



# **Asthme non contrôlé-Asthme difficile à traiter-Asthme sévère**

## **Module 3 Allergologie**

**Lyon (visio), le 16 03 2023**

**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

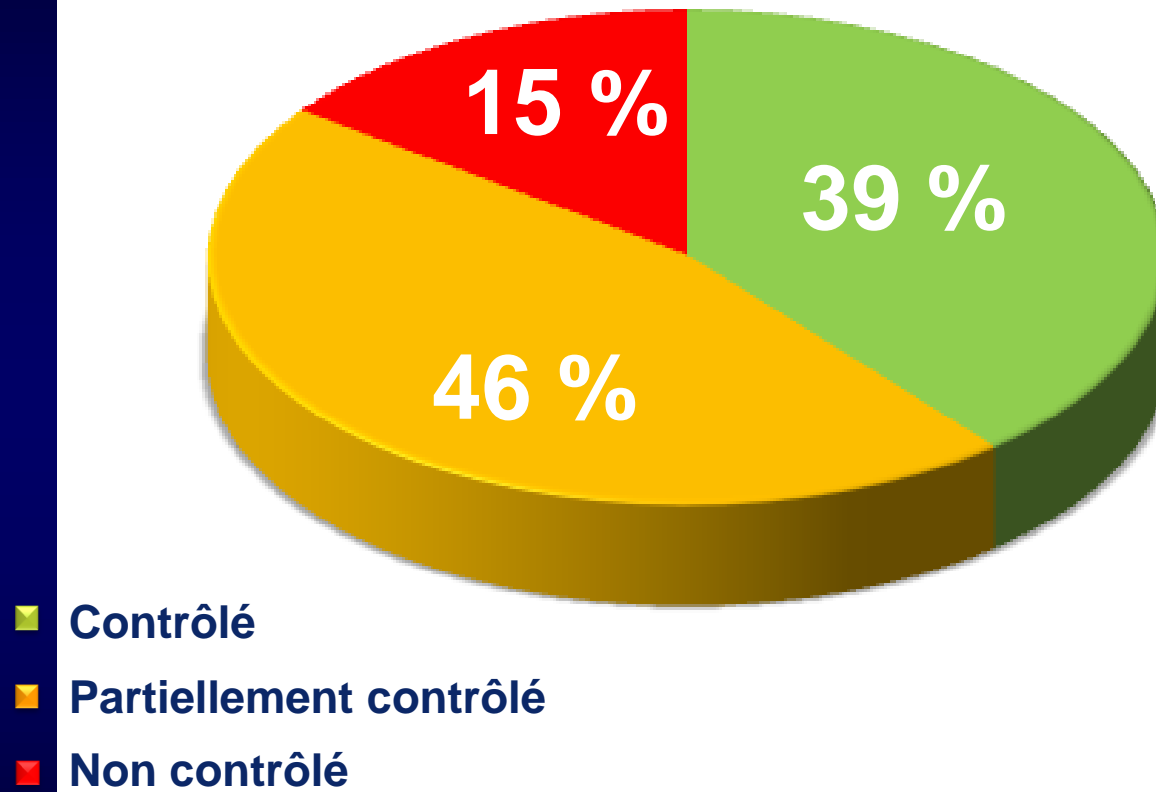
Clinical trial (investigator): GSK, ALK, Novartis Pharma, Boehringer-Ingelheim, Vitalair, AB Science, Amgen, Lilly, AstraZeneca, Sanofi, Roche, TEVA, Merck, Roche, Gossamer

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

# Asthme non ou mal contrôlé

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

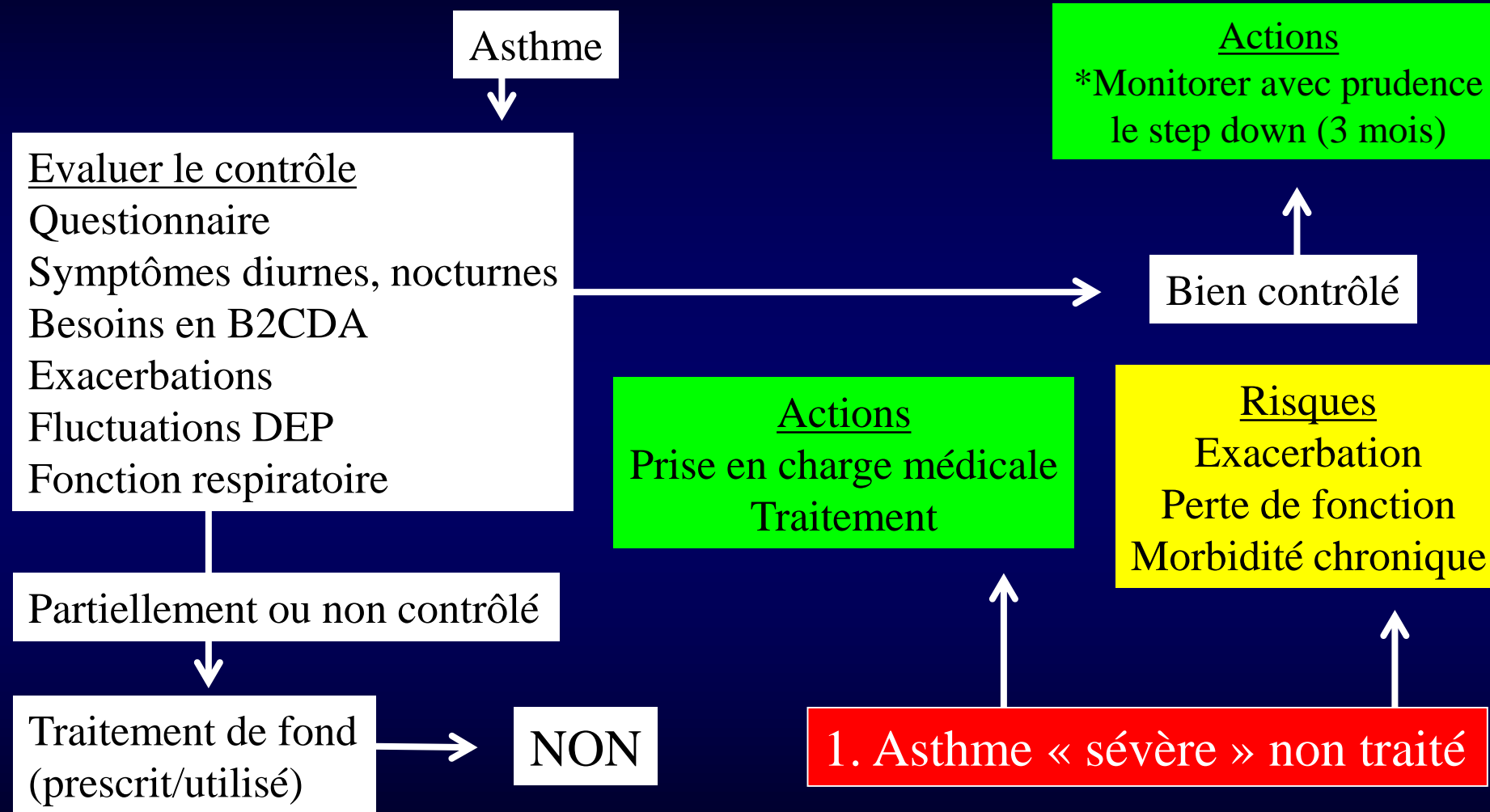
4. Asthme sévère résistant au traitement

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

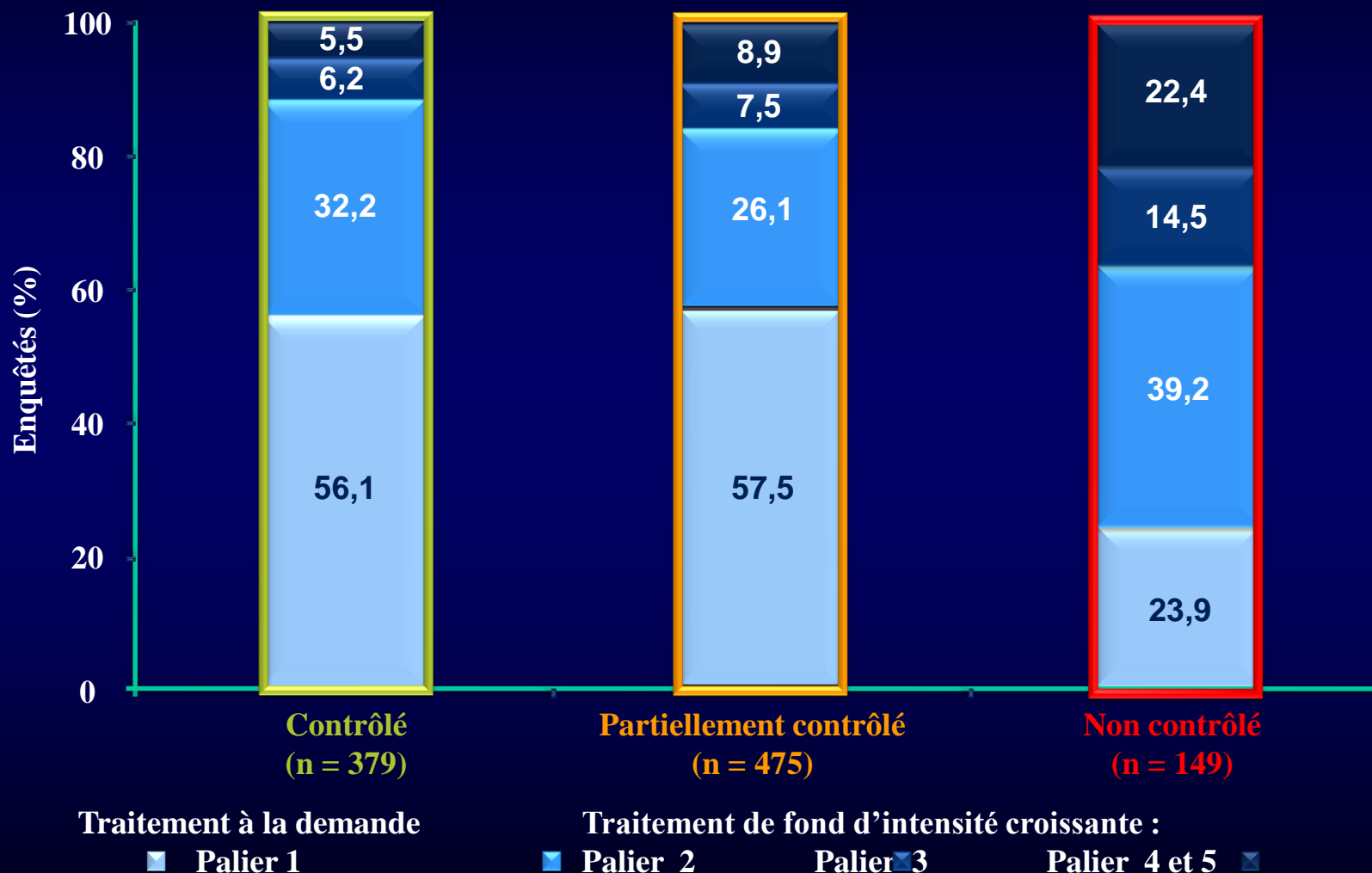
→ 3b. Contrôle obtenu avec la plus forte pression thérapeutique

# Asthme mal ou non contrôlé

## Option 1 : Pas ou peu ou mal traité



# Asthmes non ou insuffisamment traités !!!



# Observance thérapeutique

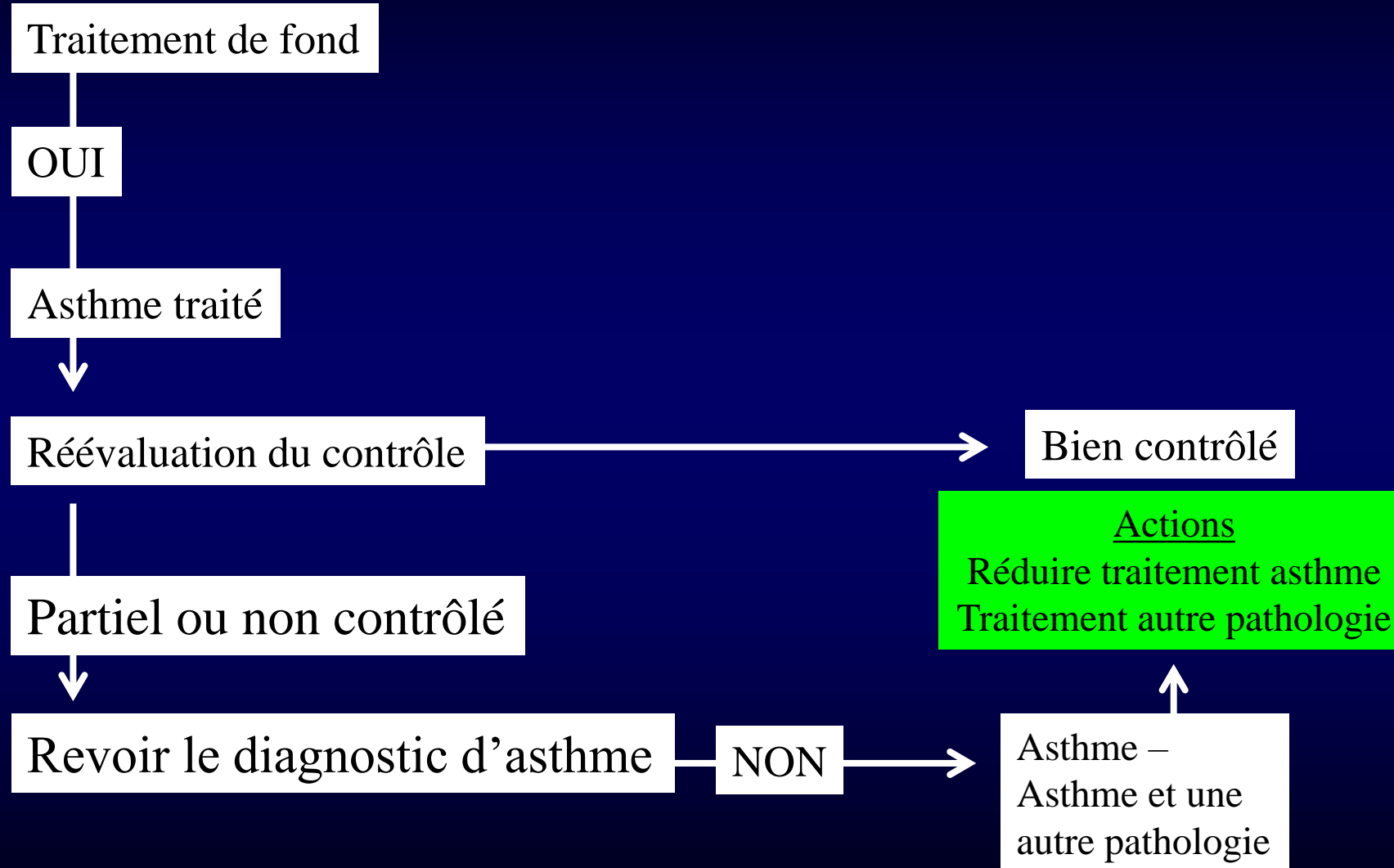
TABLE 1. PRESCRIPTIONS FOR COMBINATION INHALERS FILLED BY QUARTILE

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

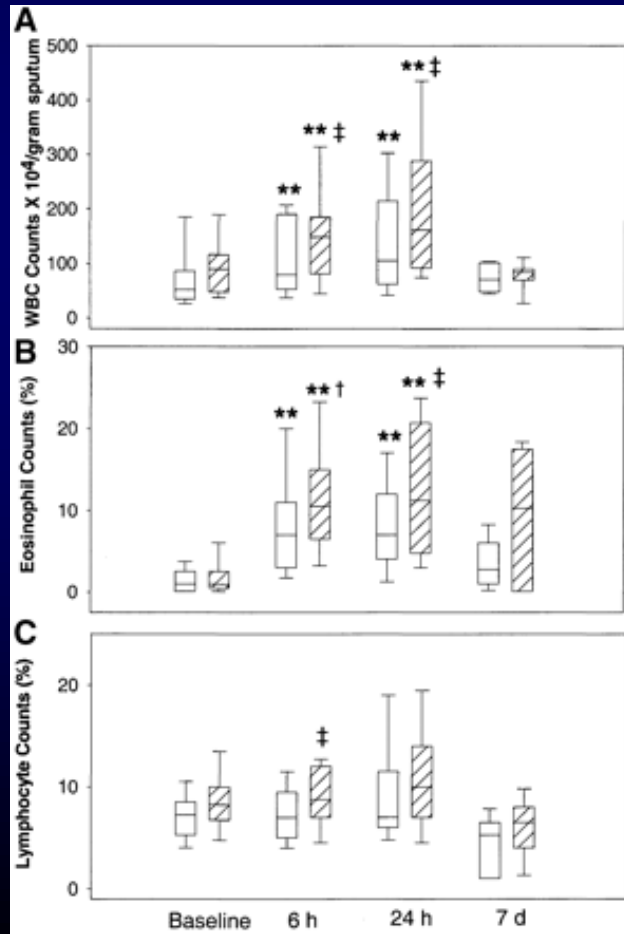
#### Risques

- \*Exacerbation
- \*Perte de fonction
- \*Morbidity chronique
- \*Effets secondaires des traitements

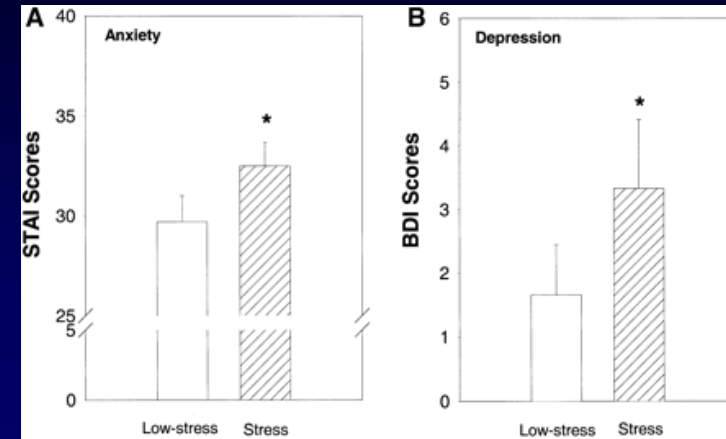
# Asthme & Stress psychologique

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)

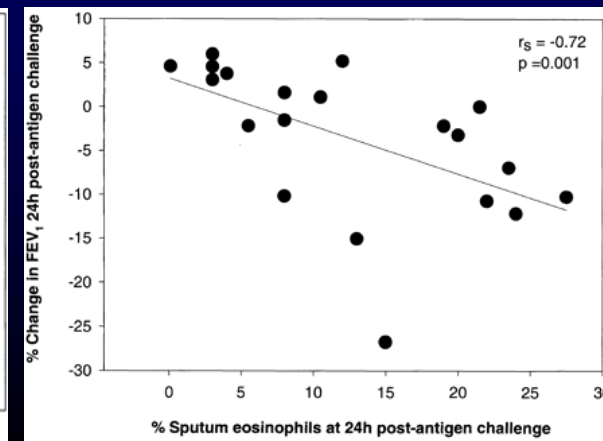
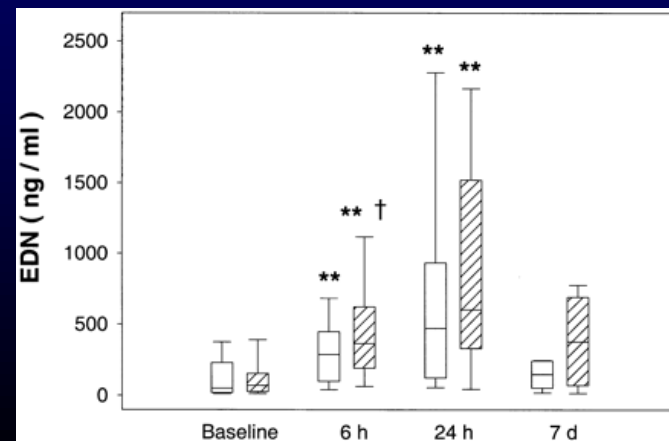
*Ying Liu, AJRCCM 2002*



Stress /questionnaires  
Challenge Ag  
EI: H0, H6, H24 et J7



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

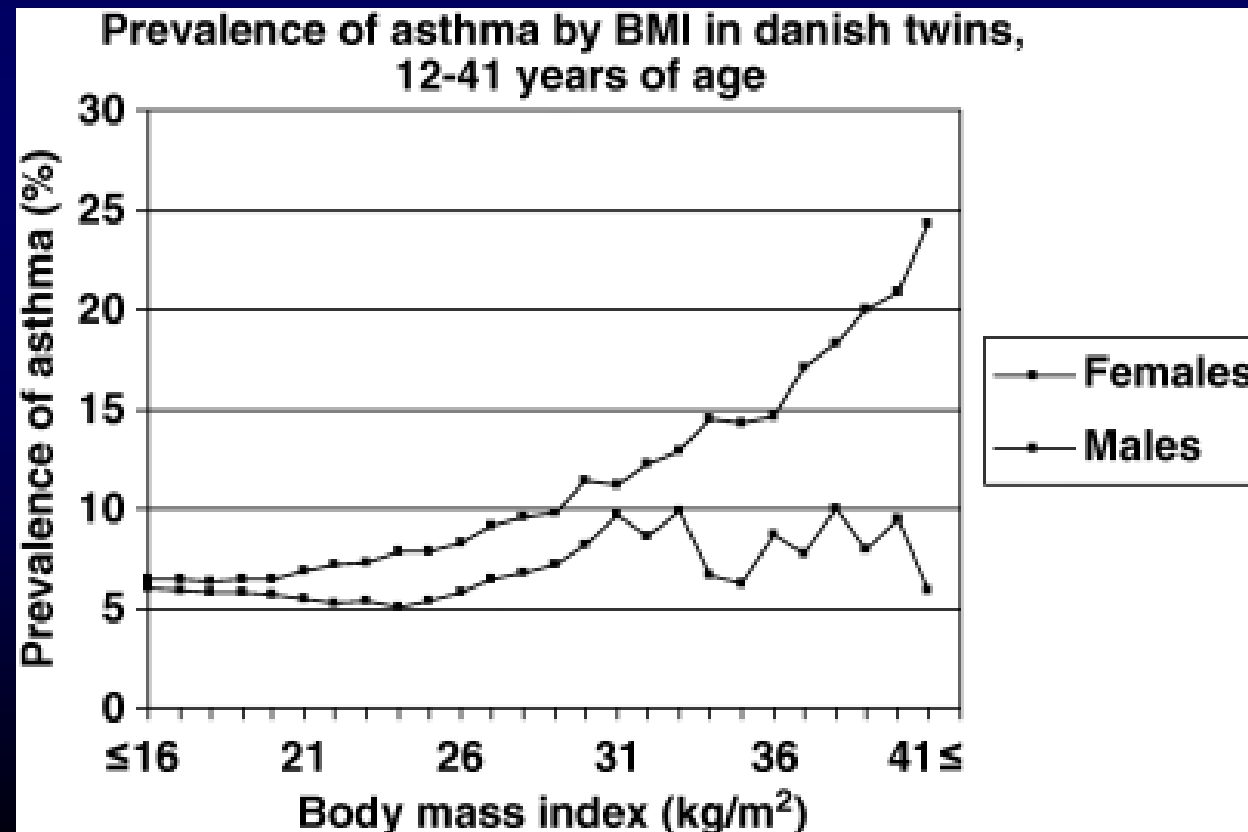


# Asthme & Co-morbidités intriquées

## 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

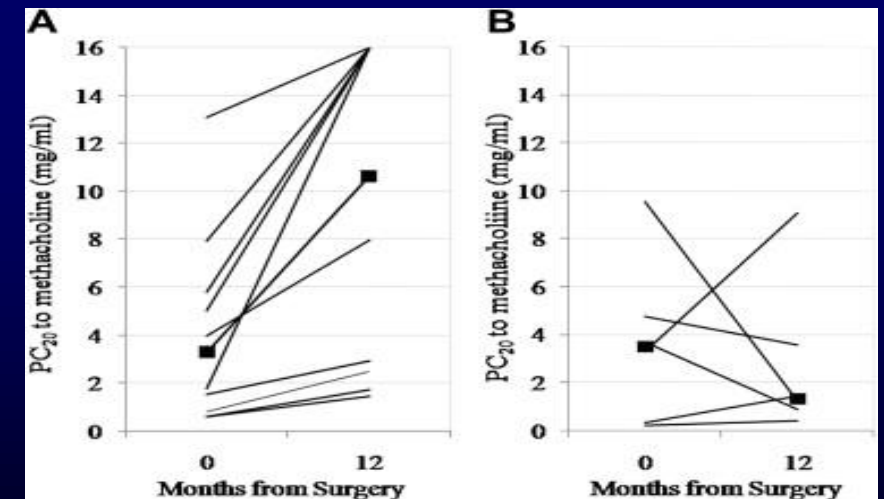
Réduction IMC (51 à 37 Kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0.0001$ )

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

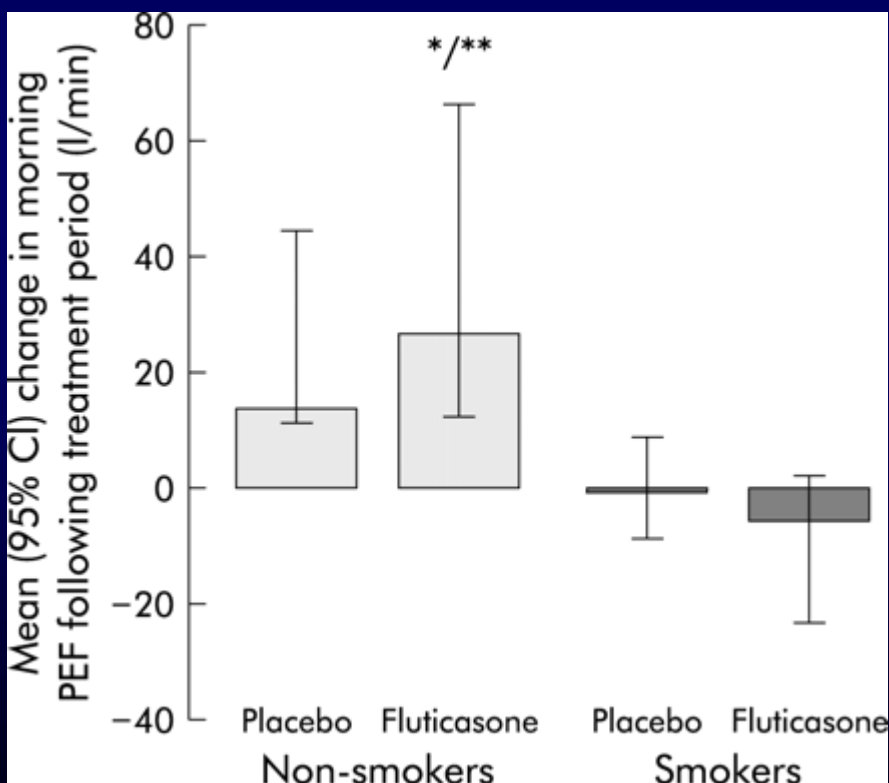
Naïfs de corticoïdes

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<sup>a</sup>, Kun Liu<sup>a</sup>, Ke Hu<sup>b,\*</sup>, Jun Yang<sup>b</sup>, Ze Li<sup>a</sup>, Meiling Nie<sup>a</sup>, Yan Dong<sup>b</sup>,

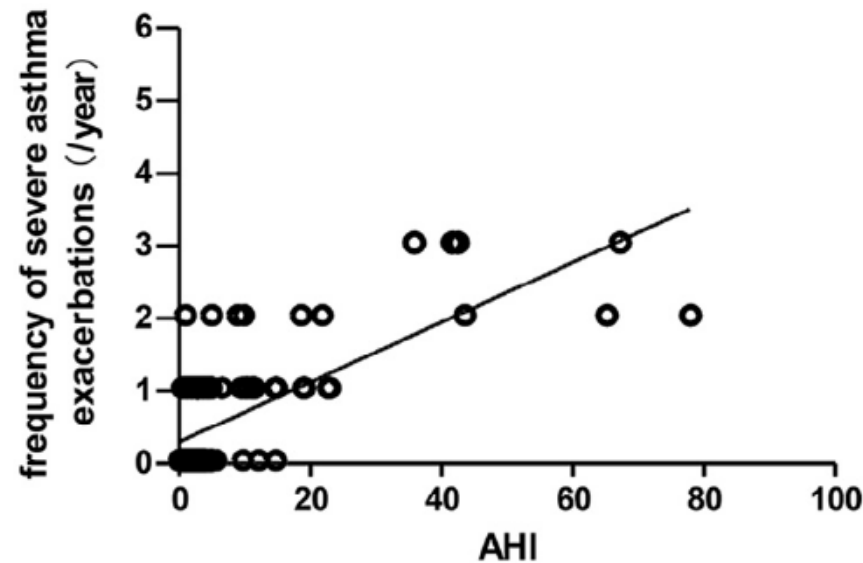
Hanlin Huang<sup>a</sup>, Junwen Chen<sup>b</sup>

*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 ?

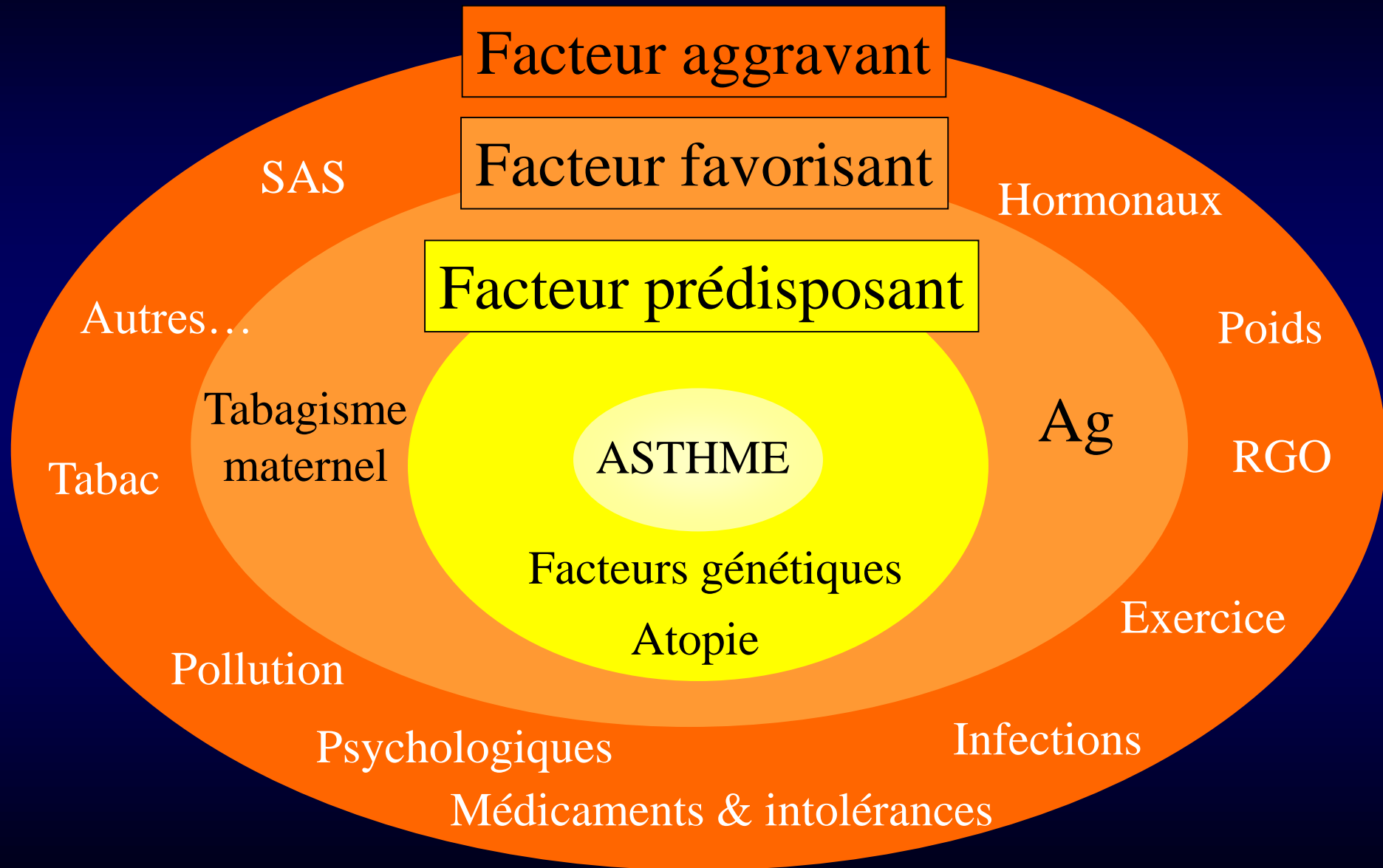
## Quelles questions ?

- 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  $p < 0,1$**

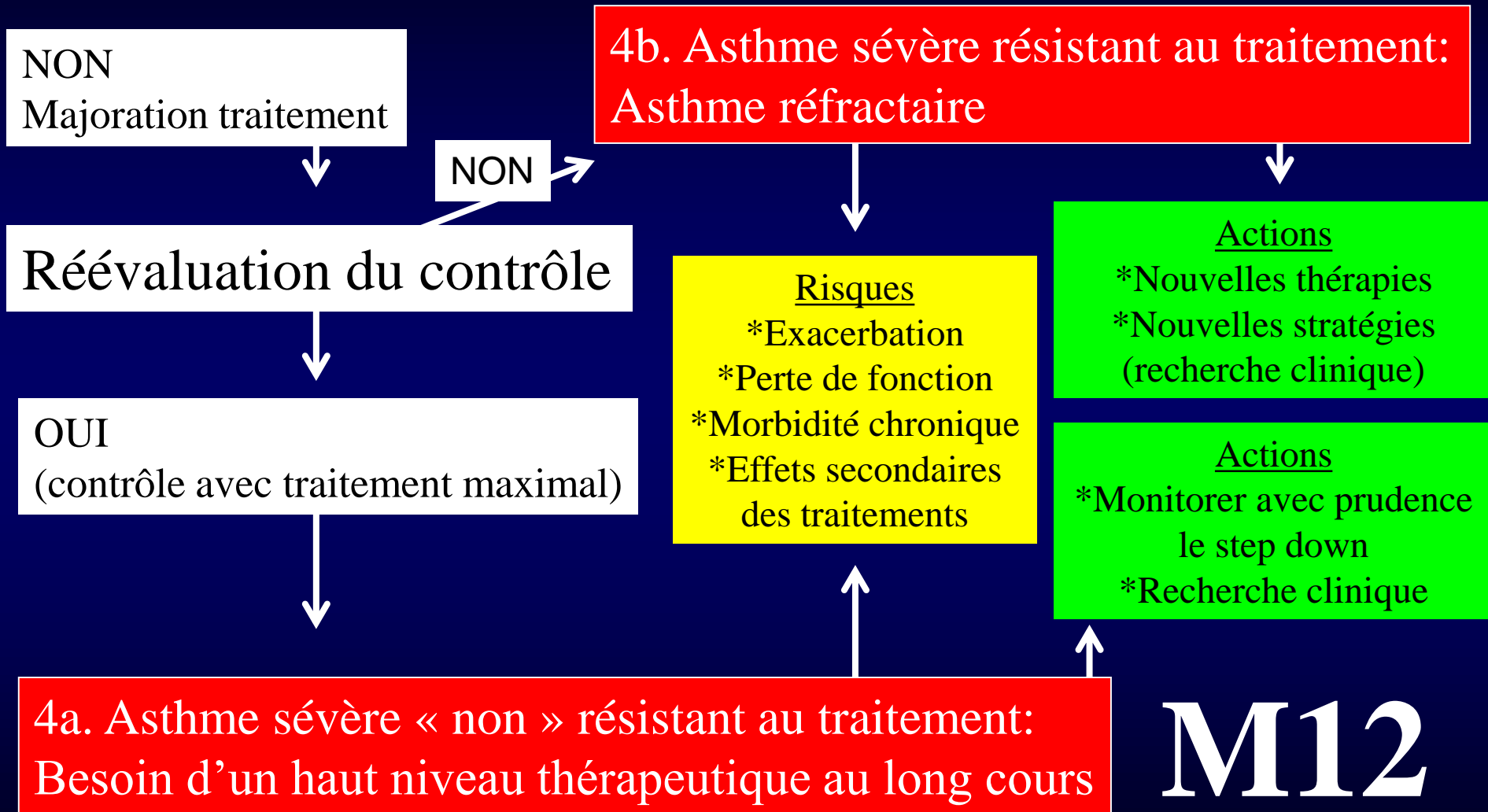
**Obésité**

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

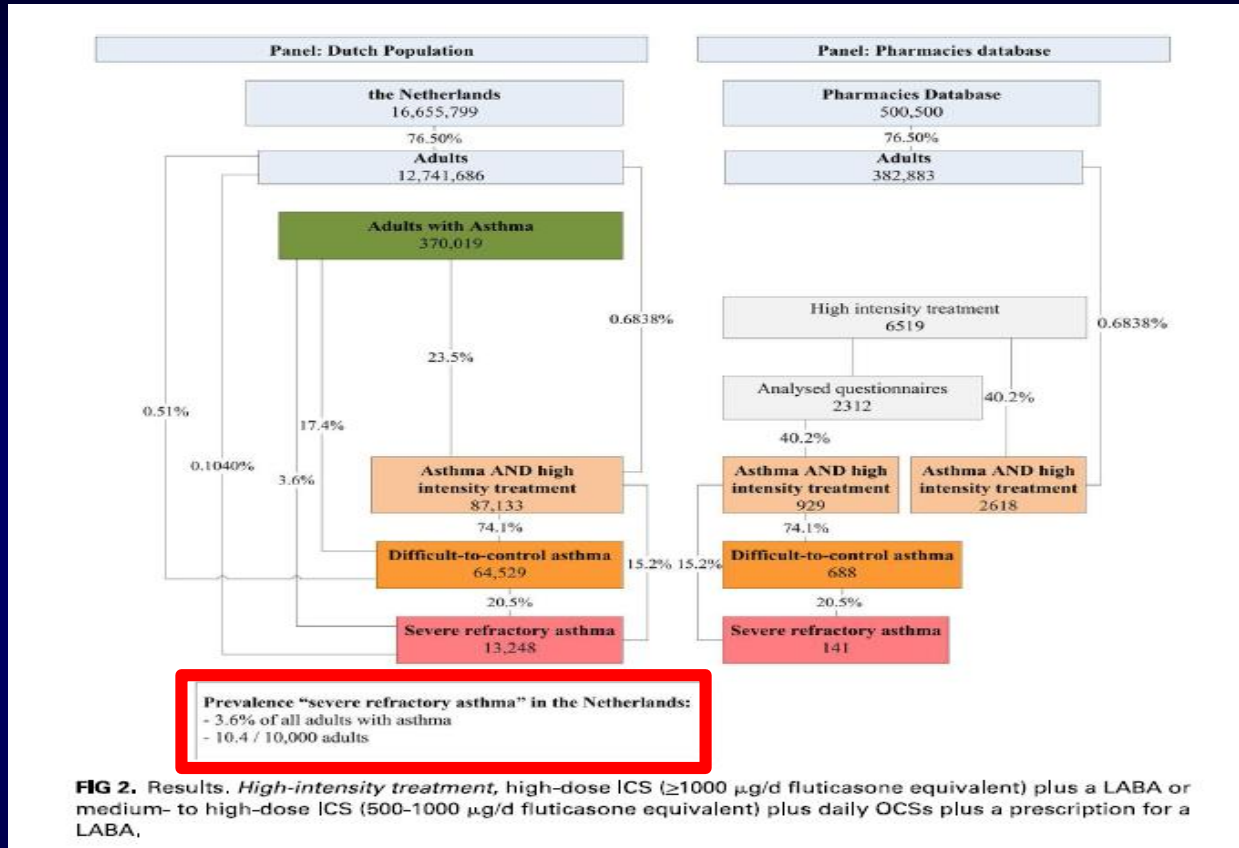
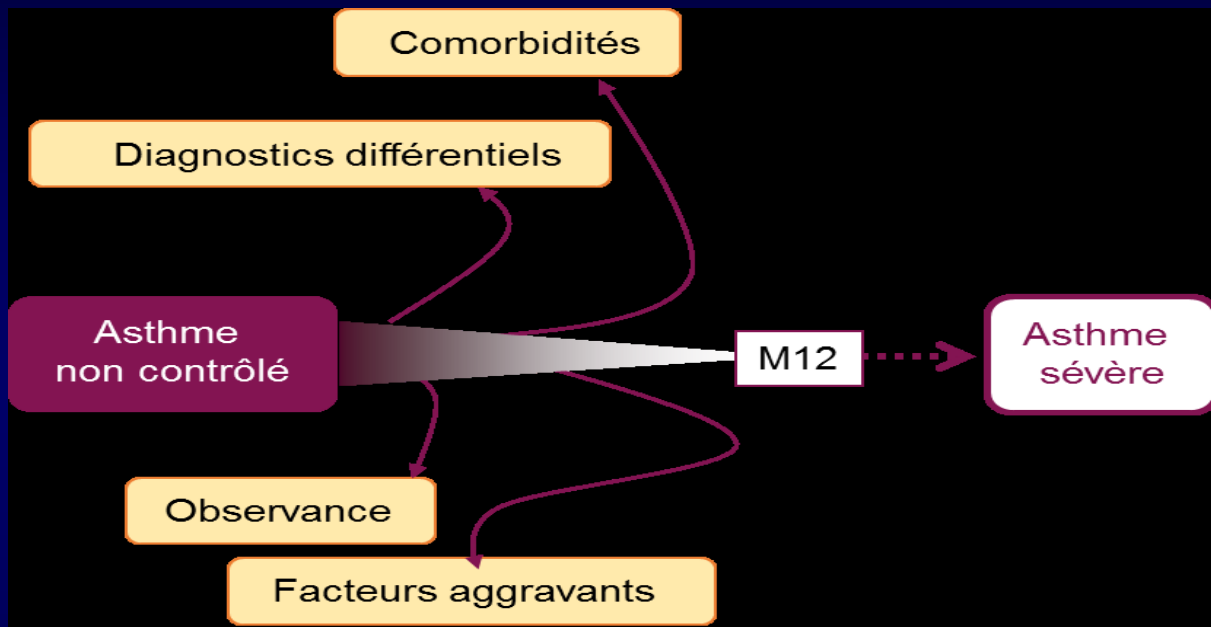
*Analyse multivariée ajustée également sur l'âge, le sexe et le palier de traitement.  
Probabilité « totalement non contrôlé » vs. Probabilité « contrôlé »*

# Asthme mal ou non contrôlé

## Option 4 : Asthme sévère



# De l'asthme non contrôlé à l'asthme sévère



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.<sup>110</sup>

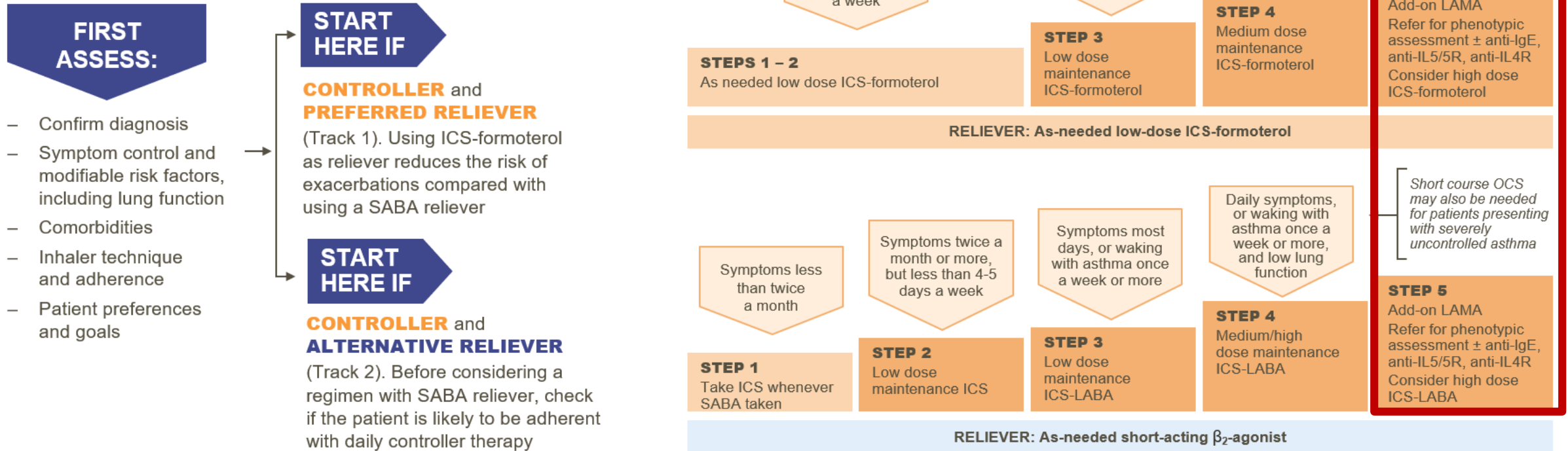
# Conclusions

## What's new in GINA 2021 (adults and adolescents)?

### STARTING TREATMENT

in adults and adolescents with diagnosis of asthma

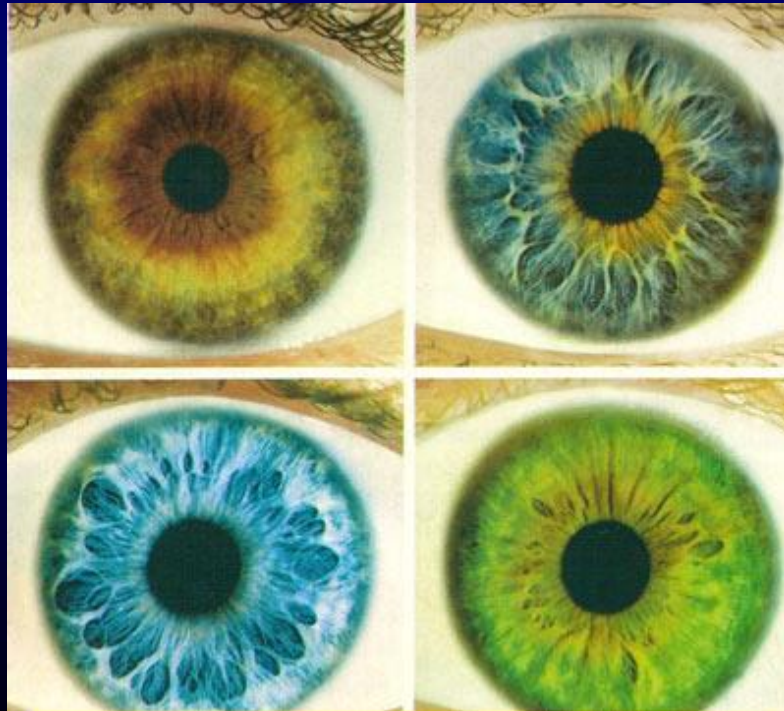
*Track 1 is preferred if the patient is likely to be poorly adherent with daily controller ICS-containing therapy is recommended even if the symptoms are infrequent, as it reduces the risk of severe exacerbations and need for OCS*



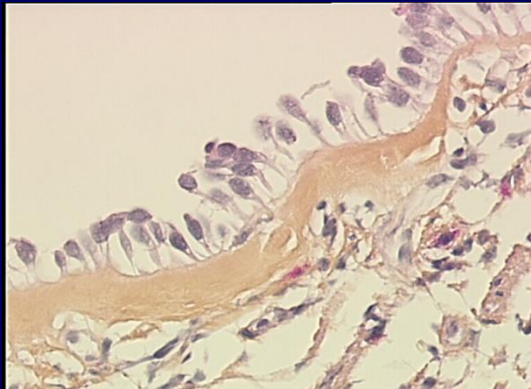
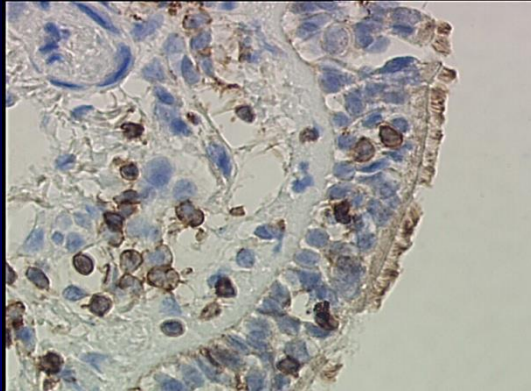


# Qu'est ce qu'un phenotype ?

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

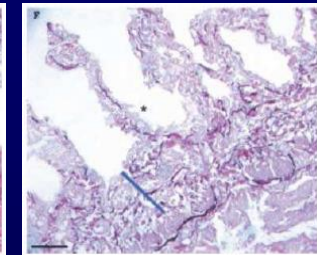
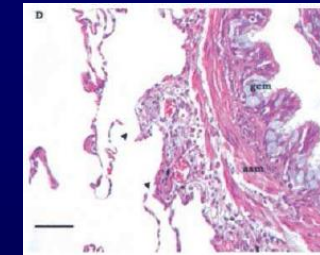
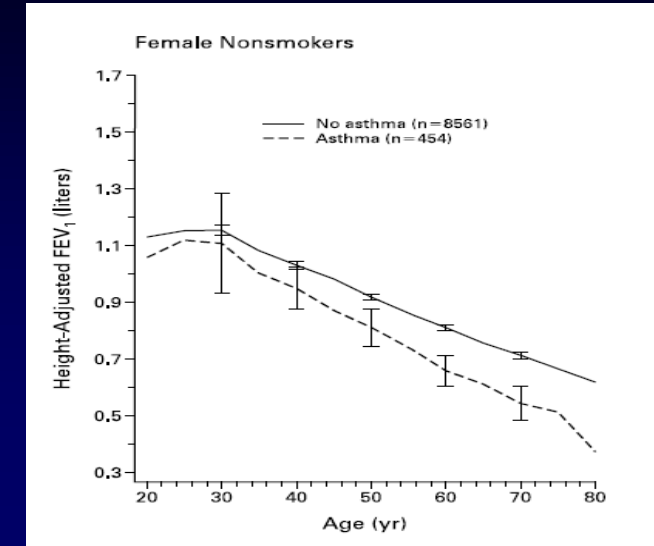


Phénotypes initiaux



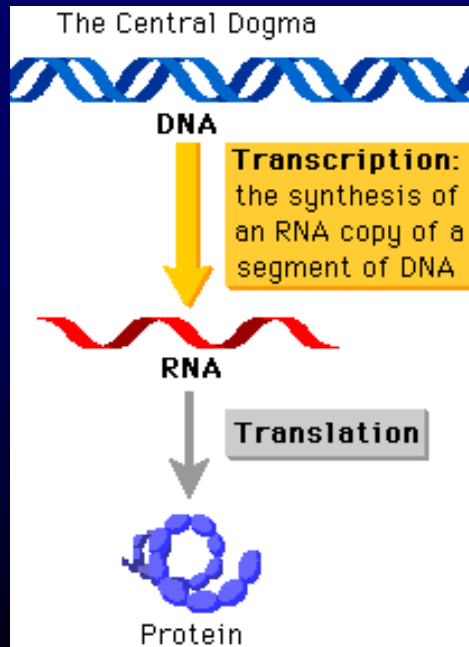
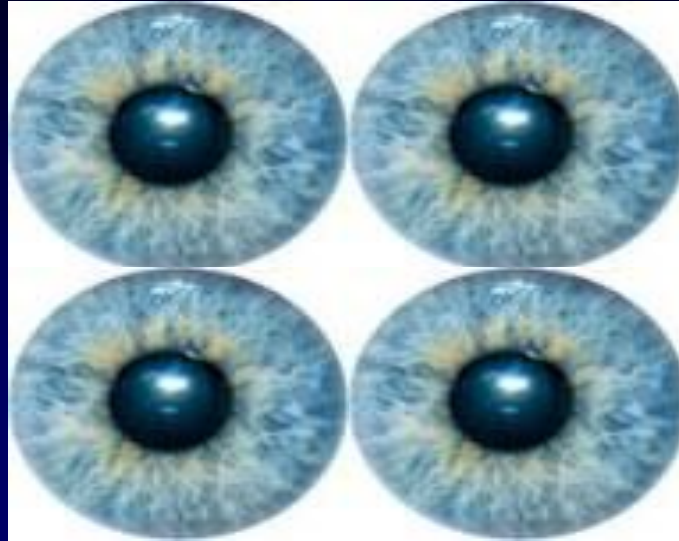
Exacerbation  
(inflammation)

Obstruction bronchique fixée  
(perte de fonction)



*Mauad, AJRCCM 2004*  
*Lange, NEJM 1998*

# Phénotypes “cachés”



**Phénotype = Gène X Environnement**

**Identification d'un biomarqueur**

**IgE**

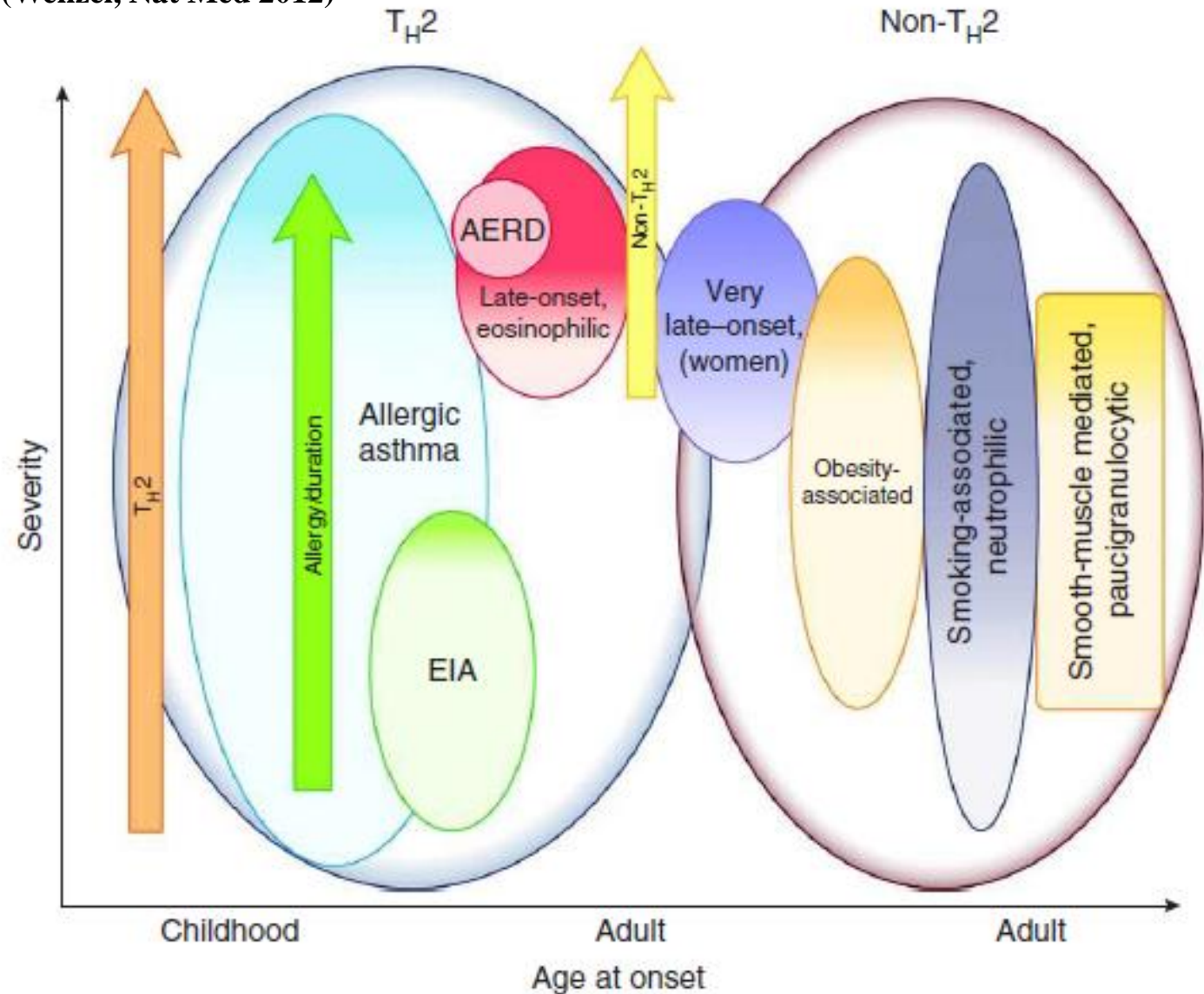
**Eosinophile**

**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