

ASTHME SEVERE (ALLERGIQUE)

QUE FAIRE QUAND TOUT A ECHOUE ? PERSPECTIVES ?

Dr Abdelghani BENTALEB

Centre de pneumologie de la polyclinique de Picardie
CHU Amiens Picardie
AMIENS



ASTHME ALLERGIQUE SEVERE *EPIDÉMIOLOGIE*

- **Asthme allergique:**

- **NHANES III *** : 6-19 ans : 78% d'atopiques chez enfants asthmatiques
- **Etude TENOR** : 93,5% SPT + chez enfants ayant asthme sévère ou difficile à traiter

- **Asthme sévère:**

- 0,5% des enfants
- 4,5% des enfants asthmatiques
- Plus fréquemment allergique chez l'enfant que chez l'adulte
- Cout de santé élevé +++

* *The Third National Health and Nutrition Examination Survey*

Arbes SJ JACI 2007, Hazelkorn T J Asthma 2006, Lang A Allergy 2008, Fitzpatrick AM JACI 2006, Holgate ST ERJ 2003

ASTHME ALLERGIQUE SEVERE *PHYSIOPATHOLOGIE*

Différents phénotypes:

- Clinique: exacerbateur, « brittle asthma », obstructif, sensibilisation fongique
- Type inflammation (accès uniquement endoluminal et muqueuse): **Eo, PNN ?**
- Réponse au traitement: **Cortico-résistant ou sensible**

LE CONTRÔLE

ÉTAPE IMPORTANTE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'ASTHME



Contrôle actuel	Contrôlé (tous les critères suivants)	Partiellement contrôlé (l'un des critères suivants)	Non contrôlé
Symptômes diurnes	Aucun (≤ 2 / semaine)	1-2 critères	3-4 critères
Médicament de secours / de soulagement	Jamais (≤ 2 / semaine)		
Symptômes / réveil nocturnes	Aucun		
Limitation des activités	Aucune		

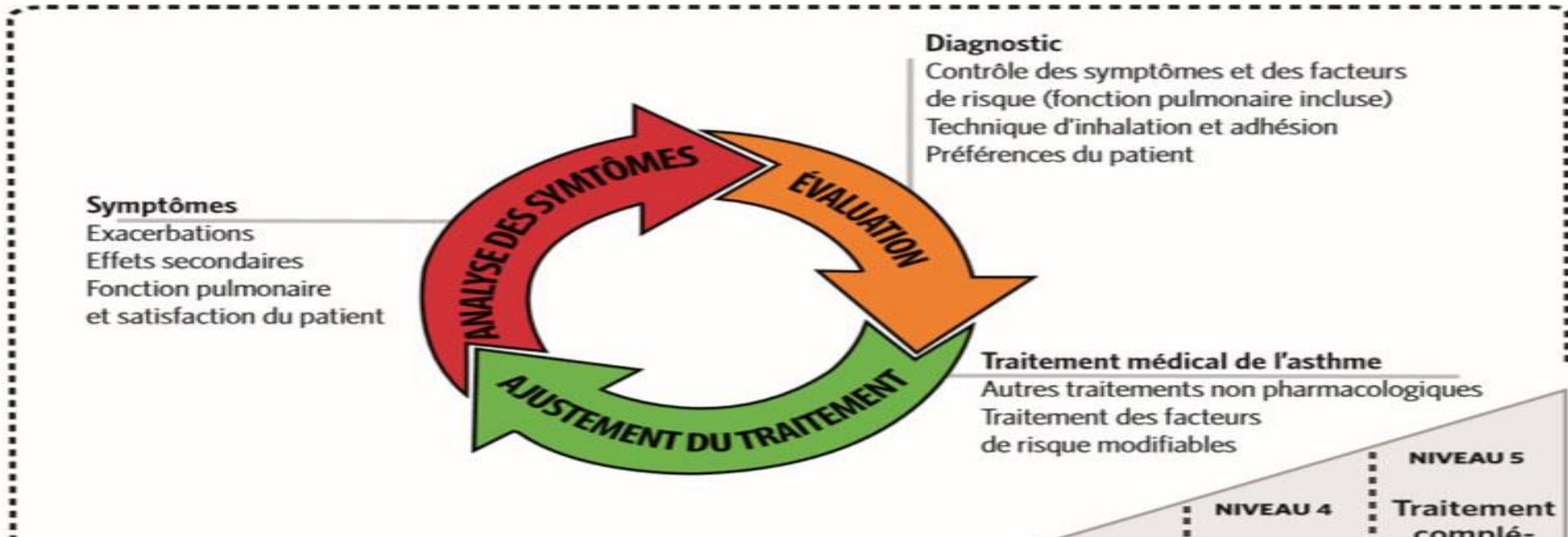
Evaluer régulièrement la fonction respiratoire et la survenue d'exacerbations

EVALUER LE RISQUE FUTURE



Patients à risque (exacerbations, dégradation fonctionnelle)

- Antécédents d'intubation
- Hospitalisation ou admission en urgence dans l'année écoulée
- Actuellement / récemment / fréquemment sous corticothérapie orale
- Non contrôlé
- Hypersécrétion bronchique chronique
- Non traités actuellement par corticothérapie inhalée
- Besoin fréquent des bronchodilatateurs de courte durée d'action
- Maladie psychiatrique ou problèmes socio-psychologique
- Mauvaise adhésion au traitement
- Mauvaise technique d'utilisation des dispositifs d'inhalation
- Tabagisme
- Expositions professionnelles
- Obésité
- Grossesse
- Eosinophilie sanguine



	NIVEAU 1	NIVEAU 2	NIVEAU 3	NIVEAU 4	NIVEAU 5
CHOIX DES ÉLÉMENTS DE CONTRÔLE		Faible dose de CSI	Faible dose de CSI/B2CA*	Doses moyenne et forte de CSI/B2CA	Traitement complémentaire (anti-IgE)
Autres options de contrôle	Faible dose de CSI	LTRA (antagonistes récepteurs de leucotriène) Faible dose de théophylline*	Doses moyenne et forte de CSI Faible dose de CSI/B2CA (et/ou de théophylline*)	Forte dose de CSI/B2CA (et/ou de théophylline*)	Ajout de faible dose de OCS
OPTION	Si besoin, bêta2-agonistes de courte action		Si besoin, bêta2-agonistes de courte action ou faible dose de CSI/formotérol**		

POINTS À RETENIR

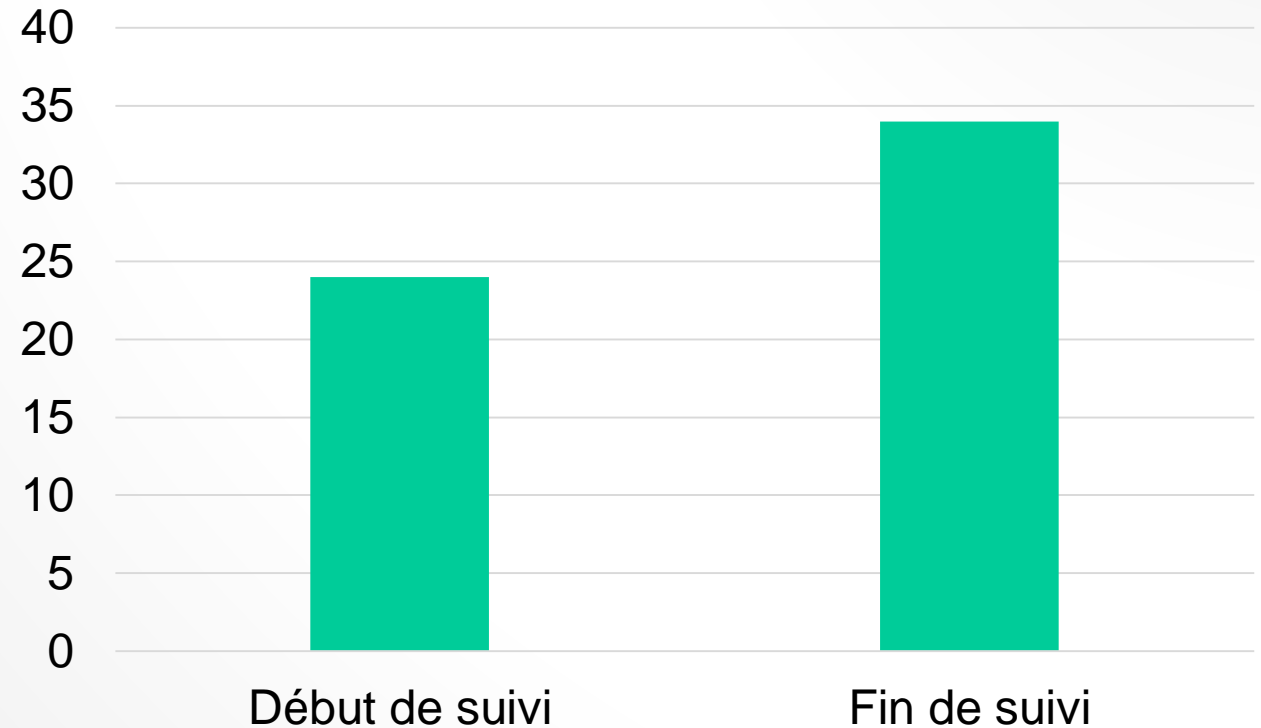
- Accompagner l'autogestion de l'asthme (autocontrôle, rédaction d'un plan d'actions, examens réguliers)
- Prendre en charge les facteurs de risque modifiables et les comorbidités
- Orienter vers des stratégies ou thérapies non médicales (activités physiques, perte de poids, sensibilisants)
- Envisager d'augmenter si... les symptômes, exacerbations et risques sont non contrôlés, mais s'il y a une adhésion du patient au diagnostic, au traitement, aux techniques d'inhalation
- Envisager de réduire si... les symptômes sont contrôlés pendant 3 mois et si les risques d'exacerbations sont faibles. Arrêter les CSI n'est pas conseillé.

MALGRÉ TOUT CELA : LE CONTRÔLE DE L'ASTHME RESTE INSUFFISANT



- 924 patients recrutés en médecine générale
- 455 recrutés en pneumologie
- Traitement : association fixe corticostéroïde inhalé + bêta2 agoniste longue action
- Réponse évaluée en %
- Suivie sur 2 ans

Contrôle acceptable (%)



IL EXISTE DES TRAITEMENTS «D'EXCEPTION» POUR LES SITUATIONS «REBELLES»

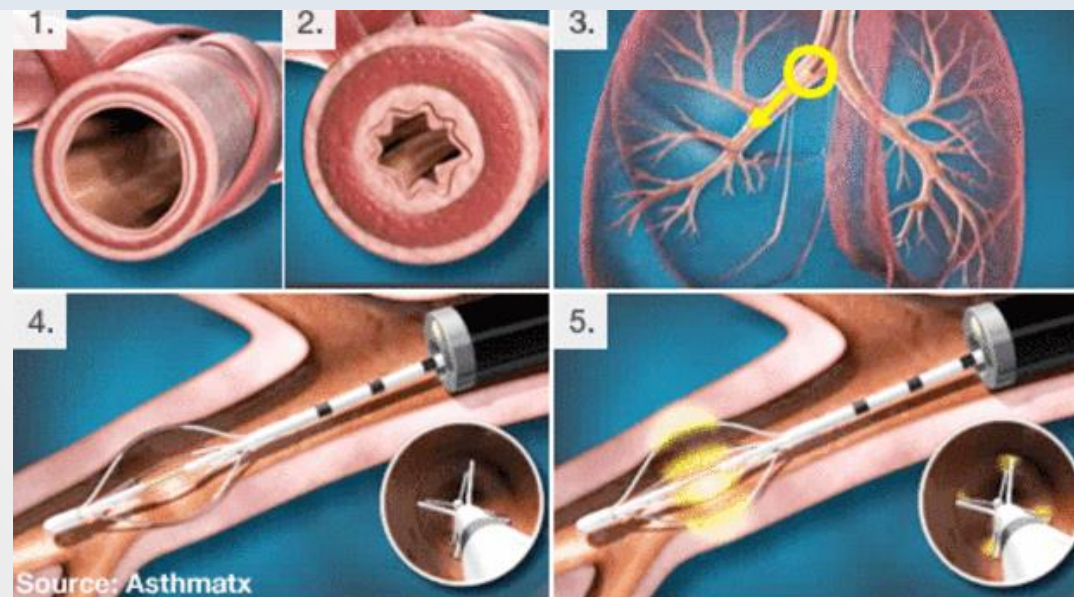
- Biothérapies

Phenotype/ endotype	IgE-mediated asthma	Eosinophilic asthma	Th2-mediated asthma
Markers	Sensitization Specific IgE in serum	Blood eosinophils	Periostin
Possible therapy	Anti-IgE	Anti-IL-5	Anti-IL-13 Anti-IL-4 R α

IgE, immunoglobulin E; IL, interleukin; IL-4Ra, IL-4-Rezeptor- α

Taube C , Allergo J Int. 2014

- Thermoplastie



<http://www.bbc.co.uk/news/uk-13690102>

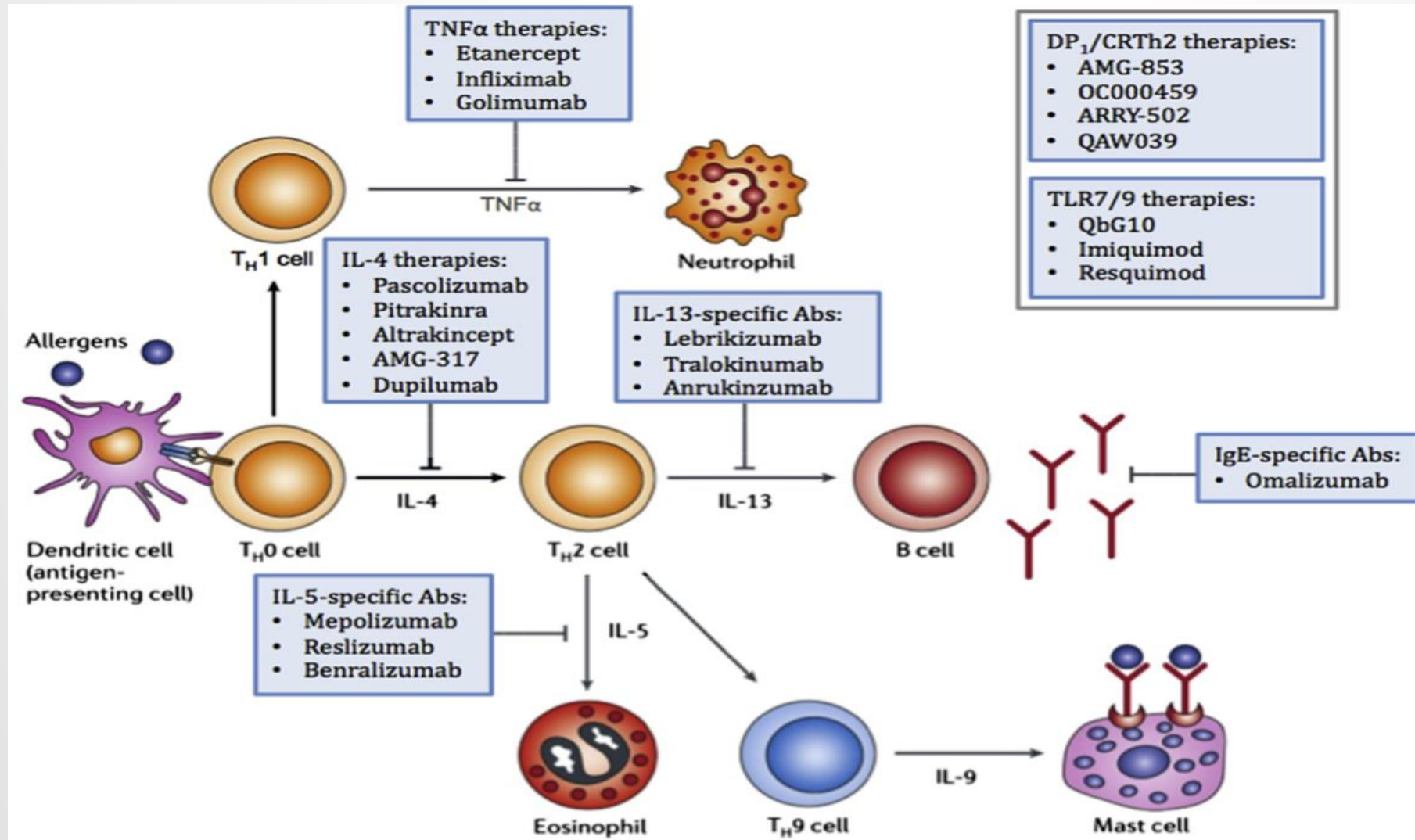
LES RECOMMANDATIONS DANS L'ASTHME SEVERE

DÉCISION GUIDÉE PAR :

- **La clinique** : asthme :
Sévère = difficile à contrôler malgré un traitement de niveau 4 et prise en compte de l'ensemble des facteurs aggravants possibles
Et allergique pour anti-IgE [allergène(s) perannuel(s)]
- **+/- des biomarqueurs**
IgE, éosinophiles, périostine
Reflétant « l'endotype » du patient = phénotype bio-physiopathologique

BILAN SPÉCIALISÉ ET RESTRICTION DE PRESCRIPTION

LES BIOTHERAPIES DANS L'ASTHME



LES BIOTHERAPIES ACTUELLEMENT DISPONIBLES

EFFET PRINCIPAL

REDUIRE LE NOMBRES DES
EXACERBATIONS

Omalizumab

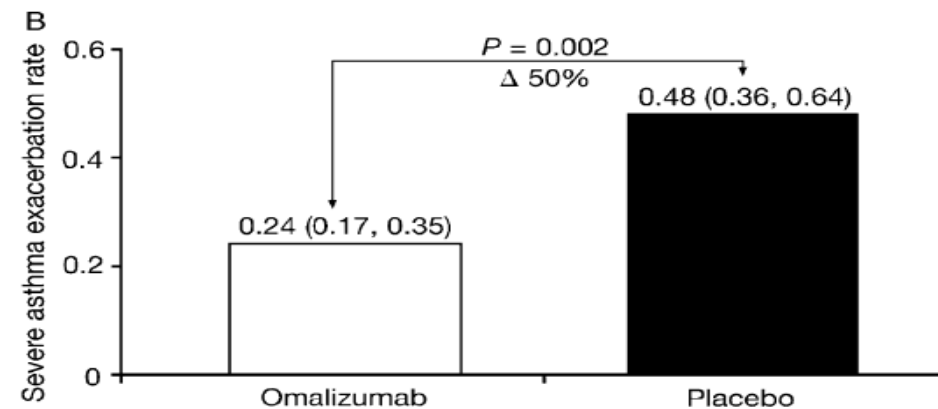
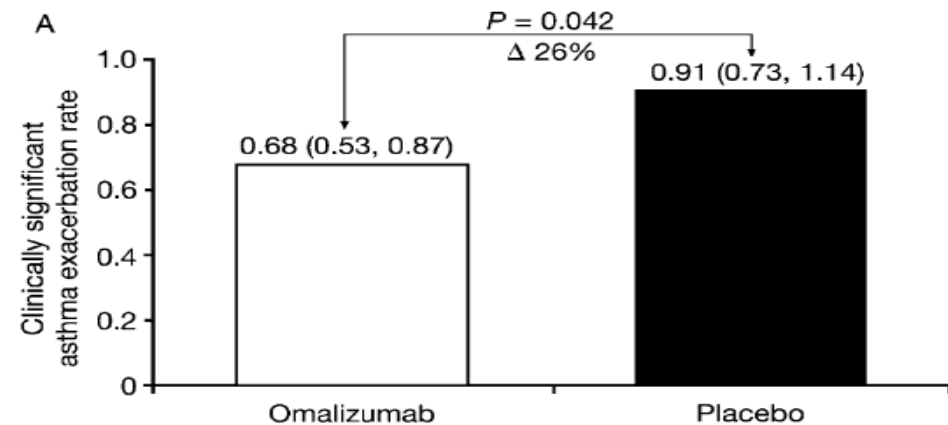
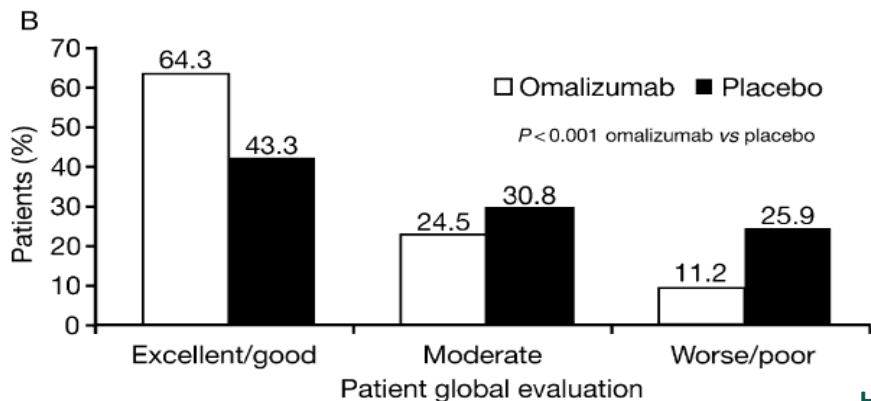
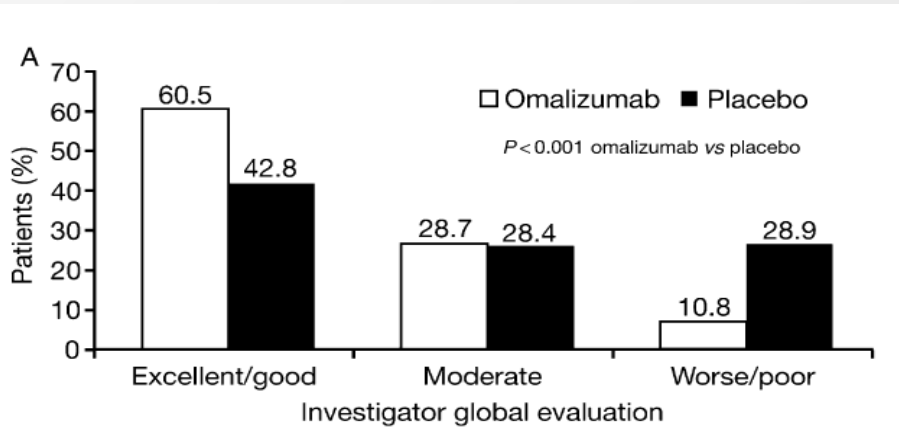
- Anticorps monoclonal anti-IgE
- Patients asthmatiques **allergiques** sévères non contrôlés en step 4
- Taux d'IgE et poids compatibles avec la table de dosage
- Allergie documentée (test cutané ou IgE spécifiques sériques) à au moins un allergène perannuel
- 1 à 4 doses SC toutes les 2-4 semaines selon la table de dosage

Mépolizumab

- Anticorps monoclonal anti-IL5
- Asthme sévère réfractaire **éosinophile** de l'adulte
- 100 mg SC toutes les 4 semaines
- ATU nominative

OMALIZUMAB : DEJA 10 ANS

- Patients asthmatiques allergiques sévères non contrôlés en step 4
- Taux d'IgE et poids compatibles avec la table de dosage
- Allergie documentée (test cutané ou IgE spécifiques sériques) à au moins un allergène perannuel
- 1 à 4 doses SC toutes les 2-4 semaines selon la table de dosage



Notre expérience sur 3 ans

Poster au CPLF 2015

OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

- Évaluer l'Omalizumab dans la vraie vie (le patient est son propre témoin)
- Une étude rétrospective sur série de 24 patients
- Présentant un asthme sévère d'origine allergique mal contrôlé malgré une corticothérapie à fortes doses et un traitement bronchodilatateur de longue durée d'action,
- Évalués 12 mois avant et suivis sur une période de 24 mois après l'introduction de l'Omalizumab.

Fig. 1 : Corticothérapie par voie inhalatoire avant (V1) et après (V2) Omalizumab
BDP : béthamétasone

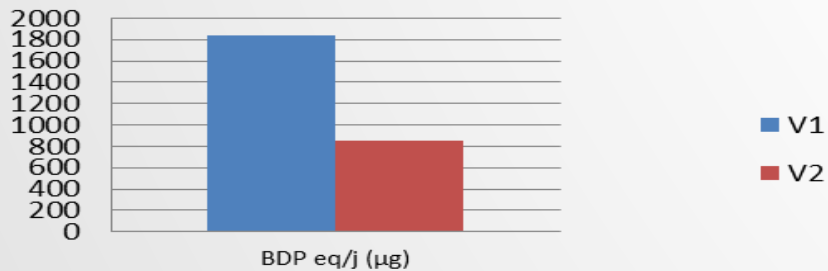


Fig. 2 : Evolution moyenne du VEMS avant (V1) et après 24 mois d'Omalizumab (V2)
 $p = 0.014$

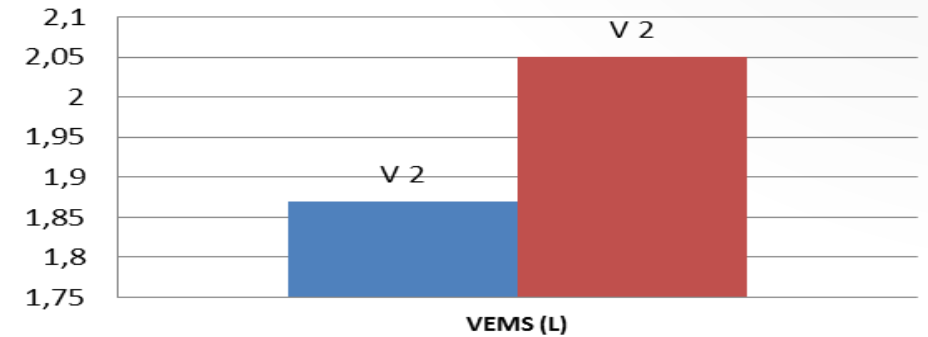
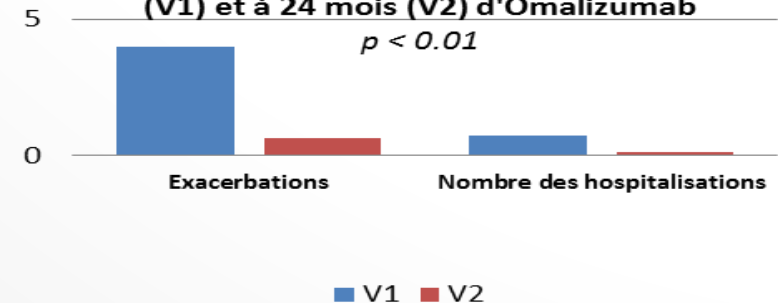


Fig. 3 : Evolution du nombre des exacerbations et des hospitalisations avant (V1) et à 24 mois (V2) d'Omalizumab
 $p < 0.01$



ET CHEZ L'ENFANT ?

Omalizumab dans l'asthme sévère : observatoire en vie réelle chez l'enfant (*Deschildre A, et al. Eur Respir J 2013*)

- 104 patients, 12 centres pédiatriques
- AS défini suivant les critères ATS (suivi > 1 an)
- Comorbidités allergiques fréquentes et allergies alimentaires
- Phénotype hyperallergique surreprésenté avec taux d'IgE très élevé
- Manifestation de certains EI (asthénie, douleur au point d'injection) à l'initiation du traitement
- Asthme non contrôlé + asthme à l'effort : après 20 semaines, bon contrôle
- Evolution des exacerbations sévères : confirmation des résultats à 2 ans
- Evolution fonctionnelle : EFR
 - Ne pas s'appuyer sur des critères fonctionnels pour évaluer la sévérité de l'asthme chez l'enfant
 - Stabilisation de la fonction respiratoire au cours du temps

LE PLUS PROCHE : **MEPOLIZUMAB**

- **IL-5 impliqué dans la croissance, l'activation et la maturation des éosinophiles**
- **Asthme sévère réfractaire éosinophile de l'adulte**
- **100 mg SC toutes les 4 semaines**
- **AMM France en attente du prix (AMM Europe obtenue)**
- **Toujours en ATU**

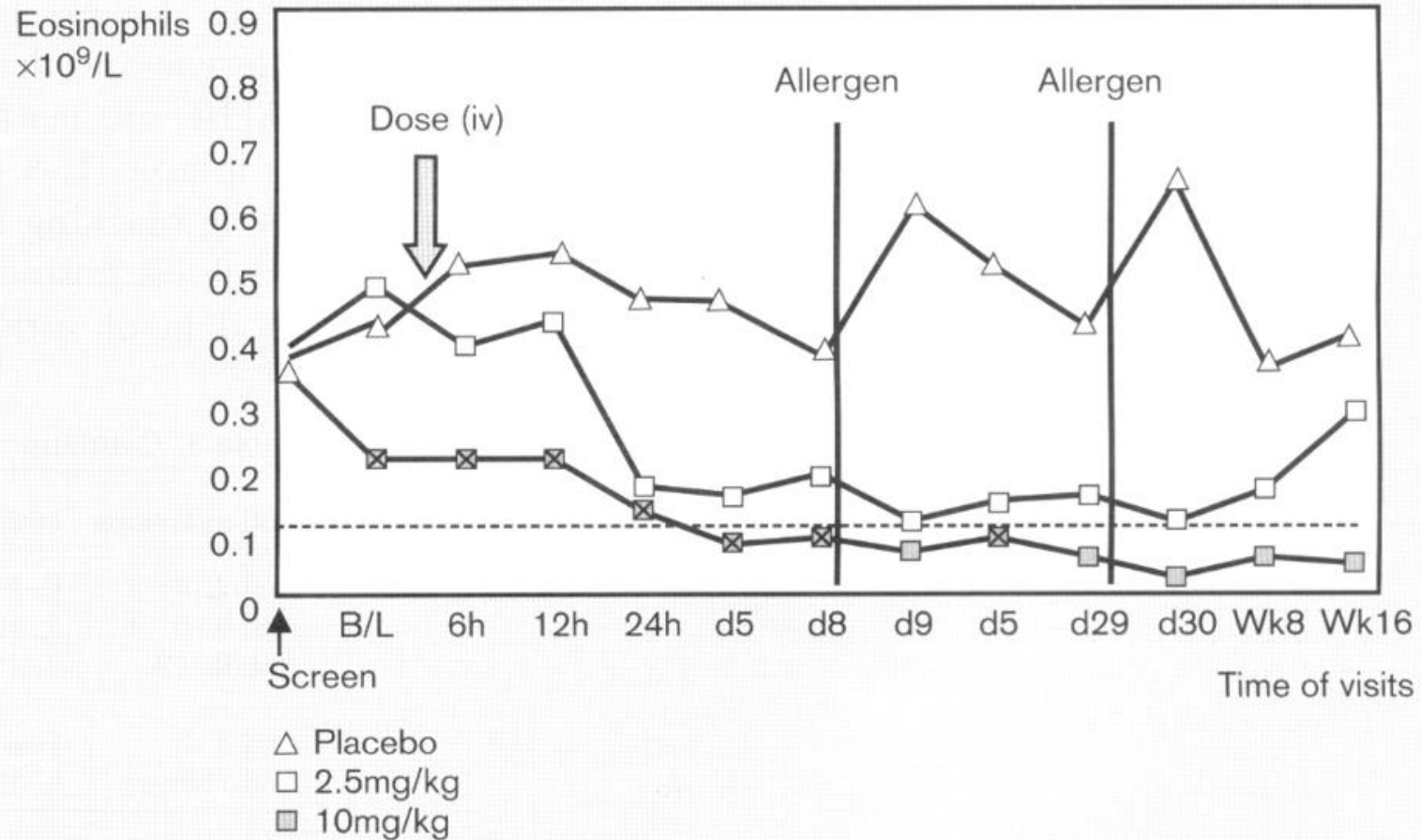
Leckie (Lancet 2000)

- **24 asthmatiques modérés**
- **Etude randomisée en double aveugle vs placebo**
- **Injection unique de SB 240863 (2.5mg/kg ou 10mg/kg)**
- **Suivi 16 semaines**
- **Excellente tolérance**

ANTICORPS ANTI IL5 : EFFETS SUR LES EOSINOPHILES

Mepolizumab (SB-240563) i.v.
humanized anti-IL-5 monoclonal
antibody

Asthmatic patients:
n=8/group



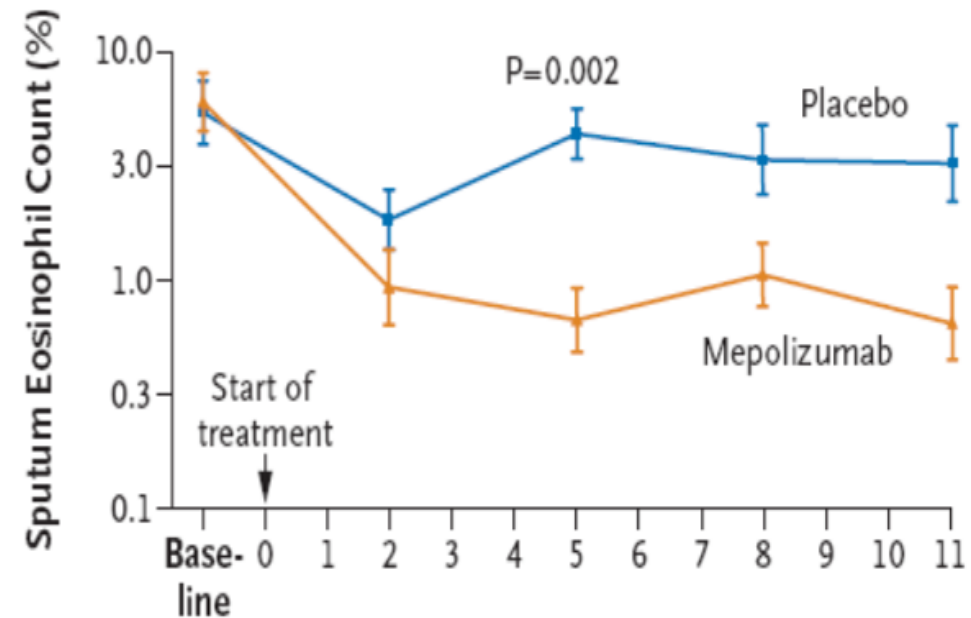
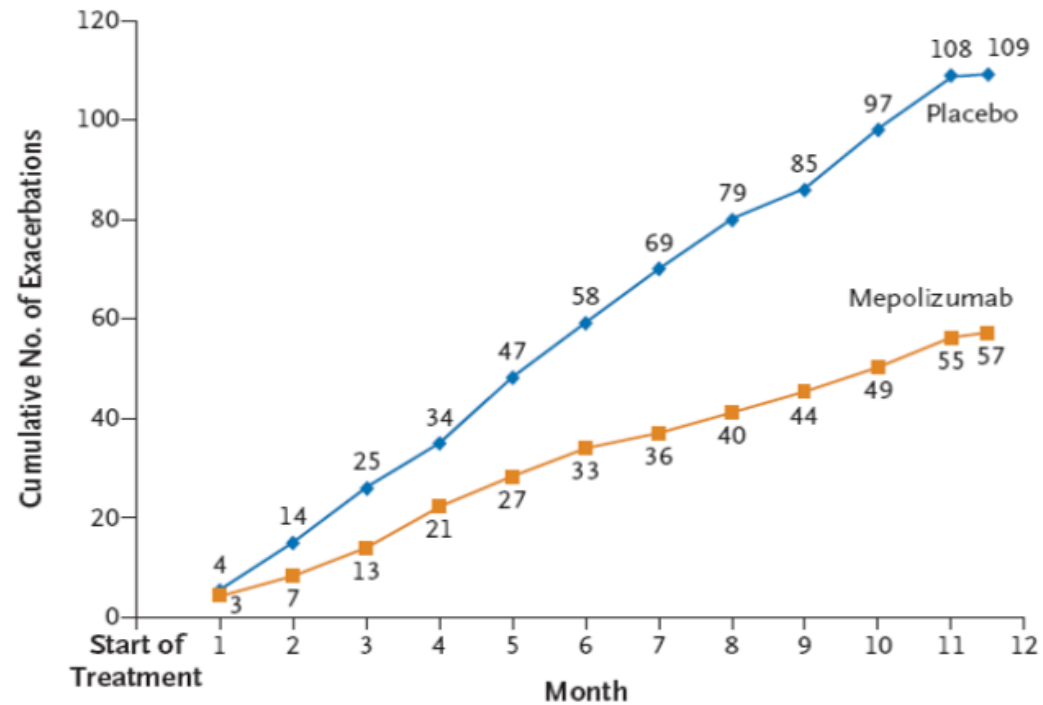
Leckie (Lancet 2000)

ANTICORPS ANTI-IL 5

Mepolizumab dans sous-type d'asthme avec éosinophilie (sputum ou FeNo) + persistante cortico-résistante + exacerbateurs:

- ↓ nb exacerbations sévères et ↑AQLQ (n=61 adultes 12 mois)
- ↓ nb exacerbations et dose CS oraux (n=20 adultes avec CS oraux 5 mois)
- Etude DREAM (n=621 >12 ans+adultes, 13 mois): ↓ nb exacerbations

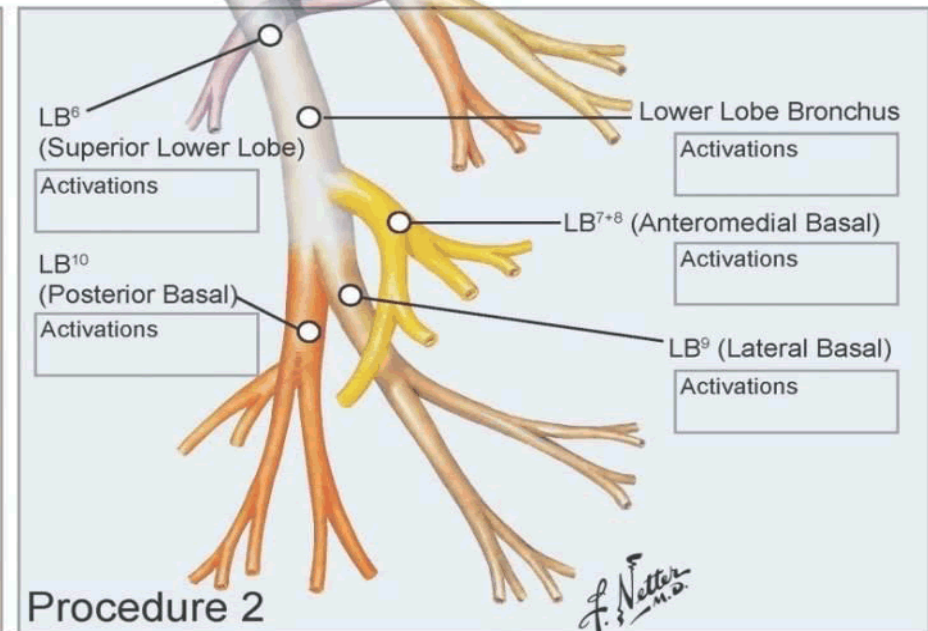
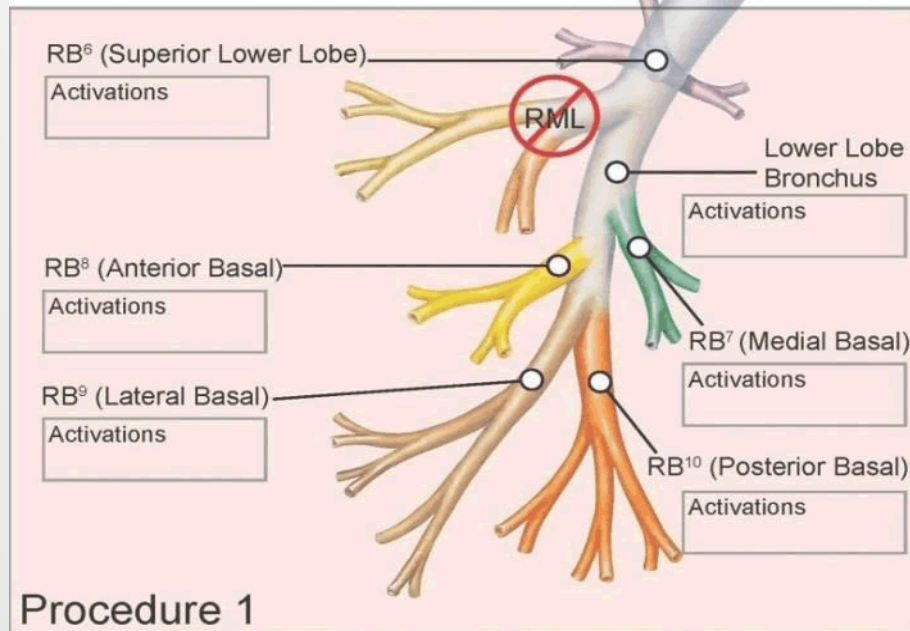
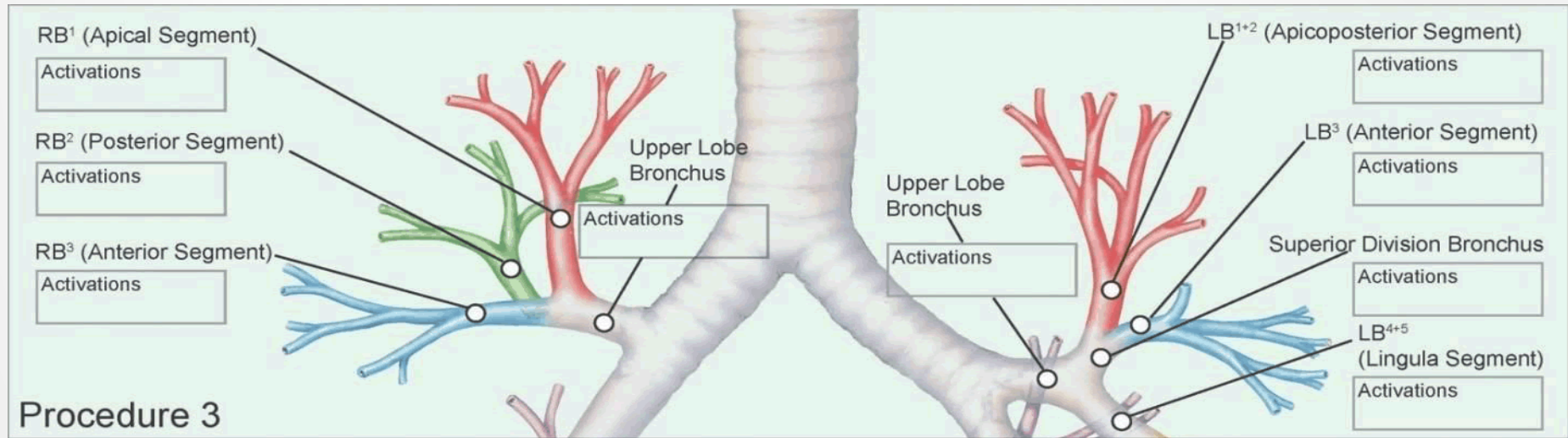
LE MEPOLIZUMAB (UN ANTICORPS ANTI-IL-5) DIMINUE LES EXACERBATIONS DES ASTHMES SÉVÈRES AVEC ÉOSINOPHILIE NON CONTRÔLÉS PAR LES CORTICOÏDES



Haldar et al N Engl J Med 2009; 360: 973-.984

LA THERMOPLASTIE

RB, right bronchus;
LB, left bronchus

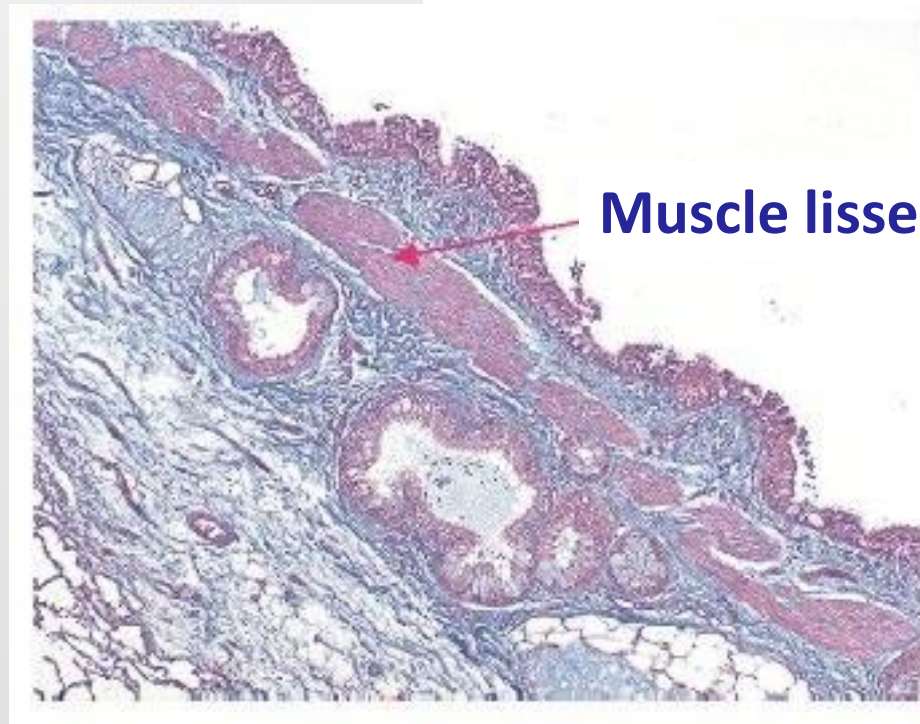


Adapted from Fernández AT et al. *Arch Bronconeumol* 2010;46:85–91

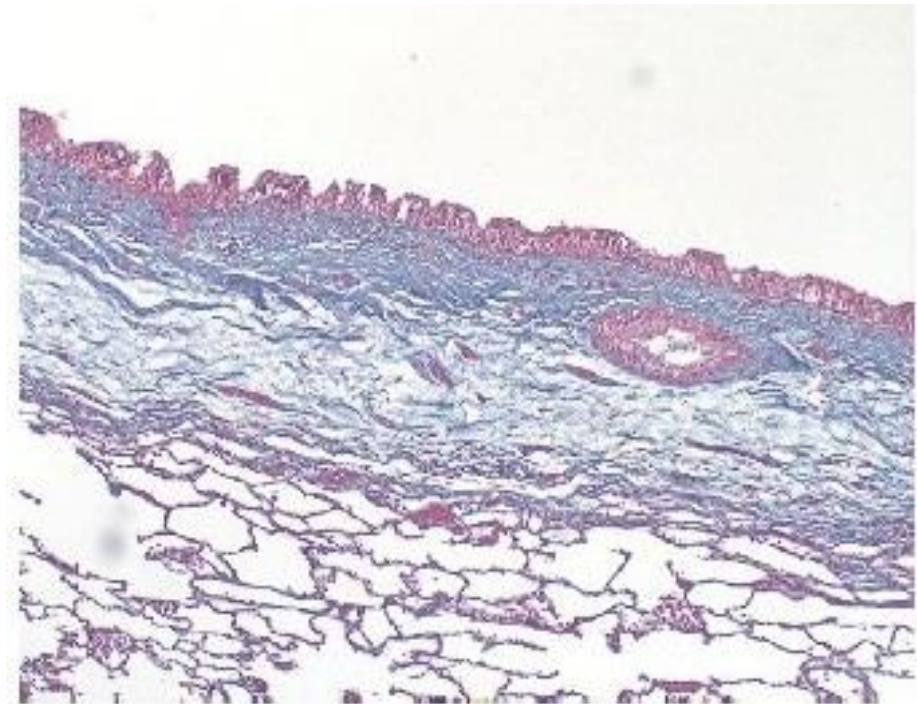
F. Netter M.D.

RESULTATS HISTOLOGIQUES DE LA THERMOPLASTIE

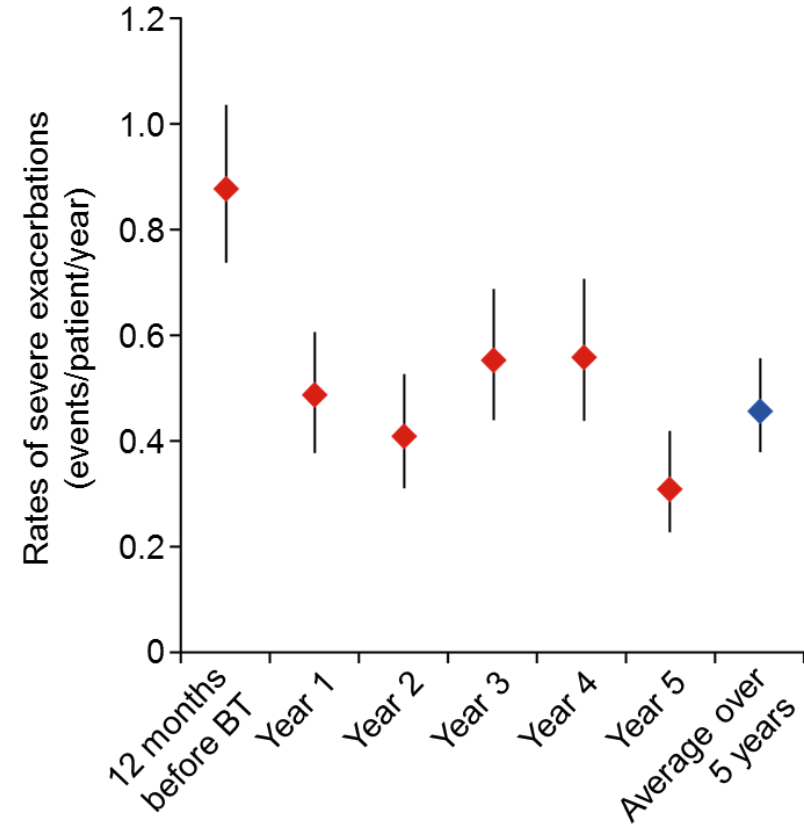
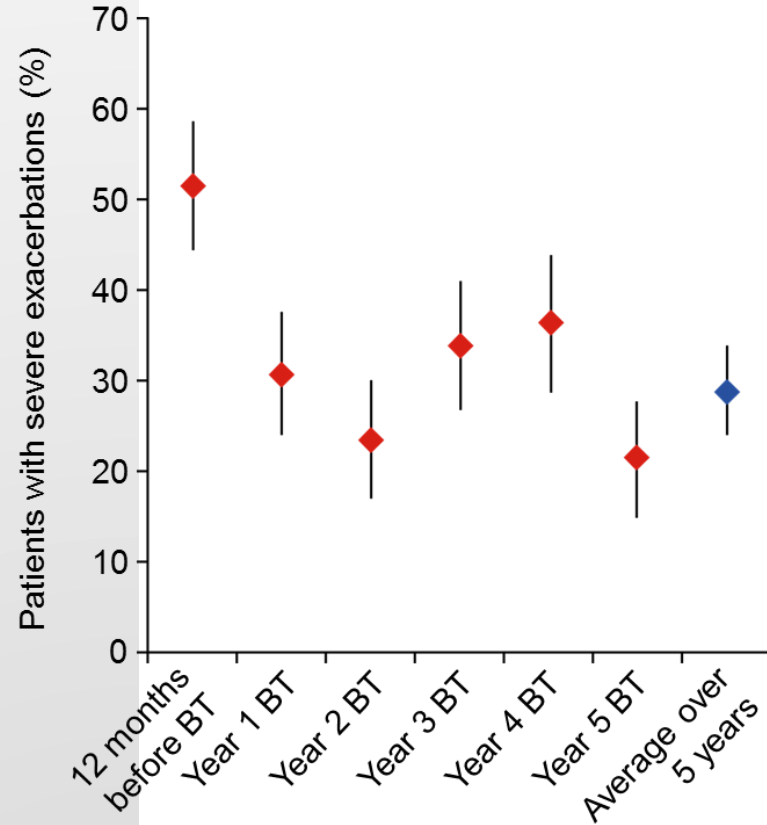
AVANT



APRES



RESULTATS CLINIQUES DE LA THERMOPLASTIE



BT, bronchial thermoplasty

TIOTROPIUM ET ASTHME SÉVÈRE

AUTEURS	DESIGN DE L'ETUDE	BENEFICES	EFFETS SECONDAIRES
Kerntjens NEJM 2012 Phase III	-2 études //, n=912, 48 w - Adultes avec obstruction fixée après 400 µg salbu (VEMS<80%,CVF800 µg + LABA et symptomatiques -+ tiotropium Respimat 5 µg vs + placebo	-Bronchodilatation prolongée + efficace . VEMS pré-dose . VEMS post-dose -Délai de la 1ère exacerbation (282 vs 226 j) plus long	Pas de différence, pas de décès
Peters NEJM 2010 TALC	-Triple cross-over, n=210, 12 w -Adultes avec VEMS \leq 6j/7 et >2nuits/sem) sous Q-var 80 µg x 2/j -+tiotropium Handihaler 18 µg vs + salmétérol vs double dose Q-var	-vs double dose CSI . Meilleur DEP (matin, soir) . Meilleur VEMS prè-dose . Jours contrôle . Jours sans symptômes -vs salmétérol . Meilleur VEMS pré-dose . Non infériorité autres CJ	Pas de différence
Kerntjens JACI 2011	-cross over, n=107, 8 w x 3 - Adultes avec asthme sevère non contrôlé sous CSI fort +LABA (ACT>1,5, VEMS post	Meilleure bronchodilatation (VEMS pré et post, FVC pré et post, DEP matin et soir) Seule différence, DEP matin meilleur avec 10 µg	Pas de différence sauf plus de bouche sèche avec 10 µg

PERSPECTIVES

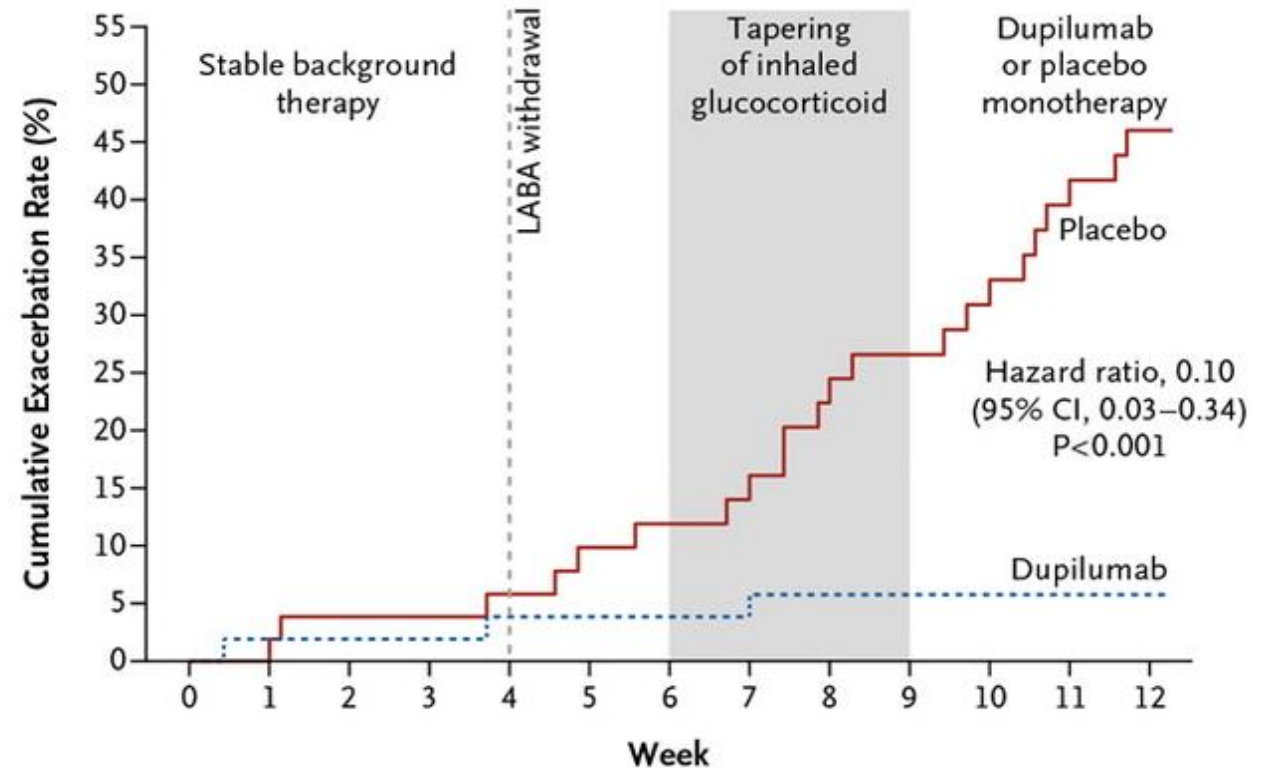
ACTUALITES 1

Anti - IL4 Dupilumab

- S'administre toutes les 4 ou 2 semaines.
- 769 asthmatiques sous corticoïdes inhalés+bronchodilatateurs et insuffisamment contrôlés.
- Quatre groupes : 3 différentes doses de dupilumab et 1 *placebo*.
- Le suivi était sur l'évolution du **VEMS**.

- Amélioré dans les 3 groupes à partir du 3ème mois, avec quelques différences modestes entre les doses, contre placebo.
- L'effet maintenu pendant la durée du traitement : 6 mois.
- Il n'y avait pas de différence entre les malades avec ou sans hyperéosinophilie.
- Les effets secondaires sont notables mais surtout plus de bronchites dans les groupes traités, jusqu'à 41% contre 35% dans le *placebo* et plus de réactions sur le site d'injection (26% contre 13%)

B Time to Exacerbation



No. at Risk

Dupilumab	52	51	51	51	50	50	50	50	47	45	44	43	42
Placebo	52	52	50	50	48	44	43	41	37	35	32	28	24

PERSPECTIVES

ACTUALITES 2

Objectives: We conducted a double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate the effect of gallopamil on airway remodeling in patients with severe asthma.

Inhibiteurs des Canaux calciques Gallopamil

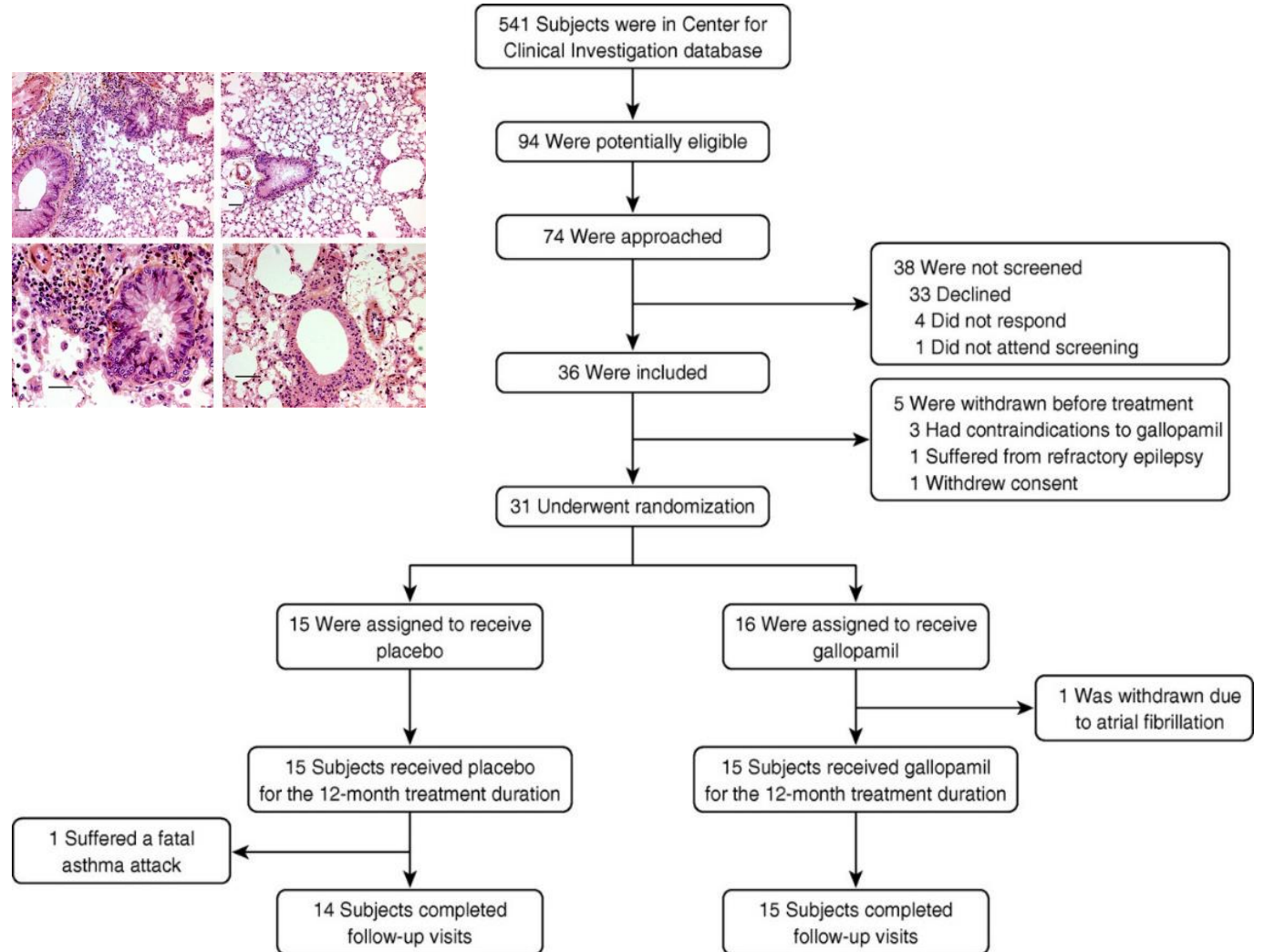
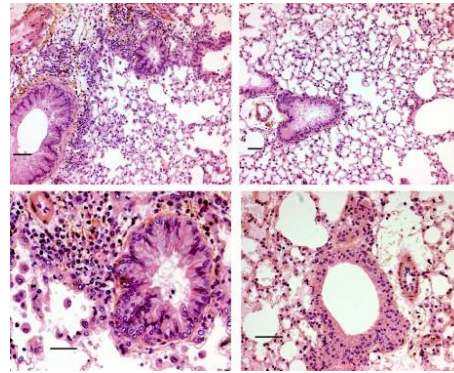
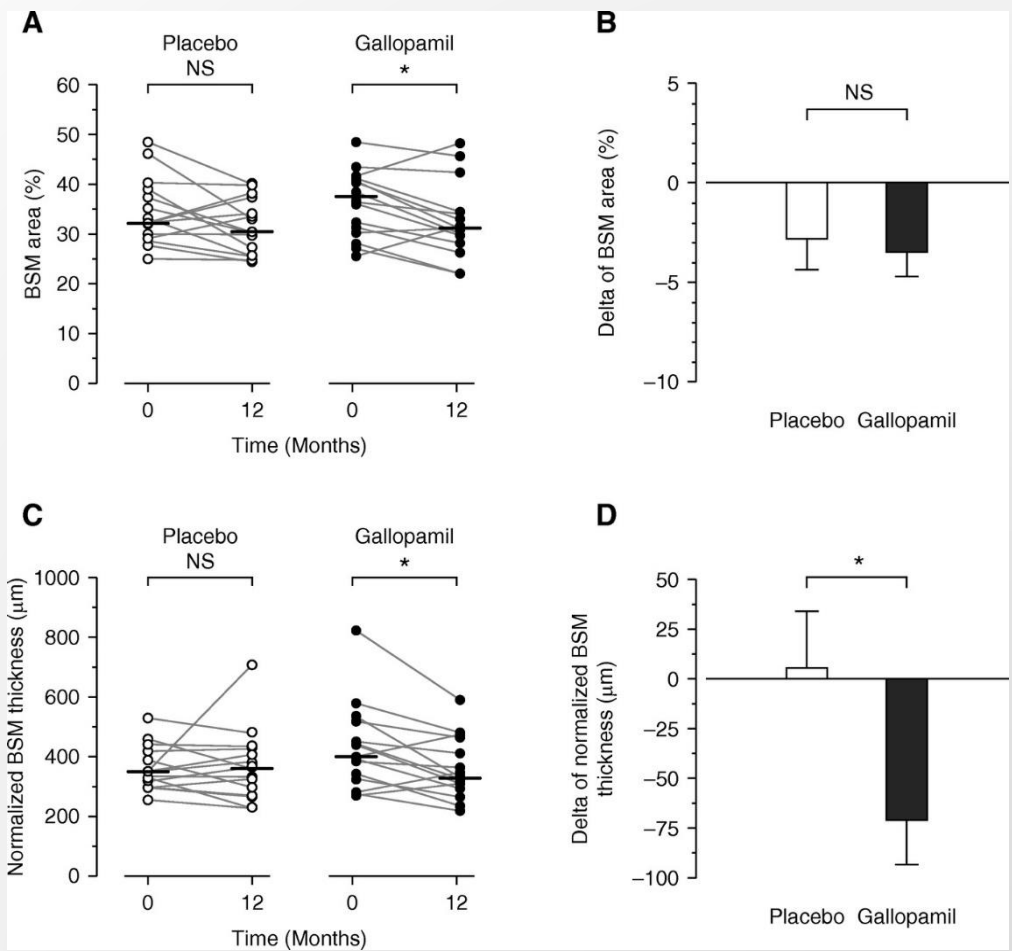
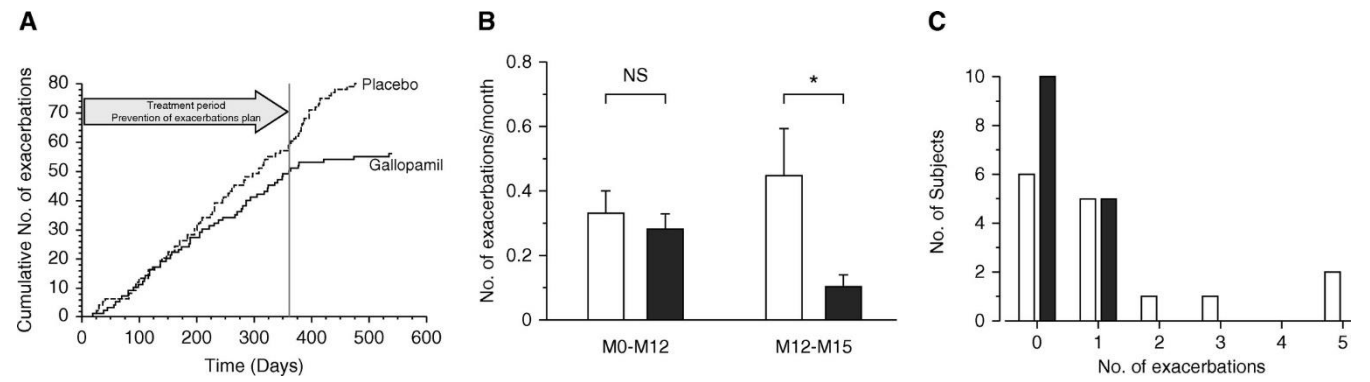


Figure 4. Effect of gallopamil on asthma exacerbations. (A) Cumulative number of severe exacerbations that occurred in placebo (dashed line) and gallopamil (solid line) groups. The vertical gray line represents the start of follow-up. (B) Number of exacerbations per month in placebo (open bars, n = 15 and n = 14) and gallopamil (solid bars, n = 15 and n = 15) groups over investigational product administration (M0–M12) and follow-up (M12–M15) periods, respectively. Values are means ± SEM. NS = nonstatistically significant. *P < 0.05 using Mann-Whitney test. (C) Distribution of the number of exacerbations among subjects in placebo (open bars) and gallopamil (solid bars) groups during the follow-up period of the study.



In conclusion, this pioneer clinical trial provides a proof-of-concept that gallopamil, which is able to block BSM cell proliferation *in vitro*, is also able to significantly reduce normalized BSM thickness *in vivo* after 12-month treatment in patients with severe asthma. Whereas the other secondary outcomes (i.e., ACQ, AQLQ, FEV₁, exacerbations) were not significantly altered by gallopamil during the treatment phase, there was a significant decrease in asthma exacerbations during the follow-up

Read More:

<http://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201410-1874OC#.VzCMPo9OJhE>

BSM: bronchial smooth muscle

PERSPECTIVES

ACTUALITES 3

Et d'autres cytokines encore....

- **Voie Th2:**

- **Anti-IL-9: MEDI-528:** phase II
Tendance amélioration AQLQ et nb exacerbations
Amélioration bronchoconstriction induite par l'exercice
- **Anti-TSLP (AMG157):** prometteur Phase Ib en cours
TSLP: produit par l'épithélium
Prometteur car induit différenciation Th2 par activation cellules dendritiques suite stress viral ou allergénique épithélial

- **Voie neutrophilique:**

- **Anti-TNF** (infliximab, etanercept, golimumab)
Résultats contradictoires
Risque infectieux+++ (BK, pneumonies) et cancers
- **Anti-IL-17 (secukinumab):** phase II en cours dans asthme sévère
IL17 impliqué dans l'immunité contre agents infectieux et agents carcinogènes
Risque augmenter infections opportunistes et dvpt des cancers

PRISE EN CHARGE DE L'ASTHME

- **Evaluer régulièrement le contrôle**
 - Clinique
 - Fonction respiratoire
 - Exacerbations
- **Chercher systématiquement les facteurs de non contrôle**
- **Adapter le traitement au niveau de contrôle**
 - Intensification si non contrôle
 - Recherche de la dose minimale efficaces si contrôle > 3 mois

L'ASTHME NON CONTRÔLÉ : POURQUOI ?

- **Difficultés liées au médecin**
 - Erreur diagnostique
 - Evaluation insuffisante (du contrôle notamment)
 - Traitement inadapté
- **Difficultés liées au patient :**
 - Tabagisme actif
 - Mauvaise technique d'utilisation des dispositifs d'inhalation
 - Inobservance
 - Composante psychologique
- **Difficultés liées à l'environnement**
 - Tabagisme passif
 - Empoussiérage (domestique, professionnel)
 - Exposition allergénique

L'ASTHME NON CONTRÔLE : POURQUOI ?

- **Difficultés liées à la maladie et/ou au contexte allergique**
 - Association : rhinite chronique non contrôlée
 - Complication : aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA)
 - Cause particulière : granulomatose éosinophilique avec polyangéite (syndrome de Churg et Strauss)
- **Difficultés liées à des maladies associées : comorbidités**
 - Insuffisance cardiaque
 - Infections ORL
 - Dilatation des bronches
 - BPCO
 - Reflux gastro-œsophagien
 - Obésité
- **Difficultés liées à d'autres traitements**
 - AINS
 - β -bloquants

**12^{ème} CONGRÈS
DE L'ASSOCIATION
FRANCO-ALGÉRIENNE
DE PNEUMOLOGIE**

CONSTANTINE, 28 - 29 MAI 2016



Merci de votre attention