

# Comment prédire l'asthme sévère et son évolution

## Guérir l'asthme ... Une utopie ...

**Gilles Garcia**

Service de Pneumologie  
DHU Thorax Innovation

Hôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre  
Inserm UMR\_S 999, Université Paris-Sud

# Déclaration de liens d'intérêt

---

- Dans les 5 dernières années
  - **Dans le domaine de l'asthme**, j'ai été en relation avec les laboratoires ALK, Astrazeneca, Boehringer-Ingelheim, Chiesi, GSK, MSD, Novartis, Sanofi, Roche, TEVA

# Asthme sévère : les racines sont-elles dans la petite enfance ?

## Un couloir de sévérité ?

---

### Current reviews of allergy and clinical immunology

(Supported by a grant from Glaxo Wellcome, Inc, Research Triangle Park, NC)

---

Series editor: Harold S. Nelson, MD

---

## **The Melbourne Asthma Study: 1964-1999**

---

Peter D. Phelan, MD, FRACP, Colin F. Robertson, MD, MSc, FRACP, and  
Anthony Olinsky, MB, BCh, FCPSA, FRACP *Melbourne, Australia*

# Asthme sévère : les racines sont-elles dans la petite enfance ?

## Un couloir de sévérité ?

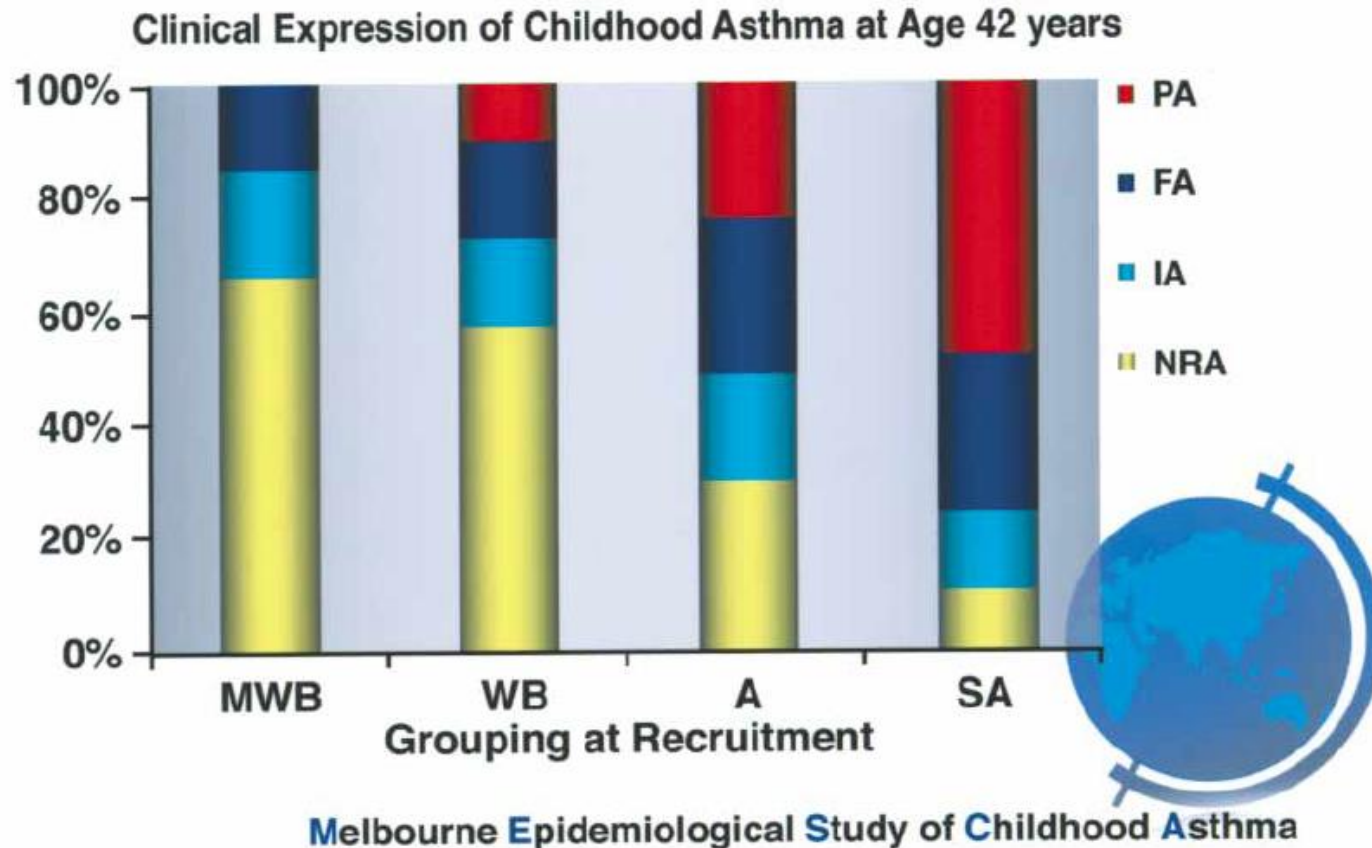
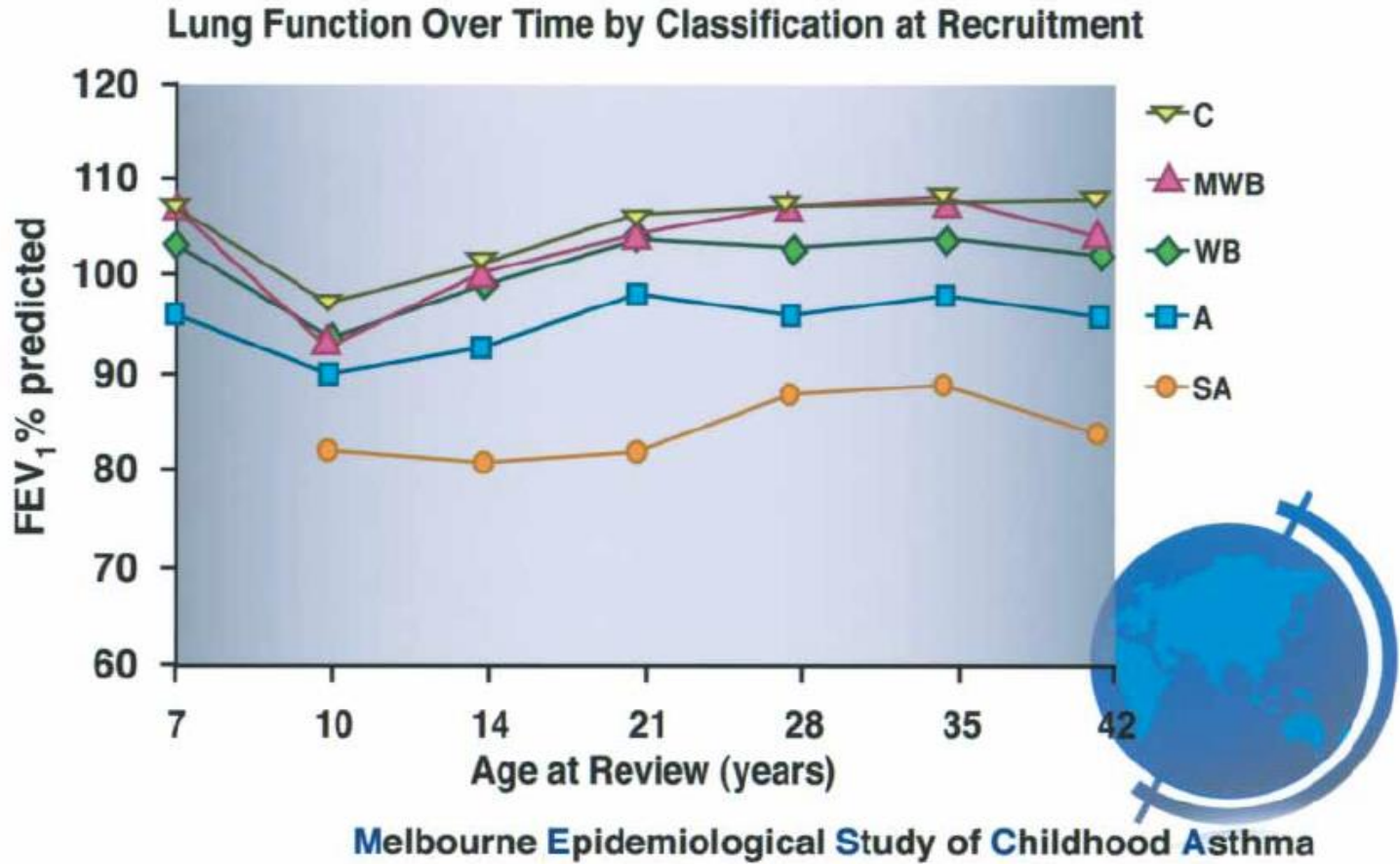


FIG 1. Histogram showing pattern of asthma at age 42 years in subjects from original recruitment groups. *MWB*, Mild wheezy bronchitis; *WB*, wheezy bronchitis; *A*, asthma; *SA*, severe asthma; *NRA*, no recent asthma; *IA*, infrequent episodic asthma; *FA*, frequent episodic asthma; *PA*, persistent asthma.

# Asthme sévère : les racines sont-elles dans la petite enfance ?

## Un couloir de sévérité ?



# Asthme sévère : les racines sont-elles dans la petite enfance ?

## Que nous apprennent les cohortes pédiatriques?

---

- Phénotypes de l'asthme durant l'enfance
- Evolution de ces phénotypes au cours de l'enfance
- Marche atopique : rare mais prédictive d'un phénotype d'asthme sévère

# Asthme sévère : les racines sont-elles dans la petite enfance ?

## Phénotypes de l'asthme ... ça existe

---

- European Task Force
  - Episodic Viral Wheeze (EVW)
    - Episodes intermittents
    - Absence de symptômes entre les épisodes
    - Symptômes viro-induits ... maladie légère à modérée
  - Multiple-Trigger Wheeze
    - Sifflements pendant et entre les épisodes
  - Décrits en 1989 et 1995 ... cohorte de Tucson

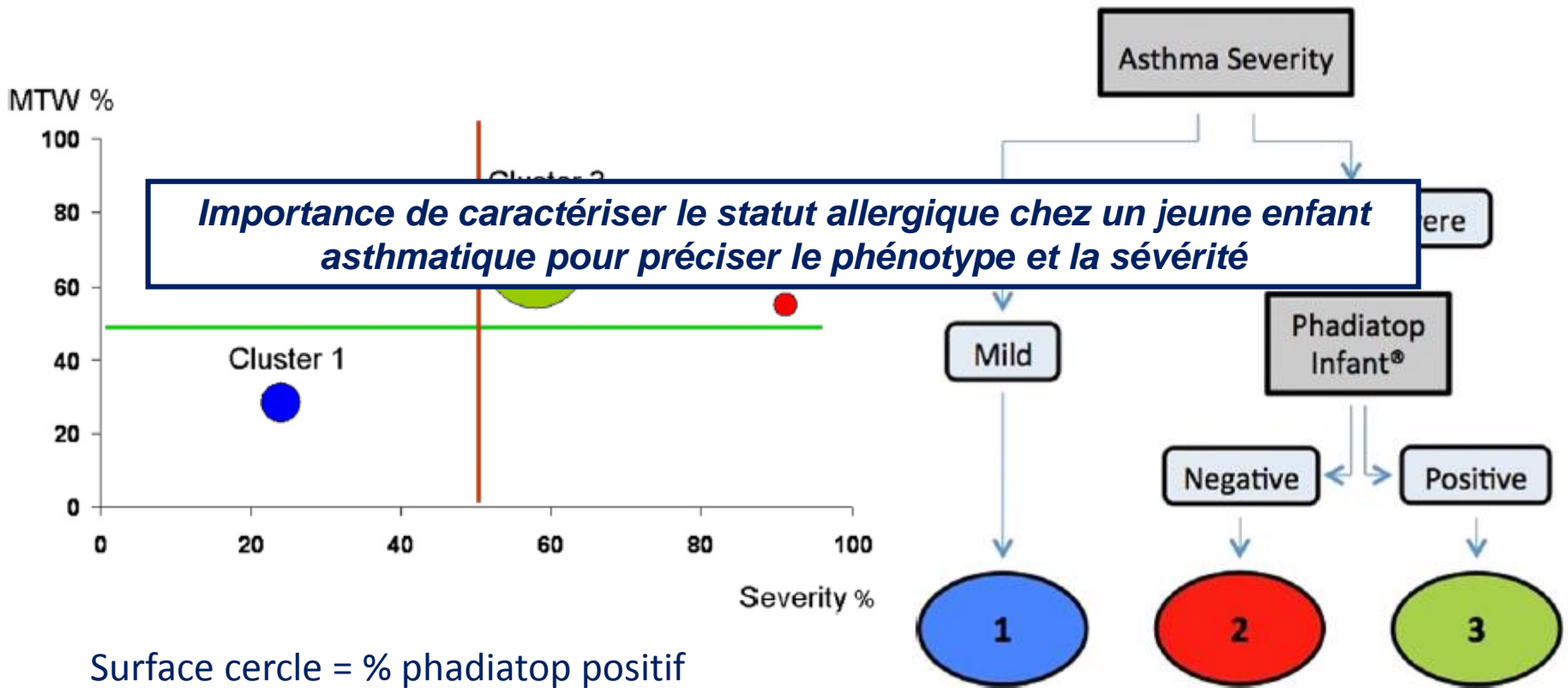
*Brand et al. ERJ 2008*

*Martinez et al NEJM 1995*

# Asthme sévère : les racines sont-elles dans la petite enfance ?

## Cohortes TAP - le poids des sensibilisations allergiques précoces

551 nourrissons < 36 mois

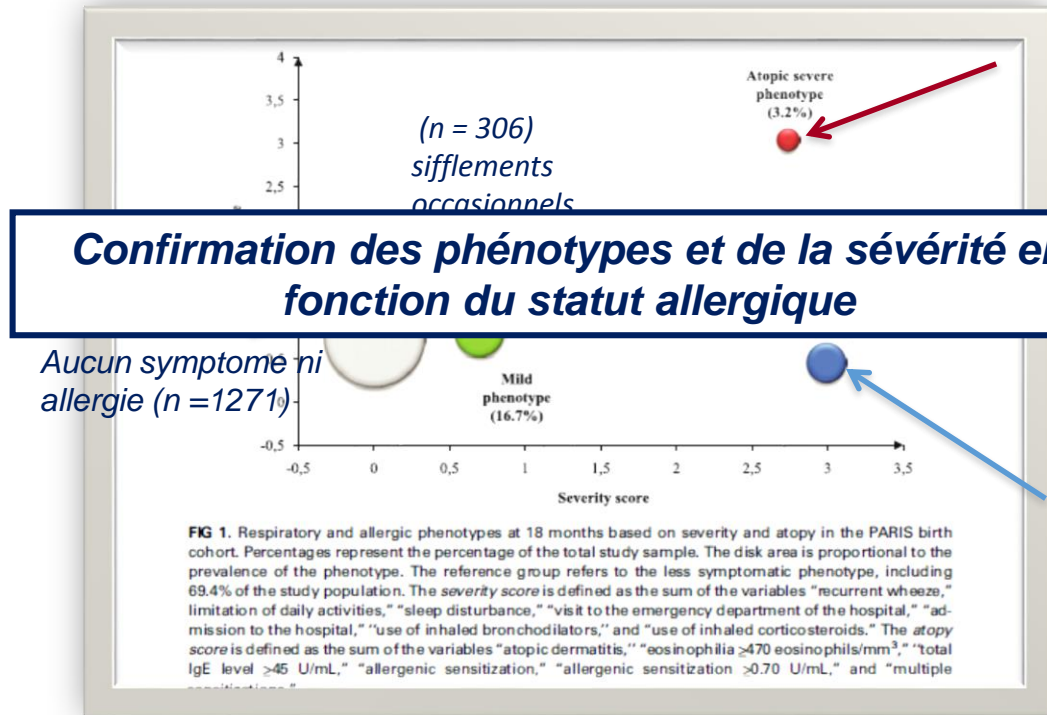




# Asthme sévère : les racines sont-elles dans la petite enfance ?

## Cohortes TAP - le poids des sensibilisations allergiques précoces

- The Pollution and Asthma Risk: An Infant Study (PARIS) birth cohort.



Phénotype atopique sévère (n = 59)

Forte prévalence de l'atopie (61%) et de la DA (78%)  
18,6 % d'exacerbation sévère

Phénotype sévère non atopique (n = 195)

# Asthme sévère : les racines sont-elles dans la petite enfance ?

## Cohortes TAP - le poids des sensibilisations allergiques précoces

**Table 1** Asthma phenotypes in very young children

	Gender Predominance	High risk of exacerbation	Prognosis in term of asthma persistence during childhood	Predominant inflammation/ Response to corticosteroid
Episodic Viral Wheeze	Male (29)	No (21, 22, 29)	Good (24, 28, 30, 39)	None (21)/High (21)
Multiple-Trigger Wheeze	Male (21, 30, 32)	Yes (21, 29, 32)	Poor (21, 24, 30-32, 36, 37, 41-44)	Eosinophilic (21, 22, 29)/ Intermediate (21)
Nonatopic wheeze phenotype	Female (21, 35)	No (21, 22, 29)	Intermediate (depending of late onset of allergic expression) (24, 30)	Neutrophilic ?/Low (21)

**Table 2** Asthma phenotypes in children at school age

	Gender Predominance	Age of asthma onset	High risk of exacerbation	Prognosis in tem of lung function decline	Predominant inflammation/ Response to corticosteroid
House dust mite Sensitization and Mild Asthma	M	Early (23, 38, 54)	–	–	Eosinophil/High (23)
Pollen Sensitization with Severe Exacerbations	M	Late (23)	Yes (23, 47)	–	Eosinophil (23, 54-56)/High (23)
Multiple Allergic Sensitizations and eczema associated with Severe Asthma	M	Early (23, 32, 46, 53)	–	Poor (23, 52, 53)	High Eosinophil (23, 46)/Low (23)
Multiple Allergic Sensitizations and Mild Asthma	M	Early (23)	–	–	Eosinophil (23)/High (23)
Severe asthma with bronchial obstruction	F	Late (45, 46, 50, 51)	–	Poor (45, 51)	Neutrophil (46)/Very low (46, 50, 51)

# Asthme sévère : les racines sont-elles dans la petite enfance ?

## Que nous apprennent les cohortes pédiatriques?

---

- Phénotypes de l'asthme durant l'enfance
- Evolution de ces phénotypes au cours de l'enfance
- Marche atopique : rare mais prédictive d'un phénotype d'asthme sévère

# Asthme sévère : les racines sont-elles dans la petite enfance ?

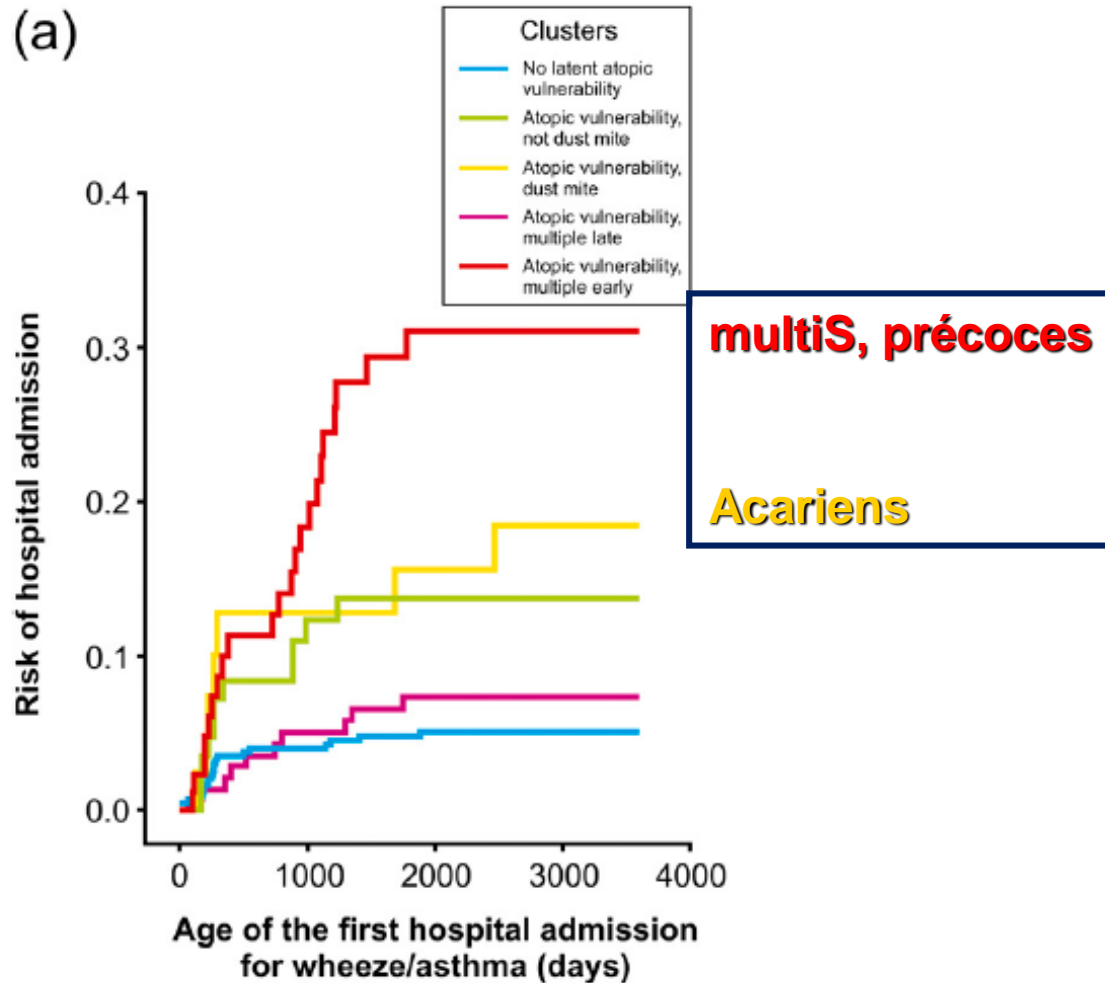
## Evolution des phénotypes au cours de l'enfance?

---

- Maladie hétérogène ... Phénotypes hétérogènes ... Evolutions hétérogènes
- Rémission survient chez 10 à 70% des enfants avec asthme <sup>ref</sup>
- Connaissance de l'évolution permet d'adapter la prise en charge

# Asthme sévère : les racines sont-elles dans la petite enfance ?

## Risque d'exacerbations et d'hospitalisations (cohorte MAAS) ?

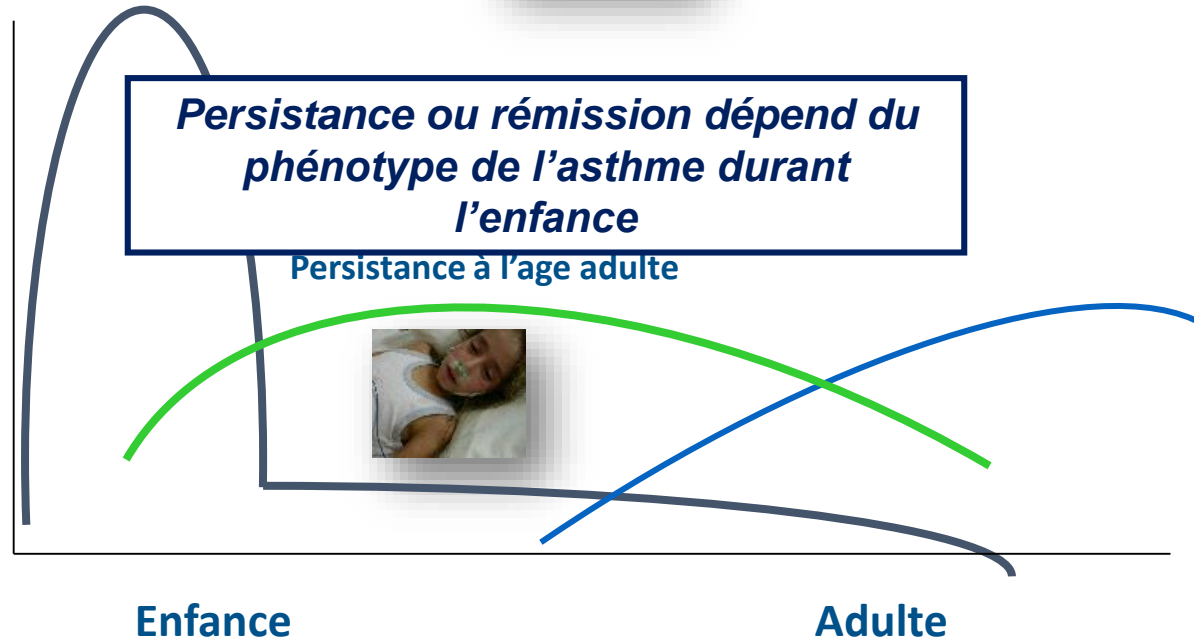


# Asthme sévère : les racines sont-elles dans la petite enfance ?

## Evolution des phénotypes

**Sifflements viro-induits**

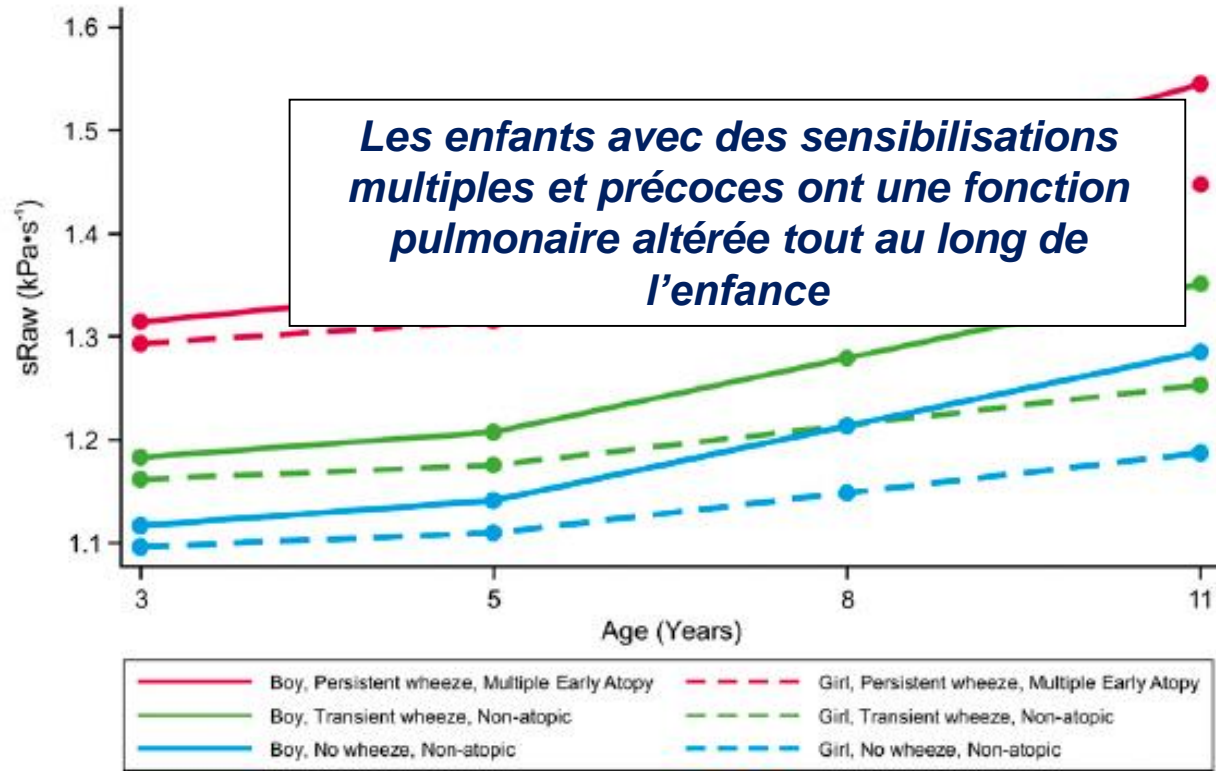
Fréquent dans l'enfance  
fort taux de rémission



# Asthme sévère : les racines sont-elles dans la petite enfance ?

## Evolution de la fonction respiratoire

Cohorte néonatale en population générale  
 Mesure des résistances des voies aériennes à 3 (n = 560), 5(n = 829), 8(n = 786)  
 et 11 ans(n = 644)



Garçons ———  
 Filles - - - - -  
 Asthme persistant  
 Sensibilisations  
 Multiples et précoces

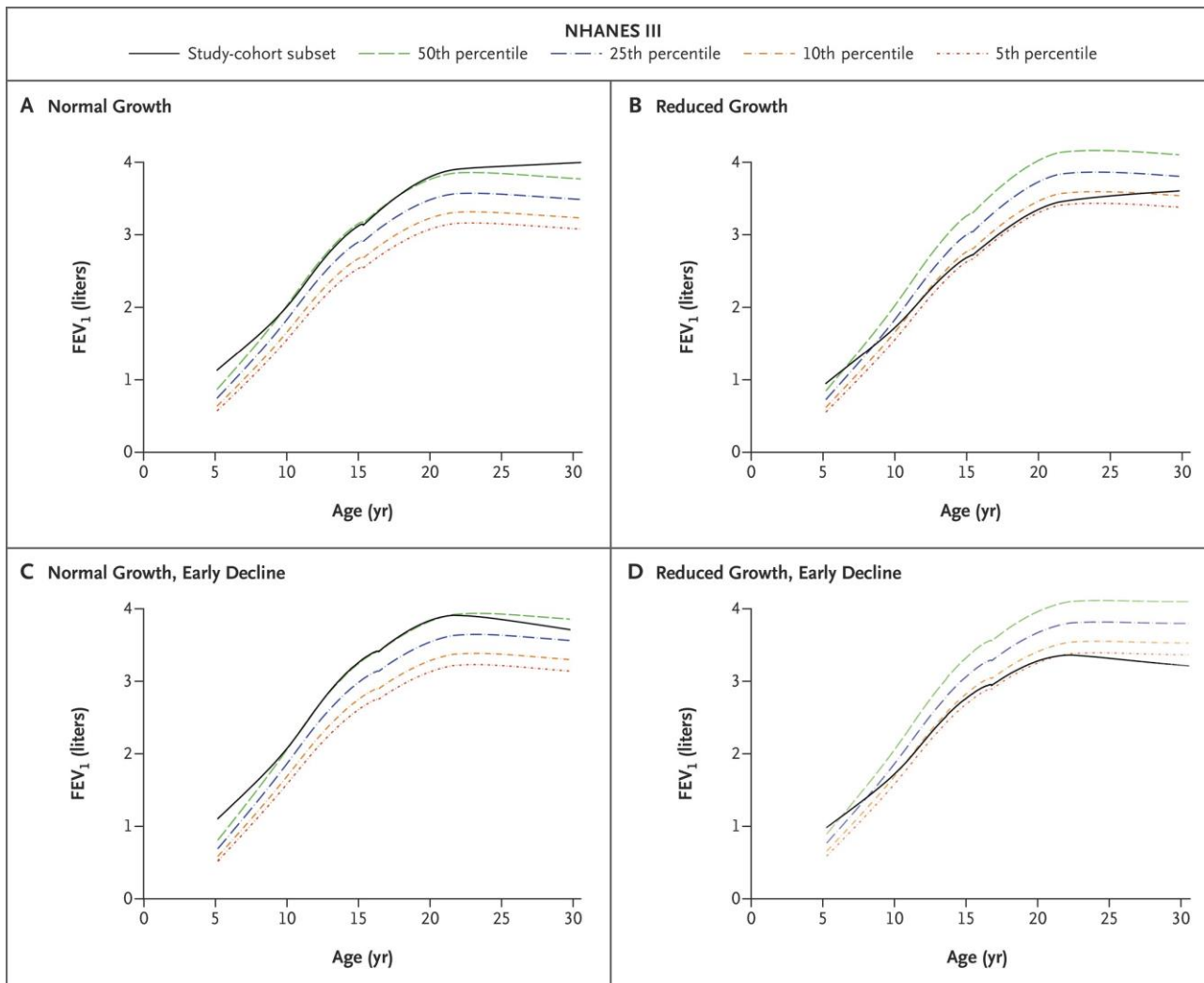
Asthme intermittent  
 Garçons ———  
 Filles - - - - -  
 Pas d'allergie

Absence d'asthme  
 Garçons ———  
 Filles - - - - -

# Asthme sévère : les racines sont-elles dans la petite enfance ?

## Evolution de la fonction respiratoire

684 des 1041 participants (5 à 12 ans) : au moins une EFR entre 23 et 30 ans



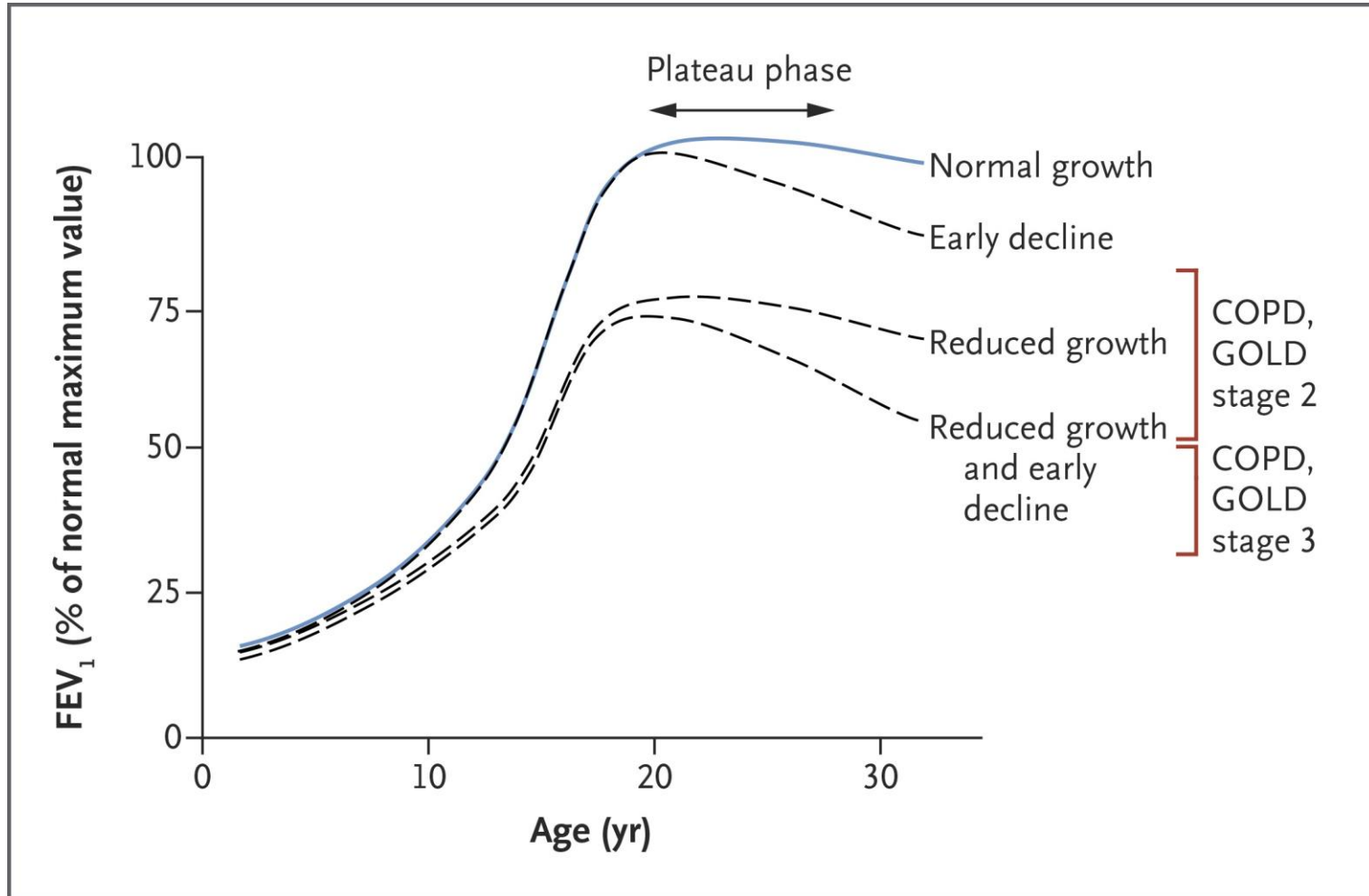
Croissance altérée  
Déclin précoce  
**26% de la population**

- Plus jeune à l'inclusion
- TVO plus important
- Moins de réversibilité
- HRB plus importante
- Garçons
- **Plus de sensibilisations à l'inclusion**



# Asthme sévère : les racines sont-elles dans la petite enfance ?

## Evolution de la fonction respiratoire

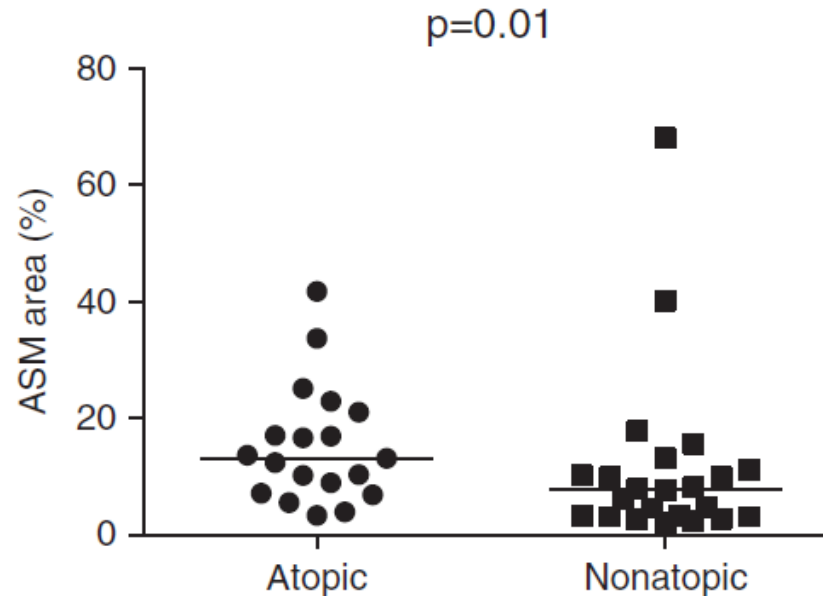


# Asthme sévère : les racines sont-elles dans la petite enfance ?

## Remodelage bronchique

### Airway Remodeling in Preschool Children with Severe Recurrent Wheeze

Guillaume Lezmi<sup>1,2</sup>, Philippe Gosset<sup>3,4,5,6,7</sup>, Antoine Deschildre<sup>8</sup>, Rola Abou-Taam<sup>1</sup>, Bruno Mahut<sup>9</sup>, Nicole Beydon<sup>10</sup>, and Jacques de Blic<sup>1,2</sup>



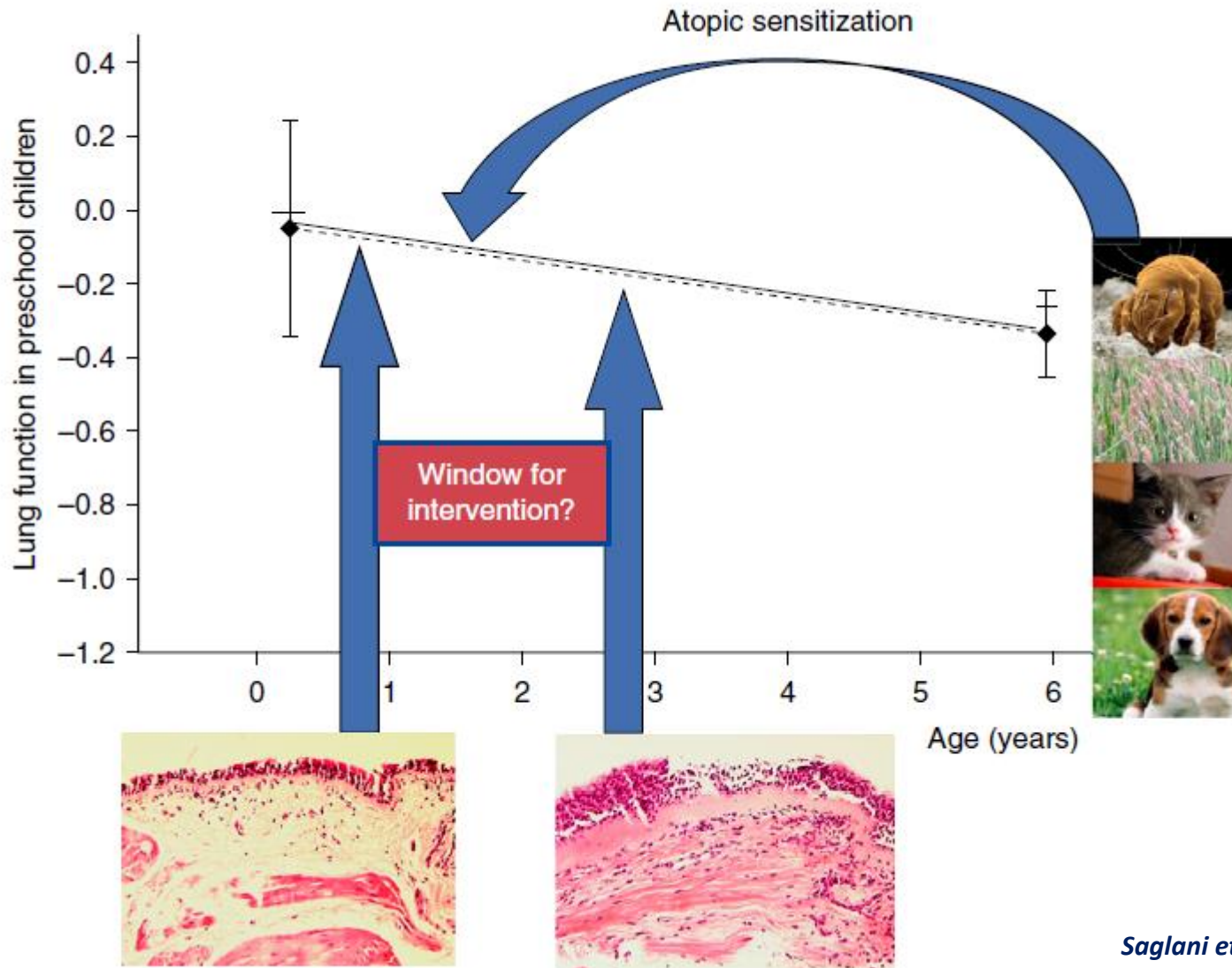
Poids de l'atopie : surface muscle bronchique ↗ si atopie  
Récepteur FcεR1 présent sur le muscle : action directe des IgE sur la prolifération du muscle?

# **Asthme sévère : les racines sont-elles dans la petite enfance ?**

## **Que nous apprennent les cohortes pédiatriques?**

- Phénotypes de l'asthme durant l'enfance
- Evolution de ces phénotypes au cours de l'enfance
- Marche atopique : rare mais prédictive d'un phénotype d'asthme sévère

# Asthme sévère : Intervenir pour modifier l'histoire naturelle ? Précocement pour éviter la sensibilisation précoce



# **Asthme sévère : Obtenir la rémission ou la guérison ... chez l'adulte ?**

- **Définitions de la rémission**
- **Données issues des cohortes**
- **Mécanismes de la rémission**
- **Rôle des traitements habituels**

# Asthme : Rémission

## Définition

Study	Criteria	Time frame
Bronniman 1986	No exa, symptoms or TTT	1 yr
Boulet 1994	No symptoms and TTT	2 yrs
Ronmark 1999	No wheeze, dyspnea or TTT	1 yr
Horak 2003	No wheeze	3 yrs
Sears 2003	No wheeze	1 yr
Vonk 2004	No daily symptoms ; no ICS	3 yrs
De Marco 2006	No Exa; No TTT	1 yr

# Asthme :

## Définition de l'asthme



L'asthme est une maladie **hétérogène**, habituellement caractérisée par une inflammation chronique

L'asthme est défini par une histoire de symptômes respiratoires, comme les sifflements, l'oppression thoracique, la respiration courte et la toux qui varient en fréquence et en intensité, associés à un trouble ventilatoire obstructif

Définition Clinique

Définition descriptive

Non soutenue par des preuves

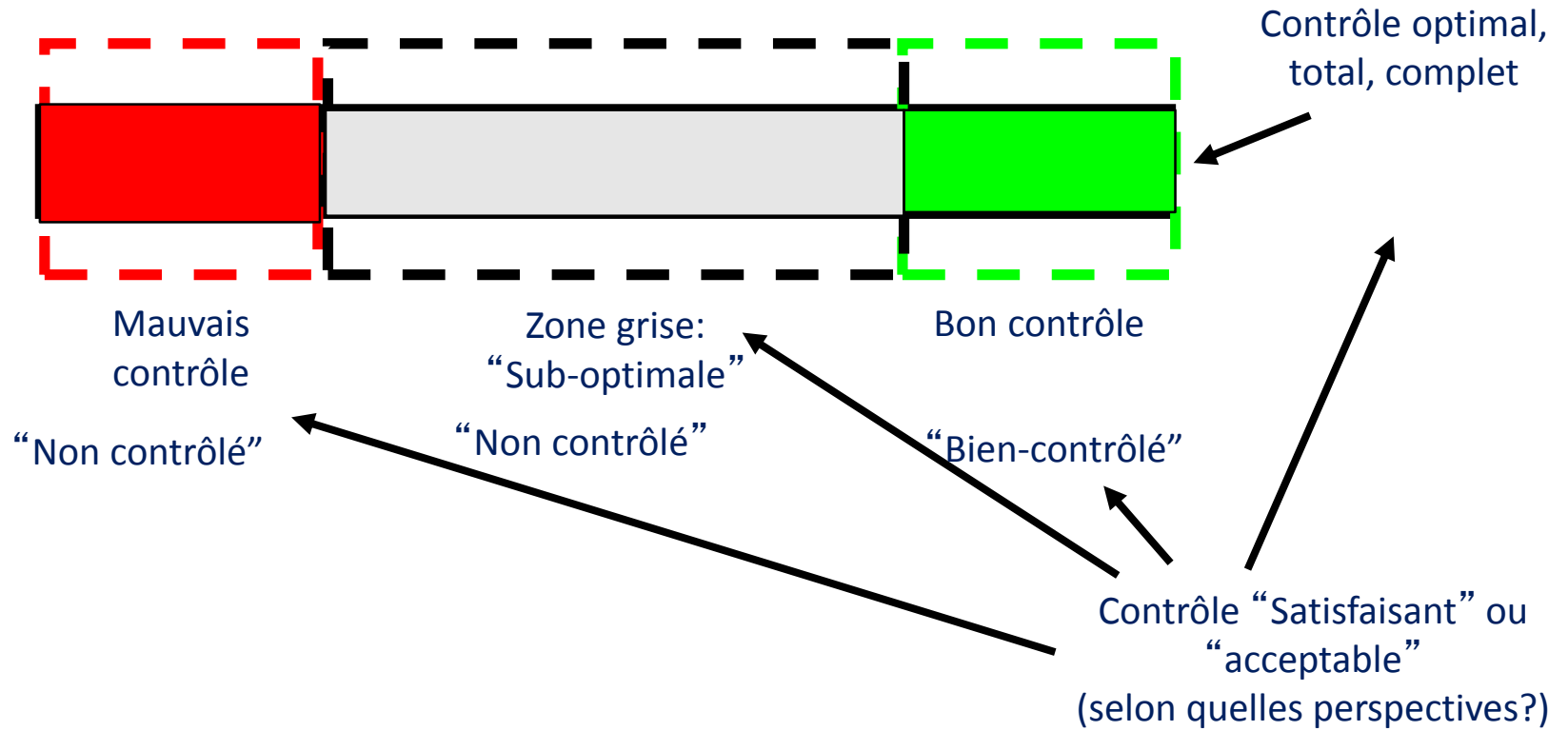
# Asthme : de la rémission à la guérison

	Symptoms	Exacerbations	PFT	BHR	TTT	Pathology/ inflammation
<b>Clinical remission</b>	None	None	BEST	asthma	<b>Good control</b>	Asthma related
<b>TTT remission</b>	None	None	BEST	asthma	No	Asthma related
<b>Functional remission</b>	None	None	<b>100%</b>	<b>Nor</b>	<b>No</b>	Asthma related
<b>Cure</b>	<b>None</b>	<b>None</b>	<b>100%</b>	<b>Nor</b>	<b>No</b>	<b>As normal</b>



# Asthme : Rémission

## Evaluation par le niveau de contrôle (H Reddel)



# Asthme : Rémission

## GINA 2016

### A. Symptom control

### Level of asthma symptom control

In the past 4 weeks, has the patient had:

- Daytime asthma symptoms more than twice a week? Yes  No
- Any night waking due to asthma? Yes  No
- Reliever needed for symptoms\* more than twice a week? Yes  No
- Any activity limitation due to asthma? Yes  No

Well-controlled	Partly controlled	Uncontrolled
None of these	1-2 of these	3-4 of these

### B. Risk factors for poor asthma outcomes

- Assess risk factors at diagnosis and periodically
- Measure FEV<sub>1</sub> at start of treatment, after 3–6 months of controller treatment to record the patient's personal best, then periodically for ongoing risk assessment

#### ASSESS PATIENT'S RISKS FOR:

- Exacerbations
- Fixed airflow limitation
- Medication side-effects

# Asthme : Rémission

## Score ACT

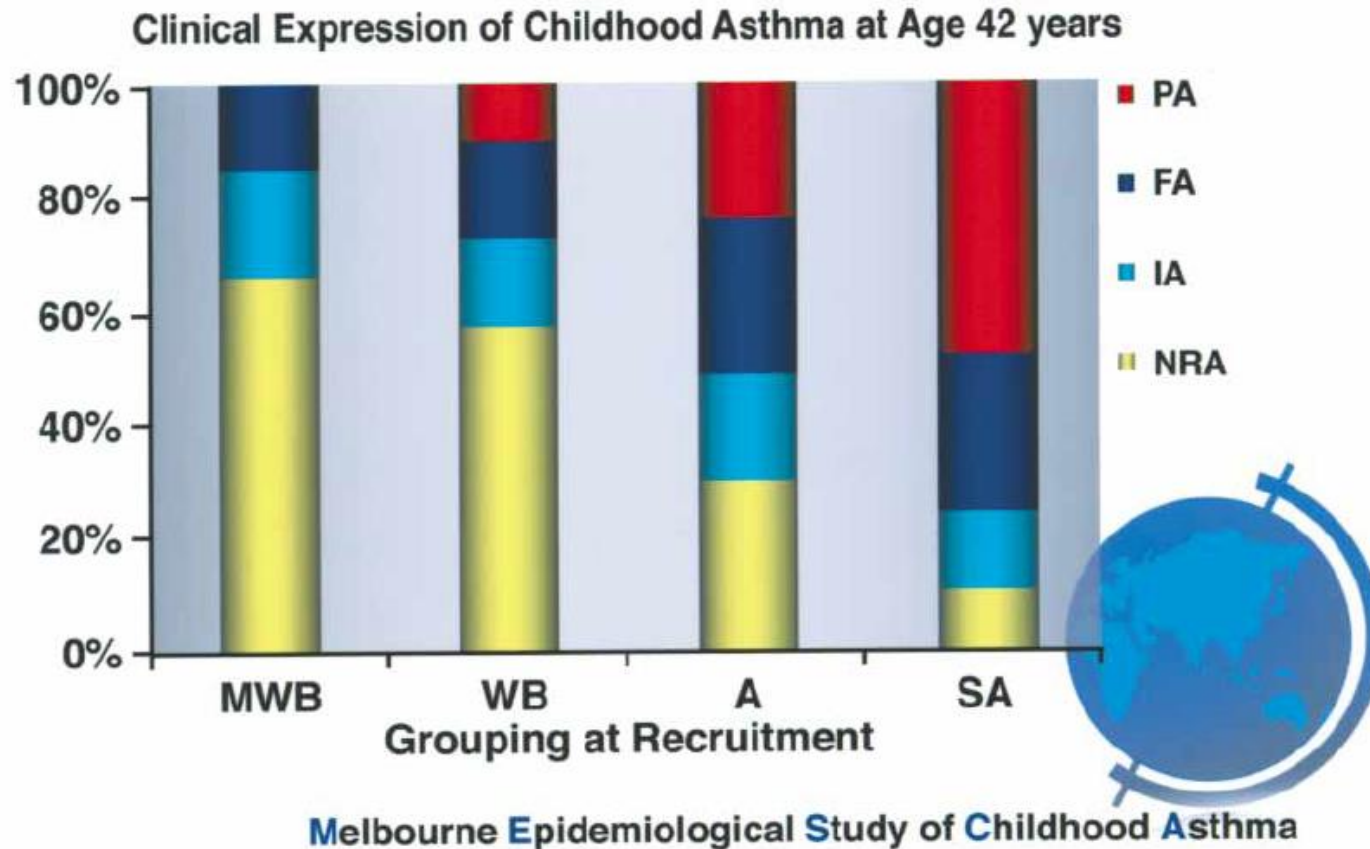
Au cours des <b>4 dernières semaines</b> , votre <b>asthme</b> vous a-t-il gêné(e) dans vos activités au travail, à l'école/université ou chez vous ?					
Tout le temps	La plupart du temps	Quelquefois	Rarement	Jamais	Points
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	
Au cours des <b>4 dernières semaines</b> , avez-vous été essoufflé(e) ?					
Plus d'une fois par jour	Une fois par jour	3 à 6 fois par jour	1 ou 2 fois par semaine	Jamais	Points
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	
Au cours des <b>4 dernières semaines</b> , les symptômes de l'asthme (sifflements dans la poitrine, toux, essoufflement, oppression ou douleur dans la poitrine) vous ont-ils réveillé(e) la nuit ou plus tôt que d'habitude le matin ?					
4 nuits ou + par semaine	2 à 3 nuits par semaine	Une nuit par semaine	1 ou 2 fois en tout	Jamais	Points
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	
Au cours des <b>4 dernières semaines</b> , avez-vous utilisé votre inhalateur de secours ou pris un traitement par nébulisation (par exemple salbutamol, terbutaline) ?					
3 fois par jour ou plus	1 ou 2 fois par jour	2 ou 3 fois par semaine	1 fois par sem. ou moins	Jamais	Points
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	
Comment évalueriez-vous votre <b>asthme</b> au cours des <b>4 dernières semaines</b> ?					
Pas contrôlé du tout	Très peu contrôlé	Un peu contrôlé	Bien contrôlé	Totalement contrôlé	Points
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	
<b>Étape 2</b> : Additionnez vos points pour obtenir votre score total.					Score total

\*ACT™, © 2002, by QualityMetric Incorporated Asthme France / French. Control Test™ is a trademark of QualityMetric Incorporated. Test réservé aux patients asthmatiques de plus de 12 ans.

# Asthme sévère : Obtenir la rémission ou la guérison ... chez l'adulte ?

- Définitions de la rémission
- Données issues des cohortes
- Mécanismes de la rémission
- Rôle des traitements habituels

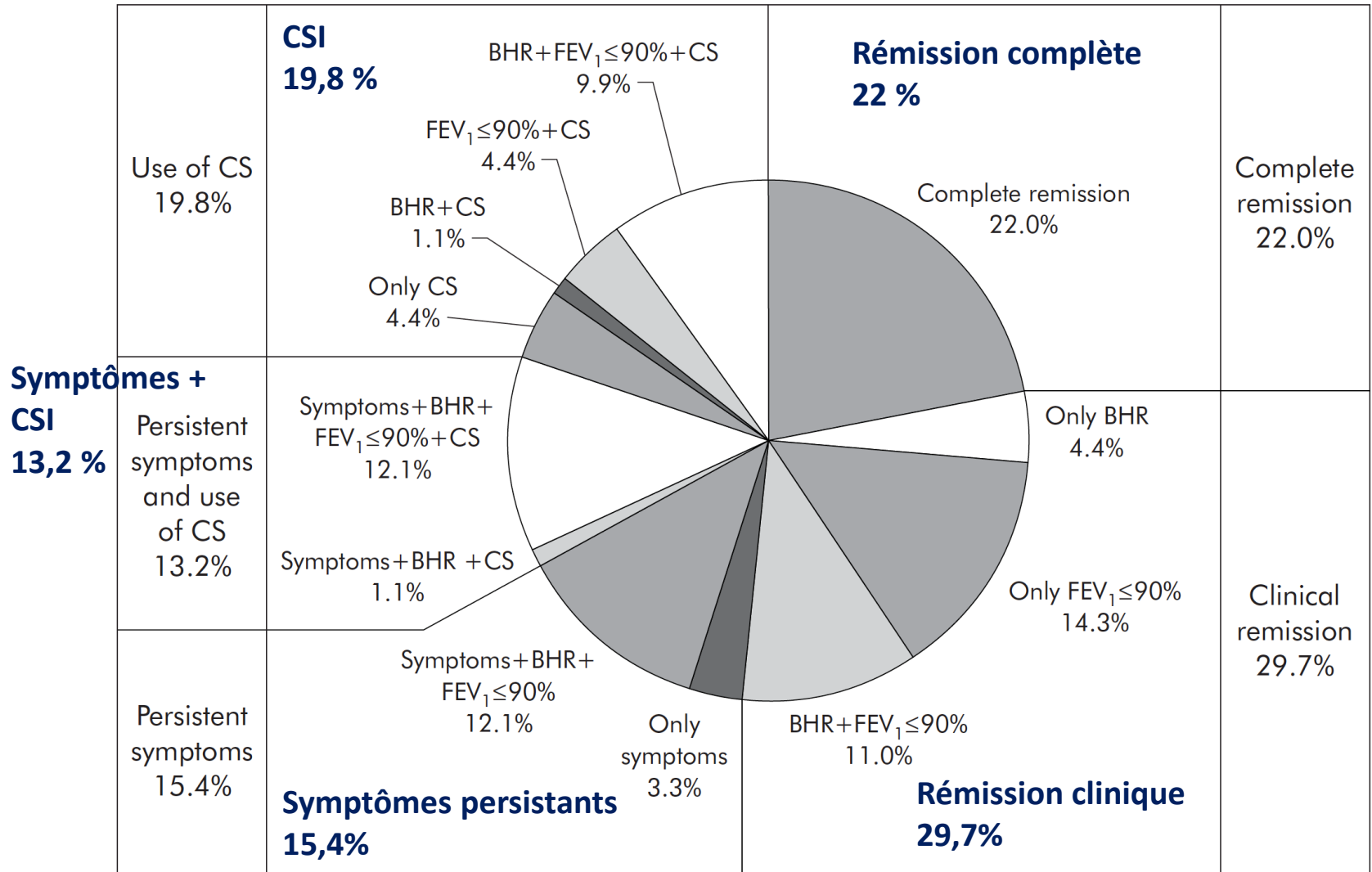
# Asthme : Rémission



**FIG 1.** Histogram showing pattern of asthma at age 42 years in subjects from original recruitment groups. *MWB*, Mild wheezy bronchitis; *WB*, wheezy bronchitis; *A*, asthma; *SA*, severe asthma; *NRA*, no recent asthma; *IA*, infrequent episodic asthma; *FA*, frequent episodic asthma; *PA*, persistent asthma.

# Asthme : Rémission

## 119 patients suivis pendant 30 ans

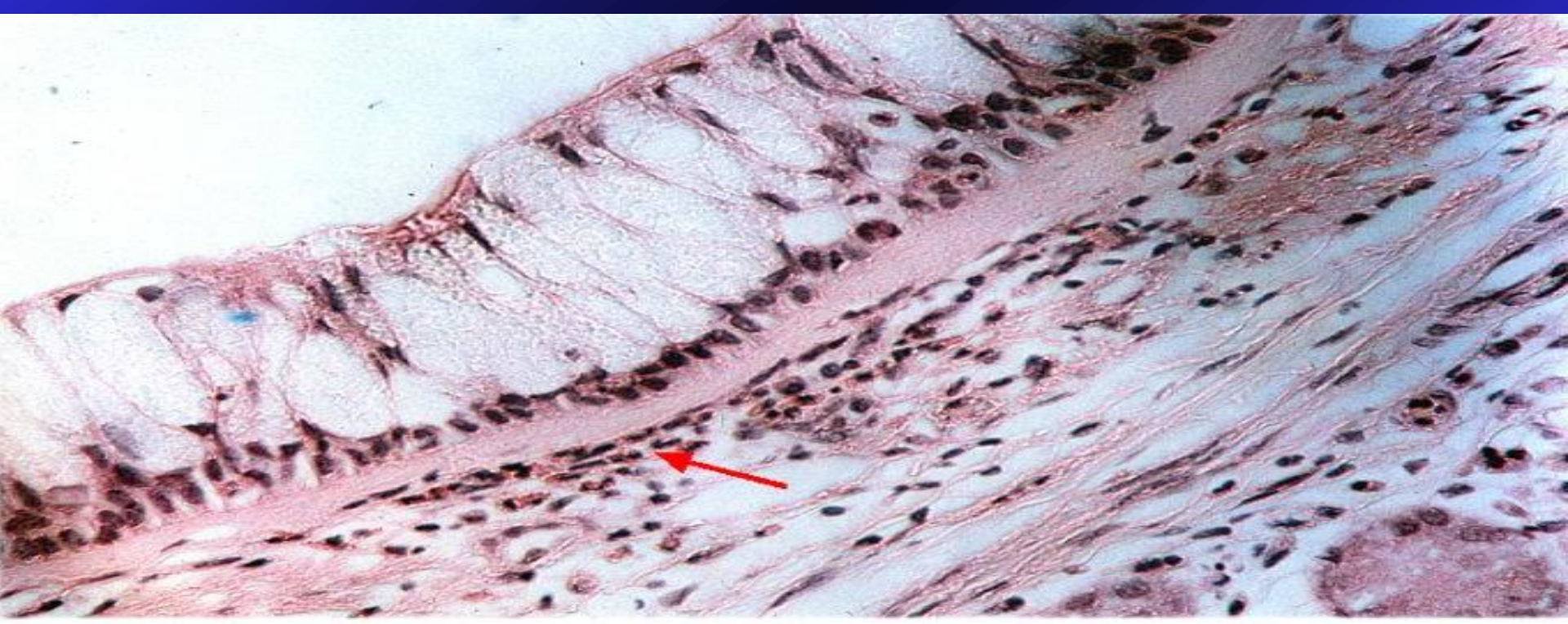
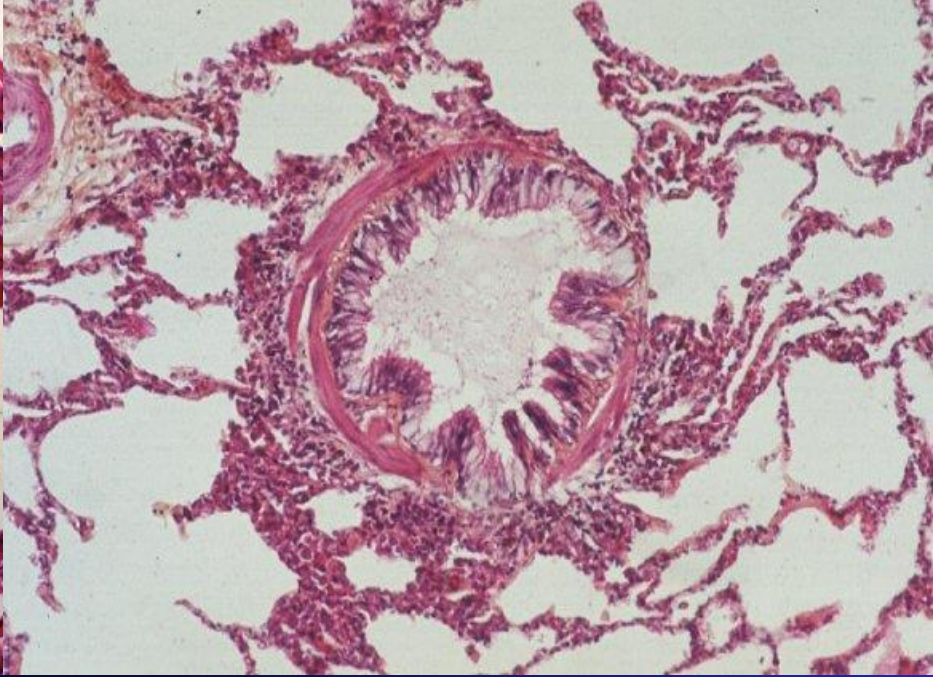
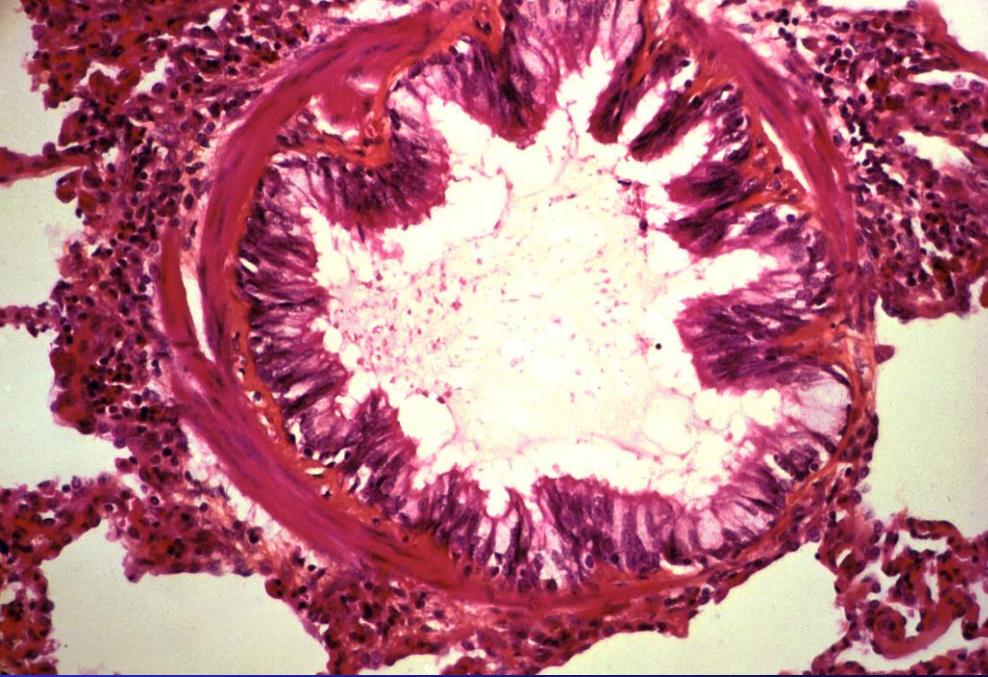


# Asthme : Obtenir la rémission ou la guérison ... chez l'adulte ?

---

- Définitions de la rémission
- Données issues des cohortes
- Mécanismes de la rémission
- Rôle des traitements habituels





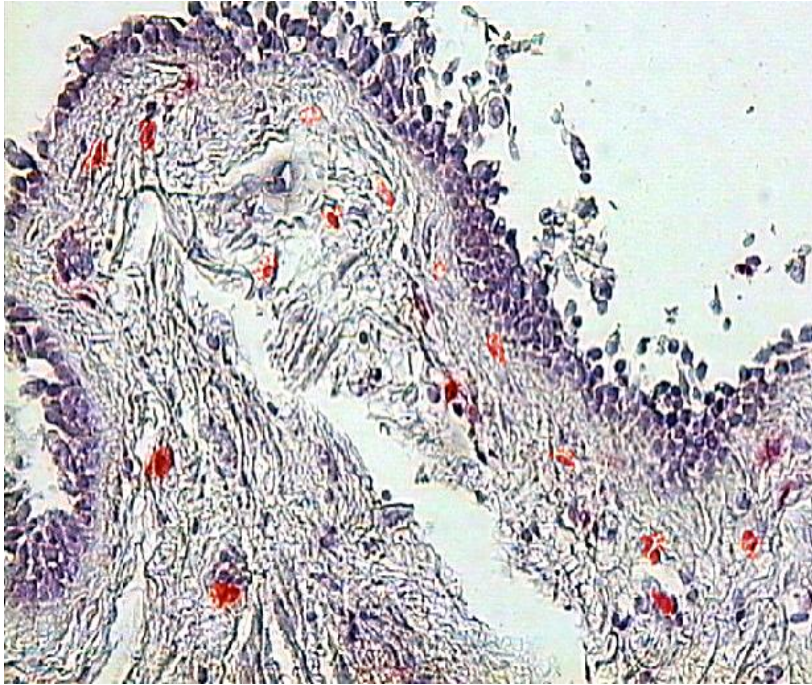


# Asthme : Rémission

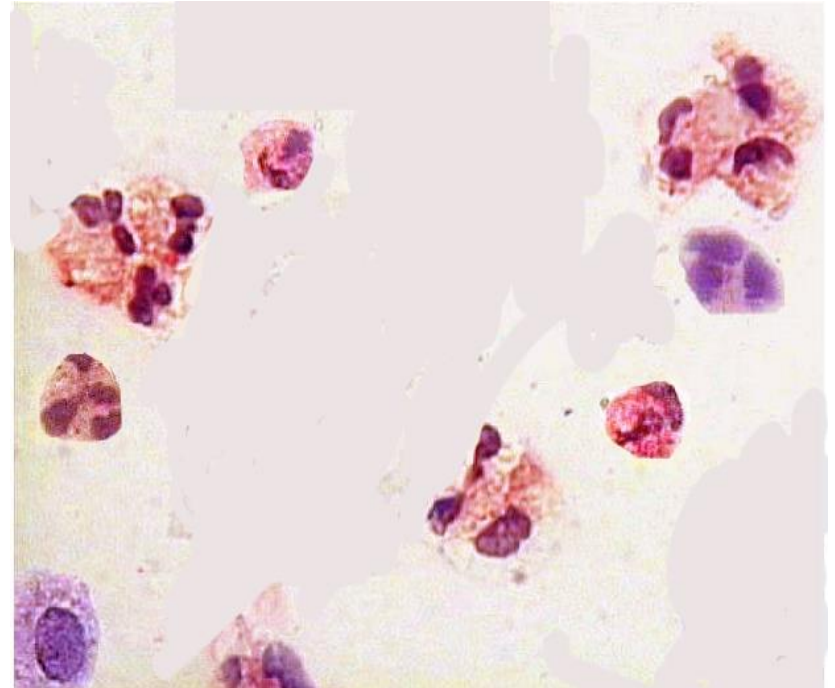
## Mécanismes : éosinophiles

---

**Biopsies**



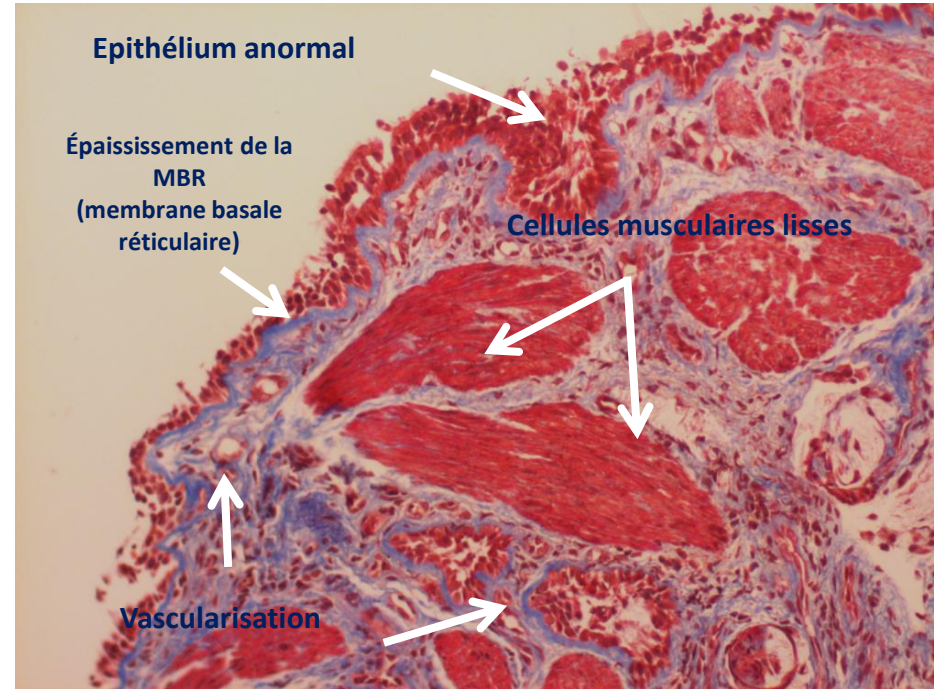
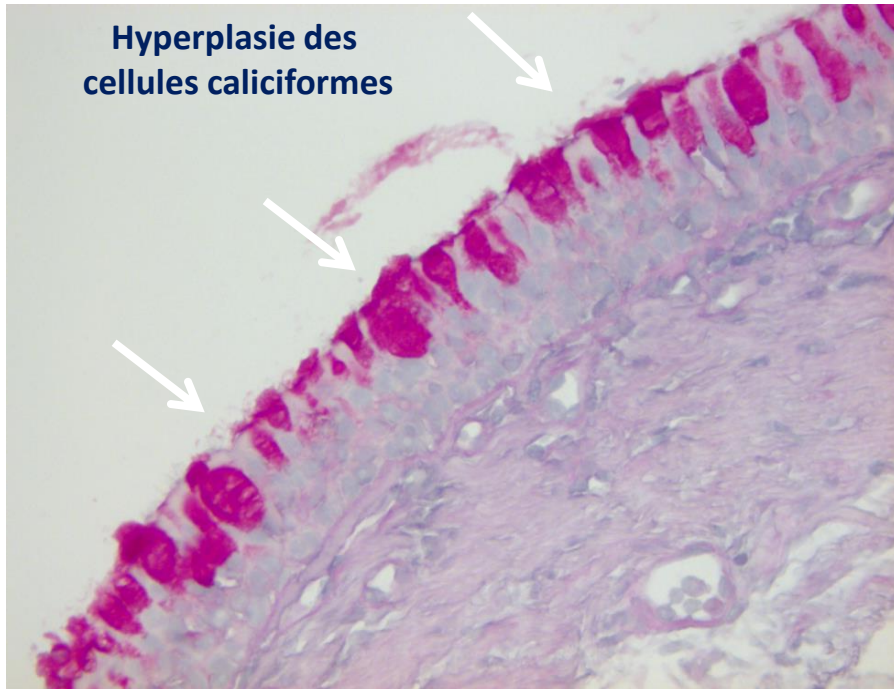
**Expectorations**



# Asthme : Rémission

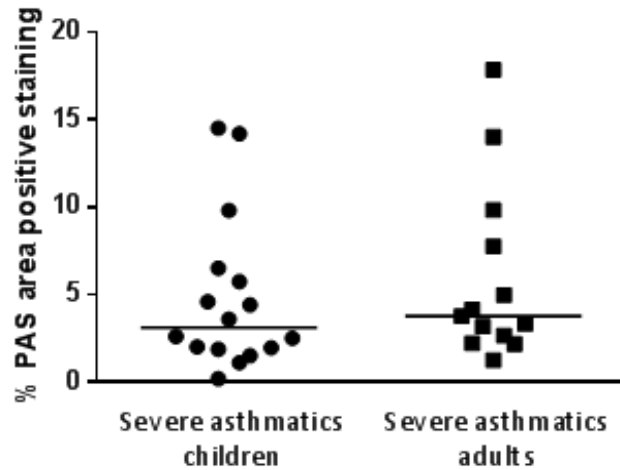
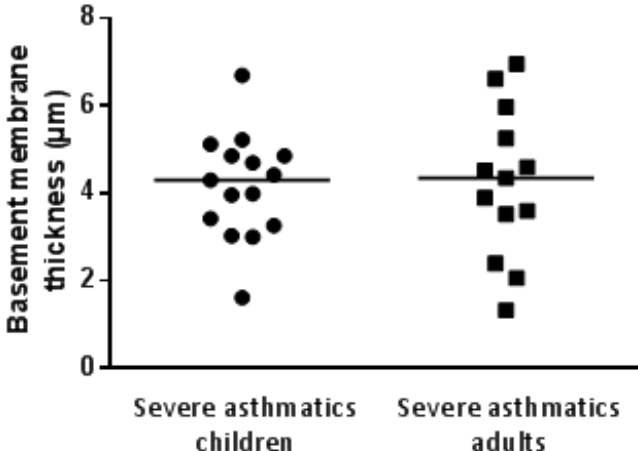
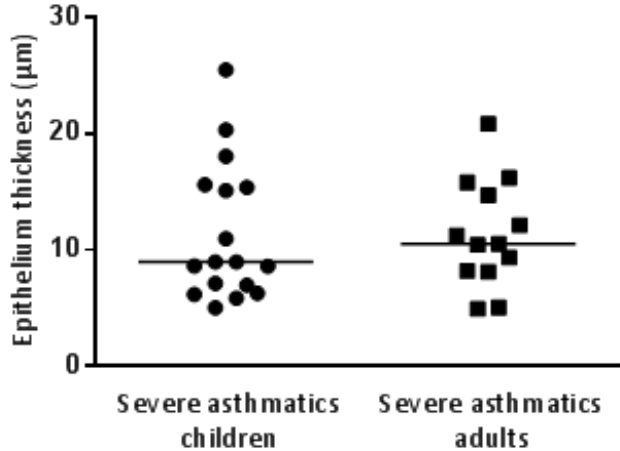
## Mécanismes

---



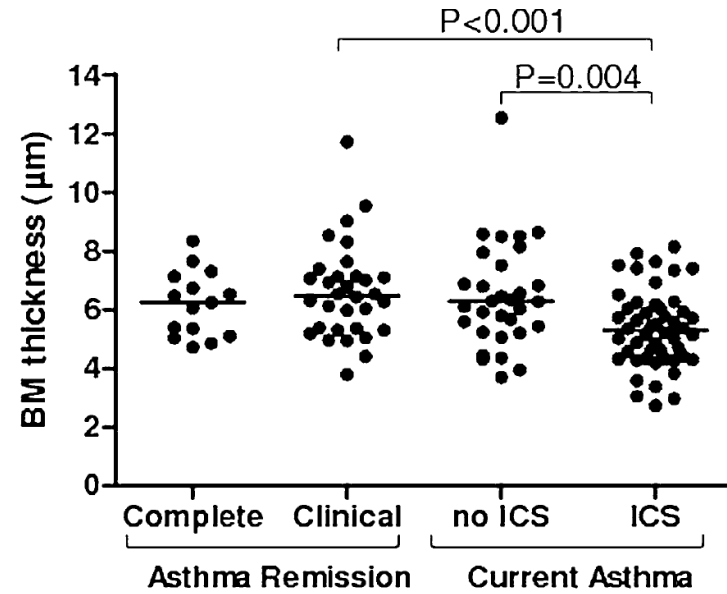
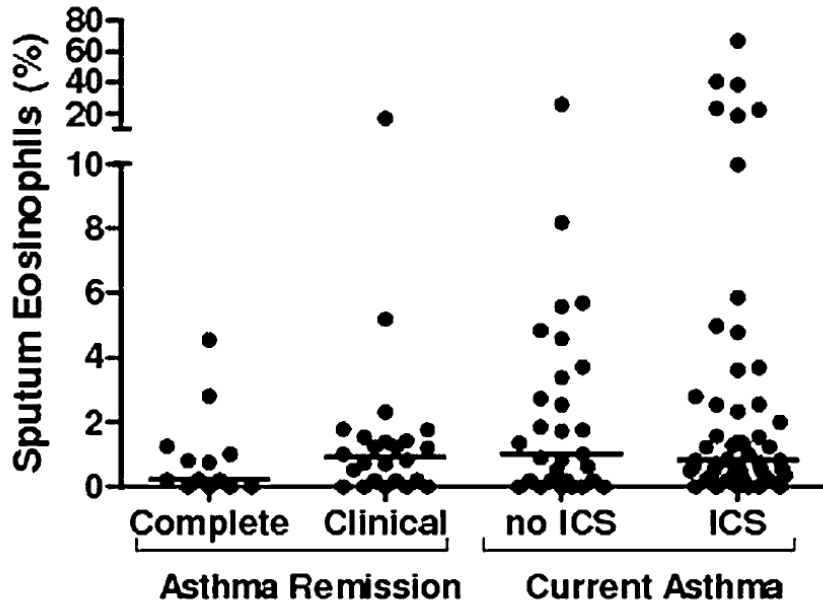
# Asthme : Rémission

## Enfants et adultes



# Asthme : Rémission ... vraiment ...

## Mécanismes



# Asthme : Obtenir la rémission ou la guérison ... chez l'adulte ?

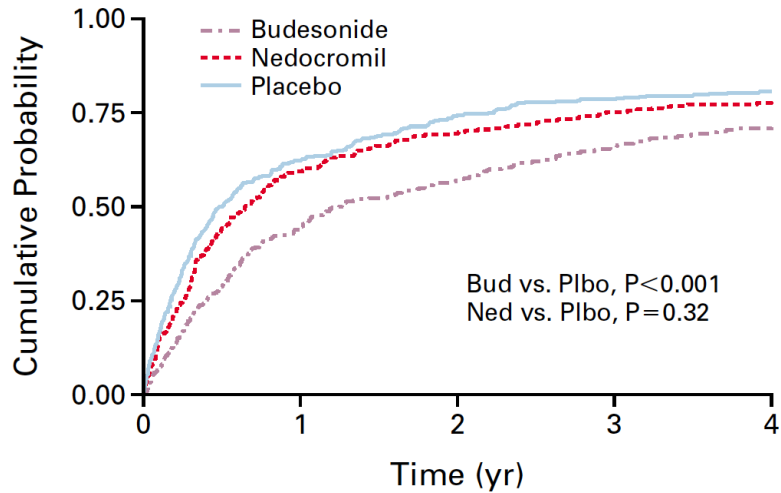
---

- Définitions de la rémission
- Données issues des cohortes
- Mécanismes de la rémission
- Rôle des traitements habituels

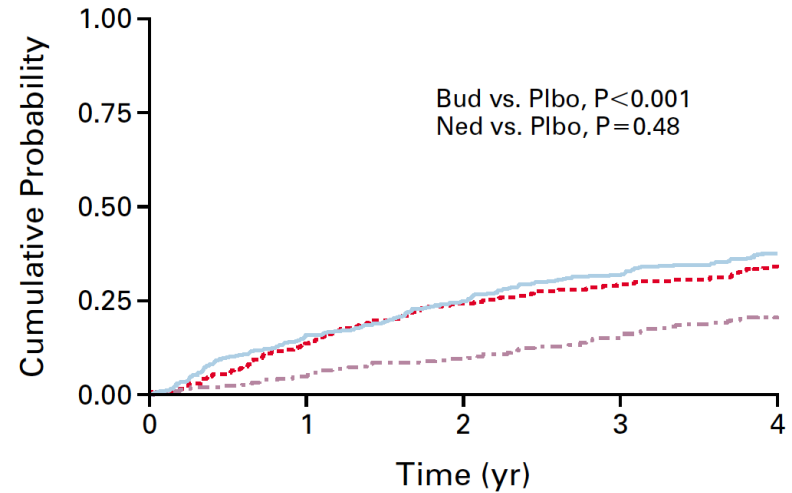
# Asthme : Rémission

## Effets des traitements

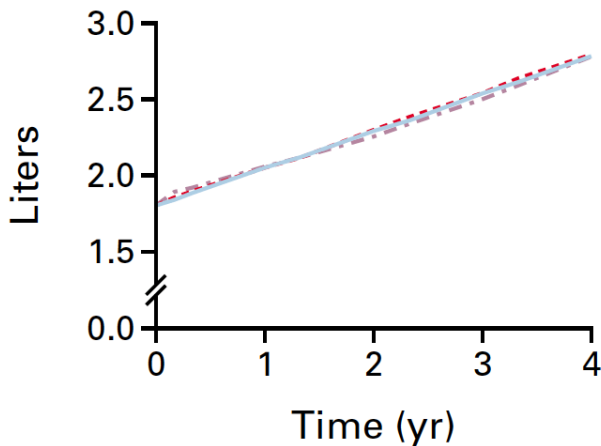
First Course of Prednisone



Initiation of Additional Therapy



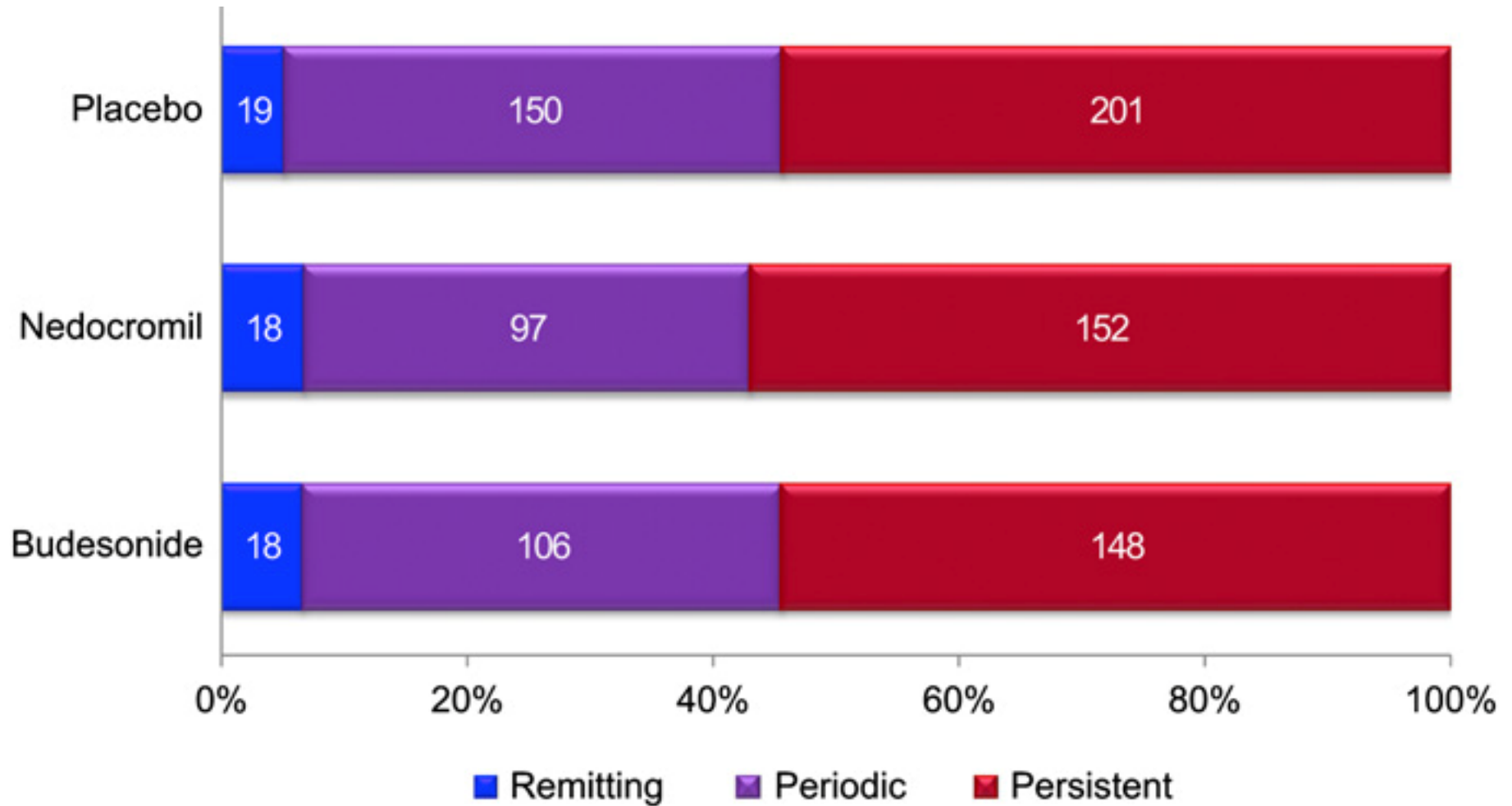
FEV<sub>1</sub> after Bronchodilator





# Asthme : Rémission

## Effets des traitements

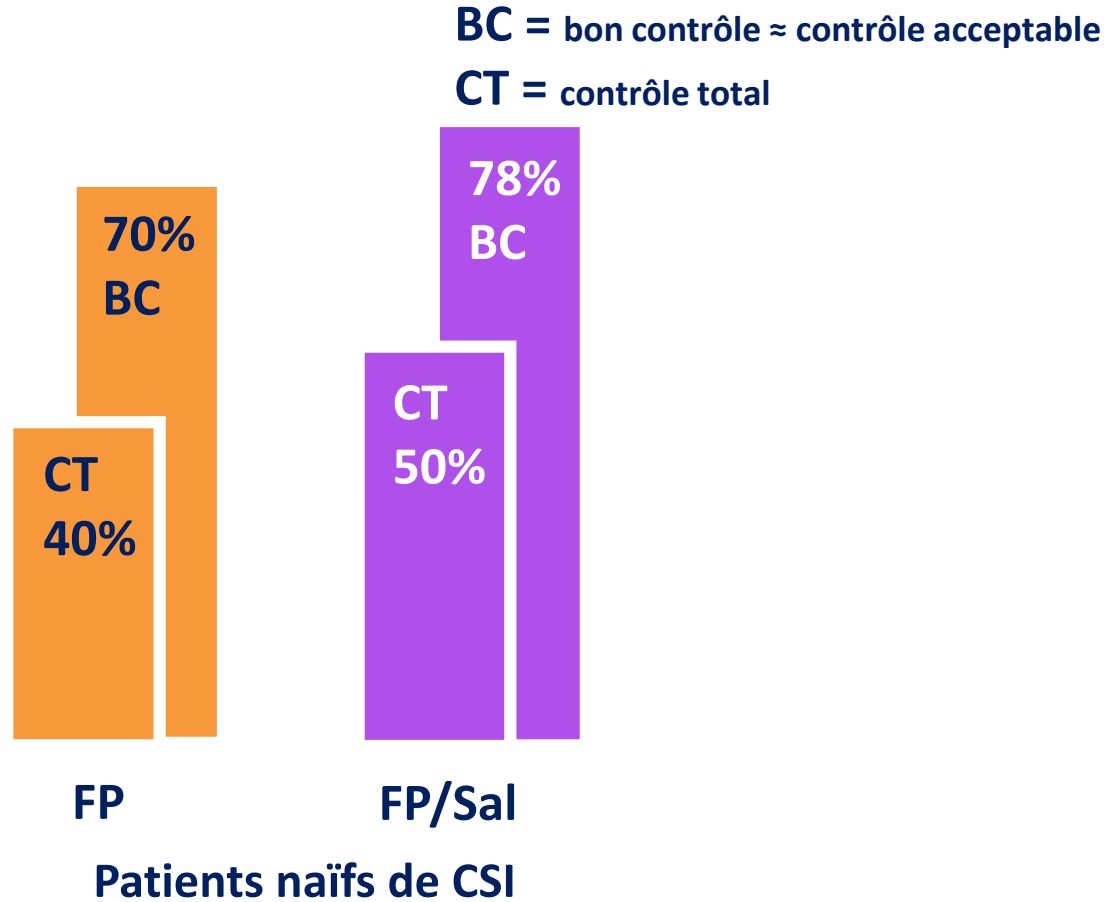


# Asthme : Rémission

## Effets des traitements

% cumulés de patients  
(phases I + II)

80  
60  
40  
20  
0

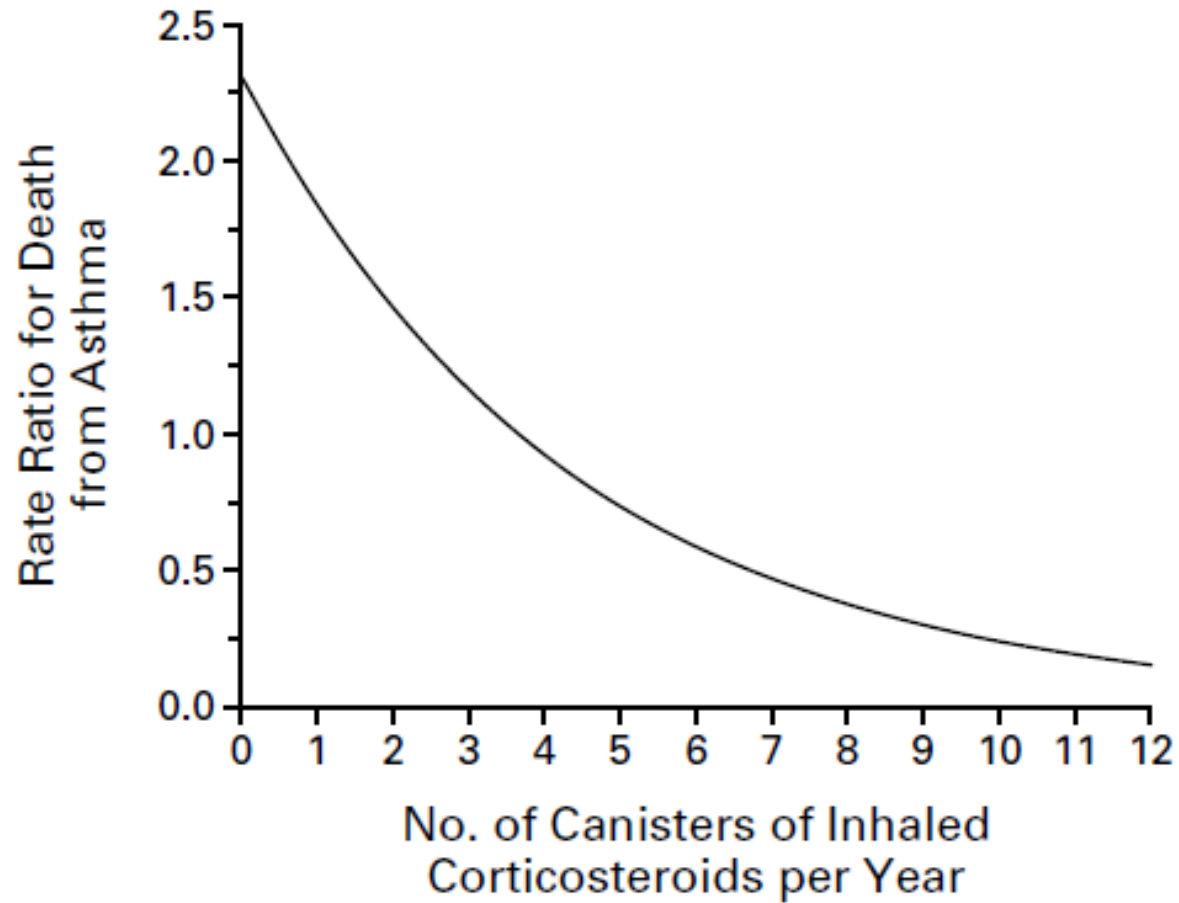




# Asthme : Diminution des décès

## Effets des traitements

---



# Conclusion

---

- Prédire l'asthme ou l'asthme sévère
  - Importance des cohortes pédiatriques
- Rémission de l'asthme ?
  - Contrôle clinique permanent
- Asthme sévère ?
  - Par définition, pas de rémission
- Avec ou sans traitement ?
- Quid des interventions non pharmacologiques ?
- Modification des altérations structurelles
- Impact des traitements sur l'histoire naturelle de la maladie
- Guérir l'asthme est une réelle ambition ....