

Traitements de fond de l'asthme de l'enfant et adolescent

Dr Priscille BIERMÉ-NEUVILLE

PH Pneumo-Allergologie pédiatrique

HFME, Lyon



Hospices Civils de Lyon



Université Claude Bernard



Lyon 1



Société pédiatrique de pneumologie & allergologie



Société Française d'Allergologie

Liens d'intérêt

Interventions ponctuelles ou participation aux boards scientifiques :

- Astrazeneca, Stallergènes-Greer, Sanofi, Aimmune, GSK, Novartis, ALK, Mead Johnson, Nestlé Health Science

Traitement de fond – objectifs

- Contrôler les symptômes diurnes et nocturnes
- Eviter les crises d'asthme
- **Préserver la fonction respiratoire**
- Maintenir des activités normales (scolarité, activité physique)
- Maintenir une qualité de vie optimale (sommeil compris)
- Tout en évitant les effets secondaires liés aux traitements

Corticostéroïdes inhalés : LE traitement de l'asthme de l'enfant

❖ Première ligne de traitement de fond dans l'asthme:

- ➔ Réduction **mortalité** liée à l'asthme, **exacerbations et hospitalisations***
- ➔ Amélioration **contrôle des symptômes et qualité de vie***
- ➔ **Préservation fonction respiratoire ***

❖ Dose faibles à moyennes = suffisante chez la plupart des enfants **

❑ **ES à ces doses = insignifiants cliniquement** (diminution croissance staturale max 1% de la taille finale à l'âge adulte) ***

❑ Utilisation **CSI fortes doses** ➔ **insuffisance surrénalienne et/ou une réduction significative de la croissance staturale ******

*Busse 2008; Suissa 2002; Suissa 200, O'Bryne 2009; Agertoft 2014

**Pedersen 1995; Zhang 2011; Masoli 2004

*** Kelly 2012

****Zollner; Cavkaytar 2015; Loke 2015

Sévérité initiale et contrôle

- Le **grade de sévérité initiale** avant traitement est déterminé par la **fréquence des symptômes dans les trois derniers mois**, le nombre de **crises graves dans l'année précédente** et la **fonction respiratoire**, la limitation des activités et la présence d'atcd à risque.
 - Cette classification permettra de proposer un palier de traitement initial adapté (**grade D : avis d'experts**).
- Le **contrôle** doit être **évalué à chaque consultation**, en tenant compte des informations données par les parents et dès que possible par l'enfant (**grade D : avis d'experts**).
- Chez l'enfant il est recommandé d'évaluer à chaque consultation avec précision tous les **symptômes, diurnes, nocturnes et à l'effort**, révélateurs du mauvais contrôle et de s'assurer de l'absence **d'effets indésirables** des traitements (**grade D : avis d'experts**).

Asthme contrôlé : Définition

- **Contrôle des symptômes :**
 - Symptômes diurnes et utilisation de beta2mimétiques ≤ 2 /semaine, y compris à l'effort
 - Absence de réveil nocturne
 - Absence de limitation des activités

- **Absence de crise d'asthme grave dans l'année** (hospitalisation et/ou CO ≥ 72 heures)

- **Fonction respiratoire normale +++**

Grade D : avis d'experts

Facteurs associés à la sévérité et au non-contrôle

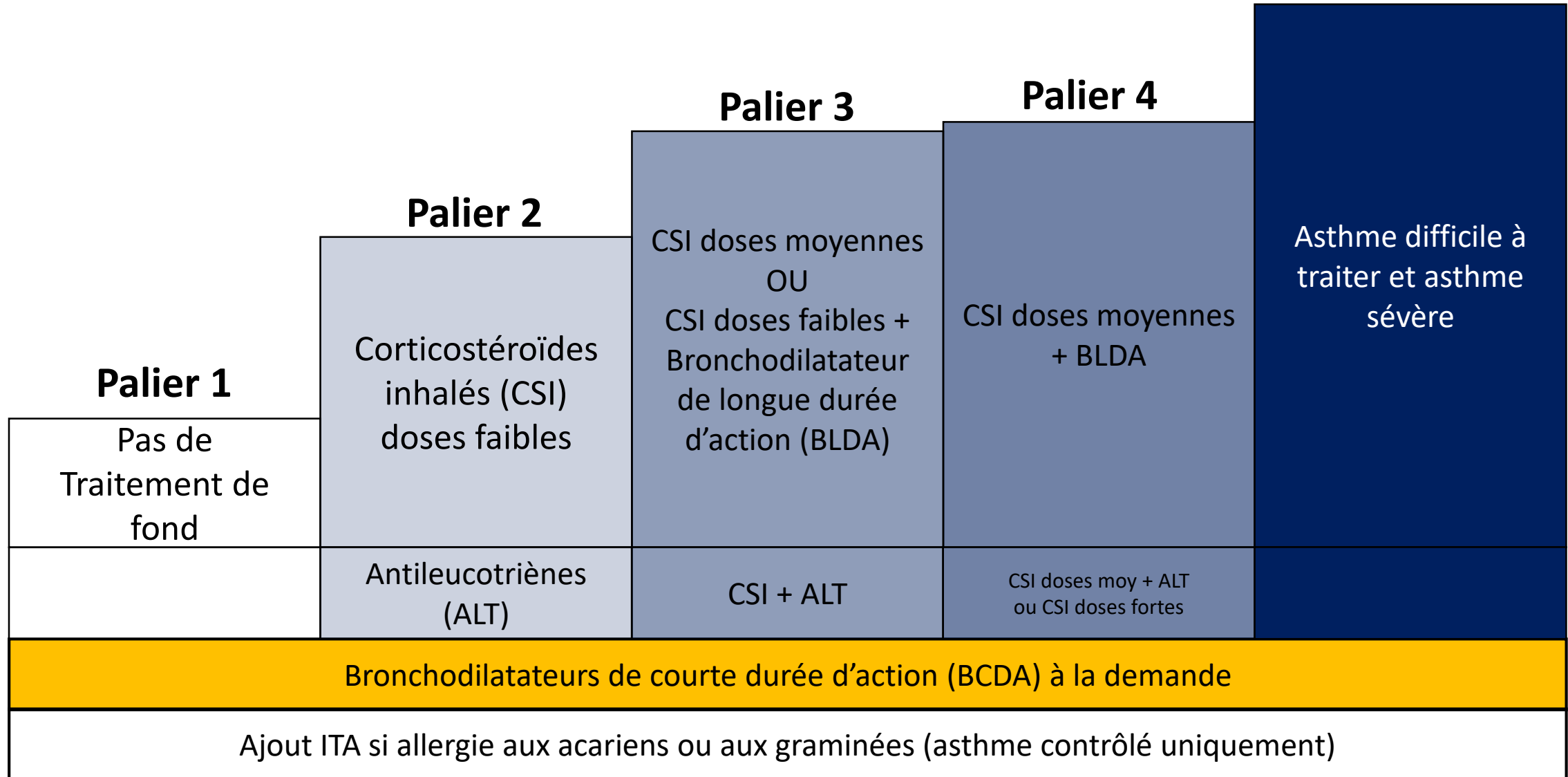
- **L'observance** doit être évaluée à chaque consultation (**Grade D : Avis d'experts**)
- Le **dispositif d'inhalation** doit être adapté à l'âge, et son utilisation évaluée à chaque consultation (**Grade D : Avis d'experts**)
- Il est recommandé de rechercher systématiquement, lors de la première consultation puis en cas d'asthme non contrôlé, des **sensibilisations allergéniques et des expositions allergéniques dans l'environnement** (domicile, école) (**Grade B**).
- Il est recommandé de systématiquement rechercher une **exposition à la fumée de cigarette traditionnelle et électronique** (**Grade C**) au domicile, et d'orienter les parents vers une aide au sevrage tabagique.
- Il est recommandé de rechercher systématiquement une **exposition à la pollution intérieure et extérieure** afin de tenter de limiter cette exposition (**Grade C**).

Facteurs de risque de crises d'asthme graves

Antécédents	<ul style="list-style-type: none">- Hospitalisation en soins intensifs/réanimation, intubation
Persistance des symptômes	<ul style="list-style-type: none">- Asthme non contrôlé- et/ou survenue d'au moins une crise grave au cours des 12 derniers mois
Anomalie fonctionnelle	<ul style="list-style-type: none">- VEMS/CVF < -1,64 z-score- Réversibilité du VEMS (+10% / valeur théorique)
Traitement inadéquat	<ul style="list-style-type: none">- Observance/technique d'inhalation incorrecte- Posologie des CSI inadaptée, utilisation importante des traitements de secours
Comorbidités	<ul style="list-style-type: none">- Allergiques : dermatite atopique, allergie alimentaire IgE médiée, rhino-conjonctivite allergique- Non allergiques : obésité, Trouble Respiratoire Obstructif du sommeil (TROS), rhino-sinusite chronique, RGO, facteurs psycho sociaux
Expositions persistantes	<ul style="list-style-type: none">- Allergéniques en cas de sensibilisation- Tabagisme, moisissures, pollution

Traitement de fond - paliers

Palier 5



Palier 1 versus Palier 2

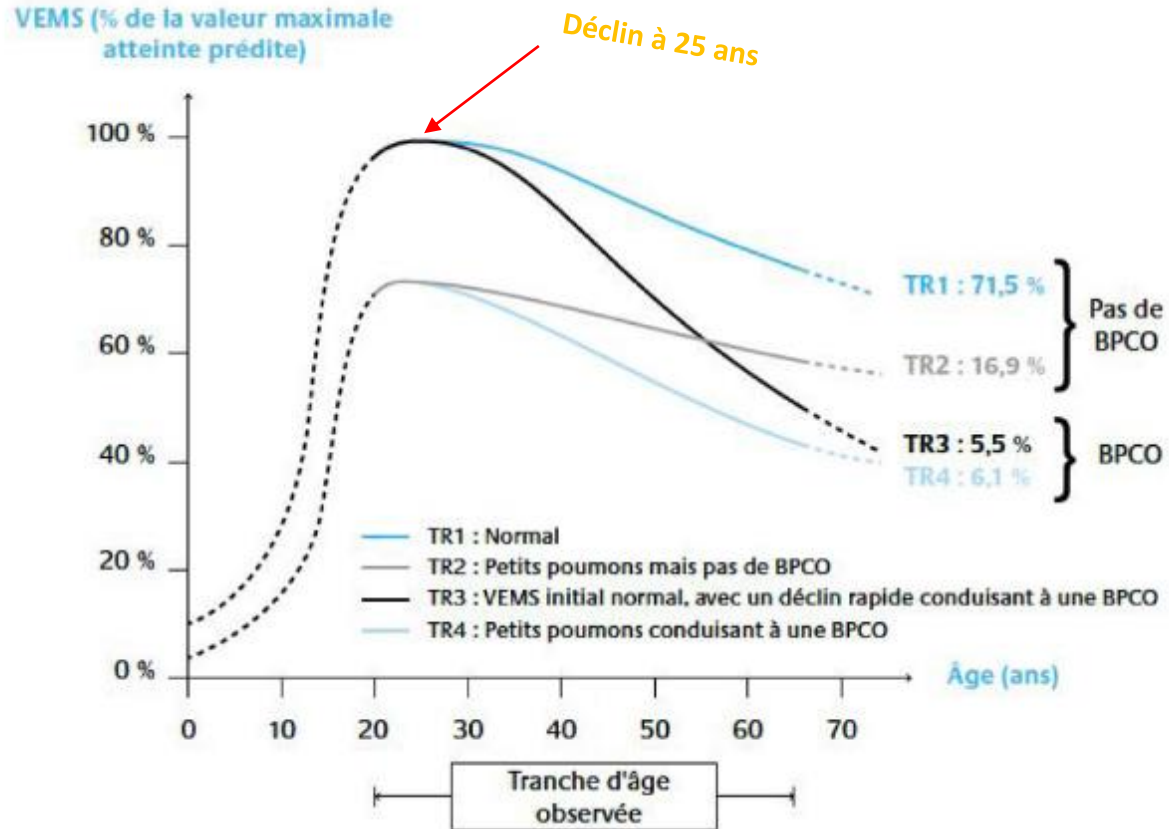
Palier 1 : critères réunis **Palier 2: ≥ 1 critère non présent**

- Symptômes ou recours au BCDA < 2 fois par mois sur les 3 derniers mois
- **Aucun réveil nocturne sur les 3 derniers mois**
- Aucune crise sévère au cours des 12 derniers mois
- Explorations fonctionnelles respiratoires normales
- Pas de facteur de risque de crise sévère
 - Antécédent de ventilation non-invasive ou mécanique pour asthme
 - Risque d'anaphylaxie d'origine alimentaire (patients porteurs d'un stylo d'adrénaline)



L'introduction précoce des CSI, dès l'apparition de symptômes diurnes plus d'une fois par mois (et non pas au seuil de deux fois par semaine comme communément proposé) permet non seulement un **meilleur contrôle des symptômes** et une **meilleure prévention des crises d'asthme**, mais également une **préservation de la fonction pulmonaire à long terme** *

1^{er} rôle du pneumo-pédiatre ?



Modélisation de l'évolution du VEMS en fonction de l'âge

→ **Préserver la fonction respiratoire !!!**

→ Amener la fonction respiratoire au **maximum de ce qu'elle pourrait être**

→ **Donc objectif: contrôle total de l'asthme/ zéro symptôme**

Paliers

	Léger pauci-symptomatique	Léger	Modéré	Modéré/Sévère
Palier	1	2	3	4/5
Symptômes diurnes	0-1/ mois	≥ 2/mois	≥ 2/sem	≥ 2/sem ET
Symptômes nocturnes	0 mois	≥ 1/mois	≥ 1/sem	≥ 1/sem ET
Limitation des activités	0	0	+/-	+/-
Crises sévères (avec CSO)	0	≥ 1/an	≥ 1/an	≥ 3/an ou séjour en soins critiques dans l'année
EFR anormale	0	+/-	+/-	+/-
Antécédent à risque*	0	+/-	+/-	+/-
Traitement initial	BDCA à la demande	CSI doses faibles	CSI doses faibles + BLDA ou CSI doses modérées	CSI doses modérées ou fortes + BDLA selon avis d'expert

1 seul critère suffit pour passer au palier supérieur

Doses de corticostéroïdes inhalés (< 12 ans)



Corticostéroïde inhalé	Dose journalière (µg/jour)		
	Faible	Moyenne	Forte
Dipropionate de Bécloметasone (<i>particules extrafines</i>)	100-200 (50-100)	>200-400 (>100-200)	>400-800 (>200-400)
Budesonide	100-200	>200-400	>400-800
Propionate de fluticasone	50-100	>100-250	>250-500

Recommandations adolescents SPLF, SP2A

Tableau des doses de corticoïdes inhalés

Molécules	Doses quotidiennes de CSI ($\mu\text{g}/\text{jour}$)		
	Faibles	Moyennes	Fortes
Budésonide (DPS)	100-320	400-600	≥ 800
Béclométasone dipropionate (AD)	250	500-750	≥ 1000
Béclométasone dipropionate (AD) - particules extrafines	100	200-320	≥ 400
Ciclésonide (AD)	80	160	≥ 320
Fluticasone propionate (AD ou DPS)	100-200	250- < 500	≥ 500
Fluticasone furoate (AD)	—	92	184
Mométasone furoate (DPS)	62,5	127,5-200	260- 400

DPS : dispositif poudre sèche ; AD : aérosol doseur.

Les doses faibles à moyennes sont généralement suffisantes
Le recours aux doses fortes est possible mais justifie un avis spécialisé

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**
- 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



Ablespacer



Aerochamber plus



Babyhaler



L'Espace



Arrow ou Flo +



Funhaler



Inhaler



Itinhaler



Optichamber diamond





Tipshaler



Vortex





Traitement de fond associant CSI + BDLA pour l'enfant >6 ans (AMM)

• Enfant > 6 ans:

- Seretide spray (*propionate de flocasonne/ salmétérol*): 50 µg/25 µg, 125 µg/25 µg, 250 µg/25 µg
- Seretide diskus: 100 µg/50 µg, 250 µg/50 µg, 500 µg/50 µg 
- Symbicort turbuhaler (*budésonide / formotérol*): 100/6 µg, 200/6 µg, 400/12 µg 

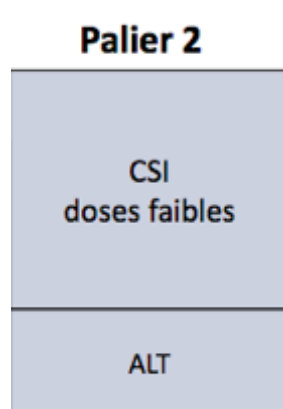


• Adolescent >12 ans

- Relvar Ellipta: (*furoate de fluticasone / vilantérol*): 92/22 µg et 184/22 µg 
- Gibiter easyhaler (*budésonide / formotérol*): 160/4,5 µg, 320/9 µg 
- Aectura breezhaler (*mometasone fuorate/ indacatérol*): 62,5/125 127,5 260 
- Flutiform (*fluticasone / formotérol*): 50/5, 125/5 



Palier 2: 6-11 ans



- Choix préférentiel: CSI quotidiens doses faibles (grade A) ***

- ALT: Moins efficaces** que les CSI notamment sur la prévention des symptômes, des exacerbations, la préservation de la fonction respiratoire
 - **RESERVÉ À:**
 - **Incapacité adhérer CSI démontrée et absence crise (+CO) dans l'année +**
 - **Asthme induit par l'effort (grade B)**

*Si pas de crise sévère dans les 12 mois

*Après évaluation du rapport bénéfice/risque et information de la famille sur les risques neuropsychiatriques

Palier 2: > 11 ans



- 1^{ère} intention: CSI quotidiens doses faibles (grade A)**
- Données non suffisantes pour BUD-formotérol en 1^{ère} intention

- ALT: - efficaces que CSI** sur prévention symptômes, exacerbations, préservation fonction respiratoire

A réserver uniquement aux situations de **refus ou technique inhalation non maîtrisée** ou **ES CSI** (exceptionnels à des doses), Ssi pas de crise sévère dans l'année
Chez des familles prévenue des ES neuropsychiatriques



Palier 2
CSI dose faible
ALT

SI PAS DE BÉNÉFICE À 1 MOIS → ARRÊT ALT



Bénéfice + important des ALT sur **ado obèses et/ou RA** (mais pas d'étude randomisée)
=> **ALT en 2^{ème} intention** (niveau preuve C)

Palier 3: 6-11 ans



Palier 3

CSI doses moyennes

ou CSI doses faibles + BDLA

CSI doses faibles + ALT



OPTIONS À PRIVILÉGIER (grade A):

CSI doses moyennes *

CSI faibles doses + BDLA

CSI/formotérol en fond et demande n'est pas recommandée du fait de l'absence d'étude bien conduite dans cette population (*avis expert*) **

Ajout montelukast = option la moins favorable, avec un rapport bénéfique/risque le plus faible

• Sauf AIE sous CSI

• Alternative dans les cas exceptionnels de mauvaise tolérance des CSI à doses moyennes ou des BLDA

*Sorkness 2007, Bisgaard 2006

** Bisgaard 2006

Palier 3: >11 ans

Plan d'action SMART
/ si réponse partielle
=> **BDCA +/- CO**



Palier 3
CSI dose faible +BDLA
SMART si maîtrise technique
CSI dose moyenne CSI dose faible +ALT

1^{ère} intention: CSI faibles doses/BDLA

1^{ère} intention si maîtrise de la technique d'inhalation de poudre:
Budésonide-fomotérol fond et secours (SMART) *

2^{ème} intention: alternatives recommandées = CSI doses moyennes ou CSI faibles doses + ALT (ES...)

AIE sous CSI: ajout montélukast

GINA: CSI + ALT si asthme + RA (sous groupe d'études adultes)

***Budésonide/formotérol (100-200/6; 160/4.5) doses faibles fond et symptômes (SMART)+ efficace qu'en ttt de fond + BDCA sur prévention crises sévères**

Rabe KF et al. Lancet 2006 ; Rabe KF et al. Chest 2006 ; Kuna P et al. J Clin Pract 2007 ;

SMART > ou égale à Budésonide/formotérol ou budésonide + forte dose sur crise d'asthme sévère, contrôle et VEMS

Jorup C et al. Eur Respir J 2018 ; O'Byrne PM et al. Am J Respir Crit Care Med 2005 ; Bousquet J et al. Respir Med 2007 ; Sobieraj DM et al. JAMA 2018

Palier 4

PALIER 4: 6-11 ans



- Augmentation des CSI à doses moyennes + BDLA** – ES que CSI fortes doses * (grade A)
- Alternatives:
 - CSI fortes doses (grade A)
 - CSI doses moyennes + **ALT ; cas exceptionnel de mauvaise tolérance BDLA (avis d'expert)**
 - Tiotropium non recommandé au palier 4***



PALIER 4: >11 ans

- Augmentation des CSI à doses moyennes + BDLA** + efficace que CSI fortes doses *** (méta analyses)
- Alternatives extrapolées des études de palier 3 ****:**
 - CSI doses moyennes + ALT** ou
 - fortes doses de CSI
 - ATTENTION ES ++++**
- Si palier 3= CSI doses faibles + ALT ou CSI doses moyennes: **préférer CSI doses moyennes + BDLA**
- Non recommandée: CSI faibles doses / BDLA + ALT (absence bénéfice adulte)******

**Réévaluer à 3-6 mois
Avis d'expert**

* Blic 2009; Vaessen-Verberne 2010; Stempel 2016

** Vogelberg 2019

***Castro-Rodriguez et al. Pediatrics 2012; Ducharme et al. Cochrane 2010; Chauhan et al. Cochrane 2015

**** Lemanske et al. NEJM 2010

***** GINA 2023

Palier 5

PALIER 5: 6-11 ans

PALIER 5: >11 ans



Palier 5

Evaluation en centre expert

+/- Tiotropium
+/- CSI doses fortes + BDLA
+/- Biothérapie

- ❑ Augmentation **dose CSI fortes doses + BDLA** avec surveillance prudente poids, taille, TA, glycémie, ophtalmologique et densité osseuse
- ❑ Si CSI fortes doses +BLDA **±ALT**, test thérapeutique: ajout de tiotropium 3 mois (VEMS < 90 %)*, **. Si échec: considérer autres options du palier 5
- ❑ Si fortes doses de CSI seuls ou associés → **PEC en centre spécialisé** de pneumologie pédiatrique: **évaluation complète de l'asthme difficile à traiter / phénotypage exhaustif** et discuter introduction d'une biothérapie
 - ❑ **PLACE des BIOTHÉRAPIES** : Omalizumab / Mepolizumab / Dupilumab / Tezepelumab

Palier 5

Consultation spécialisée ou évaluation en centre expert

CSI dose forte +BDLA

+/- tiotropium
ou +/- azithromycine
ou +/- biothérapie:
- Omalizumab
- Mépolizumab
- Dupilumab

* 6-11 ans: Vogelberg et al. 2015; Szeffler et al. 2017; Vogelberg et al. 2019; Rodrigo et al. 2017

**>11 ans: Hamelmann E et al Eur Respir J 2017; Hamelmann E et al. J Allergy Clin Immunol 2016; Vogelberg C et al. Respir Med 2014

A chaque palier: avant d'augmenter ou ajouter un ttt:

Durée d'un palier: 3-6 mois

**Observance/
mauvaise
technique
d'inhalation?**

**Environnement:
tabac, polluants
allergènes ?**

**Comorbidités
non allergiques ?**

**Facteurs
psychosociaux ?**

**Diagnostic
différentiel?
Faux asthme**

**Comorbidités
allergiques ?**

Comment baisser le traitement de fond ?

Objectif principal: **maintenir une absence de symptômes (contrôle optimal et absence de crise)** avec charge thérapeutique la + faible possible → limiter les ES (1)
→ simplifier ttt + améliorer l'observance

PALIER 3

Quelle que soit l'option choisie au palier 3 (CSI + BDLA, CSI + ALT ou CSI doses moyennes):
étape intermédiaire: dose totale CSI en 1 seule prise (grade B)⁽²⁾ puis
Revenir à CSI faible dose en continu
ARRÊT ALT ou BDLA

PALIER 2

Absence de symptômes **3-6 mois**
Pas d'exacerbation sévère sur 6 derniers mois
EFR normales (4)
Pas de décroissance en période automnale

PALIER 4 / 5

Baisser la dose de CSI plutôt que retirer BDLA (grade A) (3)

Si ttt additionnel (ALT, tiotropium) :
Arrêt du ttt additionnel

PALIER 3/4

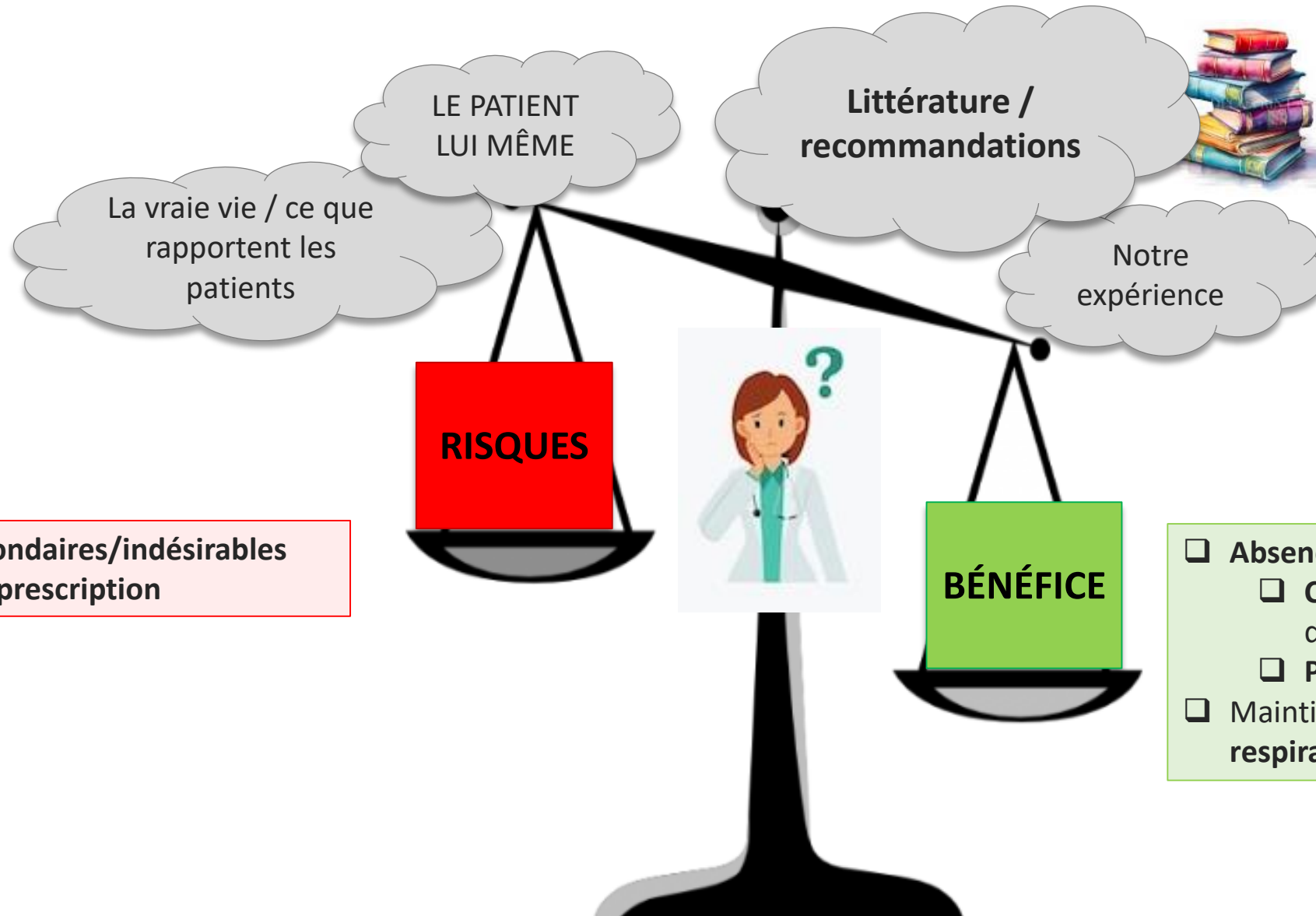
- (1) Bernstein JA et al. Journal of Asthma 2019
- (2) Laforce 2002; Hodges 2005
- (3) Akashi et al. 2016; Stempel 2016
- (4) Rank 2013

Référer en consultation spécialisée ou centre expert

- **Asthme non contrôlé sous palier 4 (ou dépendant d'une forte pression en CSI)**
- **Répétition des crises sévères ($\geq 2/12$ mois), malgré Tt ajusté**
- **Hospitalisations répétées pour crise (> 1 dans l'année)**
- **Mauvais contrôle persistant ≥ 3 mois**
- **Consommation +++ en $\beta 2CA > 2$ sprays/an (1 spray= 200 doses) - 1 spray/mois = risque de crise fatal**
- ***Pression en corticoïdes généraux (répétition des cures courtes)***
- **Antécédent d'hospitalisation en réa**

- **Facteurs de risque ou comorbidité justifiant une PEC multidisciplinaire**
 - Allergie alimentaire (anaphylaxie)
 - Facteurs psychologiques

Place des ALT



- Effets secondaires/indésirables
- Frein à la prescription

- Absence de symptômes d'asthme =
 - Contrôle des symptômes d'asthme au quotidien
 - Prévenir les crises
- Maintien d'une bonne fonction respiratoire

ALT non sans risque

- ✓ Analyse rétrospective des ES liés au montelukast chez enfants et adultes asthmatiques déclarés **aux réseaux de pharmacovigilance** (Pays bas + OMS) jusqu'en 2016
- ✓ ES non grave ou grave

- ✓ **331 ES dans base Néerlandaise: 1/3 enfants**
 - ✓ 13.6% = graves (anaphylaxie, épilepsie, hallucinations, insomnie, troubles neurologiques...)
- ✓ **17 723 ES dans la base OMS: 1/3 étaient des enfants**

Adverse drug reactions of montelukast in children and adults

Meindina G. Haarman¹, Florence van Hunsel² & Tjalling W. de Vries³

¹Department of Pediatric Cardiology, Center for Congenital Heart Diseases, Beatrix Children's Hospital, University Medical Center Groningen, The Netherlands

²Netherlands Pharmacovigilance Center Lareb, Den Bosch, The Netherlands

³Department of Pediatrics, Medical Center Leeuwarden, Leeuwarden, The Netherlands

2017

Adverse drug reaction	Vigibase OMS <18 ans
Depression	493
Headache	371
Aggression	808
Suicidal ideation	495
Insomnia	417
Anxiety	468
Abnormal behavior	643
Nightmares	448
Dyspnea	120
Rash	161
Abdominal pain	222
Dizziness	97
Myalgia	58
Muscle spasms	57
Nausea	104

Agressivité

Dépression / idées suicidaires



Cauchemars/ insomnie

Céphalées



GEPA rapportée sans lien de cause/effet

Association ALT +CSI ?

PALIER 3: >11 ans

Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma (Review)

2014

Chauhan BF, Ducharme FM



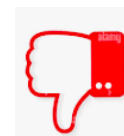
- ❖ **Revue:** asthmatiques insuffisamment contrôlés malgré CSI doses moyennes au long cours
- ❖ **Adolescents et adultes**
- ❖ Objectifs: évaluer impact de **l'ajout ALT ou BDLA aux CSI** (>4 semaines)
- ❖ Inclusion: 18 ECR (16 ado+ adultes- 2 pédiatriques*)

En faveur de l'ajout des BDLA

CSI faibles doses+ BDLA
significativement

>> CSI faibles doses +ALT

➔ Ajout BDLA Meilleure stratégie



Ajout ALT

Exacerbations avec recours CSO

RR 0.87 (IC95 0.76-0.99)

Changement VEMS

↑0.08 L (IC 95 0.05 0.1)

Jours sans symptômes/ sans ttt de secours

Contrôle de l'asthme au quotidien

Meilleure qualité de vie

Abandon + faible TTT (satisfaction)

RR 0.84 (IC95 0.74-0.96)

= favorise indirectement CSI+BDLA vs ALT

* Lemanske et al. NEJM 2010

* Fogel et al. AAAI 2010

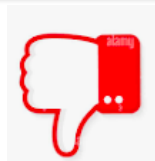
ALT +CSI doses moyennes ?

PALIER 4: 6-11 ans

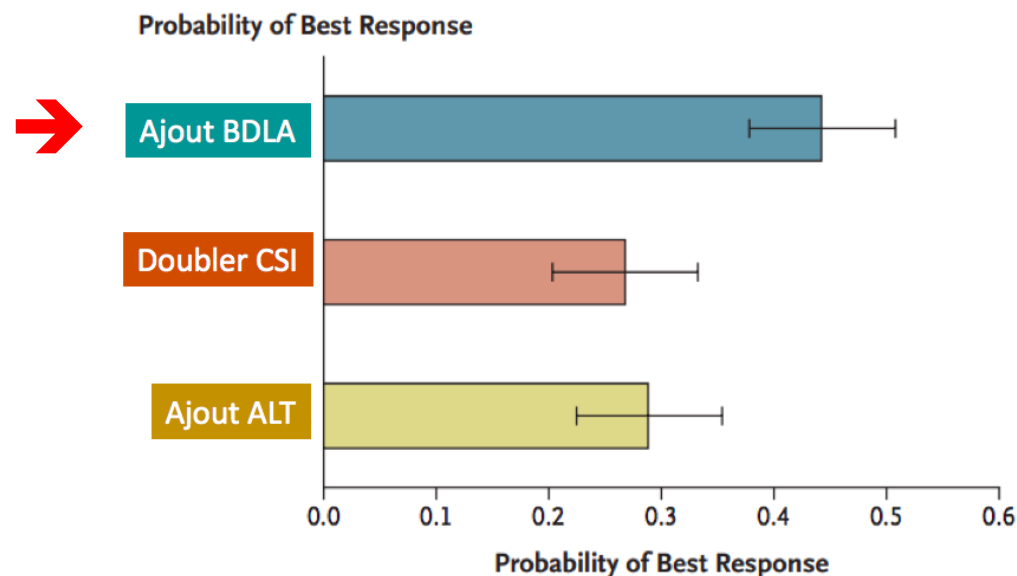
PALIER 3: >11 ans

- ❖ Etude randomisée contrôlée DA
- ❖ **165** enfants asthmatiques (6-17 ans) mal contrôlés sous fluticasone 200µg/j
- ❖ **3 groupes cross over 16 semaines:**
 - ❖ 500µg/j fluticasone
 - ❖ 200µg/j fluticasone + **BLDA**100 µg/j
 - ❖ 200 µg/j fluticasone + **ALT** 5-10 mg
- ❖ **CJP composite: exacerbations, contrôle quotidien, VEMS : réponse >25%**

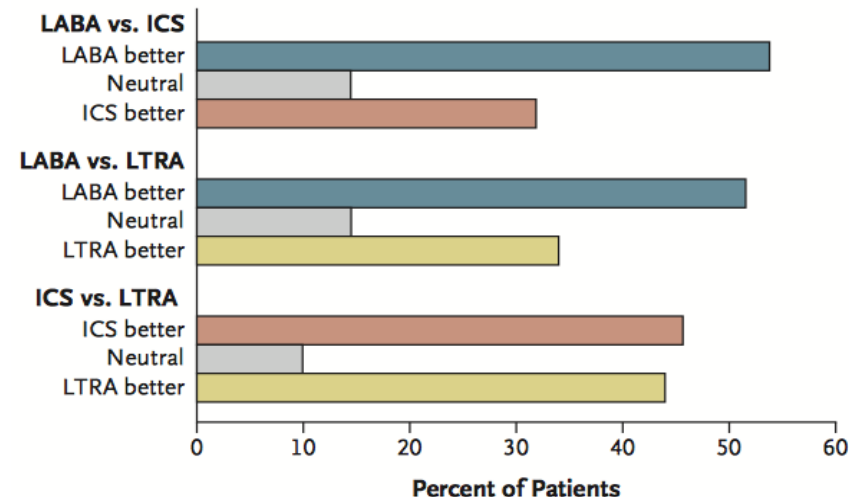
- Réponse différentielle chez **98%** ($p < 0.001$)
- Meilleure réponse avec ajout BDLA vs ajout ALT ou augmentation CSI



En faveur de l'ajout de BDLA



Pairwise Comparisons



Asthme sévère :

Sur quels critères CHOISIR/traiter par biothérapie un AS de l'enfant/adolescent?

PALIER 5: 6-11 ans

A paraître

Palier 5

Evaluation en centre expert

+/- Tiotropium
+- CSI doses fortes + BDLA
+ Biothérapie



- Si fortes doses de CSI associés
→ PEC en centre spécialisé / phénotypage
- Si asthme mal contrôlé → **PLACE**
des BIOTHÉRAPIES en fonction
du phénotype

PALIER 5: >11 ans

Palier 5

Consultation spécialisée ou évaluation en centre expert

CSI dose forte +BDLA

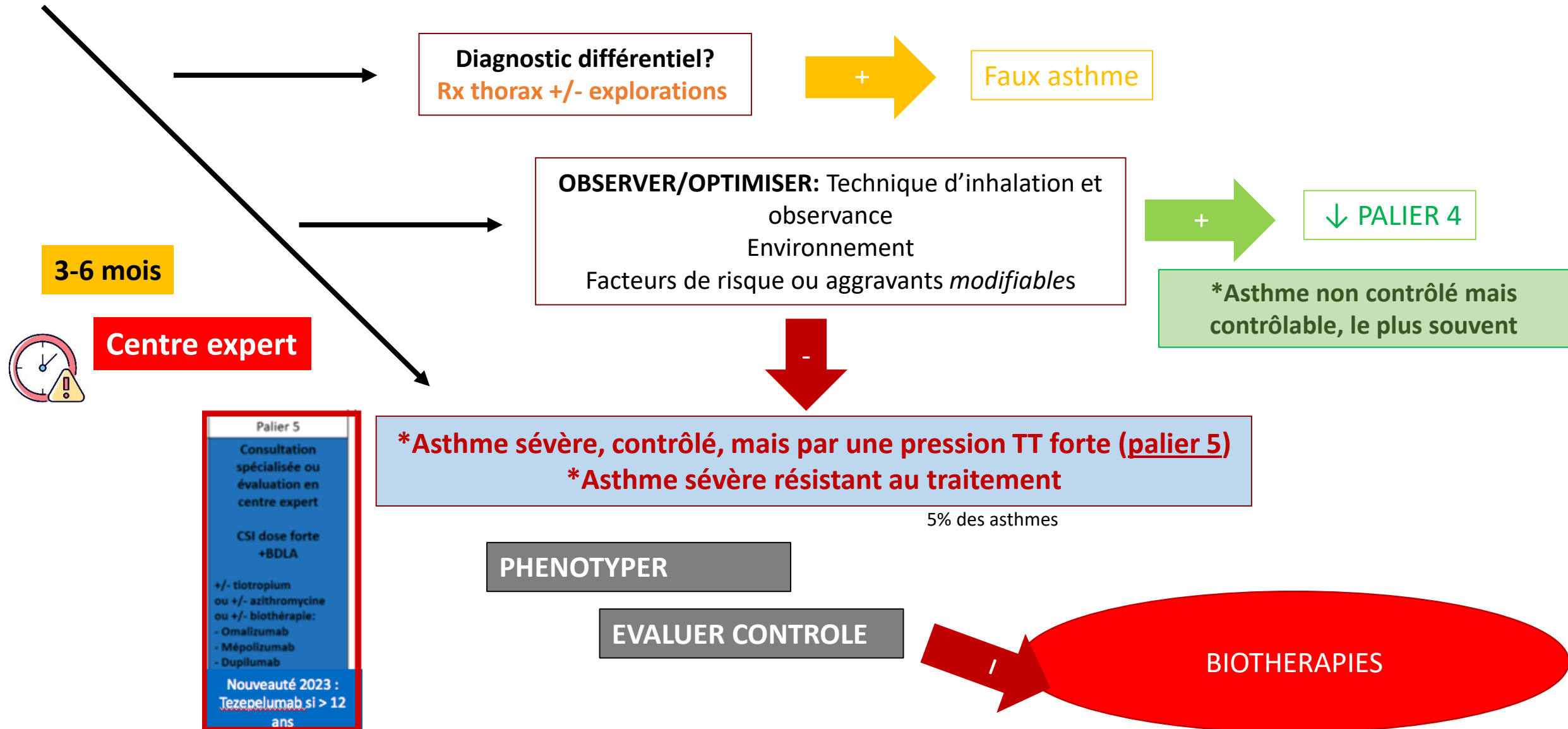
+/- tiotropium
ou +/- azithromycine
ou +/- biothérapie:
- Omalizumab
- Mépolizumab
- Dupilumab

Prise en charge : Traitements au palier 5

- **Le tiotropium**, à la posologie de 5 µg/jour (soit 2 bouffées de 2,5 µg) en 1 prise, peut être ajouté en traitement d'épreuve (3 à 6 mois) à l'association CSI-LABA, en cas d'asthme non contrôlé malgré un traitement par CSI-LABA à moyennes ou fortes doses (palier 5) (*grade A : preuve scientifique établie*).
- Après discussion en synthèse multidisciplinaire en centre expert, phénotypage et réalisation d'un ECG pour éliminer un QT long qui serait une contre-indication à l'emploi de ce traitement, l'**azithromycine à doses anti-inflammatoires** (10 mg/kg 3 fois/semaine maximum 500 mg pour les plus de 40 kg) peut être proposée en test thérapeutique de 3 à 6 mois comme traitement additionnel en cas d'asthme symptomatique au palier 5, en particulier en l'absence d'éligibilité aux biothérapies (*grade B : présomption scientifique*).

Asthme sévère : comment le définir?

Asthme non contrôlé au palier 4 = difficile à traiter (nécessite un palier 5)



EXPLORATIONS DIAGNOSTIQUES LORS DE L'ÉVALUATION INITIALE

- Evaluation clinique pneumo-pédiatrique spécialisée
- Bilan multidisciplinaire indispensable à organiser en centre expert pédiatrique

SYSTÉMATIQUES

- **EFR + réversibilité + FeNO**
- **Bilan allergologique** : IgE totales, NFS (PNE), IgE spécifiques et/ou tests cutanés allergologiques
- **TDM thoracique si possible avec injection et si possible avec coupes expirées**
- **Bilan immunitaire de 1ère intention** (NFS, dosage pondéral des immunoglobulines IgG, IgA, IgM, et sérologies post-vaccinales)

SELON LE CONTEXTE /ORIENTATION CLINIQUE

Examens à la recherche d'un diagnostic différentiel :

- Test de la sueur
- Echographie cardiaque
- Fibroscopie bronchique avec LBA, brossage, biopsies ciliaires, biopsies bronchiques
- Bilan immunitaire de 2ème intention
- Mesure du NO nasal

Examens à la recherche de comorbidités :

- Consultation ORL (+/- TDM des sinus, polygraphie ou polysomnographie)
- Test d'hyperventilation, épreuve d'effort
- Explorations digestives hautes : pH-métrie / FOGD
- Evaluation psychologique

Evaluation de l'environnement :

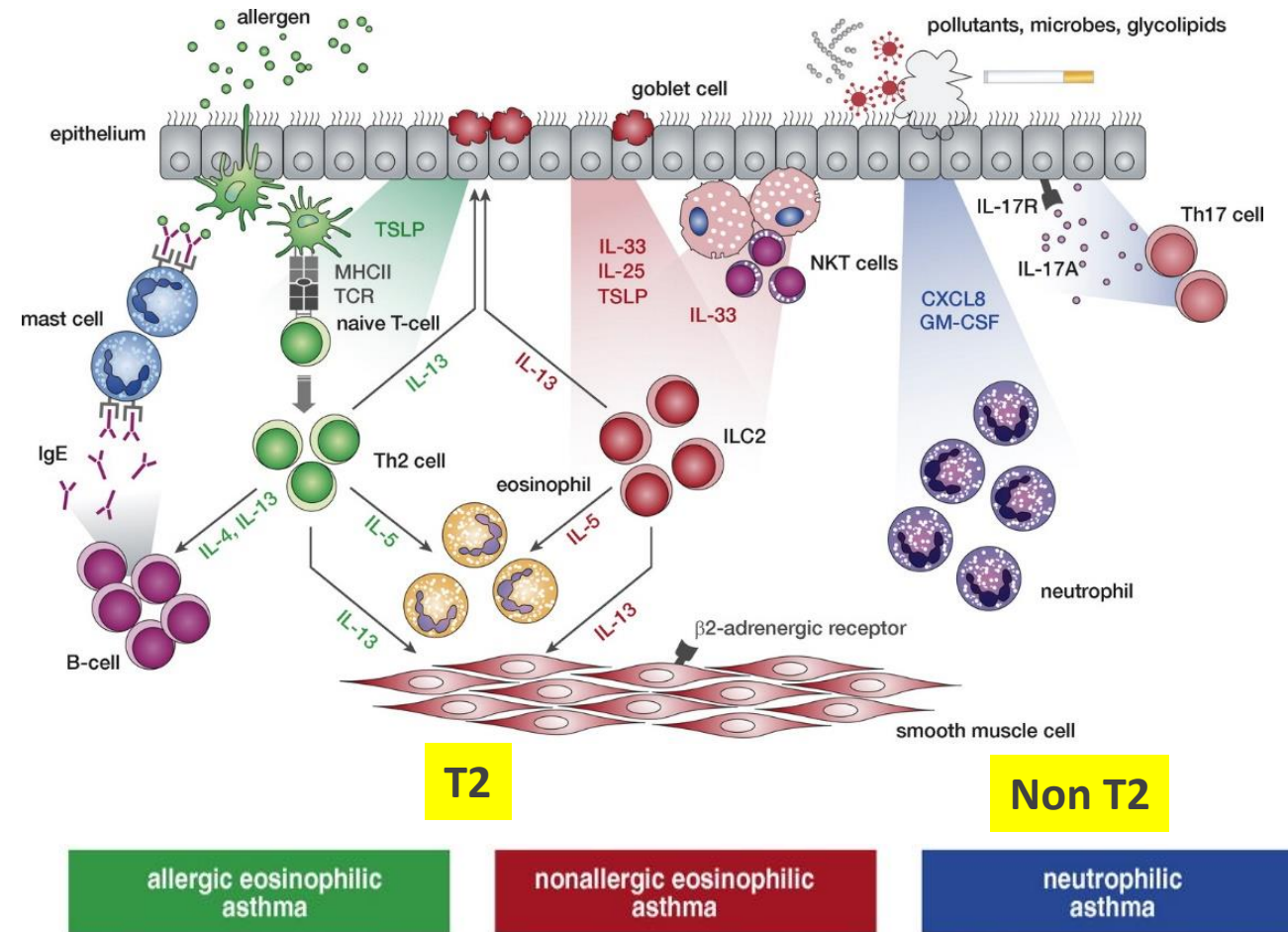
- Intervention d'un conseiller médical en environnement intérieur (CMEI)

Asthme sévère : maladie hétérogène: différents phénotypes et endotypes

Phénotype = caractéristiques observables ou présentation clinique d'une pathologie

Endotype = voie physiopathologique correspondant à un phénotype donné

Asthme allergique prédomine ++ dans les formes sévères: 85%



Just J, JACI in Pract 2017

Phénotyper en pratique en centre expert

allergic eosinophilic
asthma

nonallergic eosinophilic
asthma

neutrophilic
asthma

a) Type d'inflammation

Enquête allergologique: PT, IgE spécifiques

Biomarqueurs:

*IgE totales

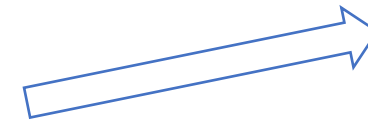
*PNE sang (LBA +/- sputum)

*FenO

Th2
allergique

ILC2/Eo
non allergique

Th17/PNN



T2

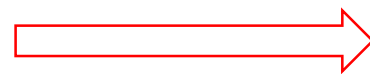
Non T2

b) Obstruction / réversibilité

EFR, réversibilité post BDCA`

c) Comorbidités

Atopique et non atopique



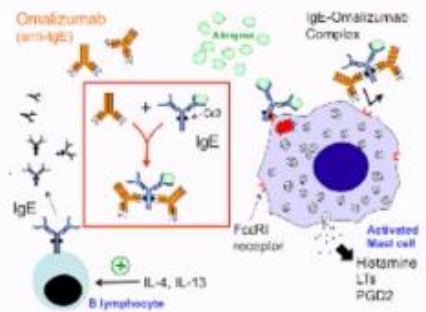
Guider le choix des biothérapies

Biothérapies disponibles dans l'AS en 2023

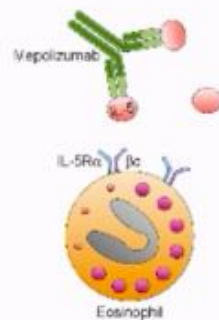
Adulte

The current toolbox: Approved Monoclonal Antibodies for Severe Asthma treatment

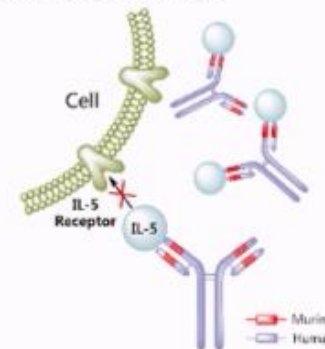
Omalizumab anti-IgE



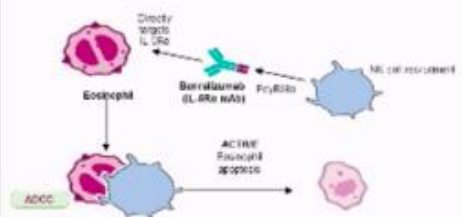
Mepolizumab anti-IL5



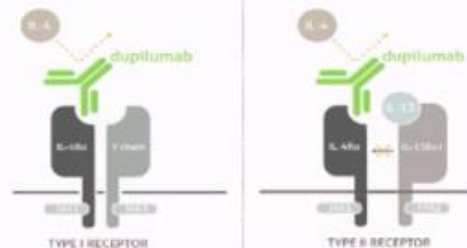
Reslizumab anti-IL5



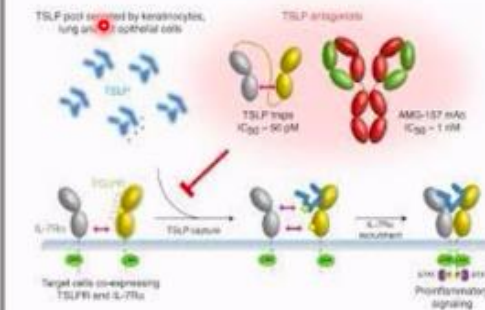
Benralizumab Anti-IL5Rα Anti-eosinophil mechanism



Dupilumab Anti-IL4Rα

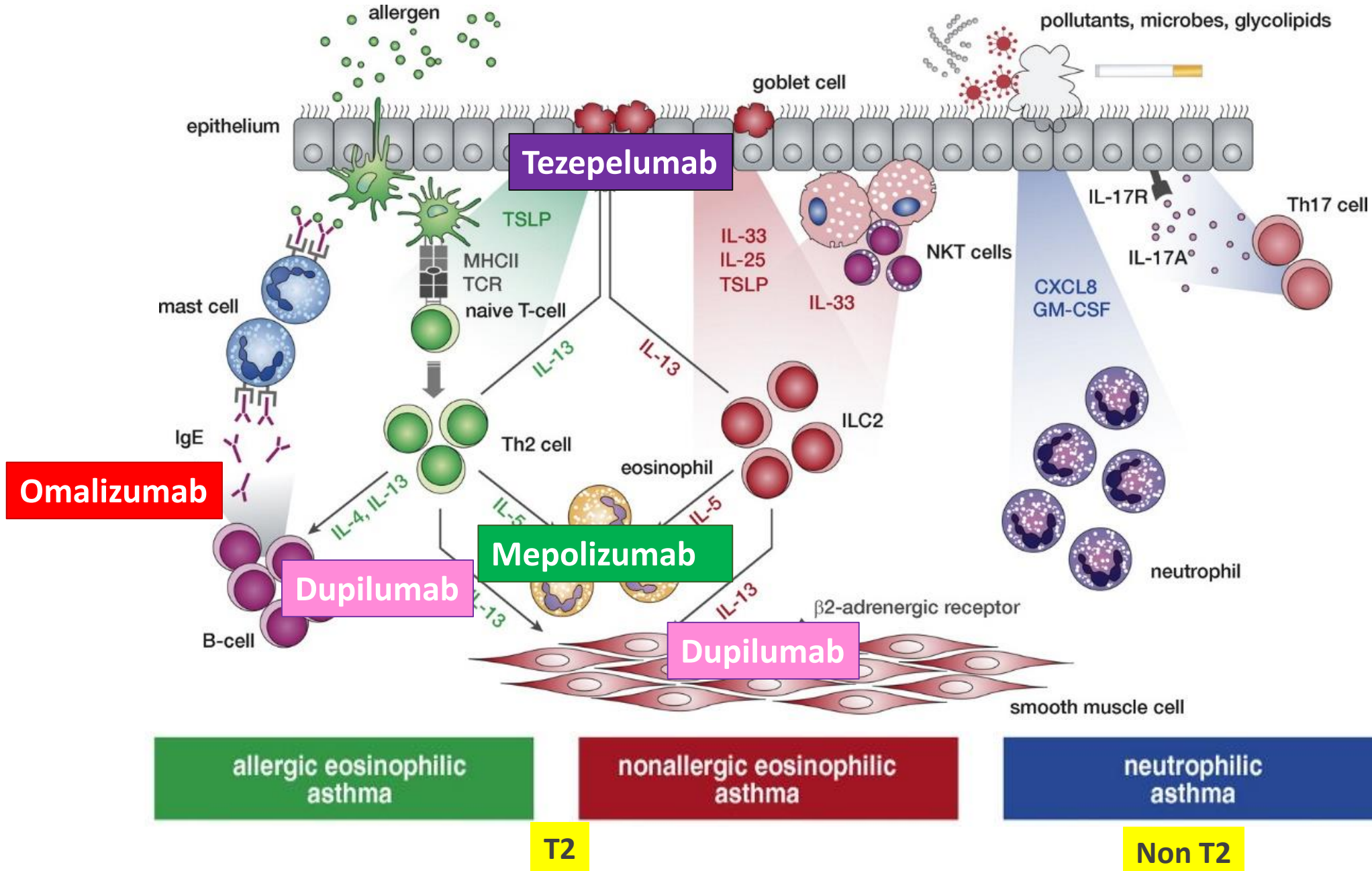


Tezepelumab Anti-TSLP



Stefano DEL GIACCO
Italy
President EAACI

Différentes cibles thérapeutiques



- Clinical Outcomes**
- ↓ Exacerbations
 - ↓ Hospitalizations
 - ↓ Eosinophil (blood/sputum)
 - ↓ FENO
 - ↓ ICS / Oral corticosteroid
 - ↑ Lung function (e.g. FEV₁)
 - ↑ Quality of life

Tan et al. Biochemical Pharmacology 2020

Brusselle et al, Ann Am Thorac Soc 2014

Quelle biothérapie pour quel patient? Comment choisir?

Traitement additionnel

Phénotypage de l'asthme de l'enfant:

a) Type inflammation

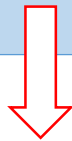
Th2

ILC2/Eo

Th17/PNN

b) Obstruction

c) Comorbidités



Décision médicale partagée avec le patient/famille et discussion RCP:

- Galénique: stylo, seringue, volume
- Fréquence administration
- Objectifs du patient
- Contexte familial
- âge



Saisir l'opportunité de faire une ITS si asthme bien contrôlé sous biothérapie

Place dans la stratégie thérapeutique BIOTHERAPIE EN PEDIATRIE Asthme (HAS)

biothérapie	Place dans la stratégie thérapeutique
Omalizumab ≥ 6 ans	Asthme sévère allergique, défini par moins un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un pneumallergène perannuel, résistant à un traitement de fond par corticothérapie générale ou par forte dose de CSI associée à au moins un autre traitement de fond (BDLA), c'est-à-dire caractérisé par des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, des exacerbations sévères multiples et documentées, une réduction de la fonction respiratoire (VEMS < 80%) (ado-adultes), Sensibilisation allergique (allergène perannuel) et IgE totales entre 30 et 1500 kU/L
Mepolizumab ≥ 6 ans	Asthme sévère réfractaire, éosinophilique (éosinophilie ≥ 150/ mm³ dans les douze derniers mois) ET (i) au moins deux épisodes d'exacerbations ayant nécessité un traitement par corticoïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à forte dose et un BDLA, ou (ii) une corticothérapie orale sur une période prolongée
Dupilumab ≥ 6 ans	Asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par une éosinophilie sanguine ≥ 150 / μL et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) ≥ 20 ppb, chez les adolescents de 12 ans et plus dont l'asthme est insuffisamment contrôlé par des CSI à forte dose associés à un autre traitement de fond de l'asthme, en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée chez les enfants âgés de 6 à 11 ans qui sont insuffisamment contrôlés par CSI à dose moyenne à élevée associés à un autre traitement de fond
Tezepelumab ≥ 12 ans	chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond, ayant ou non une inflammation de type 2.

Quelle biothérapie pour quel patient? Comment choisir?



Adapté d'une diapo du Pr Lisa GIOVANINI- CFA 2023		Omalizumab	Mepolizumab	Dupilumab	Tezepelumab	AMM
Age		6 ans et +	6 ans et +	6 ans et +	12 ans et +	
Asthme non contrôlé	phénotype	Th2	Eo	Eo/Th2	Tous	
	IgE	30-1500				
	Eo		150	150		
	FeNO			20		
Efficacité	Crises	-72% vraie vie	-27%	-59.3%	-56%	
	CSO	+	++	++		
	VEMS	++	-	++	++	
	QdV	+	+	+	+	
Comorbidités	DA					
	Urticaire					
	PNS					
	Allergie alim					
	OEE					
Administration	Fréquence	2/4 sem	4 sem	2/4 sem	4 sem	
	Volume	+++				

Quelle biothérapie pour quel patient?

Omalizumab

Posologie

Taux initial d'IgE (U/mL)	Poids corporel (kg)									
	> 25-25	> 25-30	> 30-41	> 40-52	> 50-60	> 60-70	> 70-80	> 80-90	> 90-100	> 100-150
> 30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
> 100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	300	225
> 200-300	150	150	225	300	300	225	225	225	300	375
> 300-400	225	225	300	225	225	225	300	300	450*	525*
> 400-500	225	300	225	225	300	300	375	375	525*	600*
> 500-600	300	300	225	300	300	375	450*	450*	600*	600*
> 600-700	300	225	225	300	375	450*	450*	525*	600*	600*
> 700-800	225	225	300	375	450*	450*	525*	600*	600*	600*
> 800-900	225	225	300	375	450*	525*	600*	600*	600*	600*
> 900-1010	225	300	375	450*	525*	600*	600*	600*	600*	600*
> 1000-1100	225	300	375	450*	525*	600*	600*	600*	600*	600*
> 1100-1200	300	300	450*	525*	600*	600*	600*	600*	600*	600*
> 1200-1300	300	375	450*	525*	600*	600*	600*	600*	600*	600*
> 1300-1500*	300*	375*	450*	525*	600*	600*	600*	600*	600*	600*

NE PAS ADMINISTRER
Données non disponibles pour établir une recommandation de posologie



Fonction du poids et IgE
/2 sem ou /mois en SC

→ Si douleurs: proposer une pompe

Mepolizumab



6-11 ans: 40 mg/mois
>12 ans: 100 mg/mois
En SC

Dupilumab



Fonction âge, poids et comorbidités (DA)
/2sem ou / mois en SC

Tezepelumab



>12 ans: 210mg/mois en SC

AMM

2009

Asthme sévère allergique non contrôlé + TVO chez l'adolescent

2019

Asthme sévère Eosinophilique exacerbateur fréquent

2019
2022

Asthme sévère non contrôlé + inflammation T2

2022

Asthme sévère non contrôlé

Prise en charge : Critères de choix des traitement



Asthme sévère non contrôlé sous CSI forte dose + BDLA + tiotropium

T2 Allergique

Non allergique

Asthme en relation avec une sensibilisation à un allergène per-annuel, IgE totales 30-1500 UI/ml

Eo > 150/mm³ et/ou FeNO > 20 ppb

T2 Hyperéosinophilique
Eo > 150/mm³

Asthme viro-induit sévère +/- neutrophilique
Eo < 150/mm³

+/- Allergie alimentaire

+/- Urticaire chronique

+/- Dermatite atopique

+/- Oesophagite à éosinophiles

Omalizumab

Dupilumab

Mepolizumab

Azithromycine

Perte de contrôle de l'asthme sous biothérapie

8 Consider *add-on biologic Type 2-targeted* treatments

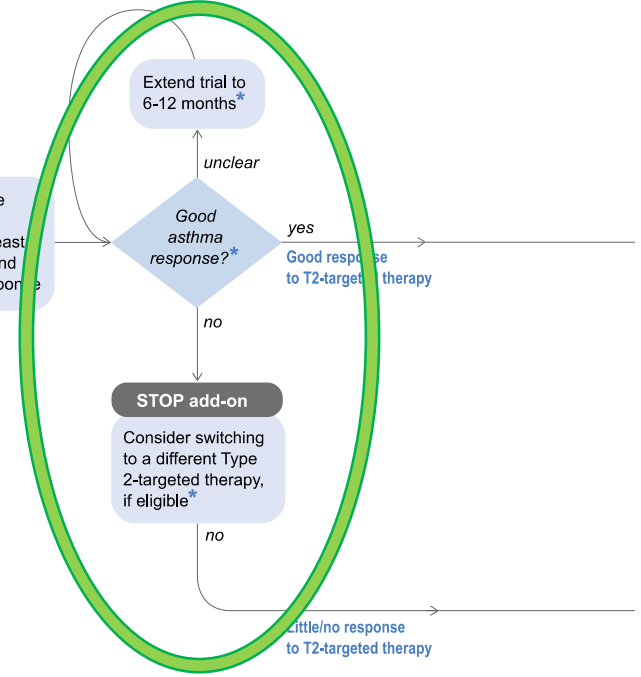
- Consider add-on Type 2-targeted biologic therapy for patients with exacerbations or poor symptom control on high dose ICS-LABA, who have evidence of Type 2 inflammation*
- Consider **local payer eligibility criteria***, **comorbidities** and **predictors of response** when choosing between available therapies
- Also consider cost, dosing frequency, route (SC or IV), patient preference

Which biologic is appropriate to start first?

Eligibility	Predictors of asthma response
Anti-IgE (omalizumab) <i>Is the patient eligible for anti-IgE for severe allergic asthma?*</i> <ul style="list-style-type: none"> • Sensitization on skin prick testing or specific IgE • Total serum IgE and weight within dosage range • Exacerbations in last year 	<i>What factors may predict good asthma response to anti-IgE?</i> <ul style="list-style-type: none"> • Blood eosinophils $\geq 260/\mu\text{l}$ ++ • FeNO ≥ 10 ppb + • Allergen driven symptoms + • Childhood-onset asthma +
Anti-IL5 / Anti-IL5R (benralizumab, mepolizumab, reslizumab) <i>Is the patient eligible for anti-IL5/anti-IL5R for severe eosinophilic asthma?*</i> <ul style="list-style-type: none"> • Exacerbations in last year • Blood eosinophils, e.g. $\geq 150/\mu\text{l}$ or $\geq 300/\mu\text{l}$ 	<i>What factors may predict good asthma response to anti-IL5/5R?</i> <ul style="list-style-type: none"> • Higher blood eosinophils +++ • More exacerbations in previous year +++ • Adult-onset of asthma ++ • Nasal polyposis ++
Anti-IL4R (dupilumab) <i>Is the patient eligible for anti-IL4R for severe eosinophilic/Type 2 asthma?*</i> <ul style="list-style-type: none"> • Exacerbations in last year • Blood eosinophils ≥ 150 and $\leq 1500/\mu\text{l}$, or FeNO ≥ 25 ppb, or taking maintenance OCS 	<i>What factors may predict good asthma response to anti-IL4R?</i> <ul style="list-style-type: none"> • Higher blood eosinophils +++ • Higher FeNO +++
Anti-TSLP (tezepelumab) <i>Is the patient eligible for anti-TSLP for severe asthma?*</i> <ul style="list-style-type: none"> • Exacerbations in last year 	<i>What factors may predict good asthma response to anti-TSLP?</i> <ul style="list-style-type: none"> • Higher blood eosinophils +++ • Higher FeNO +++

Eligible for none? Return to section 7

Choose one if eligible*; trial for at least 4 months and assess response



No evidence of Type 2 airway inflammation

No evidence of Type 2 airway inflammation. Go to section 10

* Check local eligibility criteria for specific biologic therapies as these may vary from those listed

Savoir faire un switch de biothérapie si échec

Perte de contrôle de l'asthme sous biothérapie

9 Review response

- Asthma: symptom control, exacerbations, lung function
- Type 2 comorbidities e.g. nasal polyposis, atopic dermatitis
- Medications: treatment intensity, side-effects, affordability
- Patient satisfaction

If good response to Type 2-targeted therapy

- Re-evaluate the patient every 3-6 months*
- For **oral treatments**: consider decreasing/stopping OCS first (and check for adrenal insufficiency), then stopping other add-on medication
- For **inhaled treatments**: consider decreasing after 3-6 months; continue at least moderate dose ICS-LABA
- Re-evaluate need for ongoing biologic therapy
- Order of reduction of treatments based on observed benefit, potential side-effects, cost and patient preference

yes

If no good response to Type 2-targeted therapy

- Stop the biologic therapy
- Review the basics: differential diagnosis, inhaler technique, adherence, comorbidities, side-effects, emotional support
- Consider high resolution chest CT (if not done)
- Reassess phenotype and treatment options
 - Induced sputum (if available)
 - Consider add-on low dose azithromycin
 - Consider bronchoscopy for alternative/additional diagnoses
 - As last resort, consider add-on low dose OCS, but implement strategies to minimize side-effects
 - Consider bronchial thermoplasty (+ registry)
- Stop ineffective add-on therapies
- Do not stop ICS

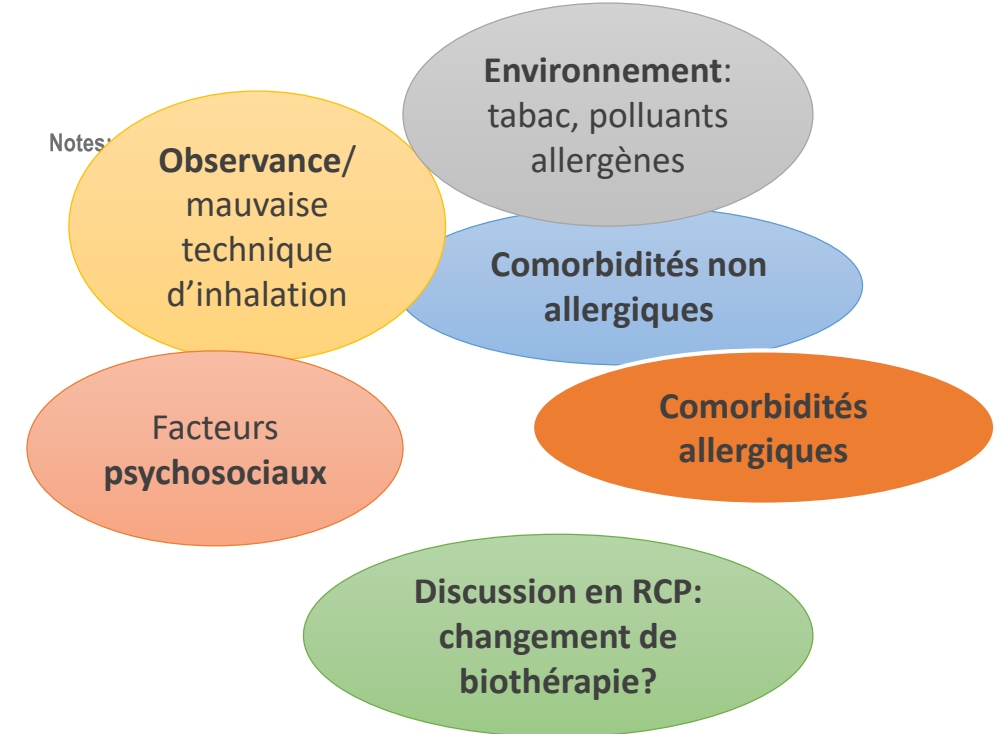
no

No evidence of Type 2 airway inflammation. Go to section 10

10 Continue to optimize management as in section 3, including:

- Inhaler technique
- Adherence
- Comorbidity management
- Non-pharmacologic strategies
- Patients' social/emotional needs
- Two-way communication with GP for ongoing care

Notes:



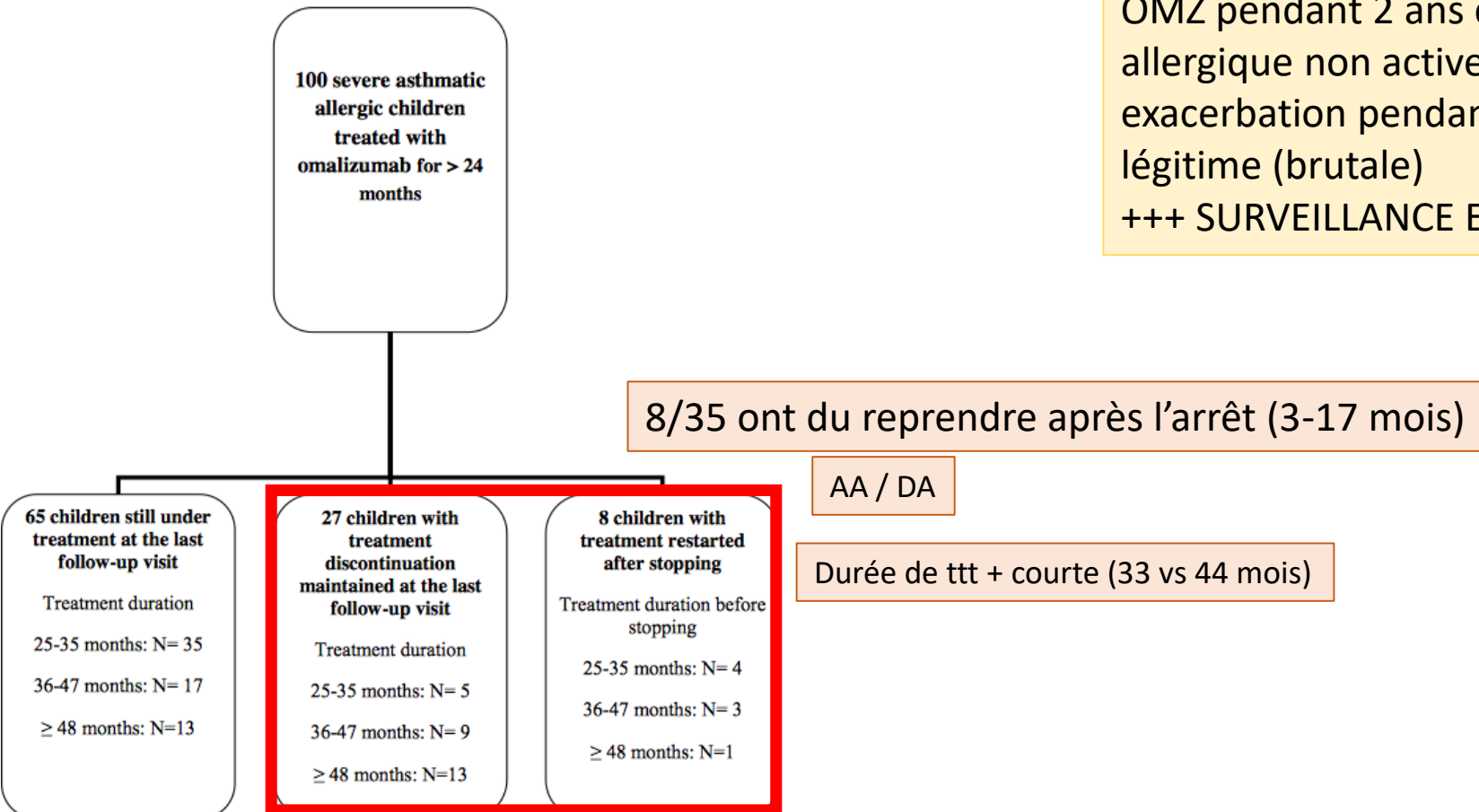
* Check local eligibility criteria for specific biologic therapies as these may vary from those listed

Arrêt des biothérapies dans l'asthme?

LETTER TO THE EDITOR

Omalizumab discontinuation in children with severe allergic asthma: An observational real-life study

Antoine Deschildre ✉, Juliette Roussel, Elodie Drumez, Rola Abou-Taam, Cinthia Rames, Pascal Le Roux, Guillaume Pouessel, Manuëla Scalbert, Cecile Bonnel, Sarah Mitha, Sophie Boileau ... See all authors



Bon contrôle asthme sous biothérapie: **il est conseillé de poursuivre le traitement CSI au moins 12 mois** (GINA 2021)

→ NE pas arrêter complètement les CSI

OMZ pendant 2 ans chez enfant présentant une maladie allergique non active / asthme contrôlé prolongé sans exacerbation pendant 1 an: tentative d'arrêt de la biothérapie légitime (brutale)

+++ SURVEILLANCE ETROITE APRÈS ARRÊT : risque rechute

Biothérapie dans l'asthme:
Pas q'un traitement suspensif..?

Omalizumab: données françaises en vie réelle sur 10 ans



Real-life omalizumab exposure and discontinuation in a large nationwide population-based study of paediatric and adult asthma patients

Marc Humbert^{1,2,3}, Arnaud Bourdin⁴, Camille Taillé⁵, Driss Kamar⁶, Céline Thonneller⁶, Audrey Lajoinie⁷, Alexandre Rigault⁷, Antoine Deschildre⁸ and Mathieu Molimard⁹

ERJ 2022

- Étude à partir du système national des données de santé

- Patients >6 ans ayant reçu omalizumab au moins 16 semaines entre 2009 et 2019

- Efficacité persistante à long terme de cette BT, la première disponible

- Meilleurs résultats chez l'enfant vs adulte

	Enfants	Adultes
N=	2453	16750
Taux d'H pour asthme avant omalizumab	41%	23%
Réduction du taux d'hospitalisation à 2 ans après début omalizumab	75%	75%
Taux d'H pour asthme 2 ans après arrêt	0,6%	1,3%
Durée médiane de traitement	53,7 mois (4.5 ans)	51,2 mois
Nécessité de reprendre omalizumab après arrêt	4,9%	5,3%
Maintien du contrôle après arrêt omalizumab pour bon contrôle		
- À 1 an	76%	70%
- À 2 ans	44%	39%
- À 3 ans	33%	24%

Conclusion: La prise en charge de l'asthme de l'enfant

- Ne pas retarder la mise sous ttt de fond!
- Objectifs:
 - **Maintenir des EFR au plus haut niveau**
 - **Maintenir QdV**
- Surveiller performances scolaires
- Données récentes chez des enfants asthmatiques sévères traités par biothérapie nécessitent davantage de données :
 - Existent-ils une rémanence de l'efficacité de ces traitements ?
 - Mieux qu'un ttt suspensif des symptômes, les nouveaux traitements ciblés pourraient-ils aboutir à changer favorablement de l'histoire naturelle de la maladie ?
- **Importance d'une prise en charge globale et précoce de l'asthme intégrant un diagnostic précoce et précis, et en cas d'asthme sévère: prise en charge multidisciplinaire personnalisée en centre expert**