



Asthme non contrôlé-Asthme difficile à traiter-Asthme sévère

FST-capacité-DES allergologie
Lyon le 26 03 2021



Gilles Devouassoux

**Service de Pneumologie, Hôpital de la Croix-Rousse
Hospices Civils de Lyon
Faculté de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux
EA 7426, Université Claude Bernard Lyon 1**

Liens d'intérêt

Consultancy: Novartis Pharma, AstraZeneca, GSK, Boehringer-Ingelheim, Mundi Pharma, Vivisol, ALK, Chiesi, Menarini, Sanofi

Participation to medical meeting: GSK, AstraZeneca, Novartis Pharma, Chiesi, MSD, Takeda, AGIR à dom, Orkyn, Mundi Pharma, ALK, TEVA, Stallergene, Menarini, Sanofi, Boehringer Ingelheim

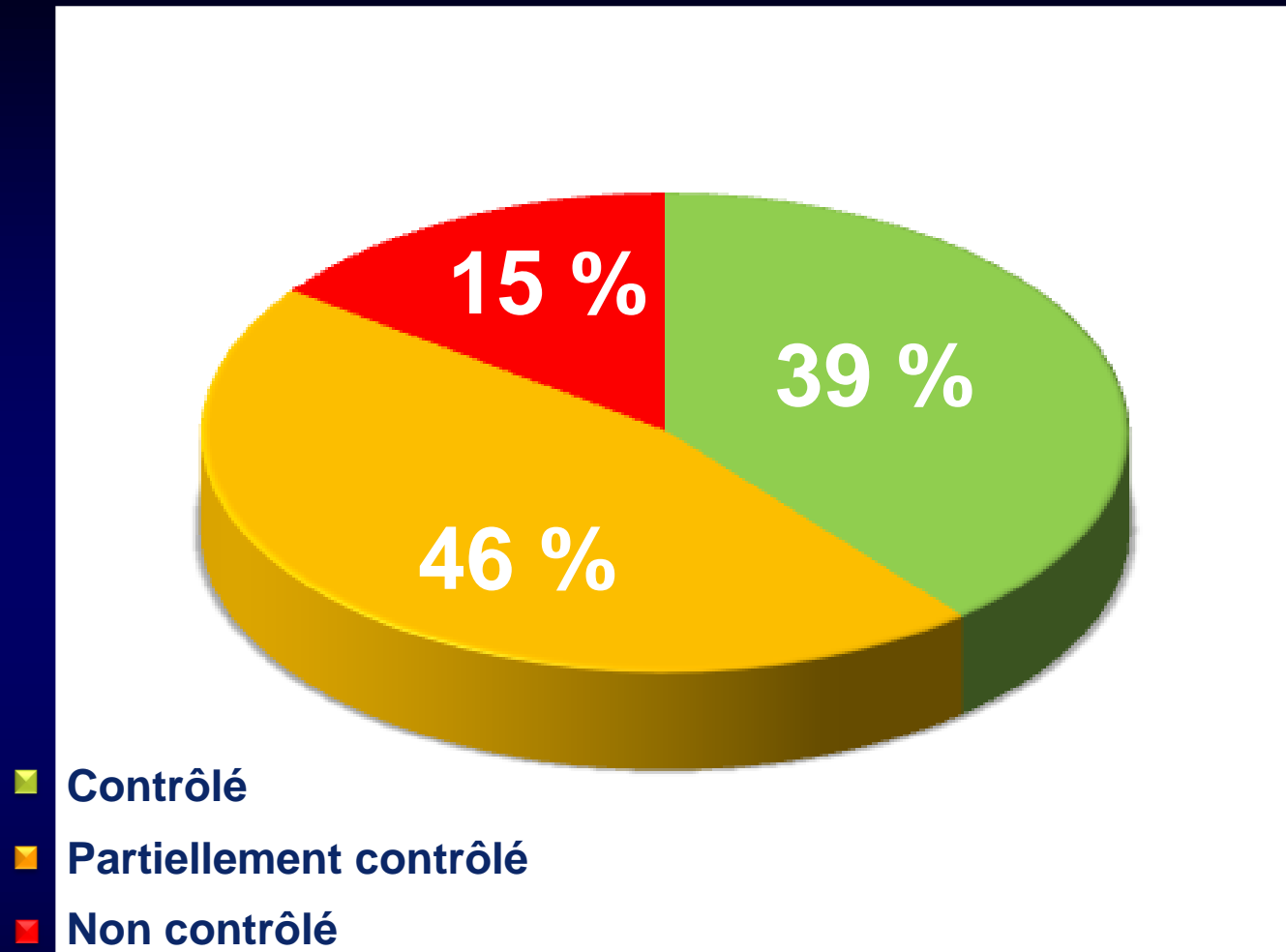
Clinical trial (investigator): GSK, ALK, Novartis Pharma, Boehringer-Ingelheim, Vitalair, AB Science, Amgen, Lilly, AstraZeneca, Sanofi, Roche, TEVA, Merck, Roche, Gossamer

Research grants: GSK, Novartis Pharma, AstraZeneca, MSD, Chiesi, AGIR à dom, Boehringer-Ingelheim

Asthme non ou mal contrôlé

| | Contrôlé (Tous les critères présents) | Partiellement contrôlé (Au moins un critère présent lors d'une même semaine) | Non contrôlé |
|--|---|--|---|
| Symptômes | Aucun (≤ 2 /sem) | > 2 /sem | Présence d'au moins 3 des critères présent dans l'asthme partiellement contrôlé sur une semaine |
| Limitation des activités | Aucune | Au moins 1 | |
| Symptômes ou réveils nocturnes | Aucuns | Au moins 1 | |
| Recours à un traitement des symptômes | Aucun (≤ 2 /sem) | > 2 /sem | |
| Fonction pulmonaire (DEP ou VEMS) | Normale | < 80 % de la valeur prédite ou mesurée | |
| Exacerbation | Aucune | ≥ 1 /an | |

Niveaux de contrôle (GINA 2006)



6 patients sur 10 sont insuffisamment contrôlés

Asthme « sévère » (non contrôlé) « Consensus mondial 2010 »

→ 3 (ou 4) situations cliniques, +/- associées

1. Asthme « NC » non traité (≠ consensus ATS !!!)

2. Asthme « NC » difficile à traiter

3. Diagnostic différentiel

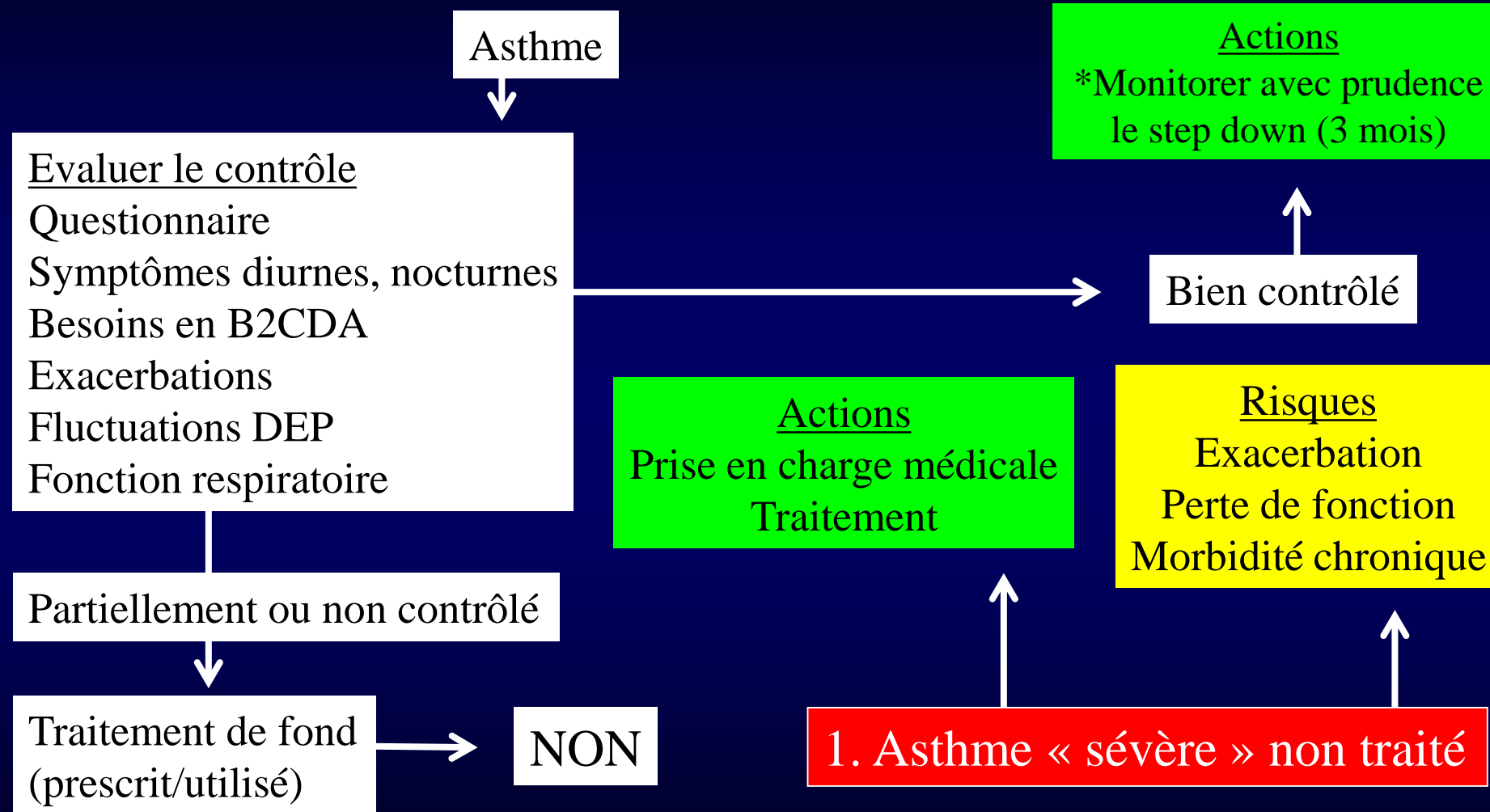
4. Asthme sévère résistant au traitement

→ 3a. Manque de contrôle malgré le plus haut niveau thérapeutique recommandé: asthme sévère réfractaire

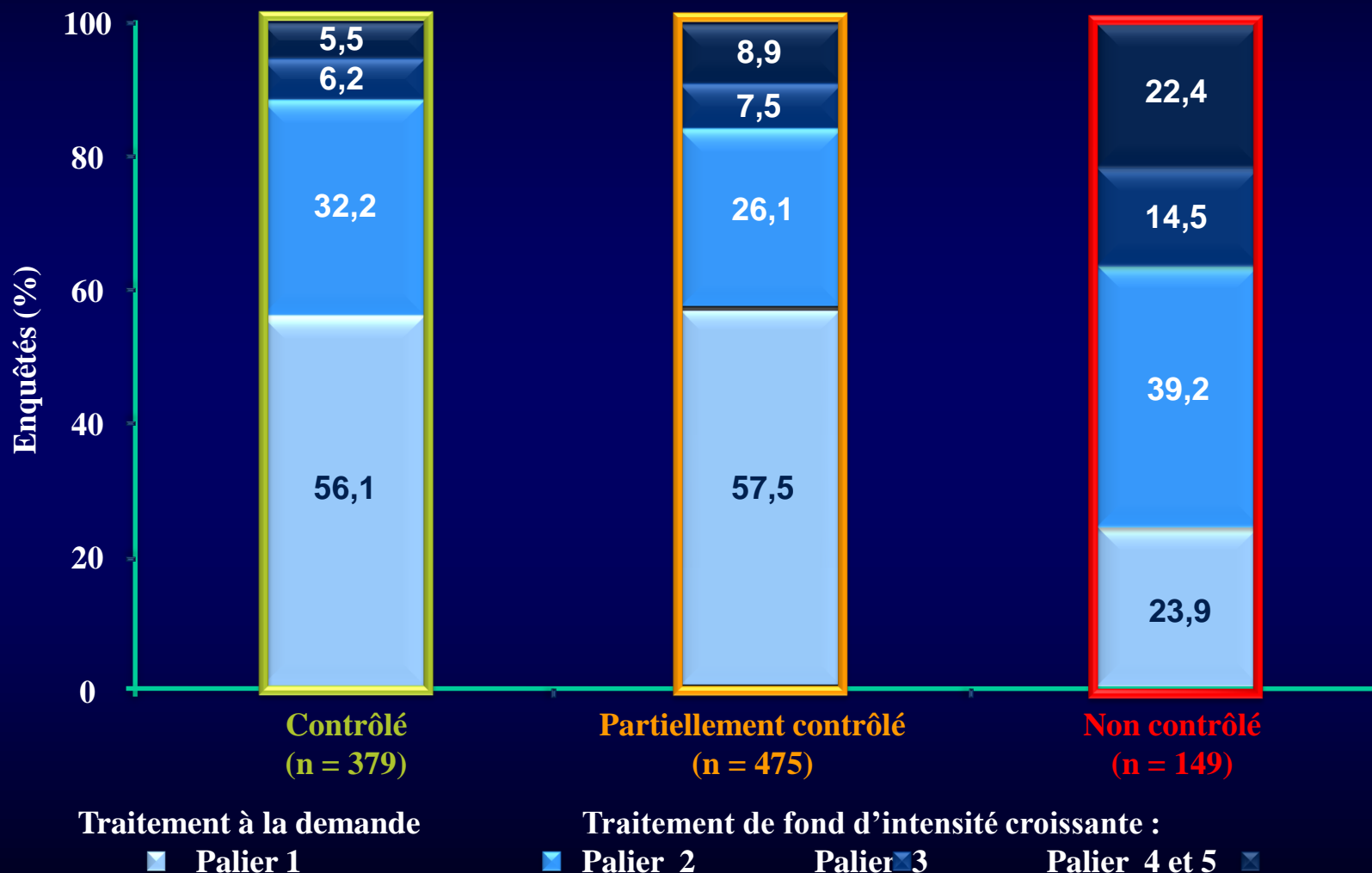
→ 3b. Contrôle obtenu avec la plus forte pression thérapeutique

Asthme mal ou non contrôlé

Option 1 : Pas ou peu ou mal traité



Asthmes non ou insuffisamment traités !!!



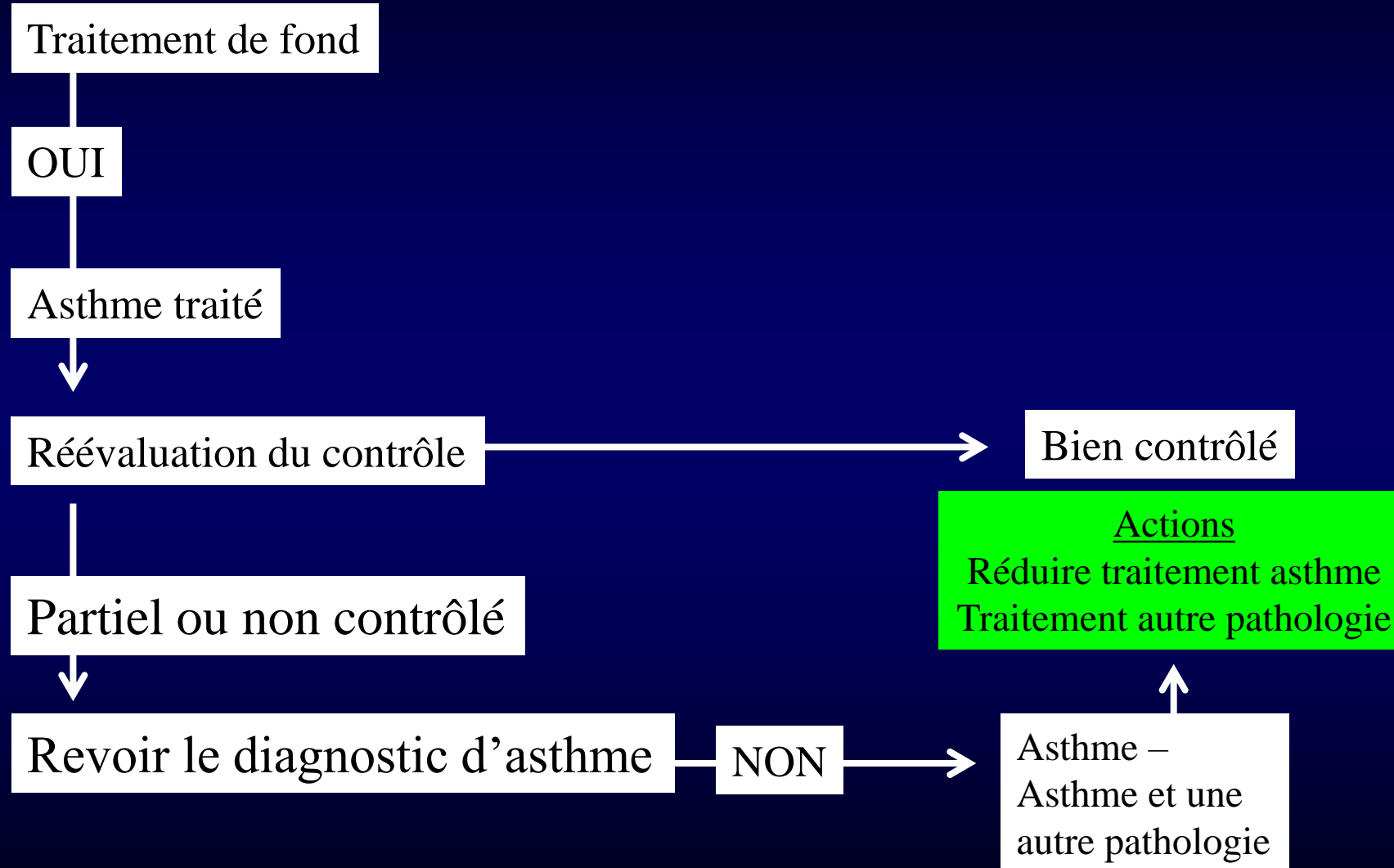
Observance thérapeutique

TABLE 1. PRESCRIPTIONS FOR COMBINATION INHALERS FILLED BY QUARTILE

| Prescriptions Filled in 6 Mo | Number of Patients |
|------------------------------|--------------------|
| 0–25% | 16 (9%) |
| 26–50% | 47 (26%) |
| 51–75% | 34 (19%) |
| 76–100% | 47 (26%) |
| >100% | 38 (21%) |

Asthme mal ou non contrôlé

Option 2 : Diagnostic différentiel





May 2008
Revised January 2011

British Guideline
on the Management of Asthma

Asthme avec des atypies

La maladie asthmatique moins typique ou pas typique du tout...

Table 5: Clinical features in adults that influence the probability that episodic respiratory symptoms are due to asthma

Features that lower the probability of asthma

- Prominent dizziness, light-headedness, peripheral tingling
- Chronic productive cough in the absence of wheeze or breathlessness
- Repeatedly normal physical examination of chest when symptomatic
- Voice disturbance
- Symptoms with colds only
- Significant smoking history (ie > 20 pack-years)
- Cardiac disease
- Normal PEF or spirometry when symptomatic*

* A normal spirogram/spirometry when not symptomatic does not exclude the diagnosis of asthma. Repeated measurements of lung function are often more informative than a single assessment.



Diagnostic Différentiel:

« Tout ce qui siffle n'est pas de l'asthme !?! »

Without airflow obstruction

- Chronic cough syndromes
- Hyperventilation syndrome
- Vocal cord dysfunction
- Rhinitis
- Gastro-oesophageal reflux
- Heart failure
- Pulmonary fibrosis

With airflow obstruction

- COPD
- Bronchiectasis*
- Inhaled foreign body*
- Obliterative bronchiolitis
- Large airway stenosis
- Lung cancer*
- Sarcoidosis*

*may also be associated with non-obstructive spirometry

Asthme mal ou non contrôlé

Option 3 : Asthme difficile à traiter

Problèmes liés à des facteurs associés

(comorbidités, tabac, autres facteurs environnementaux, pollution, RGO, médicaments BC, obésité...)

OUI →

3. Asthme sévère difficile à traiter

Actions

- *Traiter les comorbidités
- *Arrêt tabagisme
- *Eviter facteurs déclenchants
- *Prise en charge compliance/mauvaise utilisation

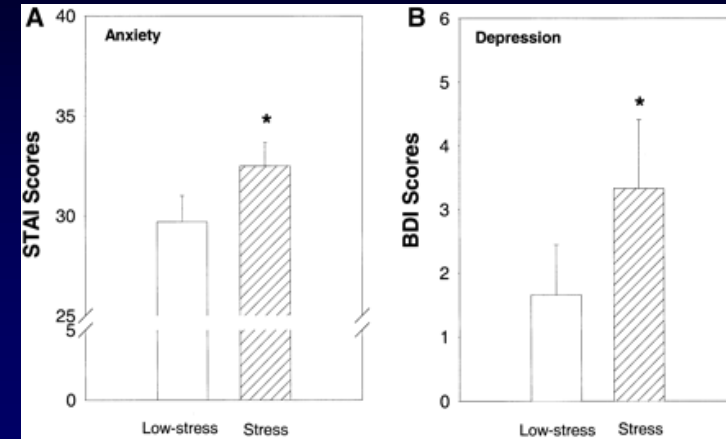
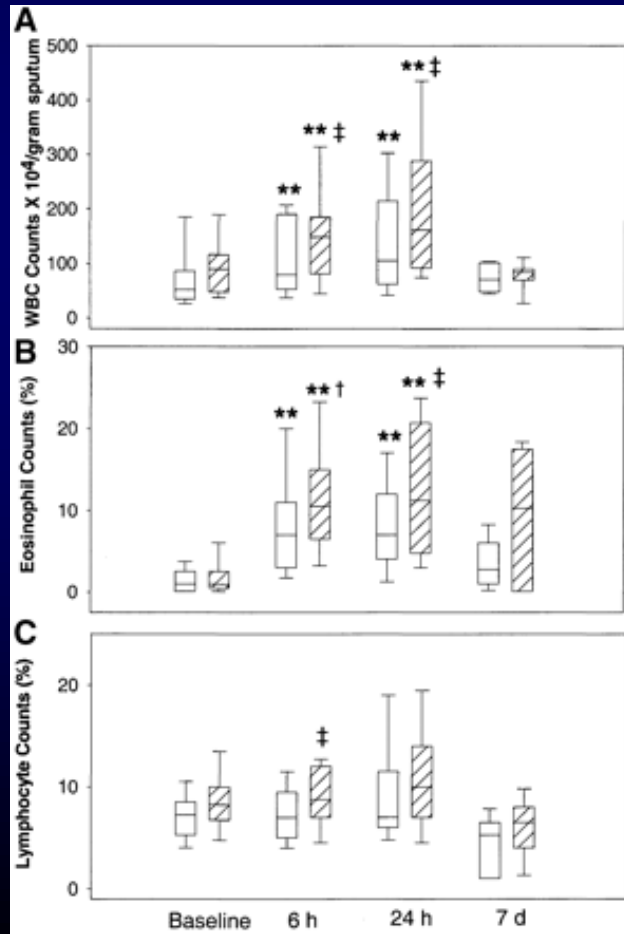
Risques

- *Exacerbation
- *Perte de fonction
- *Morbidité chronique
- *Effets secondaires des traitements

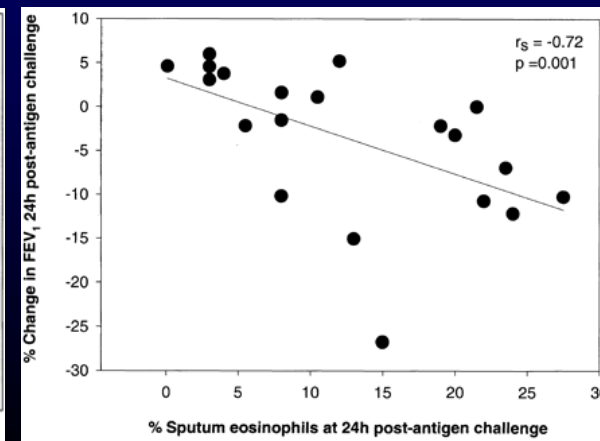
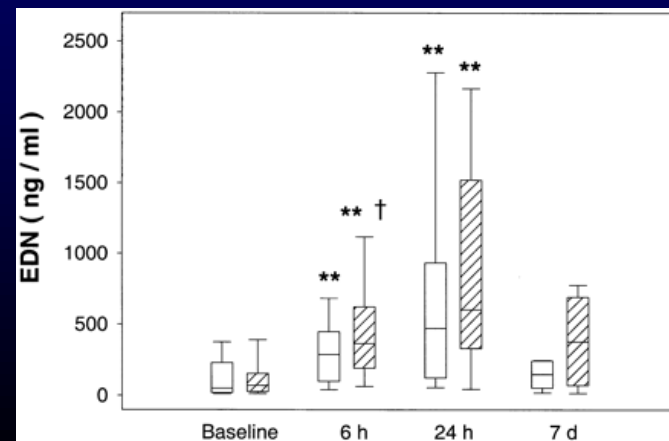
Asthme & Stress psychologique

Challenge Ag bronchique, chez 20 étudiants asthmatiques légers, pendant une période de faible (milieu de semestre ou 15 j après les examens) et de fort stress (pendant les examens)

Ying Liu, AJRCCM 2002



Le stress peut intervenir comme facteur aggravant pour majorer une inflammation bronchique Ag-induite

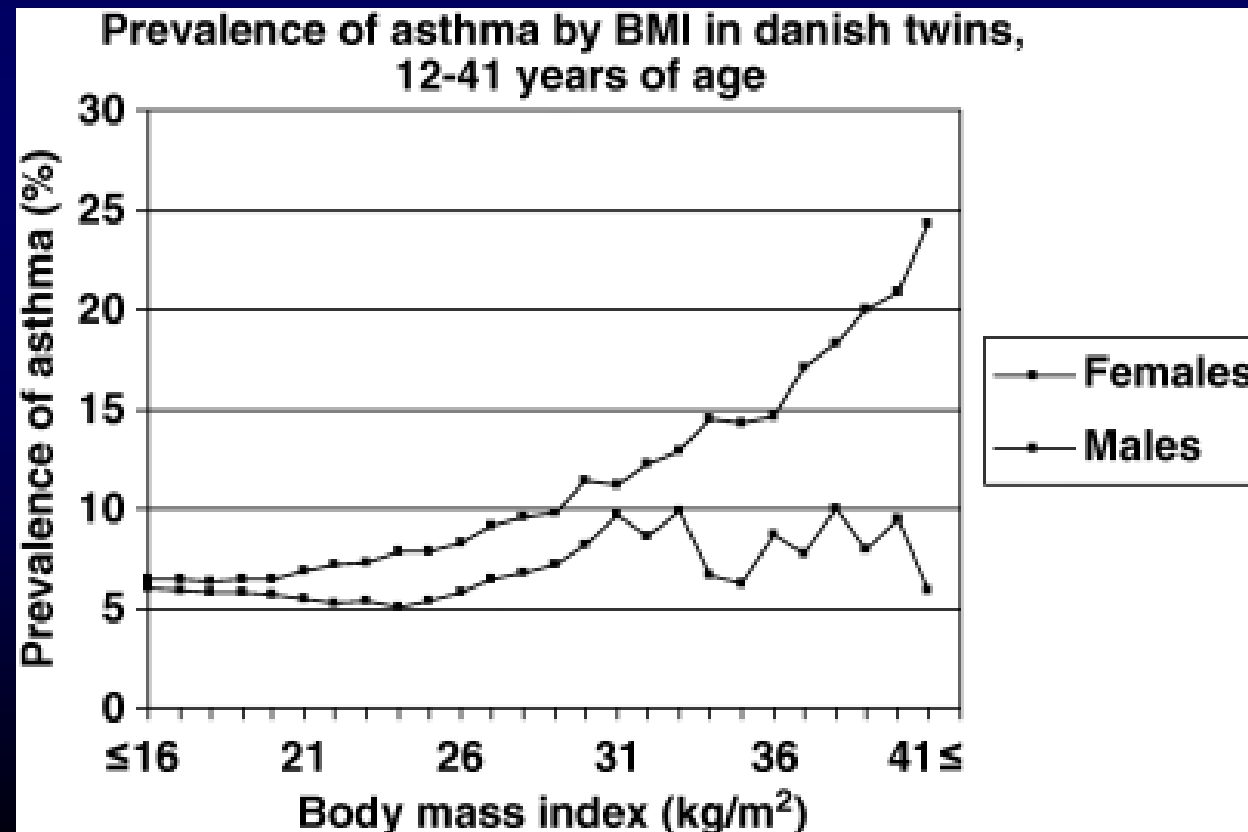


Asthme & Co-morbidités intriquées

Influence du sexe et de la surcharge pondérale

- Registre danois
- Naissance entre 1953-1982
- Suivi pour asthme-poids

Thomsen, Allergy 2007



Obésité, Xie bariatrique et asthme

Asthme est plus souvent sévère et difficile à contrôler chez l'obèse

→ Analyser impact obésité et Xie bariatrique dans inflammation/HRB/contrôle

21 Obèses non asthmatiques et 23 obèses asthmatiques

→ Xie bariatrique

Analyse OA et ONA avant Xie

Analyse OA avant et après (M+12)

1) OA vs ONA: VEMS plus bas ! Et moins de lymphocytes dans le LBA

2) Evolution des asthmatiques

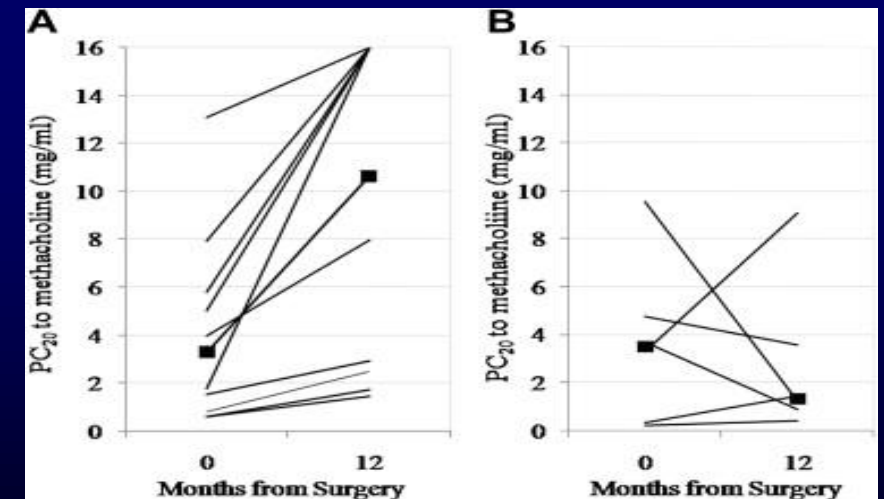
Réduction IMC (51 à 37 Kg/m², $p < 0.0001$)

Réduction HRB, uniquement si IgE élevée

Réduction ACQ (1.6 à 0.63, $p < 0.0001$), IgE H/1

Amélioration AQLQ (4.8 à 5.8, $p < 0.01$), IgE H/1

Réduction b2 CDA ($p = 0.01$)



Sous groupe asthmatiques obèses non atopiques et Xie bariatrique ?

« cortico-résistance ou moindre cortico-sensibilité » des asthmatiques fumeurs

Asthmatiques

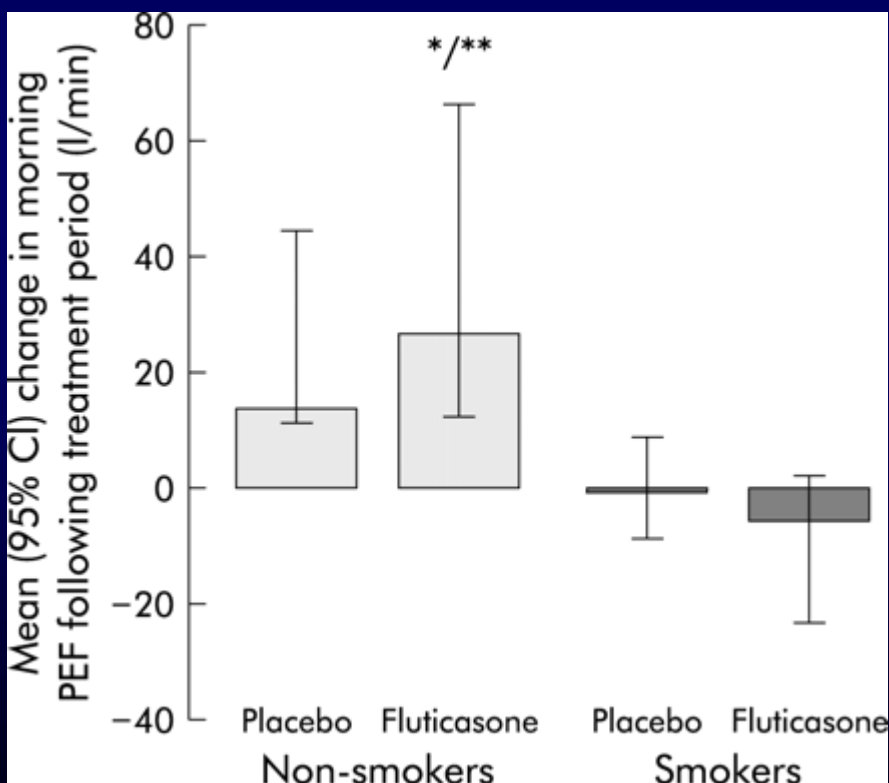
Naïfs de corticoïdes

Fumeurs / Non fumeurs

Traitement

Fluticasone 1000 mg/j vs placebo

X 3 semaines



Chalmers, Thorax 2002

Non fumeurs: CI vs placebo

Augmentation significative VEMS

Augmentation PD20 méthacholine

Diminution éosinophilie bronchique

Fumeurs: CI vs placebo

Pas de changements

Impacts OSA sur l'asthme

Impact of obstructive sleep apnea on severe asthma exacerbations

Yeya Wang^a, Kun Liu^a, Ke Hu^{b,*}, Jun Yang^b, Ze Li^a, Meiling Nie^a, Yan Dong^b,

Hanlin Huang^a, Junwen Chen^b

Sleep Medicine 26 (2016) 1-5

Rôle du SAS sur la gravité des exacerbations d'asthme ?

146 asthmatiques, 157 contrôles

Analyse prospective de la fréquence et de la gravité des exacerbations sur 12 mois

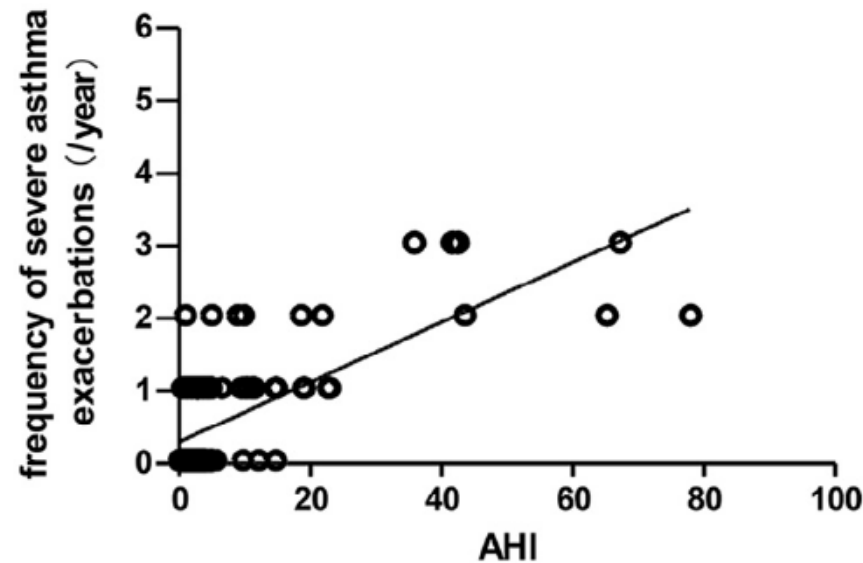


Fig. 1. The relationship between the apnea-hypopnea index (AHI) and severe exacerbation frequency ($r = 0.507$, 95% confidence interval 0.357–0.637, $p < 0.001$). AHI, apnea-hypopnea index.

Rôle de l'environnement ?

Quelles questions ?

- Allergènes
- Irritants, polluants
- Moisissures ?

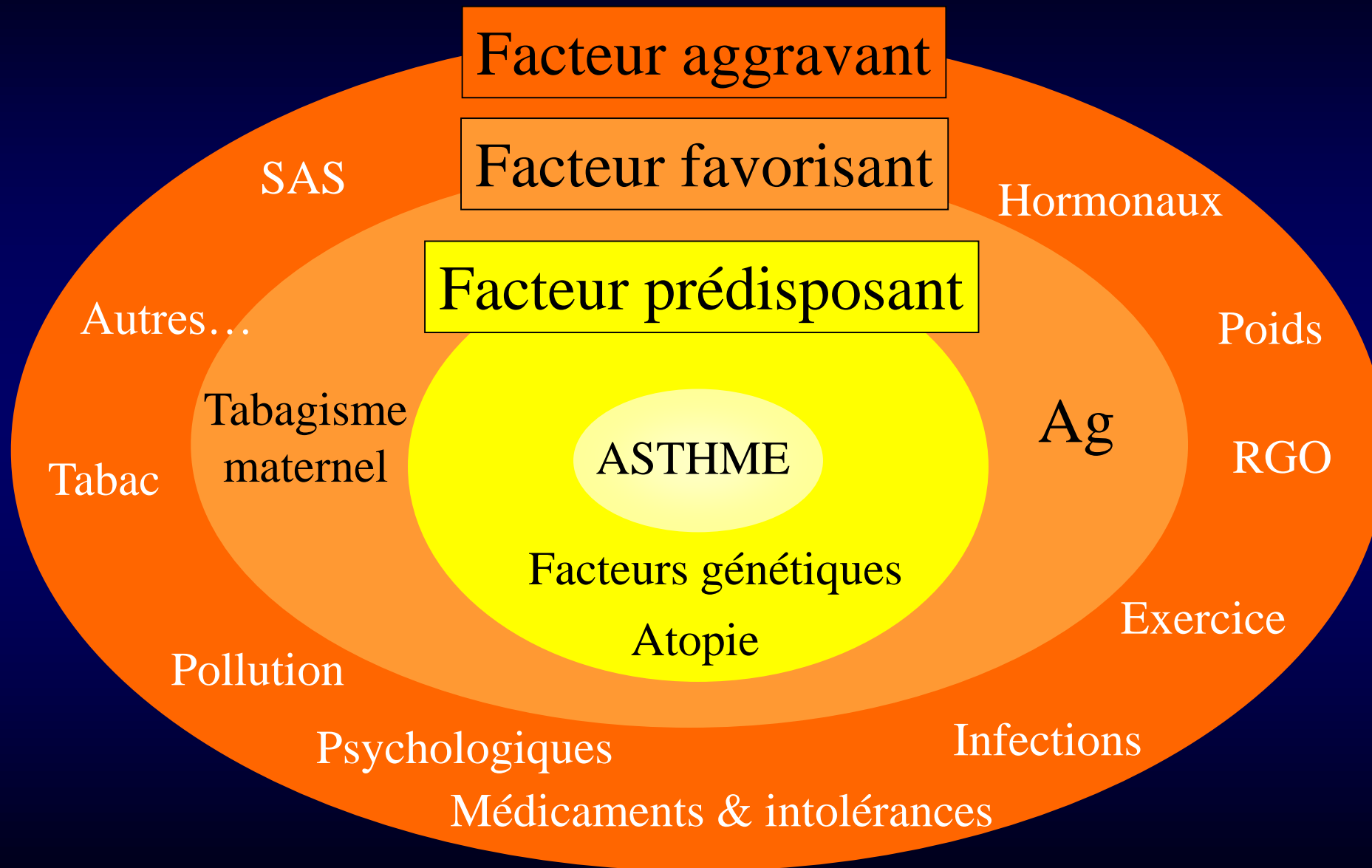
- Domicile
- Environnement professionnel
- Environnement de loisirs

Quels outils ?

- Enquête allergologique
- Prick tests

- Conseiller en environnement d'intérieur
- Médecin du travail

Comorbidités



Asthmes sévères « difficiles à contrôler » ou Facteurs associés à un mauvais contrôle

Ménages à faibles revenus
(< 550 € par unité de consommation)

O.R = 3,13 $p < 0,01$

**Individus vivant dans une famille
monoparentale**

O.R = 4,52 $p < 0,01$

Fumeur actuel

O.R = 1,79 $p < 0,1$

Surpoids

O.R = 1,64 $p < 0,1$

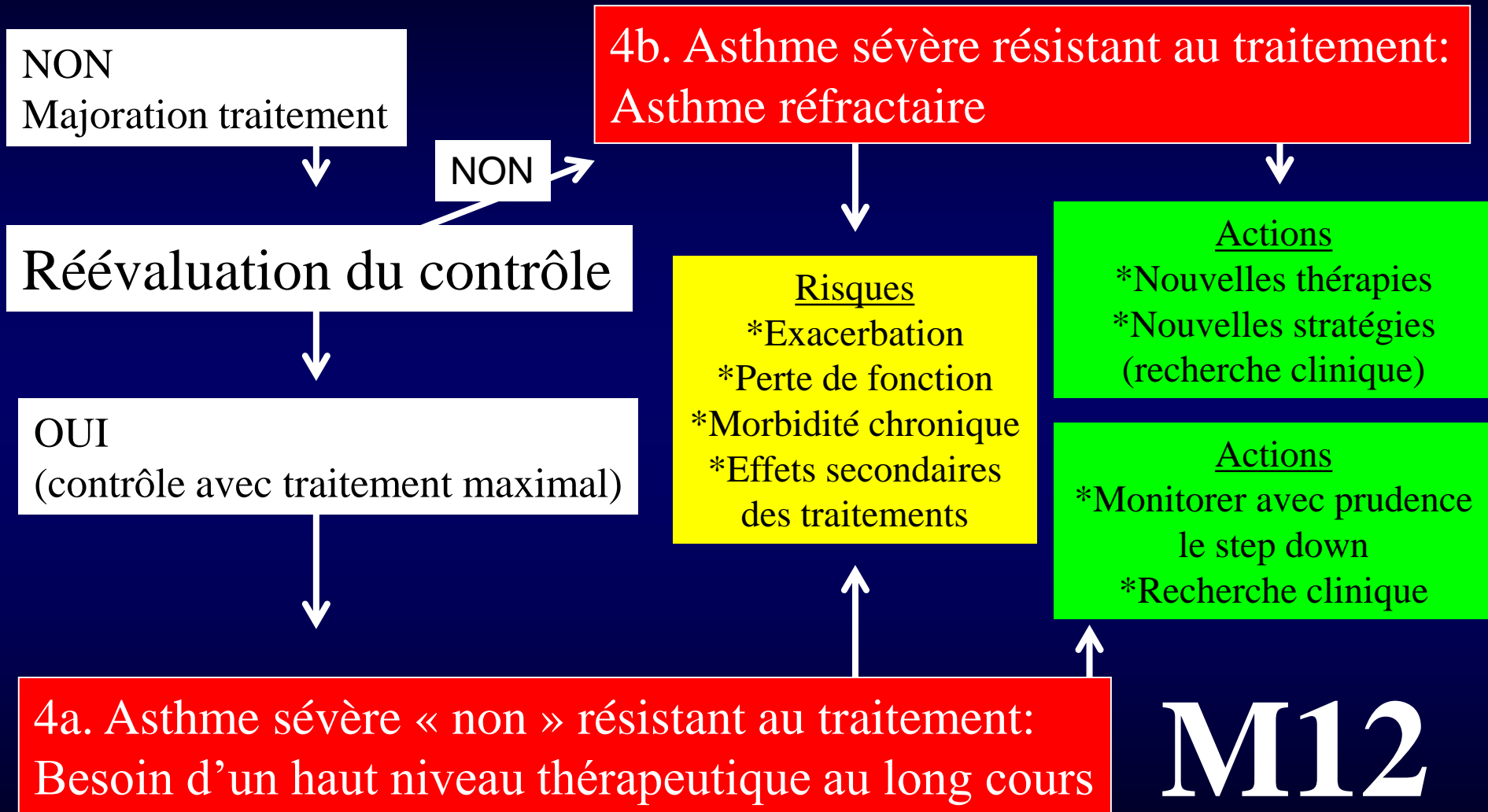
Obésité

O.R = 2,39 $p < 0,01$

*Analyse multivariée ajustée également sur l'âge, le sexe et le palier de traitement.
Probabilité « totalement non contrôlé » vs. Probabilité « contrôlé »*

Asthme mal ou non contrôlé

Option 4 : Asthme sévère



De l'asthme non contrôlé à l'asthme sévère

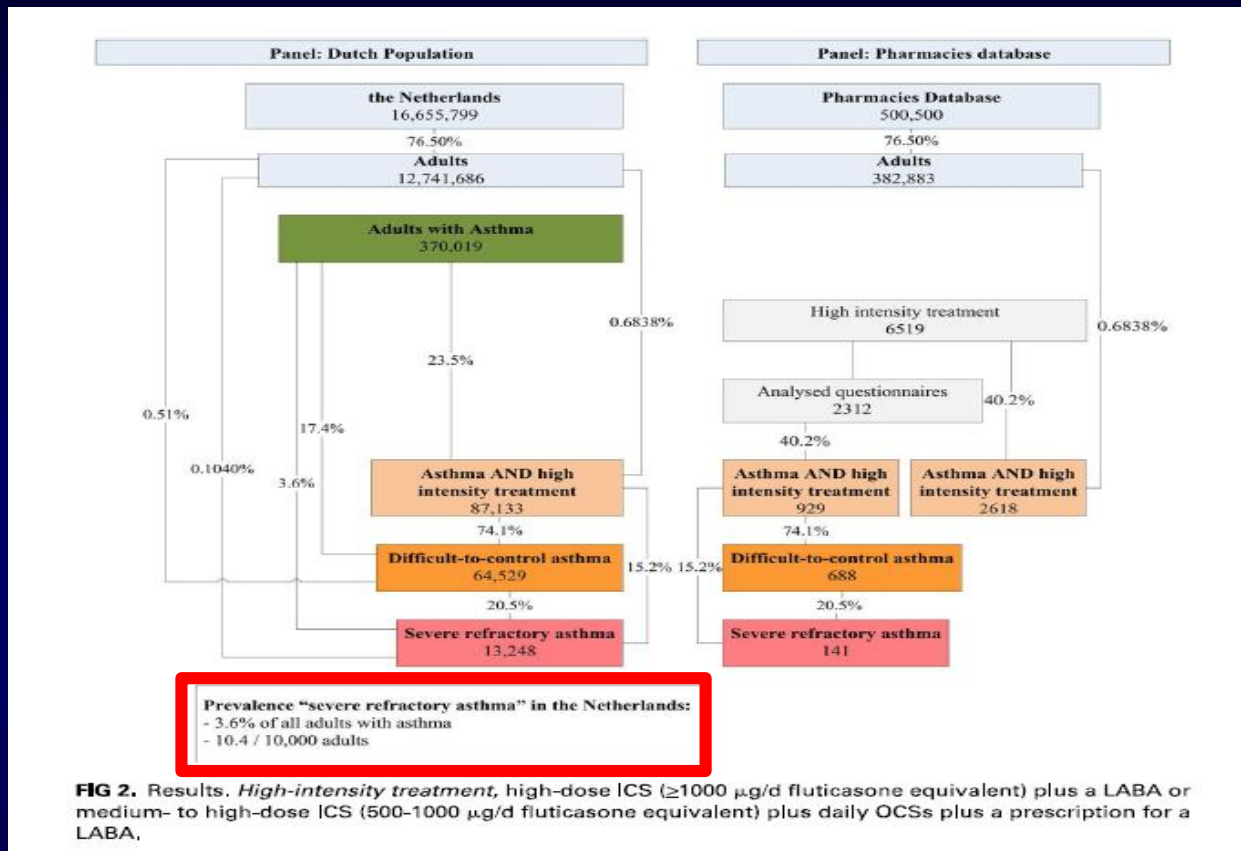
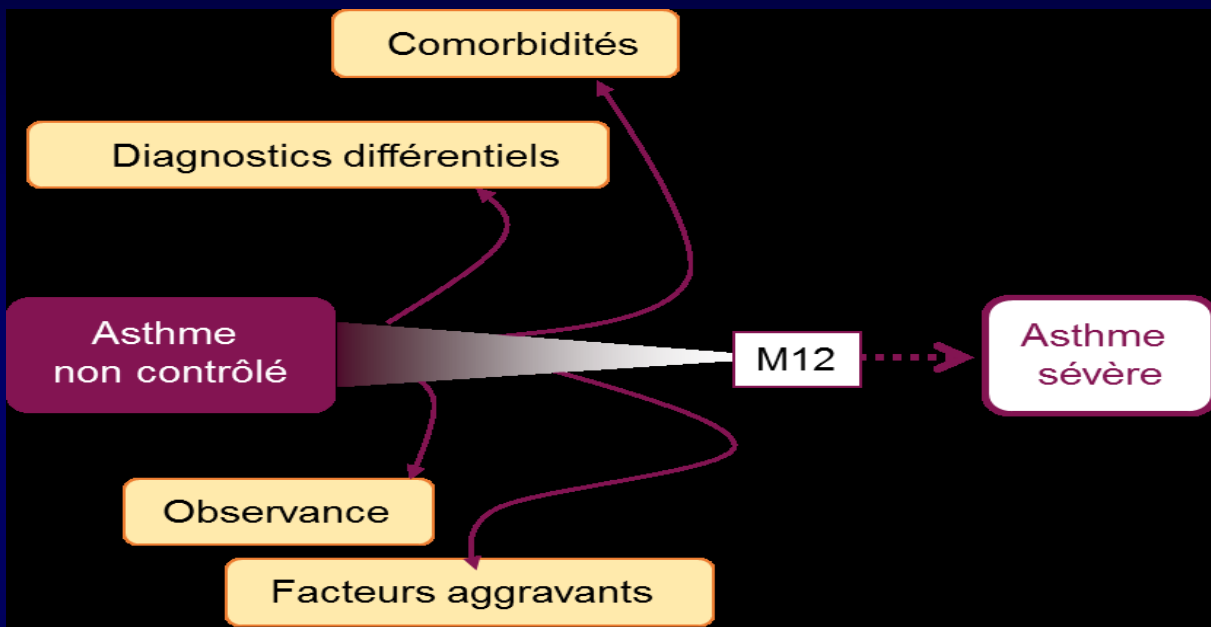


FIG 2. Results. High-intensity treatment, high-dose ICS ($\geq 1000 \mu\text{g/d}$ fluticasone equivalent) plus a LABA or medium- to high-dose ICS (500-1000 $\mu\text{g/d}$ fluticasone equivalent) plus daily OCSs plus a prescription for a LABA,

60%

24%

17%

3,6%

Non contrôlé

GINA paliers 4/5

ADT

AS

Asthme et sévérité

- *Mild asthma* is asthma that is well controlled with Step 1 or Step 2 treatment (Box 3-5, p31), i.e. with as-needed reliever medication alone, or with low-intensity controller treatment such as low dose ICS, leukotriene receptor antagonists or chromones.
- *Moderate asthma* is asthma that is well controlled with Step 3 treatment e.g. low dose ICS/LABA.
- **Severe asthma** is asthma that requires Step 4 or 5 treatment (Box 3-5, p31), e.g. high-dose ICS/LABA, to prevent it from becoming 'uncontrolled', or asthma that remains 'uncontrolled' despite this treatment. While many patients with uncontrolled asthma may be difficult to treat due to inadequate or inappropriate treatment, or persistent problems with adherence or comorbidities such as chronic rhinosinusitis or obesity, the European Respiratory Society/American Thoracic Society Task Force on Severe Asthma considered that the definition of severe asthma should be reserved for patients with refractory asthma and those in whom response to treatment of comorbidities is incomplete.¹¹⁰

Box 3-5A

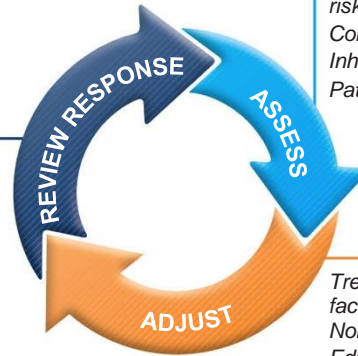
Adults & adolescents 12+ years



GINA 2019

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

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 is 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)

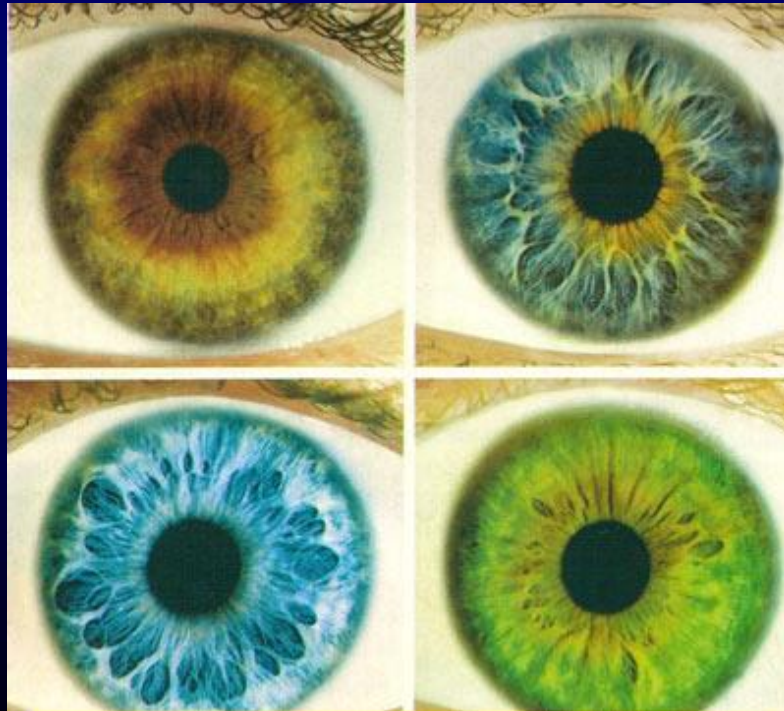
† Off-label; separate or combination ICS and SABA inhalers

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

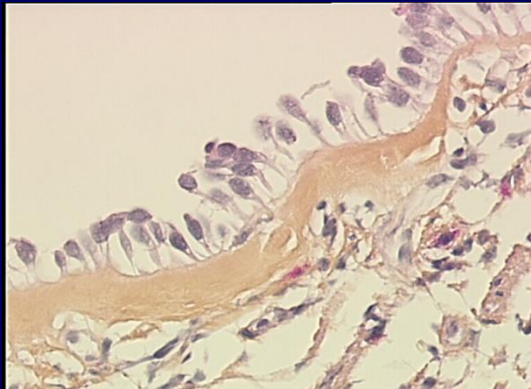
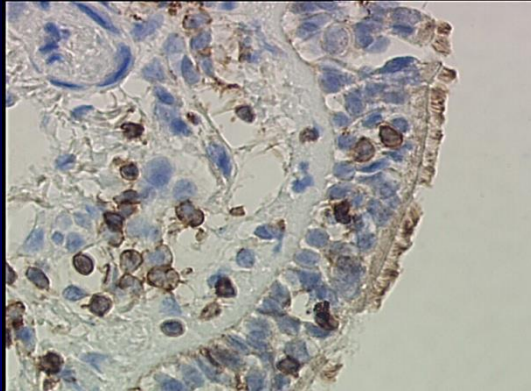
Consider adding HDM SLIT for sensitized patients with allergic rhinitis and FEV₁ >70% predicted

Qu'est ce qu'un phenotype ?

Caractéristiques observables d'un individu
Elles résultent de l'interaction de son génotype
avec l'environnement



Asthme: de la définition(s) aux premiers concepts de phénotype



Reddel, Lancet 1999

Asthme



Symptômes paroxystiques
Obstruction bronchique
Inflammation bronchique
HRB
Réversibilité...



Asthmatiques
avec des profils cliniques,
réponses thérapeutiques,
évolutions, pronostics...
variables

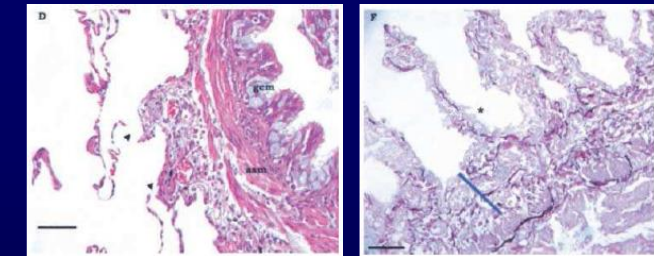
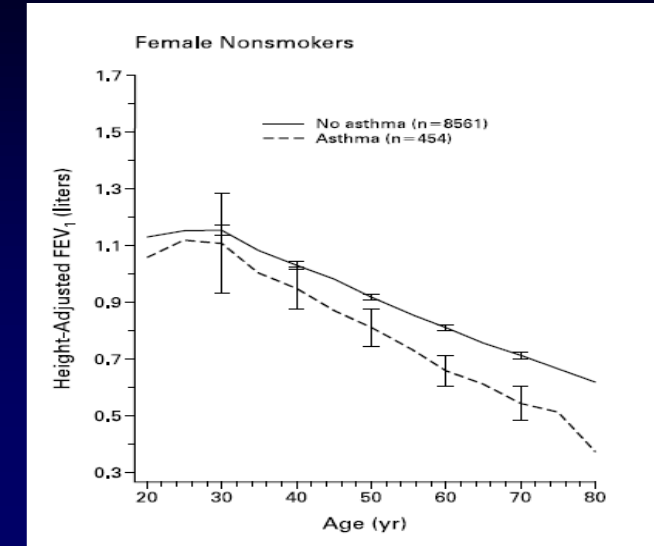


Phénotypes initiaux



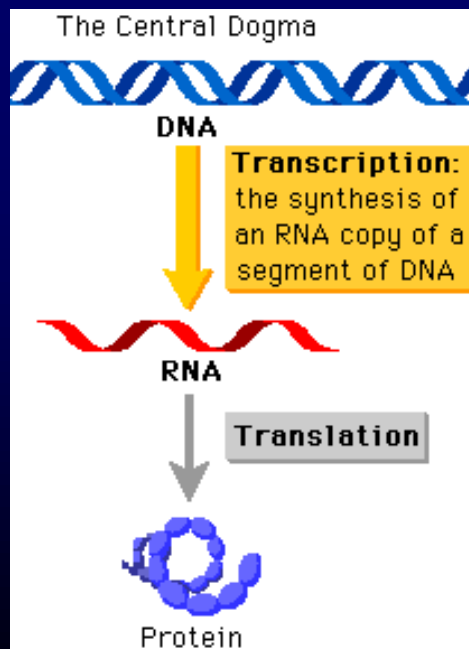
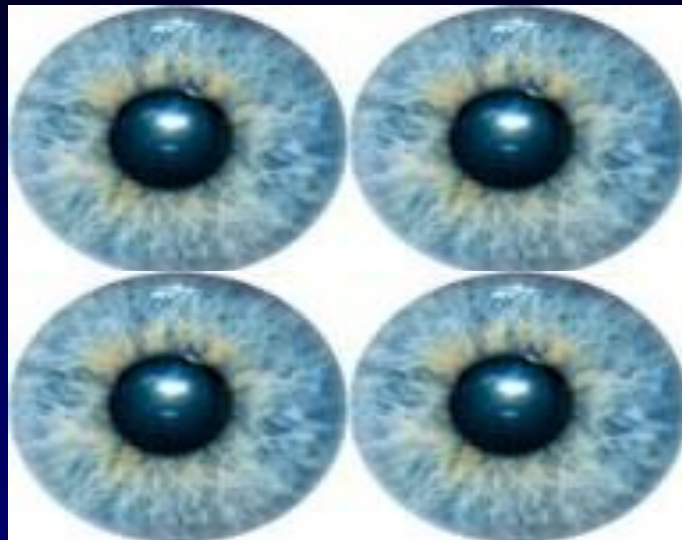
Exacerbation
(inflammation)

Obstruction bronchique fixée
(perte de fonction)



Mauad, AJRCCM 2004
Lange, NEJM 1998

Phénotypes “cachés”



Phénotype = Gène X Environnement

Identification d'un biomarqueur

IgE

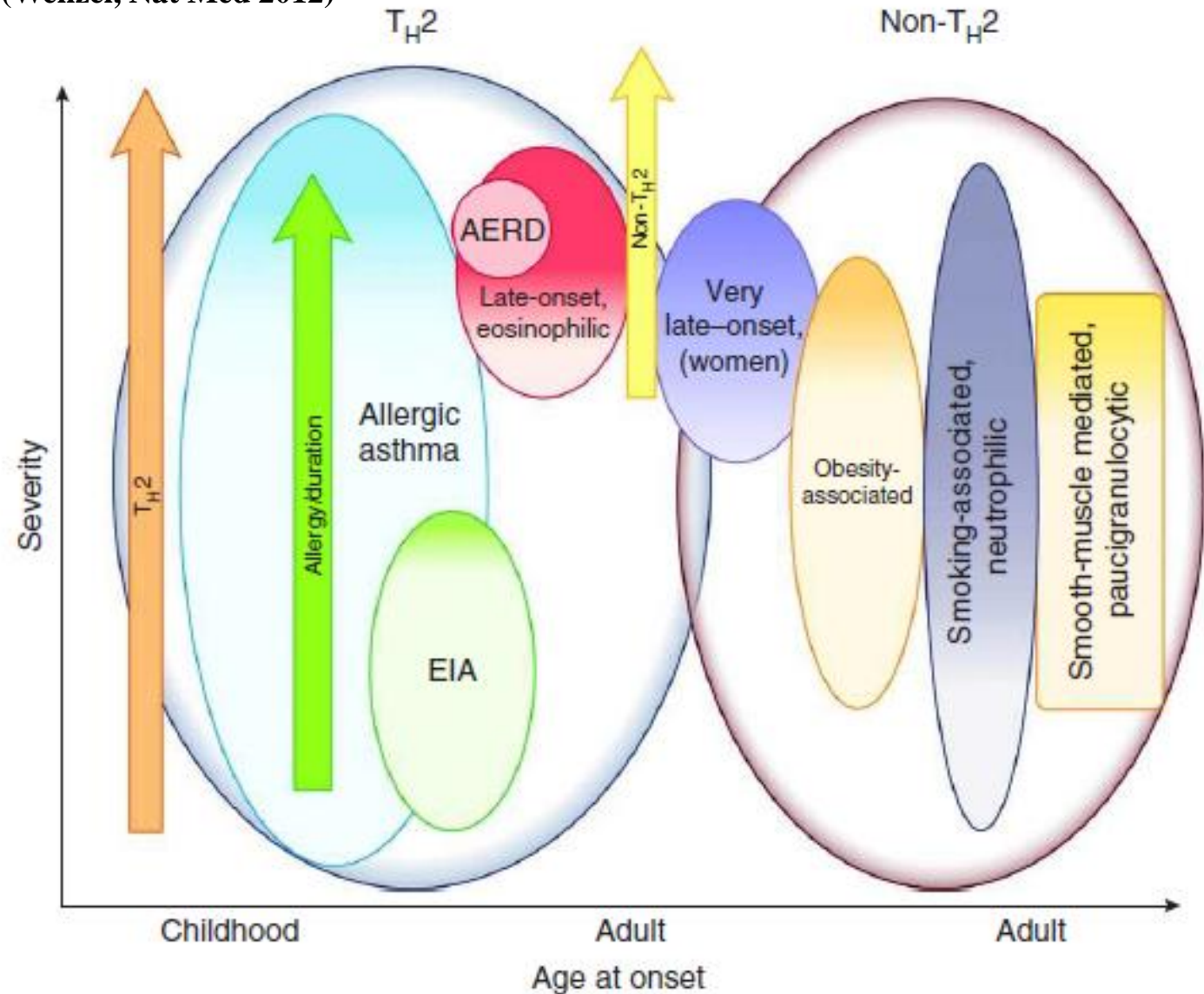
Eosinophile

FeNO

Périostine ? ... autre(s) ?

Propositions de phénotypes « théoriques » Th2/nonTH2 et de l'âge de survenue

(Wenzel, Nat Med 2012)



Conclusions: AS 2020

1. Asthme non contrôlé recouvre des réalités très variables
2. Process pour arriver au diagnostic d'asthme sévère est long et exigeant
3. Phénotyper l'asthme sévère