molette, absence d'aller et retour de la molette 	<p>Coordination main-bouche non requise Petit, compact et portable Activé par la respiration, pas de source d'énergie Absence de Gaz Prise rapide de la dose Disponible pour de nombreuses formulations</p> <ul style="list-style-type: none"> • A gélule : <ul style="list-style-type: none"> - bruit ou goût confirmant la bonne utilisation • Multidose : <ul style="list-style-type: none"> - présence de compteurs de dose - pas de risque de prise double - facile d'emploi - Ellipta et Nexthaler : témoin sonore de prise - Novolizer : témoin gustatif, sonore et visuel de prise (VERT/ROUGE), système rechargeable - Turbuhaler : absence de lactose pour le Bricanyl® et le Pulmicort® - Twisthaler : dose automatiquement chargée à l'ouverture du capuchon 	<p>Nécessité d'un débit inspiratoire suffisant (non utilisable chez jeunes enfants asthmatiques ou chez tout patient présentant un bronchospasme très serré en urgence / exacerbation) Non utilisable avec une CI Sensible à l'humidité, conservation dans un endroit frais et sec (25°C) Risque de dépôt oropharyngé Ne pas inhaler progressivement dans le dispositif, l'inspiration doit être forte et régulière dès le début Plus onéreux que les aérosols doseurs pressurisés</p> <ul style="list-style-type: none"> • A gélule : <ul style="list-style-type: none"> - EEN - manœuvre de rechargement - ne pas avaler la gélule, ne pas l'ouvrir avant de l'utiliser, vérifier que la gélule soit bien vidée après l'inhalation. • Multidose : <ul style="list-style-type: none"> - EEN - armement complexe et différent selon les dispositifs - Novolizer : manipulation complexe, s'assurer que la cartouche est bien dans le dispositif - Turbuhaler : pas de sensation de prise (sauf Symbicort®)

Tableau 13 : Sources d'erreurs, avantages et inconvénients des inhalateurs de poudre sèche (56) (57)

II.2.2.4) Inhalateurs de Brumisat ou Soft Mist Inhaler

II.2.2.4.1) Formulation galénique

Les brumisateurs sont les inhalateurs les plus **récents** qui ont été mis sur le marché (56) (57). Ils génèrent un aérosol à partir d'une **solution** stockée dans une **cartouche** (dispositif **Respimat**) (67) et n'utilisent **pas de gaz** (57). En effet, la dose est libérée sans effort inspiratoire du patient (56) car l'énergie nécessaire à l'aérosolisation est produite par un **ressort** qui force le passage de la solution au travers d'une membrane ou de deux fins canaux. Ces deux canaux conduisent à la formation de 2 jets très fins qui viennent se percuter pour produire l'aérosol de médicament (57) (67). L'aérosol produit est peu déposé dans les voies aériennes supérieures et le dépôt pulmonaire est favorisé (56). Il convient de noter que de nombreuses étapes de préparation et d'amorçage sont nécessaires pour que le dispositif soit prêt pour une inhalation (56).

Ainsi un brumisateur est composé d'une cartouche contenant la solution de principe actif à insérer au sein d'une base transparente ainsi que d'un embout buccal et de son capuchon (Figure 40).



Figure 40 : Représentation du système Respimat

Source : Notice des spécialités Respimat

Le Respimat a été développé afin de **palier à la plupart des limites posées par les autres inhalateurs**. Bien qu'une coordination main/bouche soit nécessaire entre le déclenchement et l'inhalation, elle est moins limitante que pour les aérosols doseurs pressurisés car les particules émises sont très fines et donc moins rapides (6 à 10 fois moins rapides) avec une durée moyenne de brumisat de 1 à 1.5 secondes. Ensuite vis-à-vis des inhalateurs de poudre, Respimat présente l'avantage de délivrer une dose reproductible

indépendamment du débit inspiratoire du patient. Enfin la formulation sous forme de brumisat permet d'éviter les problèmes de contamination à l'humidité (pouvant retrouvés dans les poudres) et donc une meilleure reproductibilité des doses inhalées. Ainsi malgré son utilisation complexe, ses caractéristiques lui confèrent une place de choix dans la stratégie thérapeutique des personnes âgées et des patients ayant un faible débit inspiratoire (74).

II.2.2.4.2) Utilisation

Les dispositifs Respimat sont non prêts à l'emploi et nécessitent une coordination main/bouche. Ainsi avant la toute première utilisation il faut charger et amorcer le système.

Chargement de la cartouche :

1. Maintenir le capuchon fermé, appuyer sur le cliquet de sécurité et retirer la base transparente du dispositif.
2. Prendre la cartouche et insérer la partie la plus étroite dans le dispositif en la poussant contre une table, jusqu'en butée. Ne plus tenter de la retirer.
3. Remettre en place la base transparente.

Pour amorcer le dispositif :

1. Maintenir le capuchon fermé et tourner la base d'un demi-tour dans la direction des flèches noires jusqu'à entendre un clic.
2. Ouvrir entièrement le capuchon.
3. Diriger le dispositif en direction du sol, appuyer sur le bouton de libération pour amorcer la pompe puis fermer le capuchon.
4. Répéter les étapes 2 et 3 plusieurs fois jusqu'à obtenir un nuage, puis une fois le nuage obtenu recommencer ces étapes 6 fois de plus.
5. Repositionner le capuchon, l'inhalateur est prêt à l'emploi.

Ensuite dans la vie quotidienne, pour réaliser une bouffée :

1. Maintenir le capuchon fermé et tourner la base d'un demi-tour dans la direction des flèches noires jusqu'à entendre un « clic ».
2. Ouvrir entièrement le capuchon.
3. Expirer lentement et profondément en dehors du dispositif.
4. Mettre le dispositif **horizontalement**, placer l'embout buccal dans la bouche et fermer les lèvres autour. Veiller à ne pas recouvrir les orifices d'aération.
5. Appuyer simultanément sur le bouton de libération et inspirer lentement et profondément par la bouche.
6. Retirer l'embout buccal de la bouche et retenir la respiration pendant au moins 5 secondes avant de reprendre une respiration normale.
7. Fermer le capuchon.

Chargement de la cartouche		
1. 	2. 	3. 
Amorçage du dispositif		
1. 	2. 	3. 4. 5. 
Pour réaliser une bouffée		
1. 	2. 	4. 

Tableau 14 : Tableau illustrant les différentes étapes de l'utilisation d'un Brumisateur
Source : Notice Striverdi Respimat®

Il convient de préciser que les dispositifs de type Respimat possèdent un **compteur de dose** gradué de 1 en 1 avec une fenêtre qui devient jaune lorsqu'il reste moins de 10 bouffées et qui devient rouge lorsque la cartouche est vide. Il **ne faut jamais tourner la base transparente lorsque le capuchon est ouvert** cela déclenche une dose automatiquement qui sera pulvérisée dans l'air. Un même inhalateur peut être utilisé avec un maximum de 6 cartouches. Il existe des inhalateurs vendus avec une cartouche ou avec 3 cartouches de rechange. Afin de changer une cartouche, le capuchon doit être maintenu fermé et il faut ensuite tourner la base transparente pour la retirer (parfois tourner et tirer à la fois, si la cartouche est difficile à retirer).

En termes d'entretien, un nettoyage hebdomadaire de l'embout buccal est recommandé avec un linge humide.

En cas de non utilisation de l'inhalateur :

- depuis plus de 7 jours : tourner la base en direction des flèches noires et libérer une bouffée vers le sol.
- depuis plus de 21 jours : tourner la base en direction des flèches noires et libérer une bouffée vers le sol et répéter ces étapes jusqu'à apparition d'un nuage d'aérosol bien visible. Une fois le nuage visible, répéter ces opérations 3 autres fois.

Enfin, bien que peu de données soient encore disponibles, il semble que les brumisateurs puissent être combinés avec des masques faciaux et des chambres d'inhalation notamment pour les enfants (57).

II.2.2.4.3) Spécialités concernées

Les spécialités commercialisées qui sont des Brumisat Respimat sont : Striverdi®, Spiriva® et Spiolto®.

Un tableau, disponible en [Annexe 1.3](#), reprend les spécificités de ces dispositifs propres à chaque spécialité.

II.2.2.4.4) Sources d'erreurs avantages et inconvénients

Erreurs susceptibles d'affecter le dépôt bronchique	Avantages	Inconvénients
<p>Ne pas expirer avant d'activer le dispositif Ne pas retenir sa respiration quelques secondes avant inhalation</p>	<p>Dépôt pulmonaire est favorisé car aérosol de plus longue durée et plus fin Dose reproductible Compact Absence de gaz Pas d'effort inspiratoire trop important nécessaire Dispositif rechargeable Présence d'un compteur de dose Faible dépendance du débit inspiratoire du patient</p>	<p>Manipulation complexe : tourner, ouvrir, presser Coordination main/bouche nécessaire : inspirer lentement et longtemps Emission déclenchée par la main et non l'inhalation</p>

Tableau 15 : Tableau résumant les erreurs susceptibles d'affecter le dépôt bronchique ainsi que les avantages et les inconvénients des Brumisateurs

II.2.2.5) Résumé des caractéristiques des différents dispositifs d'inhalation

	Prêt à l'emploi ?	Coordination main-bouche ?	Compteur de dose ?	Signal de prise ?	Remarques	Avantages majeurs	Inconvénients majeurs
Aérosol doseur pressurisé : spray	Non	Oui	Variable	/		Précision de dosage élevée lorsque bien utilisé, reproductible Compatible avec une chambre d'inhalation	Gaz propulseur Dépôt oro-pharyngé relativement important
Bécloject®	Oui	Non	Non	/	Présente une chambre d'inhalation intégrée		
Ecobec®	Non	Non	Non	/	Tube collecteur peut être connecté Maintenir à la verticale		
Autohaler®	Non	Non	Non	Clic sonore à l'inspiration	Lever le levier		Nécessité d'un flux inspiratoire suffisant
Aerolizer® Breezhaler® Handihaler®	Non	Non	Non (possibilité de compter les gélules restantes)	Suivi visuel (vérifier que la gélule est vidée) Témoin gustatif pour Breezhaler®			Dextérité nécessaire dans la manipulation des gélules Capacité inspiratoire suffisante nécessaire
Diskus®	Oui	Non	Oui	/	Levier à pousser à fond		
Ellipta®	Oui	Non	Oui	/	Couvercle à ouvrir entièrement		
Easyhaler®	Oui	Non	Oui	/	Maintenir à la verticale		Nécessité d'un débit inspiratoire suffisant Si actionné involontairement, il faut évacuer la dose
Nexthaler®	Oui	Non	Oui	Témoin sonore +/- gustatif	Faire glisser le couvercle vers le bas		
Novolizer®	Non	Non	Oui	Témoin sonore visuel et gustatif	Maintenir horizontalement		Amorçage complexe
Spiromax®	Oui	Non	Oui	Témoin gustatif	Ouvrir le capuchon vers le bas		
Turbuhaler®	Non	Non	Oui	Témoin gustatif selon les spécialités	Tourner molette à fond dans les deux sens		Manipulation peu intuitive
Twisthaler®	Oui	Non	Oui	/	Revisser le capuchon après inhalation → permet de charger la dose suivante		
Respimat®	Non	Oui, mais moindre	Oui	/	Insérer la cartouche avant utilisation. Maintenir le dispositif horizontalement pendant l'inhalation.	Recharges dispo Dose reproductible Meilleur dépôt pulmonaire Indépendant du débit	Manipulation complexe et nombreuses étapes nécessaires pour la préparation et l'amorçage

Tableau 16 : Tableau résumant les caractéristiques principales des différents types de dispositifs d'inhalation utilisés

II.2.2.6) Les systèmes de nébulisation

Les systèmes de nébulisation permettent la **transformation** d'un **médicament** initialement conditionné sous forme d'une préparation **liquide en un aérosol** (principe actif sous forme de microgouttelettes permettant la diffusion pulmonaire (75)) (56) (76). La nébulisation est un mode d'administration des traitements inhalés dont la prescription et la mise en place restent délicates ; c'est pourquoi elles sont encadrées par les **Bonnes Pratiques de l'Aérosolthérapie par Nébulisation** dont la dernière version date de 2007. Celles-ci sont destinées aux soignants, aux prescripteurs, aux pharmaciens ainsi qu'à toute personne mettant en œuvre une aérosolthérapie par nébulisation. Tout système de nébulisation doit ainsi répondre à des règles, il d'agit de **dispositifs médicaux** présentant le marquage CE et respectant diverses normes (76). Ce sont les seuls dispositifs d'inhalation qui ne requièrent pas une aptitude physique ou respiratoire particulière (56).

Un système de nébulisation comporte : un nébuliseur présentant un **réservoir** pour le médicament, une **source d'énergie** permettant de générer l'aérosol, un circuit de délivrance et une **interface pour le patient** (56) (75) (76).

II.2.2.6.1) Les différents types de nébuliseurs

Il existe 3 grands types de nébuliseurs distinguables selon leur technologie générant l'aérosol : les **nébuliseurs pneumatiques**, les **nébuliseurs ultrasoniques** et les **nébuliseurs à tamis**.

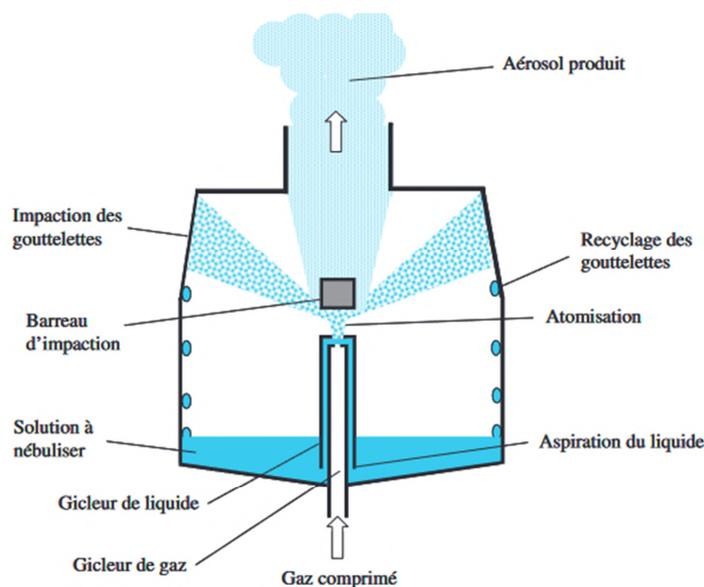


Figure 41 : Schéma représentant le principe de nébulisation d'un nébuliseur pneumatique (56)

Les nébuliseurs pneumatiques (= jet nebulisers) fonctionnent grâce à l'arrivée d'un **gaz comprimé**, l'air le plus souvent, dans la cuve de nébulisation contenant le PA permettant ainsi de générer de fines particules d'aérosol. En effet, le gaz sous pression se détend dans la cuve de liquide via un gicleur et projette des filets liquidiens sur un déflecteur ou barreau d'impaction créant alors de fines gouttelettes (Figure 41). Il s'agit du système de nébulisation recommandé pour traiter toutes les **pathologies pulmonaires** ce qui fait de lui le plus couramment utilisé, notamment pour traiter l'asthme et la BPCO (56) (75) (76).

Les nébuliseurs ultrasoniques génèrent un aérosol par **vibration à haute fréquence** (> 1MHz) **d'un quartz** ou cristal piézoélectrique directement dans la cuve contenant le principe actif ou séparé par un liquide intermédiaire de transmission (afin de réduire l'échauffement de la solution de PA et de favoriser le nettoyage). Les vibrations ultrasonores ainsi émises permettent un détachement de fines gouttelettes (Figure 42). Ils sont recommandés pour le traitement de pathologies sinusales et tubo-tympaniques.

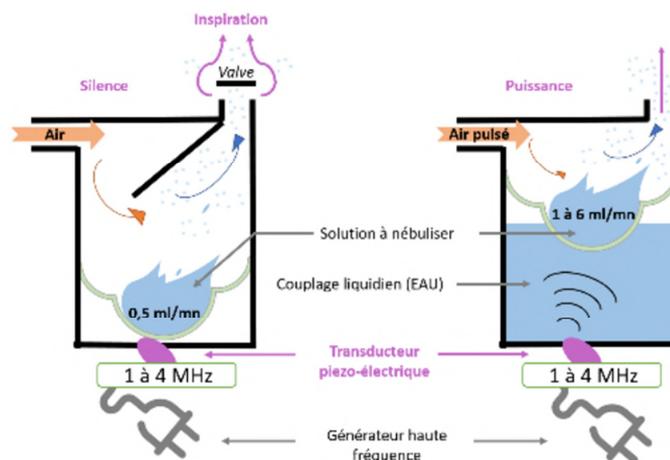


Figure 42 : Schéma représentant le principe de nébulisation d'un nébuliseur à ultrasons (75)

Les nébuliseurs à tamis ou à membrane (= mesh nebuliser) sont de 2 types : à tamis vibrant ou fixe. Les nébuliseurs à tamis vibrant génèrent un aérosol par **vibration à haute fréquence** d'un **tamis** en contact avec la solution de principe actif. Les nébuliseurs à tamis fixes permettent de générer l'aérosol sous l'action de **vibrations induites par un quartz** qui permet de pousser la solution de médicament au travers d'un tamis (Figure 43). Ce sont les nébuliseurs les plus récents du marché et peuvent être utilisés en ambulatoire pour le traitement de pathologies respiratoires chroniques notamment la mucoviscidose (56) (75) (76).

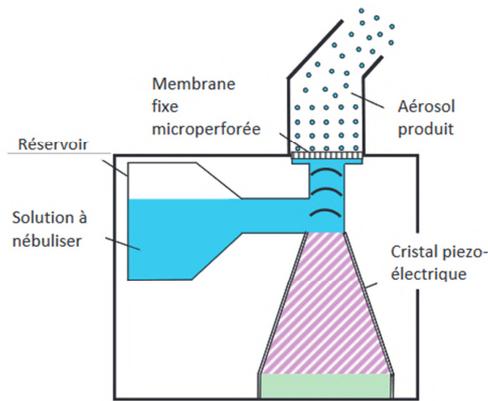


Figure 43 : Schéma représentant le principe de nébulisation d'un nébuliseur à tamis (75)

II.2.2.6.2) Indications et spécialités disponibles dans l'asthme et/ou la BPCO

Les principales indications de l'aérosolthérapie par nébulisation en pneumologie sont l'asthme, la BPCO, la mucoviscidose, la prévention de pneumocystose chez les patients atteints de VIH, certaines infections à mycobactéries et en pathologies ORL, certaines rhinosinusites subaiguës ou chroniques, certaines otites chroniques et pathologies inflammatoires laryngées (Figure 44) (76).

5.1 Maladie asthmatique et hyper-réactivité bronchique dans le cadre d'autres bronchopathies.

5.1.1 Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme allergique persistant léger : cromoglycate, selon les recommandations de l'A.M.M. (molécule non préconisée en première intention dans les recommandations internationales) ;

5.1.2 Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme allergique persistant de l'enfant après échec des autres traitements : budésonide ou beclométhasone selon les recommandations de l'A.M.M. ;

5.1.3 Traitement symptomatique des asthmes aigus sévères selon les recommandations de l'A.M.M., et des asthmes rebelles au traitement classique : terbutaline, salbutamol, bromure d'ipratropium.

5.2 Mucoviscidose.

5.2.1 Fluidification des sécrétions bronchiques : chez les patients de plus de 5 ans ayant une CVF > 40 % de la valeur moyenne prédite : rh-DNase selon les recommandations de l'A.M.M. ; sérum salé hypertonique à 7 % dans certaines indications ;

5.2.2 Antibiothérapie selon des protocoles standardisés pour les infections chroniques à *Pseudomonas aeruginosa* en alternance ou en substitution de la voie systémique : aminosides, tobramycine ou colimycine ;

5.2.3 Bronchodilatateurs en cas d'hyper-réactivité bronchique selon les mêmes principes que pour les BPCO (cf. 5.3) ;

5.2.4 Corticoïdes en cas d'asthme associé.

5.3 BPCO.

5.3.1 Fluidifications des sécrétions bronchiques au cours des poussées de BPCO après échec des autres traitements.

5.3.2 Bronchodilatation dans les formes graves de BPCO après échec d'un traitement bien conduit par aérosol-doseur ou dispositifs multidoseurs à poudre : bromure d'ipratropium, terbutaline, salbutamol. La reconduite du traitement au-delà d'un mois n'est justifiée dans cette indication que si l'on apporte la preuve d'un bénéfice après une première prescription.

5.4 Pneumocystose.

Prévention primaire ou secondaire après intolérance ou échec d'un traitement par sulfaméthoxazole-triméthoprime : Pentamidine selon les indications de l'A.M.M.

5.5 Traitement de l'hypertension artérielle primitive (HTAP) Classe III.

Iloprost selon les indications de l'A.M.M.

5.6 Expectoration induite par nébulisation de sérum salé hypertonique.

5.7 État inflammatoire aigu ou chronique des voies aériennes supérieures.

Figure 44 : Indications des aérosolthérapies par nébulisation selon les bonnes pratiques de nébulisation (76)

Légende : souligné en jaune, les indications concernant l'asthme et/ou la BPCO

Les médicaments titulaires d'une AMM validant une administration par nébulisation en France, disponibles à l'officine et présentant une **indication dans l'asthme et/ou la BPCO**

sont les suivants : Ventoline® (Salbutamol), Bricanyl® (Terbutaline), Atrovent® (Ipratropium), Béclospin® (Béclométasone), et Pulmicort® (Budésonide). Ces spécialités disponibles parfois en divers dosages, en récipients unidoses pour la nébulisation sont également toutes disponibles chez divers groupes génériques (76).

Il est possible que plusieurs médicaments administrables par nébulisation soient co-prescrits en même temps. La Figure 45 illustre ceux qui peuvent être mélangés au cours d'une même séance de nébulisation.

Classes pharmacologiques	Particularités	Nébuliseurs recommandés	Principe actif (PRINCEPS®)	Légende				
				Salbutamol	Terbutaline	Ipratropium	Budésonide	Béclométhasone
Bronchodilatateurs	PRS	NP ou NU	Salbutamol (VENTOLINE®)	■	■	■	■	■
	PRS	NP ou NU	Terbutaline (BRICANYL®)	■	■	■	■	■
	PRS	NP ou NU	Ipratropium (ATROVENT®)	■	■	■	■	■
Corticoïdes	TP	NP	Budésonide (PULMICORT®)	■	■	■	■	■
	TP	Pas de NU	Béclométhasone (BECLOSPIN®)	■	■	■	■	■

PRS : Prescription Réservée à certains Spécialistes
 TP : Tout Prescripteur
 NP : Nébuliseur Pneumatique
 NU : Nébuliseur Ultrasonique
 NTV : Nébuliseur à Tamis Vibrant

■ Incompatibles
 ■ Compatibles sous condition
 ■ Compatibles
 ■ Pas d'informations fiables

Figure 45 : Les mélanges possibles en cas de co-prescription de deux médicaments nébulisables (75)

II.2.2.6.3) Interfaces

Il existe différents types d'interfaces pouvant être utilisées pour la nébulisation. Le choix de l'interface à utiliser doit prendre en compte l'âge et l'autonomie du patient ainsi que son efficacité dans le cadre de la pathologie à traiter. Dans le cadre de l'asthme et/ou de la BPCO on retrouve essentiellement les embouts buccaux et les masques faciaux. Leur taille doit être adaptée à l'âge du patient. L'**embout buccal**, qui permet une inhalation par la bouche, doit être l'interface proposée en première intention sauf indication contraire. Le patient doit le placer dans sa bouche, le tenir en place avec ses dents et fermer les lèvres autour. Ensuite, le **masque facial** est réservé aux cas de dyspnée sévère ou chez les patients non coopératifs tels que le jeune enfant, le nourrisson ou la personne âgée. Il doit être placé en ajustant la position afin de couvrir le nez et la bouche. Il convient de noter que ces masques sont différents de ceux utilisés dans les CI. En effet dans une CI, le masque est étanche pour éviter la perte d'aérosol et optimiser le dépôt pulmonaire, tandis qu'avec un nébuliseur le masque comporte des événements pour diriger l'aérosol exhalé hors du masque afin de réduire les dépôts sur le visage (56) (76).

II.2.2.6.4) Conseils et bonnes pratiques d'utilisation d'un nébuliseur

Pour mettre en œuvre une séance d'aérosolthérapie par nébulisation dans les meilleures conditions, le patient doit disposer d'une **prescription de nébulisation** précisant : l'âge et le poids du patient, **le ou les PA**, leurs conditionnements et leurs doses, **la durée de la séance** (76) (maximum 15 min (75) ou jusqu'à la cessation de la formation du nuage), **le nombre de séances par jour et leurs horaires** ainsi que le **nombre de jours de traitement**. Concernant le **choix du type d'appareil de nébulisation**, en l'absence de précision de la part du prescripteur ou de l'AMM de la spécialité fournie, le choix de l'appareil **incombe au pharmacien d'officine** et ce sont généralement les systèmes pneumatiques qui sont délivrés (76).

Afin de bien utiliser un nébuliseur pneumatique il suffit de respecter le mode d'emploi suivant :

1. Assembler le tuyau, la cuve et l'interface (embout buccal ou masque facial).
2. Verser la solution médicamenteuse dans la cuve, sans dépasser le volume recommandé par le fabricant.
3. Connecter la source d'énergie, le compresseur d'air.
4. Mettre en place l'interface puis allumer le compresseur.
5. Inspirer et expirer normalement jusqu'à ce que la production d'aérosol cesse ou jusqu'au terme de la durée prescrite. La cuve contenant la solution à nébuliser doit être maintenue à la verticale pendant la nébulisation. Si le traitement doit être interrompu, éteindre le compresseur pour éviter les pertes d'aérosol.
6. A la fin de la séance, retirer l'interface et éteindre le compresseur.
7. Rincer la bouche et le visage (si masque facial).



Figure 46 : Photographie du montage final d'un nébuliseur pneumatique avec un embout buccal comme interface

Concernant l'**entretien**, à la fin de la séance il faut démonter et nettoyer le nébuliseur et suivant les instructions du fabricant, en général le laver à l'eau claire avant de le laisser sécher à l'air libre et le désinfecter au moins 1 fois par semaine selon les instructions.

L'interface utilisée est propre à un patient mais peut toutefois être réutilisée pour ce même patient. L'interface doit être, de façon analogue, lavée après chaque utilisation. Les compresseurs peuvent être utilisés pour plusieurs patients, ils doivent être nettoyés et entretenus selon les spécifications des notices du fabricant (changement du filtre, contrôle de la pression). Cet entretien est sous la responsabilité du propriétaire du matériel (officine ou organisme délivrant) (76).

II.2.2.6.5) Avantages et Inconvénients de la nébulisation

Avantages	Inconvénients
<p>Utilisables quel que soit l'âge avec les interfaces adaptées</p> <p>Utilisables dans des cas de détresse respiratoire sévère en urgence (pas à l'officine)</p> <p>Aucune coordination nécessaire</p> <p>N'utilisent pas de gaz propulseur</p> <p>Administration de divers médicaments à des doses non disponibles, souvent plus élevées que pour les aérosols doseurs ou IPS</p> <p><u>• Nébuliseurs pneumatiques :</u> Compatibles avec tous les médicaments nébulisables Possibilité de réaliser des mélanges</p>	<p>Durée de la nébulisation peut être longue</p> <p>Risque de contamination bactérienne en cas de non-respect des procédures de nettoyage.</p> <p>Volume minimal de médicament est requis (entre 2 et 6 mL, selon les fabricants)</p> <p><u>• Nébuliseur pneumatique :</u> Nécessité d'une source d'énergie extérieure (compresseur) Peuvent être bruyants</p> <p><u>• Nébuliseur à ultrasons :</u> Non compatible avec tous les traitements, pas de mélange de PA possible. Non compatible avec les médicaments huileux, sensibles à la chaleur ou de haute viscosité Encombrants</p> <p><u>• Nébuliseur à tamis :</u> Onéreux Procédure stricte de maintenance, de nettoyage et de désinfection après chaque utilisation.</p>

Tableau 17 : Avantages et inconvénients des systèmes de nébulisation (56) (75) (76)

III) Prise en charge de l'asthme et de la BPCO et conseils associés à l'officine

III.1) Stratégie thérapeutique

III.1.1) Asthme : stratégie thérapeutique

III.1.1.1) Recommandations officielles

Les recommandations généralement appliquées en France en ce qui concerne la stratégie thérapeutique de l'asthme sont celles issues du **GINA** (Global Initiative for Asthma).

Les objectifs à long terme de la prise en charge de l'asthme sont la **diminution des risques** et la **maîtrise des symptômes de la maladie**. Le but est de limiter la survenue des exacerbations, des lésions des voies respiratoires et des décès liés à l'asthme tout en limitant les effets indésirables liés aux médicaments.

La mise en place d'un traitement doit être un véritable **partenariat** entre le patient asthmatique et les professionnels de santé. Un cycle continu d'évaluation du patient, de réajustement du traitement ainsi que d'observation de la réaction au traitement doit être effectué à chaque modification du traitement.

Ainsi l'**évaluation** du patient correspond à l'analyse de ses symptômes pour déterminer son stade, mais comprend également l'analyse des facteurs de risques ainsi que des affections concomitantes susceptibles d'alourdir le fardeau de la maladie. Dans le cadre de l'évaluation, le patient doit également décrire ses objectifs personnels à l'égard de la prise en charge de son asthme.

Suite à l'évaluation, un ou plusieurs **traitements** sont mis en place chez le patient pour prévenir les exacerbations et maintenir les symptômes. En termes de traitement, depuis 2019, le GINA ne recommande plus la mise en place d'un bronchodilatateur de courte durée d'action seul (salbutamol par exemple) chez les adultes et les adolescents souffrant d'asthme car il soulage des symptômes, mais ne protège pas le patient d'exacerbations graves et son utilisation régulière accroît le risque d'exacerbations. Désormais chez les adolescents et adultes asthmatiques, le GINA recommande systématiquement un traitement par **CSI à faible dose** associé à un **bronchodilatateur de secours** (souvent le formotérol car il présente une longue durée d'action mais agit vite).

Dans cette phase de mise en place du traitement, sont également traités les facteurs de risques modifiables ainsi que les affections concomitantes. Des thérapies et stratégies non

pharmacologiques sont parfois mises en place. Enfin c'est également au cours de cette phase que les patients sont éduqués à leur maladie et à son traitement : présentation de la maladie, éducation aux techniques d'inhalation, importance de l'observance du traitement, plan d'action écrit de maîtrise de l'asthme, importance du suivi...

Enfin, la **réaction du patient** au traitement doit être évaluée après chaque mise en place ou modification : maîtrise des symptômes, exacerbations, effets indésirables, satisfaction du patient ou de son entourage. L'asthme n'étant pas une maladie stable, un réajustement périodique du traitement de contrôle est nécessaire.

Après avoir commencé le traitement de contrôle initial, la tolérance doit être évaluée au bout de 2 ou 3 mois. Une diminution progressive des doses, correspondant au traitement le plus faible permettant de contrôler la maladie, pourra ensuite être envisagée lorsque l'asthme est maîtrisé depuis plus de 3 mois. Au contraire le traitement pourra être augmenté si la maladie n'est pas assez contrôlée. Une fois les patients contrôlés par leur traitement un suivi devra être effectué tous les 3 à 12 mois (77).

III.1.1.1) Adultes et les enfants de plus de 12 ans

De façon générale, la stratégie thérapeutique du traitement de l'asthme pour les enfants de plus de 12 ans et les adultes est divisée en deux avec un traitement de fond et un traitement de secours pour les crises d'asthme (cf. Tableau 18 ci-dessous) (77).

Le pallier 5 présenté dans le tableau correspond aux patients de pallier 4 dont le traitement correspondant n'est pas suffisant pour contrôler la maladie. Dans ces cas des traitements plus spécifiques peuvent être proposés notamment grâce aux différents anticorps monoclonaux.

	Pallier 1	Pallier 2	Pallier 3	Pallier 4	Pallier 5
Traitement de fond privilégié	CSI/formotérol à faible dose au besoin	CSI à faible dose quotidienne ou CSI/formotérol à faible dose au besoin	CSI à faible dose / BALA	CSI à dose moyenne / BALA	CSI à dose élevée / BALA + thérapie d'appoint (LAMA, anticorps)
Autres traitements pour le contrôle	CSI à faible dose + BACA	Montélukast ou CSI à faible dose + BACA	CSI dose moyenne + Montélukast	CSI à dose élevée, LAMA ou Montélukast	Ajout de CSO (prendre en compte les EI)
Traitement de secours	CSI/formotérol à faible dose au besoin ou BACA au besoin				

Tableau 18 : Stratégie thérapeutique dans l'asthme chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans (77)

Légende :

CSI : corticostéroïdes inhalés

BACA : beta-2-adrénergique de courte durée d'action

BALA : beta2-adrénergique à longue durée d'action

CSO : corticostéroïdes par voie orale

LAMA : anticholinergique de longue durée d'action

Il convient de noter que parfois, aujourd'hui, la sévérité de l'asthme est de plus en plus classée en fonction des classes thérapeutiques utilisées plutôt que des symptômes cliniques. Par exemple, si un patient présente plus de 2 cures par an de corticostéroïdes oraux, on considèrera qu'il présente un asthme sévère.

III.1.1.1.2) Enfants de moins de 12 ans

Chez les enfants de 6 ans et plus, les **recommandations** sont les **mêmes** que pour les adolescents et les adultes mais des **adaptations posologiques** seront effectuées. Un dosage faible, moyen ou élevé en CSI ne correspondra pas à la même posologie pour un enfant de 6 à 11 ans que pour un adolescent ou un adulte (77). Les biothérapies par anticorps monoclonaux (omalizumab, dupilumab, mépolizumab...) pourront être envisagées chez les enfants de plus de 6 ans présentant un asthme poly-allergique réfractaire aux autres traitements (78).

Chez les jeunes enfants (6 ans et moins), les objectifs de la prise en charge de l'asthme sont, comme chez l'adolescent et l'adulte, d'obtenir un bon contrôle des symptômes, de maintenir un niveau normal d'activité et une bonne qualité de sommeil, de diminuer les risques futurs et notamment le nombre de poussées d'exacerbations ainsi que de maintenir une fonction respiratoire aussi proche que possible de la normale tout en réduisant les effets secondaires des médicaments (79) (80). Les **recommandations** thérapeutiques des jeunes enfants sont **extrapolées** de celles du **GINA** concernant les **adultes** et le grand enfant et comportent 4 axes : développer le partenariat médecin-parent avec une grande importance de l'éducation thérapeutique, identifier et réduire l'exposition aux facteurs de risque, évaluer, traiter et surveiller et enfin traiter les exacerbations. Chez les jeunes enfants, **l'éducation thérapeutique** avec les proches est particulièrement importante pour comprendre la maladie, les médicaments mais aussi les dispositifs d'inhalation (80).

Chez les enfants entre 3 ans et 6 ans, afin de soulager les crises d'asthme, les patients se verront prescrire systématiquement un BACA adapté à leur âge (salbutamol ou terbutaline), qu'ils devront toujours avoir auprès d'eux. En ce qui concerne le traitement de fond, il variera en fonction de la sévérité de la maladie. Des **CSI** aux dosages les plus faibles possibles sont le

traitement de base de fond dans l'asthme chez l'enfant. A partir de 4 ans, des **BALA** (formotérol, salmétérol) pourront être associés aux CSI. Enfin, dans certains cas afin de diminuer la composante inflammatoire ainsi que la contraction des bronches, le **montélukast** sera utilisé en traitement de l'asthme d'effort ou si les autres traitements s'avèrent insuffisants (78).

Concernant l'**administration** de ces traitements, au-delà de 3 ans pourront être utilisés les aérosols-doseurs pressurisés seuls ou couplés à une chambre d'inhalation, les aérosols doseurs pressurisés auto-déclenchés et les inhalateurs de poudre sèche, uniquement si le débit inspiratoire est suffisant. Avant 6 ans, le choix se portera le plus souvent vers les **aérosols-doseurs couplés à une chambre d'inhalation** (78) (79).

Chez les enfants de moins de 3 ans, le traitement de fond repose sur les CSI (fluticasone, budésonide, béclo-métasone). Il est important de surveiller la croissance staturale à chaque consultation pour vérifier la balance bénéfice-risque du traitement par CSI. Enfin, en ce qui concerne les crises, le **salbutamol** (BACA) peut être administré (80).

Chez le nourrisson, l'aérosol-doseur s'utilise obligatoirement avec une chambre d'inhalation (les parents doivent être formés à sa bonne utilisation) sinon les traitements devront être administrés par nébulisation (79) (80).

III.1.1.1.3) Populations particulières

Au cours de la grossesse, le contrôle de l'asthme varie souvent. Pour l'enfant et la mère, les **bienfaits d'un traitement actif** de l'asthme surpassent nettement les risques potentiels des traitements de contrôle et de secours habituels (77). Les risques d'un asthme non traité au cours d'une grossesse se répercutent sur la mère (diabète gestationnel, hémorragies, décollement du placenta...) et le fœtus (hypoxie, faible poids à la naissance, prématurité, malformations du système nerveux, respiratoire ou digestif...) (44). La diminution des doses n'est pas une priorité pendant la grossesse. Un **suivi** rapproché de la patiente asthmatique enceinte sera effectué **toutes les 4 à 6 semaines** (77).

Chez les patients obèses l'asthme est plus difficile à maîtriser. Une réduction du poids devra être intégrée à la prise en charge de l'asthme.

Chez les patients âgés, les possibles comorbidités des patients peuvent compliquer la prise en charge de l'asthme. Il conviendra de tenir compte de facteurs tels que la vue, la mobilité ainsi que les capacités inspiratoires avant de choisir les types d'inhalateurs utilisés dans le traitement (77).

III.1.1.1.4) Exacerbations

Dans les cas où le patient présente une **exacerbation** de son asthme, il faut administrer en urgence un **BACA** (avec une chambre d'inhalation selon l'âge du patient) associé à de **l'oxygène** en fonction de la disponibilité. Ensuite la gravité de l'exacerbation sera évaluée selon divers facteurs qui détermineront la prise en charge : dyspnée (difficulté à parler), fréquence respiratoire, fréquence du pouls, saturation en oxygène... Il sera préférable d'appeler les **urgences** pour une meilleure évaluation de tous les facteurs et un transfert immédiat vers une **unité de soins actifs** sera envisagé en cas d'exacerbation aiguë grave ou d'aggravation d'une exacerbation d'abord légère ou modérée. Il convient de noter que les patients asthmatiques sont rarement hospitalisés et leur passage à l'hôpital se limite le plus souvent aux urgences.

Après une exacerbation, dans tous les cas, une **visite de suivi** chez un médecin devra être programmée dans la **semaine qui suit** (44) (77).

III.1.2.2) Contrôle de l'asthme

La stratégie thérapeutique de l'asthme permet de **contrôler la maladie** (limiter la symptomatologie et diminuer la gêne respiratoire et la limitation des activités de la vie quotidienne) mais n'est pas curative. Le contrôle de l'asthme peut être **évalué** grâce aux **critères cliniques** suivants :

- existence de symptômes dans la journée (essoufflement, toux sèche, respiration sifflante, sensation d'oppression dans la poitrine) et leur fréquence (plus de 2 fois par semaine) ;
- présence de réveils nocturnes en lien avec l'asthme ;
- retentissement sur la vie quotidienne ;
- recours aux traitements de la crise (plus de 2 fois par semaine).

En fonction du nombre de critères présents, on peut évaluer le contrôle de l'asthme face à la stratégie thérapeutique mise en place :

- Asthme « **bien contrôlé** » : aucun critère n'est présent ;
- Asthme « **partiellement contrôlé** » : 1 ou 2 critères sont présents ;
- Asthme « **non contrôlé** » : plus de 3 critères sont présents.

Si l'asthme n'est pas « bien contrôlé », le médecin reverra la prise en charge. De plus, l'asthme est une maladie variable dans le temps qui nécessite un suivi régulier (21) (81) (82).

C'est pour cela qu'une réévaluation des traitements après leur mise en place est primordiale (77) (81).

III.1.2) BPCO

III.1.2.1) Recommandations officielles

III.1.2.1.1) Stratégie thérapeutique de la BPCO stable

Les **objectifs** de la prise en charge des patients atteints de BPCO sont de réduire la mortalité, limiter le handicap en soulageant les symptômes et en améliorant la **tolérance à l'exercice et la qualité de vie, réduire la fréquence et la sévérité des exacerbations**, ralentir la dégradation progressive de la fonction respiratoire, diminuer le risque de complications et de limiter l'impact des comorbidités ; le tout, en limitant les effets indésirables des traitements (26) (43).

La stratégie thérapeutique, dans le cadre de la BPCO, appliquée en France est issue des **recommandations** de la *Stratégie Mondiale pour le Diagnostic et le Traitement et la Prévention de la BPCO (GOLD, rapport de 2017)* (83).

D'abord une mesure non pharmacologique essentielle dans la prise en charge des patients atteints de BPCO est l'**arrêt du tabac**. Le sevrage tabagique est la seule intervention connue pour stopper la progression de la BPCO (83). C'est pourquoi les patients atteints de BPCO et qui fument doivent être fortement encouragés à arrêter (27). Des études ont montré qu'un arrêt précoce du tabac pouvait ralentir voire inverser le déclin accéléré de la fonction pulmonaire (28) : le sevrage tabagique permet de réduire le déclin du VEMS ainsi que la mortalité (26). C'est pourquoi le sevrage tabagique, le plus précocement possible, constitue une place primordiale dans la prise en charge de la BPCO (28).

Ensuite, un traitement pharmacologique permet d'atténuer les symptômes de la BPCO, de réduire la fréquence et la sévérité des exacerbations ainsi que d'améliorer l'état de santé et la résistance à l'effort. Les traitements sont variables et dépendants du stade GOLD de la BPCO (Figure 47) (83).

I : Léger	II : Modéré	III : Sévère	IV : Très sévère
VEMS/CV < 0,7			
VEMS ≥ 80 % de la théorique	50 % ≤ VEMS < 80 % de la théorique	30 % ≤ VEMS < 50 % de la théorique	VEMS < 30 % de la théorique ou VEMS < 50 % de la valeur théorique avec insuffisance respiratoire chronique
← Réduction des facteurs de risque ; vaccination antigrippale →			
← Bronchodilatateur de courte durée d'action (si besoin) →			
Un ou plusieurs bronchodilatateurs de longue durée d'action Réhabilitation			
		Glucocorticostéroïdes inhalés sous forme d'association fixe si exacerbations répétées* (VEMS < 60 % pour salmétérol/fluticasone)	
		Oxygénothérapie longue durée si insuffisance respiratoire chronique Traitements chirurgicaux	

*Les glucocorticostéroïdes inhalés seuls n'ont pas d'AMM en France

Figure 47 : Traitement en fonction du stade de sévérité de la BPCO (43)

Source : Société de Pneumologie de la Langue Française (SPLF)

De façon plus large en tenant compte des recommandations non pharmacologiques et pharmacologiques, l'**algorithme décisionnel** suivant (Figure 48) a été établi par la SPLF et reprend les règles générales de la prise en charge thérapeutique des patients atteints de BPCO une fois le diagnostic établi. En effet, au-delà du stade de sévérité de la maladie, il convient de **tenir compte de la situation clinique du patient** mais aussi de **son ou ses traitements antérieurs**.

Il est ainsi proposé d'initier le traitement par une monothérapie, puis, si les symptômes ne sont pas contrôlés, d'instituer une bithérapie avant d'évoluer vers une trithérapie si les symptômes ne sont toujours pas contrôlés.

Dans la Figure 48, les indications de l'oxygénothérapie, la ventilation non invasive (insuffler de l'air dans les voies respiratoires par l'intermédiaire d'un masque appliqué sur le visage) ainsi que les stratégies interventionnelles (réduction volumique et transplantation pulmonaire) ont été abordées dans les traitements non pharmacologiques car elles s'intègrent dans la prise en charge globale de l'insuffisance respiratoire chronique retrouvée dans certains stades de BPCO (53).

Les patients atteints de BPCO modérée à sévère doivent être évalués régulièrement pour détecter une éventuelle hypoxémie afin de déterminer la mise en place ou non d'une **oxygénothérapie à long terme (OLD)**. Cette OLD sera recommandée chez les patients

présentant une hypoxémie sévère au repos avec une pression artérielle en oxygène inférieure à 55 mmHg ou une saturation en oxygène inférieure à 88 % (26). Il a été démontré que l'administration prolongée d'oxygène (au moins 15 heures par jour (26) (83)) aux patients souffrant d'insuffisance respiratoire chronique permet d'augmenter la survie chez les patients souffrant d'hypoxémie sévère (83).

Enfin, bien que ces opérations soient coûteuses et associées à un risque de mortalité élevé, des chirurgies de réduction de volume pulmonaire et de transplantation pulmonaire peuvent être effectuées (26). La **réduction du volume pulmonaire** peut être envisagée chez les patients présentant un emphysème très important affectant essentiellement les lobes supérieurs pulmonaires ; cette chirurgie améliore la survie des patients (54 % contre 40 % chez les patients recevant seulement un traitement médicamenteux sur 5 ans) (26) (83). Ensuite, chez certains patients correctement sélectionnés, atteints de BPCO très sévère, la greffe de poumons s'est avérée capable d'améliorer la qualité de vie ainsi que les capacités fonctionnelles (83).

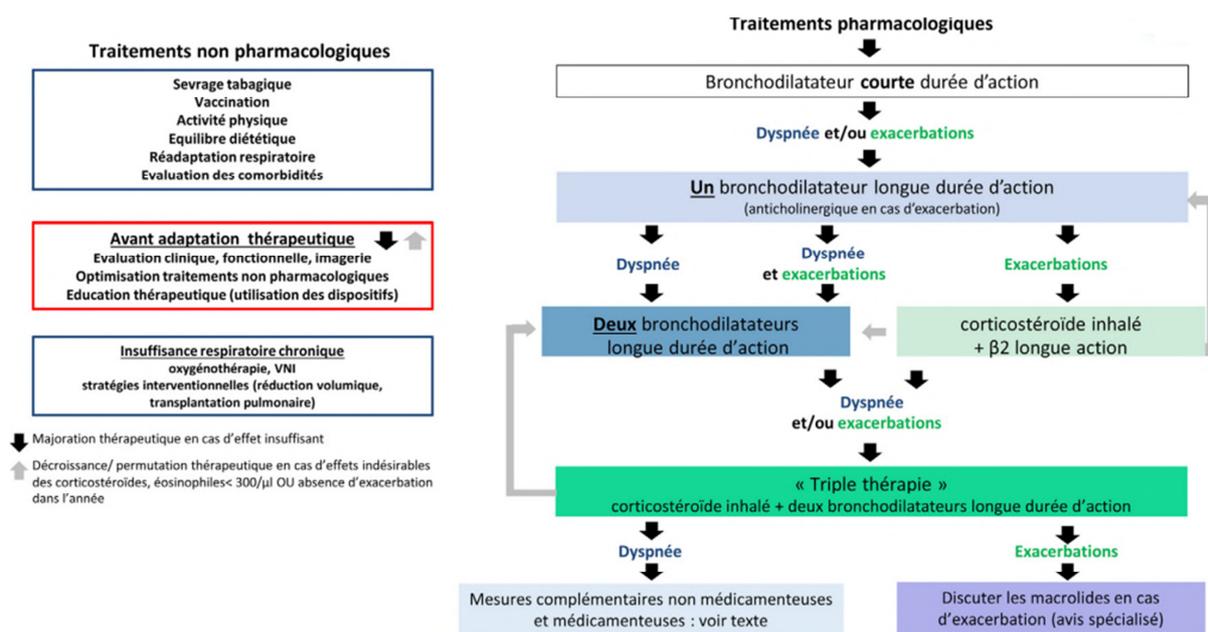


Figure 48 : Algorithme décisionnel proposé une fois le diagnostic de BPCO établi, rappelant les mesures non pharmacologiques à gauche et pharmacologiques à droite

Source : SPLF

Concernant la place des **méthylxanthines** (théophylline) dans la prise en charge de la BPCO, leurs avantages modestes face à leurs effets indésirables et à leur faible marge thérapeutique limitent leur utilisation. Ils ne sont actuellement plus retrouvés dans les

recommandations actuelles si ce n'est pour les patients présentant des symptômes réfractaires sévères et doivent être interrompus si le patient n'est pas répondeur après plusieurs semaines de traitement.

A propos des **glucocorticoïdes par voie orale**, ils ne sont plus recommandés pour le traitement au long cours de la BPCO (26).

III.1.2.1.2) Prise en charge des exacerbations

Une **exacerbation** de BPCO correspond à une aggravation aiguë des symptômes respiratoires nécessitant un traitement supplémentaire. Il s'agit d'un évènement important au cours du traitement de la maladie car les exacerbations ont une **influence négative** sur l'état de santé, la fréquence des hospitalisations et la progression de la maladie. Une exacerbation est le plus souvent associée à une augmentation de l'inflammation des voies aériennes, de la production de mucus, se traduisant par une augmentation de la **dyspnée** (principal symptôme de l'exacerbation de la BPCO), de la purulence des sécrétions, des volumes des expectorations, de la toux... (83)

Concernant la prise en charge des exacerbations dans la BPCO, plusieurs lignes directrices sont disponibles mais dans tous les cas on retrouve en première intention une **administration de beta-2-mimétiques à courte durée d'action et/ou une administration d'anticholinergique à courte durée d'action**. Si aucune réponse n'est constatée, des **corticostéroïdes par voie systémique** pourront être ajoutés. Enfin, si des modifications sont observées dans les expectorations (purulence importante), des antibiotiques, tels que les **macrolides**, pourront être administrés (Figure 48). L'oxygène et une assistance respiratoire seront recommandés en cas d'insuffisance respiratoire. L'**assistance respiratoire non invasive** est la première approche efficace afin d'éviter l'intubation et de réduire le risque de décès (33). Il s'agit du traitement de choix pour réduire la morbidité et la mortalité chez les patients hospitalisés pour une exacerbation de leur BPCO et une insuffisance respiratoire aiguë.

Ainsi l'objectif du traitement d'une exacerbation de BPCO est de diminuer l'impact négatif et de prévenir la survenue d'évènements ultérieurs. Une exacerbation peut être traitée en ambulatoire (80 % des cas) ou en hospitalisation mais nécessite systématiquement un avis médical (83).

III.1.2.2) Contrôle et suivi de la BPCO

Les patients atteints de BPCO doivent bénéficier d'un **suivi** après la mise en place de leur traitement. En effet la fonction respiratoire **évolue** et peut se détériorer avec le temps et ce malgré une prise en charge optimale. Un suivi régulier des **fonctions respiratoires** et des **symptômes** permet de modifier le traitement si nécessaire et d'identifier toute complication ou comorbidité susceptible d'apparaître (83).

Ainsi, après toute initiation de traitement ou modification, les patients doivent être suivis pour vérifier **l'atteinte des objectifs** du traitement et des **ajustements** pourront être apportés. De plus, comme la plupart des traitements utilisés dans la BPCO sont administrés par voie inhalée, il est primordial de s'assurer que la technique d'inhalation correspondant au dispositif prescrit est maîtrisée (Figure 49) (27).

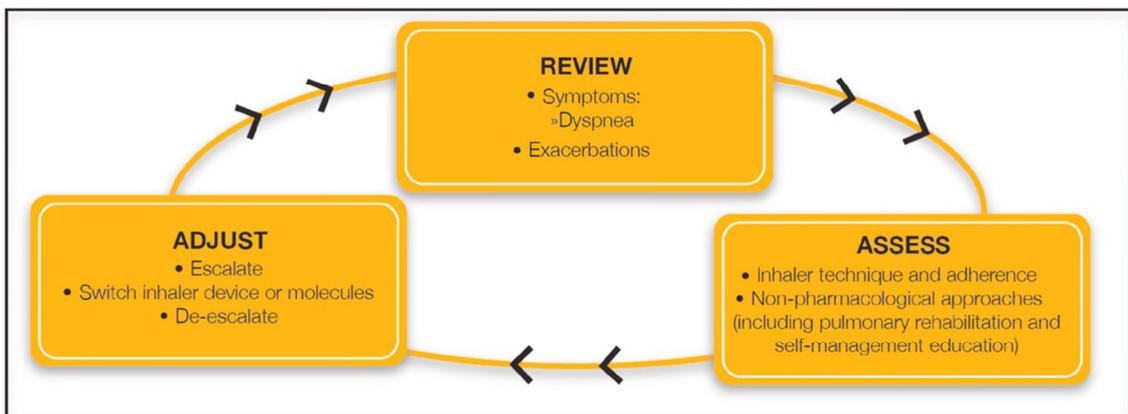


Figure 49 : Le cycle de prise en charge d'un patient atteint de BPCO (27)

Source : GOLD

Légende : Review = Réévaluation, Adjust = Ajustement, Assess = Evaluation

III.2) Autres recommandations, conseils associés et implication du pharmacien

III.2.1) Choix du dispositif

Les traitements administrés par voie inhalée sont essentiels à la prise en charge de l'asthme et de la BPCO. Le bon contrôle de ces maladies dépend de l'observance du patient et de la bonne utilisation de ces traitements. Ainsi, afin d'optimiser l'observance, le **choix du dispositif** adapté au patient est une étape essentielle à la prise en charge des patients.

Le **choix** du dispositif prescrit est **individuel** et dépend de plusieurs critères :

- Les capacités cognitives du patient : elles sont variables selon l'**âge**, mais aussi s'il y a présence de **troubles cognitifs**... Ces patients nécessiteront l'aide d'une tierce personne pour prendre leur traitement.
- Les capacités physiques du patient : cela comprend à la fois la capacité respiratoire des patients mais aussi des problèmes moteurs. Ainsi, selon l'âge (essentiellement les enfants ou les patients âgés), le **débit inspiratoire** (qui peut ne pas être suffisant pour certains types de dispositifs) et la capacité ou non d'assurer une **coordination main/bouche**, certains dispositifs ne pourront pas être utilisés. De plus, la capacité à manipuler l'inhalateur, souvent de petite taille, peut-être rendue difficile si le patient présente de **l'arthrose** ou une **arthrite** dans les mains.
- Les préférences du patient : le patient doit réussir à utiliser le dispositif sans difficulté et sans erreur de manipulation.
- La compréhension du traitement et de la maladie par le patient : l'**acceptation** de la maladie et la compréhension du ou des traitements administrés est essentielle pour **adhérer** à la thérapie et bien utiliser le dispositif prescrit.

La Figure 50 est une proposition d'arbre décisionnel pour le choix du dispositif d'inhalation. Bien que le choix du dispositif d'inhalation incombe au médecin prescripteur, il faut noter que le **pharmacien d'officine** n'est pas exempt de toute responsabilité et doit **s'assurer que le dispositif choisi est adapté** au patient. (27) (65) (67)

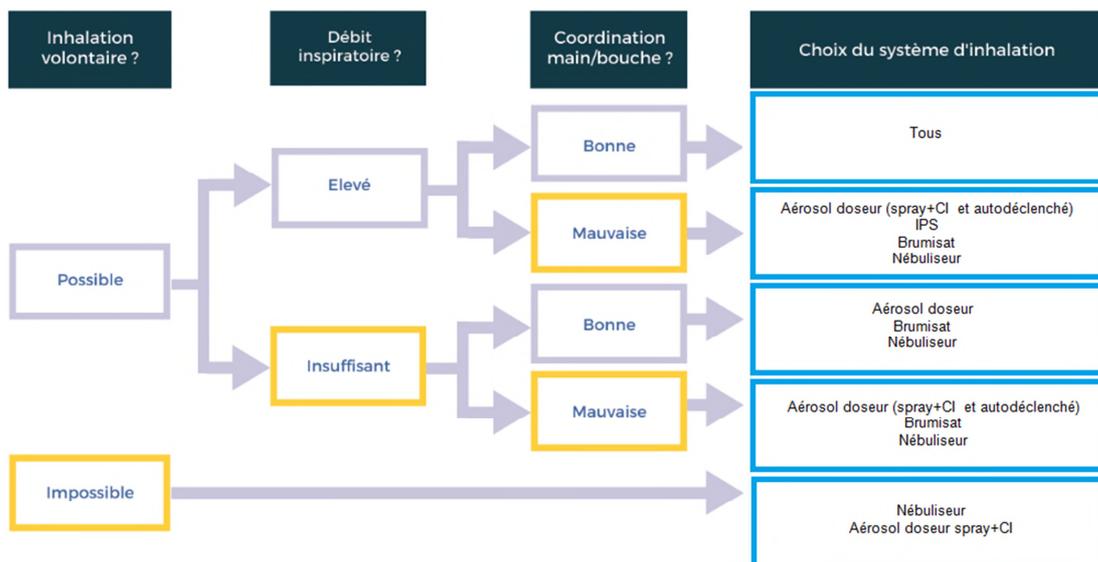


Figure 50 : Proposition d'arbre décisionnel pour le choix du dispositif d'inhalation

Source : REIPO, (56), (65), (67)

Légende : Spray+CI : aérosol doseur pressurisé en spray associé à une chambre d'inhalation
Aérosol doseur : tous les aérosols doseurs : spray, spray associé à une CI et autodéclenchés

Une fois le dispositif choisi par le prescripteur, il est primordial que celui-ci prenne le temps de démontrer au patient la bonne utilisation du dispositif, les différentes étapes, qu'il demande ensuite au patient de répéter ces étapes et prenne le temps de le corriger si besoin.

En cas de co-prescription de plusieurs dispositifs, dans la mesure du possible, le médecin prescrira des dispositifs de même type afin de limiter les confusions et les erreurs d'utilisation et donc d'obtenir une meilleure efficacité des traitements.

III.2.2) L'ordonnance de traitements inhalés

III.2.2.1) Validité de l'ordonnance

En premier lieu, le pharmacien d'officine doit s'assurer, comme pour toute ordonnance, de la validité de l'ordonnance qui lui est présentée.

Celle-ci doit comporter obligatoirement une identification complète du prescripteur (nom, qualification, numéro d'identification), l'identification du patient (nom, prénom, âge...), la date de l'ordonnance, la dénomination commune du principe actif assortie ou non d'une marque, le dosage et la forme pharmaceutique, la posologie, le nombre de renouvellement si besoin et une signature du prescripteur. Le pharmacien s'assure que ces informations sont présentes et que l'ordonnance est encore valide.

III.2.2.2) Règles de prescription et prise en charge des spécialités pour inhalation par nébuliseur

Il convient de noter que certains traitements administrables par voie inhalée par nébulisation présentent une prescription restreinte. C'est le cas de l'Atrovent®, du Bricanyl® et de la Ventoline® ainsi que de leurs génériques disponibles en solution pour nébulisation dont la **prescription est réservée aux spécialistes en pneumologie ou pédiatrie** (Figure 51).

(84)

Ensuite il est à noter que la prise en charge de certains traitements nébulisés est limitée à certaines indications, celles présentes dans le RCP des produits.

On distingue ainsi plusieurs cas :

- La spécialité pharmaceutique n'est pas remboursable ou prescrite hors AMM : ni la spécialité, ni la location de l'appareil permettant la nébulisation, ni le masque ou autres accessoires ne seront facturés à l'Assurance maladie.
- La spécialité est remboursable et prescrite conformément aux indications thérapeutiques : le pharmacien d'officine facture alors à l'Assurance maladie la spécialité remboursable, l'appareil permettant la nébulisation et ses accessoires. (84)

Les modalités de prise en charge sont résumées dans la Figure 51.

Principe actif spécialités unidoses pour nébulisation	Indications RCP	Prise en charge par l'Assurance maladie		Règles de prescription
		Médicaments	LPP	
Ipratropium (ATROVENT® et spécialités génériques) Terbutaline (BRICANYL® et spécialités génériques) Salbutamol (VENTOLINE® et spécialités génériques)	Adulte ♦ Traitement symptomatique des asthmes aigus graves ♦ Traitement des poussées de BPCO	Prise en charge dans les indications AMM et si prescrit par spécialiste autorisé. Pas de prise en charge si prescrit par médecin généraliste ou spécialiste non autorisé	Pas de prise en charge de la prestation d'aérosolthérapie correspondante si pas de prise en charge des spécialités En cas d'association de plusieurs spécialités dont au moins une est prise en charge, la prestation d'aérosolthérapie est prise en charge	Prescription restreinte réservée uniquement aux spécialistes : • en pneumologie • en pédiatrie Lors de la prescription : • initiale • de renouvellement <i>(Administration possible par tout médecin intervenant en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire)</i>
	Enfant (et nourrisson pour salbutamol) ♦ Traitement symptomatique des asthmes aigus graves			
Budésonide (PULMICORT® et spécialités génériques)	Adulte ♦ Traitement continu anti- inflammatoire de l'asthme persistant sévère	Prise en charge * extension AMM JO 03/06/20 et 31/07/20	Prise en charge de la prestation d'aérosolthérapie correspondante	Tout prescripteur en prescription initiale et en renouvellement
	Enfant/adolescent < 18 ans ♦ Traitement continu anti- inflammatoire de l'asthme persistant sévère	Prise en charge	Prise en charge de la prestation d'aérosolthérapie correspondante	
Béclométasone dipropionate (BECLOSPIN® et spécialités génériques)	Adulte/adolescent ≥ 12 ans ♦ Traitement continu de l'asthme	Pas de prise en charge	Pas de prise en charge de la prestation d'aérosolthérapie correspondante	Tout prescripteur en prescription initiale et en renouvellement
	Enfant ≤ 5 ans ♦ Traitement des épisodes récurrents de sibilances			
	Enfant < 12 ans ♦ Traitement continu de l'asthme	Prise en charge	Prise en charge de la prestation d'aérosolthérapie correspondante	

Figure 51 : Règles de prescription et de prise en charge des spécialités pour inhalation par nébuliseur

Source : Assurance Maladie – Dernière Version 2020 (84)

III.2.2.3) Génériques de traitements inhalés

En France, une spécialité princeps peut être substituée à l'initiative du pharmacien, et dans une même indication, par un médicament **générique**. Les génériques ont un coût inférieur aux princeps et sont donc essentiels dans la maîtrise des dépenses de santé en

France. Une spécialité générique doit présenter les mêmes indications thérapeutiques, dosage, forme pharmaceutique ou voie d'administration mais également une bioéquivalence démontrée par des études de biodisponibilité par rapport à la spécialité de référence. Dans ces cas-là, la spécialité sera inscrite au répertoire des médicaments génériques et pourra être substituée lors de la délivrance par le pharmacien d'officine sauf mention contraire du prescripteur. (61)

Dénomination commune : FLUTICASONE (PROPIONATE DE) + SALMETEROL (XINAFOATE DE)

Voie inhalée

Groupe générique : FLUTICASONE (PROPIONATE DE) 125 microgrammes/dose + SALMETEROL (XINAFOATE DE) équivalent à SALMETEROL 25 microgrammes/dose - **SERETIDE** 125 microgrammes/25 microgrammes/dose, **suspension pour inhalation en flacon pressurisé avec valve doseuse**

	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notoire
R	SERETIDE 125 microgrammes/25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé avec valve doseuse, Laboratoire GLAXOSMITHKLINE, LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE - RUEIL MALMAISON (exploitant).	
G	PROPIONATE DE FLUTICASONE/SALMETEROL BGR 125 microgrammes/25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé, BIOGARAN, BIOGARAN - COLOMBES (exploitant).	

Groupe générique : FLUTICASONE (PROPIONATE DE) 250 microgrammes/dose + SALMETEROL (XINAFOATE DE) équivalent à SALMETEROL 25 microgrammes/dose - **SERETIDE** 250 microgrammes/25 microgrammes/dose, **suspension pour inhalation en flacon pressurisé avec valve doseuse**

Figure 52 : Extrait du répertoire des médicaments génériques

Les médicaments appartenant à un même groupe générique présentent parfois des différences minimales dans leur manipulation. Il est primordial pour le **pharmacien** d'en **informer** le **patient** afin d'assurer **l'observance**, d'autant plus si le patient était précédemment habitué au princeps (toujours vérifier les RCP, avant la délivrance).

En dehors d'un groupe générique, même s'ils contiennent le même principe actif, aucune substitution ne peut être effectuée seule par le pharmacien. En effet, les différents types de dispositifs d'inhalation présentent des contraintes techniques et la fraction respirable peut varier selon le type de dispositif utilisé. C'est pourquoi ils ne sont pas aisément interchangeables, et le médecin devra toujours être contacté en cas de rupture de la spécialité prescrite par exemple (67).

III.2.3) Autour des dispositifs d'inhalation

Les preuves cliniques actuelles suggèrent que même si l'inhalation de traitements inhalés adaptés pour l'asthme et la BPCO permet théoriquement de contrôler la maladie, dans la vraie vie ce contrôle n'est pas atteint chez de nombreux patients. Cela s'explique

majoritairement par une **mauvaise technique d'inhalation** du dispositif prescrit. En effet, peu importe la quantité de médicament administrée, il ne peut être efficace s'il n'atteint pas son site d'action (85). Des dispositifs d'inhalation non correctement utilisés diminuent l'efficacité et la déposition du traitement dans les poumons mais entraînent aussi une augmentation des **coûts** de santé et des doses de médicaments administrés (86). C'est pourquoi, afin d'assurer la meilleure prise en charge des patients, des **conseils** doivent être **associés** à la prise des traitements au moment de leur prescription et de leur délivrance. En effet la prise en charge des maladies respiratoires chroniques est parfois décrite comme **10% de médicaments et 90% d'éducation** (63).

III.2.3.1) Erreurs de manipulation et nécessité d'une bonne utilisation

La **voie** d'administration **pulmonaire** est **complexe** et propice aux erreurs. Des **erreurs critiques** dans la manipulation des différents dispositifs d'inhalation peuvent avoir lieu **à n'importe quelle étape** de leur utilisation. Ces erreurs peuvent donc être variables selon le type de dispositif d'inhalation utilisé. Cependant, dans la pratique courante, les erreurs les plus retrouvées ont lieu principalement lors de l'ouverture du dispositif, du positionnement du dispositif pendant l'inhalation, de la préparation et du chargement des doses si nécessaire, de l'expiration en dehors du dispositif avant l'inhalation (étape souvent oubliée) ou encore au moment de retenir la respiration après l'inhalation (85) (86) (87).

Ces erreurs ont trois origines majeures : le dispositif lui-même, le patient et les professionnels de santé.

D'abord le **dispositif** lui-même. En effet, les **instructions** de bonne utilisation d'un dispositif (cf. Annexes 2) sont souvent **complexes** et nécessitent une bonne capacité cognitive afin d'être comprises par le patient. Selon le type de dispositif, les étapes dans la manipulation peuvent demander une dextérité particulière et certaines capacités respiratoires qui peuvent être difficilement obtenues notamment aux âges extrêmes de la vie. Ces aspects doivent être pris en compte lors du choix du dispositif par le prescripteur. Malgré ces considérations, la manipulation peut s'avérer compliquée pour le patient.

Ensuite, les erreurs de manipulation des dispositifs peuvent être liées directement aux **croyances du patient**. En effet, certains patients présentant un asthme ne sont **pas adhérents** aux traitements par voie inhalée, car cette voie ne leur semble pas efficace. Ces patients-là ne feront en général que peu d'effort pour utiliser les dispositifs correctement. Au contraire, les

patients adhérents montrent une meilleure connaissance et un bon usage des dispositifs d'inhalation.

Enfin, les erreurs de manipulation peuvent être liées aux **professionnels de santé**. En effet nombreux ne sont **pas suffisamment formés** et n'ont **pas les connaissances suffisantes** pour transmettre les bonnes recommandations d'utilisation aux patients. En conséquence seulement la moitié des patients ayant appris à utiliser leur traitement correctement maintiennent cette utilisation sur du long terme, par manque de rappels de bonne utilisation par les différents professionnels de santé (86).

III.2.3.2) Solutions à apporter et rôle des professionnels de santé

Les erreurs de technique dans l'utilisation des dispositifs d'inhalation sont encore trop fréquentes, il y a donc une urgence à **éduquer les patients** et les **professionnels de santé** (85). L'évaluation de la **bonne technique d'inhalation** doit être considérée comme une **étape intégrale** de la prise en charge de la maladie (87).

En effet, les types de **dispositifs d'inhalation** sont nombreux et présentent des particularités propres et leur **efficacité** repose sur leur **bonne utilisation** (inspirer lentement, amorçage, nécessité d'une coordination main-bouche ou non, mise en place de la nébulisation, utilisation d'une chambre d'inhalation...) (21). C'est pourquoi, en ce qui concerne les traitements administrés par voie pulmonaire, les patients ou leur entourage doivent avoir été éduqués sur la bonne utilisation du ou des dispositifs d'administration qui leurs sont prescrits. En effet, la mauvaise utilisation d'un inhalateur est associée à une augmentation du nombre de consultations en urgence et à un contrôle médiocre de la maladie avec une symptomatologie aggravée au quotidien (65) (86).

La technique d'utilisation du dispositif d'inhalation doit donc être **initialement** expliquée par le prescripteur, mais les messages doivent être **répétés** régulièrement, idéalement à chaque consultation mais aussi lors du passage à la **pharmacie**, afin de vérifier que la technique ne se détériore pas sur du long terme (63) (83) (86). Cela implique que les professionnels de santé doivent rester formés et se tenir à jour de la bonne utilisation de ces dispositifs (63).

Quel que soit le dispositif prescrit, les professionnels de santé devront rappeler les règles d'utilisation générales aux dispositifs d'inhalation (Tableau 19).

REGLES GENERALES POUR UNE BONNE INHALATION

1. Tenez-vous debout ou assis, le dos droit et la tête droite pour ouvrir les voies respiratoires et respirez calmement
2. Expirez profondément en dehors du dispositif
3. Placez l'embout buccal de l'inhalateur entre les lèvres et inspirez lentement et profondément (longuement)
4. Retirez l'inhalateur de la bouche et retenir la respiration pendant au moins 5 secondes
5. Rincez la bouche
6. Rangez le dispositif d'inhalation.

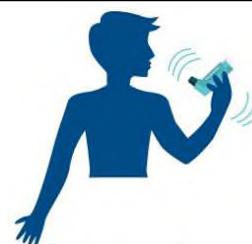


Tableau 19 : Règles générales de bonne utilisation d'un dispositif d'inhalation (88)

Une aide rapide comparative des principaux types de dispositifs d'inhalation a également été réalisée : Tableau 20. Il présente en vis-à-vis les informations essentielles propres à chaque classe de dispositif. Ce tableau se veut être une **aide au comptoir** pour le pharmacien qui voudrait vérifier rapidement la bonne utilisation d'un dispositif. Toutefois ce tableau comporte des simplifications et n'est pas exhaustif.

A l'officine, lors de la dispensation d'un dispositif, le **pharmacien** doit donc expliquer et montrer le mode d'utilisation du dispositif (grâce à des dispositifs placebo de démonstration fournis par les laboratoires) et surtout demander au patient de lui montrer à son tour le processus de bonne utilisation afin de vérifier que le patient a assimilé les informations. En effet, c'est en manipulant lui-même que le patient verra s'il parvient à utiliser l'inhalateur et retiendra ainsi sa bonne utilisation. Les instructions écrites et verbales augmentent l'assimilation d'une bonne technique d'inhalation mais c'est la **démonstration physique** réalisée par le pharmacien qui permet la meilleure assimilation par le patient. Une simple démonstration de **2.5 min** peut être suffisante pour améliorer le contrôle de la maladie (86).

Des **fiches de bonne manipulation** reprenant les directives d'utilisation de chaque type de dispositif sont disponibles en Annexe 2. Elles ont été rédigées à partir des RCP des spécialités et des vidéos du guide Zéphir de la SPLF, et ont pour but de servir de **support au pharmacien** lors de la délivrance du dispositif correspondant.

Ces fiches sont pré-complétées, il conviendra d'ajouter le nom de la spécialité délivrée et de compléter les informations manquantes ou les remarques propres à la spécialité délivrée (nombre de bouffées nécessaires pour l'amorçage par exemple) grâce aux informations présentes dans les tableaux en Annexe 1. Après avoir été **imprimée** et **complétée** la fiche pourra ainsi être **donnée au patient** qui pourra à son tour l'utiliser comme un **support**.

Le pharmacien d'officine peut aussi indiquer au patient la **ressource Guide Zéphir** disponible à l'adresse : <https://splf.fr/videos-zephir/>. Sur cette page web, le patient retrouvera une vidéo explicative, montrant la bonne utilisation de tous les dispositifs disponibles sur le marché en France. Le patient pourra s'il le souhaite visionner la vidéo à son retour chez lui pour affiner son apprentissage.

AEROSOL DOSEUR PRESSURISE SPRAY	AEROSOL DOSEUR AUTODECLENCHÉ	IPS A GELULES	IPS MULTIDOSE	BRUMISAT
<p><i>Exemple : Ventoline®</i></p> 	<p><i>Exemple : QvarAutohaler®</i></p>  <p>Langue pour amorçage</p>	<p>Aerolizer®, Breezhaler®, Handihaler®</p> 	<p>Diskus®, Ellipta®, Easyhaler®, Nexthaler®, Vovolizer®, Spiromax®, Turbuhaler®, Twisthaler®</p> 	<p><i>Exemple : Spiriva Respimat®</i></p> 
<p>Gaz propulseur Coordination main/bouche</p> <p>• <u>Amorçage :</u> Agiter et ouvrir, appuyer sur la cartouche pour libérer une bouffée. Répéter à X reprises.</p> <p>• <u>Réaliser une bouffée :</u> Agiter et ouvrir, expirer profondément et lentement en dehors du dispositif Inspirer lentement et profondément par la bouche en appuyant simultanément sur le fond de la cartouche (dirigée vers le haut). Attendre au moins 5 secondes avant de reprendre une respiration normale. Rincer la bouche.</p> <p>Prise rapide Reproductibilité des doses Dépôt oropharyngé important CI compatible</p>	<p>Gaz propulseur</p> <p>• <u>Amorçage :</u> Agiter et ouvrir, soulever le levier, pousser la languette située à la base pour libérer une bouffée. Répéter 4 fois.</p> <p>• <u>Réaliser une bouffée :</u> Agiter et ouvrir, expirer profondément et lentement en dehors du dispositif. Soulever le levier, inspirer par la bouche profondément et lentement → clic. Attendre au moins 5 secondes avant de reprendre une respiration normale. Rincer la bouche.</p> <p>Prise rapide Reproductibilité des doses</p>	<p>Débit inspiratoire suffisant</p> <p>• <u>Réaliser une bouffée :</u> Ouvrir et placer la gélule dans le logement, refermer, clic. Tenir à la verticale et appuyer sur boutons perforateurs, clic. Expirer profondément en dehors du dispositif puis inspirer par la bouche profondément et lentement. Répéter jusqu'à ce que gélule soit vide. Attendre 5 secondes avant de reprendre une respiration normale. Rincer la bouche.</p> <p>Entretien à sec, ne jamais mouiller Ne pas avaler les gélules</p>	<p>Compteur de dose fréquent Débit inspiratoire suffisant</p> <p>• <u>Amorçage :</u> Seulement pour Novolizer®, Spiromax® et Turbuhaler®</p> <p>• <u>Réaliser une bouffée :</u> Armer le dispositif (pousser le levier, appuyer sur le dispositif ou ouvrir le couvercle...) Expirer profondément en dehors du dispositif puis inspirer par la bouche profondément et lentement Attendre 5 secondes avant de reprendre une respiration normale. Rincer la bouche.</p> <p>Entretien à sec, ne jamais mouiller Grande diversité des systèmes → se référer à la fiche associée</p>	<p>Coordination main/bouche moindre Compteur de dose</p> <p><u>Amorçage :</u> Insérer la cartouche, maintenir fermé et tourner la base dans le sens des flèches noires, ouvrir le capuchon et appuyer pour libérer une bouffée vers le sol. Répéter 6 fois.</p> <p>• <u>Réaliser une bouffée :</u> Maintenir le capuchon fermé et tourner la base dans le sens des flèches noires. Ouvrir, expirer profondément et lentement en dehors du dispositif puis tenir horizontalement et inspirer par la bouche profondément et lentement en appuyant simultanément sur le bouton de libération. Attendre 5 secondes avant de reprendre une respiration normale. Rincer la bouche.</p> <p>Manipulation complexe Reproductibilité des doses</p>

Tableau 20 : Tableau comparatif simplifié des principales classes de dispositifs d'inhalation

III.2.3.3) Eviter les effets indésirables

Ensuite, certains **effets indésirables** liés aux traitements administrés par voie inhalée peuvent être **évités** grâce à de simples conseils préventifs. Ainsi, il conviendra de **rincer la bouche** après administration de traitements corticoïdes par voie pulmonaire afin d'éviter le développement de candidoses. De façon analogue, rincer la bouche permet de limiter les sécheresses éventuelles au niveau de la muqueuse buccale ainsi que la raucité de la voix après administration d'atropiniques. En cas d'administration d'un corticoïde ou d'atropiniques avec un masque facial, le patient devra également se rincer le contour de la bouche et les parties du visage qui ont été en contact avec l'aérosol (Tableau 19).

Le pharmacien informera le patient pour lui indiquer s'il doit se rincer la bouche avec de l'eau après la prise de son traitement en lui expliquant les risques encourus s'il ne le fait pas, car c'est la compréhension du traitement et des conseils qui lui sont associés qui assurent une bonne observance sur du long terme.

III.2.4) Prévention secondaire

III.2.4.1) Eviter les facteurs déclenchants et sevrage tabagique

Les patients asthmatiques peuvent être sujets à des exacerbations, notamment en cas de mauvais contrôle de leur maladie (21) (82) (89). De même, l'identification et la diminution de l'exposition aux facteurs de risque de la BPCO sont des éléments importants dans le traitement et la prévention de la maladie (83). Afin de limiter cela et toute autre aggravation de l'asthme ou de la BPCO, des **mesures préventives** peuvent être mises en place : **éviction des facteurs déclencheurs, sevrage tabagique ou encore vaccination.**

D'abord, éviter les facteurs déclenchants est un élément essentiel dans la prise en charge de ces maladies respiratoires (21) (82) (89).

Dans le cas de l'**asthme**, concernant les allergies saisonnières aux pollens ou la pollution de l'air, il est conseillé aux patients concernés de **rester à l'intérieur** autant que possible, avec les **fenêtres fermées** et de rincer les cheveux, les cils et les sourcils après une promenade en extérieur. En ce qui concerne les allergènes dits intérieurs, l'éviction totale est souvent plus compliquée. Il conviendra **d'aérer les chambres, de balayer et d'aspirer** régulièrement les sols, d'utiliser des **housses protectrices** pour la literie et de **laver régulièrement les draps** pour faire face aux cafards et aux acariens... Concernant les allergies professionnelles,

certaines **professions** pourront être **déconseillées** chez les patients asthmatiques (boulangier, peintre, entreprise de nettoyage industriel...) (82).

Dans le cas de la **BPCO**, la diminution de l'exposition personnelle aux poussières, fumées ou gaz professionnels ainsi qu'aux polluants de l'air extérieurs doit être mise en place (83).

La **fumée de tabac** peut également être un facteur déclenchant mais aussi aggravant de l'asthme (21) (82) et c'est le facteur de risque le plus fréquemment observé dans les cas de BPCO (83). C'est pourquoi il est primordial d'accompagner les patients tabagiques vers un sevrage tabagique avec une interdiction de fumer à l'intérieur du domicile et d'éviter autant que possible les situations de tabagisme passif (21) (82).

Tout patient fumeur doit se voir proposer un arrêt ou des **conseils** dans le but d'arrêter de fumer, et ces conseils doivent être régulièrement renouvelés par les professionnels de santé (43). L'arrêt du tabac passe le plus souvent par une substitution nicotinique et une réduction progressive des doses accompagnée d'un soutien psychologique. Il est important **d'encourager** et de **féliciter** les patients qui sont dans une démarche d'arrêt du tabac (26). Il n'est jamais trop tard pour arrêter de fumer et les conseils délivrés par les différents professionnels de santé augmentent significativement les taux d'arrêt du tabac dans le cadre des stratégies auto-initiées, même de courts conseils améliorent les taux de sevrage du tabac (83). Afin de promouvoir l'arrêt du tabac, depuis janvier 2019, les substituts nicotiques sont remboursés par l'Assurance Maladie et peuvent être prescrits par divers professionnels de santé (médecins, sages-femmes, infirmiers, chirurgiens-dentistes et masseurs-kinésithérapeutes) facilitant ainsi leur accès aux patients (90).

Avant l'arrêt, il est recommandé d'explorer le **degré de dépendance** pharmacologique. Il existe pour cela des tests comme celui de Fagerström. Des **thérapies cognitivo-comportementales** peuvent être proposées afin d'augmenter l'efficacité de la prise en charge, de prévenir les rechutes et de faciliter l'adhésion du patient au projet d'arrêt complet du tabac. Les 3 thérapies médicamenteuses indiquées dans l'arrêt du tabac sont à ce jour : les **substituts nicotiques** en première intention, la **varénicline** en deuxième intention ainsi que le **bupropion** en troisième intention. Ces deux molécules sont réservées aux patients présentant une forte dépendance à la nicotine (cf. Tableau 21) (43).

	Disponibilité	Contre-indications
Substituts nicotiniques : gommes, pastilles sublinguales, comprimés à sucer, inhalateurs ou systèmes transdermiques	Avec ou Sans prescription médicale	
Varénicline (Champix®) (utilisé seul le plus souvent) : <i>agoniste partiel des récepteurs nicotiniques</i>	Sur prescription médicale uniquement	Femmes enceintes ou allaitantes
Bupropion (Zyban®) (utilisé seul ou en association aux substituts nicotiniques) : <i>inhibiteur sélectif de la recapture de la dopamine et de la noradréline →son mécanisme d'action dans l'aide à l'abstinence tabagique n'est pas connu</i>		Patients avec facteurs de de risque de convulsions Femmes enceintes et allaitantes

Tableau 21 : Traitements recommandés dans l'arrêt du tabac et leurs contre-indications (43)

Le pharmacien d'officine joue aussi un rôle pour rappeler aux patients quels sont les facteurs déclencheurs d'une exacerbation, et surtout il peut encourager et accompagner les patients fumeurs vers un sevrage tabagique, que ce soit en délivrant des substituts nicotiniques prescrits ou en initiant une stratégie d'arrêt en conseillant et expliquant le fonctionnement et la bonne utilisation des différents substituts nicotiniques disponibles sur le marché. Le Tableau 22 présente l'essentiel des facteurs déclencheurs d'une exacerbation ou d'une aggravation de la maladie retrouvés dans l'asthme et/ou la BPCO et les mesures préventives qui peuvent leur être associées, notamment lors du conseil par le pharmacien.

CONSEILS POUR LIMITER LES FACTEURS DECLENCHEURS	
<p style="text-align: center;">Fortes odeurs et aérosols :</p> <p>Choisir des produits qui ne sont pas sous forme de spray Privilégier les produits non parfumés</p>	<p style="text-align: center;">Animaux à fourrure :</p> <p>Limitier le contact Demander à une personne de changer leur litière et le linge sur lequel ils dorment Les exclure de la chambre et du lit</p>
<p style="text-align: center;">Pollens :</p> <p>Rester à l'intérieur autant que possible pendant les saisons concernées Rincer les cils, les sourcils après chaque sortie</p>	<p style="text-align: center;">Poussières, acariens et moisissures dans la literie :</p> <p>Retirer les tapis et les moquettes Laver les draps régulièrement et bien les faire sécher Couvrir le matelas, la couette et l'oreiller d'enveloppes anti poussières et anti acariens</p>
<p style="text-align: center;">Poussières, acariens et moisissure dans le domicile :</p> <p>Aérer : ouvrir grand les fenêtres lorsqu'il fait chaud ou qu'il y a de la fumée (due à la cuisson d'aliments par exemple) ou lorsqu'une personne fait le ménage Faire le ménage régulièrement pour ne pas laisser le temps à la poussière de s'accumuler Dans la mesure du possible, planifiez les tâches ménagères (balayage, aspirateur, époussetage, peinture, utilisation de détergents forts) lorsque la personne malade est absente Sinon, effectuer ces tâches ménagères en portant un masque couvrant le nez et la bouche et en ouvrant les fenêtres</p>	<p style="text-align: center;">Pollution de l'air extérieur et pollution professionnelle :</p> <p>Limitier l'exposition Eviter de sortir Fermer les fenêtres lorsque beaucoup de véhicules circulent et à proximité des usines</p>
<p style="text-align: center;">TABAC :</p> <p style="text-align: center;">Limitier les situations de tabagisme passif</p> <p style="text-align: center;">Sevrage tabagique : inciter, encourager et féliciter les patients fumeurs dans cette démarche</p> <p style="text-align: center;">1 cigarette = 1 mg de nicotine</p> <p>Substituts nicotiques disponibles sans ordonnance à la pharmacie : prendre l'équivalent en nicotine de la dose qui était habituellement fumée sans jamais la dépasser et diminuer la dose progressivement</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-start;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> <p style="text-align: center;">Traitement de fond :</p> <p>Dispositifs transdermiques 1/24h : changer tous les matins Appliquer sur peau propre et sèche Changer le site d'application chaque jour (bras, omoplate, cuisse, fesse, hanche)</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> <p style="text-align: center;">Lorsque l'envie de fumer se fait ressentir :</p> <p>Gommes à mâcher et comprimés à sucer et sublinguaux <i>Attention les gommes ne se mâchent pas comme un chewing-gum : mâcher un peu → goût → placer la gomme entre la gencive et la joue → quand le goût diminue → mâcher à nouveau</i> Inhaleur : changer cartouche toutes les 12h Spray buccal</p> </div> </div> <div style="text-align: right; margin-top: 10px;">  </div>	

Tableau 22 : Mesures préventives afin d'éviter les conséquences de l'asthme et/ou de la BPCO et conseils pouvant être abordés à l'officine

Sources : (88) (90)

III.2.4.2) Vaccinations

Dans le cadre de maladies respiratoires chroniques, les patients doivent être à jour des vaccinations obligatoires et doivent effectuer en plus les vaccins contre la **grippe**, la **covid-19** ainsi que le **pneumocoque**. Ces 3 vaccinations ne sont pas obligatoires mais fortement recommandées chez ces patients car les infections dont elles protègent peuvent être des sources de complications respiratoires.

De plus, il est également recommandé à l'entourage des patients d'être vaccinés chaque année contre la grippe pour éviter de transmettre l'infection (28) (91) (92).

En ce qui concerne la BPCO, ces trois vaccinations ont rôle intégral dans la prise en charge afin de limiter les exacerbations (cf. Figure 48). De plus, dans le cadre de l'application du calendrier vaccinal obligatoire, une attention particulière devra être portée à la vaccination contre la **coqueluche** et ses rappels à 25, 45 et 65 ans puis tous les 10 ans, car les patients atteints de BPCO sont plus vulnérables face à cette infection (92). Dans le cadre de la prise en charge de la BPCO de nouveaux vaccins devraient bientôt être ajoutés ceux contre le VRS (Virus Respiratoire Syncytial) et le zona.

A l'officine, le pharmacien peut délivrer tous les vaccins prescrits par un prescripteur habilité, mais il peut lui aussi directement, sous certaines conditions, prescrire et/ou vacciner les patients (Tableau 23).



ASTHME ET BPCO : VACCINATION A L'OFFICINE

A l'officine, les pharmaciens formés peuvent prescrire et/ou vacciner les **personnes âgées de plus de 11 ans**, en respectant le **calendrier vaccinal** (à l'exception des *vaccins vivants atténués* (*en italique ci-dessous*) chez les patients immunodéprimés) pour les vaccins contre : la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, le HPV, le pneumocoque, la grippe saisonnière, les hépatites A et B, les méningocoques A, B, C, Y et W, la rage, l'Haemophilus Influenzae de type b, le ROR, le BCG, la varicelle, le zona et la fièvre jaune.

PNEUMOCOQUE

Recommandé chez les patients atteints d'asthme ou de BPCO

11 ans < ENFANTS < 18 ans	ADULTES
Prevenar13® suivi de Pneumovax® 2 mois après ou Vaxneuvance® suivi de Pneumovax® 2 mois après	Prevenar13® suivi de Pneumovax® 8 semaines après → rappel avec Pneumovax® 5 ans après puis tous les 5 ans ou Dose unique de Prevenar20®

COQUELUCHE

Obligatoire, particulièrement importante chez les patients BPCO

Primo-vaccination obligatoire pendant l'enfance (non réalisée à l'officine, sauf la dernière injection à 11 ans : Repevax® ou BoostrixTetra®)
Puis rappel possible à l'officine à 25, 45, 65, 75, 85, 95 ans... avec le vaccin combiné dtcaPolio : Repevax® ou BoostrixTetra®

Vaccination des femmes enceintes recommandée à chaque grossesse pour protéger les nourrissons qui font des formes graves

Vaccination recommandée chez l'entourage proche en contact avec un nourrisson de moins de 6 mois, si le dernier rappel date de plus de 5 ans

GRIPPE et COVID

Recommandés chez les patients atteints d'asthme ou de BPCO

Campagne vaccinale conjointe saisonnière : du 15 octobre 2024 au 31 janvier 2025

GRIPPE	COVID
2 vaccins disponibles : VaxigripTetra® et FluarixTetra® → 1 injection unique	Vaccin monovalent à ARN messager Comirnaty JN1 de Pfizer/BioNTech pour les patients de plus de 12 ans → 1 injection unique

Tableau 23 : Résumé des vaccinations recommandées et schéma vaccinaux chez les patients atteints d'asthme ou de BPCO, réalisables à l'officine
Source : ameli.fr (93), calendrier vaccinal 2024 (94)

III.2.4.3) Impliquer le patient dans sa prise en charge

Une autre technique permettant l'amélioration de la prise en charge des patients asthmatiques ou atteints de BPCO est d'**investir les patients** dans la prise en charge de leur maladie. Pour cela, il faut éduquer les patients à l'autogestion, ce qui comprend une collaboration entre le patient et les professionnels de santé pour favoriser l'**éducation aux techniques d'inhalation** et à la **compréhension de la maladie** et de ses **symptômes** ainsi que l'éducation à l'**importance de l'observance**. En effet les facteurs contribuant à une mauvaise observance (difficulté à utiliser le dispositif d'inhalation ou mauvaise compréhension, perception que le traitement n'est pas nécessaire, peur des effets indésirables) sont facilement évitables par une compréhension de ces points précédemment cités. Les patients seront aussi éduqués afin de savoir quand avoir **recours à de l'aide** auprès d'un professionnel de santé (21) (27). On pourra noter que les patients atteints de BPCO sont souvent observants mais ne savent pas utiliser correctement les dispositifs d'inhalation alors que c'est l'inverse chez les patients asthmatiques.

Dans le cas de l'asthme, le patient a l'impression de n'être malade que lorsqu'il exacerbe et aura tendance à ne pas prendre son traitement de fond (CSI). Le patient devra donc comprendre l'importance de chacun de ses traitements même si certains n'ont parfois pas d'effet bénéfique ressenti immédiatement comme c'est le cas pour les CSI. Une bonne méthode pour impliquer le patient dans la prise en charge de sa maladie et le responsabiliser est de lui **fournir un débitmètre de pointe** afin qu'il sache mesurer son DEP et de lui **apprendre à connaître les symptômes** correspondant à une aggravation de son asthme. Ensuite, il faudra fournir au patient un **plan d'action écrit** de maîtrise de son **asthme** (PAA) rédigé de façon personnalisée avec le médecin pour détailler la conduite à adopter pour gérer une crise d'asthme ou une aggravation. Dans le PAA le médecin répertorie les symptômes de la crise, les signes de gravité, les valeurs normales du souffle (mesurées par le débitmètre de pointe) nécessitant un traitement de crise. Ainsi le PAA permet une meilleure autogestion des patients qui deviennent capables de modifier leur traitement en fonction des situations et de comprendre dans quel cas il convient d'appeler les urgences. Cette stratégie d'autogestion prévient les exacerbations et diminue le recours aux soins de santé en améliorant la qualité de vie. Toutefois même si certains patients deviennent très compétents dans l'autogestion de leur maladie, des **visites régulières chez le médecin** restent essentielles (21) (77) (82).

Dans la BPCO, comme dans l'asthme, afin d'impliquer le patient dans son traitement un **plan d'action écrit et personnalisé** pourra être rédigé par le médecin. Ce plan d'action ne doit pas remplacer la prise en charge classique du patient mais s'y ajouter ; d'autant plus que dans le cas de la BPCO, les symptômes correspondants aux exacerbations sont variés et il n'existe aucun critère objectif permettant de les mesurer. De plus, on retrouve souvent des comorbidités qui peuvent compliquer l'évaluation des symptômes (27). C'est pourquoi, dans le cas de la BPCO, et en fonction de sa sévérité, bien que des mesures d'auto-prise en charge en lien avec un professionnel améliorent l'état de santé et diminuent les hospitalisations et consultations aux urgences, les patients seront le plus souvent inclus dans des **programmes de soins intégrés** dans lesquels ils seront davantage suivis (83). On peut notamment citer la **réhabilitation pulmonaire** qui consiste en des programmes structurés avec des équipes de santé multidisciplinaires dans le but de fournir un entraînement physique, une éducation thérapeutique, des conseils nutritionnels et une modification globale du mode de vie des patients pour **améliorer les capacités pulmonaires** des patients (dyspnée) et ainsi leur **qualité de vie**. Ces programmes sont indiqués chez les patients atteints de BPCO sévère (stade III et IV du GOLD) et voient leurs effets s'observer au bout d'environ 6 mois de mise en place (26) (83).

III.2.5) Traitement des comorbidités

Dans la prise en charge de l'asthme et de la BPCO, il conviendra également de traiter les comorbidités ainsi que les symptômes associés à ces pathologies en tenant compte des différents traitements déjà mis en place chez les patients. Le pharmacien pourra ainsi être amené à conseiller le patient ou à délivrer des traitements qui ne sont pas en lien direct avec l'asthme ou la BPCO.

Dans le cas de l'asthme, lorsque celui-ci est lié à une composante **allergique**, il faut traiter les symptômes éventuels liés aux pathologies de la triade atopique lorsqu'ils sont présents : **rhinite allergique**, dermatite atopique et asthme. De façon relativement fréquente, la rhinite et la sinusite coexistent avec l'asthme. Leur traitement participe à soulager les symptômes nasaux mais n'améliore pas la maîtrise de l'asthme (77).

Dans le cadre de l'asthme allergique, des prick-tests peuvent être effectués dans le cadre d'un bilan allergologique afin de déterminer quels allergènes sont impliqués dans la maladie. Les allergènes testés peuvent être des pollens d'arbres, graminées, herbacées, acariens

domestiques, phanères d'animaux ou encore les moisissures (44) (95). Une fois l'identification de l'allergène effectuée, il peut être plus facile de parvenir à l'éviter. Dans certains cas, une **désensibilisation** peut même être proposée afin d'habituer progressivement l'organisme à la présence de l'allergène pour qu'il parvienne à le tolérer. Cette tolérance est obtenue après administration de doses progressivement croissantes de l'allergène. Il est à noter que les traitements par anti-histaminiques ne sont conseillés qu'en cas de terrain atopique associant l'asthme avec une rhinite ou une dermatite mais jamais dans les cas d'asthme isolé. (95).

Un **reflux gastro-œsophagien** (RGO) est également parfois observé chez les patients asthmatiques (77). Il devra alors être traité, lorsque celui-ci est symptomatique, en raison des bienfaits du traitement sur la santé bien que le traitement n'ait là encore aucune incidence sur la maîtrise de l'asthme (21) (77) (82).

Chez les patients atteints de BPCO, dans certains cas, les patients peuvent présenter une **toux** fortement **secrétrice**. Dans ce cas-là, des agents mucolytiques peuvent être proposés sur une courte période, après avis médical, pour soulager les symptômes bien que les études sur le sujet soient contradictoires. Cependant le meilleur conseil que le pharmacien pourra apporter pour fluidifier les bronches est de **boire au moins 2 litres d'eau par jour**. (43). En revanche les antitussifs ne disposent d'aucune preuve formelle d'un bénéfice et sont contre indiqués en raison du risque de dépression respiratoire.

La BPCO coexiste souvent avec d'autres maladies susceptibles d'avoir un impact sur l'évolution de la maladie. Ces comorbidités ne modifient, en général, pas le traitement de la BPCO et elles doivent être traitées conformément aux recommandations en vigueur (83).

III.2.6) Règles hygiéno-diététiques : nutrition et activité physique

De bonnes règles hygiéno-diététiques ont un impact sur l'évolution des maladies chroniques respiratoires : on peut citer le **sevrage tabagique** mais aussi le **régime alimentaire** ou encore la pratique d'une **activité physique**.

III.2.6.1) Régime alimentaire

De façon générale, les bienfaits d'une alimentation saine sur la santé sont connus. Une **bonne hydratation** permet de maintenir les poumons hydratés se la favorisant ainsi les échanges gazeux et l'élimination des toxines (96).

Dans le cas de l'asthme, l'alimentation semble jouer un rôle sur le développement mais aussi le contrôle de la maladie. En effet, un **régime alimentaire méditerranéen** favorise un environnement **anti-inflammatoire** en raison de la présence de nombreux acides gras insaturés (monoinsaturés ou polyinsaturés, omega-3) et d'antioxydants. Il semble ainsi que ce régime alimentaire réduise l'inflammation des voies respiratoires. Ce régime consiste en une consommation élevée de **légumes** verts, à feuilles, de **fruits**, **céréales**, **noix**, **légumineuses** et huile d'olive extra-vierge ; une consommation modérée en **poissons**, **viandes blanches** et **produits laitiers** ; et une faible consommation en œufs, viandes rouges, charcuterie, sucre et pommes de terre. Ce régime alimentaire permettrait également un meilleur contrôle de l'asthme sur du long terme. Ainsi il convient de privilégier une alimentation de type méditerranéenne pour les patients asthmatiques (en opposition au régime occidental davantage basé sur une consommation en acides gras saturés, viande rouge, charcuterie, produits transformés, sucreries...) pour son effet protecteur, bien que faible, vis-à-vis de l'inflammation (97).

La BPCO est elle aussi une pathologie inflammatoire chronique des voies respiratoires. Ainsi un régime alimentaire méditerranéen sera également bénéfique en augmentant les apports en fibres et en diminuant la consommation de graisses saturées permettant de limiter l'inflammation des voies respiratoires. Cependant, dans la BPCO les troubles de la nutrition sont fréquents et notamment les cas de **dénutrition** (près de 20% des patients). Il n'existe pas de traitement efficace sur la dénutrition mais une **augmentation des apports nutritionnels** peut être effectuée notamment en enrichissant l'alimentation ou en ajoutant des **compléments nutritionnels oraux** (96).

III.2.6.2) Activité physique

La pratique d'une activité physique est souvent limitée chez les patients atteints de maladies respiratoires chroniques. En effet, la pratique d'un exercice trop intense peut favoriser l'apparition d'une crise d'asthme ou d'un essoufflement dans le cas de la BPCO. Les patients entrent alors souvent dans une **spirale négative** où ils ne pratiquent plus d'exercice physique. En effet dans la BPCO, l'essoufflement limite les capacités physiques des patients qui ne font alors plus d'exercice. En conséquence il y a une perte de masse musculaire notamment au niveau des muscles respiratoires, responsable d'une augmentation de la demande ventilatoire et d'une aggravation de la dyspnée pour un même effort. De plus la diminution des activités physiques spontanées est souvent responsable d'un repli social

impactant la qualité de vie des patients (98). Chez les patients asthmatiques, le niveau d'activité physique est diminué par rapport à la population générale (99).

Pourtant, les **bienfaits de l'activité physique** et de la **réduction de la sédentarité** ont bien été démontrés dans les pathologies respiratoires chroniques, en prévention primaire, secondaire, tertiaire et sur la morbidité cardiorespiratoire et la mortalité. C'est pourquoi le maintien d'une **activité physique adaptée** (APA), aux besoins de chaque patient, est primordial. L'AP **améliore la dyspnée**, la tolérance à l'effort, le **contrôle de la maladie**, la **qualité de vie** et diminue le nombre d'hospitalisations après une exacerbation chez les patients atteints de BPCO (98). De façon analogue, chez les patients asthmatiques, la pratique d'une AP permet d'améliorer la tolérance à l'effort, la **qualité de vie**, l'anxiété, d'obtenir un meilleur **contrôle de l'asthme** et de limiter l'apparition de l'asthme d'effort (99).

L'AP doit être **adaptée aux capacités du patient** et peut concerner des **activités de la vie de tous les jours** : monter les escaliers, effectuer ses déplacements quotidiens à pieds, jardiner, promener son chien, faire le ménage ; ou différents **sports** : marche, course à pied, vélo, natation, volley... La pratique d'une APA peut être encadrée par différents professionnels de santé et notamment par un **kinésithérapeute** ou des **professionnels en APA**. Il est bien de maintenir des séances quotidiennes alliant des exercices de 30 min cinq fois par semaine ainsi que des exercices de renforcement musculaire et d'assouplissement deux fois par semaine. Comme son nom l'indique, dans l'APA, les activités doivent être adaptées en fonction des capacités des patients. C'est pourquoi pour les **patients les plus sévères** (GOLD III et IV dans la BPCO et GINA de pallier 3 et 4 dans l'asthme), une **réhabilitation respiratoire** devra être envisagée. Il s'agit d'une intervention globale et individualisée éduquant le patient à son réentraînement à l'effort, mais aussi son éducation vis-à-vis de la maladie, de sa santé globale, afin de promouvoir des comportements adaptés à son état de santé. Elle est le plus souvent indiquée chez les patients atteints de BPCO (98,99).

III.2.7) Quelques contre-indications

Certains médicaments sont contre-indiqués chez les patients atteints d'asthme ou de BPCO sévère présentant une **insuffisance respiratoire sévère**. C'est le cas de l'ensemble des **opiacés** (analgésiques opioïdes, morphine, buprénorphine, méthadone), mais aussi des **benzodiazépines** et de leurs dérivés qui peuvent conduire à une **dépression respiratoire** en cas d'insuffisance respiratoire sévère, d'interaction ou de surdosage.

Dans un même registre, les traitements **antitussifs avec des dérivés codéinés** (dextrométorphane, pholcodine...) sont contre indiqués dans les toux asthmatiformes ainsi qu'à tous les stades d'insuffisance respiratoire.

Ensuite, d'autres traitements peuvent être contre-indiqués chez certains patients asthmatiques et atteints de BPCO en raison de leur mécanisme d'action pouvant favoriser la maladie. C'est le cas des **bêta-bloquants** : ils ne sont pas recommandés dans les cas d'asthme et de BPCO sévères (même par voie oculaire) et les bêta-bloquants non cardio-sélectifs sont contre indiqués à tous les stades de l'asthme ou de la BPCO.

Enfin, certains traitements ne sont pas recommandés dans l'asthme car ils peuvent être déclencheurs de crise d'asthme chez certains patients. C'est le cas des **bêta-bloquants**, de l'**aspirine** (ou acide acétylsalicylique) ainsi que des **AINS** (13). Pour les patients ayant eu un asthme déclenché par ces médicaments, leur utilisation sera contre-indiquée ; et de façon générale, à manier avec précaution, chez les sujets asthmatiques.

En raison de la fragilité des bronches et de leur réactivité face à de nombreux composés volatils, les **huiles essentielles** ne sont pas recommandées chez les sujets asthmatiques. Ainsi, bien que l'aromathérapie soit une discipline de plus en plus utilisée notamment dans le traitement de pathologies de la sphère ORL, elle n'est pas recommandée, d'autant plus par voie inhalée chez les patients asthmatiques mais aussi de façon plus générale chez **l'enfant**, la **femme enceinte et allaitante** et les patients souffrant de **pathologies chroniques** (100).

III.2.8) Autres solutions pour une meilleure observance : entretiens pharmaceutiques

L'entretien pharmaceutique est un **échange entre un pharmacien et un patient** (et/ou son entourage) qui permet de recueillir des informations et de renforcer les messages de **conseil, de prévention et d'éducation** afin d'assurer une **prise en charge personnalisée et optimale** dans le but d'améliorer l'observance et le contrôle de la maladie.

L'entretien peut être mis en œuvre aussi bien en **ville** (bilans de médication, entretien d'accompagnement asthme ...) qu'à l'**hôpital** (conciliation, éducation thérapeutique ...) (101).

III.2.8.1) A l'officine : entretiens pharmaceutiques asthme

L'accompagnement pharmaceutique est un dispositif d'accompagnement libre, personnalisé, confidentiel et remboursé. Il consiste en plusieurs entretiens qui visent à accompagner le patient dans la gestion de sa maladie afin d'améliorer son adhésion et

l'observance de son traitement médicamenteux et non médicamenteux. Les pharmaciens d'officine peuvent proposer un accompagnement pharmaceutique à leurs **patients asthmatiques adultes** à la seule condition qu'ils présentent une ordonnance avec des **corticostéroïdes inhalés depuis au moins 6 mois**.

Une fois qu'un patient éligible a été repéré et recruté pour participer à un entretien asthme, le pharmacien devra recueillir les informations propres au patient (ordonnances, médicaments, piluliers, historique de dispensation) et les valider auprès du médecin traitant du patient, qui pourra lui fournir d'autres comorbidités utiles à la prise en charge. Après ce premier entretien, le pharmacien procédera à une analyse pharmaceutique accompagnée d'éventuelles interventions pharmaceutiques.

Ensuite le pharmacien programmera un entretien d'évaluation avec le patient au cours duquel le **recueil d'information** se poursuivra dans le but de préciser les habitudes de vie et de traitement du patient et ses connaissances sur sa maladie et son traitement : observance, perception des traitements, modalités de prise, effets indésirables. Pendant cette étape le pharmacien décidera quels entretiens thématiques seront utiles au patient et en programmera la date.

Ensuite, 5 entretiens thématiques peuvent être proposés au patient en fonction de ses connaissances ou de ses lacunes afin de l'éduquer sur 5 thématiques : **principe du traitement, technique d'inhalation, effets du traitement, observance médicamenteuse et facteurs déclenchants**. Pendant ces entretiens il est important que le patient s'investisse, c'est un entretien individuel et personnalisé qui lui est consacré afin de favoriser l'**échange** avec le pharmacien (Tableau 24).

Enfin, un bilan sera effectué par le pharmacien pour offrir une **vision d'ensemble** de la situation du patient suite à la réalisation de ces entretiens. Cette vision d'ensemble doit être mise à jour au fur et à mesure selon le niveau d'acquisition du patient sur chaque thématique mais aussi en cas de modification de son traitement ou d'évolution de la maladie. C'est pourquoi des **entretiens de suivi** peuvent être ensuite effectués tous les ans afin d'accompagner les patients sur du long terme (Tableau 24) (101) (102).

Des formulaires pré-remplis aidant au déroulé de ces entretiens pharmaceutiques sont disponibles sur le site amelipro.fr et des documents pouvant aider à leur réalisation sont disponibles sur le site du REIPO.

ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES DES PATIENTS ASTHMATIQUES
<p>Qui : Par le pharmacien d'officine chez tout patient adulte volontaire présentant un traitement par CSI depuis plus de 6 mois</p>
<p>Etape 1 : Recrutement des patients et recueil des informations afin d'avoir des informations avant le premier entretien : ordonnances, dispositifs utilisés, piluliers, historique de dispensation Validation de ces informations et complément en contactant le médecin traitant du patient : comorbidités, éventuellement, compte-rendus de consultations</p>
<p>Etape 2 : Entretien d'évaluation (avec le patient) Poursuite du recueil des informations générales du patient Evaluer les habitudes de vie et de traitement du patient, évaluer sa compréhension Définir le programme d'entretiens thématiques (5 au choix) nécessaires au patient, programmer les dates et en informer le médecin Créer le dossier pharmaceutique</p>
<p>Etape 3 : Entretiens thématiques (avec le patient)</p> <p>1. Principe du traitement : Faire comprendre au patient les mécanismes de l'asthme, explication de la maladie Expliquer les principes du traitement de fond et du traitement de crise et l'importance de chacun Nom du médicament, délai d'action, posologie Valider la compréhension du patient en lui demandant de reformuler à sa manière</p> <p>2. Technique d'inhalation : Apprendre au patient à utiliser correctement son inhalateur et lui expliquer l'importance de sa bonne utilisation pour avoir un bon contrôle de la maladie</p> <p>3. Effets du traitement : Recueillir les éventuels effets indésirables ressentis et conseiller le patient sur les moyens de les éviter Repérer les interactions avec les médicaments pris en automédication ou prescrits Informers les patients des risques</p> <p>4. Observance médicamenteuse : Evaluer l'adhésion et l'observance du traitement et sensibiliser le patient à l'importance de cette observance notamment dans le traitement de fond</p> <p>5. Facteurs déclenchants : Identifier avec le patient les facteurs déclenchants de son asthme, l'informer sur les mesures d'éviction, prévenir son médecin d'éventuels facteurs nouvellement identifiés</p>
<p>Etape 4 : Bilan et suivi (avec le patient) Offrir une vision d'ensemble de la situation du patient suite à la réalisation de ces entretiens A mettre à jour au fur à mesure selon le niveau d'acquisition du patient sur chaque thématique mais aussi en cas de modification de son traitement ou d'évolution de la maladie Des entretiens de suivi annuels peuvent ensuite être proposés</p>

Tableau 24 : Résumé des étapes d'un entretien d'accompagnement pharmaceutique d'un patient asthmatique à l'officine

Il n'existe pas d'entretien pharmaceutique réalisé à l'officine remboursés par l'Assurance Maladie dans le cadre de la BPCO.

III.2.8.2) A l'hôpital : éducation thérapeutique

Selon l'OMS, l'**éducation thérapeutique du patient** (ETP) vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait **partie intégrante** et de façon permanente de la **prise en charge** du patient et comprend des activités organisées pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins de l'organisation et des procédures hospitalières et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ainsi, l'ETP est une démarche globale et **multidisciplinaire** à laquelle peuvent participer les pharmaciens d'officine et visant à aider les **patients** mais aussi leur **entourage** à comprendre leur maladie et leur traitement sur du long terme en collaborant avec différents professionnels de santé dans le but de maintenir et d'améliorer leur qualité de vie. L'ETP est centrée sur un patient et intègre son projet de vie ainsi que les exigences de son traitement.

Un ETP se déroule en 4 étapes essentielles réalisées par un professionnel de santé formé et dans le cadre d'un programme d'ETP :

1. Elaborer un diagnostic éducatif : le but est de connaître le patient afin de voir où il en est dans la connaissance de sa pathologie, identifier ses attentes et ses priorités ;
2. Définir un programme d'ETP avec des priorités : formuler avec le patient les compétences à acquérir au regard de son projet et de la stratégie thérapeutique établie par le médecin et planifier un programme individuel ;
3. Mettre en œuvre des séances d'ETP collectives (en petits groupes) ou individuelles : sélectionner les contenus à proposer lors des séances, les techniques d'apprentissage à revoir ;
4. Evaluation individuelle de l'ETP : évaluer les transformations intervenues chez le patient, acquisition de compétences et si nécessaire actualiser le diagnostic éducatif (103).

III.2.8.2.1) Programme PETALE « Comprendre et Gérer son Asthme »

Il existe divers programmes d'ETP pour l'asthme. On peut citer le programme « PETALE : Comprendre et gérer son asthme » mené par le Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Toulouse, au niveau du service de pneumologie de l'Hôpital Larrey. Il est destiné à tous les patients porteurs d'asthme allergique ou non allergique âgés de 18 ans et plus et se déroule en ambulatoire. Il se compose de 4 ateliers en séances collectives obligatoires et 3 ateliers optionnels selon les besoins du patient.

III.2.8.2.2) BPCO : Education thérapeutique et lien hôpital-ville, le dispositif Prado

De façon analogue, dans le cadre de la prise en charge de la BPCO, il existe plusieurs programmes d'éducation thérapeutique. Au niveau du CHU de Toulouse, dans le service de pneumologie de l'Hôpital Larrey, on retrouve par exemple le programme « Insuffisance Respiratoire : mieux vivre avec la BPCO – RESPIRE ». Il est destiné à tous les patients et l'entourage de patients porteurs de BPCO de plus de 18 ans (104).

Le **dispositif Prado**, mis en place en 2015 par l'Assurance Maladie a pour but d'anticiper les besoins liés au retour à domicile d'un patient atteint de BPCO ayant été hospitalisé, de renforcer la qualité de prise en charge en ville et de **fluidifier le parcours hôpital-ville**. Bien qu'il ne s'agisse pas d'entretiens d'éducation thérapeutique du patient à proprement parler, ce dispositif s'inscrit lui aussi dans une démarche de préservation voire d'amélioration de la qualité de vie et de l'autonomie des patients.

Le patient bénéficiant du service Prado bénéficie de services multidisciplinaires : au minimum 2 consultations avec son médecin généraliste traitant (1 semaine après la sortie et 2 mois après), une consultation avec un pneumologue, de séances de surveillance et d'éducation par des infirmiers et de séances de rééducation respiratoire par un masseur-kinésithérapeute. Le **pharmacien d'officine** où le patient se sert doit obligatoirement être informé de la sortie du patient et de son entrée dans le programme Prado. Le pharmacien sera ainsi amené à être encore plus vigilant que d'ordinaire quant au risque de survenue d'évènements indésirables médicamenteux afin d'alerter le médecin au plus vite en cas de besoin. Si besoin, et sous préconisation de l'équipe médicale hospitalière, le pharmacien pourra être amené à dispenser les médicaments directement au domicile du patient (105).

III.2.9) Le rôle du pharmacien en résumé

Comme vu précédemment, le pharmacien d'officine intervient à plusieurs niveaux afin de permettre la meilleure prise en charge possible des patients asthmatiques ou atteints de BPCO.

D'abord, le rôle essentiel du pharmacien est la dispensation et la délivrance des médicaments. La dispensation consiste en la **recevabilité de l'ordonnance** d'un point de vue législatif mais aussi du point de vue de l'**analyse pharmaceutique** (posologie, interactions médicamenteuses, âge, comorbidités..) et se doit de contacter le prescripteur en cas de besoin. Associé à cela, le pharmacien est tenu d'**expliquer** au patient son traitement et le mode

d'emploi des éventuels dispositifs d'administration ou dispositifs médicaux. Enfin, le pharmacien dispense des **conseils** nécessaires au bon usage du traitement mais aussi au bon contrôle de la maladie (heure de prise, conseils associés, précautions d'emploi...). Après quoi, le pharmacien pourra assurer la délivrance des traitements au patient.

La voie inhalée étant la voie privilégiée dans le traitement de l'asthme et de la BPCO, la **connaissance de tous les dispositifs** permettant l'administration des traitements par cette voie est primordiale par le pharmacien. Ainsi les pharmaciens d'officine doivent être formés sur le bon usage de ces dispositifs afin de prodiguer les meilleurs conseils possibles au patient. En effet avant toute délivrance, les pharmaciens doivent **démontrer au patient** comment bien utiliser les dispositifs prescrits avec des explications claires et précises puis **demander aussi au patient de réexpliquer ou de montrer** ce qui vient de leur être expliqué afin de vérifier que cela a été compris et assimilé. Le pharmacien doit également **s'assurer que le choix du dispositif prescrit est adapté** au patient en fonction de son âge, de ses capacités cognitives et motrices.

On distingue plusieurs situations à l'officine :

- La primo-dispensation d'un dispositif d'inhalation : dans ce cas-là, le pharmacien doit renforcer l'information fournie, au moment de la prescription par le médecin, concernant la bonne utilisation du ou des dispositifs. Il peut éventuellement proposer au patient de prendre une dose devant lui. Il conviendra de passer un peu plus de temps avec le patient qui ne semble pas maîtriser la bonne utilisation des dispositifs,
- Renouvellement d'un dispositif : les explications devront être répétées, plus rapidement si le patient maîtrise son dispositif, afin d'assurer une bonne utilisation sur du long terme et la non installation d'erreurs et mauvaises habitudes. Le pharmacien pourra demander au patient comment il se sent depuis la prise de son traitement, s'il a des effets secondaires...
- Changement de dispositif : un switch de traitement par le médecin vers un autre type de dispositif peut être une source d'erreur pour le patient. Etant donné que les exigences de manipulation et la manœuvre d'inhalation peuvent changer lorsqu'un nouvel dispositif est prescrit, il est essentiel que des instructions adéquates sur l'utilisation du nouveau dispositif prescrit soient données. De façon analogue, si un patient a une prescription avec différents types de dispositifs, il faudra veiller à différencier l'utilisation et le rôle de chaque traitement.

De façon plus générale, les pharmaciens dispensent des **conseils associés** à la délivrance pour assurer une prise en charge globale des patients. Le pharmacien doit maintenir un environnement propice au dialogue et poser des questions ouvertes. De plus, des patients qui se sentent écoutés et entourés par leur pharmacien sont des patients qui seront fidélisés.

Le pharmacien peut ainsi rappeler les mesures à prendre pour éviter les facteurs déclenchants, délivrer des conseils concernant l'alimentation ou l'activité physique, les contre-indications, et surtout prescrire et réaliser les vaccinations recommandées. Les **campagnes vaccinales** saisonnières (grippe et covid) sont désormais ancrées dans la vie des officines. Les pharmaciens d'officine pourront à cette occasion proposer ou regarder si les patients sont à jour de leurs vaccinations (pneumocoque) et éventuellement prescrire et vacciner les patients concernés.

Enfin, de par leur contact proche avec le patient, les pharmaciens sont des professionnels de santé de premier recours dans l'**éducation thérapeutique** des patients, afin que le patient comprenne sa pathologie et sa prise en charge. Le pharmacien peut éduquer les patients lors de ses conseils au comptoir ou proposer des **entretiens pharmaceutiques spécifiques dans le cas de l'asthme** et éventuellement participer à des programmes d'éducation thérapeutique.

CONCLUSION

L'asthme et la BPCO sont deux pathologies respiratoires chroniques qui voient leur prévalence augmenter en France et dans le monde. Elles impactent la qualité de vie des patients de par leur symptomatologie : dans l'asthme sont retrouvées des crises stéréotypées avec une toux sèche, une respiration sifflante ou encore un essoufflement ; et dans la BPCO, une dyspnée d'apparition progressive, une asthénie, une toux matinale et des expectorations muqueuses. Les traitements permettant de traiter ces pathologies sont nombreux mais essentiellement regroupés en deux grandes familles : les bronchodilatateurs et les anti-inflammatoires. Parmi eux, le médecin prescrit les traitements selon les recommandations officielles en vigueur dans le but de maîtriser les symptômes de la maladie, de réduire la fréquence et le risque d'exacerbations et ainsi d'améliorer la qualité de vie des patients.

Ces traitements sont quasi-exclusivement administrés par voie pulmonaire. Cette voie d'administration permet aux actifs administrés d'agir directement sur leur site d'action. Toutefois, c'est une voie complexe qui a nécessité le développement de dispositifs permettant l'administration de traitements au niveau pulmonaire. Ces dispositifs d'inhalation sont nombreux : aérosols doseurs, inhalateurs de poudre sèche, brumisats et nébuliseurs. Bien que présentant des similarités, ils ont aussi des exigences de manipulation et de manœuvre d'inhalation qui leur sont propres, parfois complexes et qui peuvent varier et limiter leur utilisation chez certains patients. L'efficacité des traitements administrés par voie inhalée dépend en grande partie de la bonne utilisation de ces dispositifs, or, l'essentiel des patients présente un réel défaut de connaissance à ce sujet.

Le pharmacien d'officine joue un rôle primordial dans la prise en charge des patients atteints d'asthme ou de BPCO. En effet, il les accompagne, les éduque sur la bonne utilisation des dispositifs d'inhalation afin de relayer et de renforcer l'information transmise par les prescripteurs. De par sa proximité et son accessibilité, il peut détecter des défauts de manipulation des dispositifs, des dispositifs non adaptés au patient ou encore des cas de non compréhension de la pathologie donnant lieu à une inobservance du traitement. La prise en charge de l'asthme et de la BPCO doit être globale, le patient doit être investi et comprendre sa pathologie, son traitement et le bon usage du dispositif d'inhalation afin d'adhérer au traitement qui lui est prescrit. De façon plus large, le pharmacien doit promouvoir les conseils de bonne utilisation, les mesures hygiéno-diététiques ou encore les recommandations

vaccinales ainsi qu'insister sur l'importance de l'observance dans la prise en charge de l'asthme et de la BPCO.

Afin d'améliorer la prise en charge des patients atteints d'asthme ou de BPCO, les conseils de bon usage associés aux dispositifs d'inhalation doivent être renforcés. De plus, de nouveaux dispositifs à l'usage simplifié pourraient voir le jour, tout comme le développement de dispositifs connectés permettant au patient de suivre ses prises et ainsi d'améliorer l'observance. Enfin, comme pour l'asthme, des entretiens pharmaceutiques centrés sur la BPCO pourraient être mis en place à l'officine.

REFERENCES

1. Patwa A, Shah A. Anatomy and physiology of respiratory system relevant to anaesthesia. *Indian J Anaesth.* sept 2015;59(9):533-41.
2. Institut National du Cancer. Définition plèvre [Internet]. [cité 5 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/P/plevre>
3. Fahy JV, Dickey BF. Airway Mucus Function and Dysfunction. *N Engl J Med.* 2 déc 2010;363(23):2233-47.
4. Weibel ER. Lung morphometry: the link between structure and function. *Cell Tissue Res.* mars 2017;367(3):413-26.
5. Hsia CCW, Hyde DM, Weibel ER. Lung Structure and the Intrinsic Challenges of Gas Exchange. *Compr Physiol.* 15 mars 2016;6(2):827-95.
6. Krohn F, Novello M, van der Giessen RS, De Zeeuw CI, Pel JJ, Bosman LW. The integrated brain network that controls respiration. *eLife.* 12:e83654.
7. Kaminsky DA, Cockcroft DW, Davis BE. Respiratory System Dynamics. *Semin Respir Crit Care Med.* oct 2023;44(5):526-37.
8. McCorry LK. Physiology of the Autonomic Nervous System. *Am J Pharm Educ.* 15 août 2007;71(4):78.
9. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. Définition volume courant [Internet]. [cité 3 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=volume%20courant>
10. Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité des Dispositifs Médicaux. Débitmètre de pointe [Internet]. [cité 15 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/pp020235.pdf>
11. Assurance Maladie. Comprendre l'asthme [Internet]. [cité 1 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/aveyron/assure/sante/themes/asthme/asthme-comprendre>
12. Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. *Cell.* 18 mars 2021;184(6):1469-85.
13. Patel SJ, Teach SJ. Asthma. *Pediatr Rev.* nov 2019;40(11):549-67.
14. VIDAL. Les manifestations de l'asthme [Internet]. [cité 15 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/asthme/symptomes.html>
15. Inserm. Asthme : Inserm, La science pour la santé [Internet]. [cité 2 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/asthme/>
16. Assurance Maladie - Crise d'asthme, exacerbation, asthme aigu grave [Internet]. [cité 16 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/aveyron/assure/sante/themes/asthme/asthme-symptomes-diagnostic/crises-asthme-exacerbation-asthme-aigu-grave>
17. Barnes PJ. Pathophysiology of asthma. *Br J Clin Pharmacol.* juill 1996;42(1):3-10.

18. Kuruvilla ME, Vanijcharoenkarn K, Shih JA, Lee FEH. Epidemiology and risk factors for asthma. *Respir Med.* 1 mars 2019;149:16-22.
19. Santé Publique France : Asthme [Internet]. [cité 2 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/asthme>
20. Fondation pour la Recherche Médicale : Tout savoir sur l'asthme [Internet]. [cité 15 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.frm.org/fr/maladies/recherches-autres-maladies/asthme/focus-asthme>
21. Rothe T, Spagnolo P, Bridevaux PO, Clarenbach C, Eich-Wanger C, Meyer F, et al. Diagnosis and Management of Asthma – The Swiss Guidelines. *Respiration.* 3 avr 2018;95(5):364-80.
22. VIDAL : Le diagnostic et le suivi de l'asthme [Internet]. [cité 15 mars 2024]. Le diagnostic et le suivi de l'asthme. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/asthme/diagnostic.html>
23. Assurance Maladie : Asthme chronique [Internet]. [cité 16 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/aveyron/assure/sante/themes/asthme-adulte/asthme-symptomes-diagnostic/asthme-chronique>
24. Castillo JR, Peters SP, Busse WW. Asthma Exacerbations: Pathogenesis, Prevention, and Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(4):918-27.
25. Caramori G, Casolari P, Barczyk A, Durham AL, Di Stefano A, Adcock I. COPD immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2016;38(4):497-515.
26. Gentry S, Gentry B. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 1 avr 2017;95(7):433-41.
27. Vogelmeier CF, Román-Rodríguez M, Singh D, Han MK, Rodríguez-Roisin R, Ferguson GT. Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations. *Respir Med.* mai 2020;166:105938.
28. Fazleen A, Wilkinson T. Early COPD: current evidence for diagnosis and management. *Ther Adv Respir Dis.* 14 juill 2020;14:1753466620942128.
29. Guo P, Li R, Piao TH, Wang CL, Wu XL, Cai HY. Pathological Mechanism and Targeted Drugs of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 12 juill 2022;17:1565-75.
30. Assurance Maladie : Comprendre la BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive) [Internet]. [cité 16 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/aveyron/assure/sante/themes/bpco-bronchite-chronique/comprendre-bpco>
31. Maldonado-Franco A, Giraldo-Cadavid LF, Tuta-Quintero E, Bastidas Goyes AR, Botero-Rosas DA. The Challenges of Spirometric Diagnosis of COPD. *Can Respir J.* 29 sept 2023;2023:6991493.
32. Inserm : BPCO, la science pour la santé [Internet]. [cité 16 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/bronchopneumopathie-chronique-obstructive-bpco/>
33. Decramer M, Janssens W, Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Lond Engl.* 2012;379(9823):1341-51.
34. VIDAL : Diagnostic et prise en charge de la BPCO [Internet]. [cité 19 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/bpco/prevention.html>

35. Haute Autorité de Santé : Détecter et diagnostiquer la BPCO même sans symptôme apparent [Internet]. [cité 19 mars 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3118475/fr/detecter-et-diagnostiquer-la-bpco-meme-sans-symptome-apparent
36. Assurance Maladie : Symptômes et bilan d'une BPCO [Internet]. [cité 20 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/aveyron/assure/sante/themes/bpco-bronchite-chronique/symptomes-diagnostic-complications>
37. Cavallès A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S, et al. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev.* déc 2013;22(130):454-75.
38. Ritchie AI, Wedzicha JA. Definition, Causes, Pathogenesis, and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Clin Chest Med.* sept 2020;41(3):421-38.
39. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 2 avr 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
40. Matera MG, Page CP, Calzetta L, Rogliani P, Cazzola M. Pharmacology and Therapeutics of Bronchodilators Revisited. Barker EL, éditeur. *Pharmacol Rev.* 1 janv 2020;72(1):218-52.
41. Almadhoun K, Sharma S. Bronchodilators. In: StatPearls. 2024 [Internet]. [cité 1 avr 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519028/>
42. VIDAL : Les médicaments de la BPCO [Internet]. [cité 2 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/bpco/traitements.html>
43. SPLF, Elsevier Masson. Traitement pharmacologique de la BPCO. *Revue des maladies respiratoire.* 2010. 27, S19-S35.
44. Raheison-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 longue. *Rev Mal Respir.* déc 2021;38(10):1048-83.
45. Base de données publique des médicaments : Résumé des caractéristiques du produit - ATROVENT NASAL 0,03 POUR CENT, solution nasale [Internet]. [cité 3 avr 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65756091&typedoc=R>
46. Base de données publique des médicaments : SIALANAR 320 microgrammes/ml, solution buvable [Internet]. [cité 3 avr 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62719472#>
47. Base de données publique des médicaments : Résumé des caractéristiques du produit - AMINOPHYLLINE RENAUDIN 250 mg/10 ml, solution pour perfusion [Internet]. [cité 12 avr 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69586398&typedoc=R>
48. Durham AL, Caramori G, Chung KF, Adcock IM. Targeted anti-inflammatory therapeutics in asthma and chronic obstructive lung disease. *Transl Res.* janv 2016;167(1):192-203.
49. Pharmaco-médicale : Corticoïdes : Les points essentiels [Internet]. [cité 16 avr 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoïdes-les-points-essentiels>

50. Meddispar - Accueil [Internet]. [cité 18 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.meddispar.fr/#nav-buttons>
51. Lommatzsch M, Virchow CJ. Severe Asthma: Definition, Diagnosis and Treatment. *Dtsch Ärztebl Int.* déc 2014;111(50):847-55.
52. VIDAL : Bien utiliser les macrolides [Internet]. [cité 27 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/antibiotiques/familles/macrolides.html>
53. Zysman M, Ribeiro Baptista B, Soumagne T, Marques Da Silva V, Martin C, Thibault De Menonville C, et al. Optimisation du traitement médicamenteux des patients atteints de BPCO en état stable. Position de la Société de pneumologie de langue française. *Rev Mal Respir.* mai 2021;38(5):539-61.
54. VIDAL : Oxygène : substance active à effet thérapeutique [Internet]. [cité 27 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/oxygene-18034.html>
55. CNOP : Dispensation de l'oxygène à usage médical [Internet]. [cité 27 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/pharmacien/mon-exercice-professionnel/les-fiches-professionnelles/dispensation-de-l-oxygene-a-usage-medical>
56. Groupe Aérosolthérapie (GAP), SPLF. Recommandations sur les pratiques de l'aérosolthérapie en pneumologie. *European Respiratory Journal.* 2011 [cité 10 juin 2024]. Disponible sur: https://splf.fr/wp-content/uploads/2014/06/TraductionISAM-ERS2011_1_1.pdf
57. Roy A Pleasants, Dean R Hess. Aerosol Delivery Devices for Obstructive Lung Diseases *Respiratory Care.* June 2018 ; 63 (6) 708-733.
58. Ladumor MK, Unadkat JD. Predicting Regional Respiratory Tissue and Systemic Concentrations of Orally Inhaled Drugs through a Novel PBPK Model. *Drug Metab Dispos.* mai 2022;50(5):519-28.
59. Devillier P, Naline E, Dubus JC. Pourquoi et comment mesurer et optimiser le dépôt pulmonaire des traitements inhalés ? *Rev Mal Respir.* 1 déc 2009;26(10):1127-37.
60. Ferré A, Dres M, Roche N, Antignac M, Becquemin MH, Trosini V, et al. Les dispositifs d'inhalation : propriétés, modélisation, réglementation et utilisation en pratique courante. *Aérosolstorming du GAT, Paris 2011.* *Rev Mal Respir.* 1 févr 2012;29(2):191-204.
61. S. Grassin-Delyle, E. Bardin, P. Devillier. Pharmacocinétique des médicaments inhalés. *La lettre du pneumologue supplément 1 au volume XXVI - n°5.* Octobre 2023.
62. Bustamante-Marin XM, Ostrowski LE. Cilia and Mucociliary Clearance. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* avr 2017;9(4):a028241.
63. Stephen P Newman. Drug delivery to the lungs: challenges and opportunities. *Therapeutic delivery.* March 2017;Volume8-issue7: p.647-661.
64. Dubus JC. Méthodes modernes d'évaluation de la déposition pulmonaire des médicaments. *Lett Pneumol.* avr 2005;Volume III(n°2).
65. Parmentier R. Dispositif d'inhalation dans l'asthme et la BPCO. *Rev. Med. Suisse.* 2018; 14: 225-6.
66. Société de Pneumologie de Langue Française. Guide ZÉPHIR. 2023 [cité 26 juin 2024]. Disponible sur: <https://splf.fr/videos-zephir/>

67. Devillier P, Salvator H, Roche N. Le choix du dispositif d'inhalation (hors nébulisation) : un acte médical. *Rev Mal Respir.* 1 juin 2015;32(6):599-607.
68. VIDAL : Utiliser une chambre d'inhalation [Internet]. [cité 7 août 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/medicaments-enfants/utiliser-chambre-inhalation-enfant.html>
69. Société de Pneumologie de Langue Française. Guide Zephir : Aérosol doseur avec chambre d'inhalation [Internet]. [cité 17 août 2024]. Disponible sur: <https://splf.fr/portfolio-2/chambreinhalation/>
70. Base de données publique des médicaments : Résumé des caractéristiques du produit Onbrez Breezhaler [Internet]. [cité 13 sept 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/onbrez-breezhaler-epar-product-information_fr.pdf
71. Berkenfeld K, Lamprecht A, McConville JT. Devices for Dry Powder Drug Delivery to the Lung. *AAPS PharmSciTech.* 12 mai 2015;16(3):479-90.
72. Varacca G, D'Angelo D, Glieca S, Cavalieri L, Piraino A, Quarta E, et al. L'impact d'une éventuelle mauvaise utilisation sur les performances *in vitro* de NEXThaler par rapport à l'inhalateur Ellipta. *Eur J Pharm Sci.* 1 avr 2023;183:106385.
73. Canonica GW, Arp J, Keegstra JR, Chrystyn H. Spiromax, a New Dry Powder Inhaler: Dose Consistency under Simulated Real-World Conditions. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 10 oct 2015;28(5):309.
74. Henriot AC, Marchand-Adam S, Mankikian J, Diot P. Respimat®, premier inhalateur « Soft Mist » : intérêt dans la prise en charge de la BPCO. *Rev Mal Respir.* 1 déc 2010;27(10):1141-9.
75. Omedit Pays de Loire. Fiche professionnels nébulisation des médicaments V3. Février 2024 [Internet]. [cité 27 sept 2024]. Disponible sur: https://www.omedit-paysdelaloire.fr/wp-content/uploads/2022/02/20240212_Fiche-Nebulisation_V3.pdf
76. Dubus J-C, Becquemin M-H, Vecellio L, Chaumuzeau J-P, Reyhler G, GAT et SPLF. Bonnes pratiques de l'aérosolthérapie par nébulisation en 2020. *Revue des maladies respiratoires.* Vol.38, Issue2, Février 2021 : p.171-176.
77. GINA (Global Initiative For Asthma) : Guide de poche pour le traitement et la prévention de l'asthme. 2019 [Internet]. [cité 29 avr 2024]. Disponible sur: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/09/GINA-2019-main-Pocket-Guide-French-wms.pdf>
78. Assurance maladie : Asthme de l'enfant : quel traitement ? [Internet]. [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/aveyron/assure/sante/themes/asthme-enfant-plus-3-ans/traitement>
79. Dutau G, Lavaud F. Diagnostic et prise en charge de l'asthme chez les enfants âgés de 5 ans et moins. Mise à jour 2015 du Global Initiative for Asthma (GINA). *Rev Fr Allergol.* déc 2016;56(7-8):573-8.
80. Collège de la HAS : Asthme de l'enfant de moins de 36 mois : diagnostic, prise en charge et traitement en dehors des épisodes aigus. *J Pédiatrie Puériculture.* sept 2009;22(6):286-95.
81. Assurance Maladie : Asthme : suivi médical [Internet]. [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/aveyron/assure/sante/themes/asthme/asthme-traitement/suivi-medical>

82. Wu TD, Brigham EP, McCormack MC. Asthma in the Primary Care Setting. *Med Clin North Am.* mai 2019;103(3):435-52.
83. Agusti A, Vogelmeier C, Decramer M, Celli BR, Anzueto A. Comité directeur de GOLD. Intitative mondiale pour la bronchopneumopathie chronique obstructive. 2016 [Internet]. [cité 7 nov 2024]. Disponible sur : <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/04/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide-Final-French.pdf>
84. Assurance maladie : Memo_aerosoltherapie. Août 2020 [Internet]. [cité 7 nov 2024]. Disponible sur: https://infoslettre.info/24/20-TousPs/docs/Memo_aerosoltherapie_082020.pdf
85. Sanchis J, Gich I, Pedersen S. Systematic Review of Errors in Inhaler Use. *CHEST.* août 2016;150(2):394-406.
86. Price D, Bosnic-Anticevich S, Briggs A, Chrystyn H, Rand C, Scheuch G, et al. Inhaler competence in asthma: Common errors, barriers to use and recommended solutions. *Respir Med.* 1 janv 2013;107(1):37-46.
87. Sulku J, Janson C, Melhus H, Ställberg B, Bröms K, Högman M, et al. Changes in critical inhaler technique errors in inhaled COPD treatment – A one-year follow-up study in Sweden. *Respir Med.* juin 2022;197:106849.
88. GINA : guide patient [Internet]. [cité 8 nov 2024]. Disponible sur: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Patient-Guide-FRENCH-2021-copy.pdf>
89. Michelle C. Maciag, Wanda Phipatanakul. Prevention of Asthma. Sept. 2020. *Chest reviews.* Vol. 158 - Issue 3: p.913-922.
90. Assurance Maladie : Les astuces pour arrêter de fumer et le sevrage [Internet]. [cité 8 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/aveyron/assure/sante/themes/tabac/astuces-arreter-fumer-sevrage>
91. Vaccination Info Service : J'ai une maladie respiratoire. 2023 [Internet]. [cité 1 mai 2024]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Vaccination-et-maladies-chroniques/Autres-maladies-chroniques/J-ai-une-maladie-respiratoire>
92. Burgel PR, Vignier N, Cornaglia J. BPCO. *Rev Mal Respir Actual.* nov 2020;12:A25-8.
93. Assurance Maladie : Vaccination par le pharmacien d'officine [Internet]. [cité 7 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/aveyron/pharmacien/sante-prevention/vaccination/vaccination-par-pharmacien-officine>
94. Ministère de la santé et de la prévention : Calendrier vaccinal octobre 2024 [Internet]. [cité 7 nov 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_oct24.pdf
95. Assurance maladie : Comment se déroule un bilan allergologique ? [Internet]. [cité 13 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/aveyron/assure/sante/examen/analyse/deroulement-bilan-allergologique>
96. Santé Respiratoire France : Fiche pratique nutrition mars 2020 [Internet]. [cité 13 mai 2024]. Disponible sur: <https://sante-respiratoire.com/wp-content/uploads/2020/03/SR-FICHES-PRATIQUES-NUTRITION-02032020.pdf>
97. Guilleminault L. Alimentation et asthme : mieux se nourrir fait-il mieux respirer ? *Rev Mal Respir.* mars 2021;38(3):278-88.

98. HAS : Prescription d'activité physique BPCO juillet 2022 [Internet]. [cité 13 mai 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/ref_aps_bpco_vf.pdf
99. HAS : Prescription d'activité physique asthme juillet 2022 [Internet]. [cité 13 mai 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/fiche_aps_asthme_vf.pdf
100. DGCCRF : huiles essentielles décembre 2018 [Internet]. [cité 13 mai 2024]. Disponible sur : <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/les-fiches-pratiques/les-huiles-essentielles-0>
101. REIPO - Réseau d'Enseignement et d'Innovation pour la Pharmacie d'Officine : Entretien pharmaceutique [Internet]. [cité 9 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.reipo.fr/outils-pratiques/entretien-pharmaceutique>
102. Assurance Maladie : L'accompagnement pharmaceutique des patients asthmatiques [Internet]. [cité 9 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/aveyron/pharmacien/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/asthme>
103. HAS : Éducation thérapeutique du patient : Définition, finalités et organisation Juin 2007. [Internet]. [cité 9 nov 2024]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/etp_-_definition_finalites_-_recommandations_juin_2007.pdf
104. OSCARS santé (Observation et suivi cartographique des actions régionales de santé) : Education Thérapeutique - Insuffisance respiratoire - Programme « Mieux vivre avec la BPCO - RESPIRE » [Internet]. [cité 9 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.oscarsante.org/occitanie/action/detail/7250>
105. Assurance maladie : Prado, le service de retour à domicile [Internet]. [cité 9 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/aveyron/medecin/exercice-liberal/services-patients/prado>

ANNEXES

Annexes 1 : Tableaux présentant les spécificités de chaque spécialité en fonction du type de dispositif d'inhalation.....163

- Annexe 1.1 : Tableau présentant la spécificité des aérosols doseurs pressurisés et autodéclenchés.....163
- Annexe 1.2 : Tableau présentant les spécificités des IPS.....168
- Annexe 1.3 : Tableau présentant les spécificités des Brumisateurs.....170

Annexes 2 : Fiches explicatives de la bonne utilisation des différents dispositifs d'inhalation.....171

- Annexe 2.1 : Aérosols doseurs pressurisés : sprays.....171
- Annexe 2.2 : Aérosol doseur pressurisé avec chambre d'inhalation.....172
- Annexe 2.3 : Aérosol doseur pressurisé avec chambre d'inhalation intégrée.....173
- Annexe 2.4 : Aérosols doseurs pressurisés autodéclenchés : Autohaler.....174
- Annexe 2.5 : Aérosol doseur pressurisé autodéclenché : Ecobec®.....175
- Annexe 2.6 : Inhalateurs de poudre sèche à gélule : Aerolizer.....176
- Annexe 2.7 : Inhalateurs de poudre sèche à gélule : Breezhaler.....177
- Annexe 2.8 : Inhalateurs de poudre sèche à gélule : Handihaler.....178
- Annexe 2.9 : Inhalateur de poudre multidose : Diskus.....179
- Annexe 2.10 : Inhalateur de poudre multidose : Easyhaler.....180
- Annexe 2.11 : Inhalateur de poudre multidose : Ellipta.....181
- Annexe 2.12 : Inhalateur de poudre multidose : Nexthaler.....182
- Annexe 2.13 : Inhalateur de poudre multidose : Novolizer.....183
- Annexe 2.14 : Inhalateur de poudre multidose : Spiromax.....184
- Annexe 2.15 : Inhalateur de poudre multidose : Turbuhaler.....185
- Annexe 2.16 : Inhalateur de poudre multidose : Twisthaler.....186
- Annexe 2.17 : Inhalateur de Brumisat : Respimat.....187
- Annexe 2.18 : Aérosol par nébulisation : nébuliseur pneumatique.....189

Annexe 1.1 : Tableau présentant la spécificité des aérosols doseurs pressurisés et autodéclenchés

Spécialité et composition	Posologie usuelle chez adulte (nb d'inh x nbde)	Amorçage (nb de bouffées dans l'air)	Agiter avant utilisation	Réamorçage *	Compteur de dose	Remarques (entretien)
Aérosols doseurs pressurisés : sprays → Nécessite une coordination main/bouche						
Acorspray® 200 µg/dose Budésonide	1 à 2 x 2/j	1 bouffée	Oui	Oui, au bout de 3 jours	Non	Rincer la bouche après inhalation 200 doses
Alvesco® 80 µg/dose 160 µg/dose Ciclésotide	1x 1/j	3 bouffées	Non	Oui, au bout de 7 jours	Non	Embout buccal doit être nettoyé une fois par semaine avec un tissu sec Rincer la bouche après inhalation 60 doses
Atrovent® 20 µg/dose Ipratropium	•asthme : 1 à 2, 16/j max •BPCO : 1 à 2 x 2 à 4/j	2 bouffées	Non	Oui, au bout de 3 jours (1 bouffée)	Non	Embout buccal à nettoyer 1/semaine (retirer cartouche métallique, et laver à l'eau chaude, puis sécher à l'air libre) 200 doses
Béclon spray® 50 µg/dose 250 µg/dose Béclométasone	1 à 4 x 2/j	Non	Oui	Non	Non	Prêt à l'emploi dès la première utilisation Rincer la bouche après inhalation 200 doses
Bécotide® 250 µg/dose Béclométasone	1 à 4 x 2/j	Non	Oui	Non	Non	Embout buccal doit être nettoyé après emploi. Rincer la bouche après utilisation. 200 doses
Bronchodual® 50/20 µg/dose Fénotérol + Ipratropium	•asthme : 1 à 2, 8/j max •BPCO : 2 x 2 à 4/j	2 bouffées	Non	Oui, au bout de 3 jours (1 bouffée)	Non	200 doses Embout buccal doit être nettoyé au moins 1 fois/semaine (retirer cartouche métallique, et laver à l'eau chaude, puis sécher à l'air libre)
Flixotide® 50 µg/dose 125 µg/dose 250 µg/dose Fluticasone	1 à 2 x 2/j	2 bouffées	Oui	Oui, au bout de 7 jours	Non	Le dispositif doit être nettoyé une fois/semaine avec un tissu sec. La cartouche métallique ne doit jamais être retirée de l'adaptateur en plastique. 120 doses Rincer la bouche après inhalation
Flutiform® 50/5 µg/dose 125/5 µg/dose Formotérol + Fluticasone	2 x 2/j	4 bouffées	Oui	Oui, au bout de 3 jours	Oui	Rincer la bouche après inhalation. 120 doses. Compteur de doses indiquant le nombre de bouffées restantes. Il décompte par intervalle de 10 de 120 à 60 et par intervalle de 5 de 60 à 0. Le compteur de doses présente aussi un code couleur : d'abord vert, il devient jaune (moins de 50 déclenchements restants) puis rouge (moins de 30 déclenchements restants).

Formoair® 12 µg/dose Formotérol	1 à 2 x 2/j	1 bouffée	Non	Oui, au bout de 3 jours	Non	100 doses
Formodual® 100/6 µg/dose 200/6 µg/dose Formotérol + Béclométasone	1 à 2 x 2/j	1 bouffée	Non	Oui, au bout de 14 jours	Oui	Rincer la bouche après inhalation. Après le premier amorçage, le compteur de doses doit indiquer : 120 doses Compteur de dose décompte de 1 en 1. Le dispositif doit être nettoyé une fois/semaine avec un tissu sec. La cartouche métallique ne doit jamais être retirée de l'adaptateur en plastique.
Innovair® 100/6 µg/dose 200/6 µg/dose Formotérol + Béclométasone	1 à 2 x 2/j	1 bouffée	Non	Oui, au bout de 14 jours	Oui	Après le premier amorçage, le compteur de doses doit indiquer : 120 doses. Compteur de dose décompte de 1 en 1. Rincer la bouche après inhalation. Conservation : avant la délivrance entre 2 et 8 °C, après la délivrance pendant 3 mois à 25°C max
Qvarspray® 100 µg/dose Béclométasone	1 à 4 x 2/j	Non	Oui	Non	Non	Prêt à l'emploi dès la première utilisation. Rincer la bouche après inhalation. 100 doses. Embout buccal doit être nettoyé avec un tissu sec après chaque utilisation, ne pas utiliser d'eau.
Seretide® 125/25µg/dose 250/25µg/dose Samétérol + Fluticasone	2 x 2/j	x bouffées jusqu'à ce que le compteur indique 120 doses	Oui	Oui, au bout de 7 jours (2 bouffées)	Non	Rincer la bouche après inhalation. 120 doses. Compteur de dose décompte de 1 en 1.
Serevent® 25µg/dose Salmétérol	1 à 2 x 2/j	2 bouffées	Oui	Oui, au bout de 7 jours	Non	120 doses
Ventoline® 100 µg/dose Salbutamol	1 à 2, 8/j max	Non	Oui	Non	Non	Prêt à l'emploi dès la première utilisation 200 doses
Trimbow® 87/5/9µg/dose 172/5/9µg/dose Béclométasone + Formotérol + Glycopyrronium	2 x 2/j	1 bouffée	Non	Non	Oui	120 doses. Compteur de dose décompte de 1 à 1. Après amorçage le compteur de dose doit indiquer 120. Le compteur de dose décompte de 1 en 1. Le dispositif doit être nettoyé une fois/semaine avec un tissu sec. La cartouche métallique ne doit jamais être retirée de l'adaptateur en plastique. Conservation entre 2 et 8°C avant délivrance, et à moins de 25°C pendant 4 mois max après délivrance. Rincer la bouche après inhalation.

Triexo aerosphere® 5/7.2/160µg/dose Formotérol + Glycopyrronium + Budésonide	2 x 2/j	4 bouffées	Oui	Oui, au bout de 7 jours ou si chute de l'inhalateur (2 bouffées)	Oui	Rincer la bouche après inhalation. 120 doses Compteur de dose décompte de 1 en 1 et indiquant le nombre de doses restantes avec une flèche. Il présente un code couleur : zone jaune (moins de 20 bouffées restantes). Conservation dans les 3 mois suivants l'ouverture.
Aérosol doseur avec chambre d'inhalation intégrée						
Béclojet® 250 µg/dose Béclométasone	1 à 4 x 2/j	Non	Oui	Non	Non	Prêt à l'emploi dès la première utilisation. Rincer la bouche après inhalation. 200 doses. Nettoyage : s'il est nécessaire, retirer la cartouche, rincer la chambre d'inhalation à l'eau tiède, sécher et remettre la cartouche.
Aérosols doseurs auto-déclenchés : Autohaler						
Airomir® 100 µg/dose Salbutamol	1 à 2, 15/j max	4 bouffées	Oui	Oui, au bout de 14 jours	Non	200 doses Par mesure d'hygiène, l'embout buccal doit être nettoyé après utilisation avec un tissu sec.
Ecobec® 250 µg/dose Béclométasone	1 à 4 x 2/j	1 bouffée	Oui	Non	Non	Pas de levier pour l'amorçage : il faut dévisser la partie supérieure du dispositif pour apercevoir le flacon métallique du dispositif et appuyer une fois sur le canister après avoir retiré l'embout buccal. L'Ecobec® est ensuite prêt à l'emploi. Pendant une inhalation veiller, à ce que les mains ne bloquent pas les trous d'aération sur la partie supérieure du dispositif. 200 doses Rincer la bouche après inhalation. Nettoyage hebdomadaire à l'eau tiède après avoir retiré la cartouche métallique (ne doit jamais être mouillée). Possibilité de connecter un tube prolongateur.
Qvar® 100 µg/dose Béclométasone	1 à 4 x 2/j	4 bouffées	Oui	Oui, au bout de 14 jours	Non	Rincer la bouche après inhalation. 200 doses. Par mesure d'hygiène, l'embout buccal doit être nettoyé après utilisation avec un tissu sec et propre.

* Si pas de nombre de bouffée indiquée, le réamorçage nécessite le même nombre de bouffée dans l'air ambiant que l'amorçage initial

Annexe 1.2 : Tableau présentant la spécificité des IPS

Spécialité et composition	Posologie usuelle chez adulte (nb d'inh x nbde)	Amorçage/Chargement	Compteur de dose	Remarques (entretien)
Inhalateur de poudre en gélule (monodose)				
AEROLIZER				
Foradil® 12 µg/dose Formotérol	1à2 x 2/j	Insérer la gélule dans l'espace dédié, puis presser sur les 2 poussoirs latéraux.	Non	10, 30 ou 60 doses. Gélules transparentes Gélules ne doivent pas être avalées, doivent être conservées dans le blister et sorties uniquement avant utilisation. Nettoyage : avec un linge sec pour retirer les résidus de poudre.
Miflasone® 200 ou 400 µg/dose Béclométasone	max 5/j	Insérer la gélule dans l'espace dédié puis presser sur les 2 poussoirs latéraux	Non	60 doses. Gélules semi-transparentes. Rincer la bouche après inhalation. Gélules ne doivent pas être avalées, doivent être conservées dans le blister et sorties uniquement avant utilisation. Nettoyage : avec un linge sec pour retirer les résidus de poudre.
BREEZHALER				
Onbrez® 150 ou 300µg/dose Indacatérol	1 x 1/j	Insérer la gélule dans l'espace dédié puis presser sur les 2 poussoirs latéraux	Non	10 ou 30 doses Gélules transparentes Gout sucré lors de la prise
Seebri® 44 µg/dose Glycopyrronium	1 x 1/j	Insérer la gélule dans l'espace dédié puis presser sur les 2 poussoirs latéraux	Non	30 doses Gélules transparentes de couleur orange. Gout sucré lors de la prise
Miflonil® 200 ou 400µg/dose Budésonide	1à2 x 2/j	Insérer la gélule dans l'espace dédié puis presser sur les 2 poussoirs latéraux	Non	60 doses Rincer la bouche après inhalation Gélules semi-transparentes Gout sucré lors de la prise
Ultibro® 85/43 µg/dose Indacatérol + Glycopyrronium	1 x 1/j	Insérer la gélule dans l'espace dédié puis presser sur les 2 poussoirs latéraux	Non	30 doses Gélules avec une coiffe jaune transparente Un « clic » sonore se fait entendre lorsque la gélule est percée. Gout sucré lors de la prise

Aectura® 125/62.5 µg/dose 125/127.5 µg/dose 125/260 µg/dose Indacatérol + Mométasone	1 x 1/j	Insérer la gélule dans l'espace dédié puis presser sur les 2 poussoirs latéraux	Non	30 ou 10 doses. Rincer la bouche après inhalation. Gélules transparentes Un « clic » sonore se fait entendre lorsque la gélule est percée. Gout sucré lors de la prise
Energair® 114/46/136µg/dose Indacatérol + Glycopyrronium + Mométasone	1/j	Insérer la gélule dans l'espace dédié puis presser sur les 2 poussoirs latéraux	Non	30 ou 10 doses Rincer la bouche après utilisation Gélules avec une coiffe verte transparentes Un « clic » sonore se fait entendre lorsque la gélule est percée. Gout sucré lors de la prise Peut être prescrit avec le capteur Propeller (durée de 1 an après installation) relié à une application mobile → doit être fixé sous le dispositif et permet d'enregistrer les données d'utilisation et d'enregistrer des rappels de prise.
HANDIHALER				
Spiriva® 18 µg/dose Tiotropium	1 x 1/j	Insérer la gélule dans l'espace dédiée puis presser sur le bouton poussoir	Non	10 ou 60 doses Gélules vert clair opaques Le son lié à la vibration de la gélule permet de s'assurer de la libération de la dose. Nettoyage : 1/mois rincer l'inhalateur à l'eau chaude après l'avoir entièrement ouvert puis sécher soigneusement pendant 24h. Embout buccal peut être nettoyé plus fréquemment avec un linge sec.
Inhalateur de poudre multidose				
DISKUS				
Flixotide® 100, 250 ou 500 µg/dose Fluticasone	1 à 2 x 2/j	Armer en 2 clics : ouvrir le dispositif jusqu'à la butée puis pousser le levier	Oui, gradué de 1 en 1 (doses de 5 à 0 rouges)	Rincer la bouche après utilisation 60 doses Nettoyage hebdomadaire à sec
Seretide® 100/50 µg/dose 250/50 µg/dose 500/50 µg/dose Salmétérol + Fluticasone	1 x 2/j			Rincer la bouche après utilisation 60 doses Nettoyage hebdomadaire à sec
Serevent® 50 µg/dose Salmétérol	1 à 2 x 2/j			60 doses Nettoyage hebdomadaire à sec
EASYHALER				
Bemedrex® 200 µg/dose Béclométasone	1 à 2 x 2/j	Agiter vigoureusement le dispositif et appuyer fermement sur le bouton poussoir	Oui, gradué de 5 en 5 (doses de 20 à 0 rouges)	200 doses Rincer la bouche après utilisation
Gibiter® 160/4.5 µg/dose 320/9 µg/dose Budésonide + Formotérol	1 à 2 x 2/j			120 doses pour le 160/4.5 µg/dose 60 doses pour le 320/9 µg/dose Rincer la bouche après utilisation

ELLIPTA				
Incruse® 55 µg/dose Uméclidinium	1 x 1/j			30 doses
Relvar® et Revinty® 92/22 µg/dose 182/ 22 µg/dose Fluticasone + Vilantérol	1 x 1/j	Faire glisser le couvercle vers le bas jusqu'à entendre un « clic »	Oui, Gradué de 1 en 1 (doses de 10 à 0 en rouge)	30 doses Rincer la bouche après utilisation Existe en boîte de 1 ou 3 inhalateurs
Anoro® et Laventair® 55/22 µg/dose Uméclidinium + Vilantérol	1 x 1/j			30 doses Existe en boîte de 1 ou 3 inhalateurs
Elebrato® et Trelegy 92/55/22 µg/dose Fluticasone + Uméclidinium + Vilantérol	1 x 1/j			30 doses Rincer la bouche après utilisation
NEXTHALER				
Innovair® et Formodual® 100/6 ou 200/6 µg/dose Béclométasone + Formotérol	1à2 x 2/j	Faire glisser le couvercle vers le bas jusqu'à entendre un « clic »	Oui, Gradué de 1 en 1	120 doses Rincer la bouche après inhalation Existe en boîte de 1 ou 3 inhalateurs
Trimbow® 87/5/9 µg/dose Béclométasone + Formotérol + Glycopyrronium	2 x 2/j			120 doses Rincer la bouche après inhalation
NOVOLIZER				
Ventilastin® 100 µg/dose Salbutamol	1à2, 8/j max	<u>Premier amorçage :</u> Insérer la cartouche dans l'inhalateur <u>Avant chaque bouffée :</u> Appuyer sur le bouton doseur puis relâcher, un clic sonore se fait entendre et la fenêtre contrôle passe du rouge au vert	Oui, gradué de 20 en 20 puis de 10 en 10 pour les 60 dernières doses	Possède 200 doses
Asmelor® 12 µg/dose Formotérol	1à2 x 2/j			Possède 60 doses
Novopulmon® 200 µg/dose 400 µg/dose Budésonide	2/j			200 doses pour le 200 µg/dose 100 doses pour le 400 µg/dose Rincer la bouche après utilisation
SPIROMAX				
Duosp® 160/4.5 µg/dose 320/9 µg/dose Budésonide + Formotérol	Asthme : 1à4 x 2/j BPCO : 1à2 x 2/j	Ouvrir le capuchon en le dépliant vers le bas jusqu'à entendre un clic	Oui, gradué de 2 en 2 (20 dernières doses en rouge)	60 doses pour le dosage de 320 µg 120 doses pour le dosage de 160 µg Rincer la bouche après utilisation Gout pouvant être perceptible lors de la prise.

TURBUHALER				
Bricanyl® 500 µg/dose Terbutaline	1 à 2, 8/j max	<u>Avant la toute première utilisation :</u> Tourner la molette à fond dans un sens puis dans l'autre		Contient 100 doses Absence de lactose
Pulmicort® 100, 200 ou 400 µg/dose Budésonide	1à2 x 2/j	à deux reprises (2 clics se font entendre)	Oui, gradué de 1 en 1 (fenêtre rouge quand il reste 20 doses)	200 doses pour 100 et 200 µg/dose 100 doses pour 400 µg/dose Rincer la bouche après utilisation Absence de lactose
Symbicort® 100/6 µg/dose 200/6 µg/dose 400/12 µg/dose Budésonide + Formotérol	1à2 x 2/j Et 1x 2/j pour le 400/12 µg/dose	<u>Avant chaque bouffée :</u> Tourner la molette à fond dans un sens puis à fond dans l'autre : un clic se fait entendre		100 doses pour les dosages 100/6 et 200/6 60 doses pour le dosage 400/12 Rincer la bouche après utilisation
TWISTHALER				
Asmanex® 200 ou 400 µg/dose Mométasone	1x1 à 2/j	Dévisser le capuchon dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. Après utilisation, le revisser en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre pour charger la dose suivante.	Oui, Gradué de 1 en 1	30 ou 60 doses Rincer la bouche après utilisation Le capuchon se bloque lorsqu'il ne reste plus de dose dans le dispositif

Annexe 1.3 : Tableau présentant les spécificités des Brumisat :

Spécialité et composition	Posologie usuelle chez adulte (nb d'inh x nbde)	Amorçage/Chargement	Compteur de dose	Remarques (entretien)
RESPIMAT				
Striverdi® 2.5 µg/dose Olodatérol	2 x 1/j	<p><u>Chargement</u> : insérer la cartouche</p> <p><u>Amorçage</u> : tourner la base d'un demi-tour jusqu'au « clic », puis ouvrir le capuchon et appuyer sur le capuchon jusqu'à libération d'un nuage. Après l'apparition du nuage d'aérosol répéter 6 fois de plus</p>	<p>Oui, gradué de 1 en 1 (zone jaune : moins de 10 bouffées restantes, zone rouge : la cartouche est vide)</p>	<p>60 doses Rechargeable Maximum 6 cartouches avec le même inhalateur Nécessite une coordination main/bouche</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si l'inhalateur n'a pas été utilisé depuis plus de 7 jours : tourner la base en direction des flèches noires et libérer une bouffée vers le sol. • Si l'inhalateur n'a pas été utilisé depuis plus de 21 jours : tourner la base en direction des flèches noires et libérer une bouffée vers le sol et répéter ces étapes jusqu'à apparition d'un nuage d'aérosol bien visible. Une fois le nuage visible, répéter ces opérations 3 autres fois.
Spiriva® 18 µg/dose Tiotropium	2 x 1/j			
Spiolto® 2.5/2.5 µg/dose Olodatérol + Tiotropium	2 x 1/j			

Annexe 2.1 : Aérosols doseurs pressurisés : sprays

AÉROSOL DOSEUR PRESSURISE SPRAY:

Spécialités concernées: Ventoline®, Formoair®, Serevent®, Atrovent®, Acorspray®, Alvesco®, Becotide®, Béclospray®, Qvarspray®, Flixotide®, Formodual®, Innovair®, Flutiform®, Seretide®, Symbicort Rapihaler®, Bronchodual®, Trimbow® et Trixeo Aerosphere®.



Spécialité délivrée :

• Amorçage du dispositif avant la première utilisation :

1. Enlever le couvercle de l'embout buccal
2. Selon la spécialité : Agiter l'inhalateur
3. Appuyer fermement sur le fond de la cartouche métallique (orientée vers le haut) pour libérer une bouffée dans l'air
4. Selon la spécialité : Répéter les opérations 2 et 3 X fois
5. Replacer le couvercle, le dispositif est désormais prêt à l'emploi.

• Utilisation pour réaliser une bouffée :

1. Enlever le couvercle de l'embout buccal
2. Selon la spécialité : Agiter l'inhalateur
3. Expirer lentement et profondément en dehors du dispositif
4. Placer l'embout buccal dans la bouche et fermer les lèvres autour
5. Inspirer lentement et profondément par la bouche tout en appuyant **simultanément** sur le fond de la cartouche (**coordination main bouche**)
6. Retirer l'embout buccal de la bouche et retenir la respiration pendant au moins 5 secondes, puis reprendre une respiration normale
7. Selon la spécialité : Attendre au moins X secondes avant d'effectuer une seconde bouffée
8. Repositionner le couvercle.

En fonction de la spécialité délivrée :

Amorçage avant la première utilisation : OUI NON

Nombre de bouffées pour l'amorçage :

Réamorçage après jours sans utilisation et nombre de bouffées pour le réamorçage

Agiter avant chaque utilisation : OUI NON

Présence ou non d'un compteur de dose : OUI NON

Autres remarques :

- Attendre au moins 15 à 30 secondes avant de réaliser une seconde bouffée.
- Toujours tenir le dispositif à la verticale, la canule métallique orientée vers le haut.
- Après inhalation, rincer la bouche avec de l'eau.
- Ne jamais mouiller la cartouche.
- Entretien :
- Autres (conservation...) :

Annexe 2.2 : Aérosol doseur pressurisé avec chambre d'inhalation

CHAMBRE D'INHALATION

Utilisation possible avec les dispositifs médicaux suivants seulement :

Ventoline®, *Formoair®*, *Serevent®*, *Atrovent®*, *Acorspray®*, *Alvesco®*, *Becotide®*, *Béclöspray®*, *Qvarspray®*, *Flixotide®*, *Formodual®*, *Innovair®*, *Flutiform®*, *Seretide®*, *Symbicort Rapihaler®*, *Bronchodual®*, *Trimbow®* et *Trixeo Aerosphere®*.



Pour réaliser une bouffée d'un aérosol doseur pressurisé avec une chambre d'inhalation :

1. Agiter l'aérosol doseur pressurisé et enlever son capuchon
2. Insérer l'embout buccal de l'aérosol doseur dans l'adaptateur arrière de la chambre d'inhalation.
3. Retirer le capuchon de la chambre d'inhalation
4. Expirer profondément en dehors de la chambre d'inhalation
5. Placer l'embout buccal de la chambre d'inhalation dans la bouche et fermer les lèvres autour. La cartouche métallique de l'aérosol doseur est dirigée vers le haut
6. Appuyer sur le fond de la cartouche métallique puis inspirer profondément net lentement. 2 à 3 cycles respiratoires peuvent être effectués dans la chambre d'inhalation
7. Retirer l'embout buccal et retenir la respiration pendant 5 à 10 secondes
8. Expirer profondément en dehors du dispositif puis reprendre une respiration normale
9. Fermer la chambre d'inhalation avec son capuchon
10. Retirer l'aérosol doseur de la chambre d'inhalation et refermer le avec son capuchon.

Remarques :

- En général, les bouffées sont réalisées une à une dans la chambre d'inhalation, sauf indication explicite contraire du prescripteur
- Nettoyage : Tous les 7 à 10 jours avec de l'eau savonneuse tiède, sans frotter l'intérieur avant de laisser sécher à l'air libre.
- Autres :

**AEROSOL DOSEUR PRESSURISE
AVEC CHAMBRE D'INHALATION INTEGREE**

Béclojet®



Pour réaliser une bouffée de Béclojet® il convient de réaliser les étapes suivantes :

1. Agiter le dispositif
2. Enlever le capuchon
3. Expirer profondément en dehors du dispositif
4. Placer l'embout buccal dans la bouche fermer les lèvres autour (cartouche métallique vers le haut)
5. Appuyer sur la cartouche métallique et inspirer par la bouche lentement et profondément
6. Effectuer 2 à 3 cycles respiratoires dans la chambre d'inhalation
7. Retirer l'embout buccal de la bouche et retenir la respiration pendant environ 5 secondes
8. Reprendre une respiration normale
9. Repositionner le capuchon
10. Après la prise de Béclojet®, se rincer la bouche avec de l'eau.
11. Retirer la cartouche métallique et rincer la CI et l'embout buccal à l'eau tiède, puis laisser sécher et remettre la cartouche.

Remarques :

- Attendre 15 à 30 secondes avant de prendre une seconde bouffée.
- Bien agiter le dispositif avant chaque utilisation et bien rincer la bouche après chaque utilisation.
- Absence de compteur de dose, il est déconseillé de plonger la cartouche métallique dans l'eau pour vérifier si elle est vide.
- Entretien : s'il est nécessaire, retirer la cartouche, rincer la chambre d'inhalation à l'eau tiède, sécher et remettre la cartouche.
- Autres :

.....
.....

AEROSOL DOSEUR PRESSURISE AUTOHALER

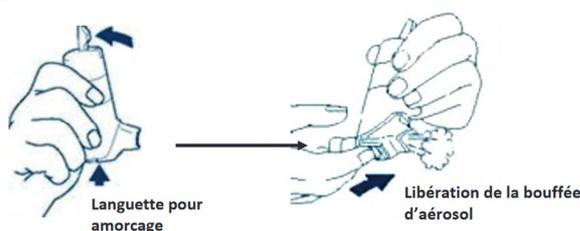
Spécialité concernées : Airomir® et Qvar®

Spécialité délivrée :

Amorçage du dispositif avant la première utilisation ou si le dispositif n'a pas été utilisé depuis plus de 14 jours :



1. Agiter le dispositif.
2. Enlever le capuchon.
3. Soulever le levier en tenant le dispositif bien droit, l'embout buccal dirigé vers le bas.
4. Pousser la languette située à la base du dispositif dans le sens indiqué par la flèche pour libérer une bouffée :



5. Rabattre le levier vers le bas.
6. Effectuer les étapes 1 à 5 à 4 reprises.
7. Repositionner le capuchon. Le dispositif est désormais prêt à l'emploi.

Utilisation pour réaliser une bouffée :

1. Agiter le dispositif.
2. Enlever le capuchon.
3. Expirer profondément en dehors du dispositif
4. Soulever le levier en tenant le dispositif bien droit, l'embout buccal dirigé vers le bas.
5. Placer l'embout buccal dans la bouche, fermer les lèvres autour
6. Inspirer par la bouche. Un clic sonore se fait entendre indiquant la libération de la bouffée. Après ce clic sonore, ne pas bloquer l'inspiration mais poursuivre profondément et lentement
7. Retirer l'embout buccal de la bouche.
8. Retenir la respiration pendant 5 à 10 secondes
9. Reprendre une respiration normale
10. Baisser le levier en position fermée et repositionner le capuchon.

Remarques :

- Attendre 15 à 30 secondes avant de prendre une seconde bouffée.
- Agiter l'inhalateur avant chaque utilisation.
- Rincer la bouche après inhalation.
- Nettoyage : l'embout buccal doit être nettoyé avec un tissu sec après chaque utilisation. Ne pas utiliser d'eau.
- Autres :

AEROSOL DOSEUR PRESSURISE AUTODECLENCHÉ

Ecobec®

Amorçage du dispositif avant la première utilisation :

1. Dévisser la partie supérieure du dispositif de façon à apercevoir le flacon métallique.
2. Ouvrir le capuchon et agiter le dispositif.
3. Appuyer sur le flacon métallique avec l'index afin de libérer une bouffée.
4. Refermer le capuchon et revisser la partie supérieure du dispositif.
5. L'Ecobec® est désormais prêt à l'emploi.



Pour réaliser une bouffée :

1. Agiter le dispositif.
2. Ouvrir le capuchon et maintenir le dispositif en position verticale. S'assurer que les mains ne bloquent pas les trous d'aération situés sur la partie supérieure du dispositif.
3. Expirer profondément en dehors du dispositif.
4. Placer l'embout buccal dans la bouche et fermer les lèvres autour.
5. Inspirer par la bouche lentement et profondément.
6. Retirer l'embout buccal de la bouche et retenir la respiration pendant au moins 5 secondes.
7. Reprendre une respiration normale
8. Repositionner le capuchon pour refermer le dispositif en le maintenant à la verticale.

Remarques :

- Attendre environ 1 min en cas de dose supplémentaire
- Se rincer la bouche avec de l'eau après la prise.
- L'Ecobec® peut être utilisé en connectant le tube prolongateur sur l'embout buccal :



- Ne possède pas de compteur de dose. Ne jamais mouiller la cartouche.
- Nettoyage : Hebdomadaire, après avoir retiré la cartouche métallique, rincer l'inhalateur à l'eau tiède puis laisser sécher.
- Autres :
-

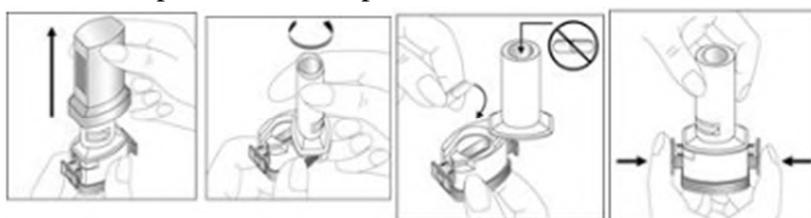
INHALATEUR DE POUDRE A GELULE : Aerolizer

Spécialités concernées : Foradil® et Miflasone®

Spécialité délivrée :

Pour réaliser une bouffée :

1. Retirer le capuchon de protection
2. Ouvrir le logement de la gélule en tenant fermement le socle et en faisant pivoter l'embout buccal
3. Sortir la gélule du blister et la placer dans le logement prévu à cet effet
4. Refermer l'embout buccal jusqu'à entendre un « clic »
5. Tenir l'inhalateur en position verticale avec l'embout buccal vers le haut et appuyer sur les 2 boutons poussoirs latéralement, puis relâcher
6. Expirer profondément en dehors du dispositif
7. Placer l'embout buccal dans la bouche et fermer les lèvres autour puis inspirer par la bouche rapidement et très profondément (boutons poussoirs orientés latéralement).
8. Retirer l'embout buccal de la bouche et retenir la respiration pendant environ 5 secondes avant de reprendre une respiration normale.
9. Ouvrir l'embout buccal pour vérifier que la gélule transparente ou semi-transparente est vide. S'il reste de la poudre renouveler l'inhalation.
10. Retirer la gélule en renversant le dispositif, puis refermer l'embout buccal jusqu'à entendre un « clic ».
11. Repositionner le capuchon dans sa position initiale.



En fonction de la spécialité délivrée :

Nombre de doses :

Remarques :

- Non prêt à l'emploi, nécessite le chargement d'une nouvelle gélule à chaque prise.
- Rincer la bouche avec de l'eau après inhalation (Miflasone +++).
- Lors de l'inhalation le son lié à l'inhalation de la gélule entraîne un vrombissement.
- Absence de compteur de dose mais après la prise un contrôle visuel de la gélule est possible en s'assurant que la gélule transparente ou semi-transparente est vide.
- Les gélules ne doivent pas être avalées. Elles doivent être conservées dans le blister et sorties uniquement avant utilisation.
- Nettoyage : avec un linge sec pour retirer les résidus de poudre.

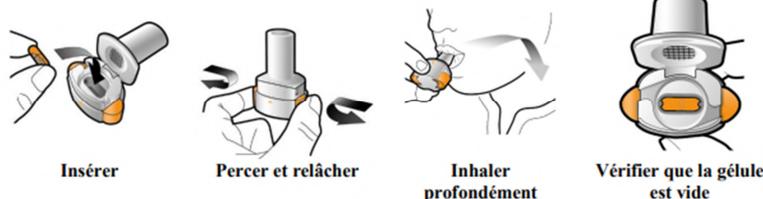
INHALATEUR DE POUDRE A GELULE : Breezhaler

Spécialités concernées : Onbrez®, Seebri®, Miflonil®, Ultibro®, Aectura®, Enerzair®

Spécialité délivrée :

Pour réaliser une bouffée :

1. Retirer le capuchon de protection
2. Ouvrir le logement de la gélule en tenant fermement le socle et en inclinant l'embout buccal
3. Sortir une gélule du blister et la placer dans le logement prévu à cet effet
4. Refermer l'inhalateur en remettant l'embout buccal dans sa position initiale jusqu'à entendre un « clic »
5. Tenir le dispositif en position verticale, avec l'embout buccal vers le haut puis appuyer sur les 2 boutons poussoirs latéraux simultanément et relâcher
6. Expirer profondément en dehors du dispositif puis placer l'embout buccal dans la bouche et fermer les lèvres autour (boutons poussoirs orientés latéralement)
7. Inspirer par la bouche rapidement, régulièrement et aussi profondément que possible
8. Retirer l'embout buccal de la bouche et retenir la respiration pendant au moins 5 secondes avant de reprendre une respiration normale.
9. Ouvrir l'embout buccal pour vérifier que la gélule transparente est vide. S'il reste de la poudre renouveler l'inhalation
10. Retirer la gélule en renversant le dispositif, puis refermer l'embout buccal jusqu'à entendre un « clic »
11. Repositionner le capuchon dans sa position initiale.



Remarques :

- Non prêt à l'emploi, nécessite le chargement d'une nouvelle gélule à chaque prise. Pour sortir la gélule du blister, retirer la pellicule mais ne pas la pousser à travers l'aluminium.
- Rincer la bouche avec de l'eau après inhalation.
- Lors de l'inhalation le son lié à l'inhalation de la gélule entraîne un vrombissement.
- Absence de compteur de dose mais après la prise un contrôle visuel de la gélule est possible en s'assurant que la gélule transparente ou semi-transparente est vide.
- Les gélules ne doivent pas être avalées. Elles doivent être conservées dans le blister et sorties uniquement avant utilisation.
- Nettoyage : avec un linge sec pour retirer les résidus de poudre.
- Un goût sucré peut être perceptible après la prise.

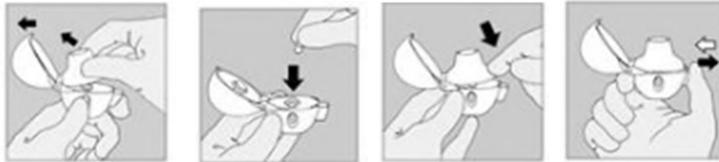
INHALATEUR DE POUDRE A GELULE : Handihaler

Spécialité concernée : Spiriva handihaler®



Pour réaliser une bouffée :

1. Relever le capuchon de protection ainsi que l'embout buccal et sortir la gélule du blister en relevant la feuille d'aluminium et la placer dans le logement prévu à cet effet
2. Refermer l'embout buccal jusqu'à entendre un « clic »
3. Tenir le dispositif en position verticale, avec l'embout buccal vers le haut puis appuyer sur le bouton perforateur latéral jusqu'à entendre un « clic » puis relâcher :



4. Expirer profondément en dehors du dispositif puis placer l'embout buccal dans la bouche et fermer les lèvres autour
5. Inspirer par la bouche profondément et lentement
6. Retirer l'embout buccal de la bouche et retenir la respiration pendant au moins 5 secondes avant de reprendre une respiration normale
7. Répéter les étapes 6 et 7 pour vider la gélule de son contenu
8. Ouvrir l'embout buccal et retirer la gélule en renversant le dispositif puis vérifier que la gélule opaque est vide en l'ouvrant
9. Repositionner le capuchon dans sa position initiale.

Remarques :

- Non prêt à l'emploi, nécessite le chargement d'une nouvelle gélule à chaque prise. Pour sortir la gélule du blister, retirer la pellicule mais ne pas la pousser à travers l'aluminium.
- Rincer la bouche avec de l'eau après inhalation.
- Lors de l'inhalation, le son lié à l'inhalation de la gélule entraîne un vrombissement qui permet de s'assurer de la prise de la dose.
- Absence de compteur de dose mais après la prise un contrôle visuel de la gélule est possible en ouvrant la gélule et en vérifiant qu'elle s'est correctement vidée.
- Les gélules ne doivent pas être avalées. Elles doivent être conservées dans le blister et sorties uniquement avant utilisation.
- Nettoyage : 1 fois par mois, rincer à l'eau chaude après avoir entièrement ouvert puis sécher pendant 24h. L'embout buccal pourra être nettoyé avec un linge sec après usage.

INHALATEUR DE POUDRE MULTIDOSE : Diskus

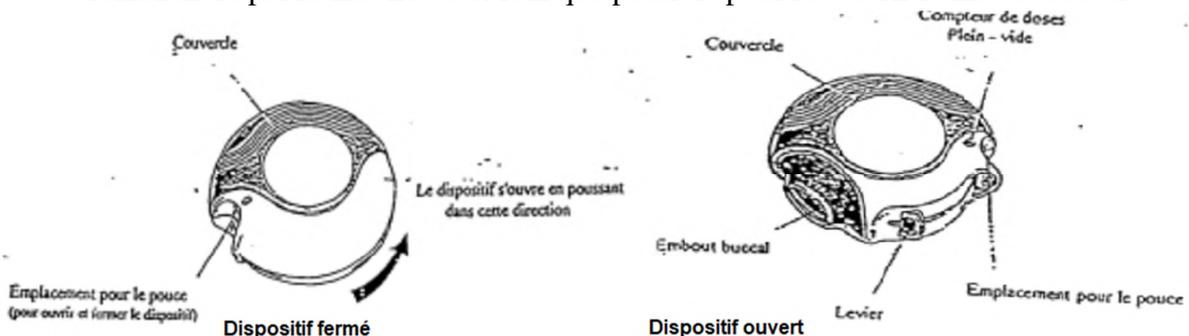
Spécialités concernées : Serevent®, Flixotide®, Seretide®

Spécialité délivrée :



Pour réaliser une bouffée :

1. Tenir le dispositif dans une main et placer le pouce de l'autre main dans l'encoche prévue à cet effet et pousser aussi loin que possible pour ouvrir le dispositif
2. Pousser le levier vers le bas pour l'amener en butée
3. Expirer profondément en dehors du dispositif puis placer l'embout buccal dans la bouche avant de fermer les lèvres autour
4. Inspirer par la bouche profondément et lentement
5. Retirer l'embout buccal de la bouche et retenir la respiration pendant au moins 5 secondes avant de reprendre une respiration normale
6. Fermer le dispositif en plaçant le pouce dans l'encoche prévue à cet effet et pousser en ramenant la partie mobile aussi loin que possible pour recouvrir l'embout buccal.



Remarques :

- Prêt à l'emploi dès la première utilisation, ne nécessite pas de coordination main/bouche
- Rincer la bouche après utilisation
- Possède 60 doses
- Présence d'un compteur de dose gradué de 1 en 1 : les chiffres de 5 à 0 apparaissent en rouge
- Nettoyage : Hebdomadaire avec un linge propre sec. Ne jamais mouiller le dispositif.
- Autres :

INHALATEUR DE POUDRE MULTIDOSE : Easyhaler

Spécialités concernées : Bemedrex®, Gibiter®

Spécialité délivrée :



Pour réaliser une bouffée :

1. Retirer le capuchon anti poussière et le capuchon protecteur
2. Agiter le dispositif de haut en bas 3 à 5 fois
3. Tenir le dispositif à la verticale avec le pouce sur le fond et l'index sur le bouton poussoir et, appuyer fermement sur le bouton poussoir une seule fois, un « clic » se fait entendre. Relâcher, un nouveau « clic » se fera entendre
4. Expirer profondément en dehors du dispositif
5. Placer l'embout buccal dans la bouche et fermer les lèvres autour. Inspirer par la bouche profondément et lentement
6. Retirer l'embout buccal de la bouche et retenir la respiration pendant au moins 5 secondes avant de reprendre une respiration normale
7. Repositionner les capuchons pour fermer le dispositif.

Nombre de doses :

Remarques :

- Prêt à l'emploi dès la première utilisation, ne nécessite pas de coordination main/bouche.
- Rincer la bouche après utilisation.
- Attendre 15 à 30 secondes avant de réaliser une deuxième bouffée si nécessaire.
- Présence d'un compteur de doses gradué de 5 en 5. Lorsque la graduation apparaît en rouge, il reste 20 doses.
- Lorsque le compteur de dose atteint 0, il faut changer de dispositif même si de la poudre semble encore présente à l'intérieure ou est visible au travers de la fenêtre transparente présente à l'arrière de l'inhalateur.
- Si l'inhalateur est actionné involontairement, ou actionné plusieurs fois de suite ou si on a soufflé dans l'inhalateur, il conviendra de tapoter l'embout buccal sur une table ou dans la paume de la main afin d'évacuer la poudre.
- Nettoyer régulièrement l'embout buccal avec un linge sec et limiter au maximum l'humidité.
- A utiliser dans les 4 mois, après ouverture du sachet libérant l'inhalateur.
- Autres :

Annexe 2.11 : Inhalateurs de poudre multidose : Ellipta

INHALATEUR DE POUDRE MULTIDOSE : Ellipta

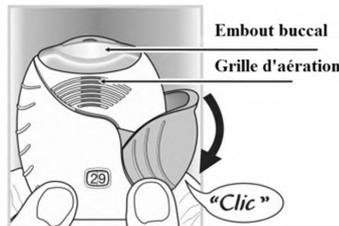
Spécialités concernées : Incruse®, Relvar®, Revinty®, Anoro®, Laventair®, Elebrato®, Trelegy®



Spécialité délivrée :

Pour réaliser une bouffée :

1. Maintenir l'inhalateur en position verticale, faire glisser le couvercle vers le bas jusqu'à entendre un « clic »
2. Expirer profondément en dehors du dispositif
3. Veiller à ne pas obstruer la grille de ventilation avec les doigts puis placer l'embout buccal dans la bouche et fermer les lèvres autour
4. Inspirer rapidement et profondément par la bouche
5. Retirer l'embout buccal de la bouche et retenir la respiration pendant au moins 5 secondes avant de reprendre une respiration normale
6. Replacer l'inhalateur en position verticale et le fermer en faisant glisser le couvercle vers le haut.



Remarques :

- Prêt à l'emploi dès la première utilisation, ne nécessite pas de coordination main/bouche. Rincer la bouche après utilisation.
- Possède 30 doses. Présence d'un compteur de dose gradué de 1 en 1. Les doses de 10 à 0 apparaissent en rouge.
- Après avoir ouvert le couvercle et entendu le clic, le compteur de dose doit indiquer une dose en moins signifiant que la dose est prête à être utilisée.
- Si le couvercle est ouvert puis refermé sans réaliser d'inhalation, la dose perdue sera maintenue dans l'inhalateur mais ne sera plus disponible pour l'inhalation suivante.
- Ne pas secouer l'inhalateur avant utilisation.
- Après avoir sorti l'inhalateur de son emballage, il doit être conservé pendant maximum 6 semaines.
- Lors de la prise il est possible de ne pas sentir ni le produit ni son goût alors que l'inhalateur a été correctement utilisé.
- Nettoyage : hebdomadaire avec un tissu propre sec afin d'enlever les résidus de poudre. Ne pas utiliser d'eau.
- Autres :
-

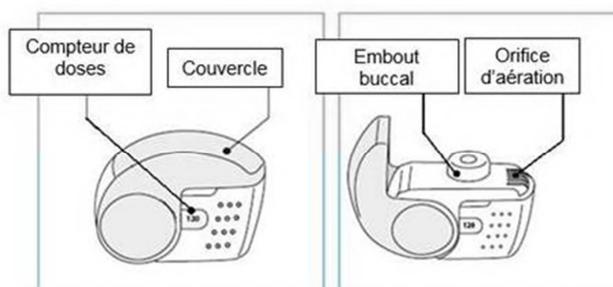
INHALATEUR DE POUDRE MULTIDOSE : Nexthaler

Spécialités concernées : Innovair®, Formodual® et Trimbaw®

Spécialité délivrée :

Pour réaliser une bouffée :

1. Maintenir l'inhalateur en position verticale et ouvrir lentement le couvercle jusqu'à entendre un « clic », une dose est alors libérée
2. Expirer profondément en dehors du dispositif.
3. Veiller à ne pas recouvrir la grille d'aération latérale puis placer l'embout buccal dans la bouche et fermer les lèvres autour
4. Inspirer rapidement et profondément par la bouche, un « clic » se fait entendre
5. Retirer l'embout buccal de la bouche et retenir la respiration pendant au moins 5 secondes avant de reprendre une respiration normale
6. Refermer le couvercle. Vérifier que le compteur de dose a reculé d'une unité.



Remarques :

- Rincer la bouche après utilisation.
- Prêt à l'emploi dès la première utilisation, ne nécessite pas de coordination main/bouche.
- Possède 120 doses. Présence d'un compteur de dose gradué de 1 en 1.
- Ne pas secouer l'inhalateur.
- Après avoir ouvert le couvercle et entendu le clic, le compteur de dose doit indiquer une dose en moins signifiant que la dose est prête à être utilisée.
- Si le couvercle est ouvert puis refermé sans réaliser d'inhalation, la dose perdue sera maintenue dans l'inhalateur mais ne sera plus disponible pour l'inhalation
- Attendre au moins 15 secondes avant de réaliser une deuxième bouffée.
- Lors de l'inhalation le dispositif peut émettre un « clic ». Lors de la prise, un goût peut être perceptible.
- Nettoyage : hebdomadaire avec un tissu sec et propre, ne pas mouiller.

Annexe 2.13 : Inhalateurs de poudre multidose : Novolizer

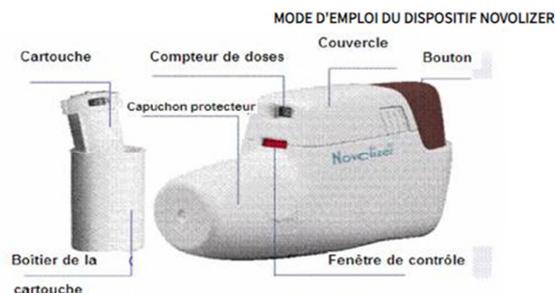
INHALATEUR DE POUDRE MULTIDOSE : Novolizer

Spécialités concernées : Ventilastin®, Asmelor® et Novopulmon®

Spécialité délivrée :

Pour amorcer le dispositif avant la toute première utilisation :

1. Appuyer sur les surfaces nervurées situées sur les côtés du couvercle et pousser celui-ci vers l'avant pour le retirer :



2. Retirer le film protecteur en aluminium du boîtier de la cartouche et prélever une cartouche neuve
3. Insérer la cartouche dans le dispositif en orientant le compteur de dose face à l'embout buccal
4. Replacer le couvercle dans ses guides latéraux et le pousser horizontalement jusqu'à ce qu'il s'insère dans son logement
5. Le dispositif est maintenant prêt à l'emploi, cette procédure ne doit être effectuée qu'une fois.

Pour réaliser une bouffée :

1. Maintenir le dispositif horizontalement et retirer le capuchon
2. Appuyer à fond sur le bouton doseur coloré, puis relâcher. Un « clic » sonore se fait entendre et la fenêtre de contrôle passe du rouge au vert : le dispositif est prêt à l'emploi
3. Expirer profondément en dehors du dispositif
4. Placer l'embout buccal dans la bouche et fermer les lèvres autour. Inspirer par la bouche profondément et lentement
5. Retirer l'embout buccal de la bouche et retenir la respiration pendant au moins 5 secondes avant de reprendre une respiration normale.
6. Replacer le capuchon protecteur sur l'embout buccal.

Nombre de doses :

Remarques :

- Inhalateur de poudre avec réservoir multidose non prêt à l'emploi. Ne nécessite pas de coordination main/bouche. Rincer la bouche après utilisation. Maintenir le dispositif à l'horizontale lors de son utilisation.
- Un déclic audible et un changement de couleur de la fenêtre de contrôle (passage au vert) sont des témoins de prise. La prise peut également avoir un goût.
- Possède un compteur de dose, gradué de 20 en 20 jusqu'à 60 doses restantes puis de 10 en 10 pour les 60 dernières doses. Le chiffre qui apparaît dans la fenêtre supérieure indique le nombre de doses restantes.
- Lorsque le compteur de dose affiche « 0 », il faut changer la cartouche : retirer l'ancienne en faisant glisser le capot vers l'avant pour y accéder puis nettoyer l'intérieur avec un tissu propre et sec, avant d'insérer la nouvelle cartouche.
- Nettoyage : hebdomadaire avec un linge propre et sec pour retirer les résidus de poudre. Ne pas mouiller.

INHALATEUR DE POUDRE MULTIDOSE : Spiromax

Spécialité concernée : Duoresp spiromax®



Pour réaliser une bouffée :

1. Maintenir l'inhalateur en position verticale le capuchon rouge foncé en bas
2. Ouvrir le capuchon en le dépliant vers le bas jusqu'à entendre un clic, afin de libérer l'embout buccal
3. Expirer profondément en dehors du dispositif
4. Veiller à ne pas obstruer les fenêtres d'aération au-dessus de l'embout buccal, placer l'embout buccal dans la bouche et fermer les lèvres autour
5. Inspirer rapidement et profondément par la bouche. Retirer l'embout buccal puis retenir la respiration pendant au moins 5 secondes avant de reprendre une respiration normale
6. Refermer l'embout buccal.

Remarques :

- C'est un inhalateur de poudre multidose prêt à l'emploi qui ne nécessite pas de coordination main/bouche.
- Rincer la bouche après utilisation.
- Lors de la prise un goût peut être perceptible.
- Attendre au moins 15 secondes avant de réaliser une deuxième bouffée.
- Contient 60 doses pour le dosage de 320 µg et 120 doses pour le dosage de 160 µg.
- Présence d'un compteur de dose indiquant le nombre d'inhalations restantes en nombre pair (gradué de 2 en 2). Lorsqu'il reste 20 inhalations, les nombres s'affichent en rouge.
- Si on ouvre et ferme le capuchon sans prendre de dose, le compteur de dose décomptera mais il n'y aura toujours qu'une seule dose prête à être inspirée.
- Ne pas agiter avant utilisation.
- Nettoyage : hebdomadaire avec un tissu sec et propre pour retirer les résidus de poudre. Ne pas mouiller.
- Autre :
-

Annexe 2.15 : Inhalateurs de poudre multidose : Turbuhaler

INHALATEUR DE POUDRE MULTIDOSE : Turbuhaler

Spécialités concernées : Bricanyl®, Pulmicort® et Symbicort®

Spécialité délivrée :

Pour amorcer le dispositif (à ne réaliser qu'une seule fois) :

1. Dévisser le capuchon et l'enlever.
2. Tourner la molette à fond dans un sens puis dans l'autre : un clic se fait entendre :



3. Répéter l'étape 2 une seconde fois. Le dispositif est maintenant prêt à l'emploi.

Pour réaliser une bouffée :

1. Dévisser le capuchon et l'enlever
2. Maintenir le dispositif en position verticale la molette colorée vers le bas
3. Pour charger une dose, tourner la molette à fond dans un sens puis à fond dans l'autre : un clic se fait entendre
4. Expirer profondément en dehors du dispositif
5. Placer l'embout buccal dans la bouche et fermer les lèvres autour
6. Inspirer par la bouche profondément et lentement. Retirer l'embout buccal de la bouche puis retenir la respiration pendant au moins 5 secondes avant de reprendre une respiration normale
7. Revisser le capuchon sur le dispositif.

Remarques :

- Inhalateur de poudre avec réservoir multidose, non directement prêt à l'emploi dès la première utilisation. Il ne nécessite pas de coordination main/bouche.
- Attendre au moins 15 secondes avant de réaliser une deuxième bouffée.
- Rincer la bouche après utilisation.
- Même après plusieurs clics consécutifs il n'y a toujours qu'une dose prête à être inhalée. Toutefois le fait d'actionner la molette fait tourner le compteur de dose.
- Possède un compteur de dose, gradué de 1 en 1. Lorsqu'une marque rouge apparaît en haut de la fenêtre de l'indicateur de dose, il reste environ 20 doses.
- Nettoyer régulièrement l'embout buccal avec un linge sec et ne pas mouiller.
- Autres :

INHALATEUR DE POUDRE MULTIDOSE : Twisthaler

Spécialité concernée : Asmanex twisthaler®

Pour réaliser une bouffée :

1. S'assurer que le compteur et le pointeur du capuchon soient alignés :



2. Dévissez le capuchon dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. Le compteur de dose décomptera alors une unité. Enlever le capuchon.
3. Expirer profondément en dehors du dispositif.
4. Placer l'embout buccal dans la bouche et fermer les lèvres autour.
5. Inspirer profondément en lentement par la bouche puis retirer l'embout buccal de la bouche et retenir la respiration pendant au moins 5 secondes avant de reprendre une respiration normale.
6. Repositionner le capuchon sur sa base tout en maintenant le dispositif en position verticale.
7. Visser le capuchon dans le sens des aiguilles d'une montre en maintenant une légère pression vers le bas jusqu'à entendre un « clic ». La dose suivante est alors chargée.
8. Le capuchon est fermé lorsque le compteur de dose et le pointeur du capuchon sont à nouveau alignés.

Remarques :

- Inhalateur de poudre avec réservoir multidose directement prêt à l'emploi. Pas de coordination main bouche requise.
- Attendre au moins 15 secondes avant de réaliser une deuxième inhalation.
- Rincer la bouche après utilisation.
- Possède un compteur de dose gradué de 1 en 1. Après la dernière dose « 01 », le compteur indiquera « 00 » et le capuchon sera bloqué. Le dispositif ne pourra plus être utilisé.
- Nettoyer régulièrement l'extérieur de l'embout buccal avec un tissu sec. Eviter tout contact avec l'eau.
- Autre :
-
-

INHALATEURS DE BRUMISAT : RESPIMAT

Spécialités concernées : Striverdi®, Spiriva® et Spiolto®



Avant la toute première utilisation il faut charger et amorcer le système :

- Chargement de la cartouche :

1. Maintenir le capuchon fermé, appuyer sur le cliquet de sécurité et retirer la base transparente du dispositif.
2. Prendre la cartouche et insérer la partie la plus étroite dans le dispositif en la poussant contre une table, jusqu'en butée. Ne plus tenter de la retirer.
3. Remettre en place la base transparente.

- Pour amorcer le dispositif :

1. Maintenir le capuchon fermé et tourner la base d'un demi-tour dans la direction des flèches noires jusqu'à entendre un clic.
2. Ouvrir entièrement le capuchon.
3. Diriger le dispositif en direction du sol, appuyer sur le bouton de libération pour amorcer la pompe puis fermer le capuchon.
4. Répéter les étapes 2 et 3 plusieurs fois jusqu'à obtenir un nuage, puis une fois le nuage obtenu recommencer ces étapes 6 fois de plus.
5. Repositionner le capuchon, l'inhalateur est prêt à l'emploi.

Pour réaliser une bouffée :

1. Maintenir le capuchon fermé et tourner la base d'un demi-tour dans la direction des flèches noires jusqu'à entendre un « clic ».
2. Ouvrir entièrement le capuchon.
3. Expirer lentement et profondément en dehors du dispositif.
4. Mettre le dispositif horizontalement, placer l'embout buccal dans la bouche et fermer les lèvres autour. Veiller à ne pas recouvrir les orifices d'aération.
5. Appuyer simultanément sur le bouton de libération et inspirer lentement et profondément par la bouche.
6. Retirer l'embout buccal de la bouche et retenir la respiration pendant au moins 5 secondes avant de reprendre une respiration normale.
7. Fermer le capuchon.

Remarques :

- Dispositif non prêt à l'emploi et nécessitant une coordination main/bouche bien que facilitée.
- Rincer la bouche après utilisation et attendre au moins 15 secondes avant de réaliser une deuxième bouffée.
- 60 doses / cartouche. Présence d'un compteur de dose gradué de 1 en 1 (zone jaune : moins de 10 bouffées restantes, zone rouge : la cartouche est vide). Ne pas tourner la base transparente lorsque le capuchon est ouvert cela déclenche une dose automatiquement qui sera pulvérisée dans l'air.
- Un même inhalateur peut être utilisé avec un maximum de 6 cartouches.
- Si l'inhalateur n'a pas été utilisé depuis plus de 7 jours : tourner la base en direction des flèches noires et libérer une bouffée vers le sol.
- Si l'inhalateur n'a pas été utilisé depuis plus de 21 jours : tourner la base en direction des flèches noires et libérer une bouffée vers le sol et répéter ces étapes jusqu'à apparition d'un nuage d'aérosol bien visible. Une fois le nuage visible, répéter ces opérations 3 autres fois.
- Changement de cartouche : maintenir le capuchon fermé et tourner la base transparente afin de la retirer, si elle est difficile à retirer, tirer et tourner la cartouche en même temps.
- Nettoyage hebdomadaire de l'embout buccal recommandé avec un linge humide.

Chargement de la cartouche		
1.	2.	3.
Amorçage du dispositif		
1.	2.	3. 4. 5.
Pour réaliser une bouffée		
1.	2.	4.

AEROSOL PAR NEBULISATION – NEBULISEUR PNEUMATIQUE

Bon usage d'un nébuliseur pneumatique :

1. Assembler le tuyau, la cuve et l'interface (embout buccal ou masque facial)
2. Verser la solution médicamenteuse dans la cuve, sans dépasser le volume recommandé par le fabricant.
3. Connecter la source d'énergie, le compresseur d'air.
4. Mettre en place l'interface puis allumer le compresseur.
5. Inspirer et expirer normalement jusqu'à ce que la production d'aérosol cesse ou jusqu'au terme de la durée prescrite. La cuve contenant la solution à nébuliser doit être maintenue à la verticale pendant la nébulisation. Si le traitement doit être interrompu, éteindre le compresseur pour éviter les pertes d'aérosol.
6. A la fin de la séance, retirer l'interface et éteindre le compresseur.
7. Rincer la bouche et le visage (si masque facial).



Photographie du montage final d'un nébuliseur pneumatique
avec un embout buccal comme interface

Remarques :

- L'interface peut être un embout buccal ou un masque facial et sa taille doit être adaptée à l'âge du patient.
- Coordination main/bouche non nécessaire.
- Entretien : il convient de nettoyer le nébuliseur après chaque séance selon les recommandations propres au fabricant, en général avec de l'eau claire avant de laisser sécher à l'air libre.
- L'interface est personnelle et réutilisable.
- Le compresseur est disponible à la location, le plus souvent en pharmacie, qui est responsable de son entretien aussi bien d'un point de vue technique que du nettoyage.
- Autres remarques :

.....
.....
.....

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens
- De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

AUTEUR : Amélie BONNEFOUS

TITRE : Les traitements de l'asthme et de la BPCO par voie pulmonaire à l'officine (hors oxygénothérapie) : actifs et dispositifs de dispensation

DIRECTEUR DE THESE : Pr. Sophie GIROD FULLANA

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté de Pharmacie de Toulouse, le 11/12/2024

Résumé :

L'asthme et la BPCO sont des pathologies respiratoires inflammatoires et chroniques dont la prévalence augmente en France et dans le monde. Elles altèrent la qualité de vie des patients et augmentent les dépenses de santé. Les bronchodilatateurs et les anti-inflammatoires sont les classes pharmacologiques majoritairement utilisées pour leur prise en charge et sont administrés essentiellement par voie pulmonaire à l'aide de dispositifs d'inhalation. Ceux-ci sont de plusieurs types avec chacun des spécificités et des limites d'utilisation. Leur bonne utilisation est un pilier de l'efficacité de la prise en charge de ces maladies. Les pharmaciens doivent donc être formés à leur manipulation et transmettre aux patients des conseils contribuant à cette bonne utilisation mais aussi de façon plus générale à la maîtrise des symptômes de la maladie via des conseils hygiéno-diététiques ou encore la promotion de la vaccination.

Pulmonary treatments in asthma and COPD in pharmacy (except oxygen therapy): active ingredients and dispensing devices

Abstract:

Asthma and COPD are inflammatory and chronic respiratory diseases. Their prevalence increase in France and around the world. They alter patients quality of life and increase healthcare costs. Bronchodilators and anti-inflammatories are the pharmacological classes mainly used for their management. They are mostly dispensed by pulmonary route using inhalation devices. There are different kinds of inhalation devices, each with specificities and limitations of use. Their proper use is a key point of the treatment efficacy and of the management of these diseases. Therefore, pharmacists must be trained to handle correctly the devices and provide patients advice to contribute to the correct use and to control asthma and COPD symptoms such as lifestyle advice or vaccination promotion.

Mots-Clés : asthme, BPCO, chronique, inflammatoire, bronchodilatateurs, anti-inflammatoires, traitement de fond, crise, voie pulmonaire, aérosols doseurs pressurisés, inhalateurs de poudre sèche, brumisat, nébuliseurs, pharmacien, bonne utilisation, conseils, éducation

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR : Faculté de Santé – Département des Sciences Pharmaceutiques – 35 chemin des Maraîchers – 31062 TOULOUSE Cedex 9 – France