# ASTHME TRAITEMENT ET PREVENTION





Jeudi 10 février

Dr Mathilde Eymery

Pneumopédiatre

Hôpital Femme Mère Enfants, Bron

## QUEL EST L'OBJECTIF DU TRAITEMENT?



- ✓ Contrôler les manifestations
  - Peu ou pas de symptômes chroniques, jour et nuit
  - A l'effort
- ✓ Aucune limitation de l'activité physique, scolaire
- ✓ Réduire le risque :
  - de perte de contrôle
  - d'exacerbations
  - de déclin fonctionnel
- ✓ Eviter les effets secondaires du traitement : TTT minimal efficace (dose CSI)

Contrôle selon le GINA = évaluation du risque futur :

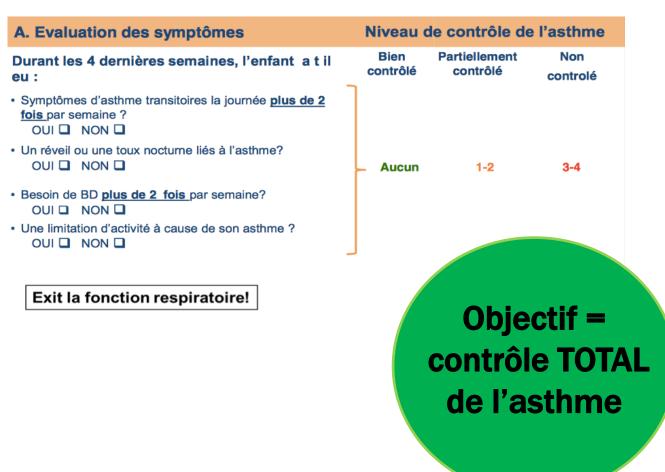
exacerbation, déclin de la fonction, ES du traitement

# QUEL EST L'OBJECTIF DU TRAITEMENT?



GINA 2018

### Cycle thérapeutique basé sur l'évaluation du contrôle







# QUAND DÉBUTER UN TRAITEMENT DE FOND DANS L'ASTHME PRÉ-SCOLAIRE ? (< 6 ANS)



# QUAND DÉBUTER UN TRAITEMENT DE FOND A DANS L'ASTHME PRÉ-SCOLAIRE



(< 6 ANS)

#### Symptômes concordant avec le Dg d'asthme :

- > 2 bronchiolites la première année de vie
- ≥ 2 épisodes sifflants avec terrain atopique la première année de vie
- 1 crise d'asthme/épisode sifflant après 12 mois

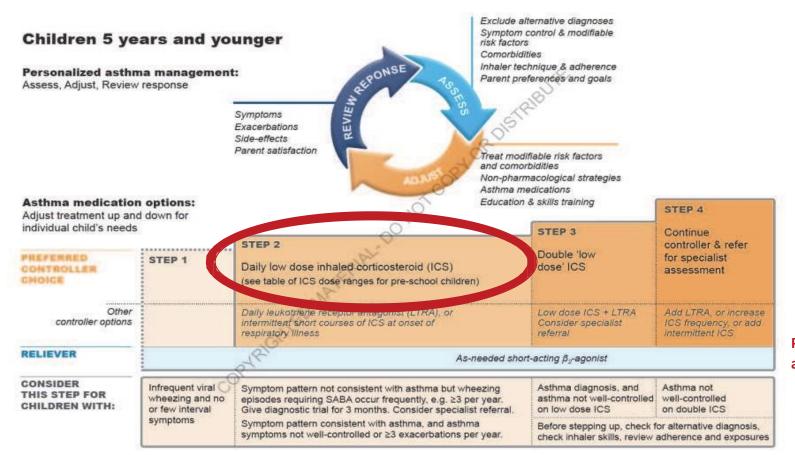
#### Symptômes non concordant avec Dg d'asthme MAIS

- sifflements fréquents toutes les 6-8 semaines
- Toux chronique +/- signes d'hyper réactivité bronchique
- → Essai d'un ttt de fond pour confirmer que les symptômes sont en rapport avec de l'asthme = TEST THÉRAPEUTIQUE (> 4-6 semaines)
- → Commencer par CSI à faibles doses



# APPROCHE THÉRAPEUTIQUE PAR PALLIER CHEZ L'ENFANT < 6 ANS





Pas de LABA avant 4 ans



# TRAITEMENT ASTHME PRÉ-SCOLAIRE: MODALITÉS D'ADMINISTRATION



- Deux modalités d'administration (HAS) chez l'enfant <36 mois :
  - avec chambre d'inhalation adaptée (avec masque facial)
  - nébulisation avec un générateur pneumatique





- Chambre d'inhalation (GINA):
  - <4 ans: spray avec chambre d'inhalation et masque facial</li>
  - 4–5 ans: chambre d'inhalation mais essai de passage à une interface exclusivement buccale (embout buccal)





Age	Preferred device	Alternate device
0-3 years	Pressurized metered dose inhaler plus dedicated spacer with face mask	Nebulizer with face mask
4–5 years	Pressurized metered dose inhaler plus dedicated spacer with mouthpiece	Pressurized metered dose inhaler plus dedicated spacer with face mask, or nebulizer with mouthpiece or face mask



### **CHAMBRES D'INHALATION**







# LES PRODUITS AVEC AMM CHEZ I'ENFANT < 6 ANS



- Corticoïdes inhalés
  - Fluticasone spray 50μg: à partir d'un an
  - Béclométasone spray  $50\mu g$  ou  $250\mu g$ : pas de précision de limite inférieure d'âge
  - Budésonide nébulisation : pas de précision de limite inférieure d'âge
  - Beclométasone nébulisation : pas de précision de limite inférieure d'âge
- Bronchodilatateurs longue durée d'action
  - Salmétérol (spray combiné fluticasone/salmétérol): à partir de 4 ans
- Antagoniste des récepteurs aux leucotriènes
  - Montelukast : sachet de granulés (4 mg) à partir de 6 mois

HAS SPZA	Doses « faibles à moyennes » (µg/j)	Doses « fortes » (µg/j)	Doses maximales (µg/j)
Béclométasone AD*	250-500	> 500	1 000
Budésonide AD*	200-400	> 400	800
Fluticasone AD*	100-200	> 200	400
Budésonide nébulisé		1 000-2 000	NA
Béclométasone nébulisée		800-1 600	NA

→ En pratique:

FLIXOTIDE 125µg : 2 bouffées

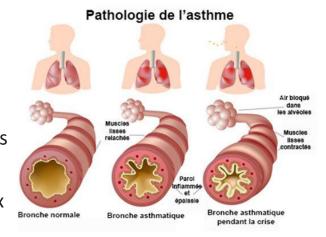
matin et soir

= PULMICORT 0.5mg matin et soir en nébulisation



# EDUCATION THÉRAPEUTIQUE DES PARENTS ET ENFANTS

- Explications basiques sur l'asthme et les facteurs influençant les exacerbations
- Formation à la technique d'inhalation et l'utilisation des nébuliseurs
- Adhésion au traitement prescrit
- Plan d'action personnalisé en cas de crise d'asthme à remettre aux parents: PAI pour l'école



Programmes d'éducation thérapeutique







### **EXACERBATIONS D'ASTHME < 6 ANS**



- présence de symptômes aigus qui durent plus de 24 heures
- et/ou nécessité de changement de traitement de fond,
- et/ou nécessité de recours aux corticoïdes oraux
- et/ou un recours aux soins
- Une rhinite précède fréquemment les symptômes = viro induit

#### → Evaluer la gravité :

Symptoms	Mild	Severe
Altered consciousness	No	Agitated, confused or drowsy
Oximetry on presentation (SaO <sub>2</sub> )"	>95%	<92%
Speech <sup>†</sup>	Sentences	Words
Pulse rate	<100 beats/minute	>180 beats/minute (0–3 years) >150 beats/minute (4–5 years)
Respiratory rate	≤ 40/minute	>40/minute
Central cyanosis	Absent	Likely to be present
Wheeze intensity	Variable	Chest may be quiet

<sup>\*</sup>Any of these features indicates a severe asthma exacerbation. \*\*Oximetry before treatment with oxygen or bronchodilator.

<sup>†</sup> The normal developmental capability of the child must be taken into account.



### TRAITEMENT DES EXACERBATIONS < 6 ANS



#### LÉGÈRE OU MODÉRÉE:

Essoufflé, agité

Sat > 92%

FC < 180/min (0-3 ans), < 150 (3-5 ans)

#### Traitement:

Salbutamol: bouffées avec chambre

d'inhalation ou 2.5 mg en nébulisation (<20kg)

À répéter toutes les 20 min pendant 1 h

+/- O2 : obj sat > 94%

#### **Evaluation gravité**



Sat< 92%

Cvanose Confusion

FR>40/min

Silence auscultatoire

FC> 180/min (0-3 ans), > 150/min (3-5

**SEVERE** 

Impossibilité de parler/boire

ans)

Aggravation ou

mauvaise réponse au ttt

#### **Urgent**

#### Surveillance rapprochée pendant 1-2 heures:

/!\ transfert aux SC si: pas de réponse au salbutamol en 1–2 heures, signes de sévérité, augmentation FR, désaturation

#### Poursuite du traitement si besoin

Surveillance rapprochée

Si récidive des symptômes dans les 3-4 heures :

Salbutamol en bouffées toutes les heures

Prednisolone 2mg/kg PO( max 40mg)

#### Transfert en SC

- Salbutamol 2.5 mg en nébulisation, toutes les 20 min
- -O2 aux lunettes pour SaO2 > 94%
- Prednisolone 2mg/kg PO (max 40mg)
- +/- ipratropium bromide en nébulisation toutes les 20 min

#### Suivi:

S'assurer de la possibilité de poursuivre le traitement à domicile +/considérer le ttt de fond / s'assurer de la bonne prise des ttt inhalés / poursuite prednisolone 3-5 jours / nouvelle cs rapide / explication du plan d'action

amélioration

amélioration

Sulfate de Mg nébulisation si > 2 ans pour crise sévère en IV 40 mg/kg sur 20 min







# QUAND DÉBUTER UN TRAITEMENT DE FOND DANS L'ASTHME > 6 ANS ?

### **RECOMMANDATIONS GINA**



2020-2021





#### L'INSTAURATION DU TRAITEMENT DE L'ASTHME

Pour obtenir les meilleurs résultats, un traitement comprenant un CSI doit être instauré le plus rapidement possible après le diagnostic, car :

- Tous les patients, même ceux dont l'asthme est léger, peuvent avoir des exacerbations graves.
- L'utilisation d'un CSI à faible dose réduit de façon marquée les hospitalisations et les décès imputables à l'asthme.
- Les CSI à faible dose sont très efficaces pour prévenir les exacerbations graves, atténuer les symptômes, améliorer la fonction respiratoire et prévenir la bronchoconstriction provoquée par l'effort, même chez les patients dont l'asthme est léger.
- Un traitement précoce par de faibles doses de CSI améliore davantage la fonction respiratoire qu'un traitement entrepris lorsque les symptômes sont présents depuis plus de 2 à 4 ans.
- À long terme, on observe une <u>altération plus marquée de la fonction respiratoire</u> chez les patients ne prenant pas de CSI qui subissent une exacerbation grave que chez ceux qui ont commencé à utiliser un CSI.



# QUAND DÉBUTER UN TRAITEMENT DE FOND DANS l'ASTHME > 6 ANS



Traitement de fond doit être envisagé chez tout enfant asthmatique de plus de 6 ans, car :

- CSI = grande efficacité sur les symptômes et les exacerbations
- → CSI à faible dose = diminution des exacerbations, hospitalisations et mortalité
- Inflammation possible des voies aériennes, même en cas de symptômes mineurs
- Même asthme léger peut faire des exacerbations graves
- Bénéfice fonctionnel respiratoire d'autant + important que traitement précoce même à dose faible

#### **BUT:**

- → améliorer la qualité de vie,
- → réduire le risque de décès lié à l'asthme,
- → réduire les exacerbations,
- → prévenir l'altération de la fonction respiratoire
- → réduire les ES des traitements



Alliance thérapeutique +++

La plupart des patients ont besoin d'un traitement à faible dose de CSI



# /!\ TRAITEMENT DE L'ASTHME LÉGER



Changements ++ dans le GINA 2019 (révolution):

Pour des raisons de sécurité, la GINA ne recommande plus l'utilisation d'un BACA seul comme traitement initial. La GINA recommande désormais que tous les adultes et les adolescents atteints d'asthme reçoivent un traitement d'entretien renfermant un CSI pour réduire le risque d'exacerbations graves et maîtriser les symptômes.

- Asthme léger pour adolescent > 12 ans et adulte:
  - CSI-formotérol (Symbicort) à faible dose à la demande ou CSI + BDCA à la demande
  - CSI ou CSI-BDLA tous les jours et BDCA à la demande ou
  - Thérapie d'entretien et de secours: CSI- formotérol = MART



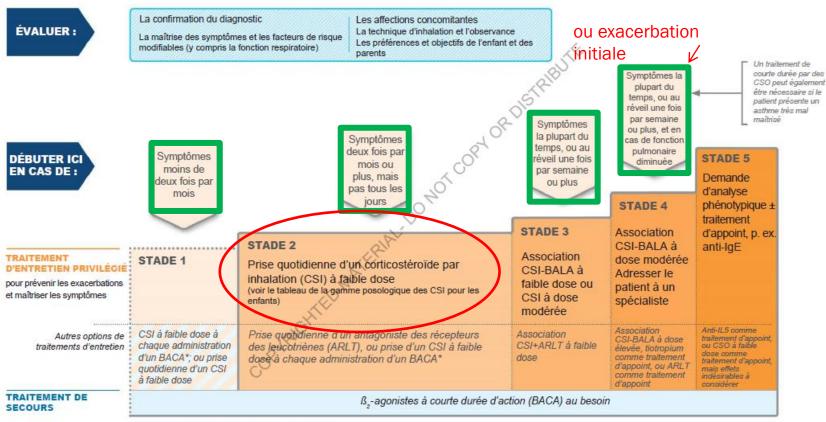
- Recherche pendant 12 ans:
  - Inflammation des VAI observée chez la plupart des patients, même si symptômes intermittents ou peu fréquents
  - BDCA seuls à la demande: soulagement rapide des symptômes mais associé à un risque accru d'exacerbation grave et réduction de la fonction pulmonaire.



# STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ASTHME 6-11 ANS



Traitement d'entretien initial suggéré pour enfants de 6 à 11 ans ayant reçu un diagnostic d'asthme



<sup>\*</sup> CSI et BACA dans des inhalateurs distincts.



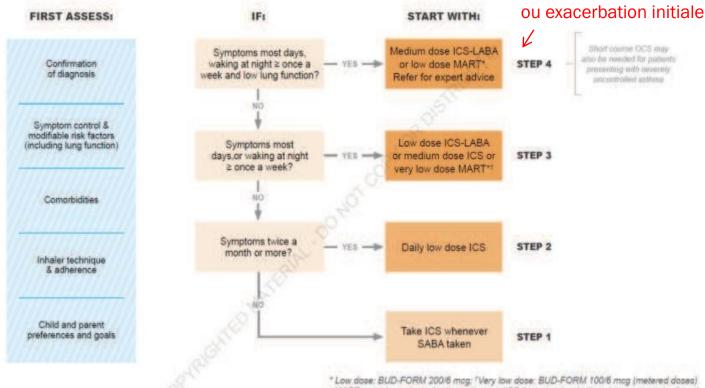


# STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ASTHME 6-11 ANS



#### SUGGESTED INITIAL CONTROLLER TREATMENT

in CHILDREN 6-11 years with a diagnosis of asthma



\*Low dose: BUD-FORM 200/6 mcg; "Very low dose: BUD-FORM 100/6 mcg (metered doses). MART= maintenance and reliever therapy (ICS-formoterol as both maintenance and reliever).

BUD-FORM: budesonide-formoterol; ICS: inhaled corticosteroid; LABA: long-acting beta<sub>2</sub>-agonist; MART: maintenance and reliever therapy with ICS-formoterol; OCS: oral corticosteroids; SABA: short-acting beta<sub>2</sub>-agonist



# STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ASTHME 6-11 ANS



Enfants de 6 à 11 ans Confirmation du diagnostic, si nécessaire Maîtrise des symptômes et facteurs de risque modifiables (y compris la fonction respiratoire) Affections concomitantes Technique d'inhalation et observance Prise en charge personnalisée de l'asthme : Préférences et objectifs de l'enfant et des parents Évaluer, ajuster le traitement, examiner la réponse Symptômes Exacerbations Effets indésirables Fonction respiratoire Traitement des facteurs de risque Satisfaction de l'enfant modifiables et des affections concomitantes et des parents Stratégies non pharmacologiques STADE 5 Médicaments contre l'asthme (augmenter ou diminuer la dose) Éducation et enseignement Demande des techniques d'analyse Options médicamenteuses contre l'asthme : STADE 4 phénotypique ± Augmenter ou diminuer la dose, selon les besoins particuliers de l'enfant traitement STADE 3 Association d'appoint, p. ex. STADE 2 CSI-BALA à TRAITEMENT Association anti-lgE STADE 1 dose modérée D'ENTRETIEN PRIVILEGIE Prise quotidienne d'un corticostéroïde par CSI-BALA à Adresser le inhalation (CSI) à faible dose faible dose ou pour prévenir les exacerbations patient à un (voir le tableau de la gamme posologique des CSI pour les et maîtriser les symptômes CSI à dose spécialiste enfants) modérée Anti-IL5 comme CSI à faible dose à Autres options de Association Prise quotidienne d'un antagoniste des récepteurs CSI-BALA à dose traitement d'appoint, chaque administration traitement d'entretien CSI+ARLT à faible élevée tiotropium ou CSO à faible dose des leucotriènes (ARLT), ou prise d'un CSI à faible d'un BACA\*; ou prise dose comme traitement comme traitement dose à chaque administration d'un BACA\* d'appoint, ou ARLT d'appoint, mais effets quotidienne d'un CSI comme traitement indésirables à à faible dose d'appoint considerer TRAITEMENT DE ß,-agonistes à courte durée d'action (BACA) au besoin **SECOURS** 

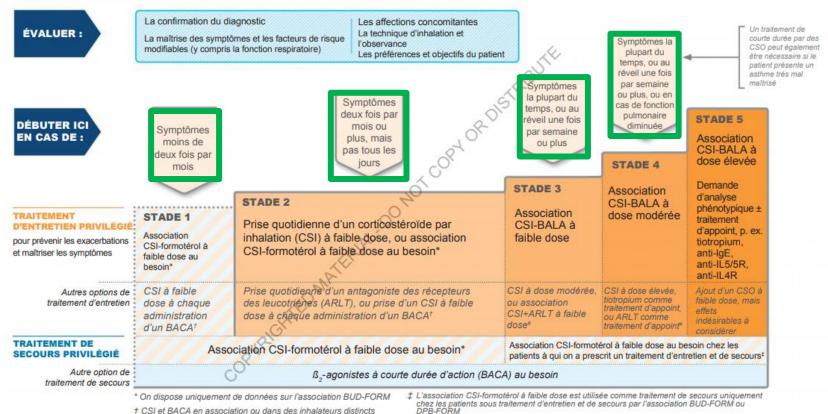
<sup>\*</sup> CSI et BACA dans des inhalateurs distincts.



# STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ASTHME >12 ANS



Choisir un traitement d'entretien initial pour les adultes et les adolescents ayant reçu un diagnostic d'asthme



théorique

# Envisager l'ajout d'une ITSL contre les acariens de la poussière de maison chez les patients sensibilisés souffrant de rhinite allergique, à condition que le VEMS soit > 70 % de la valeur

<sup>→</sup> Réévaluation à 3 mois

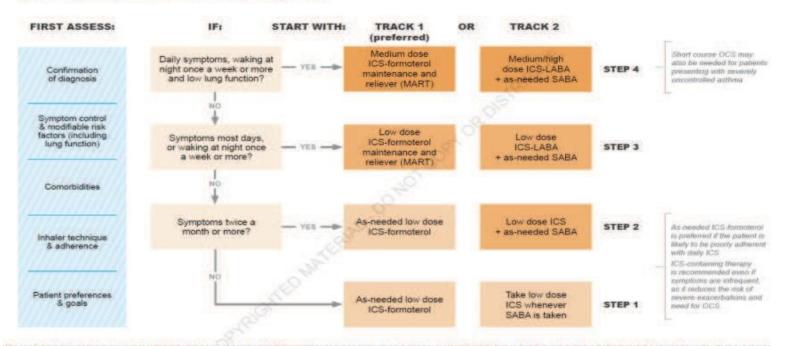


# STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ASTHME > 12 ANS



#### STARTING TREATMENT

in adults and adolescents 12+ years with a diagnosis of asthma



ICS: inhaled corticosteroid; LABA: long-acting beta, agonist; MART: maintenance and reliever therapy with ICS-formoteroil; OCS: oral corticosteroids; SABA: short-acting beta, agonist



# STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ASTHME >12 ANS



2020-2021

Adultes et au	olescents o	ie 12 ans et plus	Confirmation du diagnostic, s Maîtrise des symptômes et (y compris la fonction respir Affections concomitantes	facteurs de risque m atoire)	nodifiables
Prise en charge pers Évaluer, ajuster le traiter		asthme:	Technique d'inhalation et ob Préférences et objectifs du p		
<b>Options médicamen</b> Augmenter ou diminuer l	teuses contre l	Symptômes Exacerbations Effets indésirables Fonction respiratoire Gatisfaction du patient  Pasthme:	Traitement des facteurs de ris modifiables et des affections d stratégies non pharmacologiq Médicaments contre l'asthme (augmenter ou diminuer la do: Éducation et enseignement des techniques	concomitantes ues	STADE 5 Association CSI-BALA à dose élevée
		STADE 2	STADE 3	Association CSI-BALA à	Demande
TRAITEMENT D'ENTRETIEN PRIVILÉGIÉ pour prévenir les exacerbations et maîtriser les symptômes	Association CSI-formotérol à faible dose au besoin*	Prise quotidienne d'un corticostéroïde par inhalation (CSI) à faible dose, ou association CSI-formotérol à faible dose au besoin*	Association CSI-BALA à faible dose	dose modérée	d'analyse phénotypique ± traitement d'appoint, p. ex. tiotropium, anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R
D'ENTRETIEN PRIVILÉGIÉ pour prévenir les exacerbations	Association CSI-formotérol à faible dose au	inhalation (CSI) à faible dose, ou association	CSI-BALA à		phénotypique ± traitement d'appoint, p. ex. tiotropium, anti-IgE, anti-IL5/5R,

B - agonistes à courte durée d'action (BACA) au besoin

 On dispose uniquement de données sur l'association budésonide-formotérol (BUD-FORM)

Autre option de

traitement de secours

- † CSI et BACA en association ou dans des inhalateurs distincts
- ‡ L'association CSI-formotérol à faible dose est utilisée comme traitement de secours uniquement chez les patients sous traitement d'entretien et de secours par l'association BUD-FORM ou DPB-FORM
- # Envisager l'ajout d'une ITSL contre les acariens de la poussière de maison chez les patients sensibilisés souffrant de rhinite allergique, à condition que le VEMS soit > 70 % de la valeur théorique





# **EQUIVALENCES DES DOSES DE CSI**



#### Doses journalières de CSI 6-11 ans (en μg/j)

Enfants de 6 à 11 ans	Dose quotidie	enne maximale	e de CSI (mcg)
Corticostéroïde par inhalation	Faible	Moyenne	Élevée
DPB (ADP*, HFA)	100-200	> 200-400	> 400
DPB (ADP, particule extra-fine, HFA)	50-100	> 100-200	> 200
Budésonide (IPS)	100-200	> 200-400	> 400
Budésonide (nébulisation)	250-500	> 500-1000	> 1000
Ciclésonide (ADP, particule extra-fine, HFA)	80	> 80-160	> 160
Furoate de fluticasone (IPS)	50	)	S.O.
Propionate de fluticasone (IPS)	50-100	> 100-200	> 200
Propionate de fluticasone (ADP*, HFA)	50-100	> 100-200	> 200
Furoate de mométasone (ADP*, HFA)	100	0	200

Toujours rechercher la dose minimale efficace dès le bon contrôle obtenu

ADP : aérosol-doseur sous pression; DPB : dipropionate de béclométasone; HFA : hydrofluoroalcane (non CFC); IPS : inhalateur de poudre sèche

### Doses journalières de CSI >12 ans (en μg/j)

Chez les adultes et les adolescents			Dose quotidienne maximale de CSI (mcg)		
	Faible	Modérée	Élevée		
	200-500	>500-1000	> 1000		
	100-200	> 200-400	> 400		
	200-400	> 400-800	> 800		
	80-160	> 160-320	> 320		
	0 100 کی	0	200		
	100-250	> 250-500	> 500		
	100-250	> 250-500	> 500		
0	200	0	400		
$\sim$	200-4	100	400		
		Faible  200-500  100-200  200-400  80-160  100  100-250  100-250  200	Faible Moderee  200-500 > 500-1000  100-200 > 200-400  200-400 > 400-800  80-160 > 160-320  100  100-250 > 250-500		

<sup>\*</sup> Particule standard (non fine). Les CSI en aérosol-doseur devraient de préférence être administrés avec une chambre d'espacement.



# **TRAITEMENT DE FOND:** MODALITÉS D'ADMINISTRATION







- si utilisation spray: avec la chambre d'inhalation + embout buccal
- DISKUS
- Inhalation poudre sèche: directement dans la bouche (TURBUHALER)



#### Adolescent > 12 ans:

- Inhalation poudre sèche:
  - DISKUS
  - TURBUHALER
  - EASYHALER















# TRAITEMENT DE FOND ASSOCIANT CSI + BDLA ( POUR l'ENFANT > 6 ANS (AMM)



#### • Enfant > 6 ans:

- Seretide spray (propionate de futicasone/ salmétérol): 50 μg/25 μg, 125 μg / 25 μg, 250 μg / 25 μg
- Seretide diskus 100μg/50μg
- Symbicort turbuhaler (budésonide / formotérol): 100 / 6 μg





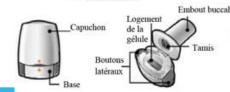
#### Adolescent>12 ans

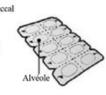
- Seretide diskus: 100 μg / 50 μg, 250 μg / 50 μg, 500 μg / 50 μg
- Symbicort turbuhaler (budésonide / formotérol):  $100 / 6 \mu g$ ,  $200 / 6 \mu g$ ,  $400 / 12 \mu g$



- Gibiter easyhaler (budésonide / formotérol): 160 / 4,5 μg, 320 / 9 μg
- Atectura (indacatérol/mométasone) 125/62,5-127,5-260μg







Inhalateni

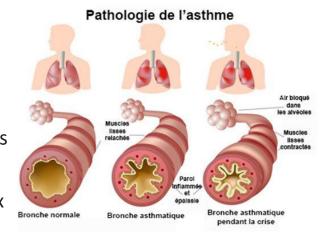
Base de l'inhalateur

Plaquette



# EDUCATION THÉRAPEUTIQUE DES PARENTS ET ENFANTS

- Explications basiques sur l'asthme et les facteurs influençant les exacerbations
- Formation à la technique d'inhalation et l'utilisation des nébuliseurs
- Adhésion au traitement prescrit
- Plan d'action personnalisé en cas de crise d'asthme à remettre aux parents: PAI pour l'école

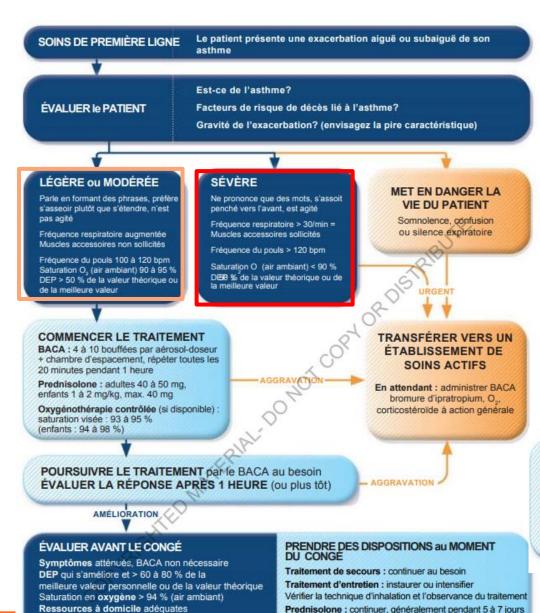


Programmes d'éducation thérapeutique





### TRAITEMENT DES EXACERBATIONS > 6 ANS



(3 à 5 jours chez les enfants)

Suivi: dans les 2 à 7 jours (1 à 2 jours chez les enfants)









#### SUIVI

Examiner les symptômes et les signes : l'exacerbation diminue-t-elle? Le traitement par la prednisone devrait-il être poursuivi?

Traitement de secours : réduire au besoin. Traitement d'entretien : maintenir la dose plus élevée à court terme (1 à 2 semaines) ou à long terme (3 mois), selon le contexte ayant mené à l'exacerbation.

Facteurs de risque : repérer et corriger les facteurs de risque modifiables susceptibles d'avoir contribué à l'exacerbation, y compris la technique d'inhalation et l'observance du traitement. Aiguiller le patient vers un spécialiste si > 1 à 2 exacerbations dans une année.

Plan d'action : est-il bien compris? A-t-il été suivi correctement? Doit-il être modifié?





# ASTHME ALLERGIQUE ET IMMUNOTHÉRAPIE SPÉCIFIQUE



- A partir du GINA 2017: ITA = ttt complémentaire dans l'asthme de l'adulte
- Asthme non contrôlé = contre indication
- ITA: proposé devant rhinite allergique modérée à sévère ou asthme léger à modéré après mesures d'éviction et échec des ttt symptomatiques
- A partir de 5 ans
- Si VEMS > 70%
- SÉVÉRITÉ de l'asthme = CORRELÉE à l'allergie







### ITA DANS L'ASTHME CHEZ L'ENFANT



- Consensus actuel (peu d'études)
  - L'allergie est un facteur déclenchant de crises d'asthme
  - L'allergie est un facteur de risque de persistance et de sévérité de l'asthme (J.Just JACI 2012 ERJ 2012)
  - La prise en compte de l'allergie dans le traitement de l'asthme est fondamentale (consensus PRACTALL 2008, ICON 2012)
- Niveau de preuve peu élevé chez l'enfants: S.A.GOMEZ-CFA 2015
  - Méta-analyses réalisées avec études anciennes,
  - hétérogènes
  - Extraits de moins bonnes qualité
  - Peu de grandes études pédiatriques
  - Pas assez de données sur EFR et exacerbations

Pas de place actuellement dans l'ASTHME SÉVÈRE allergique de l'enfant



### ITA DANS L'ASTHME CHEZ L'ENFANT



#### Heureusement

- Enquêtes de pratique montrent que l'ITA est largement utilisée dans l'asthme ou en cas d'asthme
  - Enquête ADARA (J Gayraud 2013) 691 enfants désensibilisés aux acariens, 50% asthmatiques, dont 40% peufpas contrôlés
  - Enquête ANTARES (A Broué-Chabbert CFA 2015) ITSL pour RA (acariens) chez 480 enfants: 47% asthme associé, dont 34% mal contrôlé
- Etudes d'efficacité de **l'ITSL cp** dans l'asthme peu ou non contrôlé (étude MITRA)
- = prometteuses: 30% d'amélioration du contrôle (Virchow 2014)
- ITA précoce modifierait histoire naturelle allergique ?

→ Etudes complémentaires nécessaires +++



# BIOTHÉRAPIES DANS L'ASTHME SÉVÈRE DE L'ENFANT



Biothérapies dans l'asthme sévère de l'enfant et de l'adolescent

25417

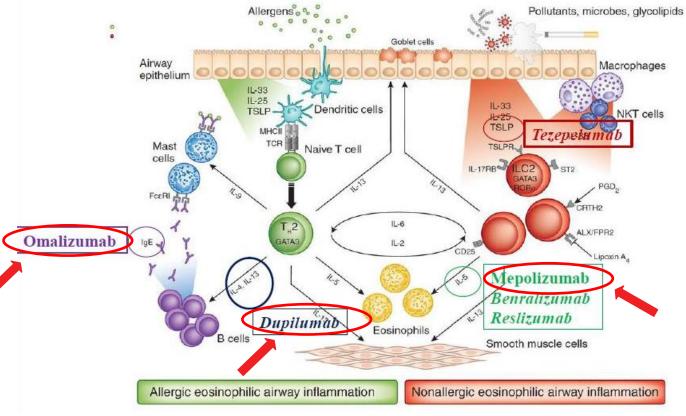
Molécule	Cible	Âge (AMM)	Indications	Mode d'administration	Dose	Effets cliniques	Effets secondaires
Omalizumab	Anti-IgE	2 6 ans	Sensibilisation per annuelle et IgE Taux initial d'IgE entre 30 et 1 500 UI/ml	sc	75-600 mg /2-4 S	↓Exacerbations, ↓symptômes, ↑VEMS, ↑QDV, ↓Dose CSI, ↓hospitalisation, ↓exacerbation salsonnières	2 12 ans: arthralgies, fatigue, vertiges ≥ 6 ans: rhinopharyngite, céphalées, douleurs abdominales, épistaxis, anaphylaxie (< 0,2 %) Réactions aux sites d'injections
Mepolizumab	Anti IL-5	≥ 6 ans	Eosinophilie > 300 /µL	SC:	100 mg/4 S	↓Exacerbations, ↓symptômes, ↑VEMS, ↑QDV, ↓Dose CSI,	Céphalées, fatigue, dorsalgies Pharyngite Réactions d'hypersensibilité
uptlumab	Anti récepteur IL-4 (Bloque IL-4 et IL-13)	≥ 12 ans	Eosinophilie > 150 /µL et/ou FeNO > 20 ppb	\$C	600 mg puis 300 mg/2 S (Cortico- dépendance ou eczéma associé) 400 mg puis 200 mg/2 S (asthme isolé)	↓Exacerbations, ↑VEMS	Réactions aux sites d'injections, douleurs oropharyngé, hyperéosinophilie

S : semaines ; IgE : Immunoglobuline E ; SC : sous-cutanée ; VEMS : Volume expiré en 1 seconde ; QDV : qualité de vie ; CSI : corticoïdes inhalés ; IL : interleukine



# LES CIBLES POTENTIELLES DES BIOTHÉRAPIES







# 2020-2021

# **AVANT LA MISE SOUS BIOTHÉRAPIE**

Tableau 4. Explorations avant la mise en route d'une biothérapie.						
Questions	Eléments à analyser					
1. Évaluer la sévérité	Symptômes des derniers mois (crises et contrôle) Nombre de cures de corticoïdes systémiques, traitement EFR: Obstruction bronchique, scanner thoracique Retentissement: activité, sommeil, qualité de vie, absentéisme scolaire, croissance et puberté.					
Vérifier technique     et observance	Technique d'inhalation Observance, adhésion					
3. Rechercher et prévenir les facteurs déclenchants	Allergènes (acariens, pollens, animaux) Environnement quotidien : humidité, moisissures Tabac et polluants Stress, anxiété, dépression					
4. Rechercher et traiter les comorbidités	Allergiques : allergie alimentaire IgE médiée, rhino-conjonctivite allergique Non allergiques : obésité, rhino-sinusite, reflux gastro-œsophagien, syndrome d'hyperventilation, dyskinésie des cordes vocales, SAOS					
5. Établir le profil du patient	Allergique Eosinophilique (éosinophilie sanguine, FeNO, analyse lavage broncho-alvéolaire) Obstructif Présence de comorbidités et de facteurs modifiables					

+ éliminer diagnostic différentiel

Epaud, Rev des maladies respiratoires, Actualités 2020

NB : asthme sévère = moins fréquent que asthme difficile à traiter





# OBJECTIF DU PNEUMOPÉDIATRE EN CENTRE EXPERT AVANT DE DÉBUTER UNE BIOTHÉRAPIE:

- 1. Déterminer si véritable ASTHME SÉVÈRE
- **2. Phénotyper** le patient
- 3. Choisir la BIOTHÉRAPIE +/- en RCP
- 4. Initiation à l'hôpital puis poursuite injection à domicile
- 5. Evaluer l'efficacité et la tolérance
- 6. Suivi rapproché: clinique + EFR
- 7. Ne pas arrêter les CSI au long cours
- 8. Contrôler les comorbidités allergiques et non allergiques
- 9. Décider de l'arrêt en fonction du phénotype et du contrôle





## BIOTHÉRAPIE EN PÉDIATRIE



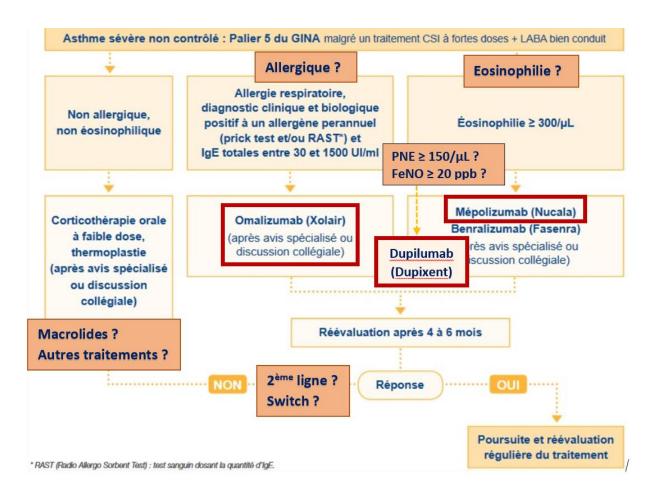
- En dehors de l'Omalizumab: preuves d'efficacité et de sécurité des biothérapies restent pauvres
- Peu d'essais ont recrutés des patients <18 ans</li>
  - → défaut de données pédiatriques sur efficacité et sécurité à long terme
- Autorisations de prescrire délivrées sur très peu de preuves
- → Choix du ttt après phénotypage précis réalisés en amont dans un centre de pneumopédiatrie spécialisé.
- → dossier discuté en RCP au préalable



# CHOIX DE LA BIOTHERAPIE: SELON LE PHENOTYPE



2020-2021





# **EVALUATION DE LA BIOTHÉRAPIE**





Molécule	Nom commercial	Cible	Indications	Age	Posologie	Prix
OMALIZUMAB	Xolair	Anti- IgE	Tests allergologiques à un pneumallergène perannuels positifs (Prick ou IgE)	≥ 6 ans	Toutes les 2 à 4 semaines (en fonction IgE totales initiales et du poids) (pompe)	337,37 euros
MEPOLIZUMAB	Nucala	Anti- IL5	PNE $\geq$ 0.3 G/L Ou $2^{\text{ème}}$ intention après le Xolair	≥ 6 ans	- 6 à 11 ans : 40 mg / 4 semaines (poudre) - ≥ 12 ans : 100 mg / 4 semaines (stylo)	1015,07 euros
DUPILUMAB	Dupixent	Anti- IL4R (IL4 et IL13)	Dermatite atopique sévère +++ PNE ≥ 0.15 G/L FeNO ≥ 25 ppb	≥ 12 ans	J0 = 400mg puis 200mg / 2 semaines (stylo)	1371,87 euros

- Réévaluation à 4–6 mois
  - Clinique
  - EFR

- → bénéfices observés souvent précocement
- Si pas d'amélioration à 12 mois:
  - Interrompre la biothérapie
  - Discussion en RCP d'une autre biothérapie
- Durée?





PRIMAIRE\*
= apparition de
la maladie





### **ATHME & PREVENTION**

SECONDAIRE
= éviter les
exacerbations

Selon le phénotype

TERTIAIRE
= limiter les
complications



# PREVENTION SECONDAIRE: ROLE DE L'ENVIRONNEMENT



#### 1) Améliorer la qualité de l'air intérieur

- Aération quotidienne
- Chauffage (t°c < 20°c)</li>
- Limiter exposition aux irritants bronchiques : produits d'entretien, sprays, bougies d'intérieur, encens → composés organiques volatils (COV),
- Equipement et entretien : appareils à gaz (chauffe-eau et chauffage), poêles à bois, cheminée (avec insert), plaques électriques à la cuisinière à gaz, hotte aspirante pendant la cuisson
- Tabagisme passif

→ Proposer passage d'un conseiller intérieur en environnement

- 2) Surveiller la qualité de l'air extérieur (pics de pollution, de pollens)
  - Adapter le pratique d'activités physique

#### 3) Prévention des infections respiratoires

- Vaccin annuel contre la grippe (remboursé à 100%)
- Gestes barrières

https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/asthme-enfant-plus-3-ans/traitement



# PREVENTION SECONDAIRE : APPROCHE PERSONNALISÉE



#### **EDUCATION THERAPEUTIQUE +++**

- 1) Connaitre les facteurs déclenchants
- 2) Prise en charge des comorbidités
- 3) Assurer un bon contrôle
- 4) Connaitre et savoir utiliser le traitement d'urgence









- 1) PRIMAIRE: prévention de l'apparition de sensibilisations
- SECONDAIRE: apparition des signes/maladie allergique en rapport avec les sensibilisations déjà présente
   Ou évolution de la rhinite allergique/dermatite atopique vers un asthme
- 3) TERTIAIRE: prévention des manifestations allergiques ou de leur aggravation chez des patients ayant déjà un asthme allergique





### **IMMUNOTHERAPIE SUBSTITUTIVE**

#### • Prévention primaire :

 Limitation de l'apparition de nouvelles sensibilisations (ITSC)

Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, Isola S, Puccinelli P, Parmiani S, et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. Clin Exp Allergy 2001;31:1295—302.

#### Prévention secondaire

 Éviction passage rhinite allergique à asthme (PAT study)

Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et al., The PAT investigator Group. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. Allergy 2007;62:943—8.

[Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PATstudy). J Allergy Clin Immunol 2002;109:251—6.

Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et al., PAT Investigator Group. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. Allergy 2006;61:855—9.

Tableau 2	Apparition de nouvelles sensibilisations dans les groupes en ITS injectable ou en ITS sublinguale versus les
témoins (sa	ns immunothérapie).

Auteurs et type d'IT	Allergène effectif	IT	« Témoins »
Des Roches et al. [39] ITSC	Acariens, n = 44	54,5%	100%
Pajno et al. [42] ITSC	Acariens, <i>n</i> = 138	24,6%	66,6%
Eng et al. [40] ITSC	Graminées, <i>n</i> = 28	58 %	100 %
Reha et Ebru [43] ITSC	Acariens, pollens, <i>n</i> = 107	Acariens 18,7 % Pollens 23,1 %	60,8%
Purello-D'Ambrosio et al. [44] ITSC	Acariens, pollens, 7182 ITSC, 1214 témoins	27 %	68%
Di Rienzo et al. [45] ITSL	Acariens, enfants, <i>n</i> = 60	Pas d'effet	Pas d'effet
Marogna et al. [46] ITSL	Acariens, pollens, adultes, $n = 511$	5 %	38%
Novembre et al. [35] ITSL	Pollens, enfants, <i>n</i> = 113	Pas d'effet	Pas d'effet

IT(S): immunothérapie spécifique; ISTC: immunothérapie spécifique par voie injectable; ISTL: immunothérapie spécifique par voie sublinguale.

#### Prévention tertiaire :

- Diminution des scores cliniques, médicamenteux et de la réactivité bronchique (acariens et pollens)
- Diminution dose quotidienne de CSI ? (ITS acariens 3 ans)

Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2003;4:CD001186

 Ozdemir C, Yazi D, Gocmen I, Yesil O, Aydogan M,nSemic-Jusufagic A, et al. Efficacy of long-term sublingual immunotherapy as an adjunct to pharmacotherapy in house dust mite-allergic children with asthma.
 Pediatr Allergy Immunol 2007;18:508—15





# **EVICTION ALLERGÉNIQUE**



#### • Eviction des acariens:

- Aspiration avec filtre HEPA
- Réduction de l'humidité <45% à 20-22°C
- Sommier à lattes
- Laver draps > 60°C 1/sem, oreiller, duvet couette 1x/mois
- Housse antiacariens pour oreiller et matelas
- Laver peluches > 60°C sécher en machine 1/sem ou passer au congélateur puis brosser 1 /mois

#### Eviction du chat/chien:

- baisse taux Feld1 dans la poussière équivalent à celui dans une maison sans chat: 6 mois
- Laver le chat 1x/semaine, retirer moquettes, meubles capitonnés

#### Moisissures

• Réduction des déchets organiques, contrôle humidité, Javel





# CONCLUSIONS



- Objectif du traitement = contrôle total de l'asthme, limiter les exacerbations notamment sévères
- Traitement de fond par CSI doit-être précoce, pour <u>limiter l'altération de la fonction respiratoire</u>
- CSI à faible dose: suffisant pour la plupart des enfants asthmatiques
  Puis augmentation pression thérapeutique selon paliers du GINA si nécessaire
- Éducation thérapeutique +++

/!\ Toujours vérifier **observance**, **technique**, **adhésion**, **comorbidités**, **etc**.

- Traitement adapté aux phénotypes en cas d'asthme SÉVÈRE:
  - Immunothérapie allergénique
  - BIOTHÉRAPIES dans l'asthme sévère (données limitées en pédiatrie)
- Dans l'avenir:
  - Classification en cluster phénotypique
  - Détermination de biomarqueur de sévérité
  - Traitement personnalisé
  - Désensibilisation précoce pour modifier le profil évolutif?



