HAL open science

Les contre-indications médicamenteuses et les dangers de l'automédication chez le patient asthmatique

Alexia Henry-Wittmann

To cite this version:

Alexia Henry-Wittmann. Les contre-indications médicamenteuses et les dangers de l'automédication chez le patient asthmatique. Sciences pharmaceutiques. 2019. ⟨hal-03297883⟩

HAL Id: hal-03297883

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297883v1

Submitted on 23 Jul 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Autorisation HAL

HAL Authorization

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE
2019

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 6 mars 2019,

sur un sujet dédié à :

Les contre-indications médicamenteuses et les dangers de l'automédication chez le patient asthmatique

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Alexia HENRY-WITTMANN

née le 9 février 1994 à Nancy (54)

Membres du Jury

Président:	Madame Béatrice DEMORE	Professeur des Universités et Praticien Hospitalier Faculté de Pharmacie de Nancy
Directeur:	Monsieur François DUPUIS	Maitre de Conférences des Universités Faculté de Pharmacie de Nancy
Juges:	Madame Catherine BITSCH	Pharmacien d'officine
	Monsieur Julien GRAVOULET	Pharmacien d'officine et Professeur Associé Faculté de Pharmacie de Nancy

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2018-2019

DOYEN
Raphaël DUVAL
Vice-Doyen
Julien PERRIN
Directrice des études
Marie SOCHA
Conseil de la Pédagogie
Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER
Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT
Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier
Présidente, Béatrice DEMORE
Commission Prospective Facultaire
Président, Christophe GANTZER
Vice-Président, Jean-Louis MERLIN
Commission de la Recherche
Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication	Marie-Paule SAUDER
Innovation pédagogique	Alexandrine LAMBERT
Référente ADE	Virginie PICHON
Référent dotation sur projet (DSP)	Dominique DECOLIN

Responsabilités

Filière Officine	Caroline PERRIN-SARRADO Julien GRAVOULET
Filière Industrie	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Filière Hôpital	Béatrice DEMORE Marie SOCHA
Pharma Plus ENSIC	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Pharma Plus ENSAIA	Xavier BELLANGER
Pharma Plus ENSGSI	Igor CLAROT
Cellule de Formation Continue et Individuelle	Luc FERRARI
Commission d'agrément des maîtres de stage	François DUPUIS
ERASMUS	Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Francine PAULUS
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Max HENRY
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK
Pierre DIXNEUF
Chantal FINANCE
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Mariette BEAUD
François BONNEAUX
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN

Michel JACQUE
Pierre LABRUDE
Vincent LOPPINET
Alain NICOLAS
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Francine PAULUS
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique et Epidémiologie*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique, Audioprothèse*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Hématologie, Biologie cellulaire*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Frédéric JORAND	*87*	*Eau, Santé, Environnement*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*
MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Alexandre HARLE	*82*	*Biologie cellulaire oncologique*
Julien PERRIN	*82*	*Hématologie biologique*
Loïc REPPEL	*82*	*Biothérapie*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*
MAITRES DE CONFÉRENCES		
Sandrine CAPIZZI BANAS	*87*	*Parasitologie*

Xavier BELLANGER	*87*	*Parasitologie, Mycologie médicale*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie galénique*
Natacha DREUMONT	*87*	*Biochimie générale, Biochimie clinique*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Reine EL OMAR	*86*	*Physiologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Anthony GANDIN	*87*	*Mycologie, Botanique*
Caroline GAUCHER	*86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie, Sécurité sanitaire*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Julie LEONHARD	*86/01*	*Droit en Santé*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie environnementale*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Arnaud PALLOTTA	*86*	*Bioanalyse du médicament*
Marianne PARENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Sophie PINEL	*85*	*Informatique en Santé (e-santé)*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Guillaume SAUTREY	*85*	*Chimie analytique*
Rosella SPINA	*86*	*Pharmacognosie*
Sabrina TOUCHET	*86*	*Pharmacochimie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	*86*	*Pharmacie clinique*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N’ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

Aux membres du jury :

*A **Madame le Professeur Béatrice Demoré***

Professeur de Pharmacie clinique, Praticien Hospitalier, qui m'a fait le grand honneur de présider ce jury
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma profonde gratitude et des mes sincères remerciements

*A **Monsieur François Dupuis***

Maitre de Conférences de Pharmacologie, qui a accepté de diriger cette thèse, m'a guidée par ses conseils et a si patiemment revu et corrigé ce travail.
Je vous remercie tout particulièrement pour votre relecture attentive et votre aide dans la préparation de la soutenance.
Veuillez trouver ici l'expression de ma plus profonde reconnaissance

*A **Madame Catherine Bitsch***

Pharmacien titulaire d'officine à Villers les Nancy, qui m'a accueillie en stage, m'a encadrée et m'a enseigné les règles de la profession et qui a accepté de faire partie de ce jury.
Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mes sincères remerciements.

*A **Monsieur Julien Gravoulet***

Professeur associé de Pharmacie clinique, Pharmacien titulaire d'officine à Leyr, qui a accepté d'apporter son expertise au jugement de cette thèse.
Veuillez trouver ici l'expression de mon respect et de ma gratitude.

A toute ***l'équipe de la pharmacie de l'Abbaye,***

Madame Bitsch, Corinne, Karen et Delphine, pour m'avoir si chaleureusement accueillie pendant les six mois de stage officinal, pour m'avoir fait partager leur expérience et apporté leur aide au quotidien.
Je les remercie vivement d'avoir fait de ce stage une expérience inoubliable.

A tous les ***pharmaciens et leurs équipes***

Que j'ai côtoyés, en stage ou dans le cadre de mon activité, pour leurs conseils bienveillants et leur aide.

A ma famille et mes amis,

Qui m'ont soutenue et encouragée tout au long de mes études et de la réalisation de cette thèse.

Table des matières.

Liste des figures 4
Liste des tableaux 4
Table des annexes.....5
Introduction.....8
1ère partie : L'ASTHME ET LE PATIENT ASTHMATIQUE 10
I. Une maladie chronique avec des crises récurrentes.....10
1. La crise d'asthme. 10
2. L'asthme chronique. 11
3. Les différents stades de l'asthme.....12
II. Une maladie inflammatoire des bronches. 13
1. L'obstruction bronchique et les remodelages physiologiques et morphologiques. 13
a. *L'obstruction bronchique, dénominateur commun de l'asthme.* 13
b. *Le remodelage bronchique.* 13
c. *Le recrutement des médiateurs de l'inflammation.*.....17
d. *L'innervation du muscle lisse bronchique.*.....18
2. L'hyperréactivité bronchique 19
a. *Les manifestations de l'hyperréactivité bronchique.* 19
b. *Une constante chez le patient asthmatique.*.....20
3. Des interactions complexes avec l'allergie et l'infection 20
a. Les allergènes et les polluants incriminés dans l'asthme......20
b. Le mécanisme de la réaction allergique.....22
c. La sensibilité aux infections......23
III. Les traitements de l'asthme. 24
1. Les traitements de la crise. 24
2. Les traitements de fond et le contrôle de l'asthme. 25
a. *Les traitements de fond de l'asthme*.....25
b. *Le contrôle de l'asthme* 31
3. Les effets indésirables des traitements de l'asthme. 32
IV. Le patient asthmatique et l'asthme.....34
1. L'altération de la qualité de vie de l'asthmatique.....34
2. La difficile acceptation de la maladie et du traitement. 35
a. Le processus d'acceptation de la maladie......35
b. Le manque d'adhésion au traitement. 35
3. L'anxiété et le stress.....36
a. L'asthme, générateur d'anxiété. 36
b. L'anxiété, facteur déclenchant des crises......37
2ème partie : LES CONTRE-INDICATIONS MEDICAMENTEUSES.....38
I. Les médicaments « déclencheurs ».....38
1. Les bêtabloquants. 38
a. L'action des bêtabloquants......39
b. Les différents types de bêtabloquants......40
c. L'impact des bêtabloquants sur la fonction respiratoire, leur contre-indication et ses conséquences chez l'asthmatique......41
2. L'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) 43
a. Le mode d'action des AINS......43
b. Les indications des AINS. 47
c. Les réactions d'intolérance aux AINS et l'asthme intolérant à l'aspirine......50

d. Les contre-indications de l'aspirine et des AINS chez le patient asthmatique...51
3. Les antitussifs et autres médicaments contenant des opiacés.....51
a. Les opiacés, régulateurs de la douleur et antitussifs. 51
b. La morphine et les dérivés morphiniques : une contre-indication absolue chez le patient asthmatique......55
c. Les dérivés synthétiques de la morphine et les risques de détresse respiratoire. 58
4. Les médicaments présentés sous forme pressurisée. 59
a. Les aérosols et leurs effets sur la fonction respiratoire. 59
b. Les précautions d'emploi des dispositifs médicaux anti-poux chez les asthmatiques. 60
II. Les médicaments déconseillés ou nécessitant des précautions d'utilisation.....61
1. Les mucolytiques et les fluidifiants bronchiques. 61
a. Des substances destinées à faciliter l'expectoration et la respiration......61
b. Les troubles respiratoires liés aux mucolytiques......62
2. Les anxiolytiques, les hypnotiques et les sédatifs. 63
a. *Des molécules dont l'action s'exerce au niveau du système nerveux central.* ...63
b. Les effets des hypnotiques et des sédatifs. 65
c. La dépression respiratoire induite par les psychotropes. 66
3. Les huiles essentielles 67
a. Des composés liquides à base de plantes. 67
b. Les modes d'administration......67
c. Les précautions d'utilisation chez l'asthmatique......68
III. Les substances diverses. 69
1. Les substances histamino-libératrices.....69
2. Les produits anesthésiques. 71
a. Les types d'anesthésie. 71
b. Le risque de détresse respiratoire......72
3. Les sulfites.....73
3ème partie : L'ASTHMATIQUE ET LES DANGERS DE L'AUTOMEDICATION 75
I. L'autogestion de l'asthme. 77
1. L'automédication. 77
a. Les traitements empiriques d'hier à aujourd'hui. 77
b. La phytothérapie et l'aromathérapie 79
c. L'homéopathie. 81
d. L'intérêt de l'automédication dans l'asthme......82
2. L'inobservance du traitement.....83
a. La prévalence de l'observance. 83
b. Les causes possibles d'inobservance. 84
c. L'inobservance et le non contrôle de l'asthme......85
II. L'automédication des pathologies favorisées par l'asthme.....86
1. Les affections bénignes saisonnières. 86
a. Les types de rhumes......86
b. Les traitements du rhume......87
c. L'asthmatique et le rhume. 89
d. L'asthmatique et la toux. 90
2. L'anxiété et des troubles associés : stress, insomnie, crise de panique. 93
a. Les traitements médicamenteux 93
b. Les traitements alternatifs. 94
III. L'automédication de la douleur. 97

1. Les douleurs traitées par automédication. 97
a. Les maux de tête 97
b. Les douleurs dentaires. 98
c. Les douleurs articulaires et rhumatismales. 99
d. Les douleurs dues aux règles. 99
2. Les traitements de la douleur 100
a. Une automédication à risque pour l'asthmatique. 100
b. Les solutions alternatives. 101
c. *Les prescriptions des médecins spécialistes consultables en dehors du parcours de soins coordonné et des dentistes.* 102
Conclusion 104
Références bibliographiques : 106
Crédits photographiques 115
Annexes 116

Liste des figures

Figure 1 : Coupe histologique de la paroi bronchique, d'après Nataf, 2017.....14
Figure 2 : Schéma de la paroi bronchique, d'après Taytard, 2001. 15
Figure 3 : Les principales caractéristiques du remodelage des voies aériennes dans l'asthme, d'après Benayoun et Pretolani, 2003. 16
Figure 4 : Structure bronchique d'un patient asthmatique comparée à celle d'un sujet sain, d'après Biasini, 2015. 17
Figure 5 : Dépôts des particules dans l'arbre respiratoire en fonction de leur taille, d'après la Fédération Girondine de Lutte contre les Maladies Respiratoires, 2010.....21
Figure 6 : Synthèse des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique, d'après Devillier, 1998. 45
Figure 7 : Impact des AINS sur les COX et répercussions respiratoires, d'après la Fédération Girondine de Lutte contre les Maladies Respiratoires, 2006. 47
Figure 8 : Effets physiopathologiques de l'histamine, d'après Collard et Tap, 2005.....70
Figure 9 : Le recours à l'automédication, d'après l'enquête Fabre/IPSOS, 2016. 76
Figure 10 : Belladone, *Atropa belladona*, d'après Köhler, 1887. 79
Figure 11 : Datura: *Datura stramonium*, d'après Köhler, 1887.....80
Figure 12 : Jusquiame: *Hyoscyamus niger*, d'après Köhler, 1887.....80

Liste des tableaux

Tableau I : Différents paliers de l'asthme en fonction des symptômes ressentis par le patient, d'après GINA, 2017. 12
Tableau II : Traitements de la crise d'asthme, d'après VIDAL, 2018.....25
Tableau III : Corticoïdes utilisés dans le traitement de fond de l'asthme, d'après VIDAL, 2018. 26
Tableau IV : Bêta-2-mimétiques à longue durée d'action utilisés dans le traitement de fond de l'asthme, d'après VIDAL, 2018. 27
Tableau V: Associations de bêta-2-mimétiques à longue durée d'action et de corticoïdes utilisées dans le traitement de fond de l'asthme, d'après VIDAL, 2018. 28
Tableau VI : Bases xanthiques utilisées dans le traitement de fond de l'asthme, d'après VIDAL, 2018. 29
Tableau VII: Anticorps (AC) monoclonaux utilisés dans le traitement de fond de l'asthme, d'après VIDAL, 2018. 30
Tableau VIII: Stratégies thérapeutiques en fonction du stade d'asthme, d'après GINA, 2015.31
Tableau IX: Evaluation du contrôle de l'asthme, d'après GINA, 2014.....32
Tableau X : Effets agonistes et antagonistes sur les récepteurs β_1 et β_2, d'après le Collège National de Pharmacologie Médicale, 2017b. 40
Tableau XI: Anti-inflammatoires non stéroïdiens disponibles en officine, d'après VIDAL, 2018. 49

Tableau XII : Effets des opioïdes en fonction de leur site de fixation, d'après VIDAL, 2018.52
Tableau XIII: Spécialités commercialisées à base de morphine, d'après VIDAL, 2018. 53
Tableau XIV : Spécialités commercialisées à base de fentanyl, d'après VIDAL, 2018. 54
Tableau XV: Spécialités commercialisées à base de codéine, d'après VIDAL, 2018. 54
Tableau XVI: Spécialités commercialisées à base de tramadol, d'après VIDAL, 2018. 55
Tableau XVII: Spécialités commercialisées utilisées dans le traitement de la toux et à base de dérivés opiacés d'aprèsVIDAL, 2018. 57
Tableau XVIII: Spécialités commercialisées contenant un opiacé obtenu par hémisynthèse ou synthèse, d'après VIDAL, 2018. 58
Tableau XIX: Spécialités commercialisées à base de mucolytiques, d'après VIDAL, 2018...62
Tableau XX: Benzodiazépines commercialisées à visée anxiolytique, d'après VIDAL, 2018 et Dorosz, 2018. 64
Tableau XXI: Hypnotiques commercialisés en 2018, d'après VIDAL, 2018 et Dorosz, 2018. 65
Tableau XXII: Effets respiratoires indésirables induits par certaines molécules d'anesthésiques, d'après Pipet *et al*, 2012.....72
Tableau XXIII: Principales spécialités homéopathiques disponibles en 2018 pour le traitement de la toux à l'officine, d'après Boiron, 2018. 91
Tableau XXIV : Exemples de spécialités à base de plantes utilisables dans le traitement de la toux, d'après VIDAL, 2018. 92
Tableau XXV : Principales spécialités commercialisées pour traiter l'arthrose, d'après Vidal, 2018. 102

Table des annexes

Annexe 1: Traitements de la crise d'asthme d'après VIDAL, 2017.....116
Annexe 2: Corticoïdes utilisés dans le traitement de fond de l'asthme, d'après VIDAL, 2018. 117
Annexe 3: Bêta-2-mimétiques à longue durée d'action utilisés dans le traitement de fond de l'asthme d'après VIDAL, 2018. 119
Annexe 4: Association d'un bêta-2-mimétique à longue durée d'action et d'un corticoïde utilisées dans le traitement de fond de l'asthme d'après VIDAL, 2018. 120
Annexe 5: Antileucotriène utilisé dans le traitement de fond de l'asthme d'après VIDAL, 2018. 120
Annexe 6 : Anticholinergique utilisé dans le traitement de fond de l'asthme, d'après Vidal, 2018. 121
Annexe 7: Bases xanthiques utilisées dans le traitement de fond de l'asthme d'après VIDAL, 2018. 121
Annexe 8: Anticorps (AC) monoclonaux utilisés dans le traitement de fond de l'asthme, d'après VIDAL, 2018. 122
Annexe 9 : Fiche conseil sur le rhume. 123
Annexe 10 : Fiche conseil sur la toux.....123

Annexe 11 : Fiche conseil sur l'anxiété et les troubles du sommeil. 124
Annexe 12 : Fiche conseil sur les maux de tête. 125
Annexe 13 : Fiche sur les douleurs dentaires.....126
Annexe 14 : Fiche sur les douleurs articulaires et l'arthrose.....127

Liste des abréviations

AC : anticorps
ACTH : hormone adénocorticotrope
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AIA : asthme intolérant à l'aspirine
AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMELI : Assurance Maladie en ligne
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSES : Agence Nationale de Sécurité de l'alimentation, de l'Environnement et du travail
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive
COX : cyclo-oxygénases
DEP : Débit Expiratoire de Pointe
DMP : Dossier Médical Partagé
ECP : protéine cationique éosinophilique
EPO : peroxydase éosinophilique
GINA : Global Initiative for Asthma
HAS : Haute Autorité de Santé
IgE : Immunoglobuline de type E
IL : interleukines
INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
InVS : Institut national de Veille Sanitaire
IPSOS : Institut Politique de Sondages et d'Opinions Sociales
IRDES : Institut de Recherches et de Documentation de l'Economie de la Santé
LDA : longue durée d'action
LP : libération prolongée
MBP : protéine basique majeure
MeSH : Medical Subject Headings
NANC : système non-adrénergique non-cholinergique
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PAF-acéther : facteur d'activation plaquettaire
PG: prostaglandines
REALISE: Recognise Ashtma and Link to Symptoms and Experience
TNF- α :Tumor Necrosis Factor-α
TRAC: The Reality of Asthma Control
Tx: thromboxane
VEMS: volume expiratoire maximal en une seconde

Introduction

L'asthme, longtemps désigné comme la « maladie du souffle court », a été identifié dès l'Antiquité, mais il fallut attendre le XIème siècle pour que le médecin iranien Avicenne le décrive comme une dyspnée avec des épisodes de crises. Au siècle suivant, le rabbin et médecin espagnol Maïmonide le considère comme un trouble psychosomatique, conception qui prévaudra jusqu'au début du XXème siècle [Pilgerias, 2014]. Même si le professeur Trousseau lui consacre, en 1868, un chapitre de son ouvrage « Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris » [Trousseau, 1868], l'asthme n'est véritablement reconnu comme une maladie inflammatoire des bronches que dans les années 1950-1960. L'asthme est désormais défini par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), comme « une maladie chronique dont la gravité et la fréquence varient d'une personne à l'autre et qui se caractérise par des crises récurrentes, où l'on observe des difficultés respiratoires et une respiration sifflante » [OMS, 2017].

La prévalence de l'asthme est relativement élevée : en France, les données épidémiologiques actuellement disponibles font état d'une prévalence de 6 à 7% [Delmas et Fuhrman, 2010]. Elle s'élevait à 6,7% selon les résultats de l'Enquête Santé Protection Sociale, qui a concerné plus de 20 000 personnes en France, dont 16 195 ont répondu au questionnaire spécifique sur l'asthme. Réalisée par l'IRDES (Institut de Recherches et de Documentation de l'Economie de la Santé) en 2006 elle a été publiée en 2011 [Afrite *et al*, 2011]. Le taux de prévalence cumulatif, correspondant au pourcentage de personnes ayant souffert d'asthme à un moment de leur vie, atteignait alors 10,2%. Au total, l'asthme concerne plus de 4 millions de personnes en France et environ 235 millions dans le monde [OMS, 2017].

L'asthme touche aussi bien les hommes que les femmes et peut se manifester à tous les âges de la vie. C'est la maladie chronique la plus courante chez les enfants. Il n'épargne ni les femmes enceintes, ni les patients atteints d'une pathologie chronique : diabétiques, gastritiques ou coronariennes. Il est devenu l'une des priorités pneumologiques à l'hôpital. A partir des données collectées auprès des hôpitaux, l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS) a recensé près de 63 000 séjours hospitaliers liés à l'asthme en France en 2015, les deux-tiers concernant des enfants de moins de 15 ans [InVS, 2017]. Dans leurs pratiques quotidiennes, le médecin généraliste et le pharmacien d'officine sont donc amenés à rencontrer fréquemment des patients asthmatiques. Au bout de la chaîne de soins, le pharmacien leur délivre les traitements médicamenteux visant, soit à traiter les crises, soit à empêcher, dans toute la mesure du possible, leur déclenchement. Il lui revient d'expliquer aux

patients comment prendre leurs traitements et de souligner l'intérêt d'une bonne observance, pour parvenir à une bonne maîtrise de la maladie.

Les manifestations bronchiques de l'asthme, obstruction et hyperréactivité bronchique, que les traitements visent à prévenir ou à contrôler, induisent de strictes **contre-indications médicamenteuses**, certains médicaments pouvant aggraver, voire même provoquer une crise d'asthme. D'autres substances nécessitent pour l'asthmatique des précautions d'utilisation, comme de nombreux produits utilisés en aromathérapie. Parmi les médicaments à utiliser avec précaution ou contre-indiqués certains peuvent être obtenus sans ordonnance. C'est notamment le cas de l'aspirine, tellement banalisée que certains utilisateurs n'ont pas conscience qu'il s'agit d'un médicament, alors qu'elle peut occasionner des troubles graves chez l'asthmatique.

L'exemple de l'aspirine montre à quel point **l'automédication** peut comporter des risques pour l'asthmatique. L'asthme, qui provoque une sensibilité aux infections, notamment aux infections bénignes saisonnières, qui génère souvent du stress et de l'anxiété, avec leur fréquent corollaire, l'insomnie, peut inciter l'asthmatique à se tourner vers l'automédication. De même, il pourra être tenté d'y recourir pour calmer des douleurs modérées d'origines diverses : céphalées, douleurs dentaires, articulaires et rhumatismales. En matière d'automédication, le rôle du pharmacien d'officine, dernier intermédiaire qualifié entre le médicament et le patient, est donc primordial pour assurer l'information et la prévention auprès des patients asthmatiques.

Dans la première partie, après avoir décrit les manifestations cliniques de l'asthme lors des crises et pendant les périodes inter crises, nous verrons les caractères physiopathologiques de cette maladie, qui entretiennent des relations complexes avec l'allergie et les infections et déterminent certains traits de la psychologie du patient asthmatique.

La seconde recensera les principales contre-indications médicamenteuses de l'asthme, qui peuvent compliquer la prise en charge de certaines pathologies ou présenter des risques en cas d'automédication.

Enfin, dans la troisième partie, nous envisagerons les pratiques les plus courantes d'automédication de l'asthme, sans négliger cette forme particulière qu'est l'inobservance du traitement. La prise en charge des pathologies que l'on peut considérer comme liées à l'asthme et le traitement de la douleur, permettront de montrer comment il est possible, à l'officine, d'aider les patients asthmatiques à substituer à l'automédication une médication officinale, c'est-à-dire une médication encadrée par le pharmacien.

1ère partie : L'ASTHME ET LE PATIENT ASTHMATIQUE

L'asthme est une maladie respiratoire chronique qui persiste pendant toute la vie du patient et dont les crises sont les manifestations les plus visibles.

Maladie inflammatoire des bronches, l'asthme est caractérisé du point de vue physiopathologique par une obstruction bronchique, entraînant des anomalies physiologiques et morphologiques, et par une hyperréactivité bronchique, qui concerne la quasi-totalité des asthmatiques. Des interactions complexes existent entre l'asthme, l'allergie et les infections, auxquelles l'asthme prédispose.

Dans la mesure où il altère leur qualité de vie, l'asthme est souvent accepté avec difficulté par les patients. L'anxiété et le stress entrent aussi dans la composante psychologique de la maladie, dont ils peuvent être aussi bien la cause que la conséquence.

I. Une maladie chronique avec des crises récurrentes.

1. La crise d'asthme.

La crise d'asthme survient très souvent la nuit. Le professeur A. Trousseau, dès 1868, en faisait la description suivante : « un individu […] s'endort tranquillement. Une heure, deux heures après, il est brusquement réveillé par un accès d'oppression des plus pénibles. Il éprouve dans la poitrine un sentiment de compression et de resserrement, une gêne considérable ; sa respiration est difficile et accompagnée d'un sifflement laryngo-trachéal pendant l'inspiration. Cette dyspnée, cette anxiété augmentent. » [Trousseau, 1868].

La crise peut être précédée de signes avant-coureurs : une sensation de chatouillement au niveau de la gorge, des yeux qui piquent, le nez qui coule, des éternuements, une ou deux petites quintes de toux. La crise débute donc parfois comme un coryza. Elle se manifeste par une toux sèche, quinteuse, une respiration courte accompagnée de sifflements. Ces symptômes correspondent au stade paroxystique de la crise.

La crise d'asthme se déclenche le plus souvent après une exposition du patient à un facteur déclenchant (pollens, poils d'animaux, froid, effort physique, stress, prise de médicaments…). Cette stimulation est à l'origine d'une bronchoconstriction, associée à une augmentation de la production de mucus et une irritation de la muqueuse respiratoire. Tout ceci aboutit à une diminution du calibre des bronches et se traduit par l'apparition d'une dyspnée aiguë. Les patients éprouvent une sensation d'oppression, voire d'étouffement, que tous évoquent en se disant « à la recherche d'air » [Sicard, 2013]. Une crise se traduisant par une gêne respiratoire intense, ne cédant pas toujours à la prise d'un médicament broncho-dilatateur à plusieurs reprises, est dite crise aiguë grave. Le muscle lisse des bronches se contracte de manière excessive, limitant ou empêchant le passage de l'air. Ces crises aiguës graves peuvent déboucher sur une détresse respiratoire, nécessitant une hospitalisation et peuvent mettre en jeu le pronostic vital du patient. En 2014, l'InVS a ainsi dénombré 851 décès par asthme en France, ceux-ci concernant deux fois plus de femmes que d'hommes [InVS, 2016].

2. L'asthme chronique.

Environ la moitié des patients asthmatiques ne présentent des signes cliniques caractéristiques de l'asthme qu'au cours de la crise, mais entre deux crises, persiste une hyperréactivité bronchique, accompagnée parfois d'une obstruction bronchique modérée, le patient éprouvant des difficultés à respirer lorsqu'il doit produire un effort. D'après les données de l'enquête IRDES [Afrite *et al*, 2011], 71% des patients interrogés disent présenter des signes intermittents, 22% des signes légers à modérés et 6% des signes persistants et sévères. Cette intermittence des symptômes peut expliquer l'attitude de beaucoup d'asthmatiques à l'égard du traitement de fond de l'asthme (*cf*. infra IV 2b).

L'asthme concerne toutes les catégories d'âge. Les données épidémiologiques les plus récentes, font état d'une prévalence de plus de 10% chez les enfants de moins de 10 ans [Delmas et Fuhrman, 2010]. Chez les moins de 15 ans, l'asthme est plus répandu chez les garçons avec une prévalence de 10,2%, contre 7,1% chez les filles [Afrite *et al*, 2011]. S'il ne disparaît pas à la puberté, l'asthme persiste pendant la vie entière. Au-delà de 15 ans, les femmes déclarent davantage d'asthme que les hommes. La prévalence globale de la maladie diminue chez les 20-50 ans, avant d'augmenter pour atteindre 7% chez les plus de 60 ans, pour lesquels on parle d'asthme tardif. Différents facteurs comme l'emphysème, la bronchite chronique, l'exposition à la pollution, la consommation de tabac, la ménopause expliquent cette augmentation. Celle-ci est cependant peut-être exagérée en raison de l'existence d'un

artefact, lié à la forte prévalence de la BPCO, dont le diagnostic est parfois difficilement distingué de celui de l'asthme [Afrite *et al*, 2011].

3. Les différents stades de l'asthme

En fonction de l'intensité des symptômes et de leur fréquence, plusieurs stades d'asthme peuvent être distingués, dont la GINA (The Global Initiative for Asthma) a établi une classification (*cf*. tableau I). Celle-ci est fondée sur la fréquence des crises, en particulier des crises nocturnes, et sur la mesure de certains paramètres respiratoires, tels que le débit expiratoire de pointe (DEP). Le DEP correspond au débit d'air maximal atteint par un patient lors de la réalisation d'une expiration forcée, il permet d'évaluer le contrôle de l'asthme. Si le DEP est supérieur à 80% de la valeur de référence, on considère que la maladie est bien contrôlée, s'il est compris entre 50 et 80% de la valeur de référence, on considère que la maladie est mal équilibrée et qu'une crise d'asthme peut survenir dans les heures ou les jours qui suivent et s'il est inférieur à 50% de la valeur de référence, on considère que l'asthme n'est pas équilibré, que le patient est susceptible de faire une crise d'asthme à court terme et peut même déjà présenter des symptômes évocateurs d'une crise.

Tableau I : Différents paliers de l'asthme en fonction des symptômes ressentis par le patient, d'après GINA, 2017.

	Symptôme/ jour	**Symptômes/ nuit**	**DEP**
Stade 1 **Intermittent**	< 1 fois par semaine Asymptomatique et DEP normal entre les crises	</= 2 fois par mois	>/= 80%
Stade 2 **Persistant léger**	> 1 fois par semaine mais < 1 fois par jour Les crises peuvent influencer l'activité physique	> 2 fois par mois	>/= 80%
Stade 3 **Persistant modéré**	Tous les jours Les crises ont une influence sur l'activité physique	> 1 fois par semaine	60% - 80%
Stade 4 **Persistant sévère**	Continue Activité physique limitée	> 1 fois par semaine	</= 60%

II. Une maladie inflammatoire des bronches.

1. L'obstruction bronchique et les remodelages physiologiques et morphologiques.

a. *L'obstruction bronchique, dénominateur commun de l'asthme.*

L'obstruction bronchique caractérise tous les cas d'asthme, s'accompagnant de remodelages, couramment désignés sous le terme de stigmates, physiologiques et morphologiques. Cette obstruction bronchique est liée à une contraction excessive du muscle lisse bronchique, à une hyperproduction de mucus par la muqueuse bronchique, ainsi qu'à une inflammation persistante de la muqueuse respiratoire, favorisant l'apparition d'un œdème bronchique, c'est-à-dire d'un gonflement au niveau de la paroi interne des bronches [Devillier, 2005]. Ces trois phénomènes contribuent ainsi à réduire le calibre des bronches et donc à limiter les échanges gazeux dans l'appareil respiratoire. D'un point de vue clinique, ceci se traduit par une diminution du temps inspiratoire et une augmentation du temps expiratoire, on parle de bradypnée expiratoire.

b. *Le remodelage bronchique.*

Les **bronches** sont des conduits cylindriques, permettant d'apporter l'air riche en oxygène vers les poumons et d'éliminer l'air appauvri en oxygène vers l'extérieur du corps. La paroi des bronches se compose de quatre couches différentes (de la couche la plus interne tapissant la lumière bronchique à la couche la plus externe) : une muqueuse, une sous-muqueuse, une musculeuse et un adventice.

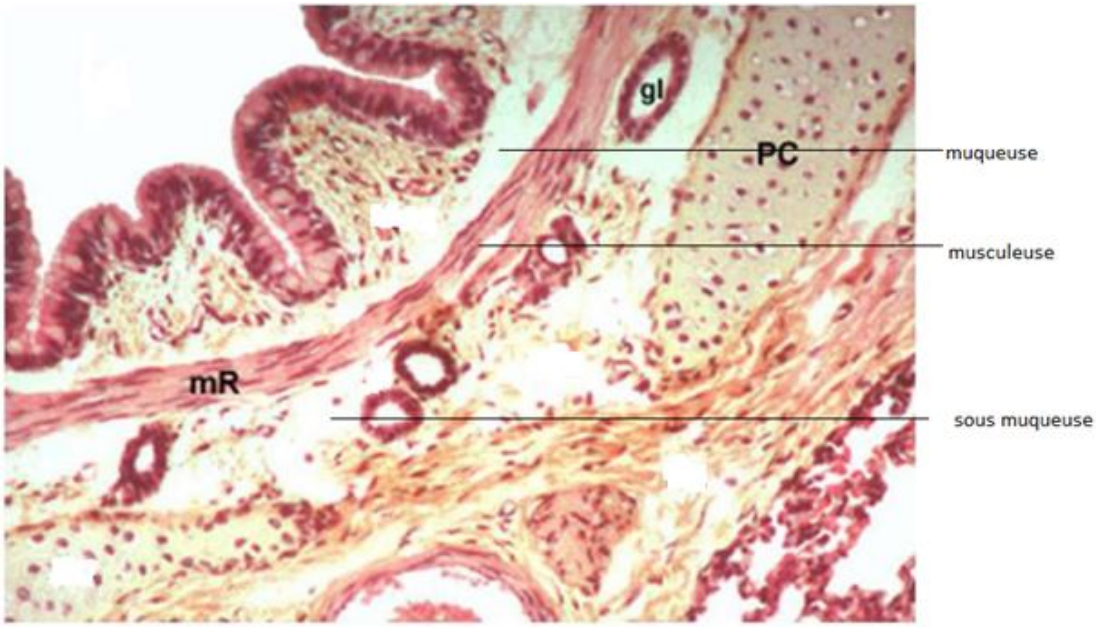
La **muqueuse** est constituée d'un épithélium pseudo stratifié, c'est-à-dire comportant une seule couche de cellules de hauteurs différentes, reposant sur une membrane basale et plissée, (donnant ainsi à la lumière bronchique un aspect étoilé), ainsi que d'un chorion, riche en fibres élastiques (*cf.* figures 1 et 2). Après une dilatation des bronches, les fibres élastiques permettent à la paroi des bronches de retrouver son état initial. L'épithélium respiratoire contient :

- des *cellules basales* : elles interviennent dans le renouvellement cellulaire de l'arbre respiratoire
- des *cellules caliciformes* : ce sont des cellules sécrétoires, assurant la production de mucus. Le mucus est une sorte de film viscoélastique dont le rôle est de piéger les impuretés présentes dans les voies respiratoires afin de les éliminer.
- des *cellules ciliées* : elles possèdent des cils assurant la progression du mucus tout le long de l'appareil respiratoire et ainsi l'élimination du mucus contenant des impuretés
- des *cellules neuroendocrines* : elles assurent la production d'hormones et permettent de détecter les variations des teneurs en oxygène et en dioxyde de carbone, afin de

réguler la ventilation pulmonaire. Elles peuvent également réguler la sécrétion de mucus par les cellules caliciformes.

La **sous-muqueuse** comporte un tissu conjonctif riche en fibres élastiques et en collagène, des glandes séro-muqueuses, dites également « tubulo-acineuses » et du muscle lisse de Reissessen. Les glandes séro-muqueuses interviennent dans la production de mucus et permettent de piéger les impuretés. Ce muscle lisse permet aux bronches de se dilater ou de se contracter en fonction des situations et de réguler le tonus bronchique.

L'**adventice** se compose de tissu conjonctif, donnant aux bronches une certaine rigidité [Vergier, Taytard et Bégueret, 2009].



mR : muscle lisse de Reissessen ; gl : glandes tubulo-acineuses ; PC : plaques de cartilage hyalin

Figure 1 : Coupe histologique de la paroi bronchique, d'après Nataf, 2017.

Chez le patient asthmatique, le nombre de cellules basales est diminué, aussi suite à une agression, l'épithélium respiratoire ne peut pas se régénérer normalement. L'épithélium respiratoire est donc lésé, quel que soit le degré de sévérité de l'asthme et son niveau de contrôle. Ces lésions sont responsables d'une infiltration de la muqueuse par des éosinophiles et des fibroblastes, qui sécrètent du collagène, entraînant ainsi un épaississement de la membrane basale et une fibrose de l'épithélium respiratoire. Tout ceci modifie l'élasticité des bronches et conduit à une réduction de leur calibre (*cf.* figures 1 et 2).

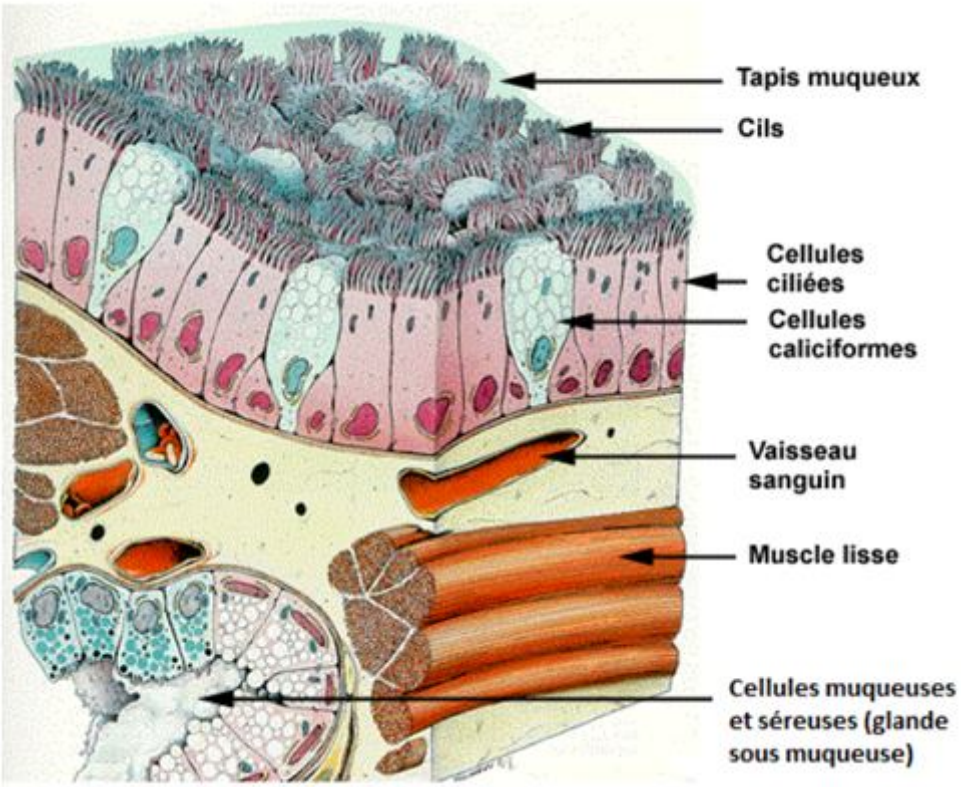


Figure 2 : Schéma de la paroi bronchique, d'après Taytard, 2001.

De plus, on observe une hypertrophie, c'est-à-dire une augmentation en taille, et une hyperplasie, c'est-à-dire une augmentation en nombre, des cellules caliciformes, ce qui accroit la production de mucus dans la lumière des bronches et conduit donc à une obstruction bronchique. Ces phénomènes d'hyperplasie et d'hypertrophie sont également observés au niveau du muscle lisse et contribuent à réduire le calibre et des bronches et à modifier la réactivité bronchique [Benayoun et Pretolani, 2003].

L'exposition aux allergènes et l'inflammation chronique favorisent la **desquamation de la muqueuse bronchique,** mettant ainsi les allergènes plus facilement et plus rapidement en contact avec les terminaisons nerveuses de la muqueuse, ce qui facilite l'apparition d'un bronchospasme [Gras *et al*, 2011].

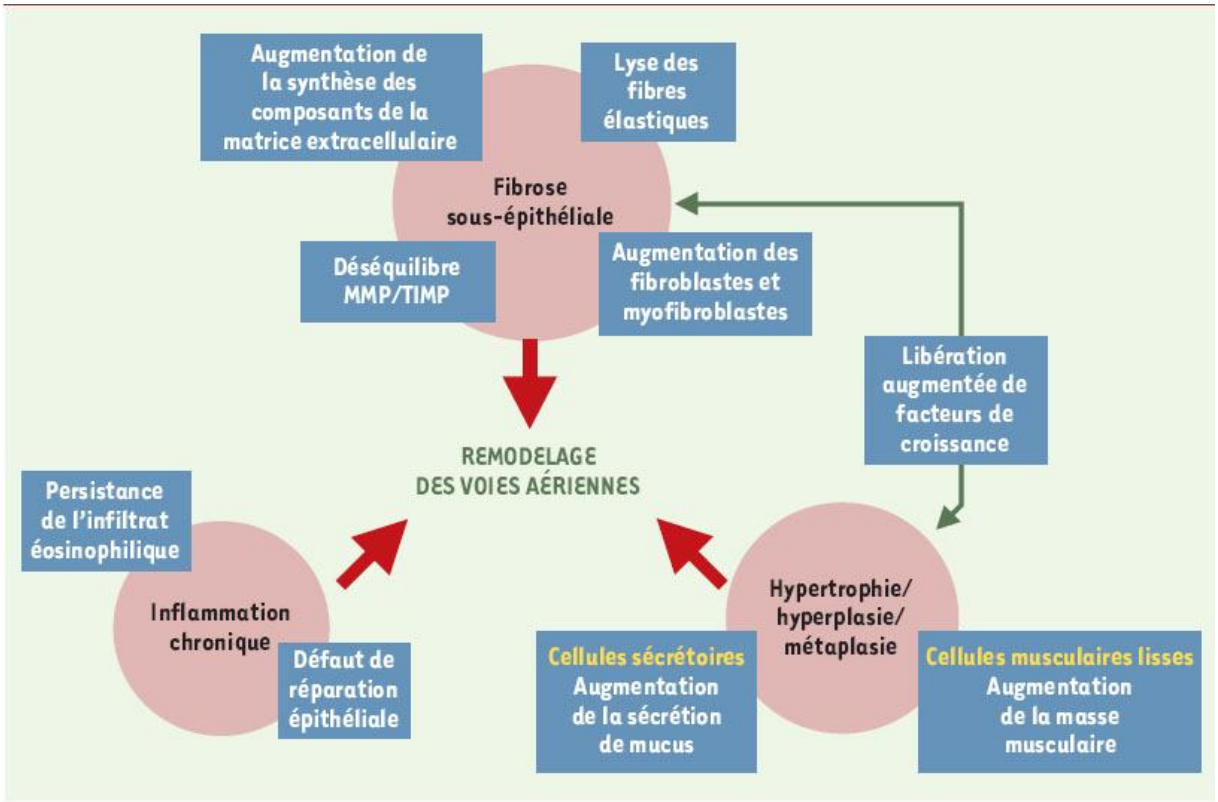


Figure 3 : Les principales caractéristiques du remodelage des voies aériennes dans l'asthme, d'après Benayoun et Pretolani, 2003.

MMP : métalloprotéinases matricielles ; TIMP : inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases

Tous les remodelages bronchiques observés dans l'asthme contribuent donc à diminuer le calibre et l'élasticité des bronches, ainsi qu'à augmenter la réactivité du patient vis-à-vis des substances irritantes auxquelles il peut être exposé. Toutefois, l'obstruction bronchique est réversible chez le patient asthmatique (*cf.* figures 3et 4).

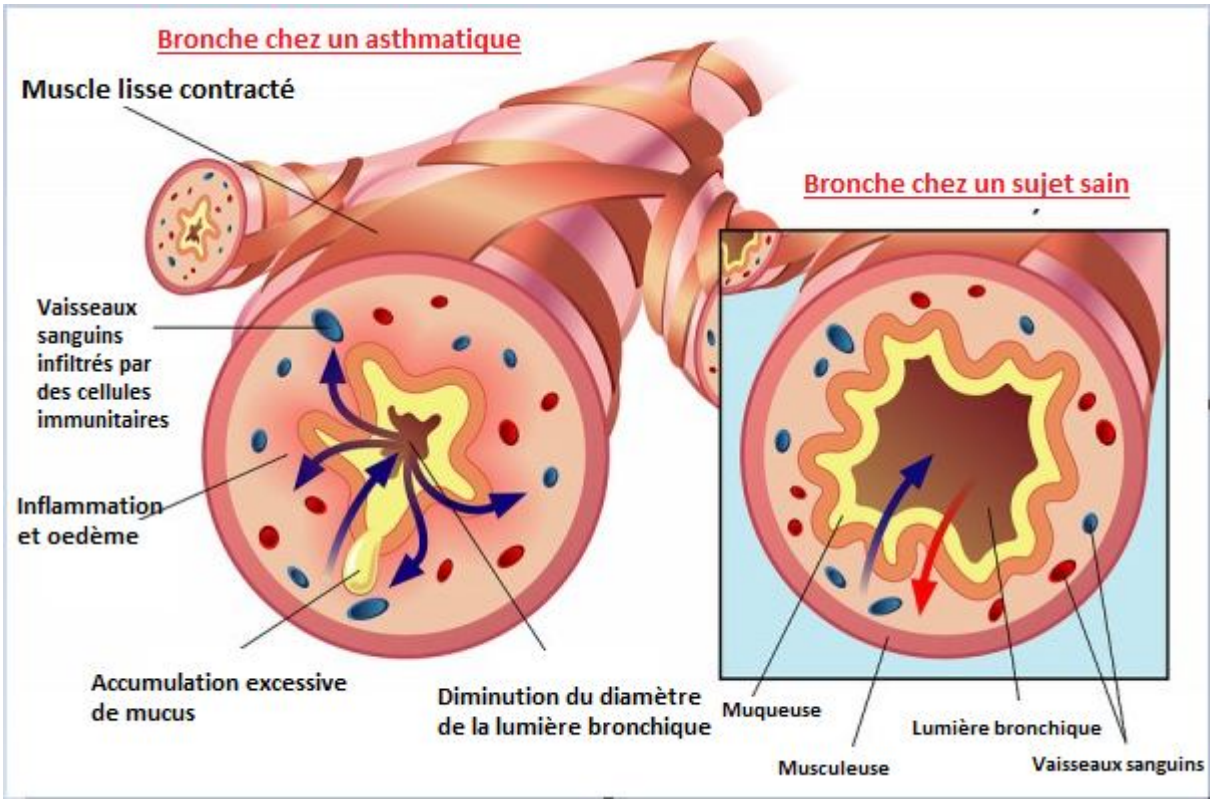


Figure 4 : Structure bronchique d'un patient asthmatique comparée à celle d'un sujet sain, d'après Biasini, 2015.

c. *Le recrutement des médiateurs de l'inflammation.*

Au niveau de la sous-muqueuse, le recrutement des médiateurs de l'inflammation, tels que les cytokines, est plus important chez le patient asthmatique que chez le patient non asthmatique. Certaines *cytokines* ont des propriétés pro inflammatoires qui stimulent la prolifération des cellules musculaires lisses, ce qui vient renforcer l'hyperplasie de la musculature lisse bronchique.

Les principales cellules inflammatoires intervenant ici sont les polynucléaires éosinophiles, neutrophiles et basophiles, ainsi que les mastocytes.

- Les *éosinophiles* jouent un rôle important dans le phénomène inflammatoire chez le patient asthmatique et leur taux est corrélé à la sévérité des symptômes. Ils contiennent des granules cytoplasmiques, permettant la libération au niveau des bronches de deux types de substances, des substances granulaires et des substances membranaires, en cas de réaction inflammatoire ou infectieuse. Parmi les substances granulaires, on retrouve la protéine basique majeure (MBP), la peroxydase éosinophilique (EPO) et la protéine cationique éosinophilique (ECP). La toxicité de ces molécules pour les bactéries et les parasites permet de limiter les phénomènes infectieux. D'autre part, elles favorisent la libération d'histamine, qui peut être à l'origine d'une bronchoconstriction, et ont des propriétés cytotoxiques pour l'épithélium respiratoire,

participant ainsi au remodelage bronchique [Neal, 2017]. Les substances membranaires, quant à elles, comprennent surtout des enzymes telles que des phospholipases, des histaminases intervenant dans la destruction de l'histamine, des phospholipases D inactivant le PAF acéther. Elles jouent donc un rôle bénéfique en limitant l'apparition d'œdème et de bronchoconstriction dans l'asthme. Les éosinophiles modulent donc le phénomène inflammatoire, mais ils interviennent également dans les remaniements de l'épithélium bronchique et dans l'hyperréactivité bronchique.

- Les *neutrophiles* libèrent des enzymes, comme les métalloprotéinases, qui génèrent des lésions au niveau de l'épithélium bronchique et entretiennent le phénomène inflammatoire [Tilié-Leblond et Thorette, 2005].
- Les *basophiles* favorisent la production d'anticorps et la prolifération des lymphocytes B, ils semblent plutôt avoir une action anti-inflammatoire [Taytard, 2010].
- Les *mastocytes* sont présents tout le long de l'arbre bronchique, mais leur recrutement est plus important au niveau du muscle lisse. Ils favorisent la libération de nombreux composés comme l'histamine, le PAF-acéther, des protéases (notamment de la tryptase) et des cytokines, comme les interleukines (IL) 3, 4, 5 et 6 et le TNF-α (Tumor Necrosis Factor). La tryptase permet d'inactiver les immunoglobulines de type E (IgE) par clivage, alors que les cytokines participent au recrutement des cellules inflammatoires et que l'histamine et le PAF-acéther sont de puissants broncho constricteurs [Warot, 2002]. L'IL-3 stimule les cellules souches de la moelle osseuse, l'IL-4 intervient dans les réactions allergiques, l'IL-5 dans la stimulation des lymphocytes et la production des éosinophiles et l'IL-6 intervient dans le contrôle de l'inflammation. Le TNF- α intervient également dans le contrôle de l'inflammation, afin de limiter ce phénomène.

  A court terme, les mastocytes favorisent la bronchoconstriction et, à long terme, augmentent la prolifération des cellules musculaires lisses, favorisant ainsi l'apparition de l'hyperplasie et de l'hypertrophie du muscle lisse [Benayoun et Pretolani 2005 ; Berger, 2007].

d. *L'innervation du muscle lisse bronchique.*

Les bronches **sont innervées** par le système sympathique, par le système parasympathique, ainsi que par le système non-adrénergique non-cholinergique (NANC).

Les **fibres cholinergiques** sont majoritairement présentes dans les voies aériennes centrales. L'innervation cholinergique (parasympathique) intervient dans la contraction du muscle lisse bronchique, par fixation de l'acétylcholine sur des récepteurs muscariniques, notamment les récepteurs muscariniques de type M3. La stimulation de ces récepteurs entraîne une bronchoconstriction et favorise la sécrétion de mucus par les glandes présentes dans la sous-muqueuse [Michaud, 2016]. Pour limiter ce phénomène, des bronchodilatateurs anticholinergiques, appelés également atropiniques, ont été développés pour prendre en charge l'asthme (*cf.* infra III 2 a).

L'**innervation adrénergique** (sympathique) du muscle lisse bronchique est relativement faible, elle fait essentiellement intervenir des récepteurs ß2. La fixation d'agonistes sur ces récepteurs ß2 entraîne une broncho-dilatation au niveau des bronches et permet non seulement de diminuer la libération des médiateurs inflammatoires, mais également de limiter la composante œdémateuse de l'asthme. Toutes ces propriétés expliquent l'utilisation d'agonistes ß2 par voie inhalée dans le traitement de l'asthme [Grandordy, 1988].

L'**innervation non-adrénergique non-cholinergique** intervient dans la régulation de la contraction du muscle lisse bronchique, grâce à plusieurs neuropeptides. Ces peptides sont libérés en réponse à une agression de la muqueuse respiratoire. Ils comprennent notamment la substance P et la neurokinine A, qui possèdent toutes deux des propriétés pro inflammatoires et bronchoconstrictrices [Bara, 2010 ; Berger *et al*, 2002].

2. L'hyperréactivité bronchique

L'hyperréactivité bronchique est définie par le MeSH (Medical Subject Headings) comme « la tendance du muscle lisse de l'arbre bronchique de se contracter plus intensément en réponse à un stimulus donné par rapport à la réponse obtenue chez des individus normaux ».

a. *Les manifestations de l'hyperréactivité bronchique.*

L'hyperréactivité bronchique résulte du fait que chez certaines personnes, les bronches réagissent plus précocement et plus fortement, en réponse à des stimulations extérieures. Elle se manifeste par un rétrécissement généralisé des voies respiratoires aériennes et elle est la conséquence du caractère inflammatoire de l'asthme. Elle se traduit par une réactivité bronchique excessive à la suite d'une exposition à différents stimuli, majorant ainsi les signes cliniques présentés par le patient : dyspnée, toux et sifflements respiratoires.

Les phénomènes inflammatoires d'intensité variable selon les situations et le remodelage permanent des voies respiratoires entretiennent l'hyperréactivité bronchique. L'inflammation bronchique chronique joue un rôle non négligeable dans le remodelage en entraînant notamment une perte d'élasticité au niveau de la paroi des bronches, ce qui conduit avec le temps à une insuffisance respiratoire obstructive. Elle favorise aussi l'apparition d'une hypertrophie de la musculature lisse et d'une hyperplasie des cellules caliciformes et elle entraîne un épaississement de la membrane basale et des dépôts de collagène dans la paroi. En effet, l'hyperplasie du muscle lisse bronchique et la présence permanente des médiateurs pro inflammatoires, rendent la réponse contractile plus forte, ce qui contribue à l'apparition d'un bronchospasme. D'autre part, plus le phénomène inflammatoire est marqué, plus l'hyperréactivité bronchique est grande. Enfin, l'hyperréactivité bronchique augmente en fonction de l'ancienneté de l'asthme et de sa sévérité [Grandordy *et al*, 1983].

b. *Une constante chez le patient asthmatique.*

L'hyperréactivité bronchique n'est pas spécifique de l'asthme, puisque 50% des patients atteints de rhume des foins ou d'une pathologie bronchique chronique, type broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), sont concernés. Toutefois elle est présente chez près de 99% des patients asthmatiques [Grandordy *et al*, 1983]. Elle est plus importante en période de crise que pendant les périodes de rémission de la maladie et augmente avec l'ancienneté de l'asthme. Même en l'absence de crise, l'hyperréactivité bronchique peut parfois persister pendant plus d'un an, accompagnée de difficultés respiratoires à l'effort. Dans le cas d'un asthme lié à l'exposition à un polluant (*cf*. infra II 3 a et b), l'hyperréactivité peut persister plusieurs mois après cette exposition, puis diminuer progressivement, pour réapparaître en cas de nouvelle exposition au même polluant.

3. Des interactions complexes avec l'allergie et l'infection

a. *Les allergènes et les polluants incriminés dans l'asthme.*

Un allergène est une substance susceptible de déclencher une réaction allergique chez un sujet prédisposé, aussi bien après un contact cutané, qu'après inhalation ou ingestion. Parmi les allergènes les plus souvent incriminés dans l'asthme, on retrouve les poils d'animaux, les acariens, la poussière et la fumée du tabac en milieu intérieur, les pollens, la pollution atmosphérique et les particules fines en milieu extérieur. En fonction de leur taille, ces allergènes se déposent plus ou moins en profondeur dans l'arbre respiratoire. Par exemple, les particules de moins de 2 µm de diamètre, comme les suies et la fumée du tabac, se déposent en profondeur dans le poumon, les particules de 2 à 10µm, comme les cendres ou les débris et déjections d'acariens, se déposent au niveau des bronches ou des bronchioles, alors que les particules de plus de 8 µm, comme les pollens ou les spores de moisissures, restent bloqués au niveau du nasopharynx. [Fédération Girondine de Lutte Contre les Maladies Respiratoires, 2014a]. Toutes ces particules génèrent d'autant plus d'effets que le patient est atteint d'une pathologie respiratoire chronique, telle que l'asthme (*cf*. figure 5).

Figure 5 : Dépôts des particules dans l'arbre respiratoire en fonction de leur taille, d'après la Fédération Girondine de Lutte contre les Maladies Respiratoires, 2010.

Certains composés, tels que les vapeurs de produits ménagers, les aérosols domestiques, les solvants (acétone, white-spirit, essence de térébenthine…), les dissolvants et l'essence ou encore les fumées (tabac, cheminées, barbecues…), sont particulièrement irritants et allergisants chez le patient asthmatique. Ils provoquent une constriction réflexe au niveau des muscles lisses bronchiques et une réaction inflammatoire, à l'origine de l'apparition d'une crise d'asthme, ce phénomène venant s'ajouter au mécanisme de l'allergie. Ces composés renforcent également l'infiltration des cellules pro inflammatoires dans la muqueuse bronchique et les remodelages bronchiques. L'inhalation répétée de ces différentes substances dans un cadre professionnel, conduit à l'apparition d'un asthme chronique. Les allergènes les plus fréquemment rencontrés au travail sont la farine, les squames et les déjections animales, les poussières de céréales ou de bois [Godard *et al*, 2000]. Cet asthme professionnel se traduit par l'apparition de symptômes caractéristiques de l'asthme. Dans un premier temps ils se manifestent uniquement pendant la semaine, lorsque le patient travaille, ils s'améliorent pendant le week-end et pendant les vacances, avant de s'aggraver à nouveau lors de la reprise de l'activité. A un stade plus avancé, le patient présente des symptômes de manière chronique, indépendamment de son rythme de travail [INRS, 2015].

La pollution extérieure provoque aussi une irritation au niveau de l'épithélium bronchique, venant ainsi renforcer le phénomène inflammatoire impliqué dans la pathologie. Cette pollution est à l'origine d'asthme chez les sujets sains ou d'exacerbations chez les patients déjà asthmatiques. Les particules de polluants extérieurs sont variées et possèdent des propriétés particulières expliquant l'apparition d'asthme. Par exemple, le dioxyde de soufre émis lors de la combustion de charbon ou de fuel, possède des propriétés bronchoconstrictrices. L'ozone entretient l'hyperréactivité bronchique en augmentant la contractilité musculaire [Fintz, 2014]. Les particules fines, notamment celles émises par les véhicules diesel, accentuent l'inflammation de la muqueuse respiratoire. Ainsi, la pollution

extérieure contribue aux exacerbations bronchiques et favorise la sensibilisation allergique. Une étude menée dans huit grandes villes européennes a montré qu'à chaque fois que la concentration de l'air en particules fines augmente de dix microgrammes par mètre cube, une augmentation des admissions aux urgences respiratoires d'un pour cent est observée. Cette étude a également démontré que le contrôle de l'asthme est d'autant plus difficile à atteindre que les concentrations en ozone et en particules fines sont importantes dans l'atmosphère [Atkinson *et al*, 2001].

b. Le mécanisme de la réaction allergique

Chez le patient asthmatique, la réaction allergique après un contact avec un allergène peut se manifester par deux types de mécanismes : un mécanisme dépendant des immunoglobulines de type E et un mécanisme indépendant de celles-ci.

A la suite d'un **premier contact avec un allergène** chez un sujet asthmatique ou ayant des prédispositions à l'asthme, le système immunitaire commence à produire des immunoglobulines de type E (IgE), spécifiquement dirigées contre cet allergène, cette première étape est appelée phase de sensibilisation.

A la suite d'une **exposition ultérieure au même allergène**, le système immunitaire libère rapidement de grandes quantités d'IgE, on parle de phase effectrice. Les IgE ainsi libérées exercent une action sur les mastocytes qui, en réponse, libèrent le contenu de leurs granules. Ces granules contiennent majoritairement de l'histamine, mais également des médiateurs, tels que les leucotriènes et le PAF-acéther. Tout ceci contribue à l'apparition chez le patient d'une bronchoconstriction, d'une vasodilatation, d'une hypersécrétion de mucus et d'un œdème au niveau bronchique. Ainsi, la dégranulation des mastocytes conduit à l'apparition précoce des signes cliniques de l'asthme [Taytard, 2013].

En parallèle, on note **un recrutement important de polynucléaires éosinophiles**. Ces éosinophiles produisent des protéines basiques toxiques pour l'épithélium respiratoire, expliquant l'apparition tardive, mais persistante, des signes cliniques chez le patient, à l'origine de la chronicité de la pathologie [Boniface et Magnan, 2008].

Dans l'asthme allergique, on note également une **libération de cytokines** par les lymphocytes, préalablement activés par le contact avec l'allergène. Ces cytokines comprennent majoritairement le TNFα (Tumor Necrosis Factor α) et l'interleukine-6 (IL-6). Elles sont impliquées dans le recrutement d'autres cellules inflammatoires, par des voies différentes de celles intervenant dans le mécanisme des IgE. Le TNF α favorise la production de chimiokines intervenant dans le recrutement des leucocytes au niveau du foyer inflammatoire et permet la synthèse des facteurs de croissance, ceux-ci réparant le tissu endommagé, ce qui est plutôt bénéfique pour le patient. D'autre part, l'IL-6 intervient dans le recrutement des leucocytes au niveau du foyer inflammatoire, ainsi que dans les remaniements de la muqueuse respiratoire. Ce type de réaction conduit à une apparition souvent tardive de symptômes chez le patient [INSERM, 2000].

c. La sensibilité aux infections.

L'hyperréactivité bronchique, l'inflammation chronique des bronches et le remodelage bronchique rendent les patients asthmatiques plus sensibles aux infections, notamment au niveau de l'arbre respiratoire (bronchites, pneumonies…). Le risque de développer des maladies telles que les sinusites et les otites est également plus important.

Les infections virales dues notamment au virus grippal, au virus respiratoire syncytial ou aux rhinovirus, entretiennent également l'apparition de cette hyperréactivité bronchique et favorisent la production de mucus, ce qui se traduit en clinique par une persistance de la toux, même à l'issue de l'épisode infectieux et par une aggravation du tableau clinique de l'asthme. On estime d'ailleurs que les infections virales sont responsables de près de 90% des exacerbations chez les enfants et près de 40% chez l'adulte [Fédération Girondine de Lutte contre les Maladies Respiratoires, 2013]. Ainsi, les agents infectieux provoquent plus facilement l'apparition d'une pathologie chez le patient asthmatique.

Dans le cas d'une infection, aussi bien bactérienne que virale ou fongique, l'asthme favorise l'apparition de surinfections, comme c'est notamment le cas avec la grippe. En effet, celle-ci est une pathologie virale, à l'origine d'une part d'une aggravation de l'asthme pendant l'épisode infectieux qui, d'autre part, peut conduire à des surinfections plutôt bactériennes. Dans le cas de la grippe, les principales complications observées chez l'enfant sont des otites, des bronchites et des bronchiolites, chez l'adulte majoritairement des bronchites, voire même, dans les cas les plus sévères, des pneumopathies. Toutes ces complications peuvent parfois conduire au décès du patient, notamment s'il est asthmatique.

L'asthmatique a également plus de risques de développer une sinusite, en raison de l'épaississement des muqueuses respiratoires et de leur inflammation provoqués par l'asthme. Toutes ces modifications sont propices au développement de bactéries comme *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*, largement impliquées dans les pneumonies, les méningites, les sinusites, les otites ou encore les conjonctivites [Guez, 2003]. D'après des données canadiennes, près de 90% des patients asthmatiques présenteraient une rhino-sinusite chronique entraînant des éternuements, une congestion nasale, voire même une rhinorrhée [Desjardins, 2006]. Cette rhino-sinusite, également appelée polypose naso-sinusienne, est une inflammation chronique des sinus, d'origine allergique, pouvant également être provoquée chez le patient asthmatique par la prise de certains médicaments, tels que l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (*cf.* infra 2ème partie I 2 c).

Au total, le patient asthmatique est plus sensible aux infections et va ainsi plus facilement déclarer des pathologies infectieuses, type pneumonies ou sinusites. En outre, les infections semblent favoriser l'apparition d'une crise d'asthme, ou du moins rendre plus difficile le contrôle de l'asthme, chez une personne asthmatique.

III. Les traitements de l'asthme.

Les traitements de l'asthme sont des traitements symptomatiques, qu'il s'agisse des traitements de la crise ou des traitements de fond.

1. Les traitements de la crise.

La crise d'asthme nécessite la prise d'un traitement spécifique ponctuel. Celui-ci est à base d'un beta-2-mimétique à courte durée d'action aux propriétés broncho-dilatatrices, comme le salbutamol ou le fénotérol ou à base d'un anticholinergique, tel que l'ipratropium (*cf*. tableau 2 et annexe 1)[1]. Cette action broncho-dilatatrice permet d'améliorer le passage de l'air au travers de l'arbre respiratoire, plus précisément au niveau des bronches et ainsi de corriger les troubles respiratoires du patient, notamment la dyspnée et la sensation d'oppression. Ce traitement de la crise d'asthme doit être administré par voie inhalée, sous forme d'aérosol ou sous forme de spray, uniquement lorsque le patient présente une crise. Le patient asthmatique étant susceptible de contracter une crise à n'importe quel moment doit, par conséquent, avoir constamment sur lui un bêta-2-mimétique à courte durée d'action, à utiliser dès que les premiers symptômes de la crise d'asthme se font ressentir. Ces spécialités sont à prendre à raison d'une à deux bouffées, leur administration pouvant être renouvelée quelques minutes plus tard, si besoin [VIDAL, 2018].

Une corticothérapie par voie orale ou par voie injectable, peut être mise en place pour prendre en charge une crise d'asthme particulièrement sévère et dans toutes les situations où les bêta-2-mimétiques à courte durée d'action n'ont pas permis de la traiter. La prise de corticoïdes *per os* doit ensuite être poursuivie pendant une durée de 5 à 10 jours, de manière à éviter la réapparition d'une nouvelle crise dans les jours qui suivent [Taytard, 2001].

La stimulation des récepteurs cholinergiques par un agoniste provoque une bronchoconstriction et favorise la production de mucus (*cf*. supra I 1 d). L'utilisation en thérapeutique d'antagonistes, les anticholinergiques, permet de limiter ce phénomène et constitue donc un traitement des asthmes aigus graves et des crises d'asthme en association à un bêta-2-mimétique d'action rapide. Le principal anticholinergique utilisé dans le traitement de l'asthme est l'ipratropium (*cf*. tableau II et annexe 1), cette molécule peut être utilisée seule ou en association avec un bêta-2-mimétique d'action rapide.

[1] Les tableaux figurant en annexes précisent pour chaque spécialité commercialisée la posologie, éventuellement en fonction du mode d'administration et de l'âge du patient.

Tableau II : Traitements de la crise d'asthme, d'après VIDAL, 2018.

Molécule [classe pharmacologique]	Spécialités commercialisées	Voie d'administration (forme galénique)
salbutamol [ß-2-mimétique à courte durée d'action]	Ventoline®	voie inhalée (flacon pressurisé avec embout buccal)
		nébulisation (solutions pour nébulisation)
		voie injectable (ampoule à injecter)
	Airomir®	voie inhalée (flacon pressurisé avec embout buccal)
	Ventilastin Novolizer®	voie inhalée (poudre pour inhalation sans gaz propulseur)
	Asmasal Clickhaler®	voie inhalée (poudre pour inhalation sans gaz propulseur)
terbutaline [ß-2-mimétique à courte durée d'action]	Bricanyl Turbuhaler®	voie inhalée (poudre pour inhalation)
	Bricanyl®	nébulisation (solution pour nébulisation)
		injectable (ampoule injectable)
ipratropium [anticholinergique]	Atrovent®	nébulisation (solution pour nébulisation)
		voie inhalée (flacon pressurisé avec embout buccal)
ipratropium [anticholinergique] + **fénotérol** [ß-2-mimétique à courte durée d'action]	Bronchodual®	voie inhalée (flacon pressurisé avec embout buccal)
		voie inhalée (flacon pressurisé avec valve doseuse)

2. Les traitements de fond et le contrôle de l'asthme.

a. *Les traitements de fond de l'asthme*

Les traitements de fond de l'asthme permettent d'éviter et de réduire les risques de crise et de limiter les symptômes évocateurs de la pathologie. Ils doivent impérativement être pris tous les jours [AMELI, 2017a].

En fonction de la sévérité de l'asthme présenté par le patient, plusieurs types de traitement peuvent être prescrits :

- ✓ *des corticoïdes*: les corticoïdes exercent une action anti-inflammatoire en limitant l'hypersécrétion bronchique et l'hyperréactivité bronchique. Ils permettent également d'améliorer les paramètres respiratoires et de réduire la sensibilité du patient asthmatique aux allergènes, limitant ainsi la survenue de nouvelles crises d'asthme. Les principales molécules de corticoïdes utilisées dans le traitement de l'asthme comprennent la béclométhasone, le budénoside, le fluticasone, le mométasone et le ciclésonide [Collège National de Pharmacologie Médicale, 2017a]. Les corticoïdes sont utilisés majoritairement sous forme inhalée, souvent en association avec des bêta-2-mimétiques à longue durée d'action (*cf*. tableau III et annexe 2). Toutefois, lors d'une crise d'asthme aiguë grave, persistant malgré la prise répétée d'un bronchodilatateur d'action rapide, il est possible d'avoir recours à l'utilisation de corticoïdes par voie orale ou par voie injectable, à prendre quelques jours après la crise. Une corticothérapie *per os* peut être mise en place quotidiennement dans quelques rares cas d'asthme particulièrement sévère.

Tableau III : Corticoïdes utilisés dans le traitement de fond de l'asthme, d'après VIDAL, 2018.

Molécule	Spécialités commercialisées	Voie d'administration
Béclométasone	Béclojet® 250µg/dose	inhalation (flacon pressurisé avec embout buccal)
	Béclospray® 50 ou 250µg/dose	
	Bécotide® 250µg/dose	
	Ecobec® 250µg/dose	
	Qvarspray® ou Qvar Autohaler® 100 µg/dose	
	Asmasbec® 100ou 250 µg/dose	inhalation (poudre pour inhalation sans gaz propulseur)
	Bémédrex® 200 µg/dose	
	Miflasone® 100/200/400µg/dose	
	Beclospin®	nébulisation (suspension pour nébulisation)
Bétaméthasone	Betnesol® 0,5 mg	voie orale (comprimé effervescent)
	Celestène 0,05%®	voie orale (solution buvable en gouttes)
	Celestène 2mg®	voie orale (comprimé dispersible)
Budésonide	Acorspray® 200µg/dose	inhalation (flacon pressurisé avec embout buccal)
	Miflonil® 200 ou 400µg/dose	
	Novopulmon® 200 ou 400 µg	inhalation (flacon pressurisé avec embout buccal type Novolizer)
	Pulmicort® 100/200/400µg/dose	inhalation (flacon pressurisé avec embout buccal type

		Turbuhaler)
	Pulmicort® 0,5mg/ 2mL ou 1mg/2 mL	nébulisation (solution pour nébulisation)
Ciclésonide	Alvesco® 160 µg/dose ou 80µg/dose	inhalation (flacon pressurisé avec embout buccal)
Dexamethasone	Dectancyl® 0,5 mg	voie orale (comprimé)
Fluticasone	Flixotide®	inhalation - poudre pour inhalation (système Diskus) - suspension pour inhalation dans flacon pressurisé avec gaz propulseur
Methyl-prednisolone	Medrol ® 4 mg	voie orale (comprimé)
Mométasone	Asmanex® 200 ou 400µg/dose	inhalation (poudre pour inhalation sans gaz propulseur)
Prednisolone	Solupred® 20 mg	voie orale (comprimé oro-dispersible)
Prednisone	Cortancyl® 1, 5 ou 20 mg	voie orale (comprimé)

- ✓ *des beta-2-mimétiques à longue durée d'action ou bronchodilatateurs à longue durée d'action* : les bêta-2 mimétiques sont des agonistes des récepteurs bêta-2-adrénergiques. En se fixant sur ces récepteurs, ils exercent une action bronchodilatatrice au niveau des bronches et limitent le bronchospasme. Les deux principaux béta-2 mimétiques à longue durée d'action utilisés sont le formotérol et le salmétérol (*cf*. tableau IV et annexe 3).

Tableau IV : Bêta-2-mimétiques à longue durée d'action utilisés dans le traitement de fond de l'asthme, d'après VIDAL, 2018.

Molécule	Spécialités commercialisées	Voie d'administration
Bambutérol	Oxeol® 10 mg ou 20 mg	voie orale (comprimé)
Formotérol	Asmelor®	voie inhalée (flacon pressurisé avec embout buccal type Novolizer)
	Atimos®	voie inhalée (flacon pressurisé avec embout buccal)
	Formoair®	
	Foradil®	voie inhalée (poudre pour inhalation sans gaz propulseur)
Salmétérol	Serevent® 50µg	voie inhalée (poudre à inhaler sans gaz propulseur ; type Diskus)
	Serevent® 25µg	voie inhalée (flacon pressurisé avec embout buccal)

Ces bêta-2- mimétiques à longue durée d'action sont généralement associés à des corticoïdes inhalés. Aussi, afin d'améliorer l'observance du traitement, existe-t-il des spécialités contenant directement les deux molécules (*cf.* tableau V et annexe 4).

Tableau V: Associations de bêta-2-mimétiques à longue durée d'action et de corticoïdes utilisées dans le traitement de fond de l'asthme, d'après VIDAL, 2018.

Molécules	Spécialités commercialisées	Voie d'administration
formotérol + béclométasone	Formodual® 100/6µg/dose	voie inhalée (flacon pressurisé avec embout buccal)
	Innovair®	voie inhalée (poudre pour inhalation sans gaz propulseur type Nexthaler)
formotérol + budésonide	Symbicort® 100, 200 ou 400 µg (6µg de formotérol+ 100/200/400 µg de budésonide)	voie inhalée (poudre pour inhalation sans gaz propulseur type Turbuhaler)
salmétérol + fluticasone	Seretide® 50, 125 ou 250 µg (25µg de salmétérol+ 50/125/250 µg de fluticasone)	voie inhalée (flacon pressurisé avec embout buccal)
		voie inhalée (poudre pour inhalation type Diskus)
vilanterol + fluticasone	Relvar Ellipta® (92µg de fluticasone+ 22 µg de vilantérol)	voie inhalée (poudre pour inhalation)

- ✓ *un antileucotriène :* les leucotriènes interviennent dans l'inflammation en favorisant le recrutement des cellules pro-inflammatoires, ils favorisent également la contraction des fibres musculaires lisses, y compris au niveau des bronches, provoquant alors une bronchoconstriction, enfin ils augmentent les sécrétions par les glandes muqueuses. Les antileucotriènes sont des antagonistes des récepteurs CysLT3 des leucotriènes et s'opposent ainsi à tous ces effets. Ils exercent donc un véritable effet anti-inflammatoire. La seule molécule appartenant à cette catégorie utilisée en France est le montélukast, commercialisé dans la spécialité Singulair® (*cf.* annexe 5). Il s'agit d'un traitement à prendre par voie orale, présenté sous forme de comprimé à avaler ou à croquer [VIDAL, 2018].

- ✓ *un anticholinergique :* bien que les anticholinergiques soient utilisés en général comme traitement de la crise d'asthme, le tiotropium, présent dans la spécialité Spiriva respimat® a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement de fond de l'asthme (*cf.* annexe 6). Cette spécialité est indiquée en traitement complémentaire d'un traitement par un corticoïde inhalé et par un ß-2-mimétique à longue durée d'action chez les patients asthmatiques, qui ont présenté au cours de l'année précédente des exacerbations sévères d'asthme [Haute Autorité de Santé (HAS), 2016].

- ✓ *des bases xanthiques :* elles exercent une action anti-inflammatoire et une action bronchodilatatrice en favorisant le relâchement des muscles lisses, notamment au niveau des bronches et du diaphragme. Parmi les bases xanthiques, les principales molécules utilisées sont la théophylline et l'aminophylline (*cf*. tableau VI et annexe 7).

Tableau VI : Bases xanthiques utilisées dans le traitement de fond de l'asthme, d'après VIDAL, 2018.

Molécule	Spécialités commercialisées	Voie d'administration
aminophylline	Aminophylline Renaudin® solution pour perfusion	voie injectable (solution pour perfusion intraveineuse)
théophylline	Dilatrane LP®	voie orale (comprimé à libération prolongée ; 50 mg, 100 mg, 200 mg ou 300 mg)
	Euphylline®	
	Tedralan LP®	
	Theostat LP®	
	Xanthium LP®	
	Dilatrane® sirop	voie orale (flacon de 200 mL avec mesure de 5 mL)
	Pneumogeine® Non Remboursé	voie orale (flacon de 300mL avec cuillère dose de 10mL)
bamifylline	Trentadil®	voie orale (comprimé 300mg)

Les bases xanthiques sont utilisées majoritairement par voie orale dans le traitement de fond de l'asthme, en revanche elles sont dépourvues d'efficacité par voie inhalée. Cette catégorie médicamenteuse n'est pas utilisée en première intention et leur introduction dans le traitement de fond n'est réalisée qu'en cas d'échec avec un traitement classique, à base de corticoïdes et de broncho-dilatateurs à longue durée d'action. De plus, étant donné que les bases xanthiques sont des médicaments à marge thérapeutique étroite, un dosage peut être nécessaire pour adapter leur posologie et des précautions doivent être respectées, notamment lors de la prise d'autres traitements inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques, qui risquent d'en modifier l'efficacité. Ces interactions médicamenteuses nécessitent une surveillance clinique et une surveillance de la théophyllinémie. L'association de la théophylline est contre-indiquée avec l'énoxacine et le millepertuis, elle est déconseillée avec la viloxazine, qu'il faudra remplacer par un autre antidépresseur, et avec l'érythromycine.

- ✓ *des anticorps monoclonaux*: Les IgE, libérées après un contact avec un allergène, sont des médiateurs de l'inflammation et favorisent la libération d'autres molécules également pro inflammatoires, comme des leucotriènes. Les anticorps neutralisent ces immunoglobulines de type E, s'opposant ainsi à l'apparition des réactions inflammatoires et permettent de limiter le risque de bronchospasmes lors d'une exposition à un allergène [Parrang, 2010]. En France, un seul anticorps monoclonal

anti-IgE, l'omalizumab, est commercialisé sous le nom de Xolair® (*cf*. tableau VII et annexe 8).

L'IL-5 est une cytokine pro-inflammatoire qui stimule notamment la production des polynucléaires éosinophiles, impliqués dans les manifestations respiratoires de l'asthme. Un seul anticorps monoclonal anti-IL-5 est pour le moment commercialisé en France : le mepolizumab, commercialisé sous le nom de Nucala®, sous forme de poudre pour solution injectable. Deux autres anticorps monoclonaux anti-IL-5 sont à l'heure actuelle en cours de développement : le reslizumab (Cinqaero®), présenté sous forme de solution pour perfusion et le benralizumab (Fasenra®), présenté sous forme de seringue pré remplie pour injection sous-cutanée. Ces anti-IL-5 sont destinés aux personnes présentant un asthme sévère non contrôlé à éosinophiles.

D'une manière générale, tous les anticorps monoclonaux commercialisés et utilisés dans l'asthme ne sont pas prescrits en première intention. Leur utilisation est réservée aux patients présentant un asthme sévère non équilibré, malgré la prise quotidienne d'un traitement à base d'un corticoïde inhalé à forte dose et d'un bêta-2-mimétique à longue durée d'action. Ces médicaments nécessitant une prescription initiale et annuelle par un médecin hospitalier, spécialisé en pneumologie ou en pédiatrie [HAS, 2015].

Tableau VII: Anticorps (AC) monoclonaux utilisés dans le traitement de fond de l'asthme, d'après VIDAL, 2018.

Molécule	Nom de spécialité	Voie d'administration
benralizumab (AC anti-IL5)	Fasenra® *Non encore commercialisé*	injection sous-cutanée (seringue pré-remplie)
mepolizumab (AC anti-IL5)	Nucala®	injection sous-cutanée (poudre pour solution injectable)
omalizumab (AC anti-IgE)	Xolair®	injection sous-cutanée (seringue de 75 ou 150 mL)
reslizumab (AC anti-IL5)	Cinqaero® *Non encore commercialisé*	perfusion intraveineuse

La stratégie thérapeutique concernant les traitements de fond dépend de l'intensité et de la fréquence des symptômes présentés par le patient (*cf*. tableau VIII).

Tableau VIII: Stratégies thérapeutiques en fonction du stade d'asthme, d'après GINA, 2015.

Stade de sévérité	Traitement de fond quotidien	Autres options de traitement de fond
Stade1 **Asthme intermittent**	Pas de traitement de fond	Corticoïdes inhalés à faible dose
Stade 2 **Asthme persistant léger**	Corticoïdes inhalés à faible dose	Montélukast *ou* Théophylline à libération prolongée
Stade 3 **Asthme persistant modéré**	Corticoïdes inhalés à faible dose **+** Bronchodilatateur bêta-2-mimétique à longue durée d'action	Corticoïdes inhalés à dose moyenne ou forte *ou* corticoïdes inhalés à faible dose + montélukast *ou* corticoïdes inhalés à faible dose +théophylline à libération prolongée
Stade 4 **Asthme persistant sévère**	Corticoïdes inhalés à dose moyenne ou forte **+** Bronchodilatateur bêta-2-mimétique à longue durée d'action	Corticoïdes inhalés à dose moyenne ou forte + montélukast *ou* corticoïdes inhalés à dose moyenne ou forte + bronchodilatateur bêta-2-mimétique à longue durée d'action + tiotropium *ou* corticoïdes inhalés + théophylline à libération prolongée
Stade 5 **Asthme persistant très sévère**	Traitement du palier 4 + omalizumab (après avis spécialisé) *ou* corticoïdes en comprimé *ou* corticoïdes en comprimé + omalizumab ou tiotropium	

b. *Le contrôle de l'asthme*

Quel que soit le traitement administré, son objectif majeur, selon les recommandations GINA, est d'assurer un bon contrôle de l'asthme. La notion de contrôle permet d'évaluer l'activité de la maladie sur une période de quelques semaines, idéalement quatre. Un asthme contrôlé se définit par le minimum de symptômes diurnes et nocturnes, idéalement aucun, le minimum de crises, idéalement aucune, l'absence de recours inopiné aux soins, l'utilisation minimale de bêta-2- mimétiques, l'absence de limitation de l'activité quotidienne, une fonction respiratoire normale, un minimum d'effets secondaires des médicaments. Ces éléments permettent de définir un asthme contrôlé, partiellement contrôlé, non contrôlé (*cf*. tableau IX).

Un mauvais contrôle permanent, malgré un traitement optimal associant plusieurs médicaments, durant une période de 6 mois à un an caractérise un **asthme sévère**. Il concerne environ 6% des asthmatiques [AMELI, 2017b].

Tableau IX: Evaluation du contrôle de l'asthme, d'après GINA, 2014.

Caractéristiques	Contrôlé	Partiellement contrôlé	Non contrôlé
Symptômes diurnes	Aucun (deux ou moins par semaine)	Plus de deux fois par semaine	Au moins trois caractéristiques de l'asthme partiellement contrôlé
Limitation des activités	Aucune	Au moins une	
Symptômes/ réveils nocturnes	Aucun	Au moins un	
Nécessité d'un traitement de soulagement/ d'un inhalateur de secours	Jamais (deux ou moins par semaine)	Plus de 2 fois par semaine	
Fonction pulmonaire (DEP ou VEMS) sans prise préalable de broncho-dilatateur	Normale	< 80% des valeurs théoriques ou de la mesure personnelle (si elle est connue)	

3. Les effets indésirables des traitements de l'asthme.

Les médicaments utilisés pour traiter l'asthme sont susceptibles, comme n'importe quel médicament, de générer l'apparition d'effets indésirables. Ceux-ci peuvent être gênants pour le patient, dès lors qu'il s'agit d'un traitement de fond, devant par conséquent être pris tous les jours.

Les *bêta-2-mimétiques à courte et à longue durée d'action* sont bien tolérés et provoquent en général très peu d'effets indésirables. Les plus fréquemment rencontrés aux doses thérapeutiques sont des vertiges, des céphalées, de la nervosité et des palpitations. En raison de la présence de récepteurs $ß_1$ et $ß_2$ au niveau des muscles striés, ces molécules peuvent également générer des tremblements et des crampes musculaires douloureuses.

Les *corticoïdes par voie inhalée* ne passent que très peu dans la circulation systémique, ils exercent leur action uniquement au niveau des bronches. En raison de cette action locale, les corticoïdes inhalés ne provoquent pas les effets indésirables classiquement décrits avec les corticoïdes, tels que des désordres métaboliques comme une rétention hydrique à l'origine d'une prise de poids, une hypokaliémie ou encore une hyperglycémie pouvant révéler un diabète, l'apparition d'ostéoporose, des troubles endocriniens (syndrome de Cushing), un retard de croissance et des troubles digestifs (risque d'ulcère). Ces effets

indésirables peuvent cependant survenir lors de la prise de corticoïdes par voie orale ou injectable.

Les corticoïdes inhalés peuvent cependant se déposer localement lors de leur inhalation dans l'oropharynx et générer l'apparition de candidoses orales ou œsophagiennes, de dysphonie, de sifflements et de toux. Ces effets indésirables peuvent être limités par le simple fait de se rincer la bouche, toutefois leur survenue est un frein à l'observance au traitement.

Les *anticholinergiques* favorisent l'apparition d'une sécheresse buccale, d'une constipation, parfois même d'une dysurie et d'une rétention urinaire, en raison de leur effet inhibiteur au niveau des récepteurs muscariniques. Ils favorisent également l'apparition d'enrouement, de pharyngite, de sinusite et de candidoses locales.

Les *antileucotriènes* sont généralement très bien tolérés. Les asthmatiques sensibles à l'aspirine (*cf.* infra 2ème partie I 2 c) et à l'effort semblent par ailleurs, bénéficier particulièrement de leur action [Gex *et al*, 2006].

Les *bases xanthiques* sont à l'origine d'effets indésirables dose-dépendants, c'est-à-dire que la survenue de ces effets indésirables dépend de la dose de médicament prise par le patient. Les principaux effets indésirables rapportés sont de la nervosité et de l'agitation pouvant conduire à des insomnies, des troubles digestifs de type nausées, vomissements et diarrhées et des céphalées. Chez la femme enceinte, elles peuvent induire l'apparition d'excitation et d'une tachycardie chez le nouveau-né.

Les bases xanthiques sont des médicaments à marge thérapeutique étroite, aussi la dose toxique est-elle proche de la dose thérapeutique et la survenue d'un surdosage est possible. Celui-ci se traduit par l'apparition d'une tachycardie, en raison des propriétés chronotropes et inotropes positives des bases xanthiques directes. Il peut également entrainer de l'agitation, des confusions voire même des convulsions, en raison de leur propriété stimulante au niveau du système nerveux central, ainsi qu'une hyperventilation avec l'apparition d'une éventuelle détresse respiratoire en raison de leur action analeptique centrale. En raison de leur marge thérapeutique étroite et de la fréquente survenue d'effets indésirables, les bases xanthiques ne sont pas utilisées en première intention dans le traitement de l'asthme.

Les *anticorps monoclonaux anti-IgE* peuvent provoquer l'apparition de céphalées. Ils sont administrés au patient par injection sous-cutanée, aussi est-il possible de noter au niveau du site d'injection l'apparition d'une douleur, d'un érythème ou d'un gonflement.

IV. Le patient asthmatique et l'asthme.

1. L'altération de la qualité de vie de l'asthmatique.

L'asthme est souvent associé à une altération de la qualité de vie. Plus de 62% des 1 024 patients français concernés par l'enquête REALISE[2] [Raherison *et al*, 2016] considèrent qu'ils sont en moins bonne santé que les personnes du même âge. Plus de 70% estiment que l'asthme a un impact sur leur vie quotidienne : pour les deux-tiers d'entre elles, leurs activités ont été affectées au moins un jour au cours de la semaine ayant précédé l'enquête et pour 55%, leurs nuits ont été également affectées. Les patients concernés par l'enquête de l'IRDES [Afrite *et al*, 2011] sont 38% à juger leur état de santé global « mauvais » ou « très mauvais », les femmes étant proportionnellement plus nombreuses que les hommes à porter ce jugement. Une autre étude, réalisée en 2014 dans un hôpital tunisien, a montré que cette altération de la qualité de vie concerne 60% des asthmatiques, 35% la jugeant « moyenne », 25% « forte » [Aouadi *et al*, 2015]. L'entrée dans la maladie remet aussi en cause, non seulement la qualité de vie de l'enfant asthmatique, mais aussi celle de sa famille [Chateaux, 2005].

L'asthme est une maladie chronique, qui occasionne une gêne chez les patients asthmatiques, les oblige souvent à réduire leurs activités et les empêche donc de mener une vie normale. Les résultats de l'enquête IRDES font apparaitre que, tous âges confondus, 9% des asthmatiques ont manqué au moins une journée de classe ou de travail au cours de l'année qui l'a précédée. Chez les plus de 18 ans, ce pourcentage n'est que de 4%, près des trois-quarts de ceux-ci ayant eu au moins une absence de plus de trois jours. L'absentéisme scolaire des enfants et adolescents est nettement plus important : 28% ont manqué les cours durant l'année et deux absences sur trois ont été d'une durée supérieure à trois jours [Afrite *et al*, 2011].

Certains asthmatiques se sentent également frustrés de ne pas pouvoir pratiquer l'activité sportive de leur choix. Pourtant, loin d'être déconseillée, la pratique du sport permet de développer les muscles thoraciques et de réduire le handicap respiratoire. Il est vrai cependant que l'asthmatique est souvent obligé de prendre un traitement préventif et peut être tenu écarté de certains sports : la plongée sous-marine et les sports équestres en cas d'allergie aux chevaux par exemple. En revanche, la pratique de la natation pourrait même s'avérer bénéfique, le fait de retenir sa respiration entraînant une accumulation de gaz carbonique qui semble diminuer l'hyperréactivité bronchique [Vincent, 2007].

[2] L'enquête REALISE (Recognise Ashtma and Link to Symptoms and Experience), conduite entre juin et octobre 2012 sous la forme d'un auto-questionnaire, a concerné 8 000 patients (dont 1 024 en France) dans onze pays européens. Les patients retenus avaient entre 18 et 50 ans et avaient reçu au moins deux prescriptions pour l'asthme au cours des deux années précédant l'enquête.

2. La difficile acceptation de la maladie et du traitement.

a. Le processus d'acceptation de la maladie.

Le processus d'acceptation d'une maladie chronique, inspiré de la description du processus de deuil faite par E. Kübler-Ross [Kübler-Ross, 1989], passe par plusieurs phases : une phase de choc, une phase de déni de la maladie, une phase de révolte, une phase de dépression et de tristesse et une phase d'acceptation.

- ✓ La *phase de choc* survient juste après l'annonce du diagnostic au patient. A ce stade, le médecin lui explique l'impact de la maladie sur sa vie quotidienne et l'importance du traitement. Le patient n'accepte pas les répercussions de l'asthme sur son quotidien et ne comprend pas l'intérêt du traitement.
- ✓ La *phase de déni ou de dénégation* permet au patient de se protéger et représente même une véritable méthode de défense. En rejetant sa maladie, il souhaite relativiser l'impact de celle-ci sur sa vie quotidienne et minimiser la gravité des symptômes qu'il ressent. A ce stade, le patient n'exclut pas de pouvoir « guérir complètement » et de pouvoir faire disparaître définitivement sa pathologie, sans avoir besoin de modifier ses habitudes de vie, aussi bien familiales que professionnelles, et sans avoir besoin de prendre un traitement au long cours, souvent contraignant. Il se refuse également à entendre la gravité et les répercussions que peuvent avoir les signes cliniques sur son état de santé ultérieur en l'absence de traitement. La perte ou l'altération irréversible d'une fonction, en l'occurrence la fonction respiratoire, n'est pas acceptée.
- ✓ La *phase de colère,* dite également de révolte, continue à entraîner le rejet de la maladie et du traitement proposé.
- ✓ La *phase de dépression et de tristesse* conduit le patient à renoncer à tout espoir de guérison spontanée. Il envisage avec pessimisme l'évolution de sa maladie et s'interroge sur le réel intérêt de son traitement.
- ✓ La *phase d'acceptation* conduit le patient à accepter son état. Il prend alors véritablement conscience de la nécessité de prendre son traitement et de suivre les recommandations données par son médecin pour limiter les répercussions de la maladie sur sa vie quotidienne.

La durée de ce processus d'acceptation de la maladie est variable, certains patients peuvent, semble-t-il, prendre conscience plus rapidement que d'autres de la nécessité de faire face à la maladie et passent alors de la phase de déni à une phase de résignation qui conduit à l'acceptation [Baghdadli et Gely-Nargeot, 2017].

b. Le manque d'adhésion au traitement.

L'adhésion au traitement de fond, qui mesure la motivation du patient à l'observer, est difficile à déterminer. Le fait que les symptômes se manifestent de façon intermittente et que le traitement de fond ne procure par d'effets immédiatement visibles, à la différence du

traitement de la crise, explique le rejet dont il fait l'objet. De plus, son interruption n'entraîne pas de répercussions visibles immédiatement sensibles, comme c'est le cas pour d'autres pathologies chroniques, comme le diabète par exemple.

Le traitement peut aussi être rejeté en raison de ses effets indésirables, qui sont le plus souvent exagérés (*cf.* supra III 3). Cette crainte peut conduire certains patients à rechercher des traitements alternatifs, jugés plus naturels : phytothérapie, homéopathie et aromathérapie (*cf.* infra 3ème partie I 1 b et c). Dans tous les cas, le manque d'adhésion au traitement est la cause majeure de l'inobservance. [Lamouroux *et al*, 2005].

3. L'anxiété et le stress.

a. L'asthme, générateur d'anxiété.

L'asthme, et plus particulièrement les crises, provoquent une bronchoconstriction à l'origine d'une oppression thoracique. Cette sensation peut s'accompagner d'un sentiment d'étouffement : l'inspiration et l'expiration sont plus difficiles, comme si l'air restait bloqué dans la cage thoracique, le patient pouvant même éprouver une sensation de mort imminente. Tout ceci génère chez le patient une anxiété qui lui fait appréhender la survenue d'une nouvelle crise [Chanez *et al*, 2000]. Plus de 20% des asthmatiques déclarent souffrir d'anxiété, soit 7% de plus que la moyenne relevée chez les non asthmatiques [Afrite *et al*, 2011]. Les femmes (plus de 28%) sont beaucoup plus concernées que les hommes (16% environ).

L'anxiété et le stress générés par les crises conduisent également le patient asthmatique à sur-interpréter certains symptômes comme étant des signes précurseurs d'une crise d'asthme ou évocateurs de l'altération de leur fonction respiratoire et par conséquent d'une aggravation de leur état de santé. Ainsi, les émotions peuvent le conduire à ressentir une gêne respiratoire plus importante que ce qu'elle était auparavant, sans pour autant que les paramètres respiratoires soient affectés [Fédération Girondine de Lutte contre les Maladies Respiratoires, 2014b].

Lors du diagnostic, le patient a été informé des conséquences de la pathologie sur son état de santé, ainsi que des conséquences de l'inobservance du traitement. Il lui a été aussi expliqué que sa sensibilité aux infections était plus importante, surtout vis-à-vis des pathologies respiratoires, pour lesquelles la morbidité et la mortalité sont plus élevées chez les asthmatiques, et que le risque d'hospitalisation à la suite d'une crise aiguë était également majoré. Ceci ne peut que nourrir l'anxiété, par ailleurs cause fréquente d'insomnie, deux troubles que certains patients pourront être tentés de traiter par recours à l'automédication. (*cf.* infra 3ème partie II 2).

b. L'anxiété, facteur déclenchant des crises.

Chez une personne asthmatique, le stress peut déclencher ou aggraver un asthme. Le stress aigu favorise l'apparition de bronchospasmes en entraînant une hyperventilation chez 15 à 30% des patients asthmatiques, déclenchant une crise d'asthme. Le stress chronique, quant à lui, contribue à renforcer l'inflammation constante de la muqueuse respiratoire [AMELI, 2017b]. Le stress a également tendance à diminuer les défenses immunitaires du patient, le rendant plus sensible aux agents pathogènes responsables des pathologies respiratoires, ce qui favorise les crises d'asthme.

En cas de stress, divers neuromédiateurs, neuropeptides et hormones sont libérés pour permettre à l'organisme de s'adapter à la situation et de se défendre face à une agression. Parmi les principales hormones, on retrouve notamment l'hormone adénocorticotrope (ACTH) et les endorphines, libérées par l'hypophyse, les minéralocorticoïdes comme l'aldostérone, les glucocorticoïdes comme le cortisol, ainsi que l'adrénaline, libérés par les glandes surrénales. Ces hormones jouent majoritairement un rôle de protection de l'organisme. L'adrénaline par exemple, induit une accélération du rythme cardiaque et une élévation de la pression artérielle, permettant ainsi une meilleure irrigation du cerveau et des muscles, plus particulièrement du cœur. Elle induit également une broncho-dilatation, permettant une meilleure oxygénation de l'organisme et elle fournit l'énergie nécessaire au patient pour réagir au stress. Ainsi toutes les substances libérées au cours d'un stress peuvent modifier l'état de contraction du muscle lisse des bronches.

Un stress chronique diminue l'immunité du patient asthmatique, en favorisant une libération prolongée de glucocorticoïdes aux propriétés immunosuppressives. Le sujet devient alors plus sensible aux infections, notamment virales, ce qui favorise alors le déclenchement de crises d'asthme.

Les progrès accomplis au cours des cinquante dernières années en matière de traitement de l'asthme ont permis d'améliorer sa prise en charge, aussi bien au niveau de la prévention des crises qu'au niveau du traitement des crises. Cependant, cette affection chronique nécessite une surveillance clinique et fonctionnelle de la fonction respiratoire, et l'évitement autant que possible des éléments irritants des bronches et des allergènes suspectés de provoquer les crises.

Il convient aussi de proscrire, ou du moins d'utiliser avec précaution, les médicaments susceptibles de provoquer ou d'aggraver les crises, qui constituent autant de contre-indications médicamenteuses.

2ème partie : LES CONTRE-INDICATIONS MEDICAMENTEUSES

Certains médicaments, dits « déclencheurs » des crises d'asthme sont formellement contre-indiqués. Ils appartiennent à quatre grandes familles : les bêtabloquants, l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les antitussifs et, plus généralement, tous les médicaments contenant des opiacés, enfin certains aérosols, en dehors de ceux prescrits pour traiter l'asthme [Sanfiorenzo et Pipet, 2011].

D'autres médicaments sont déconseillés ou, du moins, nécessitent des précautions d'utilisation pour les patients asthmatiques : les mucolytiques et les fluidifiants bronchiques, les sédatifs et les hypnotiques, les benzodiazépines. C'est aussi le cas de certaines huiles essentielles.

Les contre-indications concernant des substances aux utilisations plus spécifiques, comme les substances histamino-libératrices et certains produits anesthésiques, sont bien connues des praticiens amenés à les prescrire.

I. Les médicaments « déclencheurs ».

1. Les bêtabloquants.

Les bêtabloquants nécessitent impérativement une prescription médicale, mais ce sont des médicaments très fréquemment délivrés en officine. Ils ne peuvent, en principe, pas être utilisés en automédication, mais peuvent être pris sans prescription, en utilisant des médicaments conservés dans l'armoire à pharmacie familiale. Ils sont formellement contre-indiqués en cas d'asthme sévère, ce qui complique souvent la prise en charge, chez l'asthmatique, de pathologies cardiaques, circulatoires ou digestives ou encore des glaucomes.

a. L'action des bêtabloquants.

Les bêtabloquants sont des antagonistes des récepteurs β-adrénergiques, ils s'opposent aux effets classiquement provoqués par la fixation d'un agoniste sur ce type de récepteurs.

On distingue plusieurs types de récepteurs β :

- Les *récepteurs* β_1 sont localisés essentiellement au niveau du cœur et des reins. Au niveau du cœur, la fixation d'un agoniste sur ces récepteurs provoque quatre effets : un effet inotrope positif (renforcement la contractilité du muscle cardiaque), un effet chronotrope positif (augmentation de la fréquence cardiaque), un effet dromotrope positif (augmentation la vitesse de conduction) et enfin un effet bathmotrope positif (augmentation de l'excitabilité). Au niveau du rein, ils permettent de stimuler la libération de la rénine.

- Les *récepteurs* β_2 sont présents au niveau des fibres des muscles lisses de l'utérus, des vaisseaux et des bronches. Au niveau du muscle lisse, la fixation d'un agoniste sur ce type de récepteurs provoque une relaxation des fibres musculaires et donc une dilatation au niveau bronchique.

- Les *récepteurs* β_3 se trouvent au niveau des fibres de muscles lisses présents dans l'utérus, la vessie et les vaisseaux sanguins, où ils permettent une relaxation des fibres musculaires. Ces récepteurs jouent un rôle limité dans le processus asthmatique, ils ne seront pas plus développés par la suite.

Les principaux ligands endogènes de ces récepteurs β-adrénergiques sont des catécholamines.

Les bêtabloquants sont des antagonistes compétitifs de ces récepteurs de type ß, c'est-à-dire qu'ils entrent en compétition avec ces ligands endogènes pour occuper les récepteurs β-adrénergiques. Cette compétition permet d'empêcher l'apparition des effets adrénergiques exercés par les catécholamines lors de leur fixation sur ces récepteurs et leur confère les propriétés utilisées en thérapeutique. Ces effets antagonistes sont responsables des contre-indications médicamenteuses observées en cas d'asthme (*cf*. tableau X).

Tableau X : Effets agonistes et antagonistes sur les récepteurs β_1 et β_2, d'après le Collège National de Pharmacologie Médicale, 2017b.

	Effets agonistes	Effets antagonistes	Importance en clinique de l'effet bétabloquant
Effets ß1	Accélération de la fréquence cardiaque	Ralentissement cardiaque	Traitement de certains troubles du rythme
	Augmentation de l'excitabilité	Diminution de l'excitabilité	
	Accélération de la conduction	Ralentissement de la conduction	Risques d'induire des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire
	Augmentation de la force de contraction	Diminution de la force des contractions cardiaques	1) Traitement de l'insuffisance cardiaque avec troubles de la compliance diastolique 2) Risque de majorer ou de révéler une insuffisance cardiaque systolique ou globale
	Augmentation du débit cardiaque	Baisse du débit cardiaque	
	Augmentation de la consommation d'oxygène	Diminution de la consommation en oxygène	
Effets ß2	**Broncho-dilatation**	**Bronchoconstriction**	**Risque de provoquer une crise d'asthme**
	Vasodilatation	Vasoconstrictions périphériques	Risque de vasoconstrictions périphériques : syndrome de Raynaud, artérite des membres inférieurs

b. Les différents types de bêtabloquants.

Il est possible de classer les bêtabloquants en cinq catégories :

- les **bêtabloquants cardiosélectifs** permettent de limiter les effets indésirables liés à la prise de bêtabloquants. En effet, ils s'opposent à la fixation des catécholamines sur les récepteurs β_1, présents en grande partie au niveau du cœur. En revanche, ils n'ont qu'une action limitée sur les récepteurs β_2, présents au niveau des bronches, ce qui permet de limiter l'apparition d'éventuelles bronchoconstrictions chez un patient asthmatique. Les principaux bêtabloquants cardiosélectifs sont l'acébutolol, l'aténolol, le bisoprolol, le métoprolol et le nébivolol. Cependant, aucun bêtabloquant ne présente une cardio-sélectivité absolue. Celle-ci est variable d'une molécule à l'autre et peut être déterminée en mesurant le rapport d'affinité β_1/ β_2, plus celui-ci est grand, plus la cardio-sélectivité est forte et plus les répercussions respiratoires sont limitées.

- les **bêtabloquants à activité sympathomimétique intrinsèque** exercent une action antagoniste sur les récepteurs β_1 et un effet agoniste partiel sur les autres récepteurs β, ce qui permet de limiter les effets indésirables provoqués par le blocage des récepteurs β_2.

- les **bêtabloquants à activité α-bloquante** présentent majoritairement une activité bloquante au niveau des récepteurs α, ce qui leur confère des propriétés vasodilatatrices.

- les **bêtabloquants à effet stabilisateur de membrane** ou « effet quinidine-like » présentent les mêmes propriétés que les bêtabloquants en général, mais ils perturbent également les échanges ioniques transmembranaires, notamment au niveau des canaux sodiques et potassiques, ce qui leur confère des propriétés anti-arythmiques.

- les **bêtabloquants à action anti-arythmique de type III** exercent les mêmes actions que les bêtabloquants classiques, mais dès leur administration un effet anti-arythmique est observé.

Les diverses propriétés des bêtabloquants trouvent de nombreuses utilisations en cardiologie, en ophtalmologie, en gastro-entérologie et même en neuropsychologie. Les bêtabloquants cardiosélectifs diminuent le travail du cœur, le débit et la fréquence cardiaques, la pression artérielle. Ils sont ainsi utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque, les troubles du rythme et l'hypertension artérielle. Des collyres à base de bêtabloquants permettent de diminuer la pression intraoculaire et de traiter ainsi le glaucome. Les bêtabloquants peuvent aussi prévenir les ruptures de varices œsophagiennes et les hémorragies digestives chez le patient cirrhotique. Ils réduisent l'émotivité et l'anxiété et peuvent parfois être utilisés pour traiter certains symptômes résultant de l'hyperthyroïdie.

c. L'impact des bêtabloquants sur la fonction respiratoire, leur contre-indication et ses conséquences chez l'asthmatique.

Chez un patient asthmatique, la prise d'un bêtabloquant risque d'aggraver un asthme existant, de provoquer l'apparition d'une crise et, parfois même, de limiter la sensibilité du patient aux traitements broncho-dilatateurs, pouvant ainsi rendre le traitement d'une crise d'asthme moins efficace. Peu d'études ont été réalisées pour mettre en évidence l'impact des bêtabloquants sur la fonction respiratoire, car les patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive en sont généralement exclus [Grosgurin *et al*, 2006]. Certaines ont cependant mis en évidence un impact des bêtabloquants sur la fonction respiratoire. Dans tous les cas, les bêtabloquants, qu'il s'agisse d'un usage quotidien ou d'un usage unique, altèrent les fonctions respiratoires du patient en provoquant notamment une chute du DEP, élément clé mesuré pour poser le diagnostic de l'asthme. Leur utilisation favorise également l'apparition de signes cliniques évocateurs de l'asthme, tels qu'une dyspnée, une toux sifflante, un essoufflement,

pouvant nécessiter le recours à un β_2-mimétique à courte durée d'action, c'est-à-dire au traitement de la crise d'asthme.

La fixation d'un bétabloquant sur les récepteurs β_2 provoque une bronchoconstriction, aussi appelée bronchospasme, pouvant être à l'origine d'une crise d'asthme ou l'entretenir et donc conduire à une aggravation de la pathologie. La prise de bêtabloquants cardio-sélectifs permet de limiter l'apparition de cette bronchoconstriction.

En raison de leur propriété bronchoconstrictrice, les bêtabloquants font l'objet d'une contre-indication formelle en cas d'asthme sévère, de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou encore d'insuffisance respiratoire sévère. Ils font l'objet d'une contre-indication relative en cas d'asthme léger à modéré. Une contre-indication formelle ou absolue doit impérativement être respectée, alors que dans le cas d'une contre-indication relative, le médecin prescripteur peut évaluer le rapport bénéfice-risque et décider ou non d'introduire le traitement.

L'effet bronchoconstricteur des bêtabloquants a été remarqué précocement. Les risques du propranolol chez l'asthmatique ont fait l'objet de publications dès 1964, année de sa découverte [Mc Neil, 1964]. En 1966, un article du New England Journal of Medicine avertissait les médecins du risque de bronchospasme lié à son utilisation [Zaid et Beall, 1966]. Un premier cas fatal a été décrit par Harries en 1981 [Harries, 1981]. Ces constatations ont conduit à limiter l'utilisation des premiers bêtabloquants chez l'asthmatique. L'obstacle a été contourné en se tournant vers les molécules ayant une affinité particulière pour les récepteurs $ß_1$, telles que l'aténolol, le bisoprolol, le cartéolol, le métoprolol, mais dès les années 70, plusieurs études ont montré que ces bêtabloquants cardio-sélectifs étaient, eux aussi, susceptibles d'engendrer des effets secondaires respiratoires. Leur utilisation reste de toute façon contre-indiquée en cas d'asthme mal contrôlé [Grosgurin *et al*, 2006].

Les bêtabloquants pris par voie locale, comme les collyres, utilisés dans le traitement du glaucome par exemple, sont eux aussi concernés par cette contre-indication. Ils peuvent passer dans la circulation sanguine systémique et provoquer l'apparition de bronchospasmes et une altération de la fonction respiratoire du patient. En effet, on estime que près de 80% du principe actif contenu dans un collyre peut passer dans la circulation sanguine systémique, aussi bien par le méat lacrymal reliant la cavité oculaire à la cavité nasale, que par les vaisseaux présents au niveau oculaire. Même en les utilisant correctement et en appuyant sur le coin interne de l'œil après leur instillation afin de fermer le canal lacrymo-nasal, le passage systémique ne disparaît pas, il est seulement diminué. Les collyres à base de bêtabloquants font d'ailleurs partie des principaux collyres susceptibles de passer dans la circulation sanguine systémique. Bien que la dose de bêtabloquant passant dans la circulation systémique soit plus faible que lors d'une prise *per os*, il existe un risque de bronchospasme chez un patient asthmatique.

L'effet des bétabloquants sur la fonction respiratoire se fait sentir même à faible dose, ce qu'a notamment démontré l'étude réalisée en 1998 par Diggory et son équipe, sur 40

patients âgés de plus de 75 ans, n'ayant jamais connu d'épisodes de pathologies respiratoires auparavant. Traités, pour les uns par timolol, pour les autres par betaxolol, ils ont tous présenté une altération du VEMS, avec une baisse de celui-ci supérieure à 10%. De plus, elle s'est manifestée précocement : après un mois de traitement [Diggory *et al*, 1998].

Les bêtabloquants altèrent donc la fonction respiratoire en raison de leur passage en systémique. Cette altération ne s'observe pas immédiatement, et peut ne survenir qu'après plusieurs semaines, plusieurs mois ou plusieurs années de traitement [Diggory *et al*, 1998]. Chez les patients qui présentent un terrain allergique connu ou en cours de désensibilisation, l'utilisation des bêtabloquants nécessite également des précautions, ceux-ci augmentant la sensibilité de la muqueuse bronchique aux allergènes comme les pollens, les poussières, les moisissures, favorisant ainsi l'apparition de crises d'asthme et, dans les cas les plus sévères, pouvant même conduire à un choc anaphylactique.

Au total, l'utilisation de tous les bêtabloquants, cardio-sélectifs ou non, quelle que soit la voie (aussi bien orale que locale ou injectable), est formellement contre-indiquée chez les patients atteints d'asthme sévère [Thériaque, 2018]. Il est absolument indispensable d'informer tous les professionnels de santé et particulièrement les ophtalmologistes, que les patients peuvent consulter directement, en dehors du parcours de soins coordonné, de l'existence d'un état asthmatique, afin qu'une alternative thérapeutique soit proposée [Sanfiorenzo et Pipet, 2011]. En cas de glaucome, il est possible d'utiliser des collyres à base d'agonistes α-adrénergiques sélectifs, qui diminuent la production d'humeur aqueuse, à l'origine de l'élévation de la pression intraoculaire observée dans cette pathologie. Dans le cas de l'hypertension, il est possible d'avoir recours à plusieurs autres molécules : des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, des inhibiteurs des canaux calciques, des diurétiques…

2. L'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS sont disponibles en pharmacie sans ordonnance et figurent dans la liste des médicaments autorisés à être présentés en accès libre à l'officine, telle qu'elle a été établie par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) en 2006. Leurs nombreuses propriétés incitent les patients à y avoir largement recours en automédication.

a. Le mode d'action des AINS.

Les AINS constituent une classe médicamenteuse regroupant de nombreuses substances actives aux propriétés similaires et agissant selon le même mode d'action, bien qu'ayant des structures chimiques très différentes. Ces anti-inflammatoires sont qualifiés de non stéroïdiens, pour les distinguer des anti-inflammatoires de type corticoïdes, qui partagent avec eux certaines propriétés. Parmi les AINS les plus connus et les plus utilisés, on trouve notamment l'aspirine et l'ibuprofène.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens exercent trois types d'actions :

- une action antalgique permettant de limiter les douleurs périphériques du patient
- une action antipyrétique permettant d'abaisser la température corporelle, afin que celle-ci revienne à la normale en cas de fièvre
- une action anti-inflammatoire en agissant au niveau des prostaglandines, impliquées dans les phénomènes inflammatoires.

Tous les principes actifs appartenant à la catégorie des AINS exercent ces trois types d'actions. Toutefois, l'une d'elle peut être plus ou moins marquée en fonction de la molécule utilisée. On peut aussi noter une action antiagrégante plaquettaire qui, en général, ne survient qu'à forte dose, sauf pour l'aspirine et ses dérivés, pour lesquels cette action s'exerce à faible dose.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont des inhibiteurs des cyclo-oxygénases, dont on retrouve deux types dans l'organisme :

- les **cyclo-oxygénases de type 1 ou COX-1, dites « constitutives »** : elles sont présentes principalement au niveau des reins, de l'estomac et des vaisseaux. Elles sont impliquées dans l'agrégation plaquettaire, la protection de la muqueuse gastroduodénale et la régulation du flux sanguin rénal.

- les **cyclo-oxygénases de type 2 ou COX-2, dites « inductibles »** : elles sont très proches des cyclo-oxygénases de type 1. En situation physiologique normale, ces enzymes ne s'expriment pas dans les cellules saines du patient. Elles ne deviennent actives qu'après une stimulation par des cytokines, des endotoxines bactériennes ou des facteurs de croissance.

Les cyclo-oxygénases interviennent dans la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes, à partir de l'acide arachidonique, qui provient des phospholipides membranaires (*cf*. figure 6).

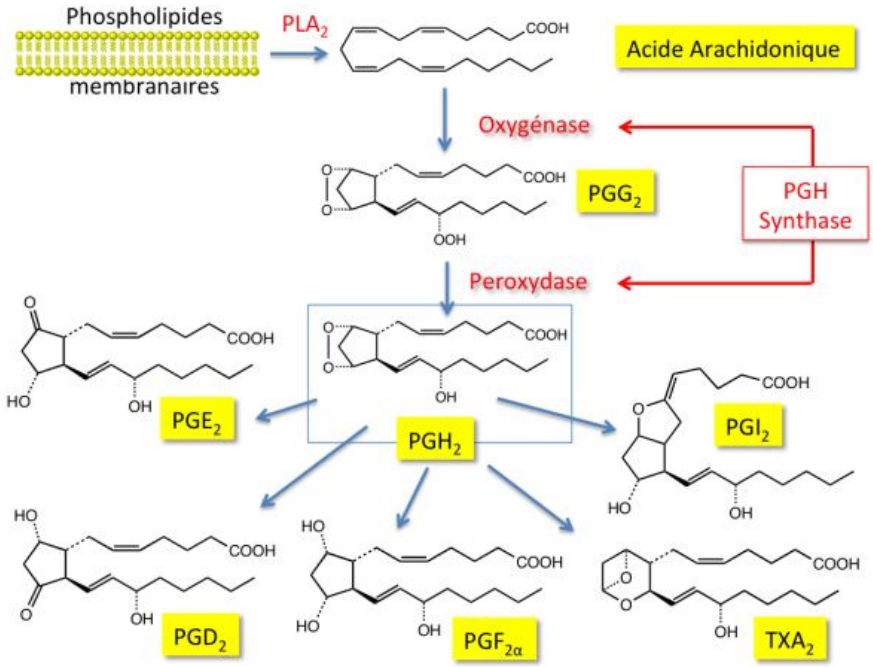


Figure 6 : Synthèse des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique, d'après Devillier, 1998.

Les prostaglandines jouent des rôles variés dans l'organisme. Au niveau respiratoire, les effets des prostaglandines sont différents et parfois même opposés, en fonction de leur type. Les unes ont plutôt des propriétés bronchodilatatrices, alors que d'autres sont plutôt bronchoconstrictrices.

- ✓ Les *prostaglandines PGE2* sont à l'origine d'une diminution de la sécrétion de mucus, elles relâchent les muscles lisses bronchiques, favorisant ainsi l'apparition d'une bronchodilatation. D'autre part, elles permettent également d'éviter l'apparition d'un bronchospasme juste après une exposition allergénique ou au cours d'un test de provocation et elles maintiennent le VEMS à peu près stable à la suite d'un effort physique.

- ✓ Les *prostaglandines PGI2*, aussi appelées prostacyclines, jouent également un rôle au niveau bronchique chez le patient asthmatique, en limitant le phénomène de bronchoconstriction. Chez le sujet sain, elles n'exercent pas cette action protectrice.

- ✓ Les *prostaglandines PGF2* exercent des actions délétères au niveau bronchique. Elles sont en effet de puissants bronchoconstricteurs, qui renforcent l'hyperréactivité bronchique chez les patients asthmatiques. Le taux de ces prostaglandines dans l'asthme est d'ailleurs directement rattaché au degré de sévérité de la pathologie.

- ✓ Les *prostaglandines PGD2* sont également de puissants bronchoconstricteurs au niveau de l'arbre respiratoire. On estime que leur effet bronchoconstricteur est près de 30 fois plus important que celui de l'histamine et près de 5 fois plus que celui des

PGF2. La synthèse de ce type de prostaglandines est également plus importante chez le patient asthmatique que chez les sujets sains [Devillier, 1998].

- ✓ Les *thromboxanes A2* (TxA2) favorisent les bronchoconstrictions, mais agissent également à d'autres niveaux de l'organisme.

La voie de la 5-lipoxygénase stimule la production de leucotriènes, notamment les leucotriènes cystéinés C4, D4 et E4. Les leucotriènes participent au recrutement des médiateurs de l'inflammation et améliorent la survie des leucocytes au niveau du foyer inflammatoire. A cet effet pro-inflammatoire viennent s'ajouter d'autres effets spécifiques au niveau de l'arbre respiratoire : ils favorisent la contraction des muscles lisses bronchiques, pouvant ainsi induire un bronchospasme et donc une crise d'asthme, ces composés, ayant semble-t-il, des propriétés bronchoconstrictrices 500 à 1 000 fois plus fortes que celles de l'histamine. Les leucotriènes stimulent également la production de mucus par les glandes de l'épithélium respiratoire, ils favorisent l'hypertrophie du muscle lisse stimulant la prolifération des cellules musculaires lisses et ils participent donc au remodelage des voies aériennes [Muller et Bonne, 1989].

Les AINS exercent leurs propriétés au niveau des cyclo-oxygénases. Ils inhibent les cyclo-oxygénases de type 1 et de type 2 en neutralisant le site actif de l'enzyme, empêchant ainsi la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines (*cf.* figure 7). En bloquant la production de prostaglandines, ils exercent ainsi leurs propriétés antalgique, anti-inflammatoire et antipyrétique, mais entraînent également l'apparition d'effets indésirables au niveau gastrique et rénal principalement. Pour limiter ces effets indésirables, des AINS sélectifs de la cyclo-oxygénase de type 2 (les « -coxib ») ont été développés, permettant ainsi de limiter la production des prostaglandines impliquées dans l'inflammation, tout en limitant en parallèle les effets indésirables au niveau digestif.

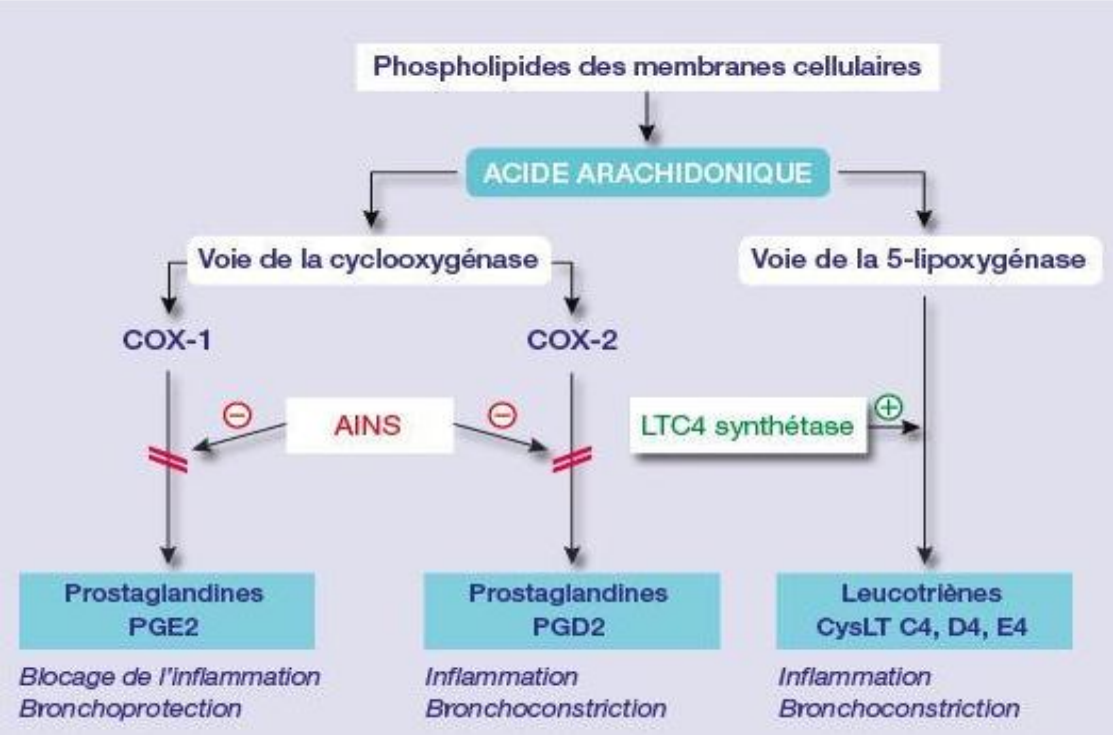


Figure 7 : Impact des AINS sur les COX et répercussions respiratoires, d'après la Fédération Girondine de Lutte contre les Maladies Respiratoires, 2006.

+ : activation ; - : inhibition

L'aspirine, molécule d'acide acétyl- salicylique, est rapidement transformée en acide salicylique. Le groupement acétyl ainsi libéré est capable d'inhiber définitivement les cyclo-oxygénases. Cette inhibition est irréversible et non sélective, elle touche aussi bien les cyclo-oxygénases de type 1 que celles de type 2, et s'oppose donc à la fois aux effets négatifs des prostaglandines sur l'organisme comme la fièvre, l'agrégation plaquettaire, la douleur ou encore l'inflammation, mais également à leurs effets positifs [Lechat, 2006].

b. Les indications des AINS.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, en raison de leurs propriétés, sont indiqués dans le traitement des douleurs de faible ou de moyenne intensité, notamment pour prendre en charge les douleurs dues aux règles, les douleurs dentaires ou encore les douleurs post-opératoires (*cf*. infra 3ème partie III 2 a et b).

Les AINS appartiennent à la catégorie des antalgiques de palier I, dont l'efficacité est moins importante que celle des antalgiques morphiniques. Ils correspondent à un traitement de choix pour prendre en charge les phénomènes inflammatoires aigus ou chroniques. Il s'agit d'un traitement de référence pour certaines maladies, telles que la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante, puisqu'ils permettent, non seulement de limiter la douleur, mais aussi de réduire les phénomènes inflammatoires impliqués [Leimgruber, 2005]. Ils sont également largement utilisés en gériatrie pour prendre en charge l'arthrose.

Les AINS peuvent être administrés par plusieurs voies : orale (comprimés, comprimés effervescents, gélules, capsules), locale (crème, mousse rectale, gel, émulsion, collyre) ou injectable.

En fonction de la molécule d'AINS concernée, de son dosage dans la spécialité, de ses effets et des risques chez le patient, les AINS peuvent appartenir à la liste I ou à la liste II des médicaments ou être non listés (*cf*. tableau XI)

.

- Les *AINS à risque considéré comme élevé :* ils ont une durée d'action longue, appartiennent à la liste I et nécessitent donc une prescription médicale. Leur délivrance ne peut être renouvelée que si le médecin l'a expressément indiqué. Leur usage est plutôt réservé aux situations dans lesquelles les autres AINS n'ont pas été suffisamment efficaces. Dans cette catégorie, on retrouve notamment les pyrazolés, les indolés comme l'indométacine ou les oxicams comme le piroxicam (*cf*. tableau XI).

- *Les AINS à risque considéré comme acceptable :* ils appartiennent à la liste II et nécessitent également une prescription médicale, pouvant être renouvelée sauf mention contraire du prescripteur. Parmi les AINS appartenant à la liste II, on retrouve les dérivés arylcarboxyliques et les fénamates (*cf*. tableau XI).

- *Les AINS à risque faible :* ils ne sont pas listés et sont donc disponibles sans ordonnance. Les principaux sont l'ibuprofène ou les dérivés salicylés comme l'aspirine (*cf*. tableau XI).

Tableau XI: Anti-inflammatoires non stéroïdiens disponibles en officine, d'après VIDAL, 2018.

	Substances actives	Spécialités commercialisées
AINS avec un risque considéré comme élevé (liste I)	celecoxib	Celebrex®
	diclofenac	Artotec®, Solaraze®3% gel,
	étoricoxib	Arcoxia®
	indométacine	Indocid®, Indocollyre® (collyre)
	méloxicam	Mobic®
	nabumétone	Nabucox®
	parécoxib	Dynastat®
	prixociam	Brexin®, Cycladol®, Feldene®, Geldène® 0,5% gel, Zofora® sol inj
	sulfasalazine	Salazopyrine®
	sulindac	Arthrocine®
	ténoxicam	Tilcotil®
	acéclofénac	Cartex®
AINS avec un risque considéré comme acceptable (liste II)	alminoprofène	Minalfene®
	benzydamine	Opalgyne® (voie vaginale)
	bromfénac	Yellox® (collyre)
	dexkétoprofène	Enantyum®, Ketesse®, Skudexum®
	diclofenac	Voltarène® comprimé et suppositoire
	étodolac	Lodine®
	fénoprofène	Nalgésic®
	flurbiprofène	Antadys®, Cébutid®, Strefen past®,
	kétoprofène	Biprofenid®, Ketum®, Profenid®,Toprec®
	acide méfénamique	Ponstyl®
	mésalazine	Fivasa®, Pentasa®, Rowasa®
	morniflumate	Nifluril®
	naproxène	Antalnox®, Apranax®, Naprosyne®,
	tiaprofénique (acide)	Flanid®, Surgam®
	acetylsalicylate de lysine	Aspégic®, Migpriv®, Modixis®
AINS avec un risque faible (non listés)	acide acetylsalicylique	Actron®, Antigrippine®, Aspirine®, *Aspro*®, Isofebril®
	diclofenac	Antacalm®, Flector® gel , Tendo ® gel, Voltarène ®gel
	énoxolone	Arthrodont® pâte gingivale, Hexalyse®, Humex®, Phlebocrème® crème rectale, Sedorrhoide® (crème et suppositoire), Vocadys pâte à sucer®
	ibuprofène	Advil®, Advilgel®, Advilmed suspension buvable®, Antarène®, Ibufetum®, Intralgis®, Nurofen®, Rhinadvil®, Spedifen®, Spifen®, Upfen®
	olsalazine	Dipentum®
	phenazone	Brulex baume®, HEC pommade®, Otipax pastilles auriculaires®

c. Les réactions d'intolérance aux AINS et l'asthme intolérant à l'aspirine.

Chez certains patients prédisposés, notamment les asthmatiques, mais également des patients qui présentent une polypose nasale chronique, une rhinorrhée chronique ou une réaction d'urticaire chronique, la prise d'AINS ou d'aspirine déclenche l'apparition de signes cliniques évocateurs d'une réaction allergique. Ils peuvent notamment provoquer l'apparition d'une bronchoconstriction, à l'origine d'une crise d'asthme.

Cette intolérance à l'aspirine, appelée syndrome de Fernand-Widal, a été décrite dès 1922 par Widal. On parle communément d'une triade- asthme- polypose nasale- intolérance à l'aspirine ou, plus couramment, d'asthme intolérant à l'aspirine (AIA). Cette intolérance se développe progressivement chez le patient asthmatique âgé de 30 à 40 ans et se traduit tout d'abord par une rhinite persistante avec une obstruction nasale après la prise d'aspirine ou d'AINS, mais elle peut également conduire par la suite à l'apparition de crises d'asthme. Le délai entre l'apparition des premiers symptômes de type rhinorrhée et l'apparition d'une crise d'asthme liée à la prise d'aspirine et d'AINS est variable, en moyenne de 1 à 5 ans.

De plus, les crises d'asthme semblent apparaître plus rapidement, être plus sévères et deux fois plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes. Ce phénomène a tendance à s'amplifier avec l'âge. Une étude européenne réalisée sur 500 patients asthmatiques a montré que près de 10% d'entre eux présentent une intolérance de ce type après la prise d'aspirine ou d'un quelconque AINS, cette prévalence pouvant même aller jusqu'à 20 à 40% si le patient est atteint d'une forme sévère d'asthme [Leimgruber, 2005]. Pour d'autres auteurs, l'AIA touche jusqu'à 15% des asthmatiques adultes [Clerc et Bonniaud ; 2015], voire même 20% [Carsin *et al* ; 2012]. Cette imprécision tient au fait que seul un test de provocation oral permet l'établissement d'un diagnostic incontestable d'AIA.

Aucune étude ne permet de fournir une explication au fait que la prévalence de l'AIA est plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Un élément d'explication est peut-être que celles-ci sont susceptibles de recourir plus fréquemment que les hommes aux AINS, pour calmer les douleurs dues aux dysménorrhées et aux maux de tête qui leur sont souvent associés.

A un stade plus avancé, une crise d'asthme peut survenir entre 30 minutes et deux heures après la prise du médicament, en raison du bronchospasme provoqué par celui-ci, avec des difficultés à respirer, l'apparition d'une petite toux sifflante et une sensation d'oppression. Ces effets peuvent persister pendant plusieurs heures voire même plusieurs jours [Leimgruber, 2005]. L'AIA est une pathologie sous diagnostiquée, parce que la consommation de l'aspirine est banalisée, parce que ces symptômes peuvent être négligés par le patient, enfin parce qu'ils peuvent être masqués si celui-ci prend des corticoïdes.

Cette intolérance à l'aspirine et aux AINS résulte d'une production excessive de leucotriènes et de prostaglandines (*cf.* supra 2ème partie I 2 a et figure 7). Ceux-ci présentent

des propriétés constrictrices au niveau du muscle lisse bronchique, favorisant ainsi l'apparition d'une crise d'asthme, d'autant plus qu'ils entretiennent et renforcent également l'inflammation de la muqueuse respiratoire, qu'ils stimulent la production de mucus et qu'ils favorisent le recrutement des médiateurs de l'inflammation au niveau la muqueuse respiratoire. Ainsi, ils participent activement au remodelage bronchique impliqué dans la pathogénèse de l'asthme. En parallèle, ces leucotriènes stimulent également la dégranulation des mastocytes et notamment des éosinophiles, pouvant alors aggraver la réaction allergique respiratoire. Par ailleurs, ils favorisent le phénomène d'angiogenèse, ce qui contribue au développement de polypes [Dos Santos, 2003].

d. Les contre-indications de l'aspirine et des AINS chez le patient asthmatique.

En cas d'antécédent d'asthme provoqué par la prise d'aspirine ou d'un autre AINS chez un patient asthmatique, l'utilisation du médicament en cause est alors contre-indiquée de manière à éviter la réapparition du phénomène ou une aggravation de celui-ci. De plus, si un patient, asthmatique ou non, présente une polypose nasale chronique, il est également préférable d'éviter la prise de ces médicaments, car il a alors plus de risques de développer un asthme après leur ingestion [Dos Santos, 2003].

Même lors d'une administration par voie locale d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, les principes actifs sont susceptibles de passer dans la circulation systémique pour exercer leurs effets et conduire à l'apparition d'effets indésirables. Donc les anti-inflammatoires sous toutes leurs formes, orales, injectables, topiques, oculaires sont absolument contre-indiqués chez les patients asthmatiques ayant présenté une crise d'asthme à la suite de la prise d'un AINS ou d'aspirine ou ayant présenté des symptômes évocateurs d'un syndrome de Fernand-Widal dans les heures ayant suivi leur administration. Ils nécessitent des précautions d'emploi chez tous les autres patients asthmatiques, puisqu'ils sont susceptibles d'induire à plus ou moins long terme un syndrome de Fernand-Widal. Ils nécessitent encore plus de précautions si l'asthmatique a tendance à présenter fréquemment des rhinites, des sinusites ou une polypose nasale [VIDAL, 2018 ; Thériaque, 2018].

3. Les antitussifs et autres médicaments contenant des opiacés.

a. Les opiacés, régulateurs de la douleur et antitussifs.

Les opiacés sont définis comme « des substances dérivées de l'opium ». Ils peuvent être naturellement présents dans l'opium, comme la morphine, la codéine et la thébaïne ou avoir été obtenus par synthèse, comme la méthadone, le tramadol et l'oxycodone.

Les opiacés exercent leur action au niveau de récepteurs opioïdes de trois types : les récepteurs μ, δ et κ, distribués très largement au niveau du système nerveux central. Ils jouent un rôle clé dans la régulation de la douleur.

- Les **récepteurs μ** sont présents majoritairement au niveau du système nerveux central. Il en existe deux types : les récepteurs μ_1 et μ_2. Les premiers sont responsables, lors de la fixation d'un ligand agoniste sur ceux-ci, de l'analgésie, utilisée en thérapeutique. Les récepteurs μ_2 sont plutôt à l'origine des effets indésirables classiquement associés à la prise d'opiacés, notamment la détresse respiratoire.

- Les **récepteurs δ**, largement répartis au niveau du système nerveux central, sont responsables de l'effet analgésique et de la dépendance physique provoqués par les opiacés.

- Les **récepteurs κ** sont de trois types : κ_1, κ_2 et κ_3, mais tous provoquent les mêmes effets, à savoir un effet analgésique, moins marqué toutefois que sur les récepteurs μ et δ. Ils provoquent notamment une dépression respiratoire (*cf*. tableau XII).

Tableau XII : Effets des opioïdes en fonction de leur site de fixation, d'après VIDAL, 2018.

	Récepteurs	Effets pharmacologiques
Mu (μ)	μ_1	Analgésie centrale et périphérique
	μ_2	Analgésie, myosis, dépression respiratoire, euphorie, dépendance physique, diminution de la motilité gastrique (constipation)
Kappa (κ)	κ_1	Analgésie, myosis (moins marqué que sur les récepteurs μ_2)
	κ_2	Dysphorie et désorientation
	κ_3	Analgésie
Delta (δ)	δ	Analgésie

Dès lors qu'une substance se fixe sur un de ces récepteurs, on parle « d'opioïde » pour la désigner. Il est possible de décrire plusieurs catégories de principes actifs de la famille des opiacés en fonction du site de fixation de la molécule et de ses effets :

- ✓ Les *opiacés forts* comprennent les principes actifs dont l'action est la plus importante. Ce type d'opioïdes stimule les trois types de récepteurs μ, δ et κ. Dans cette catégorie, on retrouve les dérivés morphiniques, tels que le fentanyl, le sufentanil, l'hydromorphone, et l'oxycodone.

- ✓ Les *opiacés faibles* comprennent des agonistes purs, comme la codéine et le tramadol, mais également des agonistes-antagonistes, aussi appelés agonistes partiels. Ils

exercent une action agoniste pour certains récepteurs et une action antagoniste pour d'autres récepteurs, comme c'est le cas pour la nalbuphine et la buprénorphine.

- ✓ Les *antagonistes des opiacés* s'opposent, pour leur part, à tous les effets provoqués par la fixation d'un opiacé sur les trois sous-types de récepteurs. Cette catégorie comprend la naloxone, la naltrexone et la nalorphine.

Les opiacés exercent une action antalgique au niveau central, en élevant le seuil de douleur du patient. Ils peuvent être utilisés dans le traitement des douleurs modérées à intenses, notamment en cas de cancer, en cas de traumatismes sévères, de coliques néphrétiques et aussi pour réaliser un sevrage dans le cas d'une toxicomanie.

Des opiacés faibles sont fréquemment utilisés comme antitussifs, notamment sous forme de sirops. Ils peuvent contenir de la codéine, de la codéthyline, de la pholcodine, de la noscapine ou encore du dextrometorphane [Beal, 2017]. En effet, la morphine, la codéine et leurs dérivés agissent en déprimant les centres de la toux au niveau central, en inhibant la transmission du message tussigène, ce qui permet ainsi de bloquer le réflexe de toux. Même si son action antitussive est la plus forte, la morphine est toutefois très peu utilisée pour prendre en charge la toux, en raison de la dépendance qu'elle génère chez le patient et de ses effets indésirables [Lachat, 2006 ; Monassier, 2005].

L'opiacé le plus connu et utilisé depuis le plus longtemps en thérapeutique est la **morphine** (*cf.* tableau XIII). La morphine et ses dérivés, fentanyl, codéine, dihydrocodéine et tramadol, sont classés comme antalgique de pallier III. La morphine sert souvent de point de comparaison pour déterminer l'efficacité des autres analgésiques. La morphine se fixe sur les trois types de récepteurs aux opioïdes, mais elle a une affinité plus marquée pour les récepteurs µ. En se fixant sur ces récepteurs, elle bloque l'influx nerveux véhiculant le message nociceptif et élève le seuil de perception de la douleur. De plus, la morphine exerce également des effets à de nombreux autres niveaux de l'organisme. Elle intervient notamment dans la diminution de l'activité des centres respiratoires bulbaires [Leduc, 2010].

Tableau XIII: Spécialités commercialisées à base de morphine, d'après VIDAL, 2018.

Nom de spécialité	Voie d'administration (forme galénique)
Actiskenan®	voie orale (gélule)
Morphine chlorhydrate®	voie injectable (solution à injecter)
Moscontin®	voie orale (comprimé à libération prolongée)
	voie injectable (solution injectable)
Oramorph®	voie orale (solution buvable)
Sevredol®	voie orale (comprimé)
Skenan®	voie orale (gélule à libération prolongée)

Le **fentanyl** est un opiacé dérivé de la morphine, dont l'action analgésique est considérée comme étant près de 100 fois plus importante que celle de la morphine. Il est d'ailleurs plutôt administré par voie transdermique, sous forme de patch, que par voie orale

(*cf.* tableau XIV). Il est utilisé pour la prise en charge des douleurs chroniques, intenses et résistantes aux autres antalgiques, comme les douleurs cancéreuses. Le fentanyl présente toutefois les mêmes effets indésirables que la morphine, notamment au niveau de l'arbre respiratoire.

Tableau XIV : Spécialités commercialisées à base de fentanyl, d'après VIDAL, 2018.

Nom de spécialité	Voie d'administration (forme galénique)
Abstral®	voie orale (comprimé sublingual)
Actiq®	voie orale (comprimé avec applicateur buccal)
Breakyl®	voie orale (film orodispersible)
Durogésic®	voie transdermique (dispositif transdermique)
Effentora®	voie orale (comprimé bucco-gingival)
Instanyl®	voie nasale (solution pour pulvérisation nasale)
Matrifen®	voie transdermique (dispositif transdermique)
Pecfent®	voie nasale (solution pour pulvérisation nasale)
Recivit®	voie orale (comprimé sublingual)

La **codéine et la dihydrocodéine** sont des dérivés méthylés de la morphine, avec une meilleure biodisponibilité par voie orale (*cf.* tableau XV). Une dose de 60 mg de codéine permet la même prise en charge de la douleur qu'une une dose de 10 mg de morphine. Toutefois, son action antalgique est moins marquée que celle exercée par la morphine. La codéine et l'hydrocodéine appartiennent à la catégorie des antalgiques de palier II et sont souvent utilisées en association avec d'autres antalgiques de palier I, comme le paracétamol ou certains AINS comme l'ibuprofène, de manière à renforcer cette action antalgique.

Tableau XV: Spécialités commercialisées à base de codéine, d'après VIDAL, 2018.

Nom de spécialité	Voie d'administration (forme galénique)
Algisédal®	voie orale (comprimé)
Antarene codéiné®	voie orale (comprimé pelliculé)
Claradol codéiné®	voie orale (comprimé)
Co-Doliprane®	voie orale (comprimé sec ou effervescent)
Dafalgan-Codéiné®	voie orale (comprimé sec ou effervescent)
Klipal Codéiné®	voie orale (comprimé)
Lindilane®	voie orale (comprimé)
Migralgine®	voie orale (gélule)
Novacétol®	voie orale (comprimé)
Paracétamol-Codéiné	voie orale (comprimé sec ou effervescent)
Prontalgine®	voie orale (comprimé)

Le **tramadol** est un agoniste pur des récepteurs aux opioïdes, obtenu par synthèse. Il se fixe notamment au niveau des récepteurs µ. Une dose de 50 mg de tramadol permet une prise en charge des douleurs équivalente à celle obtenue lors de l'utilisation d'une dose de 10 mg de morphine. Il s'agit d'un antalgique de palier II, présent dans de nombreuses spécialités, seul ou en association (*cf*. tableau XVI). Etant donné que le risque de dépendance est non nul avec ce type de molécule, il n'est actuellement pas disponible sans ordonnance médicale [Houmes *et al*, 1992].

Tableau XVI: Spécialités commercialisées à base de tramadol, d'après VIDAL, 2018.

Nom de spécialité	Voie d'administration (forme galénique)
Biodalgic®	voie orale (comprimé effervescent)
Contramal®	voie injectable (solution injectable)
	voie orale (solution buvable, gélule, comprimé à libération prolongée)
Ixprim®	voie orale (comprimé pelliculé ou comprimé effervescent)
Monoalgic®	voie orale (comprimé à libération prolongée)
Monocrixo®	voie orale (comprimé à libération prolongée)
Orozamudol®	voie orale (comprimé orodispersible)
Skudexum®	voie orale (comprimé)
Takadol®	voie orale (comprimé effervescent)
Topalgic®	voie orale (solution buvable, gélule ou comprimé à libération prolongée)
	voie injectable (solution injectable)
Zaldiar®	voie orale (comprimé)
Zamudol®	voie orale (comprimé LP ou effervescent)

Le fentanyl, la codéine, la dihydrocodéine et le tramadol provoquent les mêmes effets indésirables que la morphine au niveau de l'arbre respiratoire.

b. La morphine et les dérivés morphiniques : une contre-indication absolue chez le patient asthmatique.

La morphine et les dérivés morphiniques (codéine, dihydrocodéine, tramadol…) exercent une activité centrale au niveau des centres respiratoires, présents dans le bulbe rachidien. Celui-ci comprend un centre de contrôle de la respiration, qui a pour rôle de réguler les contractions des muscles intercostaux et du diaphragme, responsables de la respiration [Aubrun et Le Guen, 2009]. Il dispose de récepteurs aux opioïdes, dont la stimulation par des principes actifs, tels que la morphine ou des dérivés morphiniques, altère ces contractions musculaires et donc ralentit les mouvements respiratoires et le rythme respiratoire, on parle

alors de bradypnée. Celle-ci peut, dans les cas extrêmes ou en cas de surdosage, conduire à une cyanose, voire même à un arrêt respiratoire. Ainsi, les opiacés sont considérés comme de véritables dépresseurs du système respiratoire.

En déprimant les centres respiratoires bulbaires, les morphiniques diminuent la réponse de ces centres face à une hypoxémie ou une hypercapnie. La morphine diminue la sensibilité des centres respiratoires lors d'une augmentation du taux de CO_2 et modifie l'élimination de celui-ci. Les opioïdes ont également une action périphérique au niveau de la cage thoracique, dont ils augmentent la rigidité, ce qui a pour conséquence de limiter les mouvements respiratoires. Tous ces phénomènes sont majorés lorsqu'un patient consomme en parallèle d'autres médicaments dépresseurs du système respiratoire, comme des benzodiazépines par exemple (*cf.* infra 2ème partie II 2 a).

Enfin, la morphine et ses dérivés sont des médicaments histamino-libérateurs, c'est-à-dire qu'ils favorisent la libération d'histamine par les mastocytes. Ils peuvent ainsi provoquer l'apparition d'un bronchospasme à l'origine d'une crise d'asthme, avec une dyspnée potentiellement sévère.

Comme tous les agonistes des récepteurs aux opioïdes, le tramadol conduit à l'apparition d'une détresse respiratoire, lorsqu'il se fixe sur ces récepteurs, selon le même mécanisme que celui observé dans le cas de la morphine et de la codéine. Toutefois, il a un impact plus faible sur la fonction respiratoire que la morphine. Une étude permettant de comparer l'impact du tramadol à celui de la morphine sur la fonction respiratoire, a mis en évidence que l'administration de tramadol affecte effectivement la fonction respiratoire, en entraînant notamment une bradypnée. Cette molécule n'a cependant pas d'impact au niveau du volume courant et au niveau de l'élimination du CO_2, comme cela semble être le cas avec la morphine. D'autre part, la bradypnée provoquée par la prise de tramadol, reste bien moins marquée que celle provoquée par la prise de morphine. Aussi, lorsqu'un traitement par opiacé est nécessaire chez une personne asthmatique, le tramadol est le plus fréquemment utilisé [Gentilly, 1998].

La voie d'administration peut avoir également un impact au niveau du délai d'apparition de ces troubles respiratoires, cependant ils se manifestent quelle que soit la voie utilisée. Lors d'une administration de morphine par voie intraveineuse, la détresse respiratoire survient dans les 10 à 15 minutes qui suivent l'injection, alors qu'elle survient plutôt dans l'heure qui suit dans le cas d'une injection intramusculaire, dans les 30 à 90 minutes dans le cas d'une injection sous-cutanée [Hammond et Ternaux, 2001]. Cette détresse respiratoire est dépendante de la dose et peut apparaître dès l'administration de faibles doses : plus la dose de morphine administrée est forte, plus les risques d'observer une détresse respiratoire sont élevés.

Pour toutes ces raisons, l'utilisation de la morphine et de ses dérivés est formellement contre-indiquée chez les personnes présentant une détresse respiratoire sévère, comme une crise d'asthme ou un asthme non équilibré. Lorsque l'asthme du patient est bien équilibré, il

est possible d'administrer ces traitements, toutefois une surveillance renforcée est nécessaire et il est indispensable de garder à l'esprit qu'ils peuvent altérer la fonction respiratoire [Thériaque, 2018].

La morphine agit également en limitant le phénomène de toux *(cf.* supra 2ème partie I 3 b). Toutefois, la toux sèche est un mécanisme physiologique bénéfique chez le patient asthmatique et la suppression de celle-ci a tendance à renforcer l'encombrement trachéo-bronchite du patient et donc à aggraver un asthme existant. La codéine et la dihydrocodéine sont également largement utilisées sous forme de comprimés ou de sirops pour prendre en charge les toux sèches, irritatives, non productives et gênantes (*cf.* tableau XVII).

Facilitée, jusqu'il y a peu, par le fait que les médicaments à base de codéine pouvaient être obtenus sans ordonnance, leur utilisation est encadrée par un arrêté du 12 juillet 2017 et leur délivrance ne peut depuis se faire que sur ordonnance. Les médicaments à base de codéine ou d'ethyl morphine en sirop sont inscrits sur la liste II, les mêmes sous une forme autre qu'en sirop sur la liste I. Les médicaments à base de dextrométorphane ou de nocaspine sous n'importe quelle forme figurent aussi sur la liste 1, ce qui permet d'empêcher leur utilisation en automédication.

Tableau XVII: Spécialités commercialisées utilisées dans le traitement de la toux et à base de dérivés opiacés d'aprèsVIDAL, 2018.

Substance active	Nom de spécialité	Voie d'administration (forme galénique)
Codéine	Dinacode®	voie orale (sirop)
	Eucalyptine Le Brun®	voie orale (sirop)
	Euphon®	voie orale (sirop)
	Neo-Codion®	voie orale (comprimé ou sirop)
	Paderyl®	voie orale (comprimé ou sirop)
	Polery®	voie orale (sirop)
	Pulmoserum®	voie orale (solution buvable)
	Tussipax®	voie orale (comprimé ou sirop)
dexrométophane	Biocadextro®	voie orale (sirop)
	Clarix®	voie orale (sirop)
	Dextrocidine®	voie orale (sirop)
	Nodex®	voie orale (sirop)
ethylmorphine	Vegetoserum®	voie orale (sirop)
noscapine	Tussisedal®	voie orale (sirop)
pholcodine	Biocayptol®	voie orale (sirop)
	Dimétane®	voie orale (sirop)

Ainsi, l'utilisation d'antitussifs contenant des opiacés est formellement contre-indiquée en cas de toux asthmatique, d'asthme sévère ou de crise d'asthme [Thériaque, 2018].

c. *Les dérivés synthétiques de la morphine et les risques de détresse respiratoire.*

Des dérivés synthétiques de la morphine ont été développés également pour permettre le sevrage des personnes toxicomanes (*cf.* tableau XVIII). C'est le cas notamment de la **buprénorphine**, utilisée dans le cas d'un sevrage à l'héroïne. Il s'agit d'un agoniste partiel, ce qui permet d'éviter et de supprimer l'effet de manque observé chez les toxicomanes, après l'arrêt de la consommation de drogues, sans toutefois provoquer des signes respiratoires trop marqués.

La **méthadone**, opioïde obtenu par synthèse, est couramment utilisée dans le sevrage des toxicomanes, en cas de dépendance à l'héroïne. Il s'agit d'un agoniste-antagoniste, qui exerce une action agoniste sur les récepteurs μ et une action antagoniste sur les récepteurs NMDA, récepteurs qui interviennent dans le processus de mémorisation et dans la plasticité neuronale.

Il existe également **d'autres dérivés** des opioïdes obtenus par synthèse, tels que l'hydrocodone ou encore l'oxycodone par exemple.

Tableau XVIII: Spécialités commercialisées contenant un opiacé obtenu par hémisynthèse ou synthèse, d'après VIDAL, 2018.

Principes actifs	Spécialités commercialisées	Indication	Voie d'administration (forme galénique)
buprénorphine	Subutex®	Sevrage aux opiacés	voie orale (comp. sublingual)
	Temgésic®	Prise en charge des douleurs	voie orale (comp. sublingual)
			voie injectable (sol. inj.)
hydromorphone	Sophidone®	Prise en charge des douleurs	voie orale (gélule LP)
Méthadone	Méthadone®	Sevrage aux opiacés	voie orale (sirop ou gélule)
Nalbuphine	Nalbuphine®	Prise en charge des douleurs	voie injectable (sol. inj.)
Naloxone	Nalscue®	Traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes	voie nasale (sol. pour pulv. nasale)
	Narcan®	Traitement des surdosages aux opioïdes avec détresse respiratoire	voie injectable (sol. inj.)
	Suboxone®	Sevrage aux opioïdes	voie orale (comp. sublingual)
Naltrexone	Nalorex®	Sevrage aux opiacés	voie orale (comprimé)
	Revia®	Sevrage alcoolique	voie orale (comprimé)
Oxycodone	Oxycontin®	Prise en charge des douleurs	voie orale (comprimé LP)
	Oxynorm®		voie orale (gélule ou sol. buv.)

Dans tous les cas, les opioïdes utilisés dans le cadre d'un sevrage, sont des agonistes des récepteurs μ, ce qui leur permet d'exercer une action antalgique ou analgésique, mais peut également conduire à l'apparition d'une détresse respiratoire. Toutes ces substances sont classées comme des stupéfiants. En raison de leurs propriétés dépressives au niveau respiratoire, l'ANSM contre-indique l'utilisation de tous les opioïdes chez une personne asthmatique ou chez une personne présentant une insuffisance respiratoire sévère. Chez un toxicomane souffrant d'asthme, il convient donc d'évaluer le rapport bénéfice/risque avant d'instaurer un tel traitement, puis de mettre en place une surveillance renforcée s'il est néanmoins prescrit.

4. Les médicaments présentés sous forme pressurisée.

Les médicaments présentés sous forme de spray, couramment appelés aérosols, sont vaporisés en fines gouttelettes. En général, un emballage métallique renferme le principe actif, sous forme de liquide ou de gaz, libéré sous l'action d'un gaz propulseur.

a. Les aérosols et leurs effets sur la fonction respiratoire.

Au cours de leur utilisation, les bombes d'aérosols libèrent également de petites particules de composés organiques volatils, notamment des hydrocarbures qui contribuent à la pollution atmosphérique intérieure et extérieure. Les particules libérées, en raison de leur très faible taille, sont capables de pénétrer dans le système respiratoire, sur lequel elles vont exercer des effets délétères. Les plus fines se déposent au niveau de la trachée et des poumons, où elles provoquent une inflammation des muqueuses. Cette inflammation conduit à l'apparition d'une toux, de difficultés respiratoires, notamment lors d'une inspiration profonde, d'un essoufflement, voire même d'une sensation d'oppression thoracique. Tous ces symptômes sont proches de ceux notés lors d'une crise d'asthme. Les gouttelettes de principe actif, tout comme celles provenant du gaz propulseur utilisé dans les formes pressurisées, sont des agents irritants puissants pour la muqueuse bronchique, qui ainsi renforcent l'hyperréactivité bronchique d'un patient asthmatique. D'autre part, ces molécules peuvent être à l'origine de l'apparition d'une bronchoconstriction au niveau des fibres musculaires lisses bronchiques, en stimulant directement la muqueuse respiratoire. Le risque de bronchospasme est bien plus important chez un patient prédisposé, comme le patient asthmatique, que chez un sujet sain. Aussi ces particules peuvent-elles contribuer à entretenir le phénomène d'hyperréactivité bronchique et favoriser l'apparition d'un asthme symptomatique.

Des études épidémiologiques et cliniques, réalisées dans les années 1990 pour mettre en évidence l'impact d'une exposition aux composés organiques volatils, ont d'ailleurs démontré que celle-ci augmente considérablement le risque de développer une crise d'asthme, notamment la nuit. Ces composés, en se déposant sur la muqueuse bronchique, altèrent les paramètres respiratoires du patient : l'inspiration est plus difficile et plus lente, alors que l'expiration est plus courte. De plus, ils favorisent également l'apparition d'une dyspnée et d'une toux nocturnes et entretiennent l'hyperréactivité bronchique [Casset et de Blay, 2008].

Dans tous les traitements de l'asthme présentés sous forme pressurisée, qu'il s'agisse des traitements de fond ou des traitements de la crise, un gaz propulseur dérivé du tétrafluoroéthane est présent, comme le norflurane par exemple dans la Ventoline®. Ce gaz permet au principe actif d'être déposé au niveau du système respiratoire, et notamment au niveau des bronches pour y exercer son action thérapeutique. Cependant, dans toutes les spécialités à inhaler utilisées pour l'asthme, la quantité de gaz propulseur est extrêmement faible. Le gaz propulseur n'a pas d'impact néfaste sur la santé du patient et ne provoque pas l'apparition d'un bronchospasme. Toutefois, l'utilisation d'une spécialité présentée sous forme d'un flacon pressurisé avec un gaz propulseur nécessite, au moment de l'administration, une parfaite synchronisation main-poumons chez le patient asthmatique. Pour contourner cette difficulté, véritable frein à l'observance et à l'efficacité du traitement, d'autres dispositifs sans gaz propulseur ont été développés (*cf.* infra 3ème partie I 2 b).

b. Les précautions d'emploi des dispositifs médicaux anti-poux chez les asthmatiques.

Si lors de l'utilisation de médicaments présentés sous forme pressurisée, les patients asthmatiques peuvent déclencher une crise d'asthme, ce phénomène s'observe aussi lors de l'utilisation de dispositifs médicaux présentés en flacons pressurisés, comme les dispositifs anti-poux. Les dangers liés à leur utilisation chez les patients asthmatiques, sont connus depuis de nombreuses années et ne dépendent pas tant de la molécule de principe actif contenue dans la présentation, que de la forme galénique en elle-même. En mars 1997, une petite fille asthmatique de 7 ans est décédée après la vaporisation d'un anti-poux classique, présenté sous forme de spray. La molécule de principe actif n'a pas été incriminée en elle-même et il est apparu que la toxicité du produit était liée à forme galénique de celui-ci. A la suite de ce décès, tous les produits anti-poux présentés sous forme pressurisée ont été retirés des pharmacies, afin que leurs notices soient complétées selon la demande de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), ancienne dénomination de l'actuelle ANSM. Depuis, les laboratoires doivent faire figurer la mention « contre-indiqué chez les patients asthmatiques » dans la notice d'utilisation. De plus, celle-ci précise les précautions d'emploi : « il est nécessaire de vaporiser le produit dans une pièce bien aérée, d'éviter au maximum le contact avec le nez, la bouche et les yeux. Les particules libérées lors de l'utilisation du produit peuvent pénétrer dans l'arbre bronchique en raison de leur taille, elles irritent alors la muqueuse respiratoire, amplifiant le phénomène d'hyperréactivité bronchique ». Certaines particules libérées peuvent même générer l'apparition chez le patient, d'un bronchospasme dans les minutes ou les heures qui suivent leur libération.

Un traitement anti-poux peut être délivré en pharmacie sans ordonnance, car les produits anti-poux ne sont pas considérés comme des médicaments, mais comme des dispositifs médicaux. Les essais à réaliser, notamment ceux de toxicité, ne sont donc pas aussi poussés que pour les médicaments. Ils ne nécessitent pas d'AMM et n'appartiennent pas au monopole pharmaceutique. Lors d'un conseil à l'officine, il est donc indispensable que le

pharmacien s'assure que l'utilisateur n'est pas asthmatique, afin de ne pas lui proposer une forme galénique susceptible d'altérer sa fonction respiratoire.

II. Les médicaments déconseillés ou nécessitant des précautions d'utilisation.

1. Les mucolytiques et les fluidifiants bronchiques.

a. Des substances destinées à faciliter l'expectoration et la respiration.

Un **mucolytique** est une substance capable de fluidifier le mucus des voies respiratoires, afin d'améliorer l'expectoration et par la suite la respiration. Le mucus est produit par les cellules caliciformes de la muqueuse respiratoire (*cf.* supra 1ère partie II 1 b). Il se compose en très grande majorité d'eau (près de 95%), de mucoprotéines, de polysaccharides, de lipides, d'ions et d'enzymes, lui conférant ses propriétés élastiques et visqueuses. La production de mucus est plus importante dans un contexte pathologique, comme c'est le cas au cours d'un rhume. Il joue donc un véritable rôle de protection de l'organisme, notamment de la sphère respiratoire, face aux agressions des particules extérieures.

Les mucolytiques les plus utilisés comportent des groupements thiols. Les principaux sont des dérivés cystéinés, des dérivés d'acetylcystéine et des dérivés bromés [VIDAL, 2018]. Les mucolytiques sont présentés, le plus souvent, sous forme de sirop ou de suspension buvable. Un certain nombre ne sont pas remboursés par la Sécurité Sociale et sont même disponibles sans ordonnance (*cf.* tableau XIX).

Un mucolytique diminue la viscosité du mucus bronchique épais, en rompant les ponts disulfures des glycoprotéines qui le composent, comme c'est le cas des dérivés cystéinés. Il peut aussi modifier la production du mucus par les cellules sécrétoires, afin de le rendre moins épais et visqueux, ce qui est le cas des composés bromés. En modifiant ainsi l'aspect et la texture du mucus, ils facilitent l'élimination de celui-ci par les cellules ciliées de l'épithélium respiratoire et permettent donc de désencombrer le système respiratoire et d'améliorer l'efficacité de la toux.

Les mucolytiques ont un intérêt pour prendre en charge la toux grasse et productive. Ils sont largement utilisés en thérapeutique, en cas de pneumopathie, de bronchite, de sinusite, de rhinopharyngite ou encore de mucoviscidose, afin de désencombrer le patient. Toutefois, les mucolytiques par voie orale sont actuellement déremboursés, en raison d'un manque d'efficacité.

Tableau XIX: Spécialités commercialisées à base de mucolytiques, d'après VIDAL, 2018.

Principe actif	Spécialité commercialisée	Voie d'administration (forme galénique)
acetylcystéine	Exomuc®	voie orale (sachet)
	Mucodrill®	voie orale (comprimé effervescent)
	Mucomyst®	voie orale (sachet)
	Mucomystendo®	voie endo-trachéale (solution pour instillation endo-trachéale en ampoules)
ambroxol	Muxol®	voie orale (comprimé ou solution buvable)
	Surbronc®	voie orale (comprimé)
	Vicks®	voie orale (sirop ou comprimé)
bromhexine	Bisolvon®	voie orale (comprimé)
carbocystéine	Broncathiol®	voie orale (solution buvable)
	Bronchokod®	voie orale (sirop ou solution buvable)
	Broncoclar®	voie orale (sirop)
	Clarix®	voie orale (sirop ou solution buvable)
	Fluditec®	voie orale (sirop ou solution buvable)
	Fluimucil®	voie orale (solution buvable ou sachet)
	Humex 5% ®	voie orale (solution buvable)
	Medibronc®	voie orale (sirop ou solution buvable)
	Mucoplexil®	voie orale (sirop)
	Rhinathiol 2% ®	voie orale (sirop)
dacistéine	Mucothiol®	voie orale (comprimé)
dornase alfa	Pulmozyme®	nébulisation (solution à nébuliser)
erdostéine	Vectrine®	voie orale (gélule ou sachet)

b. Les troubles respiratoires liés aux mucolytiques.

En raison de leur mécanisme d'action sur les sécrétions bronchiques, les mucolytiques par voie orale peuvent provoquer l'apparition de troubles respiratoires. En effet, le mucus rendu plus filant et plus abondant a tendance à s'accumuler dans l'arbre respiratoire, notamment au niveau de la muqueuse, ce qui renforce l'encombrement bronchique. L'accumulation du mucus dans le tractus respiratoire gêne les échanges gazeux, en réduisant le calibre des bronches et diminue donc les volumes d'air mobilisables, ce qui peut se traduire par l'apparition d'une dyspnée et d'une polypnée, pouvant même être accompagnées d'une cyanose dans les cas les plus sévères. Chez un patient asthmatique, l'encombrement bronchique a donc tendance à renforcer le syndrome obstructif préexistant dans la pathologie et peut même conduire dans certaines situations, à l'apparition d'une crise d'asthme. Ce phénomène d'encombrement bronchique est d'autant plus marqué, chez les patients ayant des difficultés à expectorer et chez les nourrissons [ANSM, 2015].

Au niveau respiratoire, les mucolytiques pris par voie orale peuvent également irriter la muqueuse respiratoire et sont ainsi susceptibles d'induire un bronchospasme chez certains patients, notamment chez les asthmatiques. Ils peuvent être à l'origine de l'apparition d'une crise d'asthme [Delepoulle, 2015]. La modification de la texture du mucus peut également provoquer une inondation alvéolaire, chez certains patients asthmatiques. En raison de ces effets respiratoires, l'administration d'un médicament mucolytique à un patient asthmatique nécessite donc des précautions d'emploi, notamment si le sujet présente des difficultés à expectorer.

Les expectorants ne doivent absolument pas être pris en association avec un autre antitussif, puisque la toux est un réflexe permettant d'expulser les sécrétions bronchiques. La prise conjointe d'un antitussif et d'un fluidifiant bronchique, empêche le patient d'expectorer, ce qui augmente de manière considérable le risque d'encombrement bronchique. D'autre part, si le mucus ayant permis de piéger les bactéries et autres impuretés rencontrées dans les voies respiratoires ne s'élimine pas correctement, des surinfections bactériennes, potentiellement graves au niveau de la muqueuse respiratoire peuvent survenir, comme des bronchiolites ou des pneumopathies [Ansari, 2015]. Certaines pathologies, notamment respiratoires, sont susceptibles d'altérer l'état de la fonction respiratoire, en entraînant l'apparition d'une obstruction nasale, d'un écoulement nasal, de toux, d'une dyspnée, d'une obstruction bronchique et vont donc également exacerber les symptômes de l'asthme.

En raison de leur impact sur les voies respiratoires, l'utilisation par voie orale des mucolytiques est donc déconseillée chez les patients asthmatiques ayant des difficultés prononcées à expectorer, et nécessite des précautions d'emploi dans tous les cas chez ce type de patient. Ces médicaments sont formellement déconseillés chez un patient asthmatique en état de mal asthmatique.

2. Les anxiolytiques, les hypnotiques et les sédatifs.

a. *Des molécules dont l'action s'exerce au niveau du système nerveux central*.

Un **anxiolytique** est une molécule qui exerce une action au niveau du système nerveux central du patient, permettant d'induire un apaisement et une relaxation. Les anxiolytiques sont indiqués dans le traitement de l'anxiété et de la tension nerveuse. Les principaux sont des benzodiazépines à courte durée d'action, telles que l'alprazolam et le clotiazépam ou des benzodiazépines métabolisées directement en métabolites inactifs comme l'oxazépam (*cf*. tableau XX).

Tableau XX: Benzodiazépines commercialisées à visée anxiolytique, d'après VIDAL, 2018 et Dorosz, 2018.

Principe actif	Spécialité commercialisée	Voie d'administration (forme galénique)	Demi-vie du principe actif	Métabolites actifs formés
alprazolam	Xanax®	voie orale (comprimé)	12 heures	oui
bromazépam	Lexomil®	voie orale (comprimé)	20 heures (50 h pour métabolite actif)	oui
buspirone	Buspirone®	voie orale (comprimé)	2 à 11 heures	oui
clobazam	Likozam®	voie orale (solution buvable)	20 heures (50 h pour métabolite actif)	oui
	Urbanyl®	voie orale (comprimé ou gélule)		
clonazépam	Rivotril®	voie orale (comp ou sol buv)	20 à 60 heures	oui
		voie injectable (sol inj)		
clorazépam	Tranxène®	voie orale (gélule)	30 à 150 heures	oui
		voie injectable (lyophilisat et sol inj IM ou IV)		
clotiazépam	Veratran®	voie orale (comprimé)	5 heures	oui
diazépam	Valium®	voie orale (comprimé)	32 à 47 heures (30 à 150h pour métabolite actif)	oui
lorazépam	Temesta®	voie orale (comprimé)	10 à 20 heures	non
loflazépate	Victan®	voie orale (comprimé)	77 heures	oui
midazolam	Buccolam®	voie orale (solution buccale)	initiale : 27 minutes, finale : 204 minutes	oui
nordazépam	Nordaz®	voie orale (comprimé)	30 à 150 heures	oui
oxazépam	Séresta®	voie orale (comprimé)	8 heures	non
prazépam	Lysanxia®	voie orale (comprimé ou solution buvable)	30 à 150 heures	oui

Un **hypnotique** est une molécule, qui exerce également une action sur le système nerveux central, pour induire ou maintenir le patient dans un état de sommeil. Les hypnotiques exercent une action sédative et sont utilisés dans le traitement des insomnies. Dans la catégorie des hypnotiques, on retrouve les dérivés des cyclopyrrolones, comme le zopiclone, des dérivés des imidazopyridines, comme le zolpidem ou encore certaines benzodiazépines à longue durée d'action (*cf.* tableau XXI). Les hypnotiques ont les mêmes effets, y compris les effets indésirables, les mêmes précautions d'emploi et les mêmes contre-indications que les benzodiazépines anxiolytiques.

Tableau XXI: Hypnotiques commercialisés en 2018, d'après VIDAL, 2018 et Dorosz, 2018.

Principe actif	Spécialité commercialisée	Voie d'administration	Demi-vie du principe actif
estazolam	Nuctalon®	voie orale (comprimé)	17 heures
loprazolam	Havlane®	voie orale (comprimé)	8 heures
lormétazépam	Noctamide®	voie orale (comprimé)	10 heures
nitrazépam	Mogadon®	voie orale (comprimé)	16 à 48 heures
zolpidem	Stilnox®	voie orale (comprimé)	2 à 4 heures
zopiclone	Imovane®	voie orale (comprimé)	5 à 6 heures

Il existe également d'autres catégories de médicaments pouvant être utilisées dans le traitement de l'anxiété et de l'insomnie. Parmi celles-ci, on retrouve des antihistaminiques comme le Donormyl® ou encore des spécialités à base de mélatonine, disponibles sans ordonnance (*cf*. infra 3ème partie II 2 a).

b. Les effets des hypnotiques et des sédatifs.

Les benzodiazépines possèdent quatre grandes propriétés : anxiolytique, hypnotique, anti-convulsionnante et myorelaxante. Ces quatre propriétés sont communes à toutes les benzodiazépines ; toutefois, en fonction de la molécule concernée, un effet peut s'avérer être plus marqué. Cette action prédominante permet d'orienter le choix de la molécule en fonction de la stratégie thérapeutique et de l'indication souhaitées [Collège National de Pharmacologie Médicale, 2017c].

- **L'action anxiolytique** survient relativement rapidement après la prise de la benzodiazépine, elle permet de réduire d'un point de vue clinique, le stress, le sentiment de crainte et de peur, l'appréhension, présentés par le patient.

- **L'action sédative**, plus marquée en début de traitement, a tendance à s'atténuer au fur et à mesure que la molécule est utilisée, en raison de l'apparition d'une certaine tolérance chez le patient.

- **L'effet myorelaxant** des benzodiazépines résulte d'une inhibition au niveau du système nerveux central des motoneurones intervenant dans le contrôle du tonus musculaire. En conséquence, le tonus des fibres musculaires est réduit sans pour autant modifier la transmission neuromusculaire.

- **L'action anti-convulsionnante** permet d'utiliser les benzodiazépines pour traiter les contractures musculaires particulièrement marquées, en cas de tétanos par exemple, ou encore d'hyper spasticité et de mal épileptique.

En plus de ces quatre propriétés utilisées en thérapeutique, les benzodiazépines peuvent exercer **une action amnésiante antérograde**, utilisée lors d'une prémédication d'anesthésie. Elles perturbent transitoirement l'acquisition de l'information, mais semblent toutefois n'avoir aucun impact sur la mémoire à court terme [Juignet, 2012].

c. La dépression respiratoire induite par les psychotropes.

En raison de leur propriété myorelaxante, les psychotropes, benzodiazépines et hypnotiques, entraînent une hypotonie au niveau des muscles de la gorge, notamment au niveau du pharynx, ainsi qu'au niveau des muscles intercostaux qui interviennent dans les mouvements de la cage thoracique. Cette hypotonie musculaire gêne et peut même bloquer, dans les situations les plus sévères, la respiration. Elle favorise l'apparition d'une bradypnée et d'une hypoventilation alvéolaire, entrainant une diminution du taux d'oxygène présent dans le sang. Il est même possible de noter l'apparition d'épisodes d'apnées, y compris d'apnées nocturnes, dans certaines situations. Ce phénomène est d'autant plus fréquent que la dose de médicament administré est élevée ou si celui-ci est directement administré par voie injectable, notamment intraveineuse. Une expérience, réalisée chez des patients auxquels on a administré du midazolam par voie intraveineuse, pour voir l'impact des psychotropes sur la fonction respiratoire, a montré que l'administration de benzodiazépines provoque une diminution de l'activité des muscles respiratoires et augmente les résistances pulmonaires en modifiant le tonus des muscles dilatateurs pharyngés. Ceci se traduit, d'un point de vue clinique, par l'apparition de ronflements et d'épisodes d'hypoventilation. D'un point de vue physiologique, il a été démontré que les débits ventilatoires étaient également diminués, tout comme la fréquence respiratoire [Megarbane *et al*, 2004].

Les benzodiazépines sont formellement contre-indiquées chez les personnes présentant une insuffisance respiratoire sévère. Or, l'asthme diminue les capacités respiratoires du patient et peut conduire à long terme, si l'état de santé du patient se dégrade ou si le traitement n'est pas bien adapté, à l'apparition d'une véritable insuffisance respiratoire. Etant donné que les benzodiazépines sont des dépresseurs des centres respiratoires, leur administration chez un patient asthmatique nécessite donc des précautions d'emploi. Un traitement par sédatif ou hypnotique doit toujours être débuté à la plus faible posologie efficace, mais ceci est d'autant plus vrai si le patient est asthmatique. La posologie est ensuite progressivement augmentée en fonction de la tolérance respiratoire.

Chez un patient asthmatique ou présentant n'importe quelle forme d'insuffisance respiratoire, il est indispensable d'éviter l'administration de plusieurs médicaments pouvant provoquer une détresse respiratoire [Juignet, 2012]. Par ailleurs, lorsque le patient reçoit une dose trop forte de benzodiazépine, la détresse respiratoire qui apparait, peut être corrigée par l'administration, dans un bref délai, d'un antagoniste du récepteur des benzodiazépines : le flumazénil, commercialisé sous le nom d'Anexate®.

3. Les huiles essentielles

a. Des composés liquides à base de plantes.

Les huiles essentielles sont des composés liquides, obtenus par la distillation de parties de plantes aromatiques, à l'aide de vapeur d'eau ou par pression à froid, méthode qui consiste à écraser à froid les parties de la plante renfermant des composés organiques sensibles à la chaleur. Les parties de plantes principalement utilisées pour obtenir l'huile essentielle sont les fleurs, les feuilles, les racines et rhizomes, les fruits, le bois et l'écorce ainsi que les graines, qui tous sont susceptibles de contenir des composés aromatiques. Les huiles essentielles sont des liquides colorés ou non, volatiles, hydrophobes et contenant des composés organiques, à l'origine de leur odeur caractéristique. Toutefois, la composition de l'huile essentielle varie en fonction de la partie de la plante utilisée, des conditions climatiques lors de sa culture et de sa récolte, du lieu et du mode de récolte, enfin du mode d'extraction de l'huile essentielle. Elles peuvent contenir des carbures terpéniques, des alcools, des aldéhydes, des cétones, des phénols, des éthers, des peroxydes, qui leur confèrent les propriétés utilisées en thérapeutique, mais qui sont également à l'origine de leurs effets indésirables [Hurtel, 2001].

L'aromathérapie correspond à l'utilisation en thérapeutique des composés aromatiques contenus dans les huiles essentielles. Leur utilisation se développe de plus en plus actuellement, d'une part parce qu'elles apparaissent comme un traitement plus naturel, avec moins d'effets indésirables et de contre-indications médicamenteuses que les thérapeutiques allopathiques classiques et, d'autre part, parce qu'elles possèdent de très nombreuses propriétés, donc de très nombreuses indications. Les huiles essentielles sont largement utilisées en automédication, notamment pour leurs propriétés anti-infectieuses : antivirales, antibactériennes ou antifongiques, et comme anti-inflammatoires, agents apaisants et anxiolytiques (*cf.* 3ème partie II et III).

b. Les modes d'administration.

Les modes d'administration des huiles essentielles sont également très variés en fonction de l'huile utilisée et de leur indication :

- ✓ la **voie orale** consiste à administrer directement l'huile essentielle. L'administration peut se faire en déposant une goutte sous la langue, à l'aide de gélules contenant l'huile essentielle, ou sous forme de gouttes à diluer dans de l'eau, du miel ou de l'huile d'olive. Il s'agit de la voie qui procure rapidement l'efficacité maximale, mais qui expose également à la plus forte toxicité.

- ✓ la **voie cutanée** met directement en contact l'huile essentielle avec la peau du patient. Elle peut être utilisée en massage, pure ou diluée dans une huile végétale, ou pure dans

l'eau du bain. Cette voie permet d'avoir une action locale particulièrement ciblée et rapide [Hennebelle, 2010].

- ✓ la **voie respiratoire** permet à l'huile essentielle d'exercer une action directement au niveau du système ORL, notamment au niveau de la muqueuse nasale et des bronches. Il est possible d'utiliser deux méthodes :
  - *l'inhalation sèche* qui consiste à déposer l'huile essentielle sur un linge (mouchoir, taie d'oreiller…) voire au niveau de la peau, notamment sur la face interne des poignets, pour que le patient puisse régulièrement respirer l'odeur dégagée par l'huile essentielle.
  - *l'inhalation humide* qui consiste à ajouter l'huile essentielle à de l'eau chaude, ainsi est-elle entraînée avec la vapeur d'eau et pénètre dans l'arbre respiratoire du patient lors de l'inhalation [Dupont et Tuan-Qui, 2014].

- ✓ la **diffusion atmosphérique de l'huile essentielle** nécessite d'utiliser un diffuseur ou un brumisateur. Il est indispensable de respecter certaines règles : la diffusion ne doit pas être réalisée en présence de patients asthmatiques, chez qui elle est effectivement contre-indiquée ainsi que d'animaux, de femmes enceintes, et d'enfants,. De plus la durée de diffusion ne doit pas excéder 15 minutes et ne doit pas être pratiquée plus de quatre fois par jour.

Il est possible d'utiliser certaines huiles essentielles par d'autres voies, comme la voie rectale ou la voie vaginale, toutefois celles-ci sont moins fréquemment utilisées.

c. Les précautions d'utilisation chez l'asthmatique.

Lors d'une diffusion atmosphérique, les huiles essentielles libèrent leurs composés organiques volatiles, qui vont alors passer dans le milieu ambiant extérieur, avant de se déposer dans le système respiratoire du patient, comme c'est le cas lors d'une inhalation. Les molécules ainsi libérées, sont généralement de petite taille et peuvent ainsi finalement pénétrer dans l'arbre bronchique. Elles se déposent alors au niveau de la muqueuse respiratoire et des poumons, induisant une irritation et une inflammation de la muqueuse respiratoire, d'autant que, chez le patient asthmatique, l'inflammation chronique facilite la desquamation de l'épithélium bronchique (*cf*. supra 1ère partie II 1b). Ainsi, lorsque des allergènes extérieurs, comme les composés organiques volatiles libérés lors de la diffusion des huiles essentielles, pénètrent dans le système respiratoire, ils sont en contact beaucoup plus précocement avec les terminaisons nerveuses de la sous-muqueuse, ce qui explique le risque de bronchospasme lors de l'utilisation de ce type de composés. D'autre part, les composés organiques ont tendance à irriter la muqueuse respiratoire, entretenant ainsi l'hyperréactivité bronchique, facteur clé de la pathologie asthmatique.

Certaines huiles essentielles particulières, principalement l'huile essentielle de menthe, possèdent de véritables propriétés bronchoconstrictrices et leur utilisation peut s'avérer

problématique, voire même dangereuse, chez les patients asthmatiques. Par conséquent, elle est, pour eux, formellement contre-indiquée. L'inhalation d'huile essentielle peut provoquer une réaction allergique, se traduisant par l'apparition d'une rhinite, voire même d'une crise d'asthme. Ce phénomène est plus fréquent si le patient a tendance à déclencher ces symptômes après une exposition à certaines plantes ou fleurs à l'odeur particulièrement marquée. Dans cette situation, il est préférable d'éviter l'utilisation des huiles essentielles.

Enfin, certaines huiles essentielles possèdent des propriétés fluidifiantes, pouvant être utilisées pour traiter les toux grasses. Leur utilisation, chez un patient asthmatique, nécessite donc des précautions d'emploi, afin d'éviter l'apparition d'une crise d'asthme. Parmi les huiles essentielles fluidifiantes, on trouve les huiles essentielles de ravintsara (*Ravensara aromatica*), d'eucalyptus globuleux (*Eucalyptus globulus)*, d'eucalyptus radié (*Eucalyptus radiata)*, l'huile essentielle de romarin (*Rosmarinus officinalis*) et l'huile essentielle de myrte (*Myrtus communis*). L'usage de ces huiles essentielles est largement déconseillé chez toutes les personnes qui présentent des difficultés à expectorer et plus particulièrement chez le patient asthmatique.

III. Les substances diverses.

1. Les substances histamino-libératrices.

Une substance histamino-libératrice est une substance capable de libérer de l'histamine et de déclencher ainsi une réaction allergique, proche du choc anaphylactique. La première prise de la substance sensibilise le patient, la deuxième déclenche la libération d'histamine et donc la réaction allergique.

Outre de nombreux aliments, certains médicaments ont des propriétés histamino-libératrices, notamment certains antalgiques, tels que les morphiniques ou les AINS, certains antibiotiques, comme la néomycine et la vancomycine, ou encore certains produits anesthésiques, les curares par exemple [Allain, 2016].

Le phénomène d'histamino-libération est d'autant plus fréquent et d'autant plus marqué que le patient présente un terrain allergique. Chez un asthmatique, le recrutement des mastocytes au niveau de la muqueuse bronchique est plus important que chez un sujet sain. Or les mastocytes libèrent de nombreuses substances, parmi lesquelles l'histamine, qui favorise les bronchoconstrictions. En parallèle, chez ce type de patient, le phénomène inflammatoire est particulièrement sensible, car le taux de polynucléaires éosinophiles est élevé et ceux-ci libèrent des substances granulaires, qui possèdent également des propriétés histamino-

libératrices. Aussi, le taux d'histamine libéré est considérablement plus élevé chez un patient asthmatique que chez un sujet sain.

Les médicaments histamino-libérateurs ont la capacité de se fixer sur des récepteurs exprimés à la surface des mastocytes. Ceux-ci contiennent des granules cytoplasmiques, renfermant divers médiateurs, dont l'histamine. En effet, lors de la fixation du médicament sur un récepteur des mastocytes, des réactions s'activent en cascade. Les granules fusionnent avec la membrane plasmique qui, en se rompant, permet leur libération dans le milieu extra cytoplasmique en quelques minutes. L'histamine peut aller se fixer sur des récepteurs qui lui sont propres dans l'organisme, pour exercer ses effets biologiques.

En fonction de l'endroit où elle se fixe, l'histamine est responsable d'effets variables sur l'organisme (*cf.* figure 8). Au niveau des muscles lisses, situés notamment au niveau de la sphère bronchique et de la sphère digestive, l'histamine est responsable d'une contraction musculaire [Collard et Tap, 2005].

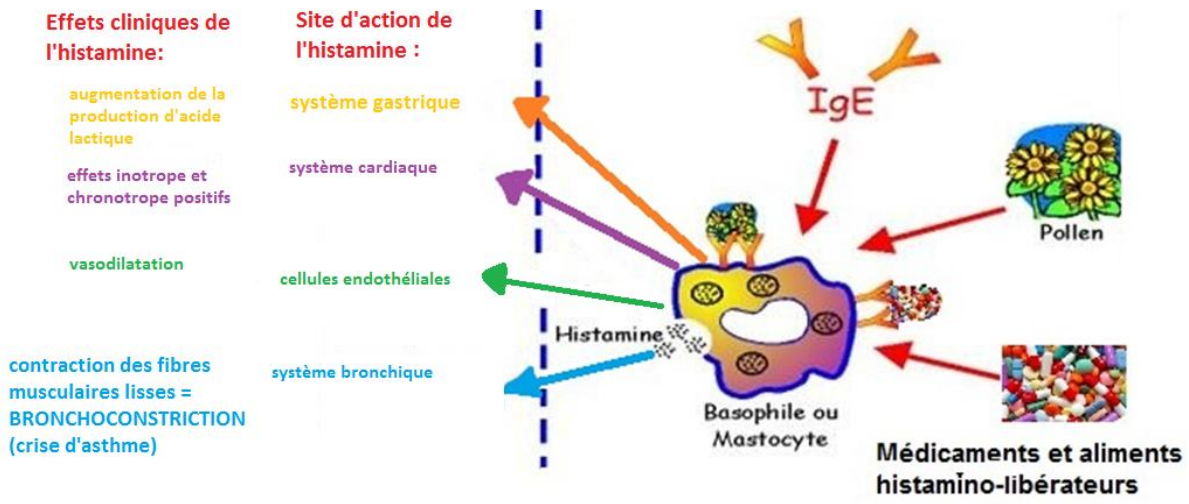


Figure 8 : Effets physiopathologiques de l'histamine, d'après Collard et Tap, 2005.

Par conséquent, lors de la prise d'un médicament histamino-libérateur, l'histamine libérée est susceptible de se fixer sur ses récepteurs présents dans le muscle lisse des bronches, entraînant ainsi une bronchoconstriction, qui peut déboucher sur une crise d'asthme. L'administration de médicaments histamino-libérateurs nécessite donc des précautions d'emploi chez le patient asthmatique. S'il a présenté une crise d'asthme liée à la prise d'un médicament, il convient d'éviter qu'il le reprenne.

Le patient asthmatique présente une sensibilité plus marquée que le sujet sain à l'histamine [Marcelle *et al*, 1965]. L'histamine libérée dans l'organisme exerce principalement son action au niveau respiratoire chez un sujet sensibilisé, comme l'asthmatique, qui présente déjà une hyperréactivité chronique et une inflammation quasi

constante de la muqueuse respiratoire. Ainsi, la stimulation du muscle lisse bronchique par l'histamine provoque-t-elle facilement une bronchoconstriction. L'administration d'histamine est d'ailleurs largement utilisée en milieu hospitalier comme test de provocation pour diagnostiquer l'asthme [Mihalache et Fitting, 2014].

2. Les produits anesthésiques.

a. Les types d'anesthésie.

L'anesthésie vise à supprimer certaines perceptions, notamment celle de la douleur, ou permet d'endormir artificiellement un patient, pour une durée déterminée, lors d'une intervention chirurgicale. L'anesthésie peut être locale, lorsqu'on souhaite anesthésier uniquement une surface limitée, locorégionale, lorsqu'on souhaite endormir une partie ou la totalité d'un membre ou générale, lorsque l'on souhaite entraîner une perte de conscience pour pratiquer un geste douloureux. Les anesthésiques sont administrés aussi bien par voie injectable que par voie inhalée ou par voie locale sous forme de crème, de spray ou de patchs [Collège National de Pharmacologie Médicale, 2017d].

Une **anesthésie locale** est indiquée pour de petites interventions chirurgicales localisées ou pour les extractions dentaires par exemple. Il existe également des spécialités, disponibles à l'officine sans ordonnance, qui contiennent un anesthésique local et permettent de traiter les manifestations douloureuses de certaines lésions ou affections. Les anesthésiques locaux agissent uniquement là où ils sont administrés, en bloquant la conduction nerveuse de la zone concernée. Les avantages de cette méthode sont que l'action est rapide et réversible. Ce type d'anesthésiques peut provoquer des effets indésirables, majoritairement au niveau cutané, mais ne conduisent que dans de très rares cas à l'apparition de troubles respiratoires.

L'**anesthésie locorégionale** permet d'endormir une partie ou la totalité d'un membre, sans modifier l'état de conscience du patient. C'est une anesthésie à part entière, pouvant provoquer l'apparition de complications, respiratoires notamment.

Une **anesthésie générale**, plonge le patient dans un état proche de celui du coma et empêche la perception des sensations douloureuses. Pour obtenir cette situation, trois molécules sont associées : un hypnotique pour induire le sommeil, un analgésique pour éviter la douleur et un curare pour provoquer un relâchement musculaire. Ces anesthésies sont toujours pratiquées en milieu hospitalier, par une équipe médicale spécialisée, et les médicaments ne sont pas disponibles en officine [Boulin, 2014].

b. Le risque de détresse respiratoire.

Les anesthésiques peuvent provoquer un certain nombre d'effets indésirables, comme des fausses routes, des troubles digestifs, une somnolence, des troubles de la conscience et, dans les cas les plus graves, une dépression respiratoire en déprimant la réponse ventilatoire du patient au CO_2. Certaines molécules, comme l'isoflurane et le desflurane par exemple, sont susceptibles d'irriter les voies respiratoires, entraînant ainsi une inflammation et favorisant l'apparition d'une éventuelle bronchoconstriction réflexe [Pipet *et al*, 2012] (*cf*. tableau XXII).

Tableau XXII: Effets respiratoires indésirables induits par certaines molécules d'anesthésiques, d'après Pipet *et al*, 2012.

	Survenue d'apnée	Fréquence respiratoire	Volume courant	Pa CO_2	Réponse ventilatoire au CO_2	Irritation des voies aériennes
Thiopental	40%	↓	↓	↑	↓	non
Propofol	50%	↑	↓	↑	↓	non
Etomidate	20%	↑	↓	↑	↓	non
Kétamine	5%	→	→	→	↓	non
Protoxyde d'azote	non	↑	↓	→	↓	non
Halothane	non	↑	↓	↑	↓	non
Isoflurane	non	↑	↓	↑	↓	oui
Desflurane	non	↑	↓	↑	↓	oui
Sévoflurane	non	↑	↓	↑	↓	non

↑ : augmentation ; ↓ : diminution ; → : stabilité

En raison de leur mécanisme d'action, les curares entraînent une paralysie des muscles respiratoires, c'est pourquoi lors de leur utilisation, le patient sera placé sous assistance respiratoire et l'asthmatique fera l'objet d'une surveillance renforcée.

Le risque de dépression respiratoire dépend de la dose d'anesthésique administrée. Il est d'autant plus important qu'elle est élevée mais, inversement, une dose trop faible, donc une narcose trop faible, ne peut s'opposer aux effets broncho constricteurs d'une intubation. Il dépend aussi de l'observance du traitement et du niveau de contrôle de l'asthme, un asthme non équilibré majorant le risque de bronchospasme au cours de l'intervention. Une étude, réalisée sur plus de 150 000 patients anesthésiés sur une période de 11 ans, a montré que le risque de bronchospasme induit par une anesthésie générale est d'environ 0.016%, mais il est plus élevé chez les sujets atteints de pathologies respiratoires chroniques, comme l'asthme et la BPCO et en cas de prise de corticoïdes, ce qui concerne de nombreux asthmatiques. [Olsson, 1987]. Une autre étude, réalisée spécifiquement sur 706 patients asthmatiques anesthésiés, a répertorié 12 bronchospasmes, soit une incidence de 1.7%. [Warner *et al.* 1996].

Ces études montrent que le risque de bronchospasme, pour un sujet asthmatique, n'est pas nul lors d'une anesthésie générale ou locorégionale. Il est cependant très peu important, dans la mesure où ces anesthésies sont pratiquées en milieu hospitalier par des praticiens spécialisés et que l'intervention est obligatoirement précédée d'une consultation, précisément pour prendre en compte d'éventuelles pathologies, dont l'asthme. L'anesthésiste choisira alors les molécules et les posologies les plus adaptées à un asthmatique et prévoira de disposer du matériel nécessaire à une assistance respiratoire en cas de problème.

3. Les sulfites.

Les sulfites sont des substances chimiques dérivées du soufre, de formule chimique SO_3^{2-}, qui sont utilisées comme excipient dans de nombreux médicaments : antibiotiques, antihistaminiques, psychotropes, anti-nauséeux, antalgiques, etc. Ils sont aussi largement utilisés par l'industrie agro-alimentaire, en raison de leurs propriétés anti-oxydantes, qui résultent de leur capacité à intercepter les molécules d'oxygène, afin qu'elles n'oxydent pas les aliments ou les boissons.

Les intolérances aux sulfites sont assez fréquentes dans la population générale, mais elles le sont davantage encore chez les asthmatiques et pourraient concerner 5% d'entre eux Une intolérance survient, en général, entre trente minutes et une heure après la consommation d'un produit contenant des sulfites, surtout le vin, particulièrement le vin blanc et le champagne. Elle se traduit par une rhinorrhée avec des éternuements, des troubles digestifs accompagnés de douleurs abdominales, des démangeaisons avec l'apparition d'un urticaire dans certains cas, voire même dans les cas les plus graves, par un bronchospasme et une réaction allergique sévère, de type choc anaphylactique [Debon, 2015]. Chez l'asthmatique, on observe l'apparition des effets cliniques dans les cinq à dix minutes qui suivent l'ingestion des sulfites. Ce risque est majoré, s'il présente également une intolérance à l'aspirine ou un syndrome de Fernand-Widal [Nicolas, 2011].

Lors de l'ingestion d'un aliment ou d'un médicament contenant des sulfites, ceux-ci interagissent avec l'acide chlorhydrique présent dans l'estomac, libérant ainsi du dioxyde de soufre. Ce gaz est particulièrement soluble dans le sang, aussi peut-il être transporté dans tout le corps et exercer son effet à plusieurs niveaux, y compris au niveau des muqueuses respiratoires, provoquant un bronchospasme réflexe. L'irritation au niveau des bronches et éventuellement une réduction de leur calibre peut être à l'origine d'une crise d'asthme. En raison de l'inflammation qu'ils génèrent, les sulfites contribuent également à entretenir l'hyperréactivité bronchique.

Il existe également une hypothèse expliquant l'intolérance particulière aux sulfites chez les patients asthmatiques, selon laquelle ceux-ci présentent un déficit enzymatique en sulfite oxydase qui empêcherait la transformation des sulfites en composés inactifs et inertes [Penven, 2014]. Ainsi, l'accumulation de sulfites non inactivés dans l'organisme,

entretiendrait-elle l'inflammation de la muqueuse respiratoire et l'hyperréactivité bronchique [Nicolas, 2011].

L'intolérance aux sulfites peut donc provoquer des réactions respiratoires potentiellement sévères, comme un bronchospasme, alors qu'à l'heure actuelle il n'existe aucun traitement spécifique permettant de les prendre en charge, ou d'éviter leur survenue. Le seul moyen permettant d'empêcher l'apparition de ces troubles pour les patients asthmatiques, est d'éviter de consommer les aliments et les vins contenant des sulfites, et de prendre certaines précautions avec les médicaments qui en contiennent. L'observance de ces mesures de précaution est facilitée par le fait que la réglementation européenne impose de déclarer la présence de sulfites, si leur teneur dépasse 10 mg par kilogramme ou par litre.

Les contre-indications médicamenteuses de l'asthme ont donc pour conséquences de compliquer la prise en charge de pathologies, parfois même bégnines, en interdisant l'utilisation de certains médicaments à l'efficacité prouvée, ou en en imposant des précautions d'emploi. Lorsque le traitement est prescrit par un médecin, il est presque toujours possible de recourir à des solutions alternatives et les risques éventuels pour le patient sont pratiquement nuls.

Il en va tout autrement en cas d'automédication, quand le patient choisit délibérément de ne pas consulter le médecin et de se priver en outre des conseils du pharmacien. Cette attitude peut comporter des risques, particulièrement pour un patient asthmatique.

3ème partie : L'ASTHMATIQUE ET LES DANGERS DE L'AUTOMEDICATION

Le développement de l'automédication en France est un fait indéniable au regard des enquêtes les plus récentes, comme le sondage réalisé par Deloitte et Harris en février 2013 [Ordre national des pharmaciens, 2013] ou l'enquête « Consumer Health Care », réalisée par les laboratoires Pierre Fabre et l'institut de sondages IPSOS en 2016, généralement désignée « enquête Fabre/IPSOS » (*cf.* figure 9).

Définie par l'OMS comme « le choix et l'utilisation [par une personne] d'un médicament pour traiter une affection ou un symptôme qu'elle a elle-même identifié », l'automédication repose le plus souvent sur un auto-diagnostic et sur le choix d'un traitement par le patient lui-même. Les médicaments utilisés peuvent avoir été achetés sans ordonnance en pharmacie, repris dans l'armoire à pharmacie familiale, obtenus d'une tierce personne ou achetés sur Internet [Parrot, 2007].

Avant la découverte, relativement récente, de médicaments permettant de traiter efficacement les crises et l'asthme chronique, les patients avaient souvent recours à des traitements empiriques, utilisés sans prescription médicale. Cette automédication de l'asthme peut aujourd'hui se pratiquer grâce aux nombreux sites et forums sur Internet qui dispensent des conseils et proposent la vente de remèdes. De nombreux patients ont par ailleurs tendance à adapter à leur convenance les prescriptions concernant leur traitement, cette autogestion présentant certaines similitudes avec l'automédication de l'asthme.

Un autre aspect concerne l'automédication de pathologies qu'on peut considérer comme liées à l'asthme, qui vont des affections bénignes saisonnières, rhumes et rhinites, au stress, à l'anxiété et aux troubles du sommeil.

L'automédication de la douleur est aussi une pratique très répandue en cas de maux de tête, de douleurs dentaires, mais aussi, dans une moindre mesure, de douleurs articulaires et rhumatismales et des douleurs dues aux règles.

Si l'automédication comporte certains risques pour tout patient, quel qu'il soit, certains sont spécifiques au patient asthmatique, en raison des contre-indications médicamenteuses et du non-respect des précautions d'utilisation qu'imposent certains médicaments. C'est pourquoi le pharmacien doit exercer, dans toute la mesure du possible, son rôle de conseil, afin qu'à l'automédication se substitue une médication officinale, c'est-à-dire une médication encadrée par le pharmacien.

L'enquête « Consumer Health Care » a été réalisée par Pierre Fabre/ IPSOS sur 3 018 patients âgés de plus de 18 ans, du 3 au 5 mai 2016, afin d'évaluer la proportion de patients ayant recours à l'automédication. Elle a montré que près de 80% des patients interrogés ont eu recours en 2015 à l'automédication, et que près de 30% y ont eu recours plus de trois fois dans la même année. Lors de cette enquête, il a été demandé aux patients quelle était leur attitude lorsqu'ils présentaient plusieurs problèmes considérés comme bénins. Par exemple, en cas de maux de tête, 77% des patients interrogés ont affirmé avoir recours à l'automédication, alors que 17% attendent que le problème disparaisse de lui-même et que 7% consultent leur médecin.

Figure 9 : Le recours à l'automédication, d'après l'enquête Fabre/IPSOS, 2016.

I. L'autogestion de l'asthme.

.

Comme d'autres malades chroniques, certains asthmatiques ont tendance à prendre eux-mêmes en charge leur pathologie. Cette autogestion de la maladie peut consister soit en une automédication, soit en une mauvaise observance du traitement qui leur a été prescrit.

1. L'automédication.

a. Les traitements empiriques d'hier à aujourd'hui.

De même que l'asthme n'a été vraiment reconnu en tant que maladie inflammatoire des bronches qu'au XXème siècle, c'est aussi à cette époque qu'ont été découverts ses traitements médicamenteux. L'effet bénéfique de la théophylline a été reconnu dès 1920, mais c'est seulement en 1937 qu'elle a pris place dans la Pharmacopée et vers 1955 qu'elle fut considérée comme un des meilleurs traitements de la crise d'asthme. Au même moment la corticothérapie commença à apparaître et ne tarda pas à s'imposer. Dès lors l'asthme est devenu, enfin, l'objet d'une véritable prise en charge médicale et médicamenteuse.

Auparavant l'asthmatique avait recours à des traitements empiriques, à base de plantes ou de spécialités à base de plantes, belladone, datura et jusquiame, mais aussi à l'opium, à la morphine, alors en vente libre, et à la caféine en poudre. La découverte, en 1904, de l'adrénaline et de son effet décontractant sur les muscles des bronches va permettre de soulager les asthmatiques, mais au prix de troubles du sommeil et de crises de tachycardie.

Parmi les traitements empiriques, **les aérosols par combustion,** méritent qu'on s'y arrête, dans la mesure où ils illustrent le caractère paradoxal de certains remèdes d'autrefois - recourir à la fumée pour soigner une maladie respiratoire - et dans la mesure aussi où le retrait du marché de ces spécialités n'a été effectif qu'en août 1992 [Raynal, 2007].

Dès 1838, des cigarettes de camphre, sans combustion, ont été utilisées pour soulager les patients souffrant de pathologies respiratoires, notamment l'asthme. Plus tard, après 1880, on a eu recours à divers dispositifs permettant la production d'aérosols par combustion : poudres de plantes, cigares, papiers imprégnés, cigarettes de papier buvard imprégné et cigarettes de plantes. Au début du XXème siècle, de nouvelles formes galéniques, plus simples et plus faciles à utiliser, sont apparues, notamment sous la forme de « cigarettes antiasthmatiques ».

Les poudres de plantes étaient destinées à être brûlées, de manière à ce que leur combustion dégage de la fumée, respirée par le patient asthmatique. De nombreuses poudres de plantes étaient disponibles en pharmacie et ont même été remboursées par la Sécurité Sociale jusque dans les années 1970.

Les papiers et cartons antiasthmatiques, eux aussi brûlés, étaient imprégnés soit de nitrate de potasse pur, soit de nitrate de potasse mélangé avec des infusions ou des teintures de plantes comme du benjoin, de l'opium, du datura, de la jusquiame. Toutefois dès le début de leur commercialisation, il est apparu que ces composés provoquaient une irritation des muqueuses nasales et oculaires.

Les cigares pharmaceutiques représentaient une forme galénique relativement proche des poudres de plantes à inhaler après combustion. Aux plantes, étaient associées d'autres substances médicamenteuses. Ils étaient présentés comme des cigares classiques et il était conseillé aux asthmatiques d'en consommer six par jour.

Les cigarettes antiasthmatiques avaient la forme d'une cigarette classique et contenaient rigoureusement un gramme de poudre de plantes médicinales. En 1986, la 10éme édition de la Pharmacopée française définissait ainsi leur forme galénique : « les cigarettes médicinales sont des préparations obtenues à partir de feuilles végétales découpées en fines lanières, desséchées, pressées en cylindre et entourées de papier fin spécial ». Elles pouvaient contenir des feuilles d'une ou plusieurs origines botaniques, additionnées quelquefois d'autres principes actifs ou d'un adjuvant de combustion. La fumée obtenue au cours de la combustion, aspirée et filtrée au travers de la cigarette, contenait les principes volatils destinés à être inhalés.

Toutefois, à la suite de nombreux cas d'intoxication, aux répercussions particulièrement nuisibles à l'état de santé du patient, notamment lorsque le composé était utilisé pour un usage détourné, la commercialisation de tous ces composés a été interdite en 1992 [Raynal, 2007].

De nos jours, certains patients asthmatiques cherchent des alternatives thérapeutiques aux traitements médicamenteux pour soigner leur asthme et se tournent vers des méthodes fondées sur l'utilisation de substances naturelles. L'automédication de l'asthme peut être facilitée par la consultation de nombreux sites Internet, qui dispensent des conseils et proposent des remèdes pour traiter l'asthme. Un site va jusqu'à proposer « des consultations en ligne sécurisées, avec des praticiens qualifiés » et une livraison en 24 heures d'inhalateurs de salbutamol 100µg et 200µg. Certains conseils sont judicieux et correspondent à ceux que dispense tout médecin à un patient asthmatique : passer l'aspirateur quotidiennement, éviter le contact avec les animaux, laver les animaux en peluche des enfants, etc. D'autres concluent leurs conseils en incitant le patient qui les consulte à faire établir un bilan de son souffle, s'il doit recourir à un broncho-dilatateur plus d'une fois par semaine. D'autres encore proposent de guérir l'asthme en recourant à des plantes : cassis, réglisse, églantier, plantain, viorne, potentille, tilleul, passiflore, valériane, aubépine, etc., répondant ainsi au désir de certains patients de privilégier des substances naturelles pour se soigner. Toutefois, ce type de pratique peut pousser l'asthmatique à arrêter son traitement de fond.

b. La phytothérapie et l'aromathérapie

La phytothérapie est une alternative thérapeutique utilisant les plantes pour soulager ou guérir certains signes cliniques présentés par un patient. Cette stratégie thérapeutique est considérée comme naturelle, étant donné qu'elle repose sur l'utilisation de plantes présentes dans la nature. Les plantes utilisées en phytothérapie pour traiter l'asthme sont principalement la belladone, le datura et la jusquiame. Toutes les trois toxiques et de la famille des solanacées, elles sont considérées comme antiasthmatiques.

La belladone, *Atropa belladona*, présente une fleur en forme de clochette, de couleur brun-violacée et des baies noires, souvent confondues avec des baies de myrtilles (*cf*. figure 10).

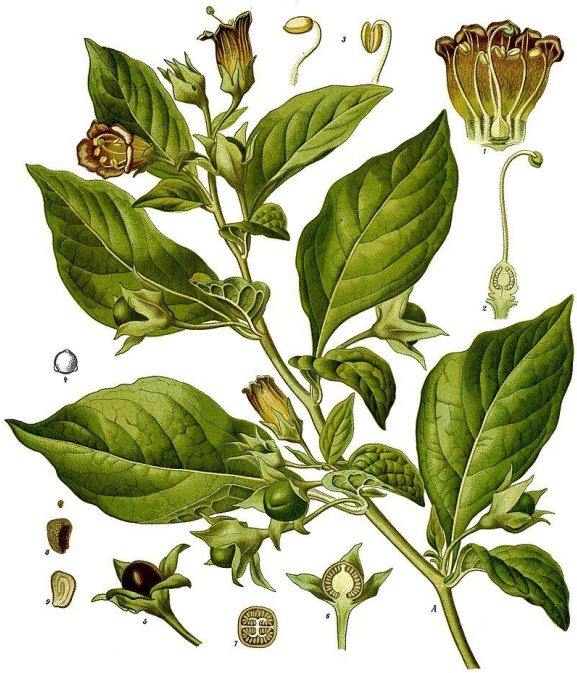


Figure 10 : Belladone, *Atropa belladona*, d'après Köhler, 1887.

Le datura, *Datura stramonium*, présente des feuilles dentées, des fleurs de couleur blanche à lobes lancéolés, c'est-à-dire de forme ovale se terminant en pointes et un fruit en forme de capsule recouverte d'aiguillons (*cf*. figure 11) et contenant des graines riches en composés chimiques.

Figure 11 : Datura: *Datura stramonium*, d'après Köhler, 1887.

La Jusquiame, *Hyoscyamus niger*, est une plante annuelle, dégageant une odeur désagréable. Sa fleur campanulée est de couleur jaune, avec des nervures noires. Le fruit, qui se présente sous la forme d'un fruit sec, est une pyxide renfermant des graines, qui peut s'ouvrir pour libérer son contenu (*cf*. figure 12).

Figure 12 : Jusquiame: *Hyoscyamus niger*, d'après Köhler, 1887.

Les graines de ces trois plantes ont en commun de renfermer des alcaloïdes, en particulier de l'atropine aux propriétés parasympatholytiques, tout comme la scopolamine

contenue dans le datura et la jusquiame. Ces substances provoquent une relaxation des fibres musculaires lisses, notamment au niveau des voies respiratoires, ce qui entraîne une bronchodilatation et empêche ainsi l'apparition d'une crise d'asthme. De plus, ces alcaloïdes exercent une légère action anti-inflammatoire au niveau de l'épithélium bronchique et leurs propriétés anti cholinergiques leur permettent de bloquer la production de mucus par les cellules caliciformes, réduisant ainsi l'hyperréactivité bronchique.

La belladone et le datura ont été utilisés dès le début du XIXème siècle pour soigner l'asthme. En 1812, un médecin écossais, le docteur Sims, décrit une méthode d'utilisation des feuilles de datura, sous forme d'inhalation dans des pipes à eau. [Le quotidien du pharmacien 2014]. En France, ces feuilles ont été utilisées au XIXème siècle dès qu'un patient présentait une forme de gêne respiratoire. L'utilisation des plantes antiasthmatiques provoque cependant des effets indésirables liés aux propriétés parasympatholytiques et anticholinergiques des alcaloïdes qu'elles renferment : rougeur faciale associée à une sécheresse buccale, dilatation des pupilles et tachycardie.

L'aromathérapie utilise des composés liquides, obtenus par distillation de plantes aromatiques (*cf*. supra 2ème partie II 3 a). Leur utilisation pour traiter l'asthme se développe, misant sur l'action de certains composés qui améliorent les fonctions respiratoires, en limitant notamment l'obstruction nasale et l'obstruction bronchique. L'utilisation des huiles essentielles chez l'asthmatique nécessite cependant certaines précautions. Toutes les huiles essentielles ne peuvent pas être utilisées et, pour celles qui peuvent l'être, certaines voies d'administration sont déconseillées (*cf*. supra 2ème partie II 3 c). Il est donc préférable de recueillir l'avis du médecin ou du pharmacien et de tester l'huile essentielle, à petite dose, avant son utilisation.

c. L'homéopathie.

L'**homéopathie** est une alternative thérapeutique relativement récente, perçue aussi comme moins nocive pour la santé. Son utilisation se développe de plus en plus, y compris pour traiter l'asthme, les traitements homéopathiques étant disponibles sans ordonnance. Ils ne provoquent pas d'effets indésirables, n'entraînent pas d'interactions médicamenteuses, sont faciles d'utilisation et généralement peu onéreux. Toutefois leur efficacité, variable d'un individu à l'autre, est souvent discutée.

Deux types de traitements homéopathiques peuvent prendre en charge l'asthme : un traitement de la crise, qui permet de faire disparaitre les signes cliniques ressentis par le patient et un traitement de fond, qui permet d'éliminer le terrain allergique et de réduire l'hyperréactivité bronchique. Parmi les différentes souches homéopathiques peuvent être utilisées [De Saint Romain, 2016 et 2017] :

- en traitement de la crise d'asthme :

- ***Nux vomica* 7CH**, à raison de deux granules trois fois par jour, lorsque le patient a tendance à présenter des crises d'asthme après un repas ou une quelconque prise alimentaire.

- ***Ipeca* 9CH**, à raison de trois granules toutes les trente minutes, lorsque le patient présente une crise d'asthme sévère, accompagnée de nausées et de vomissements.

- ***Arsenicum album* en 9CH,** à raison de trois granules toutes les trente minutes, lorsque le patient présente une crise d'asthme accompagnée d'une sensation de douleur et de chaleur diffuse au niveau de la cage thoracique.

- ***Cuprum metallicum* 5CH**, à raison de deux granules trois fois par jour, lorsque le patient présente un visage cyanosé au cours des crises d'asthme avec de réelles difficultés à respirer.

- ***Antimonium tartaricum* 9CH**, à raison de trois granules trois fois par jour, lorsque le patient ressent une sensation d'oppression thoracique douloureuse, accompagnée de toux grasse.

✦ en traitement de fond de l'asthme :

- ***Poumon histamine* en 5 CH**, à raison de deux granules trois à quatre fois par jour en traitement de fond, est particulièrement efficace notamment lorsque le patient présente une allergie aux pollens, sa prise dès le début de la saison, permettant de limiter l'apparition chez le patient de troubles respiratoires de type dyspnée, écoulement nasal, toux… Il est considéré comme un véritable antihistaminique.

- ***Drosera* 7CH,** à raison de deux granules trois fois par jour, pour soulager les quintes de toux nocturnes

- ***Kalium carbonicum* 9 CH**, à raison de deux granules au coucher, si le patient est fatigué avec des difficultés à se lever le matin et présente, le plus souvent, des crises d'asthme nocturnes, notamment entre deux et quatre heures du matin.

d. L'intérêt de l'automédication dans l'asthme.

Il n'existe pas d'études permettant d'évaluer les résultats d'une automédication de l'asthme. Il semble que la phytothérapie et l'homéopathie ont une efficacité variable d'un individu à l'autre, mais dans tous les cas limitée. En outre, une automédication visant à empêcher la toux quinteuse et sèche, qui est le signe annonciateur d'une crise d'asthme, est à déconseiller, en raison des contre-indications des antitussifs (*cf*. supra 2ème partie I 3 b).

Un patient asthmatique qui recourt à l'automédication pour traiter son asthme, peut certes éviter la survenue de certains symptômes ou en limiter la gravité, toutefois elle n'est en aucun cas suffisante pour en assurer un bon contrôle qui, selon les recommandations de la GINA, est l'objectif majeur de tout traitement (*cf*. infra supra 1ère partie III 2 b). Aussi, l'homéopathie et la phytothérapie sont des stratégies qui peuvent compléter la prise en charge du patient asthmatique, sans pour autant se substituer totalement à un traitement allopathique classique, à base de bêta2 mimétiques et de corticoïdes.

2. L'inobservance du traitement

L'observance du traitement correspond à la cohérence entre la prise du médicament par le patient et la prescription. L'inobservance consiste à s'affranchir des règles relatives à la posologie, aux rythmes et aux modalités d'administration du traitement. Elle conduit à une « improvisation thérapeutique qui aboutit trop souvent à une insuffisance thérapeutique plutôt qu'à une surconsommation médicamenteuse» [Grandordy *et al*, 1983].

a. La prévalence de l'observance.

Plusieurs études ont été réalisées chez des patients asthmatiques, afin de connaître la prévalence de l'observance du traitement. L'une d'elle s'est intéressée à l'observance du traitement par corticoïdes inhalés et à la bonne utilisation des différents dispositifs d'inhalation permettant leur administration, à partir de dix enquêtes effectuées auprès de patients asthmatiques [Cochrane *et al*, 2000]. Elle a montré que la prévalence de la bonne observance vis-à-vis du nombre d'administrations des médicaments inhalés par jour est comprise, en moyenne, entre 63% et 92% et l'observance de la bonne technique d'inhalation entre 46% et 59%. Une autre étude a été réalisée pour mettre en évidence l'observance thérapeutique dans différents pays, dans le cadre de l'enquête sur la santé respiratoire dans la Communauté européenne (European Community Respiratory Health Survey) sur 1 771 patients asthmatiques âgés de 20 à 44 ans, provenant de 14 pays différents. Elle a démontré que celle-ci varie de 40% à 78%, selon les pays concernés, ce qui souligne bien la nécessité de renforcer l'éducation thérapeutique et d'insister sur l'importance de l'adhésion quotidienne au traitement [Cerveri *et al*, 1999].

Les résultats français de l'enquête REALISE ont montré que, si seulement 1% des asthmatiques s'étant vu prescrire un traitement de fond ne l'avaient jamais pris, 8% l'avaient abandonné et 56% ne le prenaient pas tous les jours, la plupart d'entre eux estimant que leur asthme n'affecte pas leur vie quotidienne. Certains (14%) le prenaient seulement lors de l'apparition de symptômes d'asthme, en cas de rhume ou d'affection pulmonaire [Raherison *et al*, 2016].

b. Les causes possibles d'inobservance.

Les causes de l'inobservance du traitement de fond sont principalement la non-adhésion au traitement, les contraintes liées à celui-ci, les difficultés d'utilisation des dispositifs inhalés, sur lesquels ils reposent principalement.

La **non-adhésion** au traitement conduit le patient à ne pas se conformer aux prescriptions et aux recommandations du médecin. Elle est d'abord liée au fait que le patient ne perçoit pas de possibilité de guérison définitive, ce qui contribue à le démotiver. De plus, le traitement devant aussi être pris en l'absence de symptômes et ne procurant pas d'effet immédiat, les résultats sur la fonction respiratoire des traitements de fond ne sont pas directement perçus par le patient (*cf.* supra 1ère partie III 2 b). C'est pourquoi, certains asthmatiques le délaissent et se contentent de traiter les crises quand elles se manifestent. A long terme, cette attitude conduit à une surconsommation de bêta-2- mimétiques à courte durée d'action et à une altération de la fonction respiratoire, ce qui est l'inverse de l'effet recherché par un traitement de l'asthme. La non adhésion est plus fréquente à l'adolescence, et chez les plus de 55 ans. Elle concerne davantage les hommes que les femmes, et les fumeurs que les non-fumeurs [Devillier *et al*, 2015].

Les contraintes liées au traitement tiennent à son caractère à la fois définitif et quotidien. L'asthme étant est une maladie qui se soigne, mais ne se guérit pas, le traitement doit être pris à vie. Pour être efficace, il doit aussi être pris tous les jours et parfois deux à trois fois chaque jour, ce qui peut conduire le patient à oublier de le prendre régulièrement ou à l'abandonner par lassitude.

De plus, d'après les données de l'enquête REALISE [Raherisson *et al*, 2017], près de la moitié des asthmatiques sous traitement (47%) trouvent gênant d'utiliser leur inhalateur devant d'autres personnes, ce qui peut dans certaines circonstances conduire à l'inobservance du traitement. Par ailleurs, 38% des asthmatiques trouvent également gênant de devoir transporter un inhalateur en permanence avec eux, y compris un inhalateur permettant de traiter les crises.

Les difficultés d'utilisation des dispositifs inhalés peuvent aussi contribuer à une inobservance délibérée ou involontaire, lorsque la dose inhalée est insuffisante pour être efficace [Michaud 2016 ; Monnet 2011]. Les dispositifs d'inhalation, destinés à faire pénétrer les principes actifs au niveau des bronches, sont en effet un mode d'administration du traitement moins simple que la prise de comprimés ou de gélules, en particulier pour les patients âgés arthritiques ou les jeunes enfants. De plus, les modalités peuvent varier en fonction de la spécialité utilisée (*cf.* 1ère partie III 2, tableaux 2 à 5).

Certains dispositifs nécessitent une synchronisation main-poumon, qui n'est pas nécessaire pour d'autres. Parfois, il existe deux dispositifs d'inhalation distincts pour la même spécialité, comme c'est le cas pour le Sérétide®**,** qui existe soit sous la forme de flacons pressurisés, soit sous la forme d'un dispositif « Diskus » [Michaud, 2016]. La relative

complexité d'utilisation des dispositifs inhalés explique aussi la mauvaise observance [Casset et *al*, 2004]. Le pharmacien d'officine a un rôle important à jouer pour réduire le nombre de patients ayant un geste rédhibitoire ne permettant pas de délivrer une dose suffisante pour qu'elle soit efficace [Guillier *et al*, 2000].

Les effets indésirables liés à la prise quotidienne du traitement de fond peuvent jouer aussi en faveur d'une inobservance. (*cf*.1ère partie III 3). Les plus fréquents sont l'apparition de candidoses oro-pharingées et une certaine raucité de la voix, qui peut cependant être évitée par un rinçage de la bouche après chaque inhalation. La prise fréquente de béta-2-mimétiques, en raison de l'inobservance du traitement de fond, peut provoquer une tachycardie, des céphalées et surtout des crampes, un effet indésirable particulièrement dérangeant. Ces désagréments sont en faveur d'un manque d'observance du traitement.

c. L'inobservance et le non contrôle de l'asthme.

L'inobservance est la principale cause d'un mauvais contrôle de l'asthme. Toutes les données statistiques sont à cet égard concordantes. Selon une enquête européenne publiée en 2012, un asthmatique sur deux présenterait un asthme insuffisamment contrôlé [Demoly *et al*, 2012]. D'après les données de l'enquête REALISE, 11% des patients seulement estiment que leur asthme n'est pas contrôlé, alors qu'ils sont en réalité 48%, selon les critères du GINA, pourcentage à rapprocher du pourcentage total des patients (64%) n'observant pas les prescriptions relatives à leur traitement de fond [Raherison *et al*, 2016]. L'étude TRAC (The Reality of Asthm Control) a donné des résultats comparables, 97% des patients estimant leur asthme contrôlé, alors qu'ils ne sont que 47% en réalité [Houle, 2010].

Un mauvais contrôle de l'asthme a des conséquences sur la qualité de vie des asthmatiques. Il les amène à réduire leurs activités physiques ou encore à recourir fréquemment à des traitements de soulagement. Il augmente aussi le risque de visite aux urgences et d'hospitalisation, d'asthme aigu grave, et de mortalité par asthme [Senji *et al.*, 2015]. Toutefois, l'impact de l'inobservance ne peut être apprécié avec certitude, dans la mesure où l'adéquation entre le traitement et le degré de sévérité de l'asthme entrent également en ligne de compte dans l'appréciation du niveau de contrôle. Par ailleurs, l'asthme sévère, qui concerne 6% des asthmatiques, se traduit par un mauvais contrôle permanent (*cf.* supra 1ère partie, III 2 b).

II. L'automédication des pathologies favorisées par l'asthme.

1. Les affections bénignes saisonnières.

Les affections bénignes saisonnières correspondent à une inflammation des muqueuses respiratoires et sont souvent englobées sous la désignation générale de rhume. Elles sont dites saisonnières, parce qu'elles sévissent principalement à certaines saisons : le printemps et le début de l'été pour les unes, la « mauvaise saison », automne et hiver, pour les autres. Elles sont dites bénignes parce qu'elles sont considérées comme plus gênantes que graves, même si elles peuvent entraîner des pathologies comme la bronchite ou l'asthme, qui nécessitent une prise en charge médicale. Elles sont de deux types : les rhinites d'origine allergique et les rhinites d'origine virale.

a. Les types de rhumes.

La **rhinite allergique**, aussi appelée « pollinose » ou plus couramment « rhume des foins », est une pathologie bénigne, survenant à la suite d'une exposition à un allergène, auquel le patient est sensible. Elle touche surtout des patients présentant un terrain allergique et elle survient donc très fréquemment chez les patients asthmatiques. Cette pathologie se manifeste principalement au printemps et en été, période d'active pollinisation. Elle se traduit par un écoulement nasal clair, associé à une obstruction nasale et parfois à une conjonctivite, caractérisée par une rougeur et des démangeaisons oculaires [Gruffat, 2017].

Le **rhume**, aussi appelé rhinite, est une pathologie saisonnière, d'origine virale dans la majorité des cas, les rhinovirus et les adénovirus étant les principaux agents pathogènes rencontrés. Cette pathologie correspond à une inflammation de la muqueuse respiratoire supérieure, notamment de la muqueuse nasale, extrêmement fréquente au cours de la saison hivernale, d'une part parce que la muqueuse nasale est particulièrement fragilisée à cette période et, d'autre part, parce que le froid favorise le développement et la prolifération des virus. Elle se traduit par des éternuements, une obstruction nasale associée à une rhinorrhée, claire et abondante dans un premier temps, puis devenant jaune verdâtre et épaisse par la suite. Il est possible que lui soient associées des céphalées, une asthénie et des quintes de toux et même, dans certains cas, des poussées de fièvre.

Le rhume est une affection très facilement transmissible d'un individu à un autre, que ce soit au cours d'un contact direct avec une personne atteinte, notamment en cas de contact avec sa salive ou ses sécrétions nasales, avec des mains contaminées, ou lors de l'inhalation de particules contenant le virus. Dès qu'une personne malade tousse ou éternue, elle libère des particules virales dans l'atmosphère, susceptibles de contaminer les autres personnes.

b. Les traitements du rhume.

L'étude Fabre/IPSOS (*cf.* supra figure 9) a montré que pour soigner un rhume ou une rhinite allergique, 63% des patients ont recours à l'automédication en première intention, 20% attendent que les symptômes disparaissent d'eux-mêmes sans prendre aucun traitement et seulement 13% consultent un médecin. Ainsi le rhume est une pathologie soignée par automédication par la majorité des patients, même si celle-ci n'est pas totalement dépourvue de risque, en particulier pour les asthmatiques.

Il existe de très nombreuses possibilités pour traiter un rhume, de préférence en demandant conseil au pharmacien. Comme la prise d'un antiviral n'est pas indiquée, pas plus que celle d'un antibiotique, le traitement est uniquement symptomatique.

Le patient peut réaliser des lavages des fosses nasales, quatre à six fois par jour, à l'eau de mer ou au sérum physiologique, pour éliminer les sécrétions nasales et donc désencombrer les muqueuses nasales. Il est possible de recommander également :

- des *solutions nasales anti-inflammatoires,* qui contiennent un corticoïde permettant également de limiter l'inflammation de la muqueuse nasale.

- des *antihistaminiques,* qui limitent les irritations de la muqueuse nasale et sont particulièrement intéressants en cas de rhinite allergique.

- des *vasoconstricteurs locaux ou oraux,* qui agissent comme des décongestionnants et permettent de lutter contre l'obstruction nasale et les rhinorrhées. Ils sont présentés sous forme de comprimés à prendre par voie orale ou sous forme de spray à pulvériser dans les narines. De nombreuses spécialités médicamenteuses contiennent de la pseudo-éphédrine, un vasoconstricteur associé à d'autres molécules, comme du paracétamol, de l'ibuprofène ou un antihistaminique. En raison de leur propriété vasoconstrictrice, ces molécules exposent le patient à des risques d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus, alors que leur efficacité est plutôt limitée.

- *des huiles essentielles décongestionnantes* peuvent être efficaces pour lutter contre l'obstruction nasale. Elles favorisent l'élimination des sécrétions et limitent le développement et la prolifération des virus et des bactéries, grâce à leurs propriétés antiseptiques. Les principales huiles essentielles décongestionnantes sont les huiles essentielles de myrte (*Myrtus communis*), d'eucalyptus globuleux (*Eucalyptus globulus*), de niaouli (*Melaleuca quinquenervia cineolifera*) et surtout les huiles essentielles de thym (*Thymus vulgare),* de girofle (*Syzygium aromaticum),* et de pin sylvestre (*Pinus sylvestris*). Ces huiles essentielles peuvent être utilisées sous forme de spray, de massage dans le haut du dos et sur le thorax, en diffusion ou par voie orale sur un comprimé neutre ou dans du miel [Millet, 2015 ; Baudoux, 2008].

Il existe également des spécialités contenant des mélanges d'huiles essentielles, indiquées pour prendre en charge les infections respiratoires, notamment les rhumes. La spécialité Vicks VapoRub®, très souvent demandée en officine, contient du camphre, de l'huile essentielle de térébenthine (*Pinus pinaster*) et de l'huile essentielle d'eucalyptus (*Eucalyptus globulus*). Elle se présente sous forme d'un inhalateur à respirer ou sous forme de pommade à appliquer au niveau du thorax ou du haut du dos.

- des *antipyrétiques et des antalgiques* peuvent être nécessaires lorsque le patient présente de la fièvre ou des maux de tête.

- des *antitussifs* peuvent calmer une toux gênante, non productive.

- des *fluidifiants bronchiques* à base d'acétylcystéine ou de carbocystéine sont indiqués lorsque le patient présente une obstruction bronchique donnant lieu à une rhinorrhée épaisse et purulente et à une toux grasse.

- du *zinc et de la vitamine C*, pris à la fin d'un épisode infectieux permettront respectivement de limiter la durée des symptômes, de renforcer les défenses immunitaires du patient et de lutter contre l'asthénie.

- des *souches homéopathiques* peuvent aussi être conseillées, en fonction des symptômes [Demarque, 2009] :
    - *Allium cepa* en 9CH en cas d'écoulement nasal clair et irritant
    - *Nux vomica* en 5CH en cas de refroidissement avec un écoulement nasal clair, non irritant
    - *Kalium bichromicum* en 9CH en cas d'écoulement purulent, épais, jaune ou verdâtre
    - *Hydrastis* en 9CH en cas d'écoulement purulent filant dans l'arrière gorge

  Certaines spécialités homéopathiques regroupent directement plusieurs souches. Par exemple, la spécialité Coryzalia® contient *Allium cepa* en 3CH, *Belladona* en 3CH, *Gelsémium* en 3CH, *Kalium bichromicum* en 3CH et *Sabadilla* en 3CH. Ces traitements homéopathiques peuvent être utilisés à la fois chez les enfants et chez les adultes, quels que soient les antécédents pathologiques et les traitements en cours du patient.

De nombreuses spécialités disponibles sans ordonnance ont été également développées au cours de ces dernières années pour soigner les rhumes. Parmi celles-ci, on trouve par exemple : Dolirhume®, Fervex rhume®, Actifed rhume®, Humex rhume ®, Nurofen rhume®. Toutes ces spécialités, en vente libre à l'officine, peuvent être utilisées en automédication : leur présentation paraît simple, notamment avec le développement des présentations matin-midi-soir-nuit, parfois associées à un code couleur, et leur nom est évocateur pour beaucoup

d'entre elles. En revanche, les présentations ne sont pas centrées sur la réelle composition du produit, ce qui expose les patients à des interactions médicamenteuses ou des contre-indications. Le pharmacien doit donc jouer un véritable rôle de conseil auprès du patient, en l'interrogeant ou en consultant, si possible, son dossier pharmaceutique. De plus, la prise d'une spécialité contenant un mélange de principes actifs expose à un risque de surdosage, le patient n'ayant pas conscience que le médicament contient déjà une substance médicamenteuse qu'il prend parallèlement. C'est notamment le cas pour le paracétamol, souvent associé à l'ibuprofène. Ce surdosage peut conduire à l'apparition d'effets indésirables plus marqués.

En janvier 2014, le magazine « 60 millions de consommateurs » a publié une liste de médicaments disponibles sans ordonnance, utilisés dans la prise en charge de troubles mineurs, parmi lesquels figure le rhume, et considérés comme dangereux pour la santé ou inefficaces. Un nouveau numéro du même magazine, paru en novembre 2017, est revenu sur le même thème. A la suite de ces publications, de nombreux médias ont attiré l'attention sur les dangers liés à l'utilisation de certains médicaments d'automédication dans le traitement du rhume et ont signalé leur manque d'efficacité au regard des risques auxquels ils exposent.

L'ANSM a publié un arrêté le 15 décembre 2017 relatif aux spécialités contenant un vasoconstricteur. Elle a rappelé que, compte tenu de la dangerosité de ces substances, la publicité est désormais interdite, même si pour le moment elles restent disponibles en officine sans ordonnance (décision de l'ANSM du 15 décembre 2017).

c. L'asthmatique et le rhume.

Le rhume n'est pas à considérer comme une maladie bénigne chez l'asthmatique, dans la mesure où il peut notamment conduire à une aggravation de l'asthme. En provoquant une obstruction nasale, il réduit les capacités respiratoires du patient et renforce l'essoufflement et la sensation d'oppression thoracique.

Certains traitements utilisés pour le rhume sont déconseillés chez l'asthmatique, en particulier l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'aspirine étant totalement contre-indiquée si le patient asthmatique a déjà présenté un syndrome de Fernand-Widal (*cf.* supra 2ème partie I 2 c). Aussi, en cas de fièvre, le seul antipyrétique à recommander à une personne asthmatique est le paracétamol.

La prise de fluidifiants bronchiques par voie orale nécessite également des précautions d'emploi chez l'asthmatique ayant des difficultés à expectorer, tout comme l'utilisation d'huiles essentielles ou de spécialités contenant des huiles essentielles. Même si celles-ci ne sont pas directement contre-indiquées ou déconseillées chez l'asthmatique, il est préférable de ne pas les utiliser sous forme de diffusion atmosphérique.

Au patient asthmatique qui souffre d'un rhume, le pharmacien conseillera de réaliser des lavages de nez à l'aide d'eau de mer ou de sérum physiologique. Le patient pourra aussi

avoir recours à une solution contenant un corticoïde en cas d'inflammation de la muqueuse nasale, ou à un spray nasal contenant un fluidifiant local en cas de sécrétions nasales épaisses. Cependant, il sera préférable de ne pas proposer les sprays à base d'huiles essentielles.

Au total, de même que tout patient doit consulter le médecin si les symptômes du rhume persistent au-delà de 10 jours ou si l'automédication qu'il pratique n'amène pas une amélioration de son état, l'asthmatique devrait le faire systématiquement. Bien que l'enquête Fabre/IPSOS (*cf.* supra figure 9) ne précise pas quels sont les 13% de patients qui consultent le médecin en cas de rhume, il serait souhaitable qu'il s'agisse en majorité de patients asthmatiques.

d. L'asthmatique et la toux.

La toux est un acte réflexe destiné à protéger les voies aériennes, en éliminant notamment les sécrétions qui les encombrent. Elle accompagne souvent le rhume et son traitement peut s'avérer utile, voire nécessaire, en cas de toux sèche. De nombreux médicaments délivrés sans ordonnance sont à la disposition de ceux qui souhaitent soigner cette toux eux-mêmes et qui sont plus de 60% selon les données de l'enquête Fabre/IPSOS (*cf.* supra figure 9). En revanche, un traitement médicamenteux de la toux grasse, qui est un moyen de défense physiologique de l'organisme permettant d'épurer les voies respiratoires, n'est pas vraiment indiqué, même si nombreux sont ceux qui, gênés notamment pendant la nuit, vont là encore se tourner vers l'automédication.

Les principaux traitements antitussifs sont des sirops à base d'opioïdes ou d'antihistaminiques. L'utilisation de ces traitements chez un patient asthmatique nécessite cependant des précautions, puisque les principes actifs possèdent des propriétés de dépresseurs des centres respiratoires. La prise d'opiacés est formellement contre-indiquée et la nouvelle réglementation, mise en place en 2017, va éviter aux asthmatiques non avertis les risques que pouvait leur faire courir une automédication de la toux (*cf.* supra 2ème partie I 3 c).

Cependant, il existe d'autres moyens permettant de calmer la toux. Il est possible d'avoir recours à diverses souches homéopathiques en fonction des symptômes du patient [Demarque, 2009] :

- ✓ *Bryonia alba* en cas de toux sèche et nocturne associée à une sécheresse nasale et une sensation de soif intense
- ✓ *Drosera composé* en cas de quinte de toux avec une sensation de picotement dans la gorge
- ✓ *Ipeca* en cas de toux pouvant entraîner des nausées et des vomissements
- ✓ *Cuprum metallicum* en cas de toux calmée par la consommation d'eau froide
- ✓ *Antimonium tartaricum* en cas de toux grasse avec de fortes mucosités

Les spécialités homéopathiques, renfermant plusieurs souches, peuvent également avoir un intérêt contre la toux (*cf.* tableau XXIII).

Tableau XXIII: Principales spécialités homéopathiques disponibles en 2018 pour le traitement de la toux à l'officine, d'après Boiron, 2018.

Spécialité commercialisée	Souches homéopathiques	Indications	Formes galéniques
Drosetux® (Boiron)	Arnica montana 4 CH, Belladonna 4 CH, Coccus cacti 5 CH, Cuprum metallicum 5CH, Drosera 4 CH, Ipeca 4 CH	Traitement des toux sèches, d'irritation, non productives et gênantes	Sirop
Pâtes Baudry® (Boiron)	Aconitum napellus 1DH, Belladonna 1 DH, Drosera 1 DH, Bryonia 1 DH, Coccus cacti 1 DH, Ipeca 1 DH	Traitement adjuvant de la toux	Pâtes à sucer
Pâtes pectorales à la mandarine ® (Boiron)	Aconitum TM , Bryonia TM, Drosera TM	Traitement adjuvant de la toux	Pâtes à sucer
Pâtes de réglisse au Sambucus® (Boiron)	Sambucus nigra teinture mère (TM)	Traitement symptomatique de la toux rauque et de l'enrouement	Pâtes à sucer
Stodal® (Boiron)	Antimonium tartaricum 6 CH, Bryonia 3 CH, Coccus cacti 3 CH, Ipeca 3 CH, Pulsatilla 3 CH, Rumex crispus 6 CH, Spongia tosta 3 CH	Traitement de la toux	Granules Sirop
Stodaline® (Boiron)	Antimonium tartaricum 6 CH, Bryonia 3 CH, Coccus cacti 4 CH, Drosera 3 CH, Ipeca 3 CH, Rumex crispus 6 CH, Spongia tosta 4 CH	Traitement de la toux	Sirop

Des spécialités à base de plantes peuvent aussi traiter la toux. Certaines sont à base d'extrait de lierre grimpant (*Hedera helix*), de plantain (*Plantago lanceolata*), de thym (*Thymus vulgare*), de guimauve (*Althaea officinalis*) ou encore de mauve (*Malva sylvestris*) (*cf*. tableau XXIV) [Morel, 2008]. Le lierre est capable de bloquer la contraction au niveau des bronches en raison de la présence de saponosides et possède des propriétés expectorantes, intéressantes en cas de toux grasse. Le plantain contient des mucilages aux propriétés apaisantes et émollientes au niveau des muqueuses, le thym renferme des flavonoïdes, capables d'apaiser la toux, la mauve et la guimauve appartiennent à la catégorie des plantes pectorales, elles contiennent elles aussi des mucilages, composés aux propriétés apaisantes et émollientes [VIDAL, 2018].

Tableau XXIV : Exemples de spécialités à base de plantes utilisables dans le traitement de la toux, d'après VIDAL, 2018.

Spécialités	Principes actifs	Indications	Posologie
Belivair®	Lierre (extrait) Thym (extrait) Guimauve(extrait) Miel	Traitement de la toux sèche et de la toux grasse	Enfant de 2 à 4 ans : 5mL par prise, 2x/j Enfant de plus de 4 ans : 10 mL par prise Adulte : 10 mL par prise 3x/j Durée : 7 jours maximum
Phytoxil®	Plantain (extrait) Mauve (extrait) Thym (extrait) Miel	Traitement de la toux sèche et de la toux grasse	Enfant de 2 à 6 ans : 5mL par prise, 2x/j Enfant de plus de ans : 10 mL par prise 2x/j Adulte : 10 mL par prise 3x/j
Prospan®	Lierre grimpant (extrait sec de feuilles)	Traitement des toux bégnines occasionnelles et des affections bronchiques aiguës	Adulte : 5 mL 3x/j Enfant de 5 à 15 ans : 5 mL 3x/j Enfant de moins de 5 ans : 2,5 mL 3x/j Durée : 7 jours maximum
Toplexil phyto®	Plantain (fraction) Thym (fraction) Miel	Traitement de la toux sèche ou de la toux grasse	Adulte : 10 mL (2 cuillères-doses) 2 à 3 x/j Enfant de plus de 6ans : 10 mL (2 cuillères-doses) 2x/j Enfant de 2 à 6 ans : 5 mL (une cuillère-dose) 2x/j

Les tisanes à base de thym (*Thymus vulgare*) ou de plantes pectorales peuvent également soulager la toux. Les plantes pectorales sont au nombre de sept : le bouillon-blanc (*Verbascum thapsus*), le coquelicot (*Papaver rhoeas*), le pied-de-chat (*Antennaria dioica*), le tussilage (*Tussilago farfara*), la violette (*Viola odorata*), la mauve sauvage (*Malva sylvestris*) et la guimauve (*Althea officinalis*). Elles contiennent toutes des mucilages, facilitant l'expectoration et permettant de calmer la toux [Duraffour et Lapraz, 2002 ; Morel, 2008].

L'aromathérapie peut également avoir un intérêt pour soigner la toux. En plus de leurs propriétés antibactériennes, antivirales et anti-inflammatoires, certaines huiles essentielles aident également à expectorer, comme les huiles essentielles de ravintsara (*Cinnamomum camphora*), d'eucalyptus radié (*Eucalyptus radiata*), de cyprès (*Cupressus sempervirens*) ou encore de romarin (*Rosmarinus officinalis*). Ces huiles peuvent être prises par voie orale à l'aide d'un comprimé neutre ou dans du miel, diffusées ou appliquées sous forme de massage sur le dos ou le thorax [Millet, 2015 ; Baudoux, 2008].

Toutes les spécialités de phytothérapie et d'homéopathie pour soulager la toux peuvent être utilisées sans risque par les asthmatiques. Elles sont disponibles en officine sans ordonnance. En revanche, il est préférable d'éviter le recours aux huiles essentielles ou aux spécialités en contenant.

Une toux sèche est par ailleurs souvent un signe annonciateur d'une crise d'asthme que beaucoup d'asthmatiques ou de parents d'enfants asthmatiques prennent vite l'habitude d'identifier comme telle, d'autant qu'elle ne tarde pas, généralement à s'accompagner d'une respiration sifflante. Un traitement par antitussif est dans ce cas totalement inadapté, et c'est la prise du traitement de l'asthme qui fera disparaître cette toux.

2. L'anxiété et des troubles associés : stress, insomnie, crise de panique.

Si le stress, l'anxiété et les insomnies sont des troubles fréquemment rencontrés dans la population générale, leur prévalence est plus importante chez les asthmatiques (*cf.* supra 1ère partie IV 3 a). A partir des données recueillies dans cinq études, ten Thoren et Peterman ont pu établir qu'elle serait près de 5 fois plus importante que dans la population générale (13,1% contre 2,8%) [ten Thoren et Peterman, 2000].

D'après les données de l'enquête Fabre / IPSOS (*cf.* figure 9), l'attitude majoritaire chez les patients consiste à « attendre que cela passe », mais près d'un quart des personnes interrogées ont cependant recours à l'automédication, sans qu'il soit possible de savoir spécifiquement quelle est l'attitude des asthmatiques.

a. Les traitements médicamenteux

Les traitements médicamenteux reposent largement sur l'utilisation de benzodiazépines (*cf.* supra 2ème partie II 2 a et b). Or, dans la mesure où elles sont des dépresseurs des centres respiratoires, leur utilisation chez l'asthmatique, dont tiendra compte un médecin prescripteur, nécessite des précautions. Le risque pour un asthmatique peut donc venir d'une consommation non encadrée, à partir de médicaments qui n'ont pas été totalement utilisés ou obtenus par l'intermédiaire d'une tierce personne.

Il existe cependant des médicaments allopathiques pour traiter l'anxiété et les insomnies, disponibles sans ordonnance, et pouvant être utilisés sans risque chez les patients asthmatiques. C'est par exemple le cas de certaines spécialités contenant un antihistaminique, comme le Donormyl®. Ces **antihistaminiques,** destinés à traiter les allergies, ont la capacité d'entraîner une somnolence ce qui permet de les utiliser à des fins détournées. Des antihistaminiques de première génération peuvent d'autant mieux remplir le même office qu'ils entraînent une somnolence plus marquée que les nouvelles molécules. C'est le cas du Phénergan®, un antihistaminique à la prométhazine, que certains patients peuvent utiliser en

cas d'insomnies occasionnelles, alors qu'il leur avait été prescrit pour traiter un épisode allergique.

Actuellement, les patients ont souvent recours à des spécialités contenant de la **mélatonine**. La mélatonine est une hormone naturellement synthétisée par notre organisme, qui favorise l'endormissement et améliore ensuite la qualité du sommeil. Elle intervient également au niveau de l'horloge biologique en permettant de limiter l'impact du décalage horaire. Elle joue également de nombreux autres rôles : elle agit comme un antioxydant, elle régule la libération de l'hormone de croissance et intervient dans la défense de l'organisme [INSERM, 2017a].

Les spécialités contenant 2 mg de mélatonine, par exemple la spécialité Circadin®, ne sont pas disponibles sans ordonnance, à la différence de celles qui n'en contiennent qu'1 mg. Celles-ci sont de plus en plus nombreuses : Mag 2 Sommeil®, C-Zen®, Novanuit®, Euphytose mélatonine®, etc. Elles sont présentées le plus souvent sous forme de comprimés à libération prolongée, à prendre à raison d'un comprimé par jour, le soir avant le coucher [Vidal, 2018].

La mélatonine ne semble pas générer trop d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses. Une étude canadienne a montré que l'utilisation de la mélatonine chez l'enfant est une méthode sécurisée pour traiter les troubles du sommeil pendant une courte période, comparée à l'utilisation de médicaments traditionnels, comme les benzodiazépines et les hypnotiques [Cummings, 2012]. Cependant, l'Agence nationale de sécurité de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), en se fondant notamment sur les déclarations d'effets indésirables, parmi les plus fréquemment rencontrés des troubles généraux (céphalées, vertiges et somnolence), des troubles neurologiques (tremblements et des migraines) et des troubles gastroentérologiques (nausées, vomissements, douleurs abdominales…), a préconisé en 2018 que, pour certaines catégories de patients, dont les asthmatiques, la prise de mélatonine soit soumise à un avis médical [ANSES, 2018].

De plus, une étude récente a montré que plus le taux de mélatonine est élevé, plus le risque pour un patient asthmatique de développer des symptômes nocturnes est important [Sutherland *et al*, 2003]. Elle a mis en évidence l'effet irritant de la mélatonine sur les voies respiratoire et donc son implication dans l'aggravation des symptômes de l'asthme. Ainsi, un avis médical est préférable avant la délivrance des compléments alimentaires contenant de la mélatonine.

b. Les traitements alternatifs.

Le stress, l'anxiété et les insomnies peuvent être traités en utilisant les propriétés sédatives de certaines substances naturelles, sans recourir aux somnifères et aux benzodiazépines, ce qui permet, notamment aux asthmatiques, une automédication sans risque avéré [Gruffat *et al*, 2016].

En **phytothérapie**, de nombreuses plantes peuvent être utilisées pour calmer le stress et l'anxiété. C'est le cas notamment des plantes présentant des propriétés sédatives et tranquillisantes, comme la passiflore (*Passiflora incarnata*), la valériane (*Valeriana officinalis*), la lavande (*Lavendula officinalis*) ou encore la mélisse (*Melissa officinalis*). Ces plantes peuvent être utilisées sous forme de tisanes ou de gélules à prendre par voie orale. Certaines plantes peuvent prendre en charge plus spécifiquement les insomnies. La valériane et la mélisse, outre leurs propriétés apaisantes, semblent faciliter également l'endormissement. La passiflore, le houblon (*Humulus lupulus*), l'aubépine (C*rataegus laevigata*) et l'escholtzia (*Eschscholtzia californica*) possèdent des propriétés sédatives, et sont indiqués dans le traitement des troubles légers du sommeil [Morel, 2008].

Ces plantes peuvent être utilisées sous forme de tisane à prendre une demi-heure à une heure avant le coucher, de gélule, de décoction, de macération ou sous forme d'extrait. Il est possible également, pour améliorer l'efficacité de ce type de composé, d'utiliser des mélanges de plantes.

En **aromathérapie**, l'huile essentielle de lavande (*Lavendula officinalis*) peut être utilisée pour calmer l'anxiété et le stress ; elle permet même de lutter contre les insomnies en raccourcissant l'endormissement. L'huile essentielle de mélisse (*Melissa officinalis*) possède également des propriétés sédatives en agissant au niveau du système gabaergique, tout comme les benzodiazépines [Pineau, 2012]. L'huile essentielle d'orange douce (*Citrus aurantium dulcis)* et l'huile essentielle de camomille (*Chamaemelum nobile*), aux propriétés apaisantes et sédatives, facilitent l'endormissement [Millet, 2015]. Pour traiter les insomnies, il est possible de déposer quelques gouttes de ces huiles essentielles sur l'oreiller, ou de les faire diffuser environ un quart d'heure avant le coucher. En cas d'anxiété, il est préférable de prendre les huiles essentielles directement par voie orale sur un comprimé neutre ou de les appliquer avec une huile végétale neutre directement sur le corps [Baudoux, 2008].

Le recours à l'**homéopathie** se développe également de plus en plus pour prendre en charge le stress et l'anxiété. La souche homéopathique à utiliser dépend des signes cliniques spécifiques présentés par le patient [Demarque, 2009]. Les principales souches sont:

- ✓ lors d'une crise de panique : *Aconitum napellus* en 9 CH
- ✓ lors d'une crise de panique associée à des nausées et des spasmes : *Colocynthis* en 9 CH
- ✓ en cas de tremblements et de sensation d'inhibition avec une sensation d'abrutissement et l'apparition d'éventuels tremblements, vertiges et diarrhées émotionnelles : *Gelsémium sempervirens* en 9 CH
- ✓ lorsque le patient présente un stress caractérisé par des palpitations, des spasmes, des sensations de « boules dans la gorge » associés à de la tristesse, mais avec une amélioration de tous ces symptômes par la distraction : *Ignatia amara* 15 CH

- ✓ lorsque le patient présente un stress, se caractérisant pas une agitation et une volonté d'avoir fini avant d'avoir commencé, avec éventuellement des troubles digestifs: *Argentum nitricum* en 15 CH

Pour prendre en charge les insomnies, il est possible d'avoir recours [Demarque, 2009] :

- ✓ en cas d'insomnie liée à une consommation excessive d'excitants ou au surmenage, ainsi que chez les sujets irritables ou facilement en colère: *Nux vomica* en 9 CH
- ✓ en cas d'insomnie liée à un trac d'anticipation, comme l'approche d'un examen par exemple chez les étudiants, ou suivant l'annonce de mauvaises nouvelles, avec dans tous les cas une crainte de ne pas s'endormir qui vient renforcer l'insomnie : *Gélsemium* 15 CH
- ✓ en cas d'insomnie liée à des émotions fortes: *Ignatia amara* 15 CH
- ✓ en cas d'insomnie caractérisée par des difficultés à s'endormir, conséquences d'émotions vives ayant provoqué une hyper sidération chez le patient : *Coffea cruda* 15 CH
- ✓ en cas de réveils nocturnes, intenses et brutaux, plutôt entre minuit et une heure du matin, au cours desquels le patient ressent un sentiment d'angoisse : *Aconitum napellus* 15 CH
- ✓ en cas de réveils nocturnes, survenant plutôt vers trois heures du matin, au cours desquels le patient a tendance à réfléchir à ses préoccupations et présente une sensibilité accrue aux bruits : *Nux vomica* 15 CH

Toutes ces souches doivent être prises à raison de cinq granules le soir au moment du repas ou avant le coucher. Il est possible de reprendre cinq granules supplémentaires en cas de réveil nocturne.

Des médicaments homéopathiques ont aussi une bonne efficacité dans la prise en charge des insomnies, comme par exemple Sédatif PC®, commercialisé par les laboratoires Boiron, qui contient plusieurs souches homéopathiques à visée sédative et apaisante, telles que *Aconitum napellus* 6CH, *Belladona* 6CH, *Calendula officinalis* 6CH, *Chelidonium majus* 6CH ou *Viburnum opulus* 6CH. Cette spécialité est présentée sous forme de comprimés à sucer. En cas d'insomnie il est conseillé de prendre deux comprimés le soir avant le coucher, et au besoin deux comprimés en cas de réveil nocturne. Pour calmer l'anxiété, il est possible de prendre deux comprimés trois fois par jour.

Parmi les spécialités homéopathiques, on trouve également la spécialité L72®, commercialisée par les laboratoires Lehning, qui contient elle aussi plusieurs souches homéopathiques comme *Hyoscyamus*, *Ignatia amara*, *Staphysagria*, ou encore *Valeriana officinalis*. La spécialité L72® est présentée sous forme d'une solution buvable, contenant de l'éthanol, ce qui nécessite d'éviter son utilisation chez les jeunes enfants, les femmes enceintes et les personnes âgées. La posologie usuelle pour prendre en charge les insomnies est de trente gouttes pendant le dîner, puis soixante gouttes avant le coucher, alors que pour

prendre en charge le stress et l'anxiété, on recommande aux patients de prendre trente gouttes deux à trois fois par jour.

Cette médication, à base de médicaments pouvant être obtenus sans ordonnance, ne peut cependant se faire sans les conseils d'un professionnel de santé et relève par excellence d'une médication officinale.

III. L'automédication de la douleur.

1. Les douleurs traitées par automédication.

La douleur peut être définie comme une sensation désagréable ou pénible, caractérisée par son intensité, de légère à insupportable, voire atroce, par sa durée, occasionnelle ou chronique et les moments où elle survient : la nuit, en position assise ou couchée, lors d'un effort, etc. S'agissant d'une sensation, sa perception comporte une part de subjectivité, ce qui la rend difficile à mesurer et très dépendante de la perception que peut en avoir le sujet.

Les douleurs les plus importantes, par exemple celles qui font suite à certaines interventions chirurgicales ou les douleurs cancéreuses, font l'objet d'une prise en charge médicale, souvent en milieu hospitalier. En revanche, certaines, considérées comme bénignes, sont traitées par automédication, en particulier les maux de tête, les douleurs bucco-dentaires, les douleurs articulaires, les douleurs menstruelles et conduisent assez rarement à une consultation médicale.

a. Les maux de tête

Les maux de tête, appellation courante des **céphalées**, touchent une très grande partie de la population, y compris les enfants. D'après l'OMS, leur prévalence est de 50%, dont 30% seraient en fait des crises de migraine [OMS, 2016]. L'enquête Fabre / IPSOS a montré que 77% des patients ont recours à l'automédication en cas les maux de tête, et que 7% seulement consultent un médecin (*cf*. supra figure 9).

Considérées comme fréquentes et bénignes, les céphalées peuvent néanmoins affecter la qualité de vie du patient. Elles se manifestent par une douleur localisée au niveau de la boite crânienne, souvent accompagnée d'une sensation de compression à l'intérieur de la celle-ci. Elles s'accompagnent souvent d'une hypersensibilité au bruit et à la lumière. Elles peuvent être la conséquence d'une tension nerveuse, de la fatigue, d'un stress important, mais aussi de l'effet indésirable de certains médicaments, mentionné d'ailleurs sur leur notice. Les céphalées peuvent aussi être un effet indésirable de certains traitements de fond de l'asthme et la conséquence d'une prise fréquente de bêta-2-mimétiques [OMS, 2016].

Les **migraines** correspondent à des céphalées particulières, qui affectent les patients de manière chronique et peuvent s'avérer véritablement invalidantes. Contrairement aux céphalées, qui sont assez vite spontanément résolutives, une crise de migraine peut durer pendant plusieurs heures, les symptômes ressentis pouvant également avoir une intensité variable [AMELI, 2017c]. Les migraines nécessitent souvent une consultation médicale, même si elles sont parfois prises en charge en automédication, notamment lorsque le patient n'a pas réussi à faire la différence entre une simple céphalée et une véritable crise migraineuse. Aucune étude n'a clairement démontré que l'asthmatique présente une sensibilité particulière aux migraines.

b. Les douleurs dentaires.

Les douleurs bucco-dentaires, toujours d'après les données de l'enquête Fabre/IPSOS, sont aussi des douleurs majoritairement traitées par automédication (61% des patients). Localisées au niveau de la cavité buccale, elles peuvent avoir des origines diverses.

Une altération de l'émail de la dent ou de la gencive peut provoquer une douleur désagréable, comparable à une légère décharge électrique, lors de la consommation d'aliments chauds ou froids, d'aliments acides ou lors du brossage des dents. Cette douleur peut révéler l'existence d'une carie résultant d'une lésion de l'émail de la dent. Lorsqu'elle n'est pas traitée, elle peut évoluer vers une infection de la pulpe, la partie centrale de la dent, et atteindre le nerf, la carie devenant alors particulièrement douloureuse. On parle couramment de « rage de dents ». Celle-ci peut aussi être provoquée par une pulpite, c'est-à-dire une inflammation de la pulpe, ou par un abcès au niveau de la dent, par une gingivite, c'est-à-dire par une inflammation de la gencive.

Les douleurs au niveau de la cavité buccale sont causées par de petites ulcérations ou aphtes à l'intérieur des joues, au niveau de la langue, du palais et des gencives. L'apparition des aphtes est liée à la consommation de certains aliments, ainsi qu'à la prise de certains médicaments comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antibiotiques et les antipaludéens. Le patient ressent des picotements ou des brûlures [Gildoni, 2016].

Les dents de sagesse, qui percent les gencives vers l'âge de 16 à 25 ans, peuvent provoquer des douleurs localisées vers le fond de la bouche. Si la dent de sagesse pousse en position couchée, on parle alors d'une « dent incluse » qui, en poussant les autres, provoque une douleur plus ou moins vive [Gildoni, 2016].

Une douleur bucco-dentaire peut enfin faire suite à une intervention dans la bouche ou à l'extraction d'une dent. Celle-ci nécessite l'intervention d'un chirurgien-dentiste, ce qui ne met pas nécessairement l'asthmatique à l'abri d'une prescription inadaptée, si le praticien ignore son état (*cf.* infra 2 b).

c. Les douleurs articulaires et rhumatismales.

Les douleurs articulaires et rhumatismales sont, comme les céphalées, très fréquemment rencontrées dans la population générale, en particulier chez les sujets âgés. Pour soulager les douleurs articulaires, environ un tiers des patients a recours à l'automédication, un tiers attend que ces douleurs disparaissent spontanément et le dernier tiers va consulter son médecin pour obtenir un traitement adapté. Ainsi, l'automédication reste une pratique assez courante pour prendre en charge ces douleurs, sauf peut-être chez les personnes âgées, qui consultent plus volontiers le médecin.

Ces douleurs résultent d'une inflammation des tissus tapissant les articulations, surtout celles du genou, de la hanche et des mains. Elles peuvent survenir de manière ponctuelle ou de manière chronique, principalement chez les personnes âgées, les personnes en surpoids et les sportifs de haut niveau. Ces douleurs se manifestent à l'occasion de certains mouvements, notamment le matin au lever, ce qui peut limiter la mobilité.

Lorsque cette inflammation du tissu articulaire devient répétitive, voire chronique on parle d'arthrite. Il en existe plusieurs types, de sévérité variable, comme la tendinite qui est une affection localisée et peu sévère ou l'arthrose qui est une affection chronique invalidante. L'arthrose se traduit par des douleurs chroniques, au niveau de l'articulation et une perte de mobilité. Elle touche près de 10 millions de personnes en France et notamment plus de 65% de la population âgée de plus 65 ans et plus de 80% de la population après 80 ans. Sa prévalence est la même dans la population asthmatique que dans la population générale [INSERM, 2017b].

Les douleurs articulaires et les douleurs rhumatismales débouchent souvent sur une consultation médicale. Toutefois, lorsqu'elles surviennent de manière chronique ou lorsqu'une personne a tendance à faire des épisodes de tendinite à répétition, il est possible qu'elle reprenne un traitement antérieur ou conseillé par un proche.

d. Les douleurs dues aux règles.

Les douleurs dues aux règles, localisées dans le bas du ventre, surviennent au cours des menstruations. Elles sont très courantes à l'adolescence et concernent 50 à 70% des jeunes filles, elles peuvent ensuite disparaitre et réapparaitre. Elles sont généralement moins marquées après la première grossesse et plus prononcées au cours de la période précédant la ménopause [Pelissier-Langrort, 2005 ; AMELI, 2018]. Elles se manifestent par des contractions liées à l'augmentation considérable du taux de prostaglandines.

Les dysménorrhées n'ont pas de caractère de gravité et sont très fréquemment soignées par automédication, elles nécessitent une consultation médicale uniquement lorsqu'elles sont

particulièrement fortes ou lorsqu'elles surviennent tardivement, chez des femmes qui ne présentaient pas initialement ce type de problème.

2. Les traitements de la douleur.

Toute douleur demande à être rapidement soulagée, ce qui explique que le patient se tourne en premier recours vers une automédication, Elle est le plus souvent basée sur la prise d'un ou de plusieurs antalgiques ayant, pour la plupart, des indications très larges et pouvant traiter aussi bien les maux de tête que les douleurs d'origine diverse. Ceci ne va pas sans présenter certains risques pour l'asthmatique, auquel ces traitements sont souvent contre indiqués.

a. Une automédication à risque pour l'asthmatique.

L'automédication de la douleur est à risque pour l'asthmatique, dans la mesure où elle repose largement sur la prise de médicaments contre indiqués, comme l'aspirine et les AINS. L'aspirine peut prendre en charge tous les types de douleurs, à l'exception des douleurs dues aux règles et des douleurs dentaires dues à une extraction en raison de ses propriétés antiagrégantes et par conséquent des risques d'hémorragies. Cependant, si l'aspirine est un antalgique souvent efficace, elle n'est un médicament anodin pour aucun patient et bien sûr pas pour l'asthmatique (*cf*. supra 2ème partie I 2 c). Les AINS sont les traitements privilégiés pour traiter les douleurs articulaires et rhumatismales, en raison de leurs propriétés anti inflammatoires, mais ils ne devraient pas être utilisés par un asthmatique sans un avis médical.

Le paracétamol, antalgique de palier I, est indiqué en cas de maux de tête, de règles douloureuses, de courbatures, mais ne traite pas la composante inflammatoire des douleurs articulaires et rhumatismales. Il offre l'avantage de ne pas présenter d'autre contre-indication que celle de ne pas dépasser la dose de quatre grammes par jour, recommandation qu'il convient de rappeler aux patients en cas d'automédication.

L'asthmatique pourra aussi, pour calmer les douleurs dues à de petites lésions, utiliser des anesthésiques locaux, dont les effets respiratoires indésirables sont très rares (*cf*. supra 2ème partie IV 2 a). Outre le paracétamol, le pharmacien pourra aussi proposer un antispasmodique type Spasfon® pour soulager des douleurs modérées dues aux règles. Une supplémentation en magnésium, en provoquant une relaxation musculaire de l'utérus, peut aussi permettre de limiter les contractions et donc les dysménorrhées.

b. Les solutions alternatives.

L'homéopathie et la phytothérapie peuvent offrir une alternative aux traitements des différents types de douleurs.

Plusieurs souches peuvent prendre en charge les céphalées [Demarque, 2009] :

- pour les céphalées provoquées par un abus alimentaire ou d'alcool : *Nux vomica* en 5CH
- pour les céphalées survenant au cours des menstruations : *Actae racemosa* 5CH
- pour les céphalées survenant plutôt au cours de la ménopause, associées à des bouffées de chaleur : *Lachesis mutus* 7CH
- pour les céphalées survenant après un travail intellectuel : *Calcaea phosphorica* 9CH
- pour les céphalées liées à des contrariétés : *Natrum sulfuricum* 9CH
- pour les céphalées apparaissant brutalement, aggravées par la lumière et le bruit et accompagnées d'une rougeur au niveau du visage : *Belladona* 5CH

En cas de douleurs articulaires et rhumatismales, on pourra orienter le patient asthmatique, vers différentes souches [Demarque, 2009] :

- pour les douleurs articulaires (arthralgies, arthrose, rhumatismes…) pouvant être à l'origine de craquements au niveau des articulations : *Causticum* 7CH
- pour les douleurs due à l'arthrose, localisées au niveau des grosses articulations (genou, hanches, épaules…) : *Medorrhinum* 9 CH
- pour les douleurs dues à l'arthrose aggravées par un temps humide: *Dulcamara* 7CH
- pour les douleurs articulaires localisées plutôt au niveau des petites articulations comme la main ou le pied, favorisées par le froid et l'humidité : *Thuya* 9CH
- pour les douleurs articulaires aggravées par le repos: *Rhus toxicodendron* 7CH
- pour les douleurs articulaires aggravées par le mouvement et la chaleur, et améliorées par l'application de froid : *Ledum palustre* 5CH.

Il est possible également d'avoir recours à des solutions buvables homéopathiques comme la spécialité Rhus toxicodendron Complexe N°80, qui contient plusieurs souches : *Aconitum*, *Causticum*, *Colchicum*, *Manganum aceticum*, *Mercurius corrosivus*, *Nux vomica* et *Rhus toxicodendron*, et qui peut également être utilisée chez le patient asthmatique [Vidal, 2018].

La **phytothérapie** peut également avoir un intérêt pour soulager et limiter les douleurs articulaires. L'harpagophytum (*Harpagophytum procubens*), la reine des prés (*Filipendula* ulmaria) et le cassis (*Ribes nigrum*) exercent une action antalgique et une action anti-inflammatoire, intéressantes pour ce type de douleurs [Morel, 2008]. La prêle (*Equisetum arvense*) contient pour sa part une forte teneur de silicium, permettant de préserver les tendons et les cartilages, et donc de limiter la survenue d'arthrose. Ces quatre plantes peuvent être utilisées chez le patient asthmatique. L'achillée millefeuille (*Achillea millefolium*) aux propriétés antispasmodiques, a un effet calmant sur les douleurs dans le bas ventre. En

revanche, le saule blanc (*Salix alba*), dont l'écorce contient de la salicine, qui, une fois métabolisée dans l'organisme libère de l'acide salicylique aux propriétés semblables de l'aspirine, ne peut être utilisé chez asthmatique.

Pour éviter la progression de l'arthrose, il est possible d'avoir recours à des spécialités contenant de la chondroïtine sulfate ou de la glucosamine, deux constituants majeurs du cartilage. En effet, il semble qu'une supplémentation permette de limiter la dégénérescence du cartilage et ainsi la progression de l'arthrose, l'apparition de douleurs liées à celle-ci et améliore la mobilité articulaire [Veroli, 2013]. Plusieurs spécialités contenant un de ces deux composés ou une association des deux sont commercialisées. Elles sont disponibles sans ordonnance, ne sont pas remboursées et peuvent être utilisées chez les patients asthmatiques (*cf.* tableau XXV).

Tableau XXV : Principales spécialités commercialisées pour traiter l'arthrose, d'après Vidal, 2018.

Spécialités	Présentation	Plantes contenues
Chondrostéo®	comprimés	harpagophytum, reine des près, cassis + glucosamine
Chondrosulf®	gélules	chondroïtine sulfate
Dolenio®	comprimés	chondroïtine sulfate
Flexea®	comprimés	glucosamine
Structoflex®	gélules	glucosamine
Structum®	gélules	chondroïtine sulfate

c. *Les prescriptions des médecins spécialistes consultables en dehors du parcours de soins coordonné et des dentistes.*

Les migraines, les douleurs articulaires et rhumatismales, rendent souvent nécessaires une consultation médicale, qui s'inscrit dans le parcours de soins coordonnés du patient, ce qui met normalement l'asthmatique à l'abri d'un risque médicamenteux. En revanche, certaines spécialités spécifiques du traitement des dysménorrhées ne sont disponibles que sur ordonnance médicale, comme c'est le cas du Ponstyl® à base d'acide méfénamique ou encore de l'Antadys® à base de flurbiprofène, qui sont souvent prescrites par un médecin gynécologue, qui peut ne pas avoir connaissance de l'existence d'un asthme. Or les patientes ne jugent pas toujours nécessaire de le signaler, car elles ne voient pas de lien avec leurs problèmes respiratoires, alors que l'utilisation de ces AINS ne peut se faire sans prendre en compte l'existence d'un terrain asthmatique.

Le même cas de figure se présente avec les douleurs dentaires qui conduisent très souvent le patient chez le dentiste, qui prescrit généralement des antalgiques, des anti-inflammatoires et des antibiotiques. Les anti-inflammatoires utilisés en odontologie comprennent aussi bien les spécialités appartenant à la famille des corticoïdes, utilisés dans les suites opératoires et

lorsque la douleur est très forte, que les anti-inflammatoires non stéroïdiens, comme l'Advil® à base d'ibuprofène par exemple. Pour les prescrire judicieusement à un patient asthmatique, il faut donc que le dentiste soit informé de l'état de celui-ci. Dans ce cas, entre autres, le Dossier Médical Partagé (DMP) s'avèrera d'une grande utilité.

Conclusion

Les contre-indications médicamenteuses de l'asthme sont liées au fait que certaines substances peuvent altérer la fonction respiratoire, aggraver un asthme existant ou provoquer une crise. On parle ainsi de « médicaments déclencheurs » à propos des bêtabloquants, de l'aspirine et des AINS, des antitussifs, des médicaments à base d'opiacés et de certains aérosols dont l'action s'oppose à celle des traitements de l'asthme. D'autres effets indésirables peuvent s'ajouter aux effets bronchoconstricteurs qui leur sont communs : la limitation de l'efficacité des traitements bronchodilatateurs (bétabloquants), des réactions allergiques (AINS et aspirine), un encombrement bronchique, à l'origine d'un bronchospasme (mucolytique). Parmi les médicaments nécessitant des précautions d'utilisation, certaines huiles essentielles ont des propriétés broncho-constrictives. Les effets indésirables des sulfites affectent particulièrement les asthmatiques.

L'inconvénient de ces contre-indications est que l'asthmatique ne peut recourir à certains médicaments, à l'efficacité prouvée : aspirine, AINS, opiacés, anxiolytiques… et que la solution thérapeutique de nombreuses pathologies ou certains actes médicaux s'en trouvent compliqués. Cependant, dès lors que la délivrance de médicaments contre-indiqués nécessite une prescription médicale, les risques sont exclus, à la condition que le prescripteur, s'il est consultable hors du parcours de soins coordonné, soit averti d'un état asthmatique par le patient lui-même ou par la consultation du DMP. Il en va différemment quand les médicaments peuvent être obtenus sans ordonnance et sont utilisés dans le cadre d'une automédication.

Les risques que présentent certains médicaments pour l'asthmatique imposent au pharmacien un devoir de vigilance, qui doit concerner tout particulièrement les médicaments et les dispositifs médicaux délivrés sans ordonnance. Dans toute la mesure du possible, le pharmacien s'efforcera d'amener tous les patients, et plus encore les asthmatiques, à se tourner vers une médication officinale. Il exercera ainsi ce « devoir particulier de conseil » qu'impose le Code de la Santé Publique (article R 5015-1) et incitera le patient à consulter le médecin « chaque fois qu'il est nécessaire ». Il pourra appuyer ses conseils en remettant au patient une fiche correspond à la pathologie qu'il souhaite lui-même prendre en charge (*cf.* annexes 9 à 14).

Il est enfin un domaine où le pharmacien peut jouer un rôle important : celui du traitement de l'asthme lui-même. Les thérapeutiques mises en œuvre actuellement sont efficaces à la condition d'être bien suivies. L'inobservance est responsable d'un contrôle insuffisant de l'asthme. Le pharmacien, intermédiaire obligé entre le médecin et le patient, a dans ce domaine un rôle, désormais reconnu, pour renforcer l'adhésion au traitement, afin d'optimiser l'observance. Une bonne information sur les traitements de l'asthme, sur la façon de les prendre, sur la maladie elle-même et sur les précautions à prendre pour éviter la

survenue des crises permettra au patient asthmatique de maîtriser sa pathologie en évitant qu'elle devienne handicapante [Mouraret, 2011].

Les lois de santé de 2009 et 2016 se sont traduites dans les faits par l'instauration de l'entretien pharmaceutique avec les patients asthmatiques. Prévu par une annexe à la convention nationale pharmaceutique de décembre 2014, cet entretien devait initialement concerner les patients nouvellement diagnostiqués ou en reprise de traitement. La lenteur du démarrage a sans doute décidé les Pouvoirs publics, en juin 2016, à étendre le dispositif à tous les patients présentant un asthme chronique, nécessitant le recours à des corticoïdes inhalés. Du point de vue qui nous intéresse, il est spécifié qu'il faudra, au cours de l'entretien, détecter les médicaments contre indiqués en cas d'asthme que le patient est amené à prendre dans certaines circonstances : bêtabloquants, aspirine, AINS, antitussifs opiacés ou sédatifs, aérosols. L'entretien pharmaceutique sera l'occasion pour le pharmacien de rappeler aux patients asthmatiques les contre-indications et les précautions à prendre avec certains médicaments.

Le suivi des asthmatiques, comme celui des diabétiques et des patients sous AVK, s'inscrit dans une tendance impulsée par les lois de santé de 2004 et 2009. Elle vise à donner au pharmacien d'officine un rôle, non plus centré seulement sur la dispensation du médicament, mais également centré sur le patient. Le DMP va aussi lui permettre de s'inscrire dans le parcours de soins du patient comme un « véritable acteur de santé » [Chemin, 2016].

Références bibliographiques :

AFRITE A, ALLONIER C, COM-RUELLE L, LE GUEN N. L'asthme en France en 2006: prévalence, contrôle et déterminants [en ligne], 2011. Disponible sur: http://www.irdes.fr/Publications/Rapports2011/rap1820.pdf (Consulté le: 26 novembre 2017).

ALLAIN P. Histamine [en ligne], 2016. Disponible sur: https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/medicaments-impact-histaminergique/histamine/ (Consulté le: 7 octobre 2017).

AMELI. Traitement de fond de l'asthme [en ligne], 2017a. Disponible sur: https://www.ameli-sophia.fr/asthme/mieux-connaitre-asthme/traitements-de-lasthme/traitement-de-fond.html (Consulté le : 30 juin 2017).

AMELI. Les facteurs favorisants de l'asthme [en ligne], 2017b. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/asthme-vivre-maladie/facteurs-declenchants-asthme (Consulté le: 30 juin 2017).

AMELI. Migraine : les symptômes, les facteurs déclenchants, l'évolution [en ligne], 2017c. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/migraine/symptomes-facteurs-declenchants-evolution (Consulté le: 15 juillet 2018).

AMELI. La survenue des douleurs lors des règles [en ligne], 2018. Disponible sur : https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/regles-douloureuses/douleurs-regles (Consulté le: 2 octobre 2018).

ANSARI. Modulations de la réponse GABA-A : les benzodiazépines [en ligne], 2004. Disponible sur: http://neurobranches.chez-alice.fr/neurophy/aainhib3.htm (Consulté le: 2 juillet 2017).

ANSES. Avis relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine. [en ligne], 2018. Disponible sur : https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2016SA0209.pdf (Consulté le: 12 juin 2018).

ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit: Acétylcystéine [en ligne], 2015. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0253491.htm (Consulté le: 2 juillet 2017).

AOUADI S, BAYOUDH A, GUERMANI M, GHARSALLI H, ELLOUZE F. Qualité de vie dans l'asthme: degré d'altération et facteurs associés. Rev Mal Respir, 2015, 32(S) : pp. 67-68.

ATKINSON R, ANDERSON RH, SUNYER J et al. Acute effects of particulate air pollution on respiratory admissions: results from APHEA 2 project. Air Pollution and Health: a European Approach. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 164(10 Pt 1) : pp. 1860-1866.

AUBRUN F, LE GUEN M. La dépression respiratoire des morphiniques: risques selon la voie d'exposition. MAPAR, 2009, 134.

BAGHDADLI A, GELY-NARGEOT M-C. Maladie chronique : l'appropriation d'une maladie chronique [en ligne], 2012. Disponible sur: http://www.lab-epsylon.fr/conduites-sante/maladie-chronique-appropriation-une-maladie-chronique-94-83.html (Consulté le: 9 juillet 2017).

BARA I. Le rôle de la cellule musculaire lisse bronchique humaine dans le remodelage des voies aériennes dans l'asthme. Thèse de doctorat en médecine. Bordeaux : Université Victor Segalen, 2010, 145p.

BAUDOUX D. Guide pratique : aromathérapie familiale et scientifique, Amyris Eds, Bruxelles, Belgique, 208, 160 p.

BENAYOUN L, PRETOLANI M. Le remodelage bronchique dans l'asthme: mécanisme et enjeux thérapeutiques. Med Sci, 2003, 19(3) : pp. 319-326.

BERGER P, MARTHAN R, TUNON DE LARA J-M. Physiopathologie de la cellule musculaire lisse dans l'inflammation bronchique. Rev Mal Respir, 2002, 19(6) : pp. 778-794.

BIASINI. Asthma and respiratory system [en ligne], 2015. Disponible sur: http://www.healthoffered.com/3-remedies-that-eliminate-asthma-and-supercharge-the-respiratory-system-without-any-medication/ (Consulté le: 9 juillet 2017).

BONIFACE S, MAGNAN A. Physiopathologie de la réaction IgE-dépendante dans l'allergie respiratoire. Rev Pneumol Clin, 2003, 59(2-C1) : pp.77-83.

BOULIN M. Les Anesthésiques [en ligne], 2014. Disponible sur: http://www.ifsidijon.info/v2/wp-content/uploads/2014/11/les-anesthesiques-2014.pdf (Page consultée le: 7 octobre 2017).

CASSET A, DE BLAY F. Effets sur la santé des composés organiques volatils de l'habitat. Rev Mal Respir, 2008, 25(4) : pp. 477-485.

CARSIN A, BIENVENUE J, PACHERO V. Physiopathologie de l'asthme avec intolérance à l'aspirine : concepts classiques et nouvelles voies métaboliques d'intérêt. Rev Mal Respir, 2012, 29(2) : pp. 118-127.

CERVERI I, LOCATELLI F, ZOIA MC, CORSICO A, ACCORDINI S, DE MARCO R. International variations in asthma treatment compliance: the results of the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). Eur Respir J, 1999, 14(2) : pp. 288-294.

CHANEZ P, VACHIER I, MEZZIANE H, GODART P. Asthme difficile. Rev Mal Respir, 2009, 1(2) : pp. 77-80.

CHATEAUX V. Perception de l'asthme par les enfants et leurs parents, impact sur la qualité de vie et l'adhérence d'enfants asthmatiques. Thèse de Doctorat en Psychologie. Metz : université de Metz, 2005, 275 p.

CLERC S, BONIAUD P. Asthme et intolérance à l'aspirine. Rev Mal Respir, 2015, 7(2) : pp. 182-183.

COCHRANE MG, BALA MV, DOWNS KE, MAUSKOPF J, BEN-JOSEPH RH. Inhaled corticosteroids for asthma therapy: patient compliance, devices, and inhalation technique. Chest, 2000, 117(2) : pp. 542-550.

COLLARD G, TAP J. Rôles de l'histamine [en ligne], 2005. Disponible sur: http://julientap.free.fr/travail_fichiers/htm/allergies_soja.htm (Consulté le: 16 novembre 2017).

COLLEGE NATIONAL DE PHARMACOLOGIE MEDICALE. Corticoïdes : corticoïdes inhalés [en ligne], 2017a. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/42 (Consulté le: 4 juin 2017).

COLLEGE NATIONAL DE PHARMACOLOGIE MEDICALE. Bétabloquants [en ligne], 2017b. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-bloquants (Consulté le: 2 juillet 2017).

COLLEGE NATIONAL DE PHARMACOLOGIE MEDICALE. Benzodiazépines [en ligne], 2017c. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/benzodiazepines (Consulté le: 2 juillet 2017).

COLLEGE NATIONAL DE PHARMACOLOGIE MEDICALE. Anesthésiques généraux et médicaments utilisés en anesthésie : les points essentiels [en ligne], 2017 d. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anesthesiques-generaux-et-medicaments-utilises-en-anesthesie-les-points-essentiels (Consulté le: 7 octobre 2017).

CUMMINGS C. La mélatonine pour traiter les troubles du sommeil chez les enfants et les adolescents. Paediatr Child Health, 2012, 6(17) : pp. 334-336.

DEBON A. Les sulfites, impact sur notre santé [en ligne], 2015. Disponible sur: http://www.dietetique-lyon.fr/les-sulfites-impact-sur-la-sante/ (Consulté le: 7 octobre 2017).

DELEPOULLE A. Fiche conseil: toux [en ligne], 2015. Disponible sur: http://www.pharmaciedelepoulle.com/Toux.htm (Consulté le: 5 juillet 2017).

DELMAS M-C, FUHRMAN C. L'asthme en France : synthèse des données épidémiologiques descriptives. Rev Mal Respir, 2010, 27 (2) : pp. 151-159.

DEMARQUE D, JOUANNY J, POITEVIN B et *al.*, Pharmacologie et matière médicale homéopathique, CEDH, Paris, 2009, 976 p.

DEMOLY P, ANNUNZIATA K, GUBBA E et al. Respected cross sectionnal survey of patient reported asthma control in the post 5 years. Eur Respir Rev, 2012, 21 : pp.66-74.

DE SAINT ROMAIN B. Traiter l'asthme avec l'homéopathie [en ligne], 2016. Disponible sur: http://www.homéopathie.com/pathologies/asthme.html (Consulté le: 29 août 2017).

DESJARDINS A. Sinusite et exacerbation d'asthme: une manifestation allergique ou infectieuse en cascade. Le Clinicien, 2006, 101(3) : pp. 101-103.

DEVILLIER P. Leucotriènes: des médiateurs de l'inflammation bronchique dans l'asthme. La lettre du pneumologue, 1998, 2 : pp. 17-20.

DEVILLIER P. Contrôle de l'inflammation bronchique de l'asthme: Pourquoi? Comment? Rev Mal Respir, 2005, 22(2-C3) : pp. 40-42.

DEVILLIER P, MAGNAN A et L'HUILLIER JP. Asthme non contrôlé : les bonnes questions à se poser. Les feuilles du pneumologue, 2015, 6.

DIGGORY, CASSELS-BROWN, VAIL, HILLMAN. Randomised, controlled trial of spirometric changes in elderly people receiving timolol or betaxolol as initial treatment for glaucoma. Br J Ophalmology, 1998, 82 : pp. 146-149.

DOROSZ P, Guide pratique des médicaments : 2018, Maloine, Paris, 2018, 1934 p.

DOS SANTOS G. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens [en ligne], 2003. Disponible sur: https://devsante.org/articles/les-anti-inflammatoires-non-steroidiens (Consulté le: 25 juin 2017).

DUPONT C, TUAN QUI A. Les différentes voies d'administration des huiles essentielles [en ligne], 2014. Disponible sur: http://mentheetlavande.com/les-differentes-voies-dadministration-des-huiles-essentielles/ (Consulté le: 13 septembre 2017).

DURAFFOUR C, LAPRAZ JC. Traité e phytothérapie clinique, Elsevier Masson, Paris, 2002, 864 p.

FEDERATION GIRONDINE DE LUTTE CONTRE LES MALADIES RESPIRATOIRES. Asthme à l'aspirine: Maladie de Widal [en ligne], 2006. Disponible sur: http://www.respir.com/doc/abonne/pathologie/asthme/AsthmeAAspirine.asp (Consulté le: 25 juin 2017).

FEDERATION GIRONDINE DE LUTTE CONTRE LES MALADIES RESPIRATOIRES. Facteurs d'entretien et d'aggravation: Infections [en ligne], 2013. Disponible sur: http://www.respir.com/doc/abonne/pathologie/asthme/AsthmeInfection.asp (Consulté le: 9 juillet 2017).

FEDERATION GIRONDINE DE LUTTE CONTRE LES MALADIES RESPIRATOIRES. Asthme : Pollution atmosphérique [en ligne], 2014a. Disponible sur:

http://www.respir.com/doc/abonne/pathologie/asthme/AsthmePollutionAtmospherique.asp (Consulté le: 30 mai 2017).

FEDERATION GIRONDINE DE LUTTE CONTRE LES MALADIES RESPIRATOIRES. Asthme et facteurs neuropsychologiques [en ligne], 2014b. Disponible sur: http://www.respir.com/doc/abonne/pathologie/asthme/AsthmeFacteursNeuropsychologiques.asp (Consulté le: 1er juin 2017).

FINTZ E. Recrudescence d'asthme et pollution atmosphérique. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Toulouse : Université de Toulouse III – Paul Sabatier, 2014 : 91 p.

GENTILLY ME. Utilisation clinique du Tramadol. MAPAR, 1998, 234 p.

GEX G, NENDAZ N, JANSSENS JP. Les antileucotriènes dans le traitement de l'asthme. Rev Med Suisse, 2006, 2(31370).

GILDONI. Les douleurs dentaires : hypersensibilité et pulpite [en ligne], 2016. Disponible sur : https://guidesdessoins.com/les-douleurs-dentaires/ (Consulté le: 13 mai 2017).

GLOBAL INITIAVE FOR ASTHMA (GINA). Classification GINA de la sévérité de l'asthme [en ligne], 2017. Disponible sur : https://www.spirometrie.info/directivesgina.html (Consulté le: 12 septembre 2017).

GODARD P, CHANEZ P, BOUSQUET J, DEMOLY P, PUJOL J-L, MICHEL F-B, Asthmologie, Masson, Paris 2ème édition, 2000, 308 p.

GRANDORDY B. Neuromédiateurs bronchiques et pulmonaires. Médecine-Sci, 1988, 4 : pp.27-35.

GRANDORDY B, PUJET J-C, MARSAC J. L'asthme et ses médicaments, Glaxo, Paris, 1983, 195 p.

GRAS D, BOURDIN A, CHANEZ P, VACHIER I. Remodelage bronchique dans l'asthme - Conséquences cliniques et fonctionnelles respiratoires. Med Sci, 2011, 27(11): pp. 959-965.

GROSGURIN, BRIS et GASPOZ M. Bétabloquants et obstruction bronchique : un si mauvais ménage. Rev Med Sui, 2006, 2(31009).

GRUFFAT X. Rhume : causes, symptômes et traitements [en ligne], 2017. Disponible sur: https://www.creapharma.ch/rhume.htm (Consulté le: 12 novembre 2017).

GRUFFAT X, GRUFFAT C, HARINJATO S et VAN NGUYEN. Anxiété : causes, symptômes et traitements [en ligne], 2016. Disponible sur : https://www.creapharma.ch/anxiete.htm (Consulté le: 11 août 2017).

GUEZ S. Tout asthmatique est un sinusien qui s'ignore [en ligne], 2003. Disponible sur: http://www.allergique.org/article961.html (Consulté le: 29 juin 2017).

GUILLIER F, BLANCHE F, MONTAS I. Suivi des patients asthmatiques à l'officine : la performance des pharmaciens démontrée. Les nouvelles pharmaceutiques, 2000, 190 : pp. 6-8.

HAMMOND C, TERNAUX J-P. Les substances chimiques qui contrôlent la douleur : les morphiniques [en ligne], 2001. Disponible sur: http://acces.ens-lyon.fr/biotic/neuro/douleur/html/morphine.htm (Consulté le: 25 juin 2017).

HARRIES AD. Beta-blockade in asthma. Br Med J, 1981, 282(6272) : p. 1321.

HAS. Avis de la commission de transparence: Xolair [en ligne], 2015. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_923055/en/xolair (Consulté le: 4 juin 2017).

HAS. Avis de la commission de transparence: Spiriva et Spiriva respimat [en ligne], 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2608666/fr/spiriva-spiriva-respimat (Consulté le: 26 juin 2017).

HENNEBELLE T. Aromathérapie: voies d'administration [en ligne], 2010. Disponible sur: http://untori2.crihan.fr/unspf/2014_Lille_Hennebelle_aromatherapie/co/Module_aroma_4.html (Consulté le: 13 septembre 2017).

HOULE PA. L'écart thérapeutique dans la prise en charge de l'asthme au Canada. Le clinicien, 2010 : pp. 9-14.

HOUMES R, VOETS M, ERDMANN W, LACHMANN B. Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. Aneth Analg, 1992, 74 (4) : pp. 510-514.

HURTEL J-M. Huiles essentielles et médecine [en ligne], 2001. Disponible sur: http://www.phytomania.com/frame-huilesessentielles.htm (Consulté le: 13 septembre 2017).

INRS. L'asthme professionnel. Point des connaissances, 2015, ED 5025 : 4 p.

INSERM. Mécanismes pathogéniques [en ligne], 2000. Disponible sur : http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/180/?sequence=7 (Consulté le: 15 octobre 2017).

INSERM. Sommeil : Faire la lumière sur notre activité nocturne [en ligne], 2017a. Disponible sur : https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sommeil (Consulté le: 12 novembre 2017).

INSERM. Arthrose : la maladie articulaire la plus répandue [en ligne], 2017b. Disponible sur : https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/arthrose (Consulté le: 15 octobre 2017).

INSTITUT NATIONAL DE VEILLE SANITAIRE (InVS). La surveillance des hospitalisations pour asthme à partir des données du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) [en ligne], 2016. Disponible sur:

http://invs.santepubliquefrance.fr//Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Asthme/Surveillance-epidemiologique-de-l-asthme-en-France/Hospitalisations (Consulté le : 30 novembre 2017).

JUIGNET P. Les risques liés à l'usage des benzodiazépines [en ligne], 2012. Disponible sur: http://www.psychisme.org/Therapeutique/Risquebenzo.html (Consulté le: 2 juillet 2017).

KÜBLER-ROSS E, Les derniers instants de la vie, Labor et Fides, Genève, Suisse, 1989, 284 p.

LACHAT P. Les antalgiques centraux ou opioïdes [en ligne], 2006. Disponible sur: http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.11.3.html (Consulté le: 27 juin 2017).

LAMOUROUX A, MAGNAN A, VERVLOET D. Compliance, observance ou adhésion thérapeutique : de quoi parlons-nous ? Rev Mal Respir, 2005, 22(1) : pp. 30-34.

LECHAT P. Pharmacologie. Chapitre 6 : Pharmacologie vasculaire, les antiagrégants plaquettaires [en ligne], 2006. Disponible sur : http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.9.9.html (Consulté le: 12 juin 2017).

LEDUC C. Régulation du système respiratoire [en ligne], 2010. Disponible sur: http://carolineleducbiologie.weebly.com/uploads/5/5/7/8/5578290/systeme_respiratoire_la_regulation.pdf (Consulté le: 27 juin 2017).

LEIMGRUBER A. La triade de Widal (asthme-polypose nasale-intolérance à l'aspirine) : une anomalie du métabolisme inflammatoire. Rev Médicale Suisse, 2005, 1(30130).

McNEILL RS. Effetc of a beta-adrenergic blocking agentn propranolol on asthmatics. Lancet Lond Engl, 1964, 2(7369) : pp. 1101-1102.

MARCELLE R, PETIT JM, MELON J, LEGOMTE J. Sensibilité bronchique à l'histamine de l'asthmatique, comparée à celle du sujet normal. Int Arch Allergy Immunol, 1965, 26(4) : pp. 215-229.

MEGARBANE B, DEYE N, BAUD F. Apport des données expérimentales à la compréhension de la dépression respiratoire induite par les psychotropes. Elsevier Réanimation, 2004, 13 (5) : pp. 334-342.

MICHAUD B. L'asthme à l'officine, ses différentes thérapeutiques et conseils sur l'utilisation des différents dispositifs d'inhalation disponibles sur le marché. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Nancy : Université de Lorraine, 2016, 90 p.

MIHALACHE A, FITTING J-W. L'hyperréactivité bronchique et son importance pour le clinicien. Rev Médicale Suisse, 2014, 10(451).

MILLET F. Le grand guide des huiles essentielles, Marabout, Paris, 2015, 254 p.

MONASSIER. Les analgésiques centraux [en ligne], 2005. Disponible sur: http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap20-Analgesiques_centraux2013v.pdf (Consulté le: 3 septembre 2017).

MOREL JM. Traité pratique de phytothérapie, Grancher, Paris, 2008, 618 p.

MOURARET C. Le rôle du pharmacien dans l'éducation thérapeutique du patient asthmatique. Thèse de doctorat en pharmacie. Aix en Provence : Université d'Aix-Marseille II, 2011, 70 p.

MULLER A, BONNE C. Mécanisme d'action des leucotriènes. Médecine-Sci, 1989, 5(1): p. 42.

NATAF S. Histologie : l'appareil respiratoire [en ligne], 2017. Disponible sur: http://histoblog.viabloga.com/texts/l-appareil-respiratoire (Consulté le: 30 octobre 2017).

NEAL M, Pharmacologie médicale, De Boeck Superieur, Paris, 2017, 116 p.

NICOLAS J-F. Intolérance aux sulfites- Allergies aux sulfites [en ligne], 2007. Disponible sur: http://allergo.lyon.inserm.fr/fiches_patientes/Fiche4.pdf (Consulté le: 16 novembre 2017).

OLSSON G. Bronchospasm during anaesthesia. PubMed, 1987.

OMS. Céphalées [en ligne], 2016. Disponible sur: http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders (Consulté le: 2 octobre 2018).

OMS. Asthme [en ligne], 2017. Disponible sur: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/fr/ (Consulté le : 30 novembre 2017).

ORDRE DES PHARMACIENS. Automédication des patients ? Une conduite accompagnée par les pharmaciens. Journal de l'Ordre National des Pharmaciens, 25, 2013.

PARRANG A. L'utilisation de l'omalizumab dans le traitement de la rhinoconjonctivite allergique. Thèse de doctorat en Pharmacie. Nancy : Université Henri Poincaré- Nancy 1, 2010, 92 p.

PARROT J. De l'autodiagnostic à l'automédication: risques et impact sur la relation patient-pharmacien. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine n°8, 2007 : pp. 1509-1515.

PELISSIER-LANGRORT C. Les dysménorrhées et leur traitement médical. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Mises à jour en gynécologie médicale, 2005.

PENVEN E. Asthme professionnel aux sulfites. Allerg Pro, 2014, 138 : p. 116.

PILGERIAS B. L'asthme dans ses mots, … d'Homère au Gina. Rev Mal Respir, 2014, 31(1) : pp. 8-12.

PINEAU S. Mécanisme d'actions cellulaires et physiologiques des composés de la mélisse (*Melissa officinalis* L.) et de la valériane (Valeriana officinalis L.). Thèse de Doctorat en Pharmacie. Angers : Université Angers, 2012, 210 p.

PIPET A, WESSEL F, MAGNAN A. Anesthésie de l'asthmatique. Rev Fr Allergol, 2012.

RAHERISON C, MAYRAN P, JEZORSKI A, DECCACHE A, DIDIER A. Patient asthmatique : contrôle, ressenti et observance. Résultats français de l'enquête REALISE. Rev Mal Respir, 2017, 24(7) : pp. 19-28.

RAYNAL C. De la fumée contre l'asthme, histoire d'un paradoxe pharmaceutique. Rev Hist Pharm, 2007, 94(353) : pp. 7-24.

SANFIORENZO C, PIPET A. Facteurs déclenchants : médicaments. Rev Mal Respir, 2011, 28(8) : pp. 1059-1070.

SERANO F et WESSEL F. La maladie de Fernand-Widal : Diagnostic et traitement. Rev Fr Allergol, 2011, 43, pp. 2-3.

SICARD V. Rôle du pharmacien dans la prise en charge de l'asthme. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Poitiers : Université de Poitiers, 2013, 80 p.

SUTHERLAND ER, ELLISON MC, KRAFT M, MARTIN RJ. Elevated serum melatonin is associated with the nocturnal worsening of asthma. J. Allergy Clin Immunol, 2013, 112 (3) : pp. 513- 517.

TAYTARD A. Crise d'asthme sévère et asthme aigu grave: Traitements [en ligne], 2001. Disponible sur: http://www.respir.com/doc/abonne/pathologie/asthme/AsthmeCriseSevereAiguGraveTraitement.asp (Consulté le: 19 novembre 2017).

TAYTARD A. Asthme: physiopathologie [en ligne], 2010. Disponible sur: http://www.respir.com/doc/abonne/pathologie/asthme/Asthme_Physiopath.asp (Consulté le: 28 novembre 2017).

TAYTARD A. Allergie respiratoire [en ligne], 2013. Disponible sur: http://www.respir.com/doc/public/pathologie/allergie-respiratoire.asp (Consulté le: 13 octobre 2017).

TEN THOREN C et PETERMAN F. Reviewing asthma and anxiety. Respir Med, 2000, 94 : pp. 409-415.

THERIAQUE. Base de données en ligne [en ligne], 2018. Disponible sur : http://www.theriaque.org

TILLIE-LEBLOND I, THORETTE C. Neutrophiles et asthme aigu grave. Rev Fr Allergo, 2005, 45(1) : pp. 63-67.

TROUSSEAU A, Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris, Baillère et fils, Paris, 1868.

VERGIER B, TAYTARD A, BEGUERET H. Histologie broncho-pulmonaire [en ligne], 2009. Disponible sur: http://www.respir.com/doc/abonne/base/Histologie.asp (Consulté le: 18 novembre 2017).

VEROLI P, Arthrose : les solutions naturelles pour vos articulations, Thierry Souccar éditions, Paris, 160 p.

VIDAL. La base de données en ligne des prescripteurs libéraux [en ligne], 2018. Disponible sur : https://www.vidal.fr/

VINCENT D, L'Asthme, Odile Jacob, Paris, 2007, 253 p.

WARNER DO, WARNER MA, BARNES RD, OFFORD KP, SCHROEDER DR, GRAY D. Perioperative respiratory complications in patients with asthma. Anesthesiology, 1996, 85(3) : pp. 460-467.

WAROT D. Pharmacologie broncho-pulmonaire [en ligne], 2002. Disponible sur: http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/EIApneumo/POLY.Chp.1.html (Consulté le: 9 juillet 2017).

ZAID G, BEALL G. Bronchial response to beta-adrenergic blockade. N Engl J Med, 1966, (275) : pp. 580-584.

Crédits photographiques

KOHLER FE. Köhler's Medizinal-Pflanzen in naturgetreuen Abbildungen mit kurz erläuterndem, Gera, Allemagne, 1887.

Annexes

Annexe 1: Traitements de la crise d'asthme d'après VIDAL, 2017.

Molécule	Spécialités commercialisées	Voie d'administration (forme galénique)	Posologie
salbutamol	Ventoline®	voie inhalée (flacon pressurisé avec embout buccal)	1 à 2 bouffées, répétées si besoin Maximum : 15 bouffées/24 heures
		nébulisation (solution pour nébulisation)	Adulte : 5 à 10 mg Enfant : 50 à 150 µg/kg sans dépasser 5 mg
		voie injectable (ampoule à injecter)	- par voie sous-cutanée :1 ampoule de 0,5 mg si besoin toutes les 4 à 6 heures - par voie intraveineuse : 0,1 à 0,2 µg/kg/min jusqu'à disparition de la crise puis 0,25 à 1,5 mg/h
	Airomir®	voie inhalée (flacon pressurisé avec embout buccal)	1 à 2 inhalations, répétées si besoin
	Ventilastin Novolizer®	voie inhalée (poudre pour inhalation sans gaz propulseur)	1 à 2 inhalations, répétées si besoin
	Asmasal Clickhaler®	voie inhalée (poudre pour inhalation sans gaz propulseur)	1 à 2 inhalations, répétées si besoin
terbutaline	Bricanyl Turbuhaler®	voie inhalée (flacon pressurisé avec embout buccal)	1 inhalation, à répéter si besoin quelques minutes plus tard
	Bricanyl®	nébulisation (solution pour nébulisation)	Adulte : 5 à 10 mg Enfant : 0,1 à 0,2 mg/kg
		injectable (ampoule injectable)	Par voie sous-cutanée et intraveineuse : - adulte : 1 ampoule de 0,5mg à répéter si besoin toutes les 4 à 8 heures - enfant de plus de 2 ans : 5 à 10 µg/kg
ipratropium	Atrovent®	nébulisation (solution pour nébulisation)	Diluer une ampoule dans du sérum physiologique pour obtenir un volume de 5 mL chez l'adulte ou 4 mL chez l'enfant ; administrer avec un nébuliseur en 5 à 15 min
		voie inhalée (flacon pressurisé avec embout buccal)	1 à 2 inhalations Maximum : 16 bouffées/ 24 heures
fénotérol + ipratropium	Bronchodual®	voie inhalée (flacon pressurisé avec valve doseuse)	1 à 2 bouffées, à répéter si besoin quelques minutes plus tard

Annexe 2: Corticoïdes utilisés dans le traitement de fond de l'asthme, d'après VIDAL, 2018.

Molécule	Spécialités commercialisées	Voie d'administration	Posologie
Béclométasone	Béclojet® 250µg/dose	inhalation (flacon pressurisé avec embout buccal)	Adulte : 500 à 1000µg/jour Enfant : 250 à 500 µg/jour
	Béclospray® 50 ou 250µg/dose	inhalation (flacon pressurisé avec embout buccal)	✓ asthme persistant léger : adulte 500 à 1000µg/j ; enfant : 250 à 500µg/j ✓ asthme sévère : adulte 2 000µg/j et enfant 1 000µg/j en 2 prises
	Bécotide® 250µg/dose		
	Ecobec® 250µg/dose		
	Qvarspray® ou Qvar Autohaler® 100 µg/dose	inhalation (flacon pressurisé avec embout buccal ou autohaler)	✓ asthme persistant léger : adulte 200 à 400µg/j ; enfant : 100 à 200µg/j ✓ asthme sévère : adulte 800µg/j enfant 300 à 4000µg/j en 2prises
	Asmasbec® 100ou 250 µg/dose	inhalation (poudre pour inhalation sans gaz propulseur)	✓ Adulte : 800µg/j en moyenne, max : 2000µg/j ✓ Enfant : 400 µg/j
	Bémédrex® 200 µg/dose		
	Miflasone® 100, 200 ou 400 µg/dose		
	Beclospin®	nébulisation (suspension pour nébulisation)	400 à 800 µg 2 fois par jour
Bétaméthasone	Betnesol® 0,5 mg	voie orale (comprimé effervescent)	Pour l'asthme d'échec non contrôlé par des corticoïdes inhalés à forte dose ou pour l'asthme aigu grave : posologie à adapter par le médecin en fonction de l'état général du patient et de l'état de sa fonction respiratoire
	Celestène 0,05%®	voie orale (solution buvable en gouttes)	
	Celestène 2mg®	voie orale (comprimé dispersible)	
Budésonide	Acorspray 200µg/dose ®	inhalation (flacon pressurisé avec embout buccal)	✓ asthme persistant léger à modéré : adulte 400 à 800µg/j ; enfant 200 à 400µg/j ✓ asthme persistant sévère : adulte 800 à 1600µg/j ; enfant 400 à 800 µg/j
	Miflonil® 200 ou 400µg/dose	inhalation (flacon pressurisé avec embout buccal)	Adulte : 200 à 400µg 2 à 4 fois/j (max : 1600µg/j)

	Novopulmon® 200 ou 400 µg	inhalation (flacon pressurisé type Novolizer)	Enfant : 100 à 200µg 2 à 4 fois/j (max : 800µg/j)
	Pulmicort® 100, 200, 400µg /dose	inhalation (flacon pressurisé type Turbuhaler)	• Adulte : 400 à 1600 µg par jour • Enfant : 200 à 800 µg par jour
	Pumicort® 0,5mg/ 2mL ou 1mg/2 mL	nébulisation (solution pour nébulisation)	Enfant : 0,5 à 2 mg par jour en 2 séances d'aérosolthérapie
Ciclésonide	Alvesco® 160 µg/dose ou 80µg/dose	inhalation (flacon pressurisé avec embout buccal)	80 µg à 320 µg/jour
Dexamethasone	Dectancyl 0,5 mg®	voie orale (comprimé)	Uniquement dans l'asthme persistant en cas d'échec du traitement par corticoïdes inhalés à forte dose ou dans l'état de mal asthmatique : posologie à adapter en fonction de l'état général du patient et de sa fonction respiratoire
Fluticasone	Flixotide®	inhalation *poudre pour inhalation* (système Diskus) ou *suspension pour inhalation* en flacon pressurisé avec gaz propulseur	Adulte : 100 à 1000 µg 2 fois par jour (max : 2000µg/j) Enfant de plus de 1an : 50 à 100 µg 2 fois par jour
Methyl-prednisolone	Medrol 4 mg®	voie orale (comprimé)	Uniquement dans l'asthme persistant en cas d'échec du traitement par corticoïdes inhalés à forte dose ou dans l'état de mal asthmatique : posologie à adapter en fonction de l'état général du patient et de sa fonction respiratoire
Mométasone	Asmanex® 200 ou 400µg/dose	inhalation (poudre pour inhalation sans gaz propulseur)	200 µg 2 fois par jour (matin et soir) ou 100µg 1 fois par jour
Prednisolone	Solupred® 20 mg	voie orale (comprimé orodispersible)	Uniquement dans l'asthme persistant en cas d'échec du traitement par corticoïdes inhalés à forte dose ou dans l'état de mal asthmatique : posologie à adapter en fonction de l'état général du patient et de sa fonction respiratoire
Prednisone	Cortancyl® 1, 5 ou 20 mg	voie orale (comprimé)	

Annexe 3: Bêta-2-mimétiques à longue durée d'action utilisés dans le traitement de fond de l'asthme d'après VIDAL, 2018.

Molécule (ß2 mimétique LDA)	Spécialités commercialisées	Voie d'administration	Posologie
Bambutérol	Oxeol 10 mg ou 20 mg®	voie orale (comprimé)	10 à 20 mg en une prise le soir au coucher
Formotérol	Asmelor®	voie inhalée (flacon pressurisé avec embout buccal type Novolizer)	Adulte : 12 µg 2 fois par jour (max : 48 µg/j) Enfant de plus de 4 ans : 50 µg 2 fois par jour
	Atimos	voie inhalée (flacon pressurisé avec embout buccal)	
	Formoair®	voie inhalée (flacon pressurisé avec embout buccal)	
	Foradil®	voie inhalée (poudre pour inhalation sans gaz propulseur)	
Salmétérol	Serevent50µg ®	voie inhalée (poudre à inhaler sans gaz propulseur ; type Diskus)	Adulte : 50µg 2 fois par jour (max : 200 µg/j) Enfant de plus de 4 ans : 50 µg 2 fois par jour
	Serevent 25µg®	voie inhalée (flacon pressurisé avec embout buccal)	

Annexe 4: Association d'un bêta-2-mimétique à longue durée d'action et d'un corticoïde utilisées dans le traitement de fond de l'asthme d'après VIDAL, 2018.

Molécules	Spécialités commercialisées	Voie d'administration	Posologie
formotérol + béclométasone	Formodual100/6µg/dose ®	voie inhalée (flacon pressurisé avec embout buccal)	Adulte : 1 à 2 inhalations 1 à 2 fois par jour
		voie inhalée (poudre pour inhalation sans gaz propulseur type Nexthaler)	
formotérol + budésonide	Symbicort® 100, 200 ou 400 µg (6µg de formotérol+ 100/200/400µg de budésonide)	voie inhalée (poudre pour inhalation sans gaz propulseur type Turbuhaler)	Adulte et enfant de plus de 12 ans : 1 inhalation 1 à 2 fois par jour Enfant de plus de 6 ans : dosage le plus faible en 1 à 2 inhalations
salmétérol + fluticasone	Seretide® 50, 125 ou 250 µg (25µg de salmétérol+ 50/125/250 µg de fluticasone)	voie inhalée (flacon pressurisé avec embout buccal)	Adulte et enfant de plus de 12 ans : 1 inhalation 2 fois par jour à 250 puis 125 µg Enfant de plus de 4 ans : dosage le plus faible possible
		voie inhalée (poudre pour inhalation type Diskus)	
vilanterol + fluticasone	Relvar Ellipta® (92µg de fluticasone+ 22 µg de vilantérol)	voie inhalée (poudre pour inhalation)	1 inhalation 1 fois par jour

Annexe 5: Antileucotriène utilisé dans le traitement de fond de l'asthme d'après VIDAL, 2018.

Molécule	Spécialités commercialisées	Voie d'administration	Posologie
montelukast	Singulair® 4mg, 5mg ou 10mg	voie orale (comprimés à avaler ou à croquer)	Adulte et enfant de plus de 15 ans : 10 mg par jour le soir au coucher Enfant de 6 à 14 ans : 5 mg par jour le soir au coucher Enfant de 6 mois à 5 ans : 4 mg par jour le soir au coucher

Annexe 6 : Anticholinergique utilisé dans le traitement de fond de l'asthme, d'après Vidal, 2018.

Molécule	Spécialités commercialisées	Voie d'administration	Posologie
tiotropium	Spiriva respimat® 2,5µg/dose	voie inhalée (flacon pressurisé avec embout buccal)	Adulte : 2 bouffées (soit 5µg) une fois par jour

Annexe 7: Bases xanthiques utilisées dans le traitement de fond de l'asthme d'après VIDAL, 2018.

Molécule	Spécialités commercialisées	Voie d'administration	Posologie
aminophylline	Aminophylline Renaudin® solution pour perfusion	voie injectable (solution pour perfusion intraveineuse)	En intraveineuse lente : - adulte : 5mg/kg en 30 min puis 0,6mg/kg/h - enfant : 7 mg/kg en 30 min puis 0,7 à 1,2 mg/kg/h
théophylline	Dilatrane LP®	voie orale (comprimé à libération prolongée ; 50 mg, 100mg, 200 mg ou 300 mg)	Adulte et enfant de plus de 3 ans : 10 mg/kg/j en 2 prises espacées de 12 heures
	Euphylline®		
	Tedralan LP®		
	Theostat LP®		
	Xanthium LP®		
	Dilatrane® sirop	voie orale (flacon de 200 mL avec mesure de 5 mL)	Enfant de plus de 30 mois : 6 mg/kg en une prise puis 3 mg/kg toutes les 8 heures Adulte : 8 à 12 mg/kg/j en 3 prises
	Pneumogeine® Non Remboursé	voie orale (flacon de 300mL avec cuillère dose de 10mL)	Adulte : 7 à 12 mg/kg/j (max : 700mg) en 3 prises Enfant : 10 à 12 mg/kg/j en 4 prises
bamifylline	Trentadil®	voie orale (comprimé 300mg)	Adulte : 2 à 3 comprimés par jour en 2 à 3 prises

Annexe 8: Anticorps (AC) monoclonaux utilisés dans le traitement de fond de l'asthme, d'après VIDAL, 2018.

Molécule	Nom de spécialité	Voie d'administration	Posologie
benralizumab (AC monoclonal anti-IL5)	Fasenra® *Non Commercialisé pour le moment*	injection sous-cutanée (seringue pré-remplie)	Une injection sous-cutanée de 30 mg toutes les 4 semaines pendant les 3premiers mois, puis une dose de 30 mg toutes les 8 semaines
mepolizumab (AC monoclonal anti-IL5)	Nucala®	injection sous-cutanée (poudre pour solution injectable)	Une dose de 100 mg en injection sous-cutanée toutes les 4 semaines
omalizumab (AC monoclonal anti-IgE)	Xolair®	injection sous-cutanée (seringue de 75 ou 150 mL)	La dose et la fréquence d'administration dépendent du taux d'IgE initial (mesuré avec de débuter le traitement) et du poids corporel.
reslizumab (AC monoclonal anti-IL5)	Cinqaero® *Non Commercialisé pour le moment*	perfusion intraveineuse toutes les 4 semaines	Patients pesant moins de 35kg ou plus de 199 kg : 3 mg/g Patient pesant entre 35 et 199 kg : la dose est adaptée par tranche de poids *: ex : entre 35 et 41kg : 100 mg*

Annexe 9 : Fiche conseil sur le rhume.

RHUME

Symptômes : écoulement nasal, nez bouché, maux de tête, fièvre…

Traitements :

A éviter ☹	A privilégier ☺
- AINS (Advil®, Nurofen®…) - huiles essentielles par voie orale, en fumigation ou en diffusion - spray nasal aux huiles essentielles - fluidifiants bronchiques (Exomuc®, Mucomyst®…) - sirops antitussifs à base de codéine ou dérivés (Euphon®, Néo-codion®, Polery®, Tussidane®…)	- **paracétamol** (Dafalgan®, Doliprane®, Efferalgan®…) - **solution nasale contenant un fluidifiant** en cas d'écoulement épais - **solution nasale contenant un corticoïde** local - **sérum physiologique** ou **eau de mer** - **homéopathie** : en granules *: Alium cepa* en cas d'écoulement nasal clair ou *Kalium brichromicum* en cas d'écoulement purulent ; en comprimés *:* Coryzalia® ou Sinuspax®

Conseils généraux :

- Privilégier les mouchoirs jetables et bien se laver les mains après chaque mouchage.
- Eviter les contacts avec les personnes enrhumées ou ayant la grippe.
- Eviter les pièces surchauffées et humidifier l'atmosphère, une atmosphère trop sèche a tendance à irriter les voies respiratoires.
- Aérer tous les jours les pièces de vie.
- Boire régulièrement tout au long de la journée (eau, tisane…).

Conseils pour le patient asthmatique :

- Bien prendre son traitement de fond tous les jours
- Limiter l'exposition au froid qui favorise les crises d'asthme.
- Eviter les pièces enfumées et la consommation de tabac.

Consultation médicale: persistance des symptômes pendant plus de 10 jours, fièvre de plus de 39°, difficultés à respirer, toux persistante, douleur localisée au niveau des oreilles ou des sinus (notamment en penchant la tête en avant), jeune enfant, sujets fragiles

Annexe 10 : Fiche conseil sur la toux.

TOUX

Symptômes : toux sèche → irritation et douleur au niveau de la gorge

: toux grasse→ présence de glaires

Traitements :

A éviter ☹	A privilégier ☺
- **sirops antitussifs à base de codéine** ou dextromtorphane (Polery®, Tussidane®, Euphon®...) - **fluidifiants bronchiques** sous forme de sirop et de sachets (Mucomyst®, Exomuc®) - **huiles essentielles** par voie orale ou en inhalation (cyprès, eucalyptus radié...)	- **homéopathie** : - granules: si toux sèche *Bryonia alba,* si toux grasse *Antimonium tartaricum*, si quintes de toux *Drosera composé* - sirops : Stodal®/Stodaline® - **phytothérapie** : - sirops à base de plantes Prospan®, Phytoxil®, Toplexil phyto®... - tisanes : thym, violette, tussilage, pied de chat, bouillon blanc, mauve, guimauve...

Conseils généraux :

- Couvrir sa bouche ou son nez en éternuant et bien se laver les mains après avoir toussé.
- Eviter les pièces surchauffées et trop sèches qui irritent les voies respiratoires. Humidifier l'atmosphère.
- Aérer tous les jours les pièces de vie
- Boire régulièrement en privilégiant les tisanes chaudes avec du miel, qui aide à adoucir la gorge.

Conseils spécifiques pour l'asthmatique :

- Bien prendre son traitement de fond tous les jours.
- Eviter les pièces enfumées et la consommation de tabac.
- Ne pas prendre d'antitussif sans un avis médical en cas de toux sèche, celle-ci pouvant être un signe annonciateur d'une crise d'asthme.

Consultation médicale: fièvre de plus de 39°, difficultés à respirer, toux persistante, apparition d'une toux sèche après introduction d'un nouveau traitement pour la tension (ramipril, périndopril...)

Annexe 11 : Fiche conseil sur l'anxiété et les troubles du sommeil.

ANXIETE ET TROUBLES DU SOMMEIL

Symptômes : sentiment de tension permanent, irritabilité, estomac noué, palpitations, fatigue, difficultés d'endormissement, réveils nocturnes...

Traitements :

A éviter ☹	A privilégier ☺
-**benzodiazépines** (alprazolam, bromazépam, prazépam...) -**huiles essentielles** relaxantes (lavande, mélisse, orange douce, camomille...) en diffusion, par voie orale, sous forme de massage, ou en application sur l'oreiller.... - **médicaments à base de mélatonine** (C-Zen®, Novanuit®, Mag2 Sommeil®....)	- **phytothérapie** : passiflore, mélisse, valériane, eschscholtzia, aubépine... - **homéopathie** : - en granules : *Gelsemium*, *Ignatia amara, Aconitum napellus...* - spécialités **:** Sédatif PC®, L72®... - **médicaments à base de doxylamine** : Donormyl®, Lidène®...

Conseils généraux :

- Se coucher dans une pièce calme, bien aérée, non surchauffée (18-19°C) et propre.
- Eviter de consommer des excitants (café, thé, boissons énergisantes...) après 16 heures.
- Eviter les repas trop lourds et trop copieux le soir.
- Eviter de pratiquer une activité physique tard le soir ou de consulter un écran (téléphone, ordinateur...) juste avant le coucher.
- Privilégier des horaires de coucher réguliers.

Conseils spécifiques pour l'asthmatique :

- Demander un avis médical avant de prendre des spécialités à base de mélatonine.

Consultation médicale: altération persistante de la qualité de vie et du sommeil, difficultés à réaliser les activités du quotidien, sentiment de fatigue dès le lever, difficulté à se concentrer, somnolence dans la journée...

Annexe 12 : Fiche conseil sur les maux de tête.

MAUX DE TETE

Symptômes : douleurs au niveau de la boite crânienne avec sensation de compression, sensibilité accrue au bruit et à la lumière, nausées pouvant être accompagnées de vomissements…

Traitements :

A éviter ☹	A privilégier ☺

- **AINS** (Advil®, Nurofen®, Nurofen-flash®, Spedifen®) et **aspirine**
 	
- **tramadol**
 	
- **codéine** (Dafalgan codéiné®, Co-doliprane®…)
 	
- **huiles essentielles** de menthe poivrée et de lavande en application locale sur les tempes
	- **paracétamol**
	
	- **phytothérapie** : infusions à base de camomille ou de romarin
	
	- **homéopathie** : granules
	  - *Iris versicolor* en cas de migraine ophtlamique
	  - *Nux vomica* en cas de migraine suite à des excès (alcool, café, repas…)
	  - *Sepia* pour les migraines survenant avant ou pendant les règles

Conseils généraux :

- Respecter le rythme habituel de sommeil et veiller à dormir suffisamment.
- Manger équilibré en évitant les excès (alcool, café, nourriture…) et boire régulièrement.
- Eviter les atmosphères enfumées.
- Ne pas s'attarder pas dans les lieux trop bruyants, très lumineux ou dégageant une très forte odeur (fritures, parfums…)

Conseils spécifiques pour l'asthmatique :

- En cas de maux de tête fréquents, demander un avis médical pour la mise en place d'un traitement adapté.

Consultation médicale: maux de tête fréquents et perturbant la vie quotidienne, grossesse, persistance des symptômes malgré la prise d'un antalgique…

Annexe 13 : Fiche sur les douleurs dentaires.

DOULEURS DENTAIRES

Symptômes : douleur localisée au niveau d'une dent ou de la gencive, saignements, hypersensibilité au chaud ou au froid….

Traitements :

A éviter ☹	A privilégier ☺
- **AINS** par voie orale (Advil®, Nurofen®, Nurofen-flash®, Spedifen®) et **aspirine** - **tramadol** (Topalgic®, Contramal®, Ixprim®…) - **codéine** (Dafalfan codéiné®, Co-doliprane®….) - **huiles essentielles** en application locale dans la cavité buccale (huiles essentielles de clou de girofle ou de menthe)	- **paracétamol** (Dafalgan®, Doliprane®, Efferalgan®…) - **homéopathie** : *Chamomilla vulgaris* pour les douleurs dentaires aggravées par les boissons chaudes et pour les douleurs liées aux poussées dentaires ou *Pyrogenium* en cas de signes d'infections dentaires - **bains de bouche contenant un antiseptique** (Alodont®, Eludril®…)

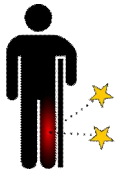
Conseils généraux :

- Se brosser les dents deux fois par jour avec une brosse à dent et à un dentifrice adaptés.
- Utiliser du fil dentaire ou des brossettes inter-dentaires.
- Appliquer une poche de glace sur la joue où est localisée la douleur.
- Consulter régulièrement son dentiste.

Consultation dentaire: forte douleur, fièvre, douleur apparue suite à une intervention dentaire…

Annexe 14 : Fiche sur les douleurs articulaires et l'arthrose.

DOULEURS ARTICULAIRES ET ARTHROSE



Symptômes : douleurs localisées au niveau d'une articulation (genoux, hanche, épaule, mains…), généralement aggravées par l'effort et calmées par le repos, gonflement et enraidissement de l'articulation→ à long terme : perte de mobilité

Traitements : OBJECTIFS : soulager les symptômes et préserver la fonction articulaire

A éviter ☹	A privilégier ☺
AINS par voie orale (Voltarène®, Arcoxia® Celebrex®, ibuprofène…) et **aspirine** - **tramadol** (Topalgic®, Contramal®, Ixprim®…) - **codéine** (Dafalfan codéiné®, Co-doliprane®….)	- **paracétamol** (Dafalgan®, Doliprane®, Efferalgan®…) - **homéopathie** : pour les douleurs localisées au niveau des grosses articulations *Medorrhinum* et au niveau des petites articulations *Thuya*, pour les douleurs aggravées par l'humidité *Rhus toxicodendron* - **phytothérapie** : harpagophytum, reine des près, cassis, prêle… - **médicaments à base de chondroïtine sulfate ou de glucosamine** : Chondrostéo®, Chondrosulf®, Dolenio®, Structoflex®…

Conseils généraux:

- Au cours des phases de poussée particulièrement douloureuses, mettre l'articulation au repos.
- En dehors des phases de poussée, pratiquer une activité physique douce et non traumatique pour l'articulation afin d'entretenir la mobilité articulaire.
- Eviter de rester trop longtemps en position assise ou debout, ce qui favorise l'enraidissement des articulations.

Consultation médicale: en cas de fièvre et lorsqu'une douleur violente apparaît brusquement

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE DE LORRAINE

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 6 mars 2019

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE présenté par : Alexia HENRY-WITTMANN Sujet : Les contre-indications médicamenteuses et les dangers de l'automédication chez les patients asthmatiques. Jury : Président : Mme. Béatrice DEMORE, Professeur - Praticien Hospitalier Directeur : M. François DUPUIS, Maître de Conférences Juges : Mme Catherine BITSCH, Pharmacien d'officine M. Julien GRAVOULET, Pharmacien d'officine-Professeur associé	Vu, Nancy, le 30/01/2019 Le Président du Jury — Directeur de Thèse Mme. DEMORE — M. DUPUIS
Vu et approuvé, Nancy, le 5 - 02 - 2019 Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine, *Pr. Raphaël GIVAJA*	Vu, Nancy, le 12 FEV. 2019 Le Président de l'Université de Lorraine, *Pierre MUTZENHARDT* N° d'enregistrement : 10614

N° d'identification :

TITRE

LES CONTRE-INDICATIONS MEDICAMENTEUSES ET LES DANGERS DE L'AUTOMEDICATION CHEZ LE PATIENT ASTHMATIQUE.

Thèse soutenue le Mercredi 6 mars 2019

Par : Alexia HENRY-WITTMANN

RESUME :

L'asthme, qui touche plus de quatre millions de personnes en France, est une maladie chronique, dont les crises sont les manifestations les plus visibles, et qui entretient des relations complexes avec l'allergie et les infections. Le patient asthmatique accepte souvent mal son état, ce qui entraîne une mauvaise observance du traitement et le maintient dans un climat de stress et d'anxiété, qui peut aller jusqu'à déclencher une crise.

Certaines contre-indications médicamenteuses de l'asthme, le fait que certains médicaments nécessitent des précautions d'utilisation chez l'asthmatique, compliquent la prise en charge de certaines pathologies, et surtout comportent des risques en cas d'automédication d'affections, souvent considérées comme bégnines, telles que le rhume, l'anxiété et les insomnies, la douleur.

Après avoir rappelé en quoi consiste l'asthme, recenser ses traitements et décrit l'attitude de certains asthmatiques envers leur maladie, cette thèse envisage les contre-indications médicamenteuses de l'asthme et les risques qu'elles entraînent pour l'asthmatique en cas d'automédication. Il est alors du devoir du pharmacien de jouer pleinement son rôle de conseil.

MOTS CLES : asthme, asthmatique, bronchospasme, contre-indications médicamenteuses, automédication

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
François DUPUIS **Maitre de Conférences à la faculté de pharmacie de Nancy**	**Laboratoire de Pharmacologie**	**Expérimentale** ☐ **Bibliographique** X **Thème** 3 + 6

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 - Médicament
5 - Biologie
2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 - Pratique professionnelle