

ASTHME SEVERE EN AFRIQUE:COMMENT SONT TRAITES LES MALADES A L'HEURE DES BIOTHERAPIES

Pr H.DOUGUI

Service de Pneumo-Allergologie, d'Oncologie Thoracique et Laboratoire
du Sommeil



CHU Béni-Messous, Alger.

h.douagui@gmail.com

La prise en charge de l'asthme en Afrique: le constat (I)

- ▶ Augmentation de la prévalence de l'asthme en Afrique au cours des dernières décennies * et plus en milieu urbain qu'en milieu rural **
- ▶ Divers facteurs sont évoqués: l'alimentation, l'infection microbienne et l'exposition allergéniques, " modèle occidental " ***
- ▶ La prise en charge de l'asthme en Afrique doit tenir compte des recommandations internationales basées sur des preuves mais sont 'elles applicables dans nos Pays ?
- ▶ Spécificités locales: facteurs économiques (médicaments non disponibles) , absence de couverture sociale****,

▶ *Scriver.S, Britton.J: Allergic disease in Africa. Cli. Exp. Allergy, 2000; 30: 304-7

▶ **Koffi.N et All: Prévalences des maladies allergiques de l'enfant, Enquête ISSAC, Rev. Fr Allergologie et Immunologie Clinique 2000, 40: 539-47

▶ ***Ng'ang'a LW, Odhiambo JA et All, Prevalence of exercise induced bronchoasthma in Kenya school children: an urban-rural comparaison, Thorax 2001, 53:919-é_

▶ **** Magnan. A: Asthme en Afrique: les recommandations doivent passer, Rev des Mal Resp, 2001, Vol 18, 5: 469-470

La prise en charge de l'asthme en Afrique: le constat (II)

- **Spécificités culturelles: croyances, médecine traditionnelle ***
- **Couverture médicale insuffisante, formation des médecins à améliorer, explorations insuffisantes pour le phénotypage (éosinophilie dans l'expectoration induite , NO dans l'air exhalé) pénuries régulières des allergènes diagnostiques et thérapeutiques (* et **).**
- **Education thérapeutique des malades insuffisante****
- **Peu d'enquêtes en Afrique pour préciser la prévalence de l'asthme sévère**
- **Thérapie ciblée en Afrique: mythe ou réalité dans un proche avenir?**
- **Quelles stratégies à adopter en Afrique pour améliorer la prise en charge de l'asthme sévère ?**

* Koffi. N, Kouassi.B et All: Evaluation de la prise en charge de l'asthme de l'adulte en Afrique: enquête nationale auprès des

Définition de l'asthme: GINA 2019

- ▶ L'asthme est une maladie hétérogène, habituellement caractérisée par une inflammation chronique des voies aériennes.
- ▶ Il est défini par l'histoire de symptômes respiratoires tels que sifflement, essoufflement, oppression thoracique, et toux, qui varient dans le temps et en intensité, associée à une limitation variable du débit expiratoire.

GINA 2019: buts du traitement



Le but du traitement de l'asthme est d'obtenir un contrôle satisfaisant"

Définition de l'asthme sévère (I)

- ▶ - Asthme non contrôlé, asthme difficile à traiter, asthme sévère,
- ▶ - Enquête néerlandaise * : population : (N: 5002 patients asthmatiques âgées de plus de 18 ans) : 24 % stade Gina 4-5 dont 20 % d'asthme difficile à traiter et 4 % asthme sévère
- ▶ - **Quelle est la prévalence de l'asthme sévère en Afrique ?
Peu de données !**
- ▶ * Hekking PP et Al: The prevalence of severe refractory asthma . J Allergy Clin Imm, 2015, 135:896-902

Définition de l'asthme sévère (II) (GINA 2019 *)

- ▶ - **Sous-groupe d'asthme difficile à traiter:**
asthme non contrôlé malgré l'observance d'un traitement optimisé et le traitement des facteurs contributifs (observance, technique d'inhalation, prise en charge des co-morbidités) **et qui s'aggrave** lorsque le traitement à dose élevée est diminué

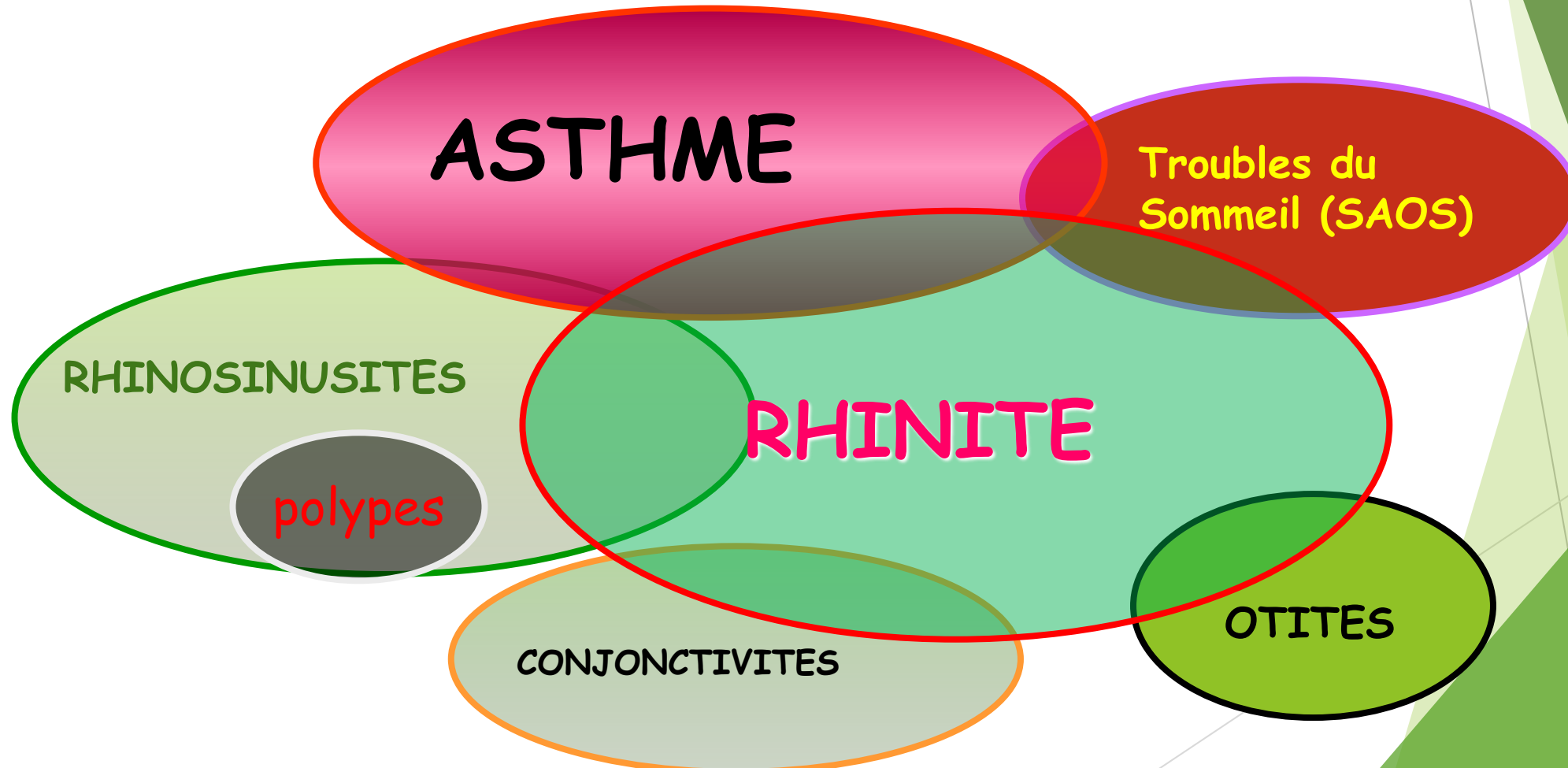
- ▶ * Global Initiative for asthma www.ginaasthma.org

Avant de parler d'asthme difficile à traiter ou d'asthme sévère : Répondre à 5 QUESTIONS

- ▶ Existe-t-il des facteurs de risque modifiables?
- ▶ Diagnostic : est-ce bien de l'asthme?
- ▶ Existe-t-il des comorbidités? +++
- ▶ Quelle est l'observance thérapeutique? +++
- ▶ La technique de prise des dispositifs inhalatoires est-elle bonne? +++

ASTHME DIFFICILE: NE PAS OUBLIER DE DIAGNOSTIQUER ET TRAITER LES COMORBIDITÉS

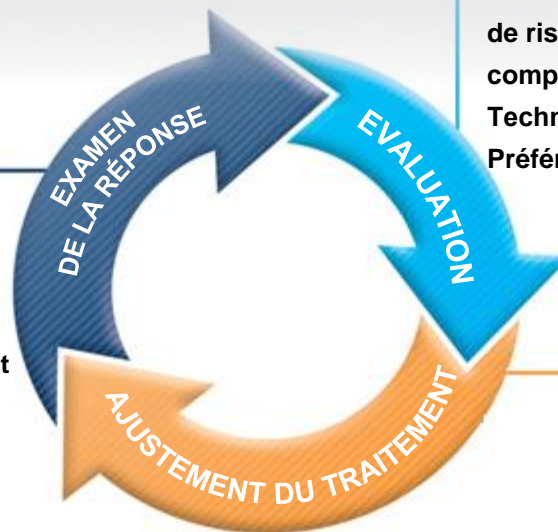
Même voie même pathologie : one way one disease



NIVEAUX DE CONTRÔLE DE L'ASTHME

4 dernières semaines	Contrôlé	Partiellement contrôlé	Non contrôlé
Symptômes diurnes	Aucun d'entre eux	Un ou deux critères	03 ou 04 critères
Limitations des activités			
Symptômes nocturnes			
Recours aux médicaments de secours			

TRAITEMENT DE L'ASTHME SELON LE GINA 2018.



Diagnostic
 Contrôle des symptômes et facteurs de risque (fonction respiratoire comprise)
 Technique d'inhalation et observance
 Préférences du patient

Symptômes
 Exacerbations
 Effets indésirables
 Satisfaction du patient
 Fonction respiratoire

Médicaments de l'asthme
 Stratégies non pharmacologiques
 Traitement des facteurs de risque modifiables

	STADE 1	STADE 2	STADE 3	STADE 4	STADE 5
CHOIX DU TRAITEMENT DE CONTRÔLE PRÉFÉRÉ		CSI à faible dose	CSI/BAP** à faible dose	CSI/BAP à dose moyenne/ élevée	Adresser au spécialiste pour un traitement d'appoint, par ex. tiotropium, omalizumab, mepolizumab
Autre options traitement de contrôle	<i>Envisager une dose faible de CSI</i>	Antagonistes des leucotriènes (LTRA) Théophylline à faible dose*	<i>CSI à dose moyenne/élevée CSI/LTRA à faible dose (ou + théophylline*)</i>	<i>Addition de tiotropium*† CSI/LTRA à dose élevée (ou + théophylline*)</i>	Ajouter une dose faible de CSO
TRAITEMENT AIGU	Bêta-agoniste à action courte (BAAC) à la demande		BAAC à la demande ou CSI/formotérol# à faible dose		

* Ne pas utiliser chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

** Chez les enfants de 6-11 ans, le traitement de stade 3 préféré est les CSI à dose moyenne.

L'association CSI/formotérol à faible dose est le traitement aigu des patients à qui est prescrite l'association budésonide/formotérol à faible dose ou l'association béclométasone/formotérol à faible dose pour un traitement d'entretien ou un traitement aigu.

† Le tiotropium administré par inhalateur est un traitement d'appoint pour les patients présentant des antécédents d'exacerbations*.

Exacerbations
Side-effects Lung
function
Patient satisfaction



Treatment of modifiable risk
factors & comorbidities
Non-pharmacological strategies
Education & skills training
Asthma medications

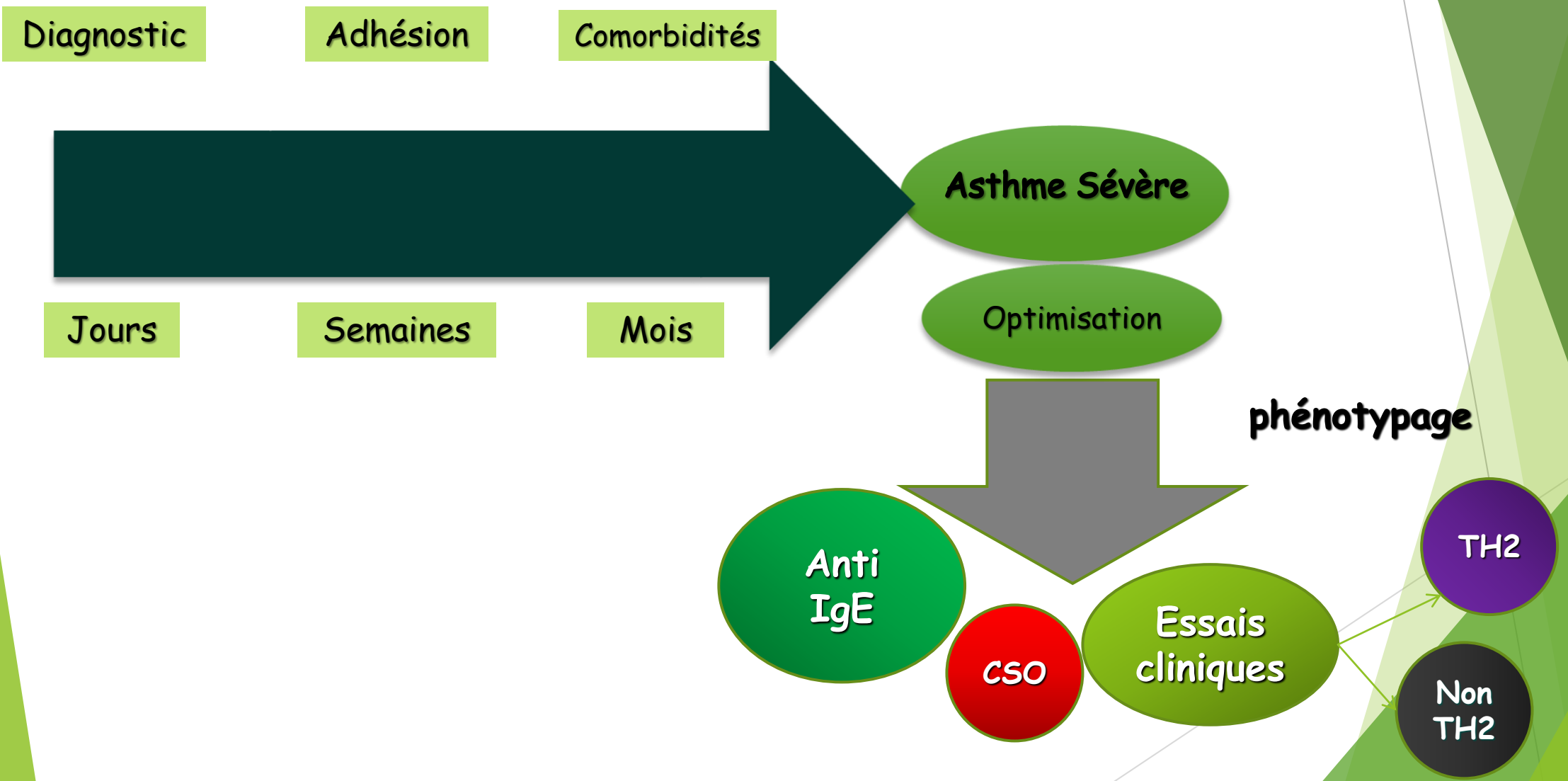
tion options: Adjust
nd down for
ent needs

	STEP 1	STEP 2	STEP 3
Exacerbations Symptoms	As-needed low dose ICS-formoterol *	Daily low dose inhaled corticosteroid (ICS), or as-needed low dose ICS-formoterol *	Low dose ICS- LABA
Other options	Low dose ICS taken whenever SABA is taken †	Leukotriene receptor antagonist (LTRA), or low dose ICS taken whenever SABA taken †	Medium dose ICS, or low dose ICS+LTRA #
	As-needed low dose ICS-formoterol *		As-needed

QUESTION FONDAMENTALE: LES RECOMMANDATIONS DU GINA 2019 SONT T'ELLES APPLICABLES DANS NOS PAYS ?

- ▶ Avons-nous les moyens matériels et humains pour disposer du phénotypage des malades “ stades 4 et 5 du GINA ” ?
- ▶ Doit t'on donner des corticoïdes inhalée dans l'asthme léger selon la dernière classification du Gina 2019 (moins de 2 crises par semaine) ou simplement des B2CA) ?
- ▶ Quelle place doit t'on réserver à la théophylline et aux anti-leucotriènes?
- ▶ Pouvons nous raisonnablement disposer des thérapies ciblées (prix de l'omalizumab: 800 euros par mois !) et des autres thérapeutiques nouvelles telle que la thermoplastie bronchique ? (600 euros la sonde jetable !)

COMMENT PRENONS NOUS EN CHARGE NOS ASTHMES SEVERES ET QUELLES SONT NOS LIMITES?



PHÉNOTYPE

- ▶ Ensemble des caractères observables d'un individu, résultant de l'interaction entre son génotype et les effets de son environnement

- ▶ Quelques exemples de phénotypes “ cliniques ” d'asthme sévère

ASTHME À DÉBUT TARDIF

- ▶ Plutôt des femmes
- ▶ En général non allergique
- ▶ Plutôt plus sévère
- ▶ Nécessite des doses plus élevées de corticoïdes inhalés

EXACERBATEURS FRÉQUENTS

- ▶ 40% des asthmes sévères
- ▶ Mauvaise perception de la dyspnée
- ▶ Physiopathologie :
 muscle lisse bronchique et inflammation

ASTHME INDUIT PAR L'ASPIRINE ET LES AINS

SYNDROME DE WIDAL

- ▶ Rhinite et anosmie, PNS, puis asthme souvent sévère
- ▶ Crise 30 à 120 minutes après AINS :
 - ▶ Congestion nasale et rhinorrhée,
 - ▶ Puis gêne respiratoire et obstruction bronchique,
- ▶ 4 à 11% des asthmes, jusqu'à 25% des asthmes avec PNS

Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(§) and

GA2LEN/HANNA*.

Allergy. 2011; 66(7): 818-29

Ayuso P.

Advanced phenotyping in hypersensitivity drug reactions to NSAIDs

Clin Exp Allergy 2013; 43: 1097-1109.

Kowalski ML.

ASTHME LIÉ À L'OBÉSITÉ

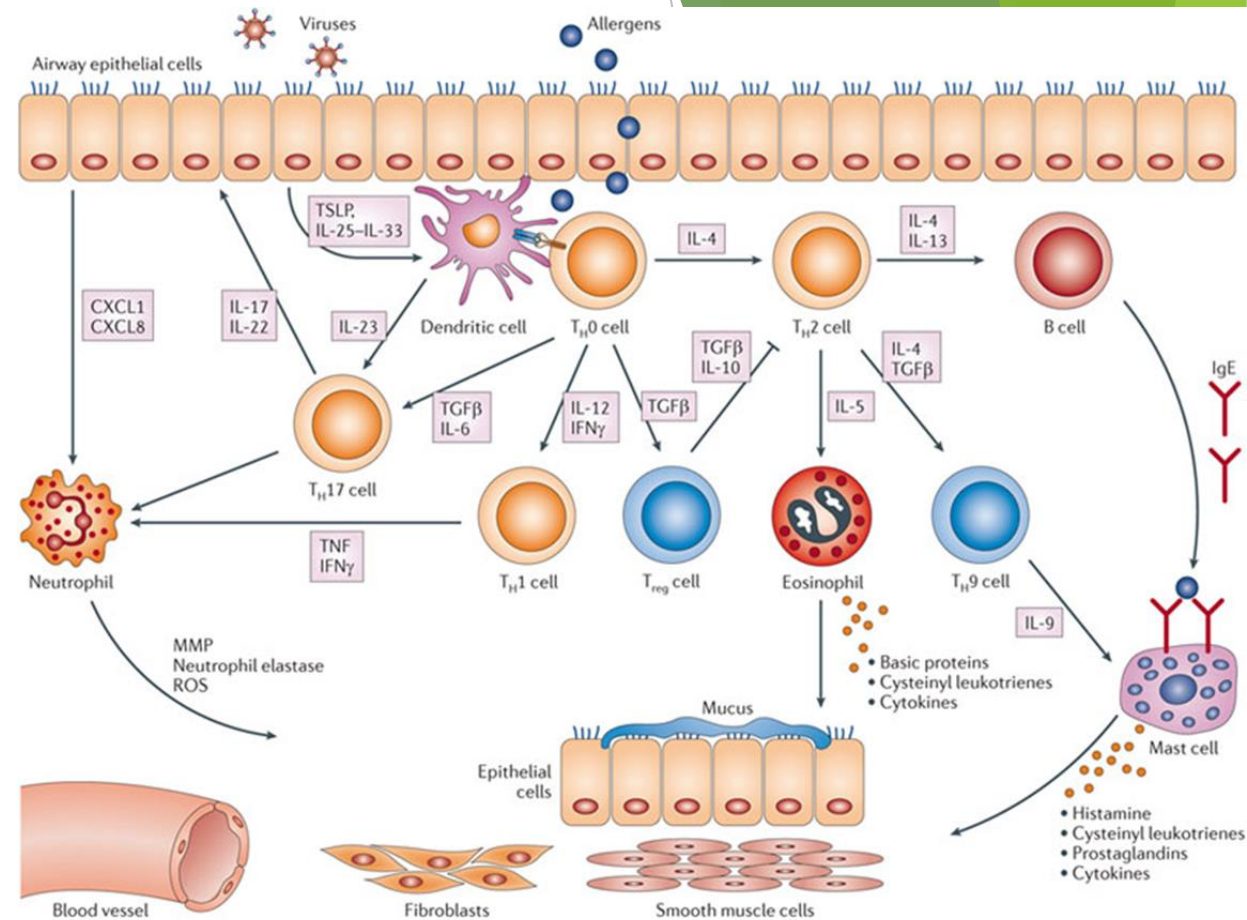
- ▶ Moins souvent atopique
- ▶ Moins souvent associé à des éosinophiles
- ▶ Moins sensible à la corticothérapie et parfois profil sévère

Justet A, Pradère P, Taillé C.
Asthme de l'adulte. Quelques actualités sur les évolutions à venir.
Rev Mal Respir 2015; 32: 629-38

Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2015.
Available from: www.ginasthma.org

Mécanismes immunologiques et Thérapie ciblée)

- ▶ l'activation de la production d'IgE par les lymphocytes B
 - ▶ l'expression des récepteurs FcεRI par les mastocytes
 - ▶ le recrutement des éosinophiles
 - ▶ différenciation de T CD4 en Th2
 - ▶ inhibition de l'apoptose des lymphocytes T
 - ▶ production de mucus
 - ▶ prolifération des fibroblastes et cellules musculaires lisses des voies aériennes
-
- ▶ Phénotypes moléculaires Th2: principales cytokines
 - ▶ IL 5 pro-éosinophiliques, IL 4 et IL 13



Nature Reviews | Drug Discovery

Darveaux J, Busse WW.
Biologics in asthma-The next step towards
personalized treatment
J Allergy Clin Immunol Pract 2015; 3(2): 152-161

La place des nouvelles thérapies ciblées (anticorps monoclonaux) et thermoplastie bronchique dans la prise en charge des asthmes sévères

- ▶ Anti IgE (Omalizumab, Xolair)
- ▶ Anti IL 4 (Dipilumab, Duxipent)
- ▶ Anti IL 5 (Mepolizumab, Nucala)
- ▶ Anti IL 13 (Lebrikuzumab, essai clinique phase III)
- ▶ Thermoplastie bronchique

Omalizumab: anti IgE (se fixe aux IgE, empêche leur fixation aux récepteurs de haute affinité FcεRI sur les mastocytes et basophiles) et diminution des IgE circulantes

- ▶ Réduit le taux d'exacerbation, améliore le contrôle (INNOVATE 2005)
- ▶ Effet d'épargne des corticoïdes, inhalés ou oraux

(Normansell R. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jan 13
Omalizumab for asthma in adults and children)

- ▶ Effet sur la fonction pulmonaire : non significatif
- ▶ Indication:

asthme persistant sévère non contrôlé,
allergique IgE-dépendant (caractérisé par un test cutané ou
des IgE spécifiques à un allergène perannuel),
avec taux d'IgE totales entre 30 et 1500 KUI/l.

Omalizumab

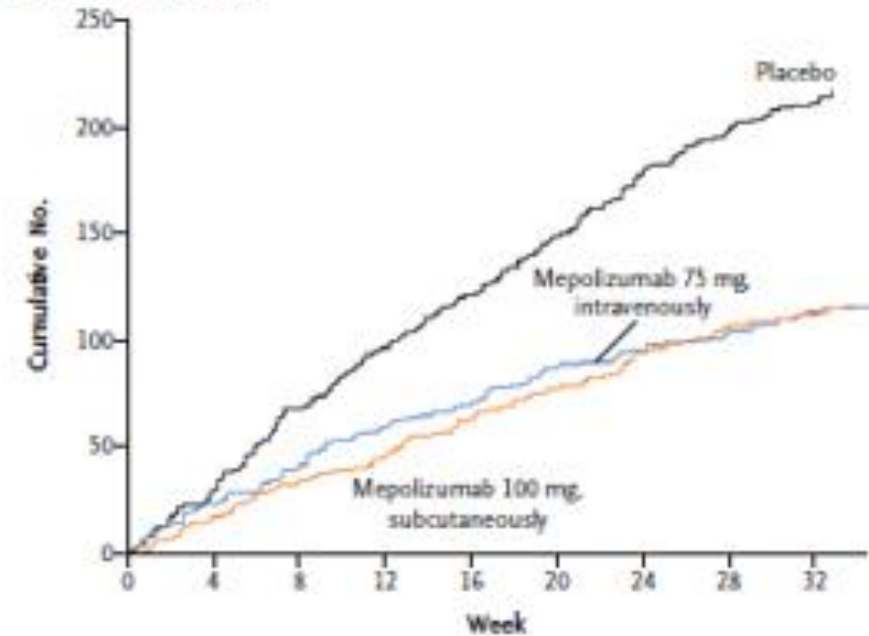
- ▶ Les objectifs de la réponse au traitement doivent être définis en amont :
 - ▶ Amélioration du contrôle de l'asthme
 - ▶ Réduction des exacerbations
 - ▶ Réduction des recours non prévus aux structures de soins
 - ▶ Amélioration de la qualité de vie
 - ▶ 3 ans à 5 ans de traitement
- ▶ Si le patient ne répond pas dans un délai de 4 mois aux critères du praticien, le traitement doit être interrompu

Mepolizumab sous-cutané

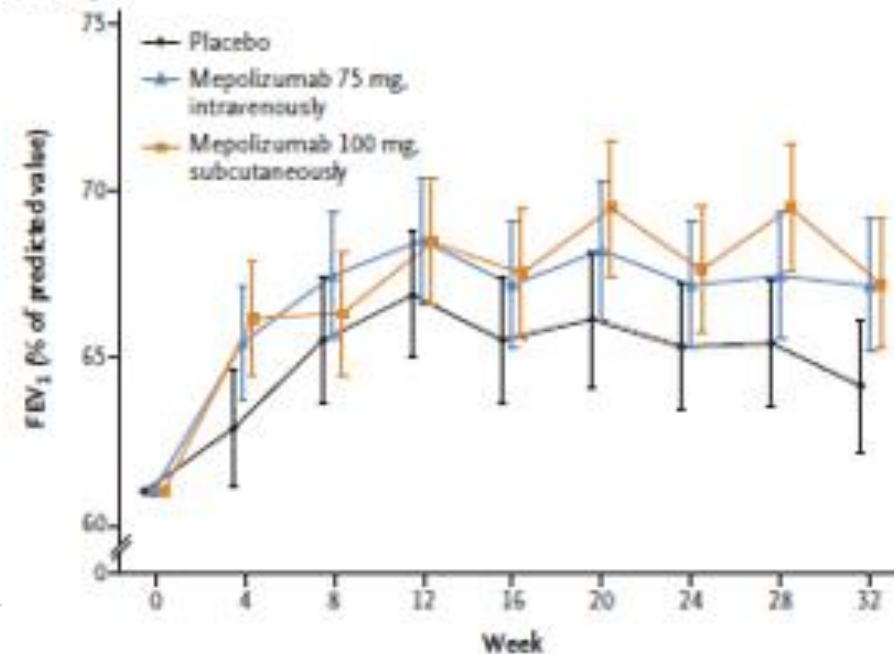
- ▶ Taux d'exacerbations: -53%
- ▶ Exacerbations avec hospitalisation ou urgences: -61%
- ▶ VEMS : +98 ml (p=0,03)
- ▶ SGRQ : + 7
- ▶ Éosinophilie sanguine : -84%

Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, Humbert M, Katz LE, Keene ON, Yancey SW, Chanez P; MENSA Investigators
Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma
N Engl J Med. 2014;371(13):1198-207

A Asthma Exacerbations



B FEV₁



Dupilumab : anti IL-4R

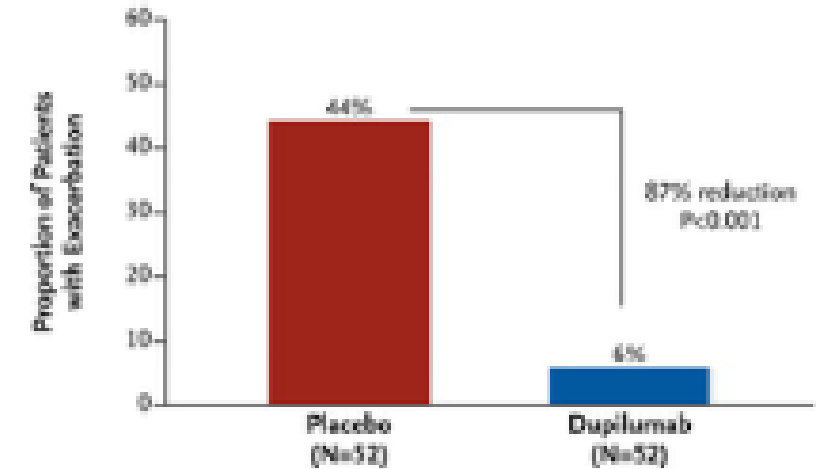
- ▶ 52 asthmatiques modérés à sévères CSI+LABA
- ▶ Eosino sang > 300 ou éosino expectoration > 3 %
- ▶ Diminution des exacerbations de 87 %
- ▶ Augmentation de la fonction respiratoire
- ▶ Augmentation du contrôle

Wenzel S

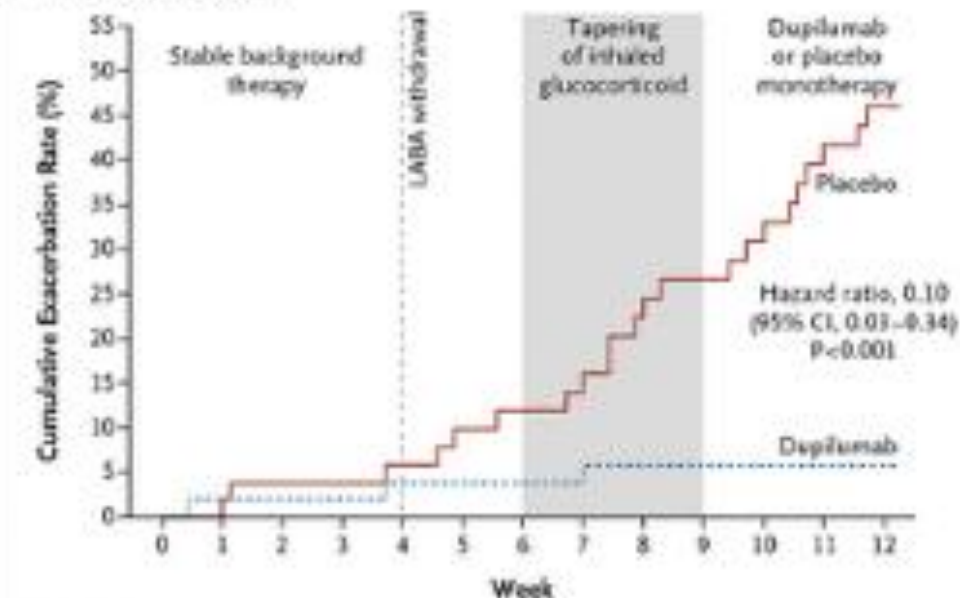
Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels

N Engl J Med. 2013 Jun 27;368(26):2455-66

A Exacerbations — Primary End Point



B Time to Exacerbation



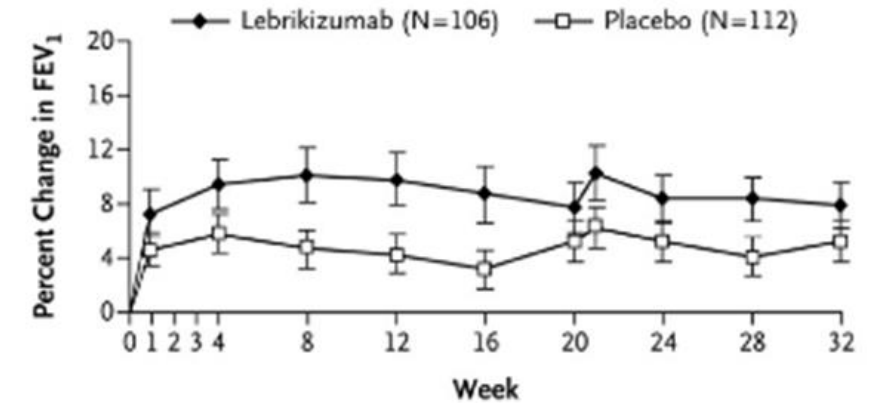
No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Dupilumab	52	51	51	51	50	50	50	50	47	45	44	43	42
Placebo	52	52	50	50	48	44	41	41	37	35	32	28	24

Lebrikizumab : anti IL-13

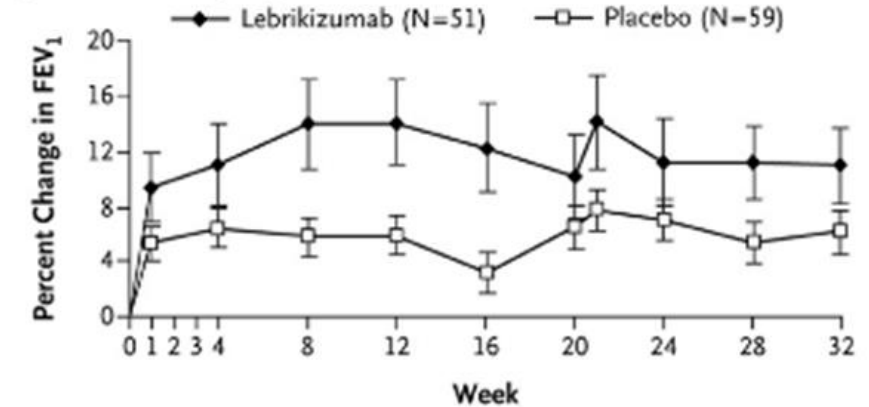
- ▶ 219 asthmatiques mal contrôlés par CSI+LABA
- ▶ augmentation du VEMS par rapport au placebo : + 5,5 %
- ▶ Périostine : induite par l'IL 13
- ▶ identifie sous groupe Th2 d'asthmatiques
- ▶ Groupe « périostine élevée » : VEMS + 8,2 %
- ▶ Groupe « périostine basse » : VEMS + 1,6 %
- ▶ Périostine = biomarqueur

Corren J NEJM 2011; 365: 1088

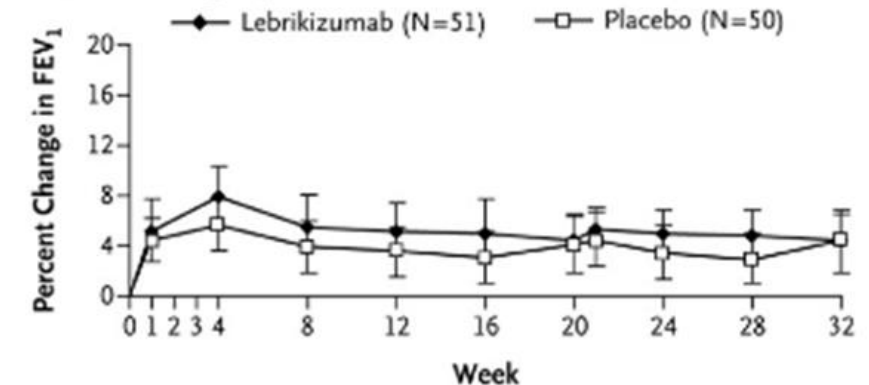
A Total Cohort



B High-Periostin Subgroup



C Low-Periostin Subgroup



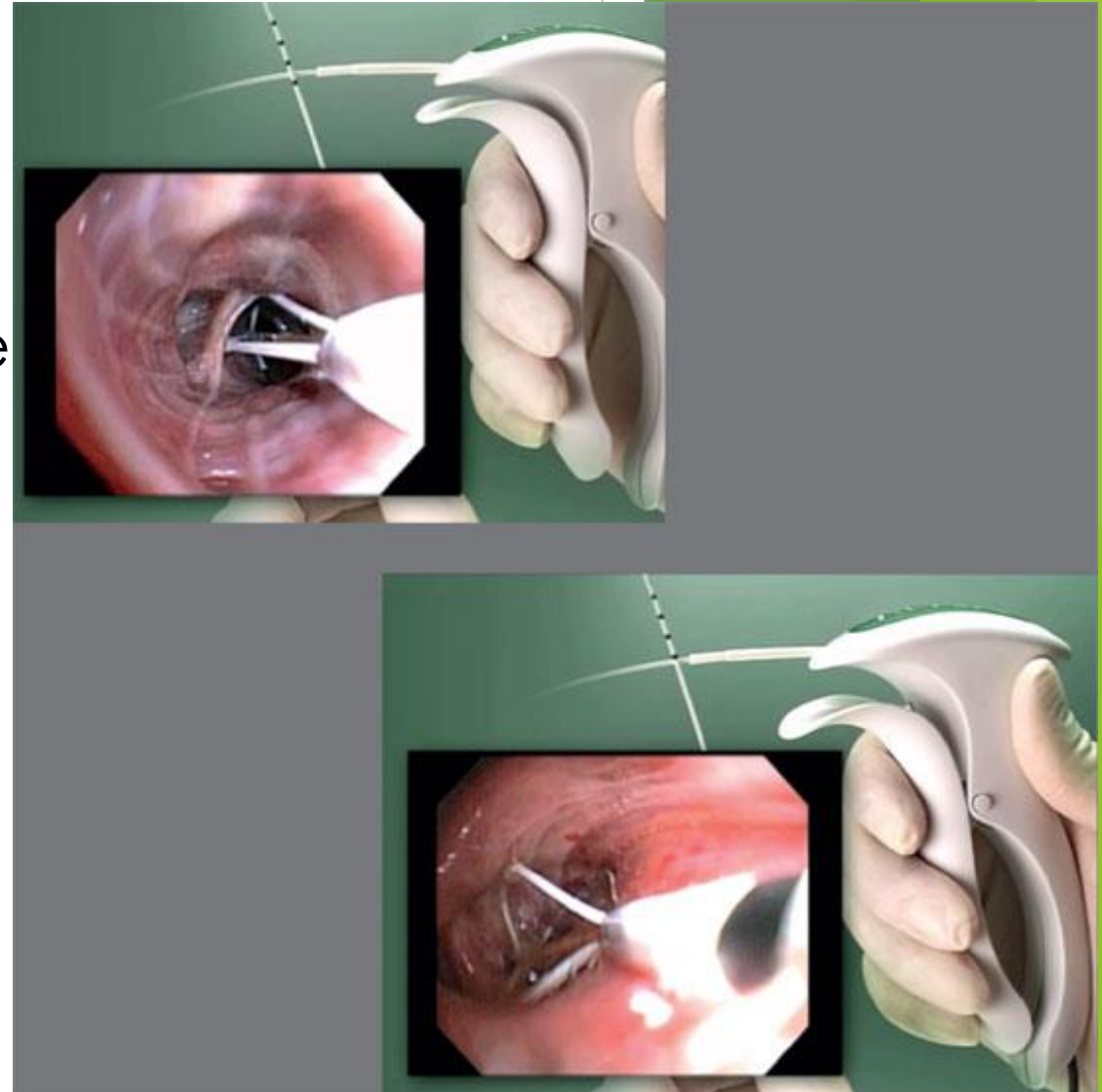
THERMOPLASTIE BRONCHIQUE

Objectif : réduire la masse de muscle lisse bronchique pour diminuer la bronchoconstriction

Principe : sonde délivrant une énergie thermique de 65°

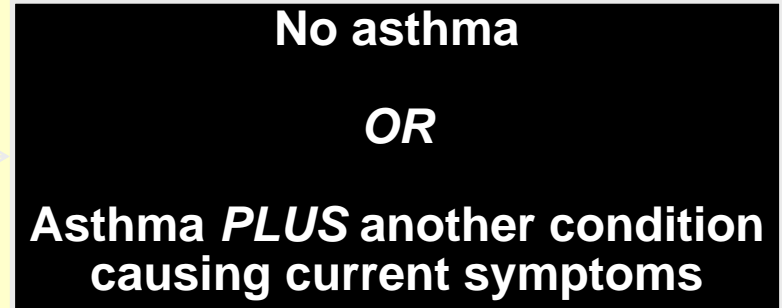
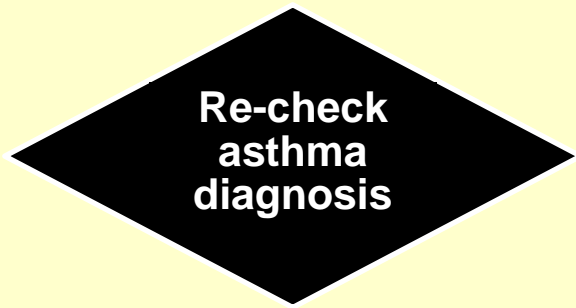
3 séances sous AG toutes les 3 semaines

Effets indésirables : exacerbations



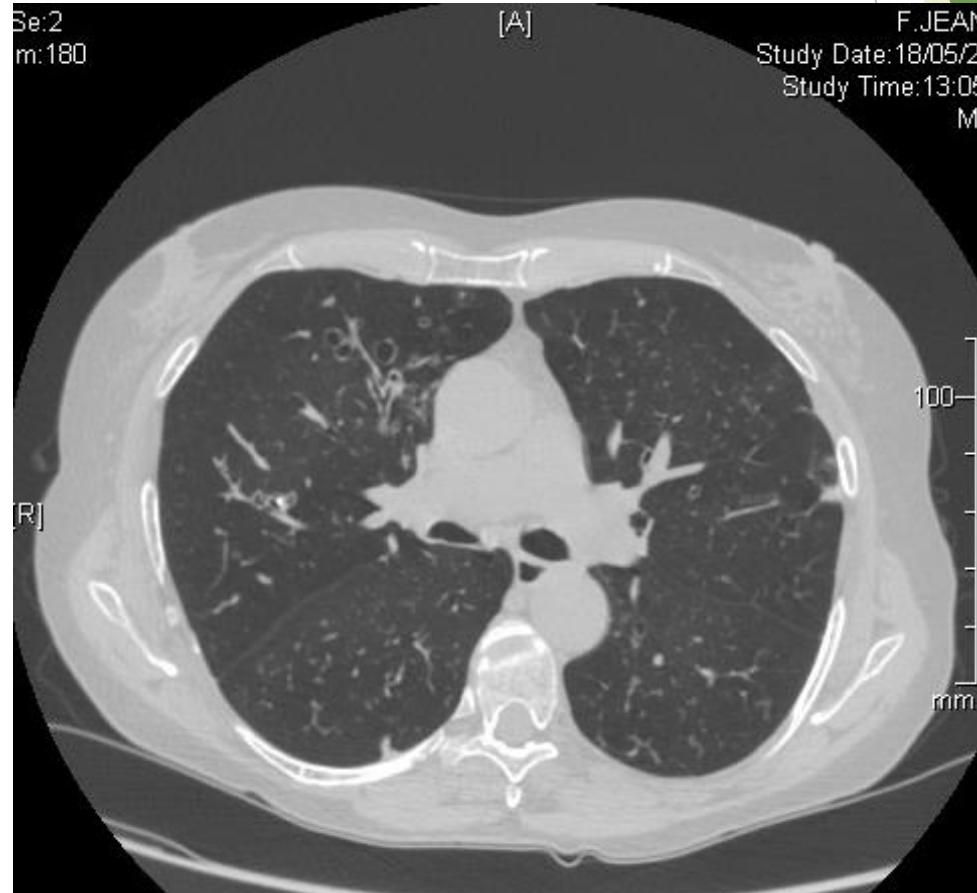
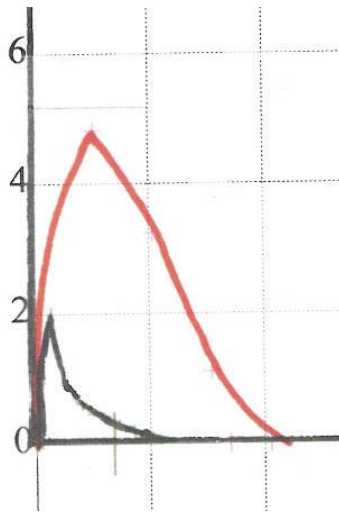
THERMOPLASTIE BRONCHIQUE : INDICATIONS ?

- ▶ Asthme non contrôlé par traitement conventionnel
- ▶ Rôle de la contraction musculaire lisse :
 - ▶ bonne réponse aux β -mimétiques
 - ▶ test très positif à la méthacholine
 - ▶ tendance aux exacerbations multiples
- ▶ Asthme non Th2 ?
- ▶ Actuellement toujours dans le cadre d'essais cliniques



Diagnosis

Severe asthma due to occupational exposure to isocyanates



CONCLUSIONS I

- ▶ Difficultés de la prise en charge des asthmes difficiles et sévères
- ▶ Ne pas oublier de prendre en charge les comorbidités notamment la RA, le RGO, le SAOS avant de parler d'asthme difficile ou sévère
- ▶ Ne pas oublier de vérifier l'utilisation des dispositifs inhalatoires et l'adhérence au traitement
- ▶ Pour les asthmes sévères à traiter qui ne répondent pas au traitement conventionnel, mettre en place quelques Centres Experts dans nos Pays pour
 - ▶ Préciser le phénotypage
 - ▶ Thérapie ciblée dans UN Centre Expert de Référence

CONCLUSIONS II

- ▶ Rôle essentiel du MG dans le diagnostic précoce et le suivi des malades stades 1, 2 et du pneumologue 3, 4 et 5 du GINA
- ▶ Formation médicale continue des MG ++++ et autres personnels de santé+++
- ▶ Multiplier la formation des médecins spécialistes (pneumologues, allergologues, pédiatres) dans la plupart de nos pays africains
- ▶ Encourager les achats groupés des médicaments essentiels auprès des laboratoires (notamment les corticoïdes inhalés et les B2 mimétiques en génériques)
- ▶ Organiser de nouvelles enquêtes africaines de prévalence sur l'asthme
- ▶ Rédiger des recommandations africaines pour la prise en charge de l'asthme : GINA africain: AINA (African Initiative for Asthma) et la diffusion +++++
- ▶ Création d'un CES Africain d'Allergologie et d'Immunologie Clinique ++++
- ▶ Organisation à Alger en mars 2020 d'un Séminaire-Atelier Africain pour rédiger les recommandations AINA: 8 pays ont déjà donné leur accord.

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université d'Alger 1-Faculté de Médecine d'Alger

Département de Médecine



Certificat d'Etudes Spéciales d'Allergologie et d'Immunologie Clinique

N°

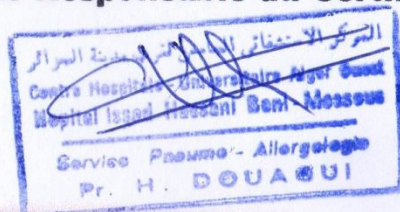
Le Chef du département de Médecine d'Alger atteste que :

Le Docteur :

Est admis(e) au **Certificat d'Études Spéciales d'Allergologie et d'Immunologie Clinique.**

Promotion : **2016/2017**

Le Responsable du Certificat



Le Chef du Département

Pr. DJENOUHAT Kamel

Chef de Département
de Médecine



تحت الرعاية السامية لفخامة السيد رئيس الجمهورية
Sous le Haut Patronage de son Excellence Monsieur le Président de la République

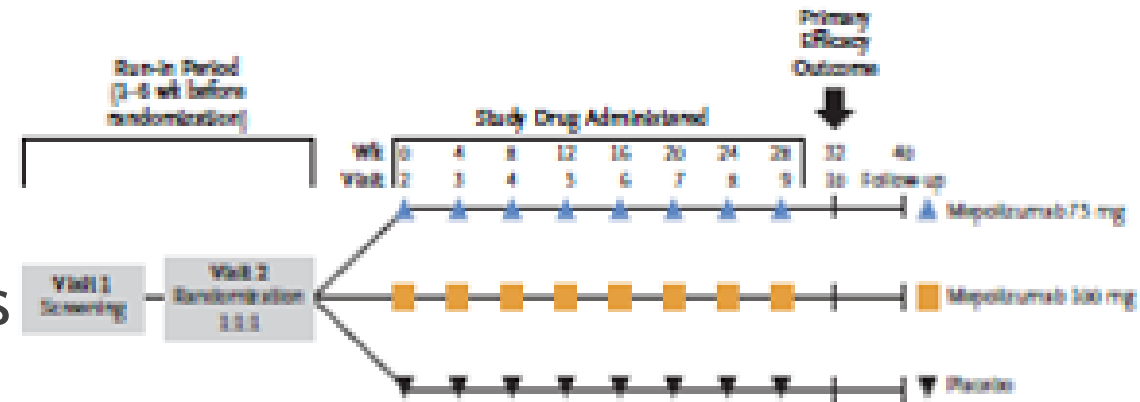


**Onzième Congrès Euro-Africain d'Asthmologie,
d'Allergologie et d'Immunologie Clinique
13, 14 et 15 juin 2020, Hôtel Sheraton, Alger**

**Neuvième Atelier Africain de FMC en Allergologie
13 au 18 juin 2020, DAPM du CHU de Béni-Messous,**

Mepolizumab : anti IL-5

- ▶ 576 asthmes sévères
- ▶ ≥ 2 exacerbations dans l'année
- ▶ Éosinophilie sanguine ≥ 150 ou 300
- ▶ 3 groupes:
 - ▶ Mepo 75 mg IV/4 semaines
 - ▶ Mepo 100 mg sous-cutané/4 semaines
 - ▶ Placebo/4 semaines
- ▶ 32 semaines



Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, Humbert M, Katz LE, Keene ON, Yancey SW, Chanez P; MENSA Investigators

Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma

N Engl J Med. 2014;371(13):1198-207

ASTHME LIÉ À L'OBÉSITÉ

- ▶ Le régime, associé ou non à l'exercice, améliore le contrôle de l'asthme et la qualité de vie des asthmatiques.
- ▶ Une perte de 5 à 10 % du poids entraîne une amélioration importante :
 - du contrôle de l'asthme chez 58% des asthmatiques
 - de la qualité de vie chez 83% des asthmatiques.

H. A. Scott

Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial

Clin Exp All 2013; 43, 36-49