

**CONGRES 2021 AFMP
6-10 OCTOBRE, HERAKLION, CRÈTE**

LA PRISE EN CHARGE DE L'ASTHME SEVERE

Pr H.DOUGUI

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

CHU Béni Messous, Alger

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.



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

DEFINITION DE L'ASTHME SEVERE

- ▶ Sous-groupe de patients asthmatiques pour lesquels des doses élevées de corticoïdes ne permettent pas de contrôler la maladie
- ▶ Près de 5 % des malades asthmatiques mais qui concentrent les risques d'accidents mortels et des recours inopinés aux soins avec une altération majeure de leur qualité de vie
- ▶ Handicap fonctionnel souvent majeur et coûts directs et indirects importants
- ▶ L'hétérogénéité phénotypique est la règle.

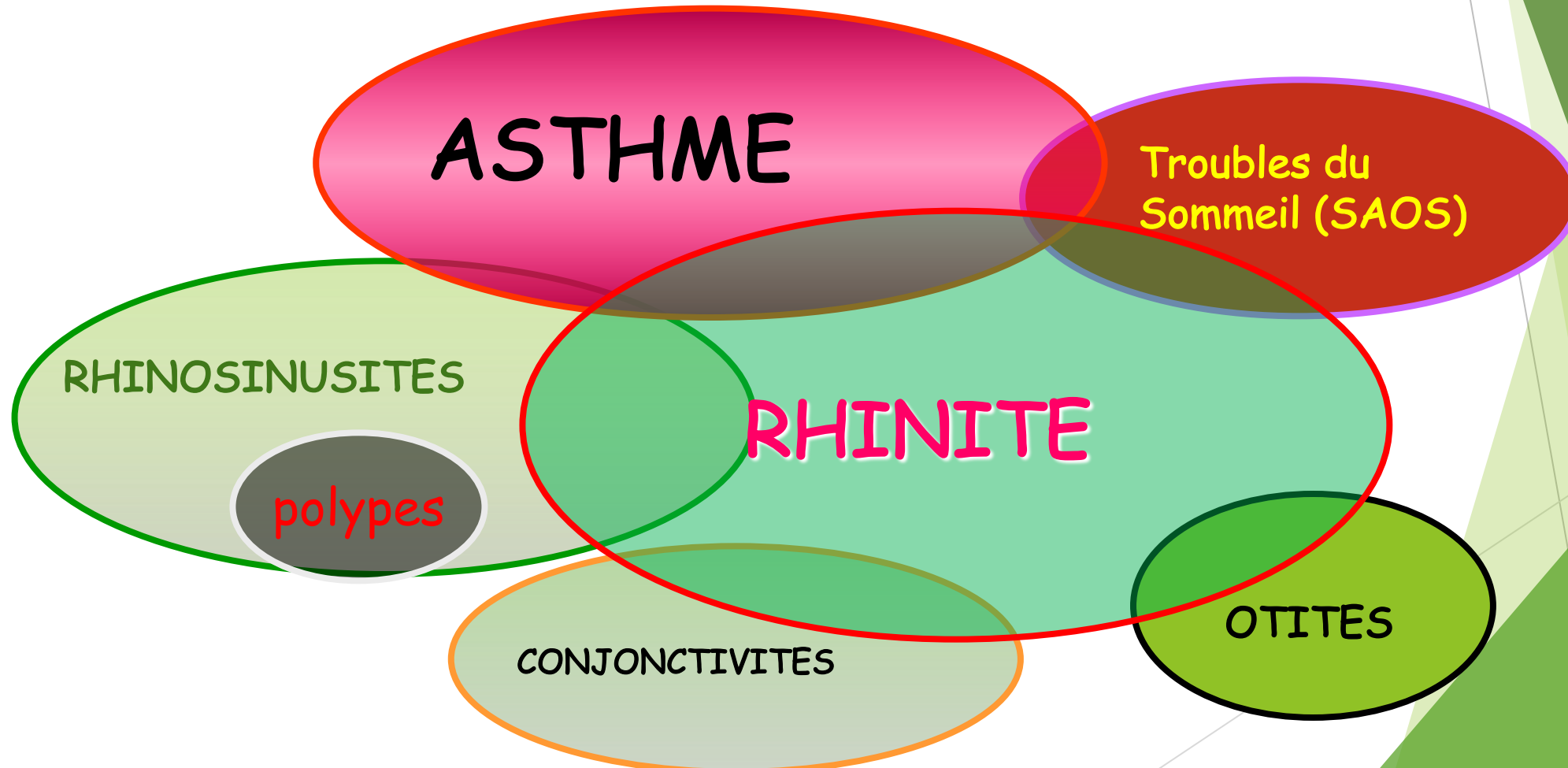
EN PRATIQUE FACE A UN DILEMME : ASTHME DIFFICILE , ASTHME NON CONTRÔLE', ASTHME SEVERE ?

5 QUESTIONS :

- ▶ Diagnostic : est-ce bien de l'asthme? +++ (MCS, ABPA, PCE)
- ▶ Existe-t-il des facteurs de risque modifiables (professionnel, environnementaux ...) ?
- ▶ Quelle est l'observance thérapeutique? +++
- ▶ La technique de prise des dispositifs inhalatoires est-elle bonne? +++
- ▶ Existe t'il des comorbidités non maîtrisées ?

ASTHME SEVERE: NE PAS OUBLIER DE DIAGNOSTIQUER ET TRAITER TOUTES LES COMORBIDITÉS

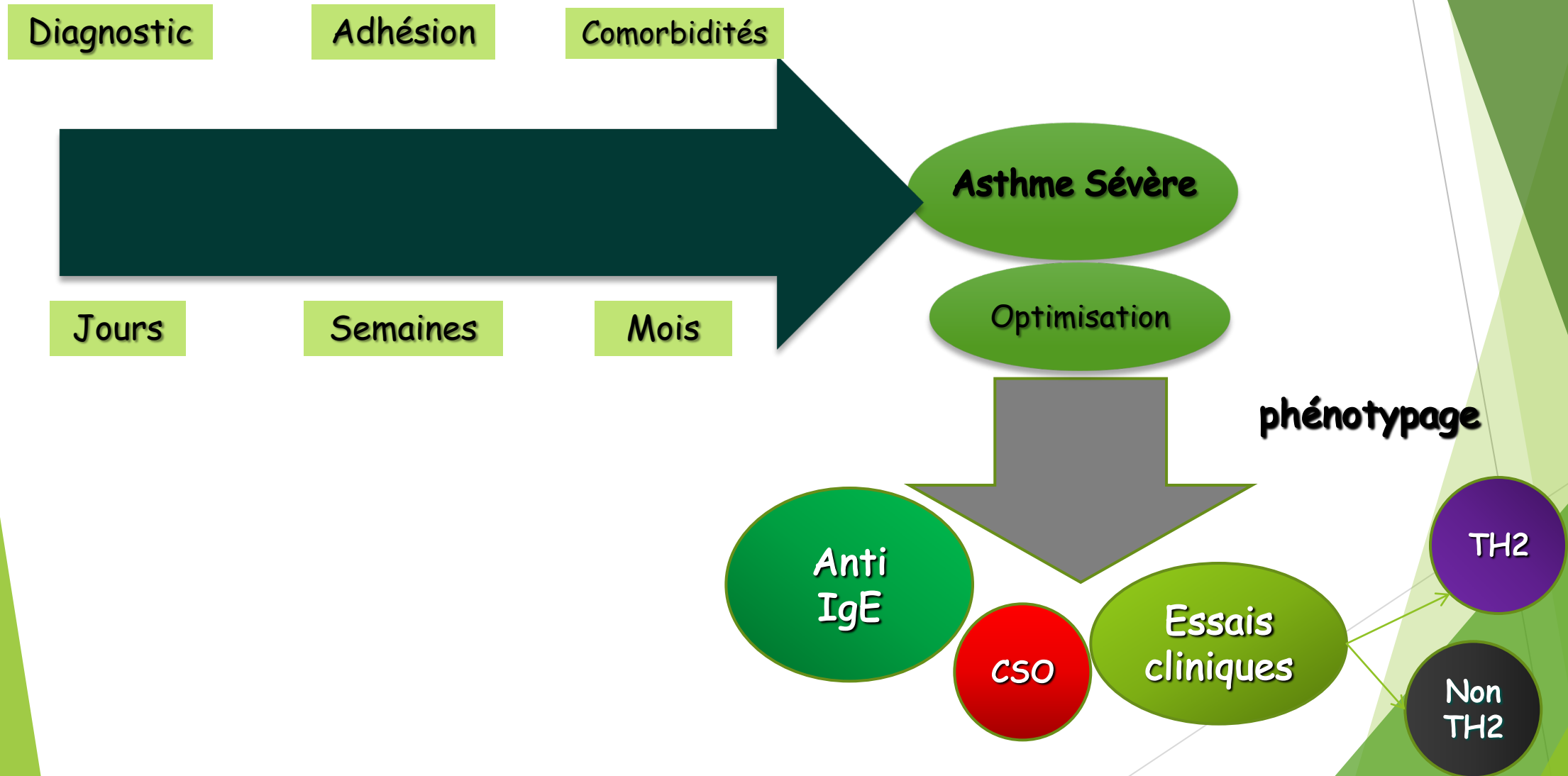
même voie même pathologie : one way one disease



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			

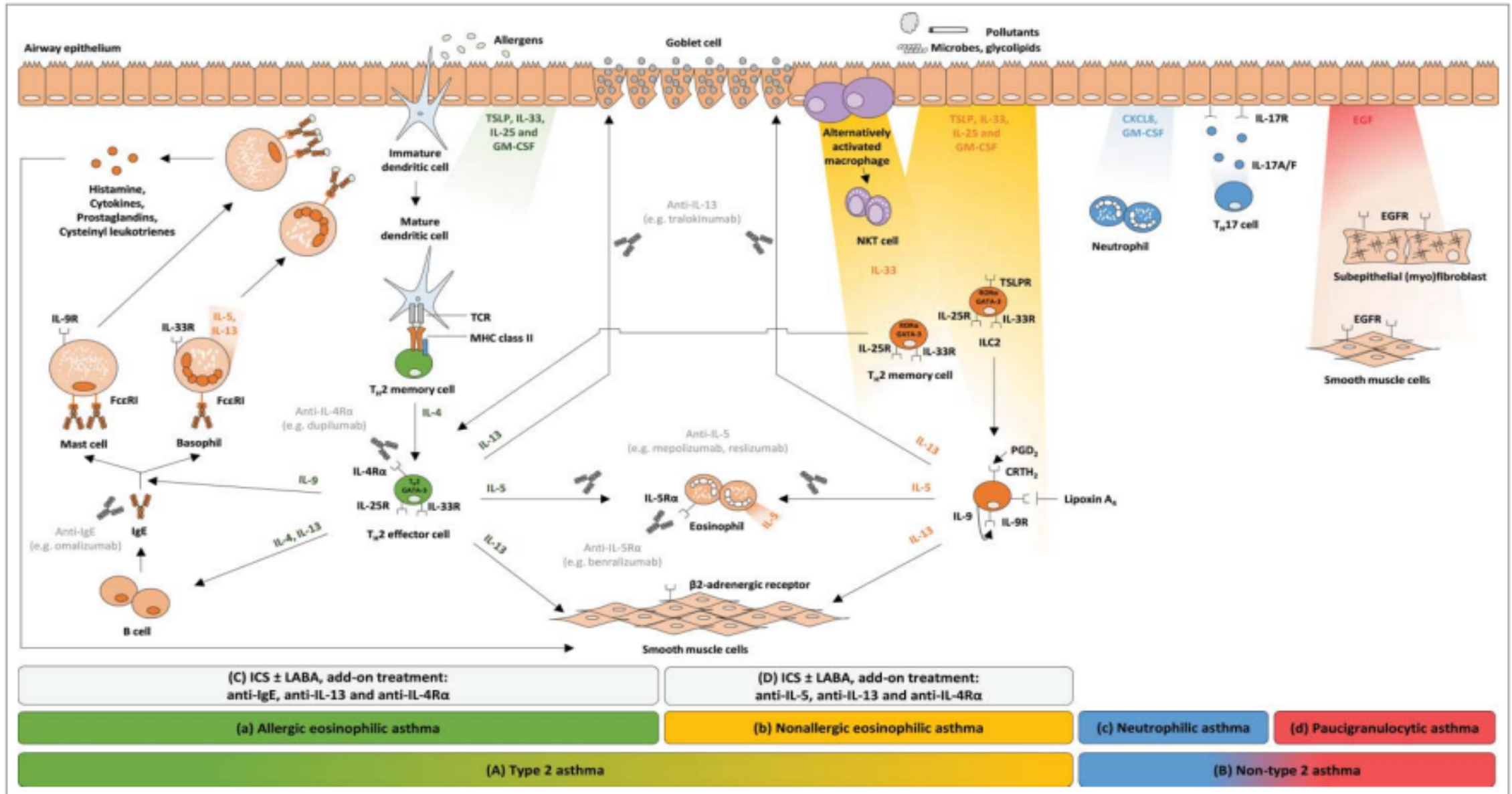
ASTHME SEVERE: DEMARCHE DIAGNOSTIQUE



PHÉNOTYPES ET MARQUEURS BIOLOGIQUES

- ▶ Ensemble des caractères observables d'un individu, résultant de l'interaction entre son génotype et les effets de son environnement
- ▶ Marqueurs biologiques de la voie Th2 : éosinophilie sanguine, IgE totales, FeNO, périostine

Endotype dans l'asthme: T2 et non T2



ASTHME ALLERGIQUE

- ▶ Début dans l'enfance
- ▶ Histoire d'atopie personnelle et familiale
- ▶ Tests cutanés, IgE
- ▶ Expectoration induite : inflammation éosinophilique
- ▶ Bonne réponse aux corticoïdes inhalés
- ▶ L'asthme allergique est plus sévère chez l'enfant
- ▶ Asthme professionnel ?

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

Wenzel SE. Asthma: defining of the persistant adult phenotypes
Lancet 2006; 368: 804-13

ASTHME INDUIT PAR L'ASPIRINE ET LES AINS

SYNDROME DE WIDAL

- ▶ Rhinite et anosmie, PNS, puis asthme souvent sévère
- ▶ La rhinosinusite chronique sévère est présente chez la plupart des asthmes sévères de l'adulte
- ▶ 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

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

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

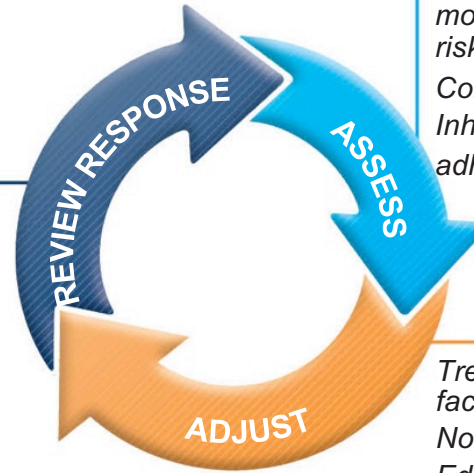
Box 3-5A

Adults & adolescents 12+ years

Personalized asthma management:

Assess, Adjust, Review response

Symptoms
Exacerbations
Side-effects
Lung function
Patient satisfaction



Confirmation of diagnosis if necessary
Symptom control & modifiable risk factors (including lung function)
Comorbidities
Inhaler technique & adherence
Patient goals

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

Traitement de l'asthme sévère

Asthma medication options:

Adjust treatment up and down for individual patient needs

PREFERRED CONTROLLER

to prevent exacerbations and control symptoms

Other controller options

PREFERRED RELIEVER

Other reliever option

STEP 1

As-needed low dose ICS-formoterol
* Low dose ICS taken whenever SABA is taken †

STEP 2

Daily low dose inhaled corticosteroid (ICS), or as-needed low dose ICS-formoterol *

Leukotriene receptor antagonist (LTRA), or low dose ICS taken whenever SABA taken †

STEP 3

Low dose ICS-LABA

Medium dose ICS, or low dose ICS+LTRA #

STEP 4

Medium dose ICS-LABA

High dose ICS, add-on tiotropium, or add-on LTRA #

STEP 5

High dose ICS-LABA
Refer for phenotypic assessment ± add-on therapy, e.g. tiotropium anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R

Add low dose OCS, but consider side-effects

As-needed low dose ICS-formoterol *

As-needed low dose ICS-formoterol ‡

As-needed short-acting β_2 -agonist (SABA)

* Off-label; data only with budesonide-formoterol (bud-form)

† Off-label; separate or combination ICS and SABA inhalers

‡ Low-dose ICS-form is the reliever for patients prescribed bud-form or BDP-form maintenance and reliever therapy

Consider adding HDM SLIT for sensitized patients with allergic rhinitis and FEV₁ >70% predicted

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

- ▶ Anti IgE (Omalizumab)
- ▶ Anti IL 4 (Dipilumab)
- ▶ Anti IL 5 (Mepolizumab)
- ▶ Anti IL 13 (Lebrikuzumab)
- ▶ 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:

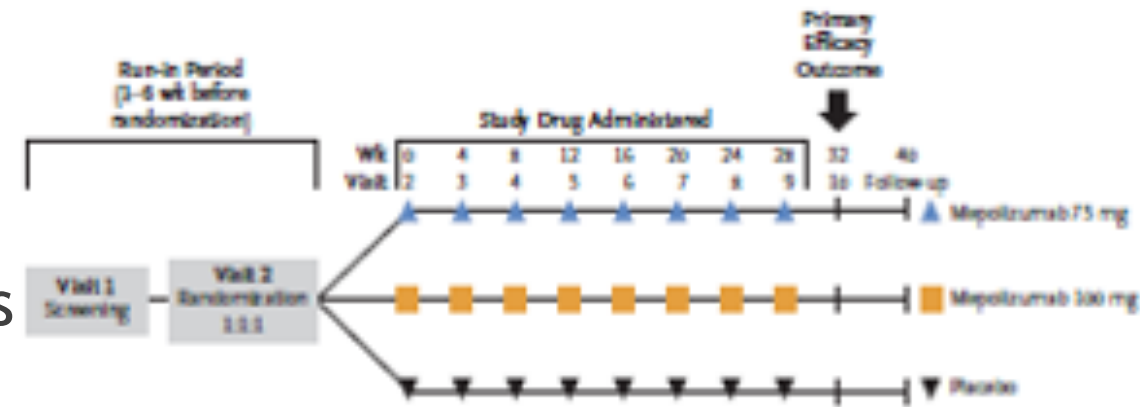
asthme persistant sévère non contrôlé,
allergique IgE-dépendant (caractérisé par un test cutané ou
des IgE spécifiques à un allergène perannuel),
avec taux d'IgE totales entre 30 et 1500 KUI/l.

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 : 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

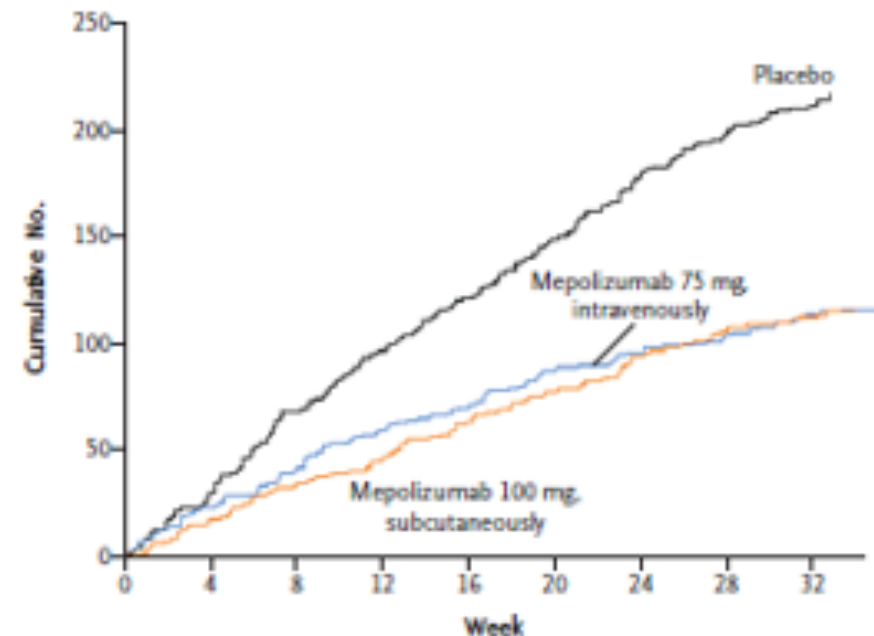
N Engl J Med. 2014;371(13):1198-207

Mepolizumab sous-cutané

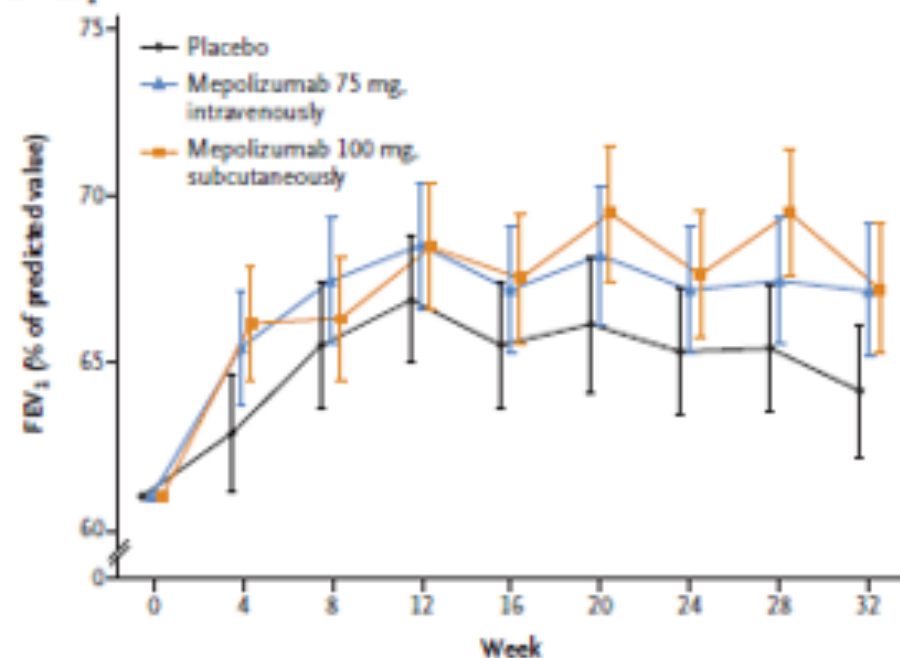
- Taux d'exacerbations: -53%
- Exacerbations avec hospitalisation ou urgences: -61%
- VEMS : +98 ml ($p=0,03$)
- SGRQ : + 7
- Éosinophilie sanguine : -84%

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

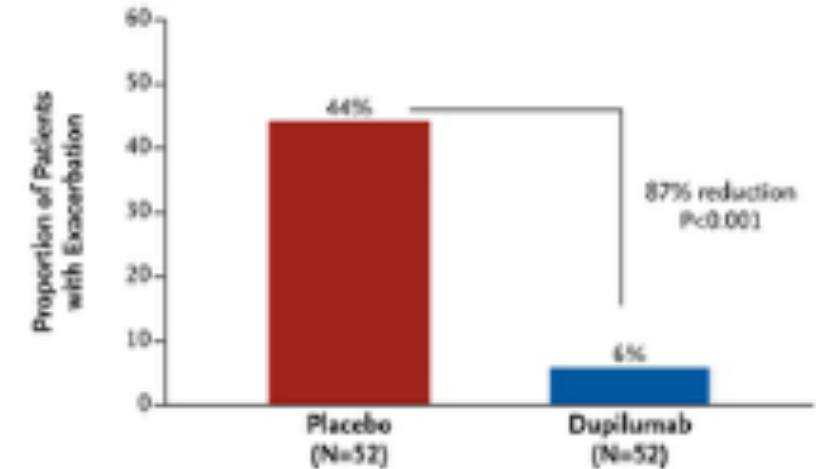
- ▶ 52 asthmatiques modérés à sévères CSI+LABA
- ▶ Eosino sang > 300 ou éosino expectoration > 3 %
- ▶ Diminution des exacerbations de 87 %
- ▶ Augmentation de la fonction respiratoire
- ▶ Augmentation du contrôle

Wenzel S

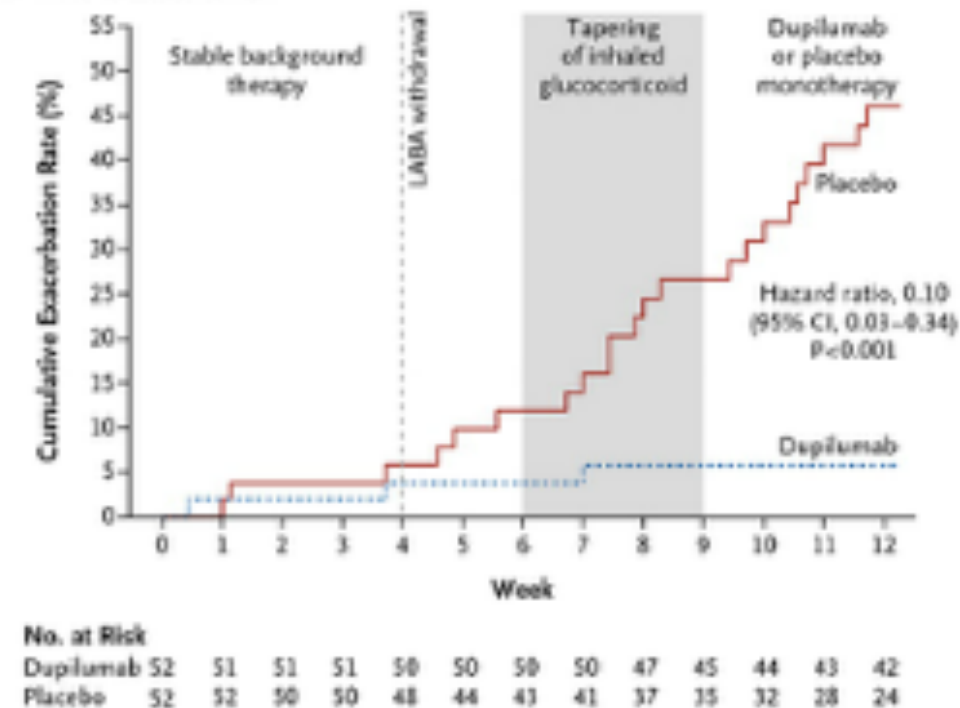
Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels

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

A Exacerbations — Primary End Point



B Time to Exacerbation

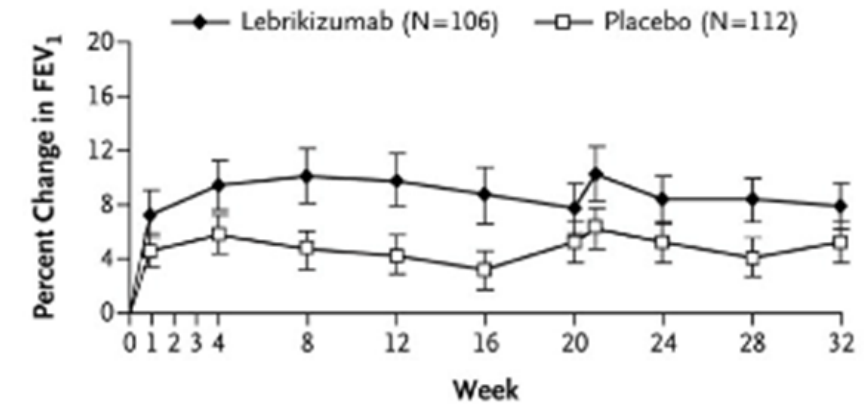


Lebrikizumab : anti IL-13

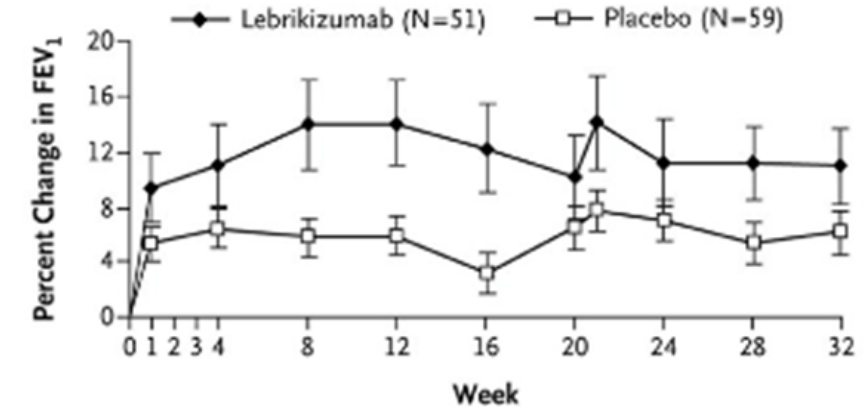
- ▶ 219 asthmatiques mal contrôlés par CSI+LABA
- ▶ augmentation du VEMS par rapport au placebo : + 5,5 %
- ▶ Périostine : induite par l'IL 13
- ▶ identifie sous groupe Th2 d'asthmatiques
- ▶ Groupe « périostine élevée » : VEMS + 8,2 %
- ▶ Groupe « périostine basse » : VEMS + 1,6 %
- ▶ Périostine = biomarqueur

Corren J NEJM 2011; 365: 1088

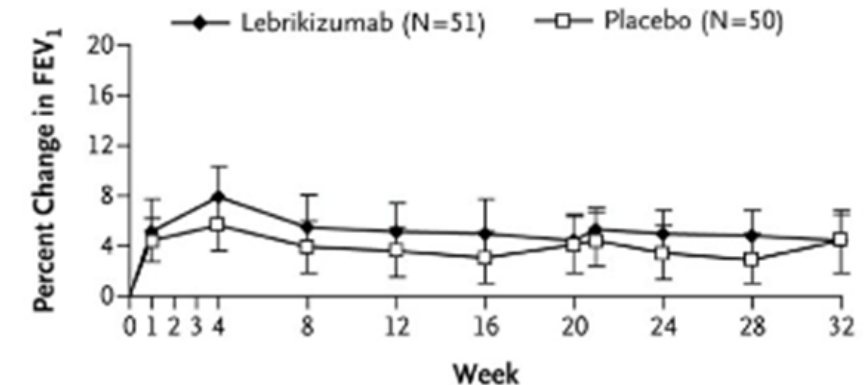
A Total Cohort



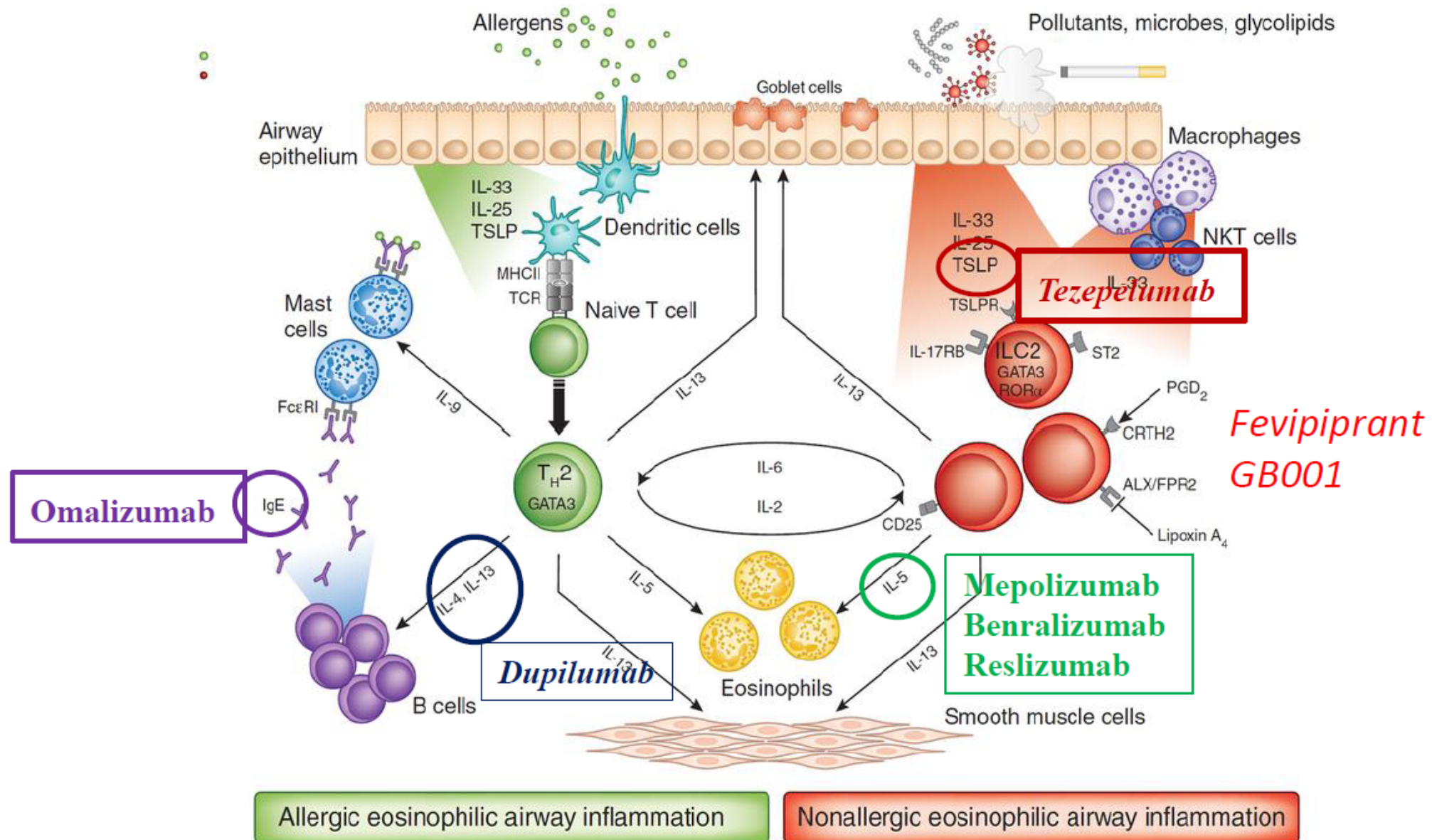
B High-Periostin Subgroup



C Low-Periostin Subgroup



Biologic and novel therapies for the treatment of severe asthma.



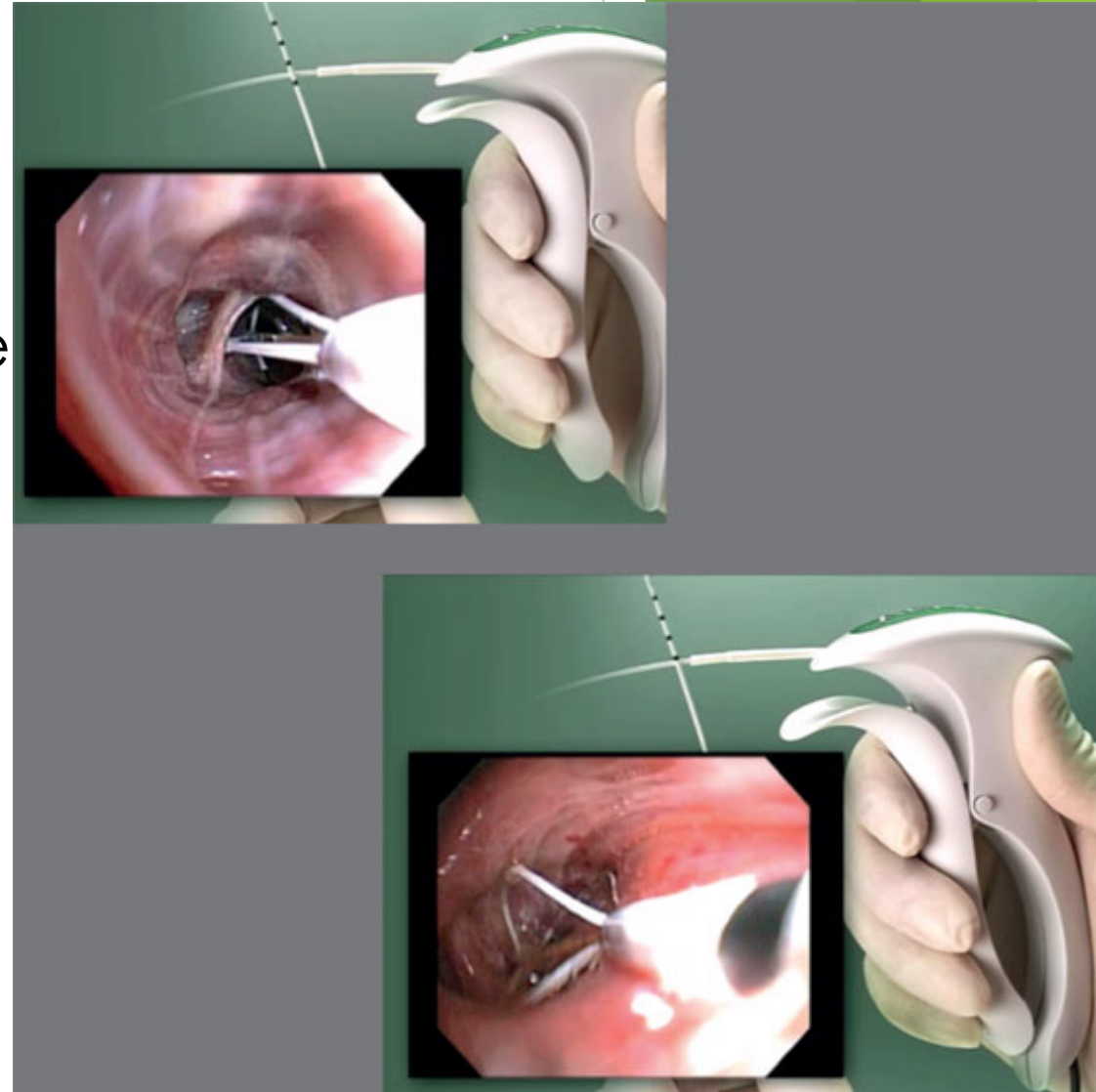
THERMOPLASTIE BRONCHIQUE

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

Principe : sonde délivrant une énergie thermique de 65°

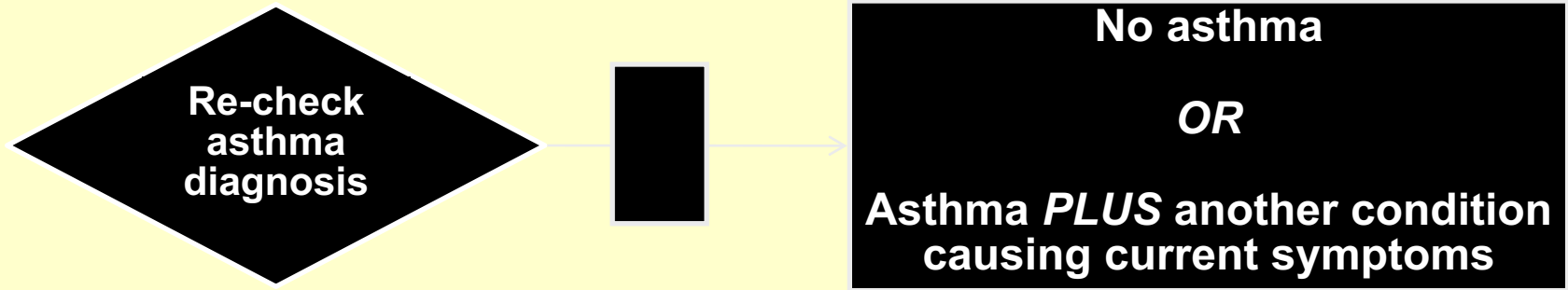
3 séances sous AG toutes les 3 semaines

Effets indésirables : exacerbations



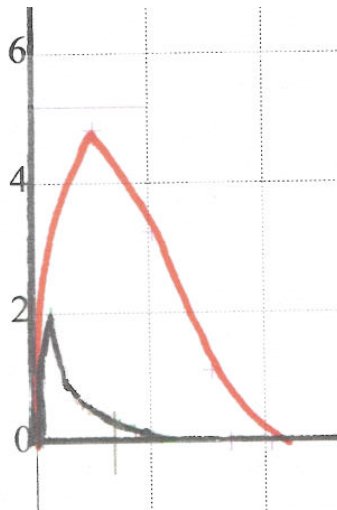
THERMOPLASTIE BRONCHIQUE : INDICATIONS ?

- ▶ 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

- ▶ La prise en charge de l'asthme sévère relève d'une démarche spécifique nécessitant une prise en charge souvent pluridisciplinaire en RCP (pneumologues, ORL, psychologue, kinésithérapeute, IDE en éducation thérapeutique...)
- ▶ Cette démarche est standardisée mais aussi spécialisée et personnalisée à cause des nombreux phénotypes de la maladie asthmatique
- ▶ Pour les asthmes sévères qui ne répondent pas au traitement conventionnel, doivent être adressés à un Centre Expert (en RCP) pour:
 - ▶ Préciser le phénotypage
 - ▶ Mise en place d'une thérapie ciblée (coûteuse et au long cours dans les Centres Experts (guidée par les biomarqueurs).

Take home message

- Les nouvelles biothérapies dans l'asthme sévère **ciblent la voie T2**
- Les populations cibles sont identifiées par des biomarqueurs :
éosinophilie sanguine, IgE totales, FeNO, Périostine....
- La connaissance de la valeur de ces biomarqueurs **encore incomplète** mais indispensable à acquérir: **seuil, stabilité du phénotype , variabilité (traitement , exacerbations,,), combinaisons de biomarqueurs.....**
- Biothérapies de l'asthme sévère permettent de réduire les exacerbations et la corticothérapies, critères « lourds »
- Des bénéfices potentiels sur l'évolution de la maladie et ses complications restent à évaluer
- Recherche sur les asthmes « **non T2** » encore balbutiante
(anti-IL23, anti-IL-17, anti-TNF alpha...)

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

16 DEC. 2007
Arrêté n° 243 du 16 DEC. 2007 portant
Création du certificat d'études spéciales en Asthmologie, Allergologie et
Immunologie Clinique

Le Ministre de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique.

Vu - le décret présidentiel N° 07-173 du 18 Djoumadi El-Aoula 1428, correspondant au 04 Juin 2007, portant nomination, des membres du gouvernement,

Vu - le décret exécutif N° 94-260 du 27 Août 1994, fixant les attributions du Ministre de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique.

Vu - le décret exécutif N° 97 - 291 du 27 Juillet 1997, portant création du certificat d'études spécialisées en sciences médicales.

A R R E T E

Article 1 : Il est créé un Certificat d'Etudes Spéciales en Asthmologie, Allergologie et d'Immunologie Clinique « C.E.S en Asthmologie Allergologie et d'Immunologie Clinique ».

Article 2 : La durée des études en vue du Certificat d'Etudes Spéciales en Asthmologie, Allergologie et d'Immunologie Clinique est fixée à deux (02) semestres.

Article 3 : La liste et le contenu des modules composant les deux (02) semestres de ce Certificat d'Etudes Spéciales en Asthmologie, Allergologie et d'Immunologie Clinique » sont fixés conformément à l'annexe du présent arrêté.

Article 4 : Le présent arrêté sera publié au bulletin officiel de l'Enseignement Supérieur.



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

16 DEC 2007
قرار رقم 243 المؤرخ في 16
المتضمن إنشاء شهادة الدراسات المتخصصة في العلوم الطبية
في الربو، الحساسية و علم المناعة العيادية.

إن وزير التعليم العالي و البحث العلمي.

بمقتضى المرسوم الرئاسي رقم 07 - 173 المؤرخ في 18 جمادي الأولى عام 1428 الموافق 04 يونيو سنة 2007 ، المتضمن تعيين أعضاء الحكومة،

بمقتضى المرسوم التنفيذي رقم 94-260 المؤرخ في 27 أوت 1994 ، المحدد لصلاحيات وزير التعليم العالي و البحث العلمي.

بمقتضى المرسوم التنفيذي رقم 97 - 291 المؤرخ في 27 جويلية 1997 ، المتضمن إنشاء شهادات الدراسات المتخصصة في العلوم الطبية.

يقرر

مادة الأولى : تنشأ شهادة الدراسات المتخصصة في العلوم الطبية في الربو، الحساسية و علم المناعة العيادية. تدعى شهادة الدراسات المتخصصة في " في الربو، الحساسية و علم المناعة العيادية. "

المادة الثانية : تحدد مدة الدراسة للحصول على شهادة الدراسات المتخصصة في العلوم الطبية في الربو، الحساسية و علم المناعة العيادية بسنتين.

المادة الثالثة : تحدد قائمة و محتوى المقاييس المكونة للسندسبين الخاصة بشهادة الدراسات المتخصصة في العلوم الطبية في الربو، الحساسية و علم المناعة العيادية. طبقا لملاحق هذا القرار.

المادة الرابعة : ينشر هذا القرار في النشرة الرسمية للتعليم العالي.

بإذن الوزير
الأستاذ د. محمد حور



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°

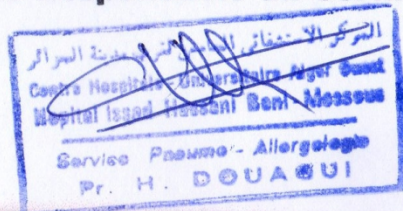
Le Chef du département de Médecine d'Alger atteste que :

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