



Trithérapie dans l'asthme.

18èmes Rencontres
Cardio-Pulmonaire



2023
SÉVILLE



Hôpital Foch



Pr Colas TCHERAKIAN

Unité Nord, Service de Pneumologie



Suresnes 92

Centre de compétence
des déficits immunitaires



Centre de Référence des Syndromes
Hyperéosinophiliques (CEREO)



Centre d'Asthme Sévère



Le plus est il toujours mieux?



1?

Le plus est il toujours mieux?



1?

2?



Le plus est il toujours mieux?



1?

2?



3?

L'asthme c'est banal





4 millions d'asthmatiques en France (300 millions dans le monde...)

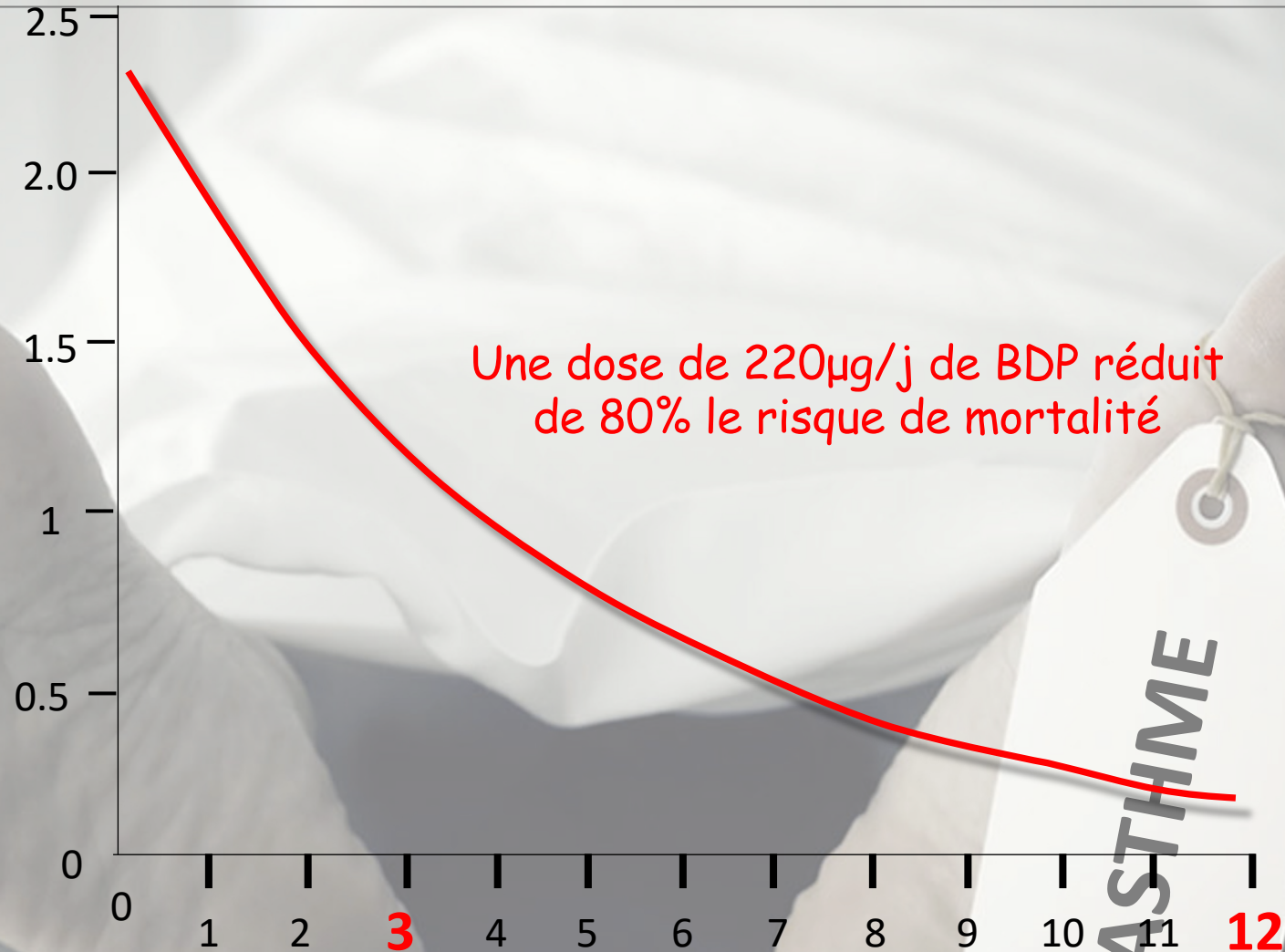
1000 décès

60 000 hospitalisations en urgence.



Les corticoïdes inhalés dans l'asthme : une protection efficace contre la mort ... dès les faibles doses

Risque relatif de décès
chez l'asthmatique



Nombre de flacons par an

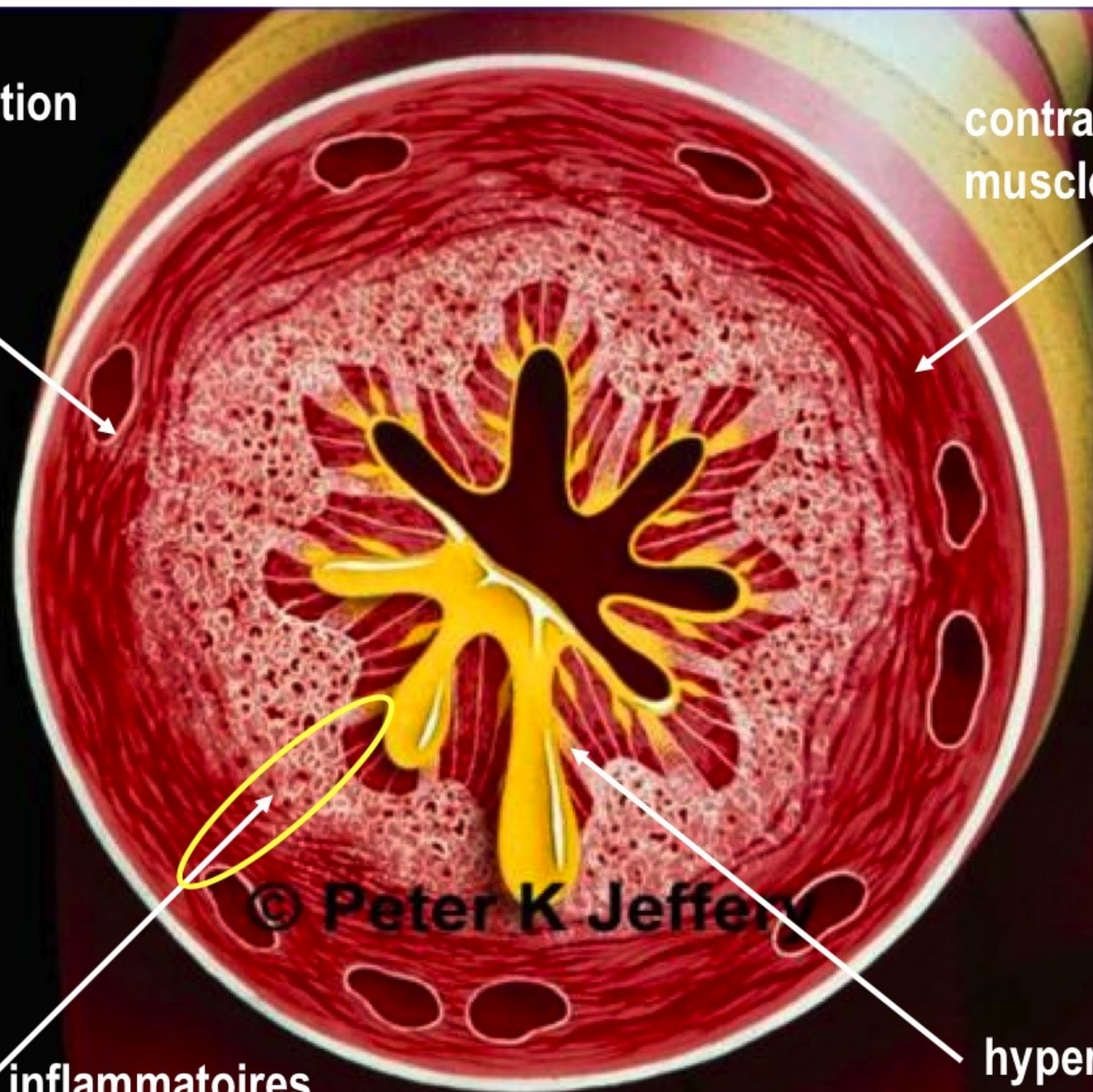
CSI

**vasodilatation
oedème**

**contraction des
muscles lisses**

**infiltration
de cellules inflammatoires
& remodelage**

**hypersécrétion
de mucus**



© Peter K Jeffery

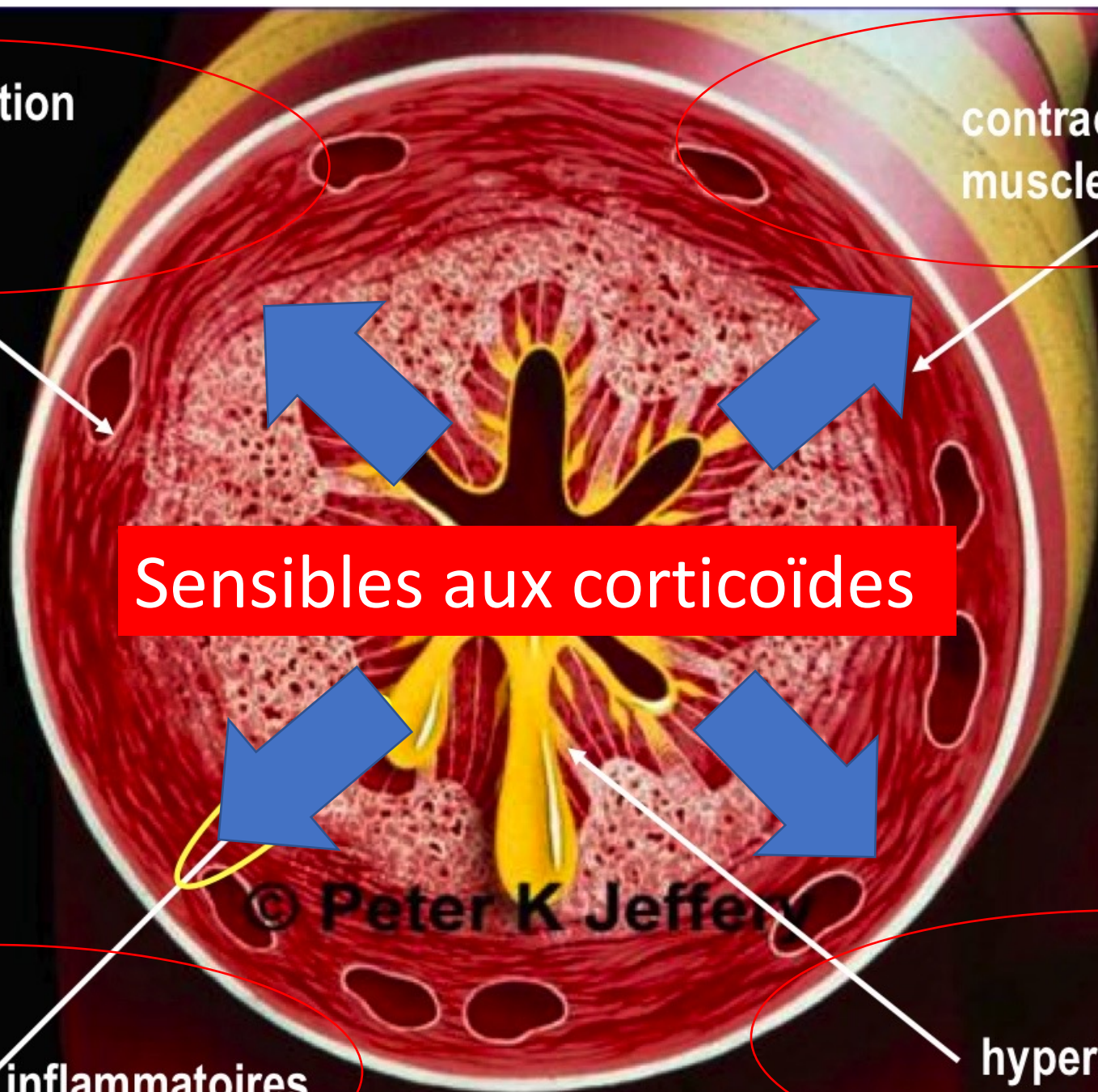
vasodilatation
oedème

contraction des
muscles lisses

Sensibles aux corticoïdes

infiltration
de cellules inflammatoires
& remodelage

hypersécrétion
de mucus



Quelle est la consommation de soins des patients décédés par asthme en France ?

1. Prise de BDCA très élevée = jusqu'à 70,3 % chez les adolescents

2. Dose de CSI inadaptée chez 46 % des patients au cours des 12 mois précédant le décès

3. Recours très faible à la consultation de pneumologie/spirométrie

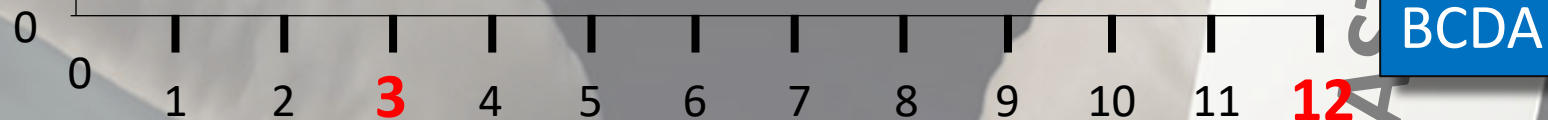
La moitié des patients asthmatiques décédés de leur asthme ont une prise en charge inadaptée à l'origine d'un coût de santé important

10 651 €/patient

Augmentation du risque de passage au urgences et de décès chez l'asthmatique en fonction de la consommation de BCDA



Risque de décès



Nombre de flacons de BCDA par an

Suissa S et al. N Engl J Med 2000

Beasley et al. AJRCCM 2019

Le plus est il toujours mieux?



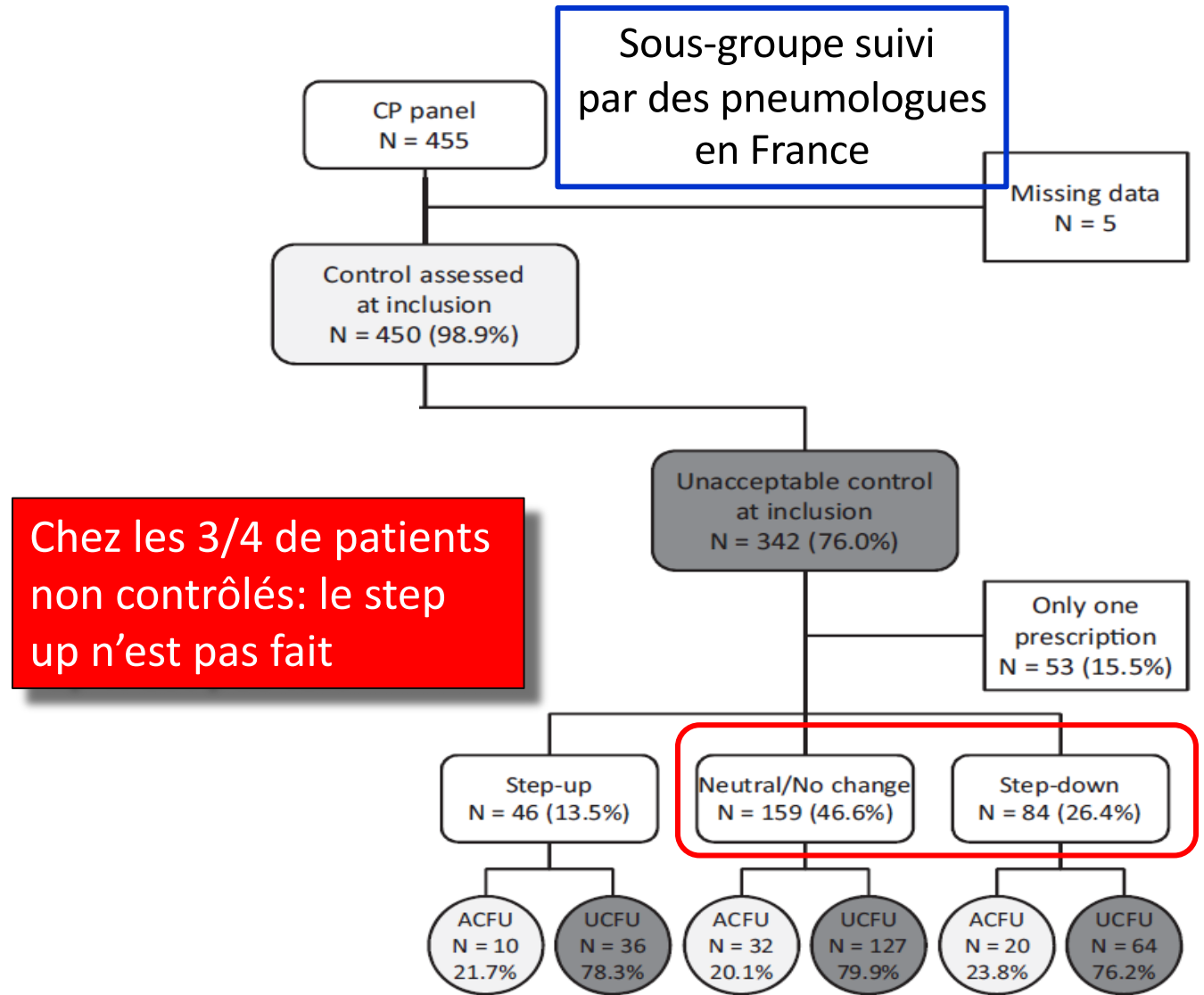
1?

Le CSI sauve la vie

Le pneumologue est bonpour éviter le décès de l'asthmatique!

Oui mais... prescrit-il la dose optimale de CSI?

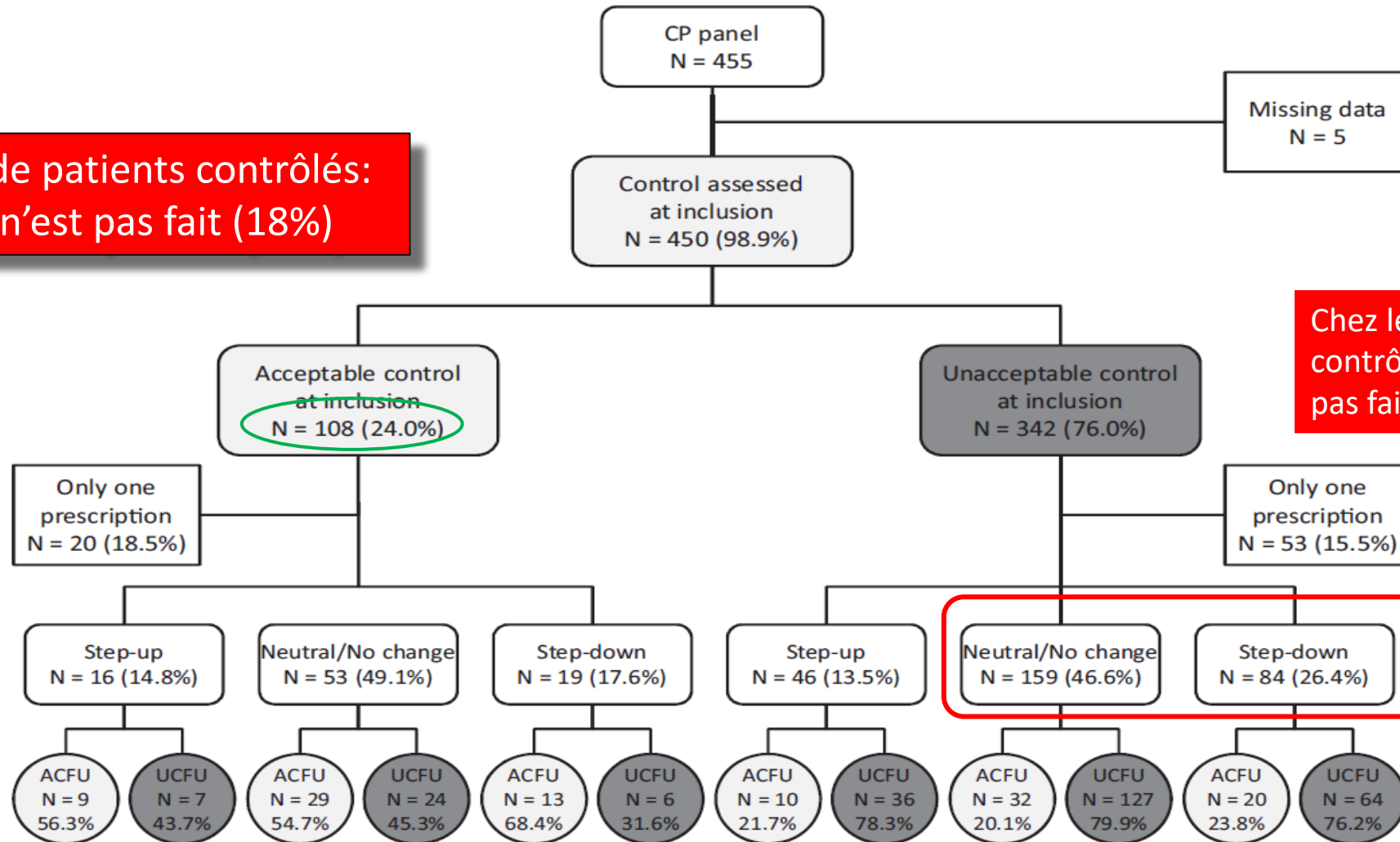
L'inertie de prescription dans l'adaptation thérapeutique chez l'asthmatique



ACFU, acceptable control at follow-up (N = 147 (34.2%) but only 64 both at inclusion and FU)
UCFU, unacceptable control at follow-up.

L'inertie de prescription dans l'adaptation thérapeutique chez l'asthmatique

Chez les 1/4 de patients contrôlés:
le step down n'est pas fait (18%)

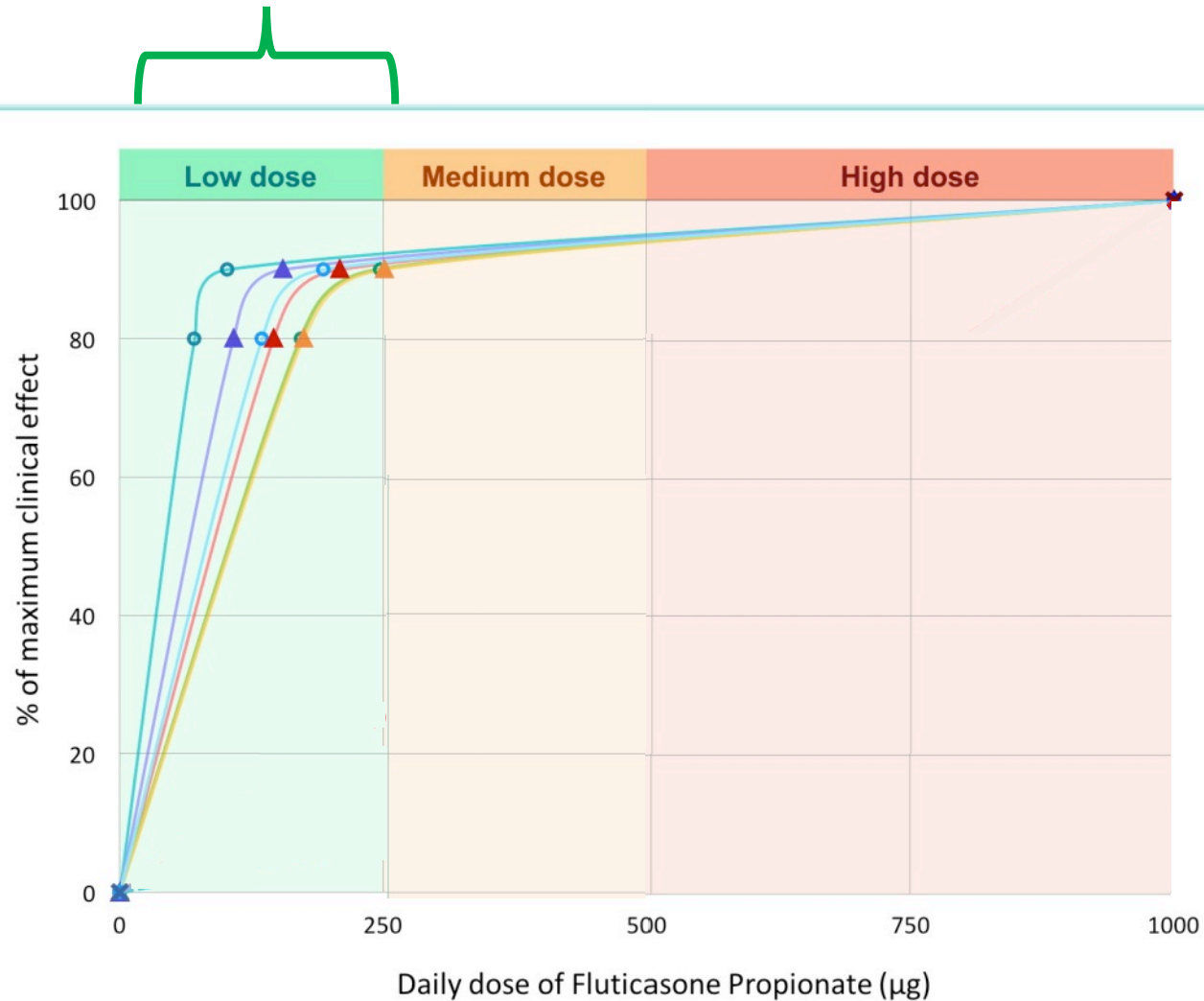


Chez les 3/4 de patients non contrôlés: le step up n'est pas fait

ACFU, acceptable control at follow-up (N = 147 (34.2%) but only 64 both at inclusion and FU)
UCFU, unacceptable control at follow-up.

CSI: relation dose-effet

90% de contrôle des paramètres de l'asthme pour des doses $\leq 250 \mu\text{g/j}$ de propionate de fluticasone



Efficacy outcome

- ▲ FEV1
- Morning PEF
- ▲ Evening PEF
- Use of rescue medication
- ▲ Major exacerbations
- Night awakenings

Correspondances des doses quotidiennes de corticoïdes inhalés (CSI) (adapté de GINA 2019)

Corticoïde inhalé	Doses en μg (Adultes et adolescents)		
	Faible	Moyenne	Élevée
Dipropionate de béclométhasone (AD HFA)	200-500	>500-1000	>1000
Dipropionate de béclométhasone (AD HFA UF)	100-200	>200-400	>400
Budésonide (Inh. Poudre ou AD)	200-400	>400-800	>800
Ciclésone (AD HFA)	80-160	>160-320	>320
Furoate de fluticasone (Inh. poudre)	100 (92)	-	200 (184)
Propionate de fluticasone (Inh. poudre)	100-250	>250-500	>500
Propionate de fluticasone (AD HFA)	100-250	>250-500	>500
Furoate de mométasone (Inh. poudre)	110-220	>220-440	>440

HFA : propulseur = hydrofluoroalkane. UF : particules ultrafines

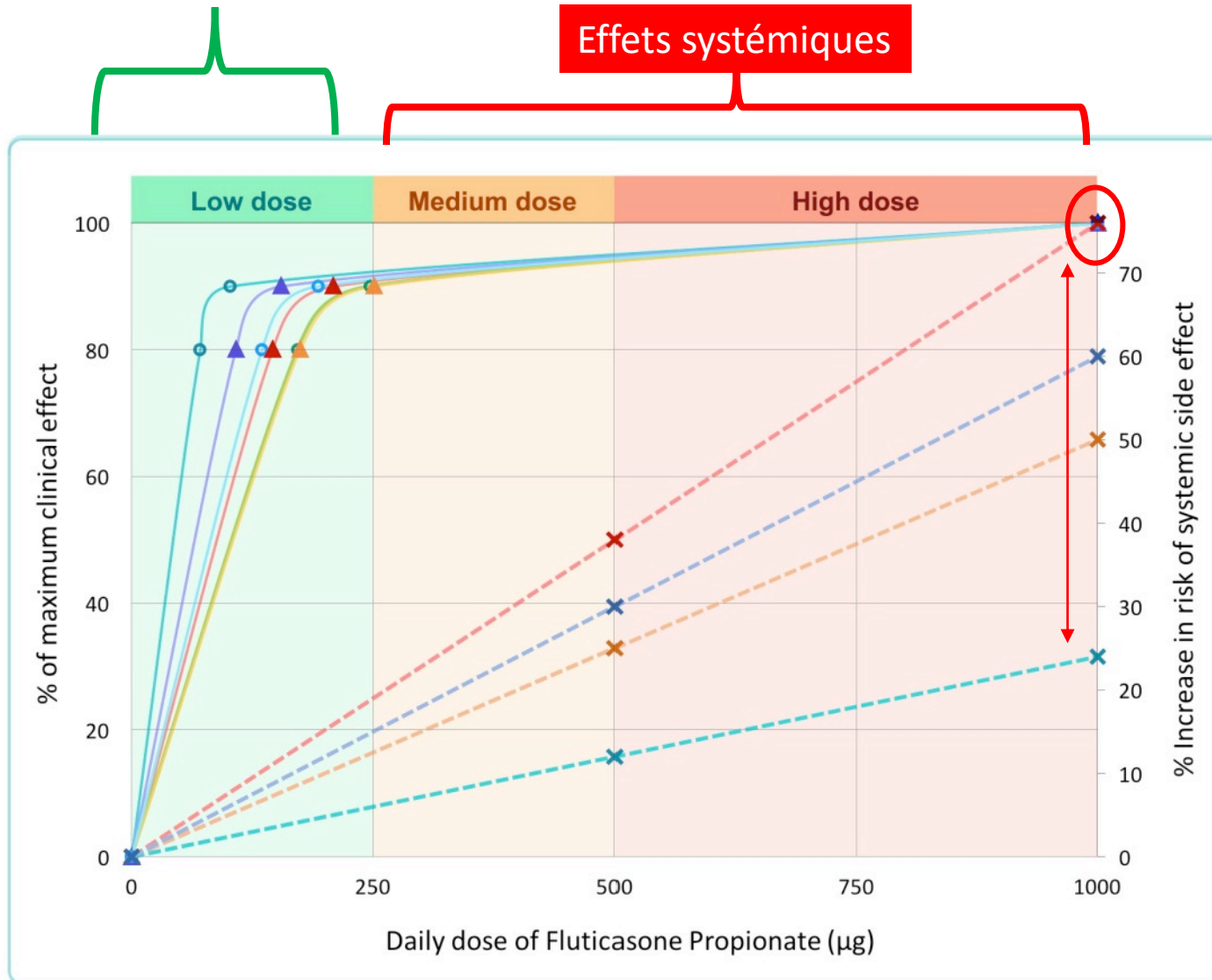
Note : Budésonide et Formotérol selon la spécialité inhalée, dose exprimée en dose nominale ou dose

émise : Budésonide : 200 μg = 160 μg ; 400 μg = 320 μg

Formotérol : 6(5) μg = 4,5 μg ; 12 μg = 9 μg

CSI: relation dose-effet

90% de contrôle des paramètres de l'asthme pour des doses ≤ 250 $\mu\text{g/j}$ de propionate de fluticasone



Efficacy outcome

- FEV1
- Morning PEF
- Evening PEF
- Use of rescue medication
- Major exacerbations
- Night awakenings

Systemic side effect

- Adrenal insufficiency
- Cataracts
- Non-vertebral fracture
- Diabetes

CSI forte dose et risque de complications systémiques chez l'adulte

Axe corticotrope

Propionate Fluticasone 1000 µg/jour = freinage de 10 mg/j de Prednisone

Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy. A systemic review and meta-analysis. Arch Intern Med 1999

Cushing iatrogène

Inhibition du CYP3A4 (sauf béclo méthasone)
.Interaction norvir, itraco, amiodarone...

Atteinte cutanée

Apparait pour les doses maximales de CSI
Corrélée à l'atteinte systémique

Capewell S et al. Purpura and dermal thinning associated with high dose inhaled corticosteroids. BMJ 1990

Cataracte

Dose réponse: +25% par palier de 1000 µg/jour d'équivalent béclo

Weatherall M et al. Dose-response relationship of inhaled corticosteroids and cataracts : A systematic review and meta-analysis. Respiriology 2009

CSI FORTE dose

Diabète

Progression vers l'insulino-requérance proportionnelle à la dose de CSI. Max pour propionate fluticasonee 1000 µg/jour (OR: 1.64)

Suissa S et al. Inhaled Corticosteroids and the Risks of Diabetes Onset and Progression The American Journal of Medicine 2010

Glaucome

OR 1.44 seulement CSI forte dose

Garbe E et al. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. JAMA 1997

ostéoporose

Augmentation du risque fracturaire dose dépendant

Hubbard RB et al. Inhaled Corticosteroids and hip fracture. Am J Respir Crit Care Med 2002

La dose maximale de CSI pendant 7ans double le risque de fracture par rapport à la dose minimale de CSI

Dahl R Systemic side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma Respiratory Medicine 2006



Le plus est il toujours mieux?



1?

Le CSI sauve la vie

2?

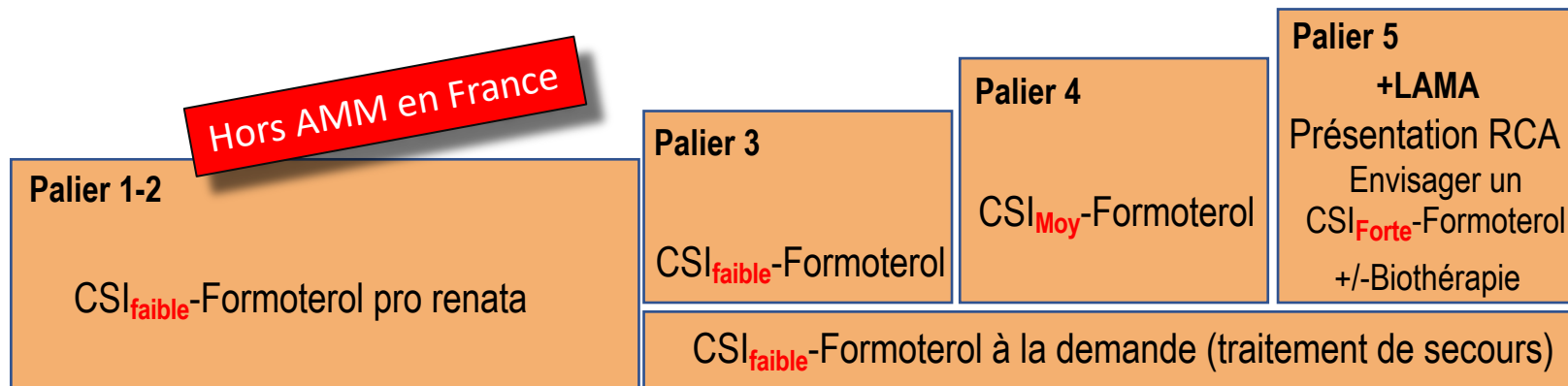


Actualisation de la prise en charge thérapeutique de l'asthme (GINA – juillet 2022)

Box 3-5A. Approche personnalisée pour les adultes et les adolescents >12 ans afin de contrôler les symptômes et de minimiser les risques futurs

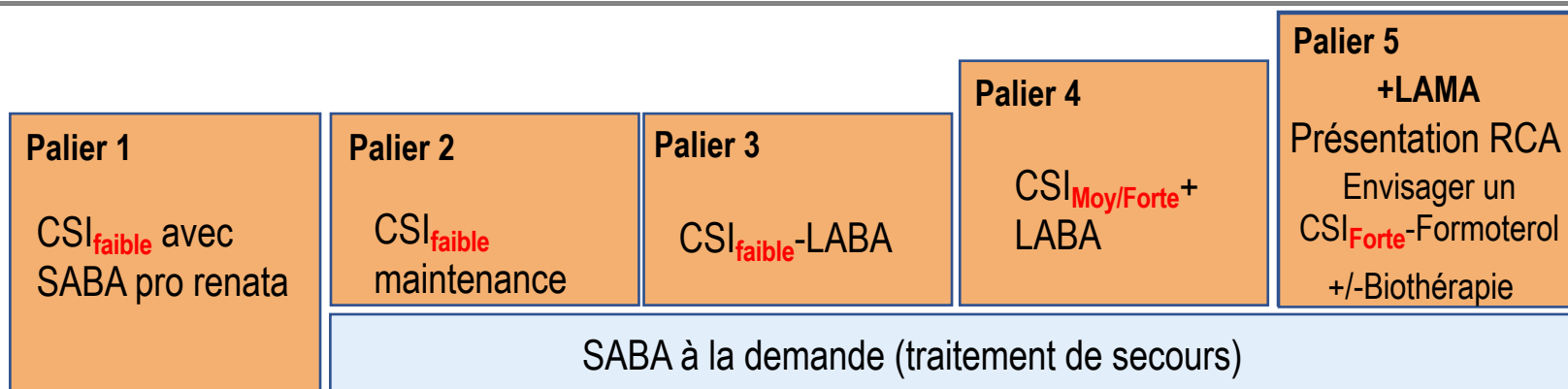
Maintenance and Reliever Therapy (MART)

Traitement de fond et secours avec CSI-Formoterol



Traitement « classique »

Traitement de fond et SABA en secours



Options à considérer

CSI _{faible} avec le SABA Ou ALTR Adjonction de HDM-SLIT	CSI _{moyenne} Adjonction d'ALTR Adjonction de HDM-SLIT	Adjonction de LAMA Adjonction de HDM-SLIT Adjonction d'ALTR CSI _{Forte} -LABA	azithromycine* Adjonction d'ALTR Adjonction de CSO
---	---	---	--

RCA: réunion de concertation d'asthme
SABA: short acting bêta-agonist.

CSI: corticostéroïdes inhalés
LABA: long acting bêta-agonist.

HDM-SLIT: désensibilisation aux acariens sublinguale
ALTR: anti-leucotriène
CSO: corticostéroïdes oraux

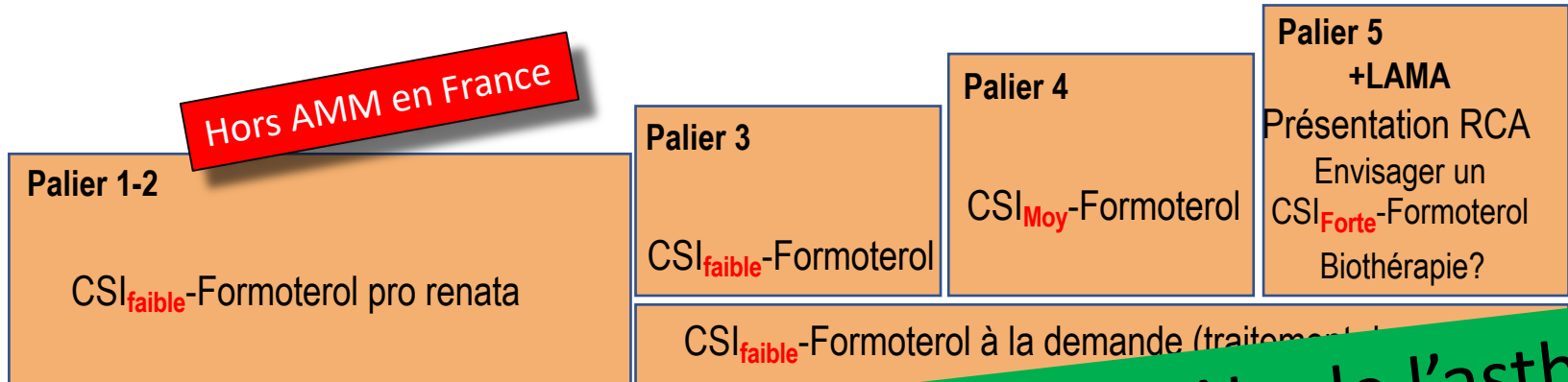
LAMA: long acting muscarinic antagonist

Actualisation de la prise en charge thérapeutique de l'asthme (GINA – juillet 2022)

Box 3-5A. Approche personnalisée pour les adultes et les adolescents >12 ans afin de contrôler les symptômes et de minimiser les risques futurs

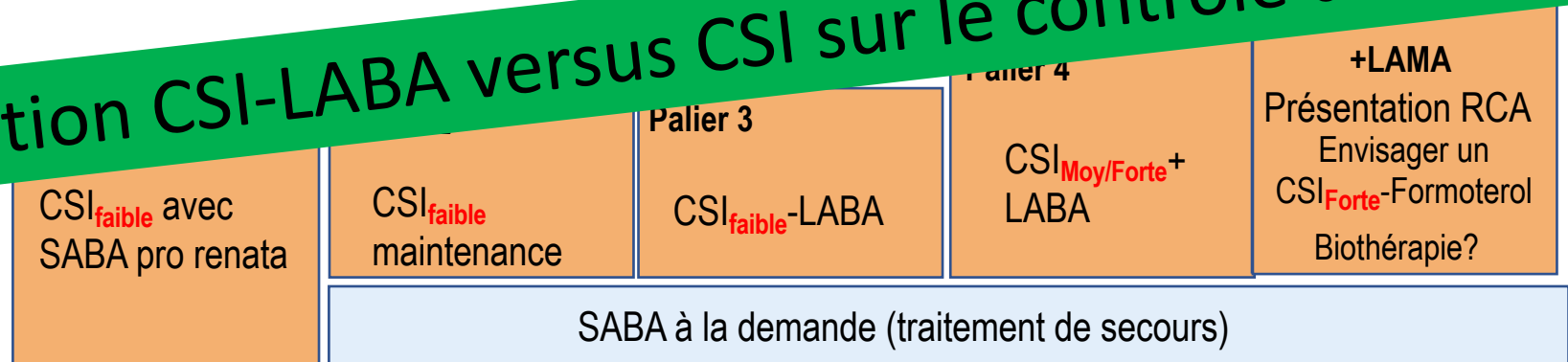
Maintenance and Reliever Therapy (MART)

Traitement de fond et secours avec CSI-Formoterol



Traitement « classique »

Traitement de fond et SABA en secours



Options à considérer

CSI _{faible} avec le SABA Ou ALTR Adjonction de HDM-SLIT	CSI _{moyenne} Adjonction d'ALTR Adjonction de HDM-SLIT	Adjonction de LAMA Adjonction de HDM-SLIT Adjonction d'ALTR CSI _{Forte} -LABA	azithromycine* Adjonction d'ALTR Adjonction de CSO
---	---	---	--

RCA: réunion de concertation d'asthme
SABA: short acting bêta-agonist.

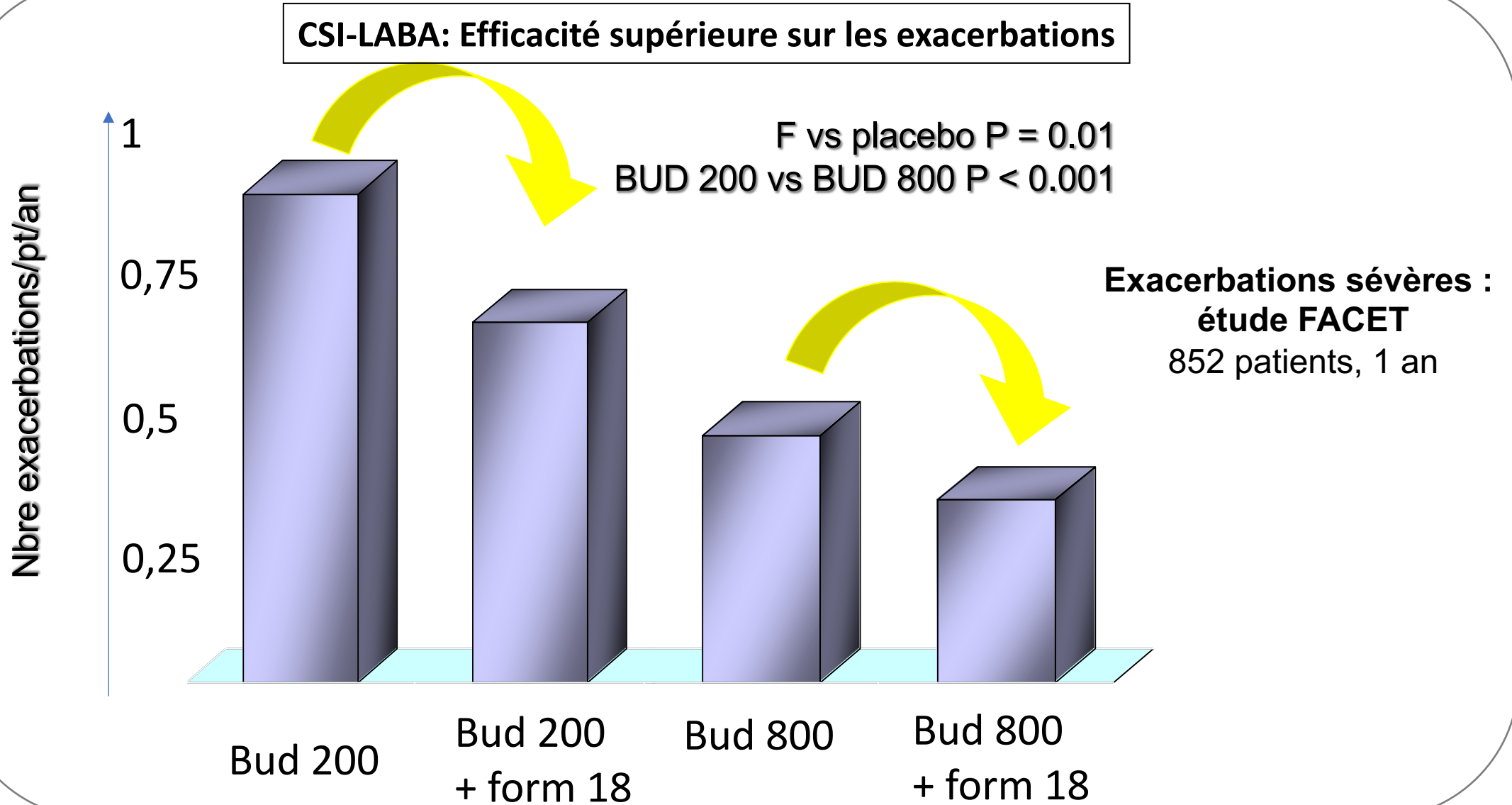
CSI: corticostéroïdes inhalés
LABA: long acting bêta-agonist.

HDM-SLIT: désensibilisation aux acariens sublinguale
ALTR: anti-leucotriène
CSO: corticostéroïdes oraux

LAMA: long acting muscarinic antagonist

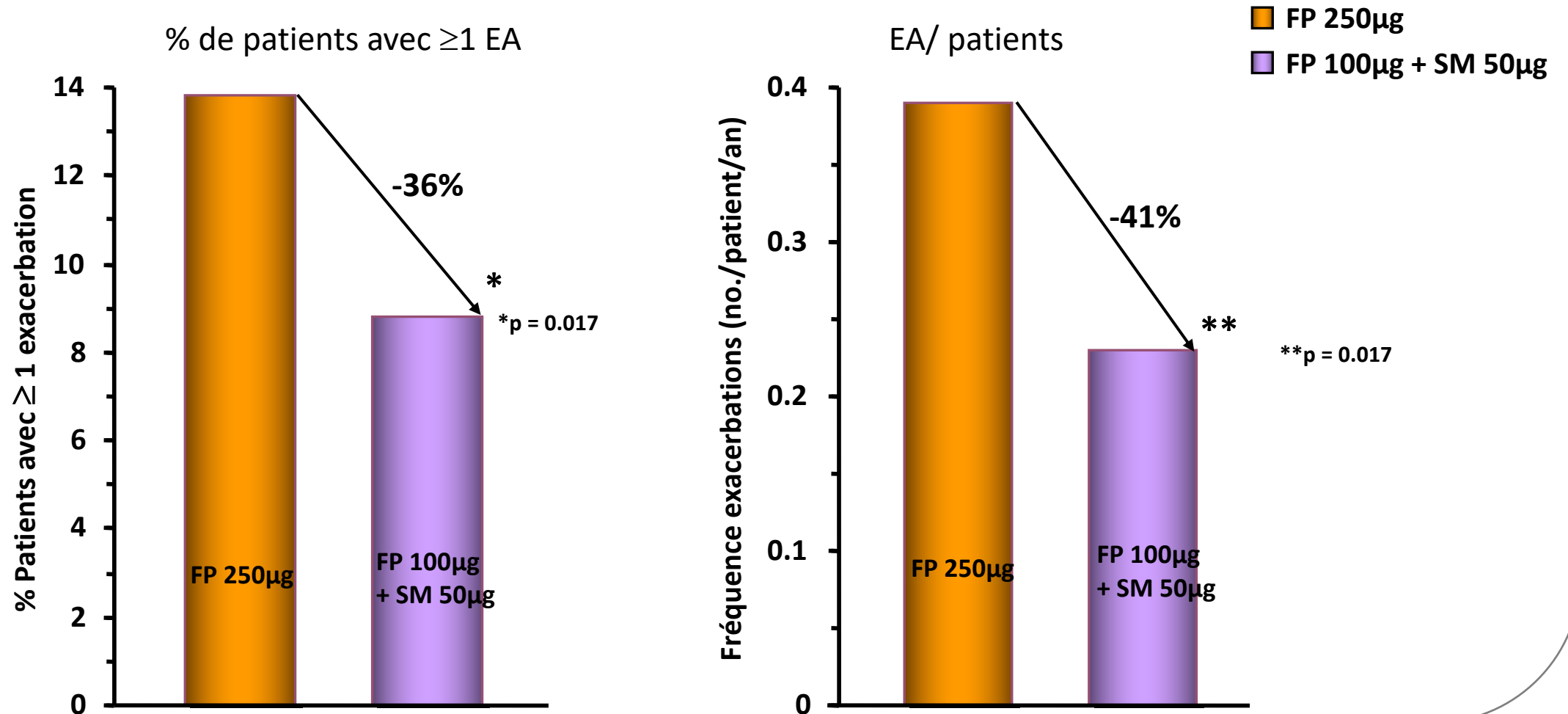
Intérêt de l'association CSI-LABA versus CSI sur le contrôle de l'asthme?

Effet synergique CSI+LABA



Effet synergique CSI+LABA

CSI-LABA: Efficacité supérieure sur les exacerbations malgré
une division par deux de la dose de CSI



Le plus est il toujours mieux?



1?

Le CSI sauve la vie

2?

Oui



Le plus est il toujours mieux?



1?

Le CSI sauve la vie

2?

Oui



3?



Traitement des Paliers 4 et 5 **En 2022**

En cas de non contrôle sous CSI_{moy}-LABA

30% des patients



Maintenance and Reliever Therapy (MART)

Traitement de fond et secours avec CSI-Formoterol

Palier 1-2

CSI_{faible}-Formoterol pro renata

Palier 3

CSI_{faible}-Formoterol

CSI_{faible}-Formoterol à la demande (traitement de secours)

Palier 4

CSI_{moy}-Formoterol

Palier 5

+LAMA

Présentation RCA

Envisager un

CSI_{forte}-Formoterol

+/-Biothérapie

Traitement « classique »

Palier 1

Palier 2

SABA à la demande (traitement de secours)

Palier 5

+/-Biothérapie

Intérêt de l'association CSI-LABA-LAMA versus CSI-LABA sur le contrôle de l'asthme?

Bernstein DI et al. Fluticasone furoate (FF)/vilanterol (100/25 mcg or 200/25 mcg) or FF (100 mcg) in persistent asthma. *J Asthma* 2015

Davis J et al. Burden of asthma among patients adherent to ICS/LABA: a real-world study. *J Asthma* 2019

Lee LK et al. Asthma control and disease burden in patients with asthma and allergic comorbidities. *J Asthma* 2018

Sulaiman I et al. A randomised clinical trial of feedback on inhaler adherence and technique in patients with severe uncontrolled asthma. *Eur Respir J* 2018



Traitement des Paliers 4 et 5

En 2022

En cas de non contrôle sous

L'introduction d'un LAMA est l'option prioritaire/montée des CSI

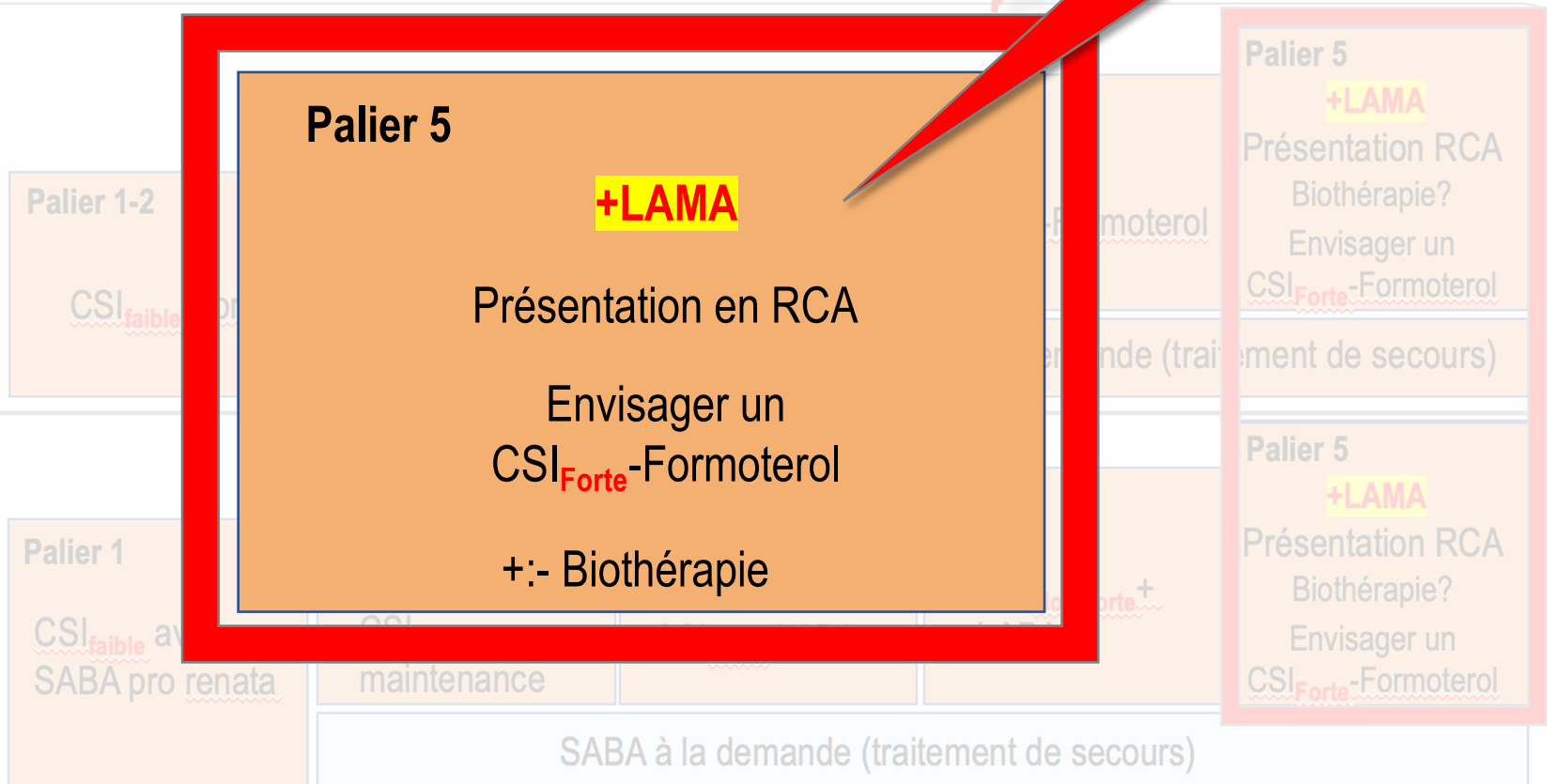
En cas de non contrôle sous CSI_{moy}-LABA

Maintenance and Reliever Therapy (MART)

Traitement de fond et secours avec CSI-Formoterol

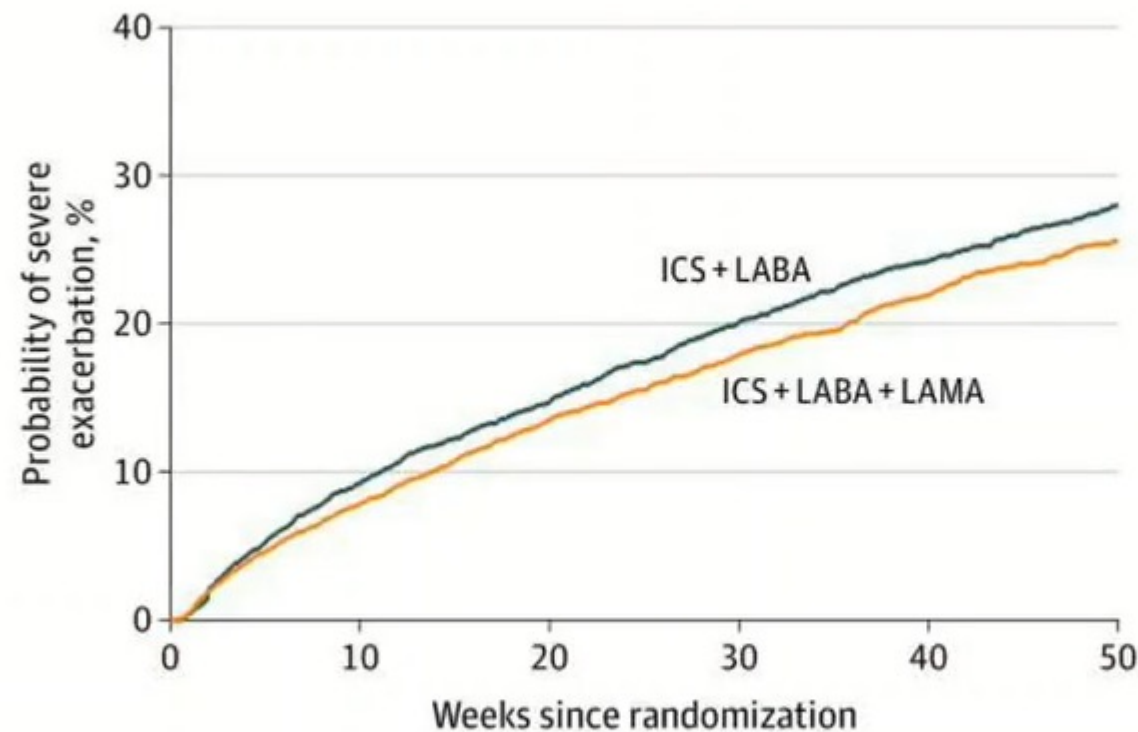
Traitement « classique »

Traitement de fond et SABA en secours



Les LAMA dans l'asthme: vue d'ensemble

Délai de survenu de la 1^{ère} exacerbation sévère

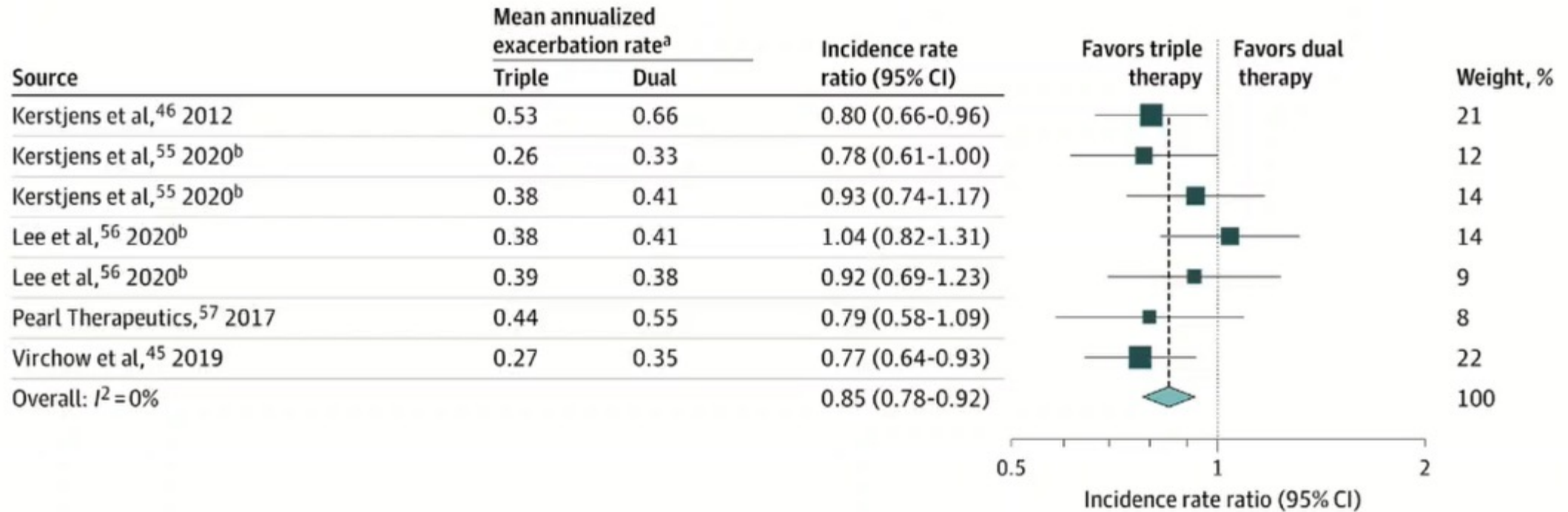


Hazard ratio 0,84
IC_{95%}, [0,77-0,92])

No. at risk						
ICS + LABA	4137	3650	3320	2922	2540	1760
ICS + LABA + LAMA	4159	3774	3396	2871	2332	1475
No. of studies	6	6	6	6	6	4

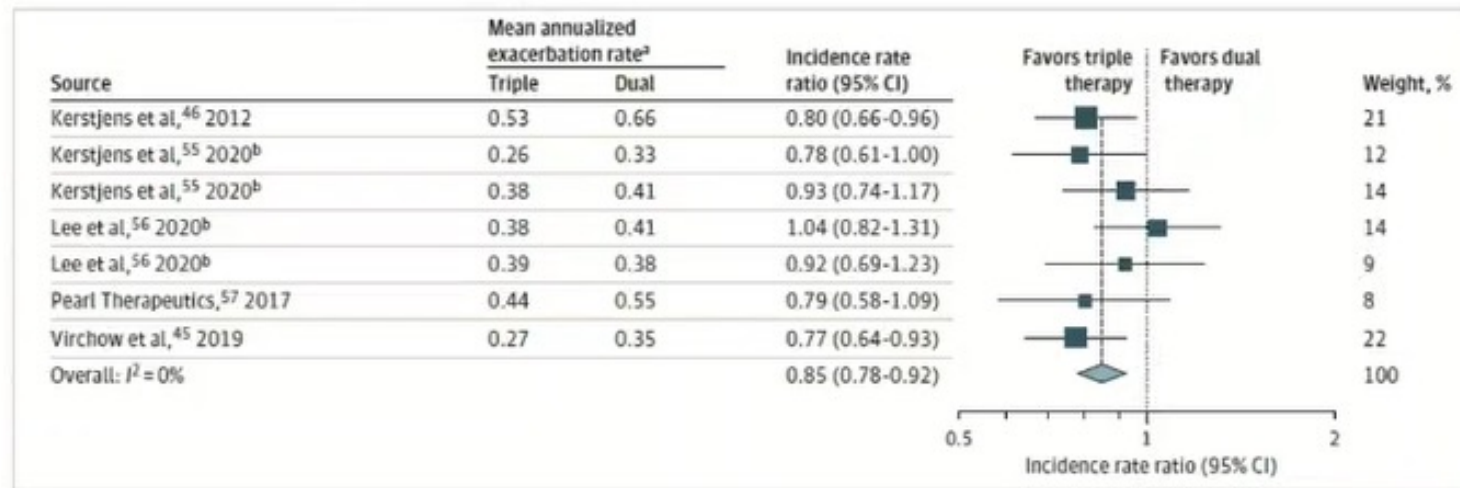
Réduction du taux d'exacerbations

A Incidence rate ratio of exacerbations



Other changes in medication recommendations for ≥ 12 years

- Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) should not be used as monotherapy for asthma (i.e. without ICS) because of increased risk of severe exacerbations (*Baan, Pulm Pharmacol Ther 2021*)
- Adding LAMA to ICS-LABA: GRADE review and meta-analysis (*Kim, JAMA 2021*) confirms previous findings
 - Small increase in lung function (mean difference 0.08 L)
 - No clinically important benefits for symptoms or quality of life → don't prescribe for dyspnea
 - Modest overall reduction in exacerbations compared with ICS-LABA (risk ratio 0.83 [0.77, 0.90])

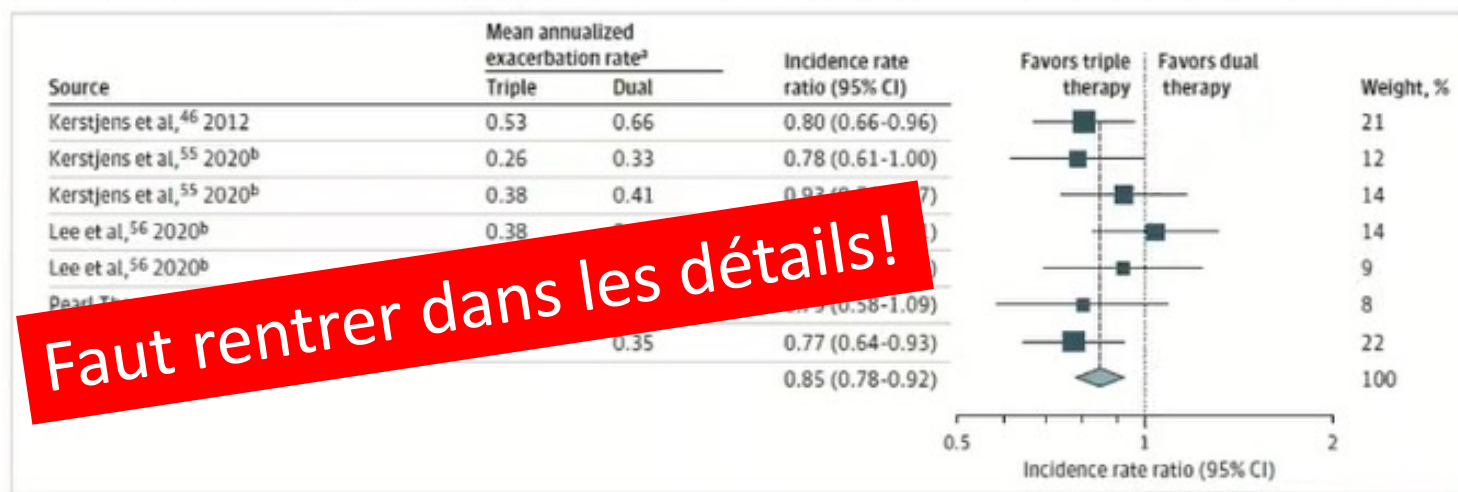


- Patients with exacerbations should receive at least medium dose ICS-LABA before considering add-on LAMA

Other changes in medication recommendations for ≥ 12 years



- Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) should not be used as monotherapy for asthma (i.e. without ICS) because of increased risk of severe exacerbations (*Baan, Pulm Pharmacol Ther* 2021)
- Adding LAMA to ICS-LABA: GRADE review and meta-analysis (*Kim, JAMA* 2021) confirms previous findings
 - Small increase in lung function (mean difference 0.08 L)
 - No clinically important benefits for symptoms or quality of life → don't prescribe for dyspnea
 - Modest overall reduction in exacerbations compared with ICS-LABA (risk ratio 0.83 [0.77, 0.90])

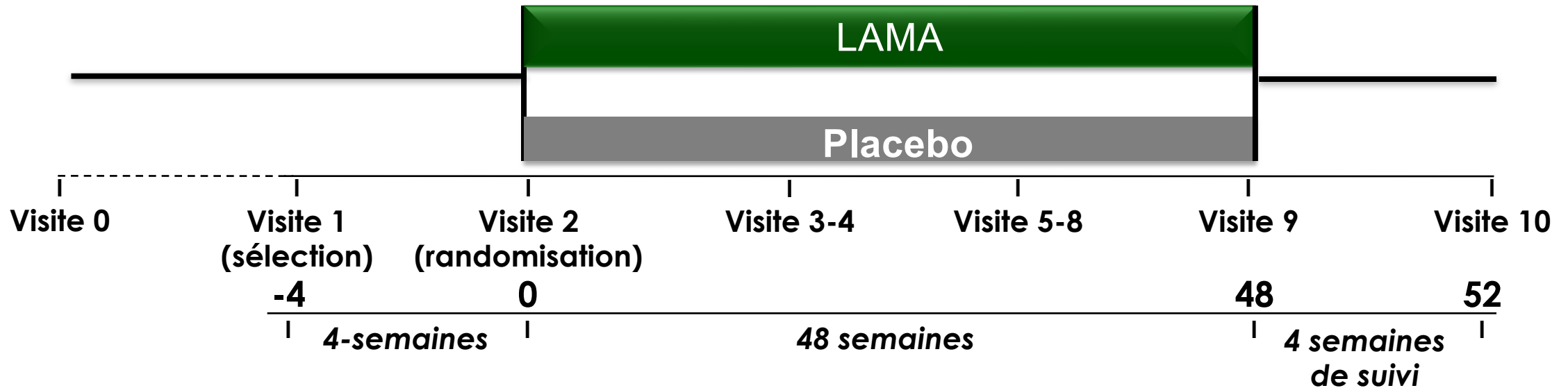


- Patients with exacerbations should receive at least medium dose ICS-LABA before considering add-on LAMA

Étude princeps

Deux études identiques en double-insu, randomisées vs placebo

912 asthmatiques non contrôlés sous CSI
($\geq 800 \mu\text{g/j}$ équivalent budesonide) + LABA
% pts avec plus de 3 exacerbations traitées par CSO : 19 %



3 critères principaux :

VEMS max à 3 h

VEMS résiduel
à 24 h

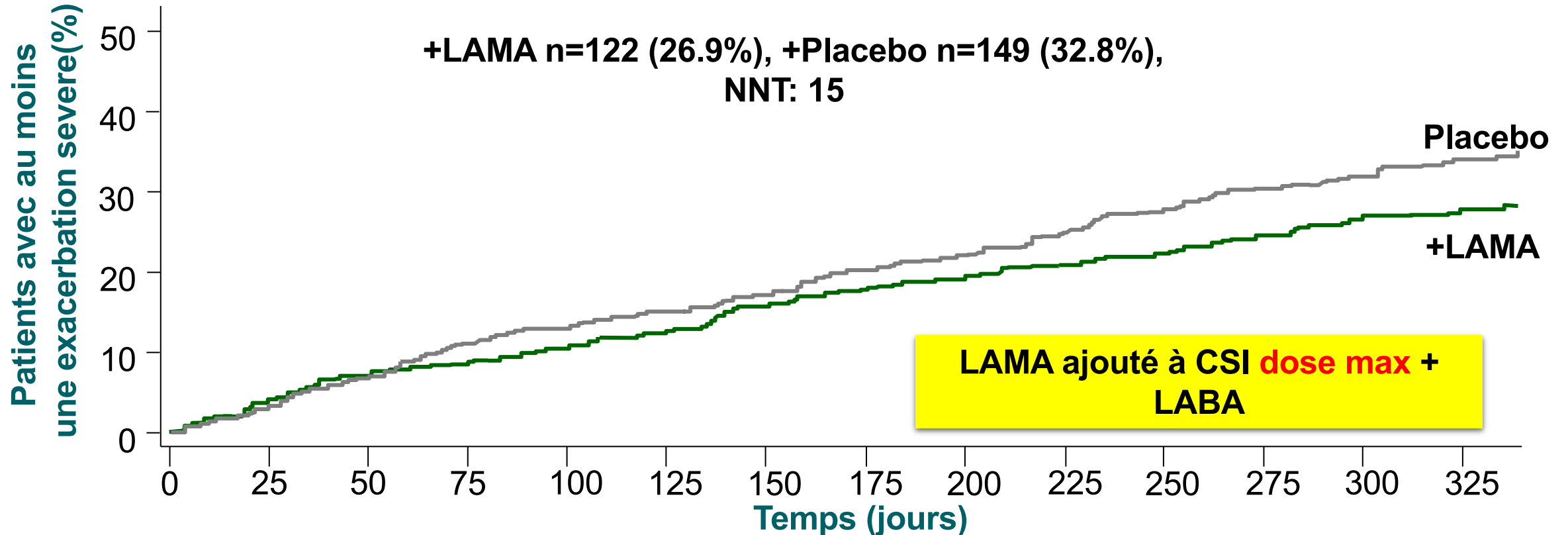
Délai avant première
exacerbation

117 centres, 5 continents

Observance fixée à $\geq 80\%$

Réductions des exacerbations sévères

HR=0.79; réduction du risque de 21% ($P=0.03$)



Episodes d'aggravation de l'asthme
réduction du risque de 31% ($P=0.0001$)



Traitement des Paliers 4 et 5

En 2022

En cas de non contrôle sous

L'introduction d'un
LAMA est l'option
prioritaire/montée
des CSI

En cas de non contrôle sous CSI_{moy}-LABA

Maintenance and Reliever Therapy (MART)

Traitement de fond et secours
avec CSI-Formoterol

Palier 1-2

CSI_{faible}

Palier 5

+LAMA

Présentation en RCA

Envisager un
CSI_{Forte}-Formoterol

+/- Biothérapie

Palier 5

+LAMA

Présentation RCA

Biothérapie?

Envisager un

CSI_{Forte}-Formoterol

CSA à la demande (traitement de secours)

Traitement « classique »

Traitement de fond et
SABA en secours

Palier 1

CSI_{faible} avec
SABA pro re nata

CSA à la demande

SABA à la demande (traitement de secours)

Palier 5

+LAMA

Présentation RCA

Biothérapie?

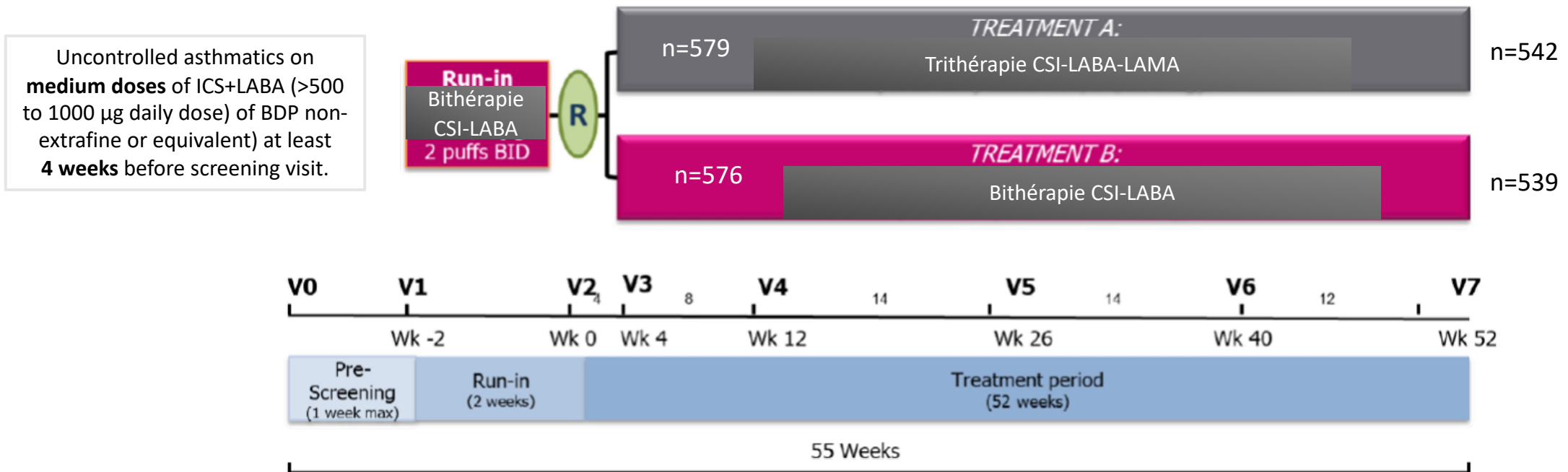
Envisager un

CSI_{Forte}-Formoterol

TRIMARAN: Study design

(**TRI**ple in asth**MA** With uncont**R**olled p**A**tient **on Medium streN**gth of ICS + LABA)

- 52 weeks - Randomized, Double blind, multinational, active controlled, 2-arm parallel group
- 1155 randomized patients



TRIMARAN (1 an)

La population

Sous CSI^m-LABA

Pas d'antécédent d'AAG

< 40 ans non fumeurs (< 10 PA)

VEMS < 80% avec réversibilité > 12%

Une EA sévère (CSO, H, Urgences)

Non contrôlés (ACQ-7 > 1.5)

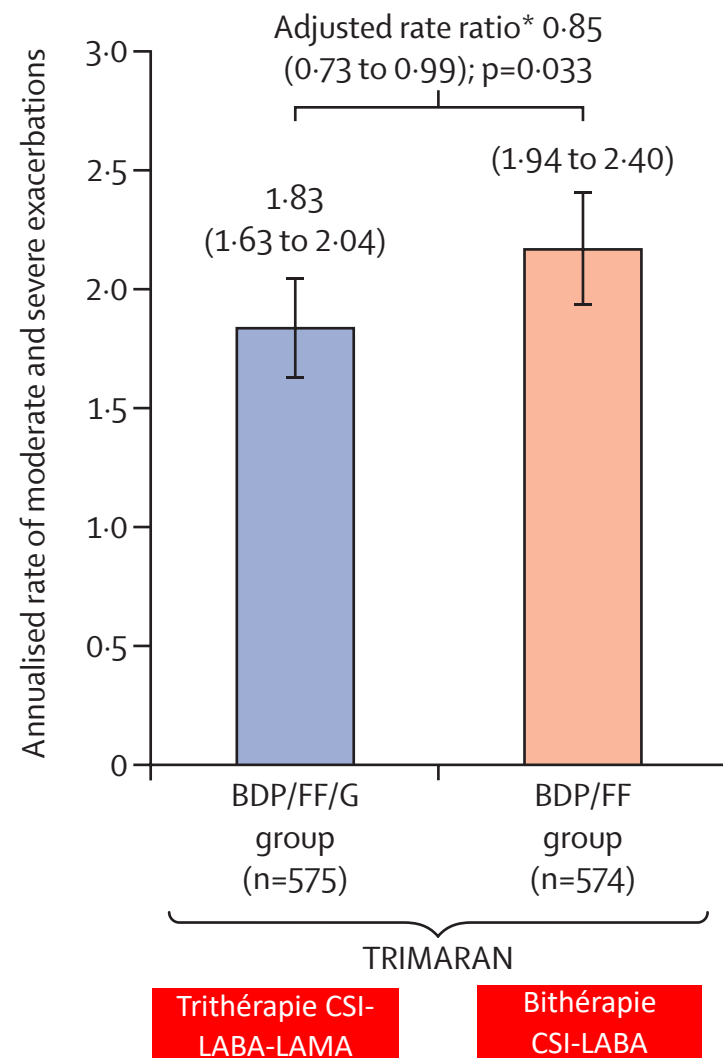
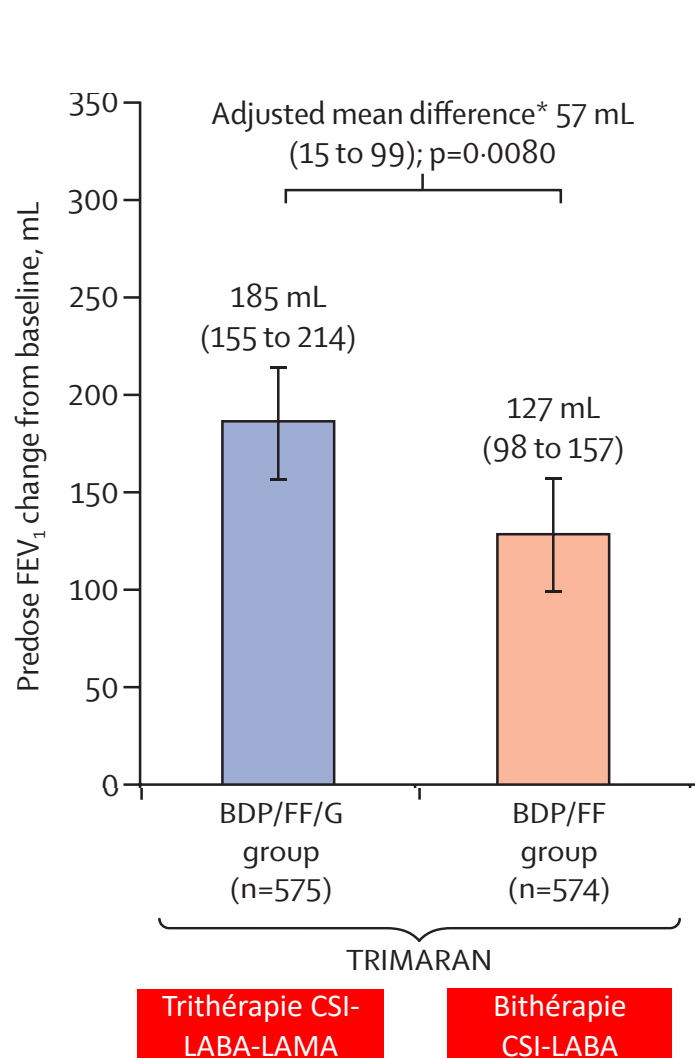


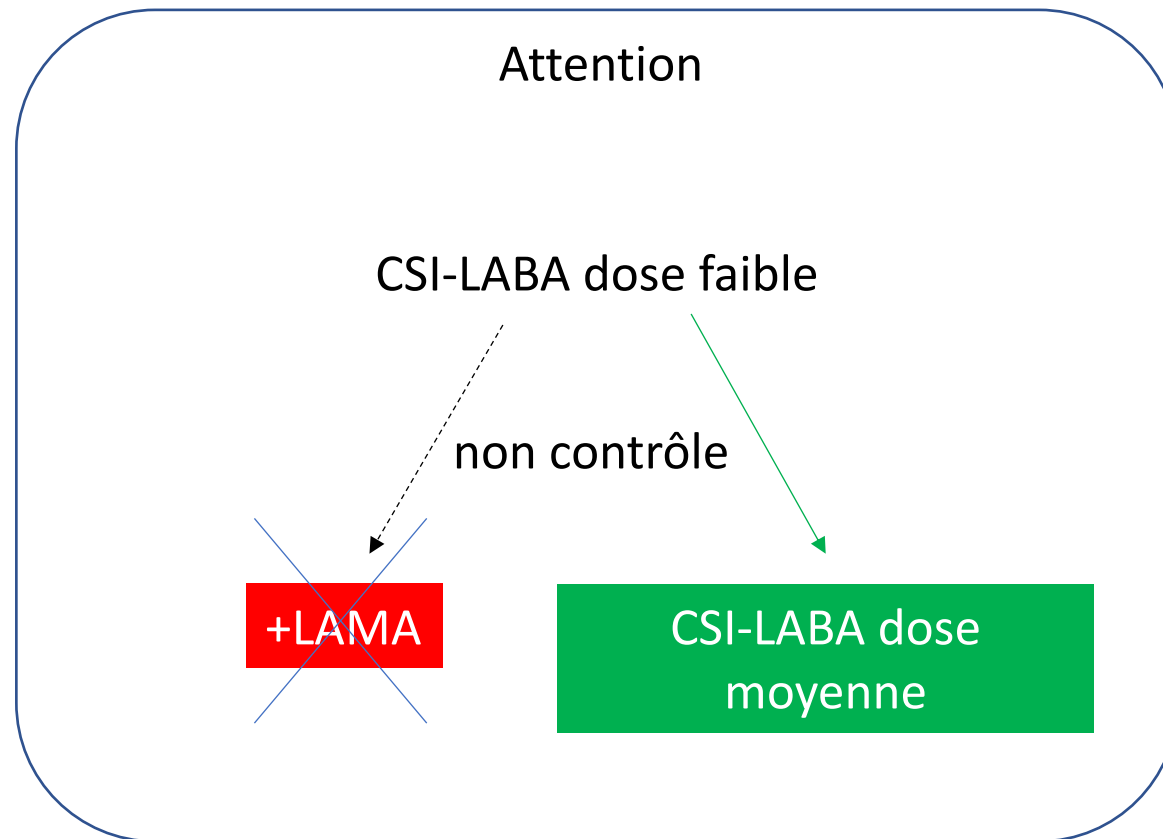
CSI^m-LABA

CSI^m-LABA + LAMA

L'adjonction d'un LAMA à un CSI-LABA dose moyenne améliore le VEMS et baisse les EA sévères

Ajouter un LAMA: une option à envisager avant d'augmenter les CSI aux doses maximales

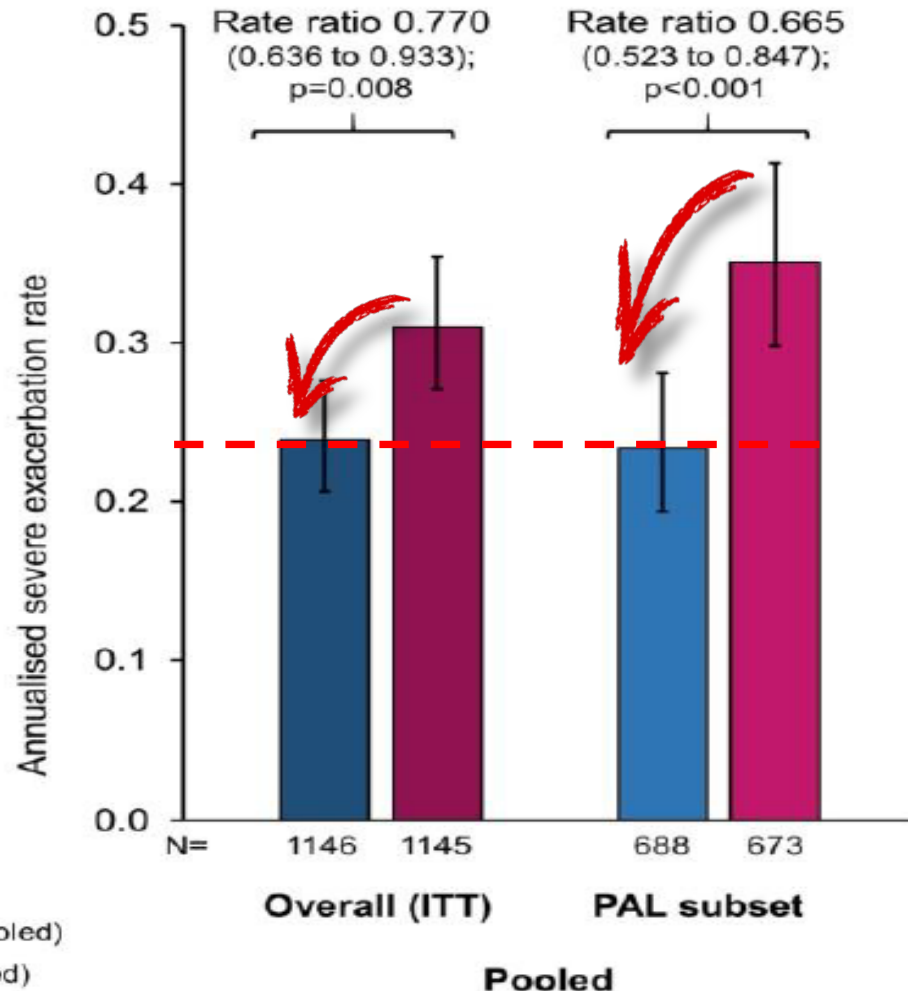




Chez qui le LAMA est le plus bénéfique ?

Bénéfice: chez qui ?

(Post-hoc analysis -pooled data)



C'est quoi un « PAL »?

« Persistent Airflow Limitation »

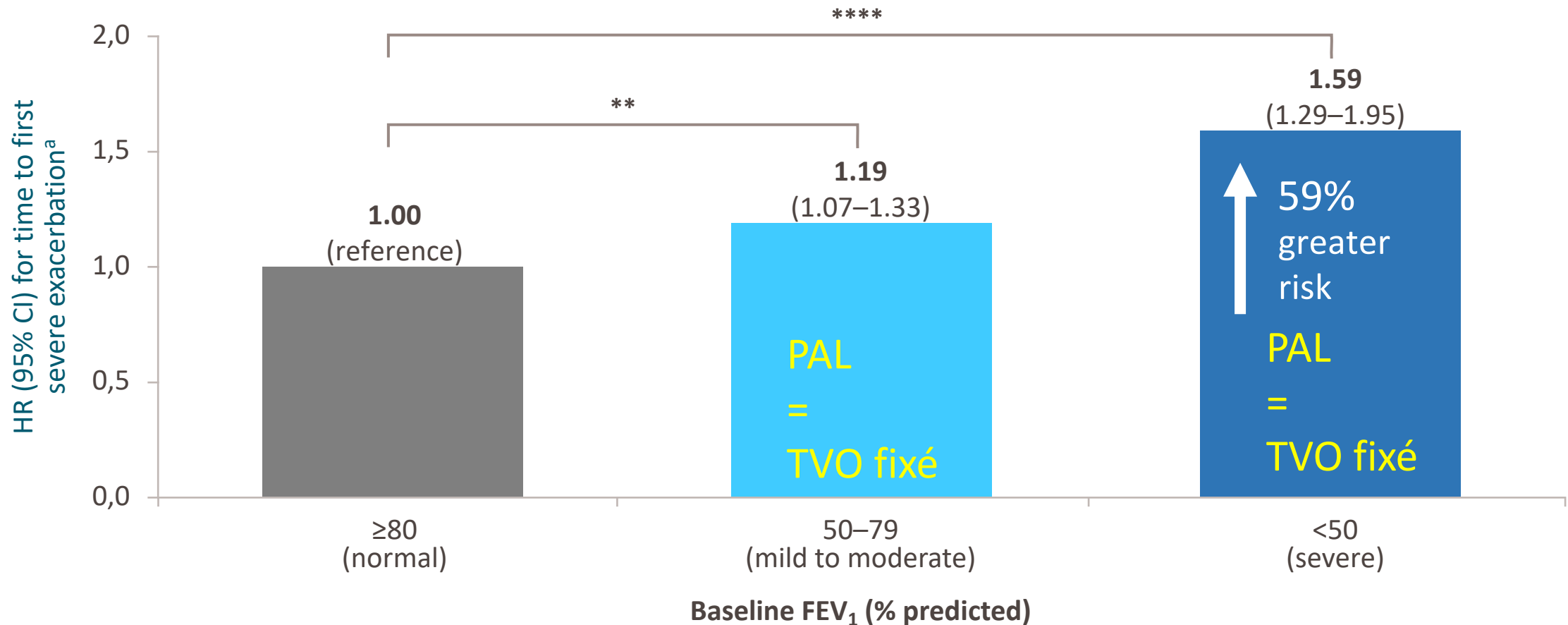
= C'est un TVO fixé

Pertinence clinique de ce sous groupe?

Severe exacerbations in patients with PAL (Persistent Airflow Limitation)

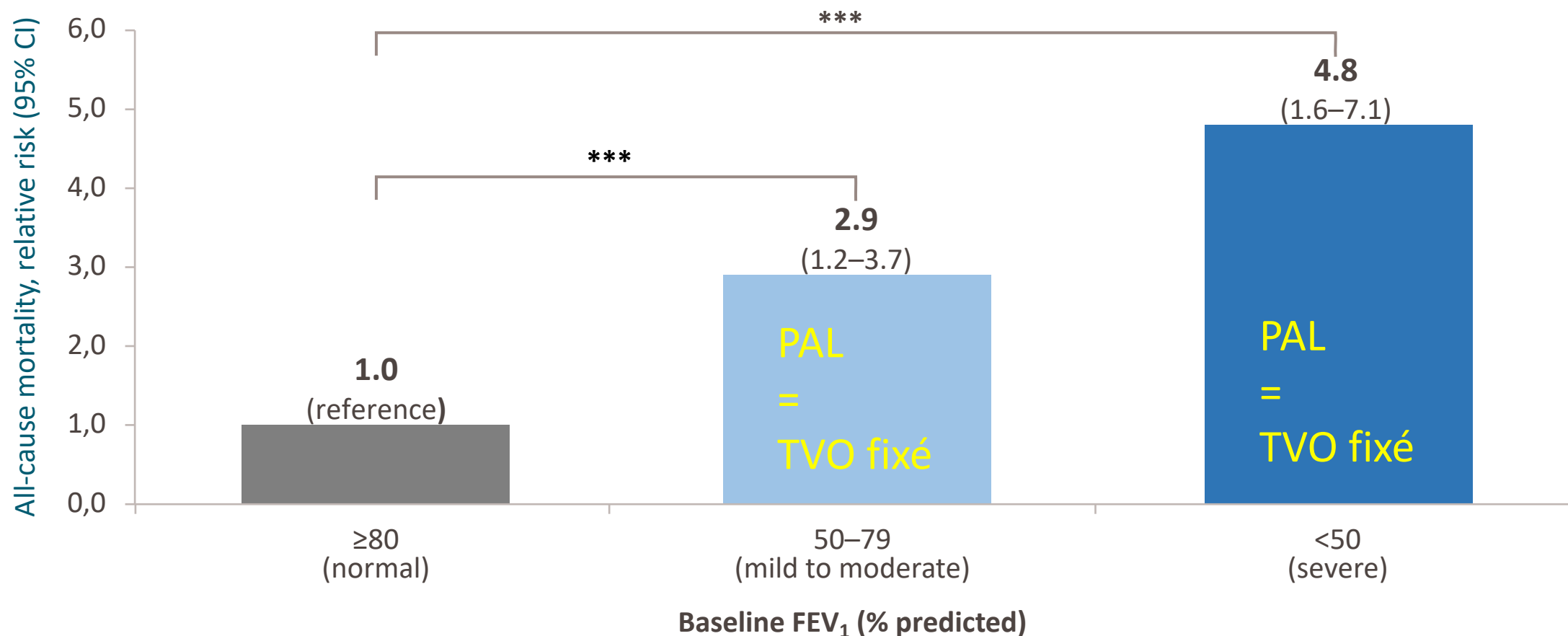
Un VEMS bas prédit le risque d'exacerbation ultérieure

Patients aged ≥ 18 years with moderate-to-severe asthma over a 36-month follow-up period (n=1865)



Le VEMS est un marqueur de mortalité

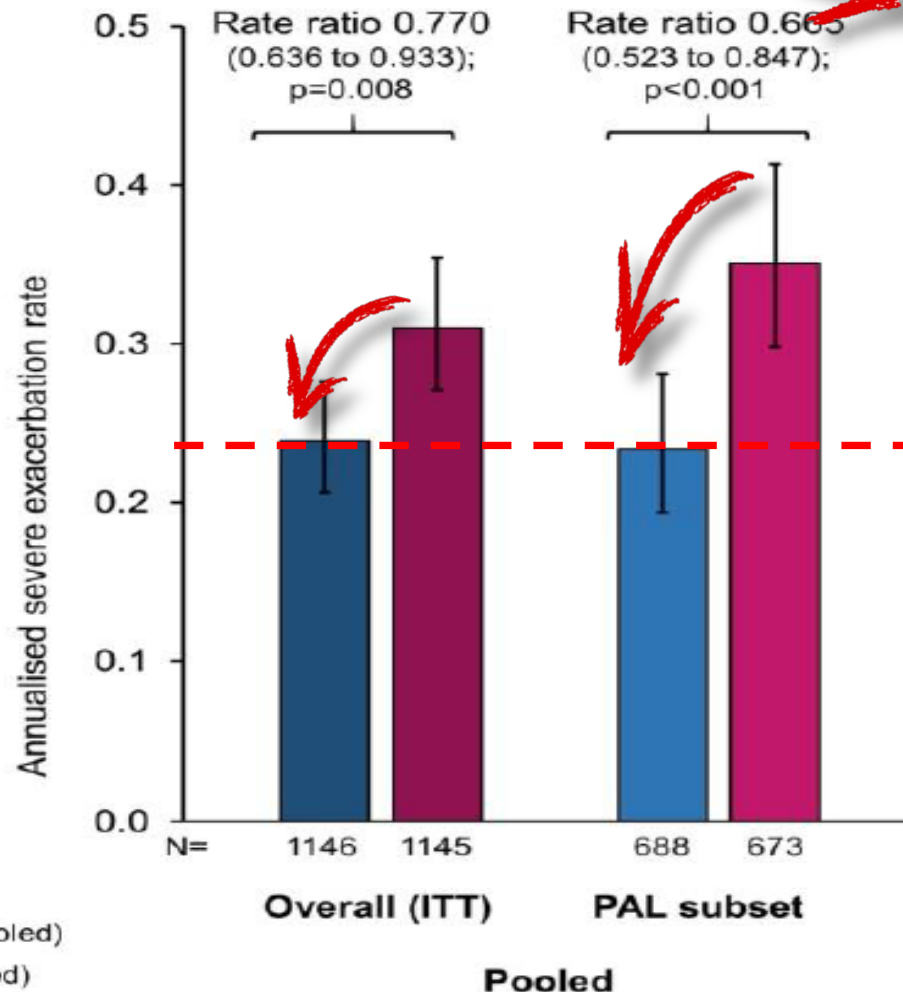
25-year follow-up in adult patients with asthma (n=1075)



Bénéfice: chez qui ?

(Post-hoc analysis -pooled data)

Chez tous les stades 4 de GINA non contrôlés avec un bénéfice encore plus important chez les PAL!



En fait, on ramène toutes les populations au même niveau d'EA

L'effet est donc d'autant plus marqué que le nombre d'exacerbations est important

Severe exacerbations in patients with PAL (Persistant Airflow Limitation)

Conclusion

Pas assez de CSI

Trop de CSI

Trop de CSO

Maintenance and Reliever Therapy (MART)

Traitement de fond et secours avec CSI-Formoterol

Palier 1-2

CSI_{faible}-Formoterol pro renata

Palier 3

CSI_{faible}-Formoterol

CSI_{faible}-Formoterol à la demande (traitement de secours)

Palier 4

CSI_{Moy}-Formoterol

Palier 5

+LAMA

Présentation RCA

Biothérapie?

Envisager un

CSI_{Forte}-Formoterol

Traitement « classique »

Traitement de fond et SABA en secours

Palier 1

CSI_{faible} avec SABA pro renata

Palier 2

CSI_{faible} maintenance

Palier 3

CSI_{faible}-LABA

Palier 4

CSI_{Moy/Forte}+ LABA

Palier 5

+LAMA

Présentation RCA

Biothérapie?

Envisager un

CSI_{Forte}-Formoterol

SABA à la demande (traitement de secours)

Options à considérer

CSI_{faible} avec le SABA

Ou ALTR

Adjonction de HDM-SLIT

CSI_{moyenne}

Adjonction d'ALTR

Adjonction de HDM-SLIT

Adjonction de LAMA

Adjonction de HDM-SLIT

Adjonction d'ALTR

CSI_{Forte}-LABA

azithromycine*

Adjonction d'ALTR

Adjonction de CSO

Le plus est il toujours mieux?



1?

Le CSI sauve la vie

2?

Oui



Le CSI-BALA

Oui



3?

À essayer avant CSI-BALA forte dose

Bénéfice d'autant plus important si TVO fixé