

ASTHME SEVERE : ETAT DES LIEUX

*DR TOUFIK DIDI
CH ANNECY GENEVOIS*



Prévalence dans le monde ⁽¹⁾



Prévalence dans la population (%)

$\geq 10,1$

7,6-10,0

5,1-7,5

2,6-5,0

0-2,5

Absence de données

Critères d'asthme sévère selon l'American Thoracic Society

Critères majeurs (≥ 1)

Contrôle de l'asthme à un niveau léger à modéré nécessitant

1. un traitement continu ou semi continu ($\geq 50\%$) par corticoïdes oraux
2. un traitement par fortes doses de corticoïdes inhalés

Critères mineurs (≥ 2)

1. Nécessité d'un traitement additionnel quotidien ($\beta 2$ agonistes longue durée d'action, théophyllines, anti-leucotriènes)
2. Symptômes nécessitant la prise quotidienne ou quasi quotidienne de $\beta 2$ agonistes de courte durée d'action
3. Obstruction persistante (VEMS $< 80\%$, variabilité du DEP $> 20\%$)
4. Un ou plusieurs recours aux soins en urgence / an
5. Au moins trois cures courtes de corticoïdes oraux
6. Aggravation rapide provoquée par la baisse de 25% de la dose de corticoïdes oraux ou inhalés
7. ATCD d'asthme aigu grave ayant mis en jeu le pronostic vital.

Evaluation de la sévérité

- ⦿ Symptomes nocturnes, diurnes, les exacerbations
- ⦿ Fonction respiratoire
- ⦿ Recours aux bronchodilatateurs de courte durée
- ⦿ Ralentissement de l'activité physique

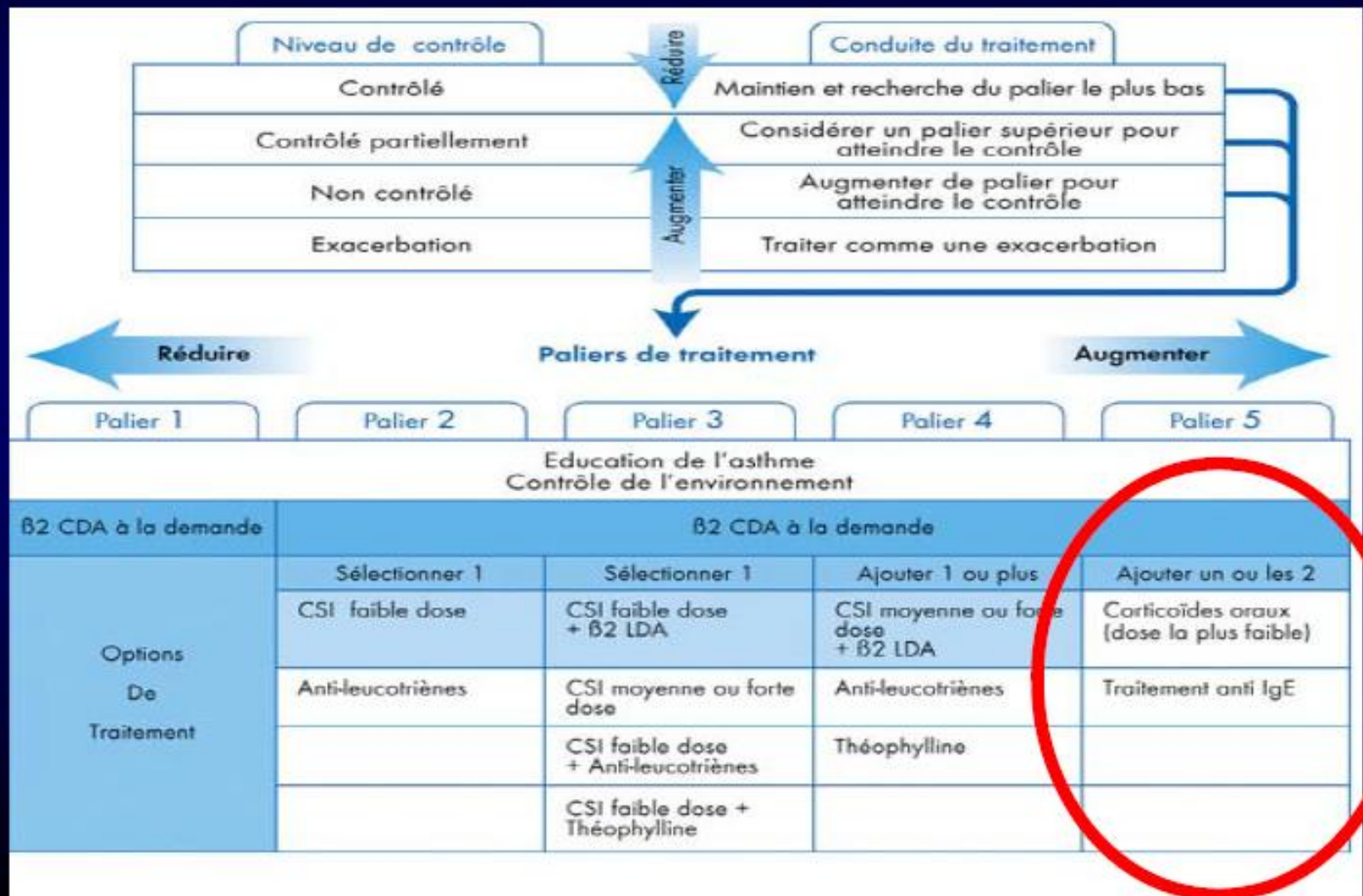
Le niveau de sévérité s'apprécie sur une période de 06 mois à un an

Phenotypes

- ⦿ Histoire de l'asthme: (debut des symptomes)
- ⦿ Contrôle: symptomes ,exacerbations
- ⦿ Données physiologiques:VEMS
- ⦿ Facteurs de risque
- ⦿ Comorbidités (obésité)
- ⦿ Inflammation
- ⦿ Reponse au traitement

NOTION DE CONTRÔLE DE L'ASTHME

GINA 2009



Asthme sévère = Risque d'hospitalisation

Fréquence des Hospitalisations directement liée à la sévérité de l'asthme

- 55 % d'hospitalisation chez les asthmatiques sévères
vs 26 % chez les légers / modérés
- Nombre d'hospitalisations x 3 dans l'asthme sévère

Visite ou Hospitalisation sur une année	Asthme intermittent N=174	Asthme persistant léger N=134	Asthme persistant moyen N=153	Asthme persistant sévère N=39
> 1 visite aux urgences	6,3 %	14,9 %	21,6 %	38,5 %
> 1 hospitalisation	3,5 %	6,7 %	8,5 %	33,3 %

Salmeron et al Lancet 2001
Antonicelli et al, ERJ 2004

5% Des patients asthmatiques sévères consomment
50% des couts de santé liés à l'asthme

ASTHME SEVERE ET VEMS

Un critère mineur pour l'ATS

Wenzel AJRCCM 2000

- Tous les patients asthmatique sévère n'ont pas un VEMS abaissé

Moore JACI 2006

Identification d'un groupe d'asthmatique sévère avec VEMS normal

Bumbacea ERJ 2004

- Etude TENOR (asthme sévère ou difficile à traiter): patients contrôlés : VEMS supérieur à celui des patients non contrôlés , mais VEMS moyen groupe non contrôlé 79.5% th :

tous les patients sévères n'ont pas d'obstruction bronchique

Sullivan ERJ 2007

Asthme sévère : Objectifs

1/ Contrôle de la maladie

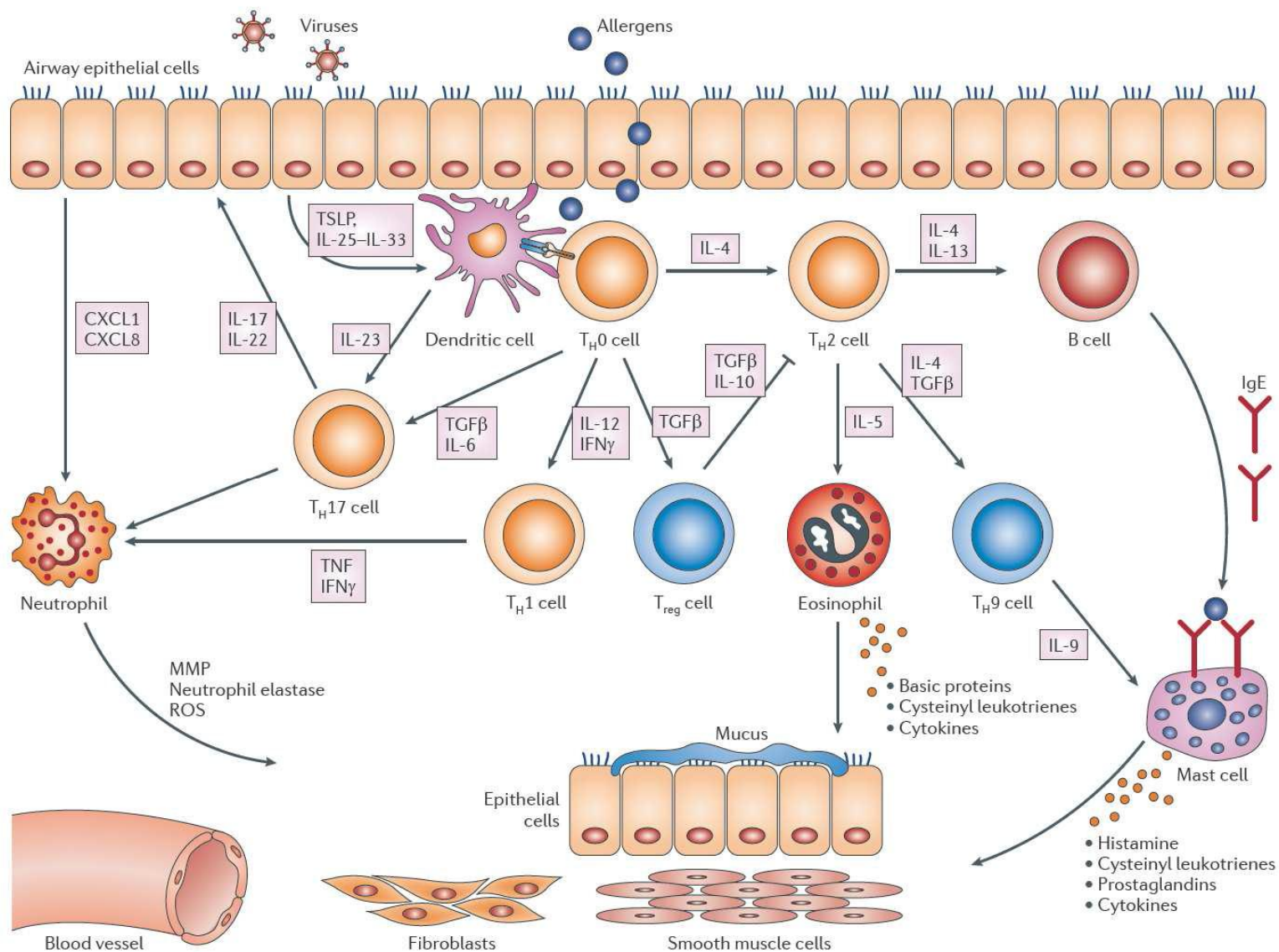
2/ Anticipation des risques futurs:

- les exacerbations
- La constitution du handicap
respiratoire
- Toxicité médicamenteuse

Asthme sévère: prise en charge

3 options thérapeutiques possibles

- Corticothérapie orale à faible dose
- Omalizumab
- recherche clinique



Cibles thérapeutiques avec essais cliniques significatifs

IgE	Omaluizumab
IL5	Mepolizumab/Reslizumab
IL5R	Benralizumab
IL13	Lebrikizumab
IL4	Dupilumab
Muscle bronchique	thermoplastie bronchique

Cibles thérapeutiques sans essais cliniques significatifs :

Mediateurs: histamine ,prostaglandines...

Cytokines: IL4,IL9 ,TNF alpha

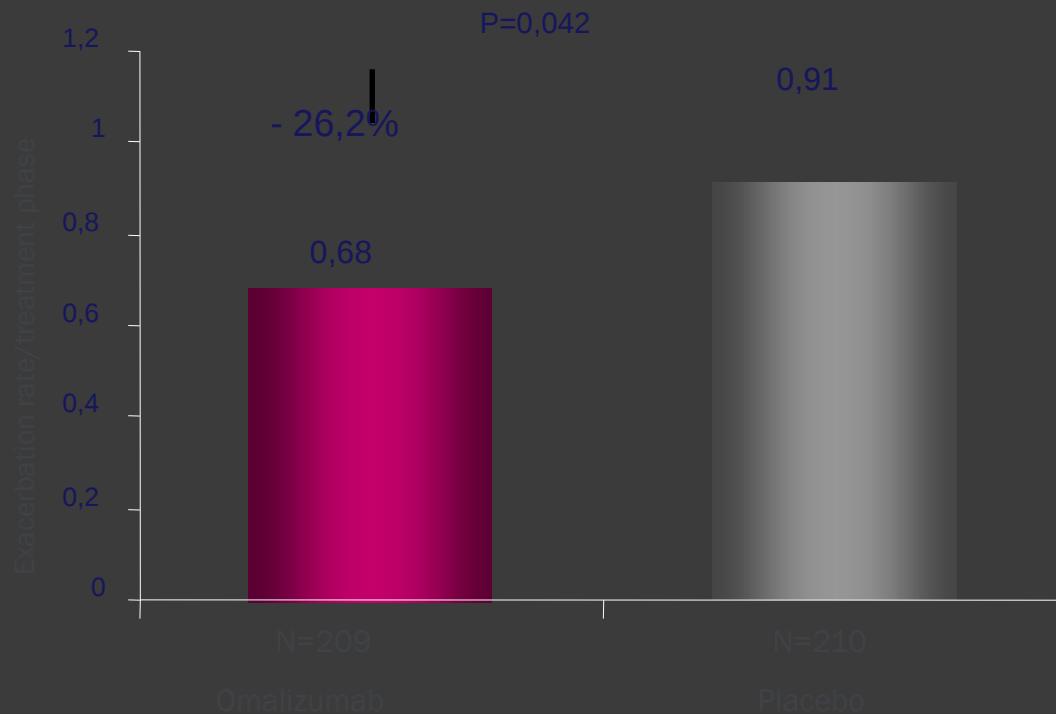
Recepteurs :cd4,cd23...

Les Anti IGE

- ⦿ Les anti-IgE sont efficaces dans l'asthme sévère sur la fréquence des exacerbations (NP1) sur les symptômes et la qualité de vie (NP2)
- ⦿ Le caractère allergique de l'asthme doit être établi, et les paramètres ventilatoires doivent être altérés avec un VEMS inférieur à 80 % de la théorique (NP1)
- ⦿ Il est recommandé de réserver le traitement par anti-IgE à l'asthmatique allergique persistant sévère mal contrôlé, en plus du traitement conventionnel optimal. (grade A)

Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur « Asthme et Allergie »

OMALIZUMAB Réduit significativement le taux d'exacerbations sévères



Humbert M et al. Allergy 2005

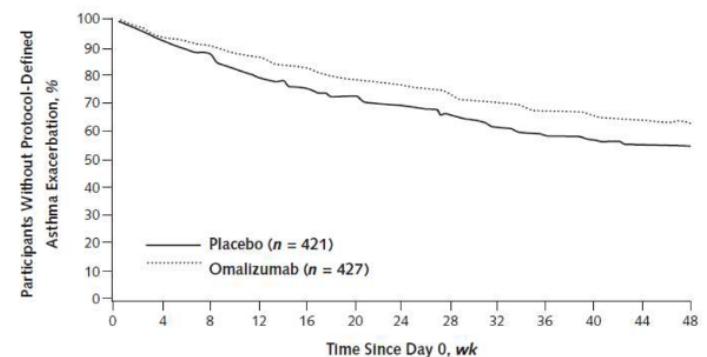
Omalizumab

AMM en 2006

2/*Hanania et al ANN Intern Med 2011:*

- Diminution de 25% du taux d'exacerbation
- Moins de recours traitement d'urgence
- Amélioration des symptômes
- Amélioration du score de qualité de vie (AQLQ)

Omalizumab reduces exacerbation rate in severe asthma



Participants at risk, n															
Placebo	421	386	354	310	288	269	255	233	215	203	189	183	162		
Omalizumab	427	394	372	349	325	303	291	278	264	246	238	227	198		

ANTI- IL-5

- IL5: croissance, activation et maturation des éosinophiles
- Importance dans l'inflammation bronchique
- Traitement de tous les patients asthmatiques ?
- Malgré diminution eosinophilie sanguine et bronchique: meme niveau d'hyperréactivité bronchique au test de provocation

Leckie M Lancet 2000

ANTI- IL-5

- IL5: croissance, activation et maturation des éosinophiles
- Importance dans l'inflammation bronchique
- Traitement de tous les patients asthmatiques ?
- Malgré diminution eosinophilie sanguine et bronchique: meme niveau d'hyperréactivité bronchique au test de provocation

Leckie M Lancet 2000

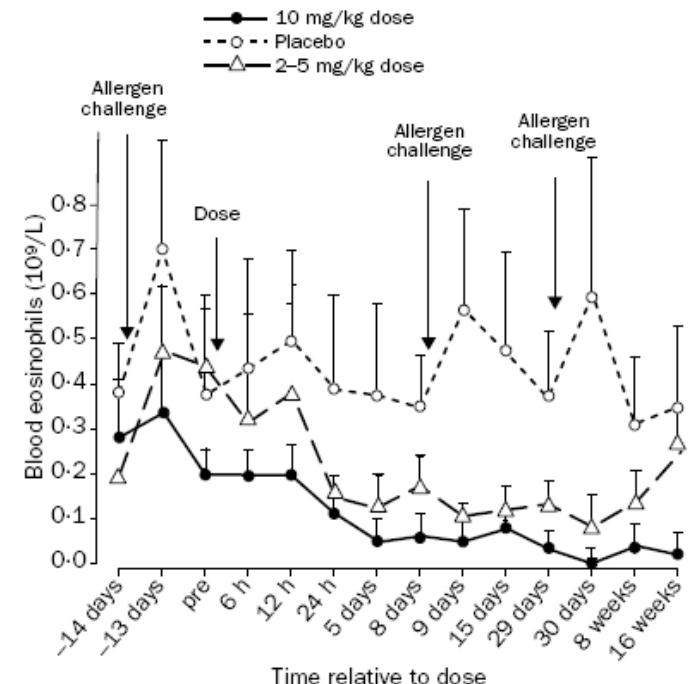


Figure 2: **Effect of monoclonal antibody to IL-5 on blood eosinophil number**

There were eight patients per group up to day 30, after which sample sizes were smaller. Raw data is expressed as arithmetic mean with

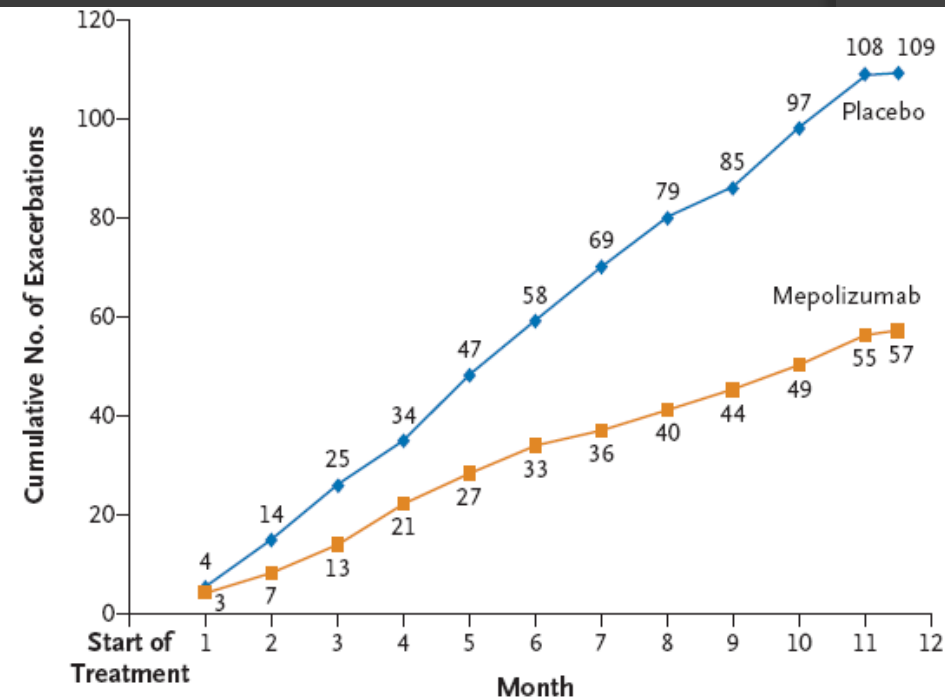
Mepolizumab

pas d AMM

Haldar, 61 asthmes sévères réfractaires
PNE >3% dans l'expectoration dans les 2 ans

Profil mieux caractérisé: asthme sévère et profil éosinophilique (systemique ou local) :

- Diminution du nombre des exacerbations
- Pas de modification des scores de des symptomes
- Amélioration de la qualité de vie



Benralizumab

Pas d'AMM

- Voie IL5R: bloque la chaine alpha des recepteurs de l'IL5.
 - Blocage d'un panel plus large des cytokines :IL3, IL5,IL4,IL13
 - Diminution significative de l'eosinophilie bronchique et de l'eosinophilie sanguine
- Plus efficace que les autres anti-IL5 ?
- Etude phase III en cours : les exacerbations et le taux d'eosinophiles sanguines

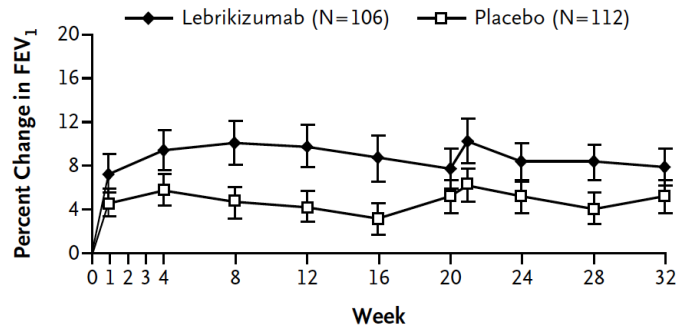
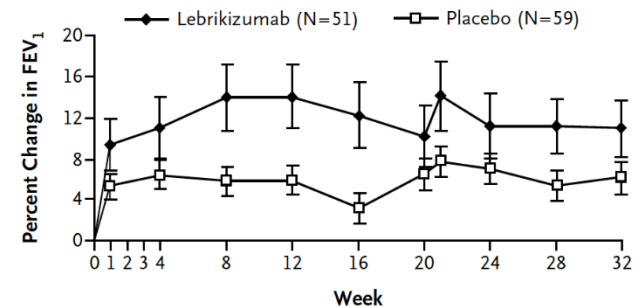
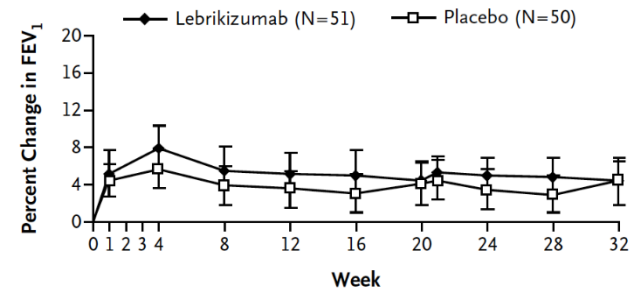
ANTI IL13

Lebrikuzimab

pas d'AMM

- ⦿ 219 asthmatiques non contrôlés
- ⦿ Inj 1/mois Lebrikuzimab 250mg vs placebo
- ⦿ Groupe lebrikuzimab :
 - doses moins importantes CSI
 - Augmentation VEMS
 - différence entre répondeurs et non répondeurs : taux de périostine

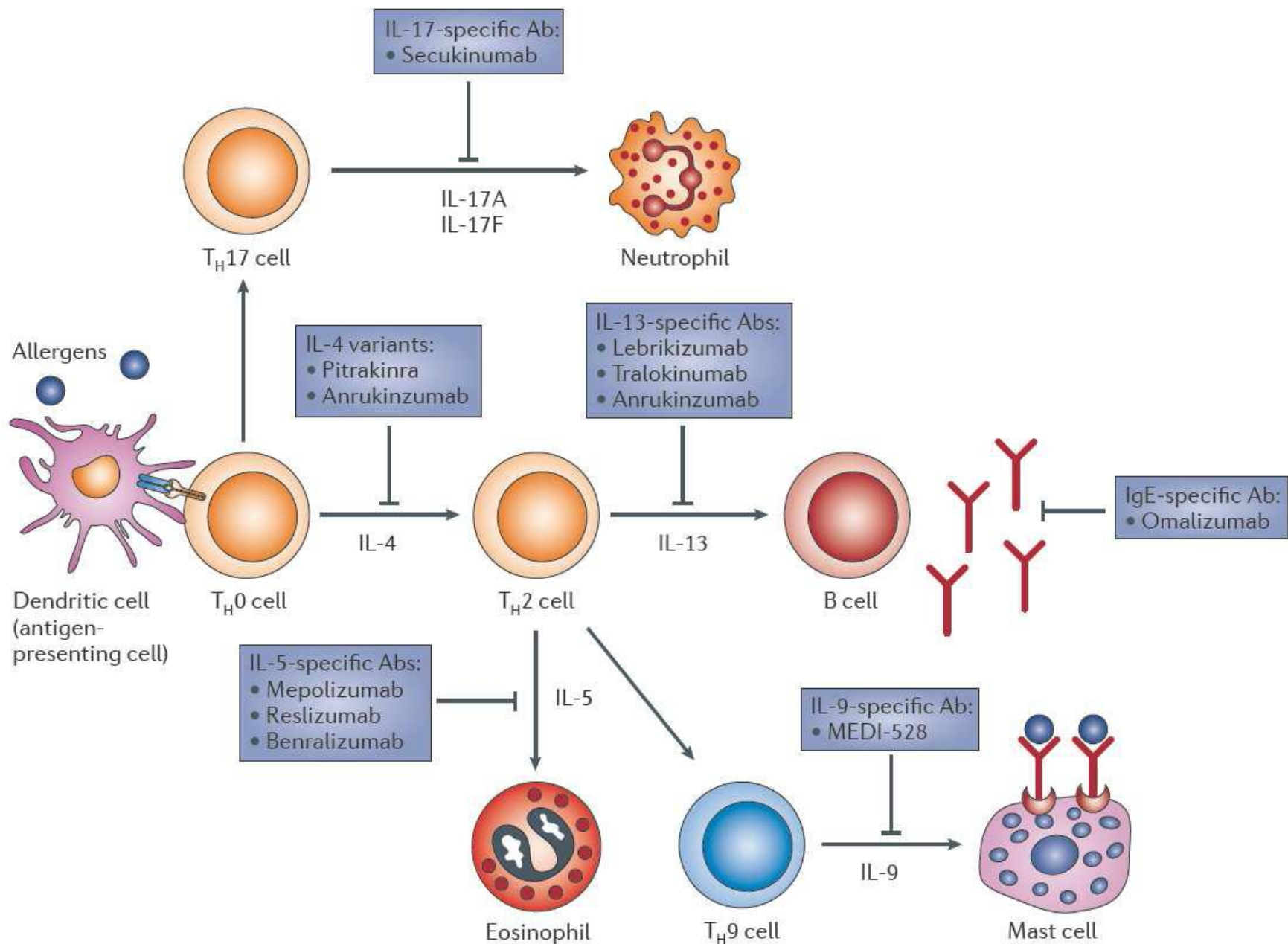
Lebrikizumab Treatment in Adults with Asthma

A Total Cohort**B High-Periostin Subgroup****C Low-Periostin Subgroup**

Périostine: protéine produite par la matrice cellulaire

Surexprimée de manière sélective dans les cellules épithéliales bronchiques des asthmatiques sous l'effet de l'IL13

Idée d'un biomarqueur prédictif d'une réponse au médicament ++



Thermoplastie

- Destruction du muscle lisse proximal par radio fréquence

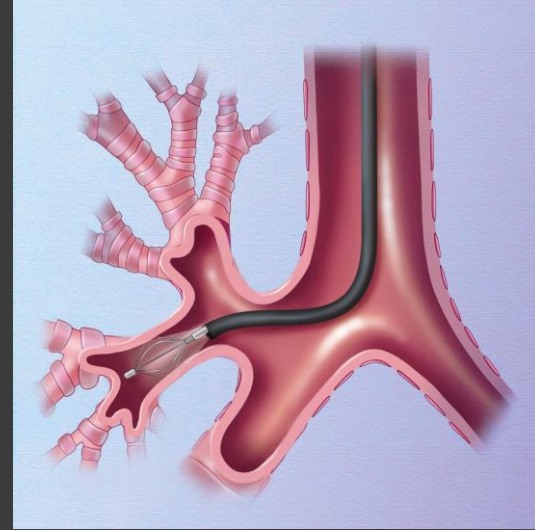
- Etude Air 2 phase III: *Castro et al AJRCCM 2010*

Diminution exacerbations severes 44%

Diminution visites aux urgences 78%

Introduction d'un catheter thermique à l'aide d'un bronchoqcope qui va delivrer une energie thermique 65°C. L'excés du muscle lisse est détruit, pas de cicatrice ni rétraction.

Stade d'essais cliniques



- ⦿ inclusion des patients pas en fonction de leur statut allergologique mais de leur sévérité !
- ⦿ Dans l'asthme sévère : 50% des patients asthmatiques sont non allergiques
- ⦿ Allergie: moins déterminant dans le choix thérapeutiques
- ⦿ Element fondamental: sévérité clinique

conclusion

s'assurer qu'il s'agit bien d'un asthme sévère

Il faut toujours passer par une étape
“asthme difficile” avant de déclarer un
asthme comme sévère

L'asthme sévère est une maladie hétérogène
Phenotyper et apprécier les facteurs de risque

conclusion

IL3,IL5,IL13: voies de recherche prometteuses

Asthme sévère : réalités très différentes (asthme non traité,difficile ou resistant)

voie du futur: Medecine personnalisée
« thérapie à la carte »