

Les asthmes: Quelles options thérapeutiques?

Colas Tcherakian

Service de Pneumologie, Hôpital Foch

Centre de référence des éosinophiles

Centre de compétence des déficits immunitaires

Liens d'intérêts

- Astra-Zeneca
- BMS
- Boehringer-Ingelheim
- Chiesi
- GSK
- LVL
- Menarini
- Novartis
- Oxyvie
- Roche
- Teva

Asthme vieilli?

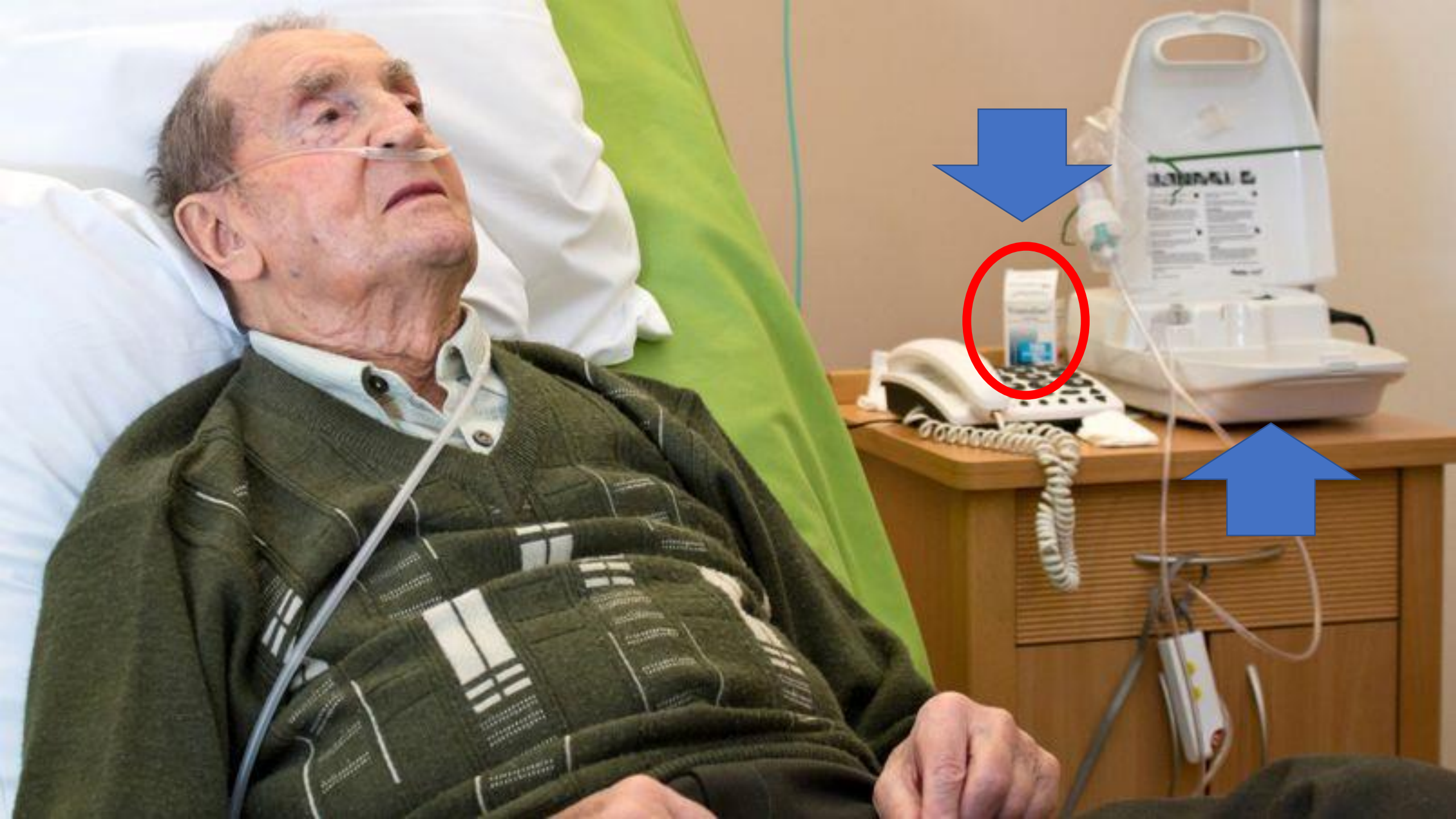
Asthme léger?

Asthme sévère?



Facteur de risque de développer un trouble ventilatoire obstructif fixé dans l'asthme

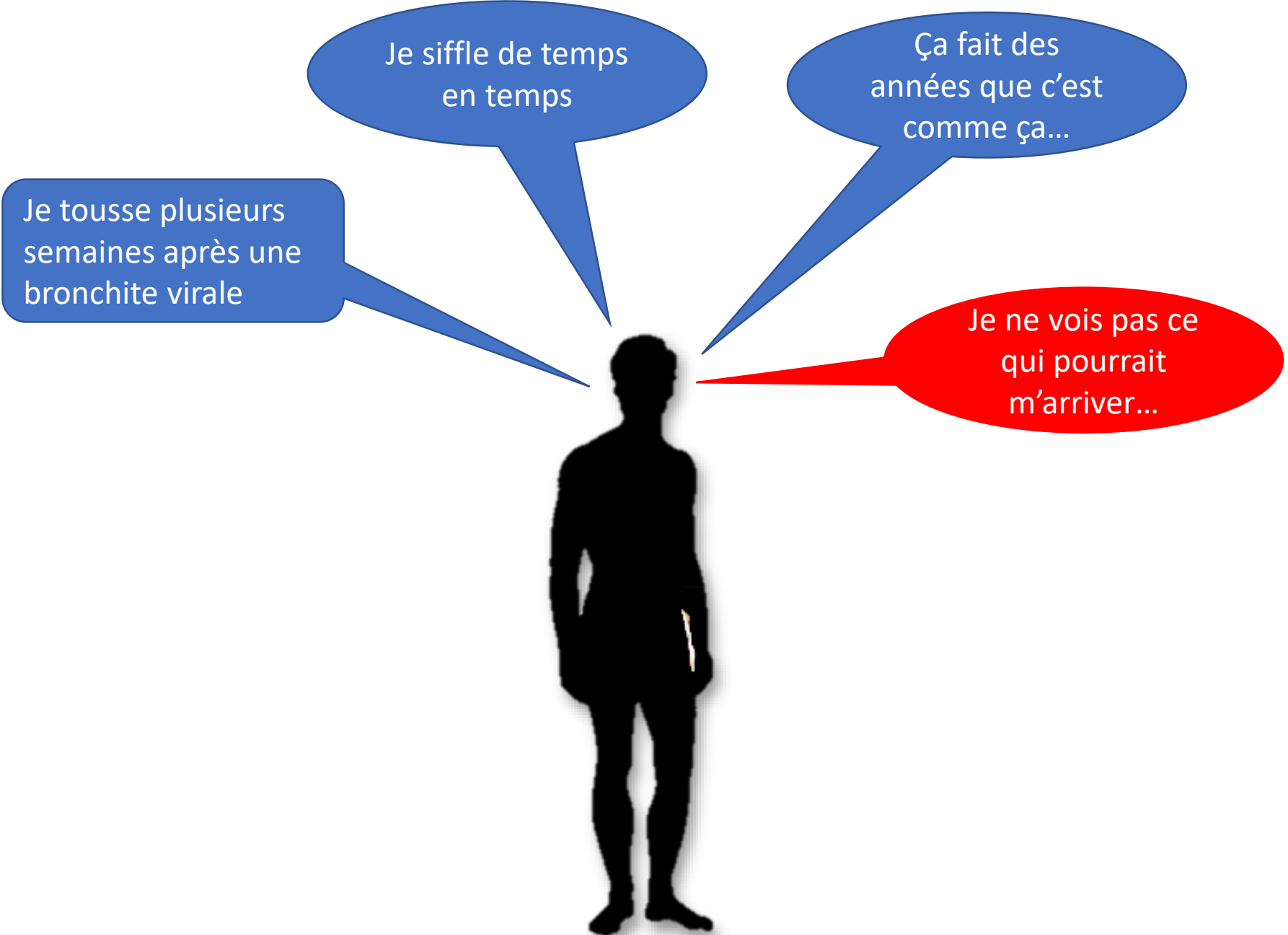
Pas de CSI



Asthme vieilli?

Asthme léger?

Asthme sévère?

A black silhouette of a person stands in the center. Four speech bubbles are directed towards their head. Three are blue and one is red. The blue bubbles contain text about chronic cough symptoms, while the red bubble contains a statement of uncertainty.

Je tousse plusieurs semaines après une bronchite virale

Je siffle de temps en temps

Ça fait des années que c'est comme ça...

Je ne vois pas ce qui pourrait m'arriver...



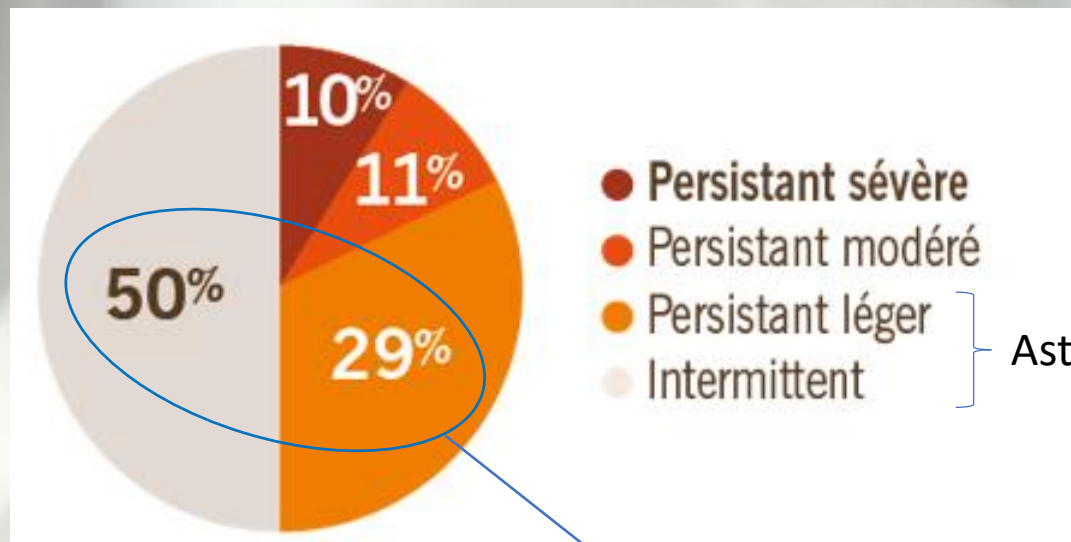
ASTHME

1000 décès

60 000 hospitalisations en urgence.



6 millions



Asthmes « légers » GINA 2019

ASTHME

Attention aux asthmes légers

L'asthme léger n'est pas sans danger

1/3 des patients avec une crise grave

16% des patients avec une crise en réanimation

15 à 20% des patients qui décèdent d'asthme

présentaient moins d'une crise par semaine dans les trois mois qui précèdent





Un malentendu qui dure depuis 50 ans

Dusser D et al. Allergy 2007.

Reddel HK et al. BMJ open 2017

Hancox RJ et al. Respir Med 2000

Aldridge RE et al. Am J Respir Crit Care Med 2000

Stanford RH et al. Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2012

Suissa S et al. Am J Respir Crit Care Med 1994

Un malentendu qui dure depuis 50 ans

Le premier traitement disponible dans l'asthme était le B2CDA

Dusser D et al. Allergy 2007.

Reddel HK et al. BMJ open 2017

Hancox RJ et al. Respir Med 2000

Aldridge RE et al. Am J Respir Crit Care Med 2000

Stanford RH et al. Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2012

Suissa S et al. Am J Respir Crit Care Med 1994

Un malentendu qui dure depuis 50 ans

Le premier traitement disponible dans l'asthme était le B2CDA

Le premier traitement prescrit dans les formes « légères » d'asthme est le B2CDA

Dusser D et al. Allergy 2007.

Reddel HK et al. BMJ open 2017

Hancox RJ et al. Respir Med 2000

Aldridge RE et al. Am J Respir Crit Care Med 2000

Stanford RH et al. Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2012

Suissa S et al. Am J Respir Crit Care Med 1994

Un malentendu qui dure depuis 50 ans

Le premier traitement disponible dans l'asthme était le B2CDA

Le premier traitement prescrit dans les formes « légères » d'asthme est le B2CDA

Le B2CDA est le premier traitement prescrit aux urgences en cas de crise

Dusser D et al. Allergy 2007.

Reddel HK et al. BMJ open 2017

Hancox RJ et al. Respir Med 2000

Aldridge RE et al. Am J Respir Crit Care Med 2000

Stanford RH et al. Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2012

Suissa S et al. Am J Respir Crit Care Med 1994

Un malentendu qui dure depuis 50 ans

Le premier traitement disponible dans l'asthme était le B2CDA

Le premier traitement prescrit dans les formes « légères » d'asthme est le B2CDA

Le B2CDA est le premier traitement prescrit aux urgences en cas de crise

Le B2CDA soulage immédiatement l'asthmatique → donne le sentiment que le patient contrôle son asthme

Dusser D et al. Allergy 2007.

Reddel HK et al. BMJ open 2017

Hancox RJ et al. Respir Med 2000

Aldridge RE et al. Am J Respir Crit Care Med 2000

Stanford RH et al. Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2012

Suissa S et al. Am J Respir Crit Care Med 1994

Un malentendu qui dure depuis 50 ans

Le premier traitement disponible dans l'asthme était le B2CDA

Le premier traitement prescrit dans les formes « légères » d'asthme est le B2CDA

Le B2CDA est le premier traitement prescrit aux urgences en cas de crise

Le B2CDA soulage immédiatement l'asthmatique → donne le sentiment que le patient contrôle son asthme



Ce malentendu donne l'impression aux asthmatiques (et aux médecins) que le B2CDA était la pierre angulaire du traitement de l'asthme

Dusser D et al. Allergy 2007.

Reddel HK et al. BMJ open 2017

Hancox RJ et al. Respir Med 2000

Aldridge RE et al. Am J Respir Crit Care Med 2000

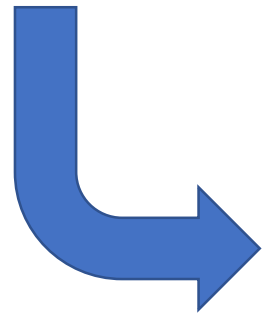
Stanford RH et al. Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2012

Suissa S et al. Am J Respir Crit Care Med 1994

Le risque à l'utilisation des SABA: la physiopathologie

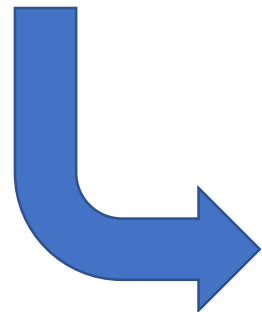


Downregulation du récepteur β



Diminution de la broncho-protection
Rebond d'hyperréactivité bronchique
Diminution de la réponse aux bronchodilatateurs

Hancox, Respir Med 2000

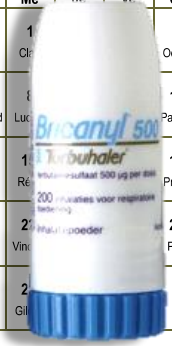


Augmentation de la réponse allergique
Augmentation de l'infiltration éosinophile

Aldridge, AJRCCM 2000

Calendrier 2020

Janvier							Février							Mars							Avril									
Sem	Lu	Ma	Me	Je	Ve	Sa	Di	Sem	Lu	Ma	Me	Je	Ve	Sa	Di	Sem	Lu	Ma	Me	Je	Ve	Sa	Di	Sem	Lu	Ma	Me	Je	Ve	Sa
1			1 Clémentine			4 Odilon	5 Edouard	5						1 Ella	2 Chandeleur	9							1 Aubin	14			1 Hugues	2 Sandrine	3 Richard	4 Isidore
2	6 Melaine	7 Raymond				11 Pauline	12 Tatiana	6	3 Blaise	4 Véronique	5 Agathe	6 Gaston	7 Eugénie	8 Jacqueline	9 Apoline	10	2 Charles	3 Guénolé	4 Casimir	5 Olive	6 Colette	7 Félicité	8 Jean	15	6 Marcellin	7 J.B.de la S	8 Julie	9 Gautier	10 Fulbert	11 Stanislas
3	13 Yvette	14 Nina	15 Rémy			18 Prisca	19 Audric	7	10 Arnaud	11 ND Lourde	12 Félix	13 Béatrice	14 Valentin	15 Claude	16 Julienne	11	9 Françoise	10 Candide	11 Constantin	12 Justine	13 Rodrigue	14 Mathilde	15 Louise	16	13 Ida	14 Maxime	15 Pateme	16 Benoît-Jo	17 Anicet	18 Parfait
4	20 Sébastien	21 Agnès	22 Vincent			25 Paul	26 Paule	8	17 Alexis	18 Bernadett	19 Gabri	20 Aimée	21 Damien	22 Isabelle	23 Lazare	12	16 Bénédicte	17 Patrice	18 Cyrille	19 Joseph	20 Herbert	21 Clémence	22 Léa	17	20 Odette	21 Anselme	22 Alexandre	23 Georges	24 Fidèle	25 Marc
5	27 Angèle	28 Thomas	29 Gilles					9	24 Modeste	25 Roméo	26 Nestor	27 Honorine	28 Antoinette	29 Auguste		13	23 Victorien	24 Karine	25 Humbert	26 Larissa	27 Habib	28 Gontran	29 Gwladys	18	27 Zita	28 Valérie	29 Catherine	30 Robert		



Mai							Juin							Juillet							Août									
Sem	Lu	Ma	Me	Je	Ve	Sa	Di	Sem	Lu	Ma	Me	Je	Ve	Sa	Di	Sem	Lu	Ma	Me	Je	Ve	Sa	Di	Sem	Lu	Ma	Me	Je	Ve	Sa
18					1 Joseph	2 Boris	3 Philippe	23	1 Justin	2 Blandine	3 Kévin	4 Christophe	5 Norbert	6 Gilbert	7 Gilles	27			1 Thierry	2 Martini	3 Thomas	4 Florent	5 Antoine	31						1 Alphonse
19	4 Sylvain	5 Judith	6 Bénédicte	7 Gisèle	8 Désiré	9 Pâcome	10 Solange	24	8 Médard	9 Diane	10 Landra	11 Christophe	12 Christophe	13 Antoine	14 Elsée	28	6 Marianne	7 Raoul	8 Thibaut	9 Amandine	10 Ulrich	11 Benoît	12 Olivier	32	3 Lydie	4 Jean-Mari	5 Abel	6 Marlene	7 Gaétan	8 Dominique
20	11 Estelle	12 Achille	13 Rolande	14 Matthias	15 Denise	16 Honoré	17 Pascal	25	15 Germaine	16 Régis	17 Hervé	18 Christophe	19 Christophe	20 Christophe	21 Rodolphe	29	13 Joël	14 Camille	15 Donald	16 ND, Carmel	17 Charlotte	18 Frédéric	19 Arsène	33	10 Laurent	11 Claire	12 Clarisse	13 Hippolyte	14 Evrard	15 Marie
21	18 Eric	19 Yves	20 Bernardin	21 Constantin	22 Emile	23 Didier	24 Donaten	26	22 Alban	23 Audrey	24 Jean-Bapt	25 Christophe	26 Christophe	27 Christophe	28 Irénée	30	20 Marina	21 Victor	22 Madeleine	23 Brigitte	24 Christine	25 Jacques	26 Anne	34	17 Hyacinthe	18 Hélène	19 Myliène	20 Bernard	21 Christophe	22 Fabrice
22	25 Sophie	26 Marianne	27 Augustin	28 Germain	29 Géraldine	30 Ferdinand	31 Visitation	27	29 Paul/Pierr	30 Martial						31	27 Nathalie	28 Samson	29 Marthe	30 Juliette	31 Ignace			35	24 Barthélem	25 Louis	26 Natacha	27 Monique	28 Augustin	29 Sabine
																								36	31 Aristide					

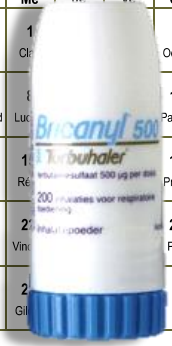


Septembre							Octobre							Novembre							Décembre									
Sem	Lu	Ma	Me	Je	Ve	Sa	Di	Sem	Lu	Ma	Me	Je	Ve	Sa	Di	Sem	Lu	Ma	Me	Je	Ve	Sa	Di	Sem	Lu	Ma	Me	Je	Ve	Sa
36		1 Gilles	2 Ingrid	3 Grégoire	4 Rosale	5 Raissa	6 Bertrand	40				1 Muriel	2 Léger	3 Gérard	4 François	44							1 Saint	49		1 Florence	2 Viviane	3 Xavier	4 Barbara	5 Gérald
37	7 Reine	8 Adrien	9 Alain	10 Inés	11 Adelph	12 Apolinaire	13 Aimé	41	5 Fleur	6 Bruno	7 Serge	8 Pélagie	9 Denis	10 Ghislain	11 Firmin	45	2 Défunts	3 Hubert	4 Charles	5 Sylvie				50	7 Ambroise	8 Imm.Conc	9 Pierre	10 Romarc	11 Daniel	12 Chantal
38	14 Materne	15 Roland	16 Edith	17 Renaud	18 Nadège	19 Emilie	20 Davy	42	12 Séraphin	13 Géraud	14 Juste	15 Thérèse	16 Edwige	17 Baudoin	18 Luc	46	9 Théodore	10 Léon	11 Martin	12 Christian				51	14 Odile	15 Ninon	16 Alice	17 Gaël	18 Gatien	19 Urban
39	21 Mathieu	22 Maurice	23 Constance	24 Thède	25 Hermann	26 Côme	27 Vincent	43	19 René	20 Adeline	21 Céline	22 Elodie	23 Simon	24 Florentin	25 Crépin	47	16 Marguerit	17 Elisabeth	18 Aude	19 Tanguy				52	21 Pierre	22 Gratien	23 Armand	24 Adèle	25 Noël	26 Etienne
40	28 Venceslas	29 Gabriel	30 Jérôme					44	26 Dimitri	27 Emeline	28 Simon	29 Narcisse	30 Bienvenu	31 Quentin		48	23 Clément	24 Flora	25 Catherine	26 Delphine				53	28 Innocents	29 David	30 Roger	31 Sylvestre		
																49	30 André													



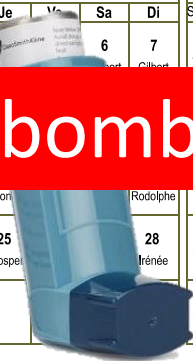
Calendrier 2020

Janvier							Février							Mars							Avril									
Sem	Lu	Ma	Me	Je	Ve	Sa	Di	Sem	Lu	Ma	Me	Je	Ve	Sa	Di	Sem	Lu	Ma	Me	Je	Ve	Sa	Di	Sem	Lu	Ma	Me	Je	Ve	Sa
1			1 Clémentine			4 Odilon	5 Edouard	5						1 Ella	2 Chandeleur	9							1 Aubin	14			1 Hugues	2 Sandrine	3 Richard	4 Isidore
2	6 Melaine	7 Raymond	8 Luc	9 Pauline	10 Tatiana	11 Pauline	12 Tatiana	6	3 Blaise	4 Véronique	5 Agathe	6 Gaston	7 Eugénie	8 Jacqueline	9 Apoline	10	2 Charles	3 Guénolé	4 Casimir	5 Olive	6 Colette	7 Félicité	8 Jean	15	6 Marcellin	7 J.B.de la S	8 Julie	9 Gautier	10 Fulbert	11 Stanislas
3	13 Yvette	14 Nina	15 Re	16 Prisca	17 Audric	18 Prisca	19 Audric	7	10 Arnaud	11 ND Lourde	12 Félix	13 Béatrice	14 Valentin	15 Claude	16 Julienne	11	9 Françoise	10 Candide	11 Constantin	12 Justine	13 Rodrigue	14 Mathilde	15 Louise	16	13 Ida	14 Maxime	15 Pateme	16 Benoît-Jo	17 Anicet	18 Parfait
4	20 Sébastien	21 Agnès	22 Vin	23 Paul	24 Paule	25 Paul	26 Paule	8	17 Alexis	18 Bernadett	19 Gabin	20 Aimée	21 Damien	22 Isabelle	23 Lazare	12	16 Bénédict	17 Patrice	18 Cyrille	19 Joseph	20 Herbert	21 Clémence	22 Léa	17	20 Odette	21 Anselme	22 Alexandre	23 Georges	24 Fidèle	25 Marc
5	27 Angèle	28 Thomas	29 G					9	24 Modeste	25 Roméo	26 Nestor	27 Honorine	28 Antoinette	29 Auguste	13	23 Victorien	24 Karine	25 Humbert												

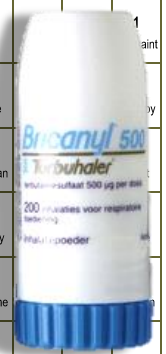


Mai							Juin							Juillet									
Sem	Lu	Ma	Me	Je	Ve	Sa	Di	Sem	Lu	Ma	Me	Je	Ve	Sa	Di	Sem	Lu	Ma	Me	Je	Ve	Sa	Di
18					1 Joseph	2 Berthe	3 Phillipe	23	1 Justin	2 Blondine	3 Kévin	4 Clémentine	5 Cécile	6 Cécile	7 Cécile	27						1 Thierry	
19	4 Sylvain							24	8 Justine	9 Blondine	10 Kévin	11 Clémentine	12 Cécile	13 Cécile	14 Cécile	28							
20	11 Estelle	Achille	Rolande	Matthias	Denise	Honoré	Pascal	25	15 Germaine	16 Régis	17 Hervé	18 Léon	19 Rodolphe	20 Rodolphe	21 Rodolphe	29	1 Joël	2 Camille	3 Donald				
21	18 Eric	19 Yves	20 Bernardin	21 Constantin	22 Emile	23 Didier	24 Donaten	26	22 Alban	23 Audrey	24 Jean-Bapt	25 Prosper	26 Irénee	27 Irénee	30	20 Marina	21 Victor	22 Madeleine					
22	25 Sophie	26 Marianne	27 Augustin	28 Germain	29 Géraldine	30 Ferdinand	31 Visitation	27	29 Paul/Pierr	30 Martial					31	27 Nathalie	28 Samson	29 Marthe					

365 jours = 3 bombes =



Septembre							Octobre							Novembre							Décembre									
Sem	Lu	Ma	Me	Je	Ve	Sa	Di	Sem	Lu	Ma	Me	Je	Ve	Sa	Di	Sem	Lu	Ma	Me	Je	Ve	Sa	Di	Sem	Lu	Ma	Me	Je	Ve	Sa
36		1 Gilles	2 Ingrid	3 Grégoire	4 Rosale	5 Raissa	6 Bertrand	40				1 Muriel	2 Léger	3 Gérard	4 François	44						1 Saint	49		1 Florence	2 Viviane	3 Xavier	4 Barbara	5 Gérald	
37	7 Reine	8 Adrien	9 Alain	10 Inés	11 Adelph	12 Apolinaire	13 Aimé	41	5 Fleur	6 Bruno	7 Serge	8 Pélagie	9 Denis	10 Ghislain	11 Firmin	45	2 Défunts	3 Hubert	4 Charles	5 Sylvie				50	7 Ambroise	8 Imm.Conc	9 Pierre	10 Romarc	11 Daniel	12 Chantal
38	14 Materne	15 Roland	16 Edith	17 Renaud	18 Nadège	19 Emilie	20 Davy	42	12 Séraphin	13 Géraud	14 Juste	15 Thérèse	16 Edwige	17 Baudoin	18 Luc	46	9 Théodore	10 Léon	11 Martin	12 Christian				51	14 Odile	15 Ninon	16 Alice	17 Gaël	18 Gatien	19 Urban
39	21 Mathieu	22 Maurice	23 Constance	24 Thède	25 Hermann	26 Côme	27 Vincent	43	19 René	20 Adeline	21 Céline	22 Elodie	23 Simon	24 Florentin	25 Crépin	47	16 Marguerit	17 Elisabeth	18 Aude	19 Tanguy				52	21 Pierre	22 Gratien	23 Armand	24 Adèle	25 Noël	26 Etienne
40	28 Venceslas	29 Gabriel	30 Jérôme					44	26 Dimitri	27 Emeline	28 Simon	29 Narcisse	30 Bienvenu	31 Quentin	48	23 Clément	24 Flora	25 Catherine	26 Delphine				53	28 Innocents	29 David	30 Roger	31 Sylvestre			



≥3 bombes par an (1,7 bouffée/j) = risque de passage aux urgences augmenté

Le risque à l'utilisation des SABA: la résultante clinique



1 bombe/mois =

≥12 bombes par an = risque de décès augmenté





Le risque à l'utilisation des SABA: la résultante clinique



1 bombe/mois

=



≥12 bombes par an = risque de décès augmenté

D'année en année l'utilisation des B2CDA seuls a été diminuée

GINA 2011

Asthme

intermittent

<1 crise diurne / semaine

Beta2 CDA ALD*

persistant

≥ 1 crise diurne / semaine

CSI

*Courte Durée d'Action A La Demande

GINA 2014

Asthme

intermittent

persistant

<2 crises diurnes / mois

≥ 2 crises diurnes / mois

Beta2 CDA ALD*

CSI

*Courte Durée d'Action A La Demande

GINA 2019

Asthme

intermittent

persistant

< 2 crises diurnes / mois

≥ 2 crises diurnes / mois

Beta2 CDA ALD*

CSI

*Courte Durée d'Action A La Demande

GINA 2019

Asthme

intermittent

persistant

vasodilatation
oedème

contraction des
muscles lisses

es diurne

L'inflammation est présente à tous les stades de l'asthme et les CSI sont bénéfiques dès les formes peu symptomatiques

A post hoc analysis found that ICS halved the risk of serious exacerbations even in patients with symptoms 0-1 days a week at entry (*Reddel, Lancet 2017*)

de cellules inflammatoires
& remodelage

de mucus

*Courte Durée d'Action A La Demande

B2CDA seuls, sans CSI

Tous

Moins d'une crise diurne par semaine

Au plus une une crise par mois

Jamais

1968

2014

2019

B2CDA seuls, sans CSI

Tous

Moins d'une crise diurne par semaine

Au plus une une crise par mois

50 ans!

Jamais

1968

2014

2019

Adults & adolescents 12+ years

Personalized asthma management:

Assess, Adjust, Review response

Symptoms
Exacerbations
Side-effects
Lung function
Patient satisfaction



Confirmation of diagnosis if necessary
Symptom control & modifiable risk factors (including lung function)
Comorbidities
Inhaler technique & adherence
Patient goals

Treatment of modifiable risk factors & comorbidities
Non-pharmacological strategies
Education & skills training
Asthma medications

Asthma medication options:

Adjust treatment up and down for individual patient needs

PREFERRED CONTROLLER

to prevent exacerbations and control symptoms

Other controller options

PREFERRED RELIEVER

Other reliever option

	STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5
PREFERRED CONTROLLER	As-needed low dose ICS-formoterol*	Daily low dose inhaled corticosteroid (ICS), or as-needed low dose ICS-formoterol*	Low dose ICS-LABA	Medium dose ICS-LABA	High dose ICS-LABA
Other controller options	Low dose ICS taken whenever SABA is taken†	Leukotriene receptor antagonist (LTRA), or low dose ICS taken whenever SABA is taken†	Medium dose ICS, or low dose ICS+LTRA#	High dose ICS, add-on tiotropium, or add-on LTRA#	Refer for phenotypic assessment ± add-on therapy, e.g. tiotropium, anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R
PREFERRED RELIEVER	As-needed low dose ICS-formoterol*	As-needed low dose ICS-formoterol*	As-needed low dose ICS-formoterol‡	As-needed low dose ICS-formoterol‡	Add low dose ICS, but consider side-effects
Other reliever option			As-needed short-acting β ₂ -agonist (SABA)		

* Off-label; data only with budesonide-formoterol (bud-form)

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

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

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

For children 6–11 years, the preferred Step 3 treatment is low dose ICS-LABA or medium dose ICS.

For more details about treatment recommendations including in children, supporting evidence, and clinical advice about implementation in different populations see the full GINA 2019 report (www.ginasthma.org). For more details about Step 5 add-on therapies, see GINA 2019 Pocket Guide on Difficult to Treat and Severe Asthma, and check eligibility criteria.

HORS AMM

Le contrôle de l'asthme vu par les patients

Je vais mal

Je vais bien

Je vais bien

Je vais bien

Je vais bien

Je vais bien

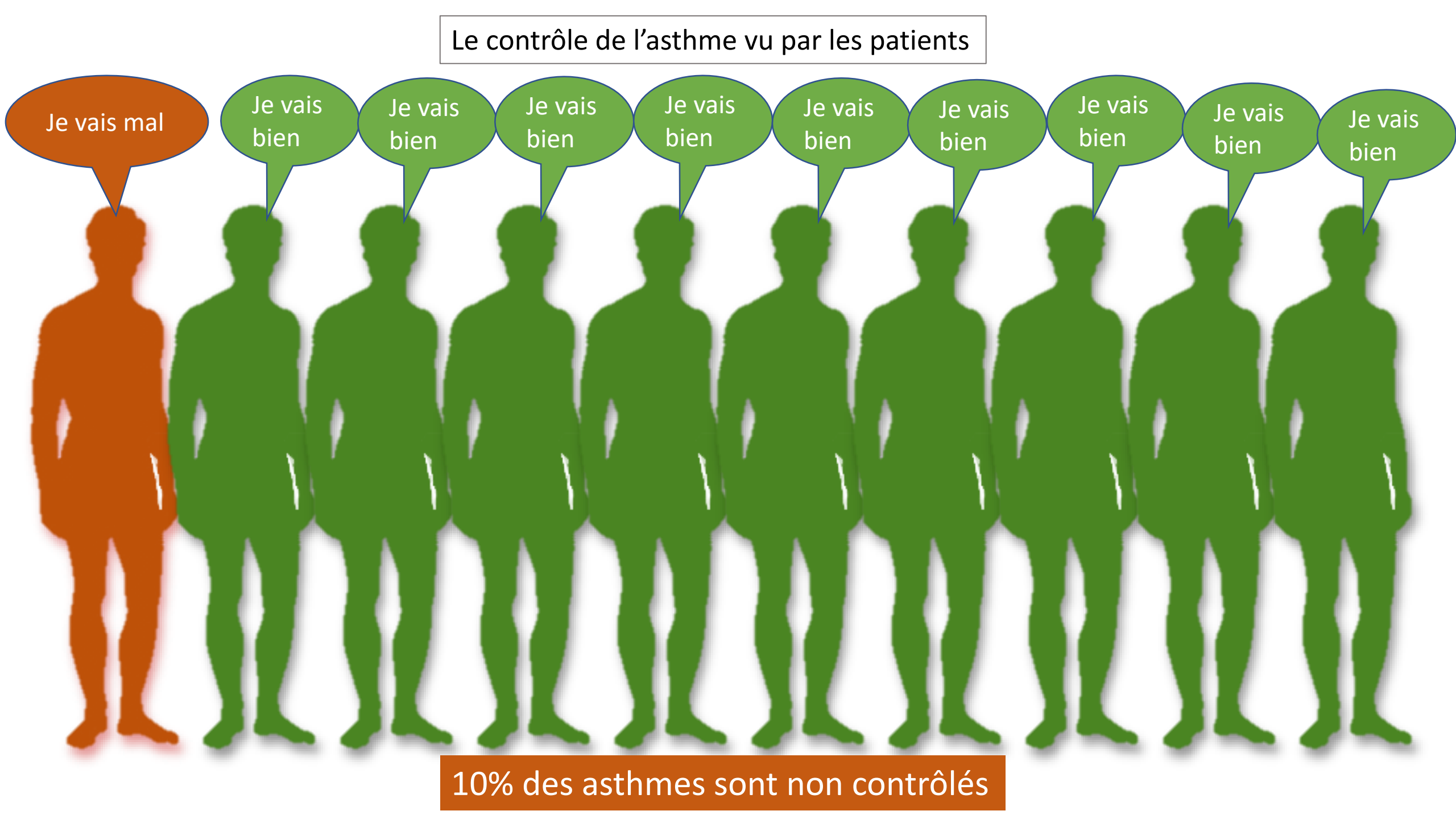
Je vais bien

Je vais bien

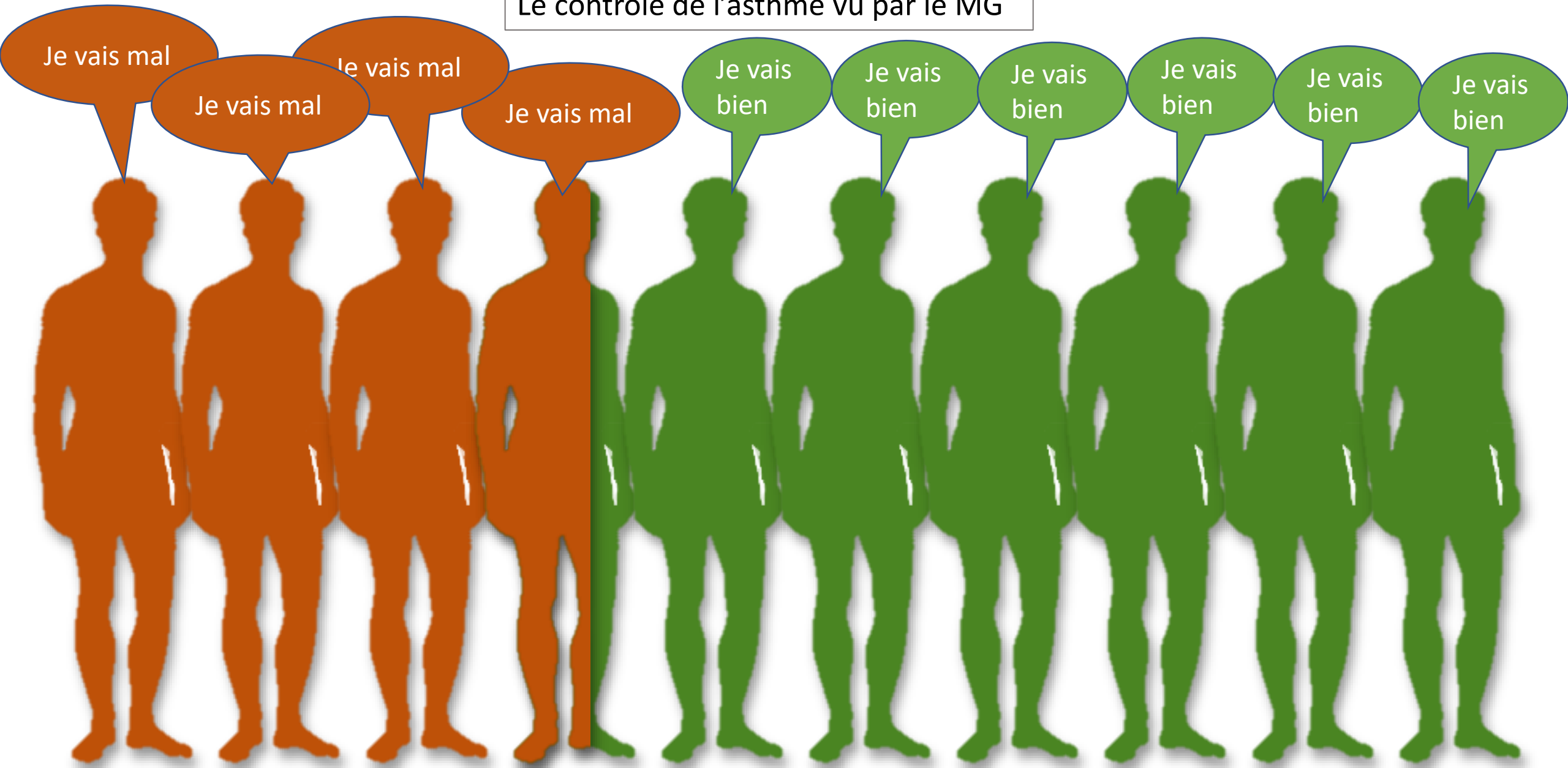
Je vais bien

Je vais bien

10% des asthmes sont non contrôlés

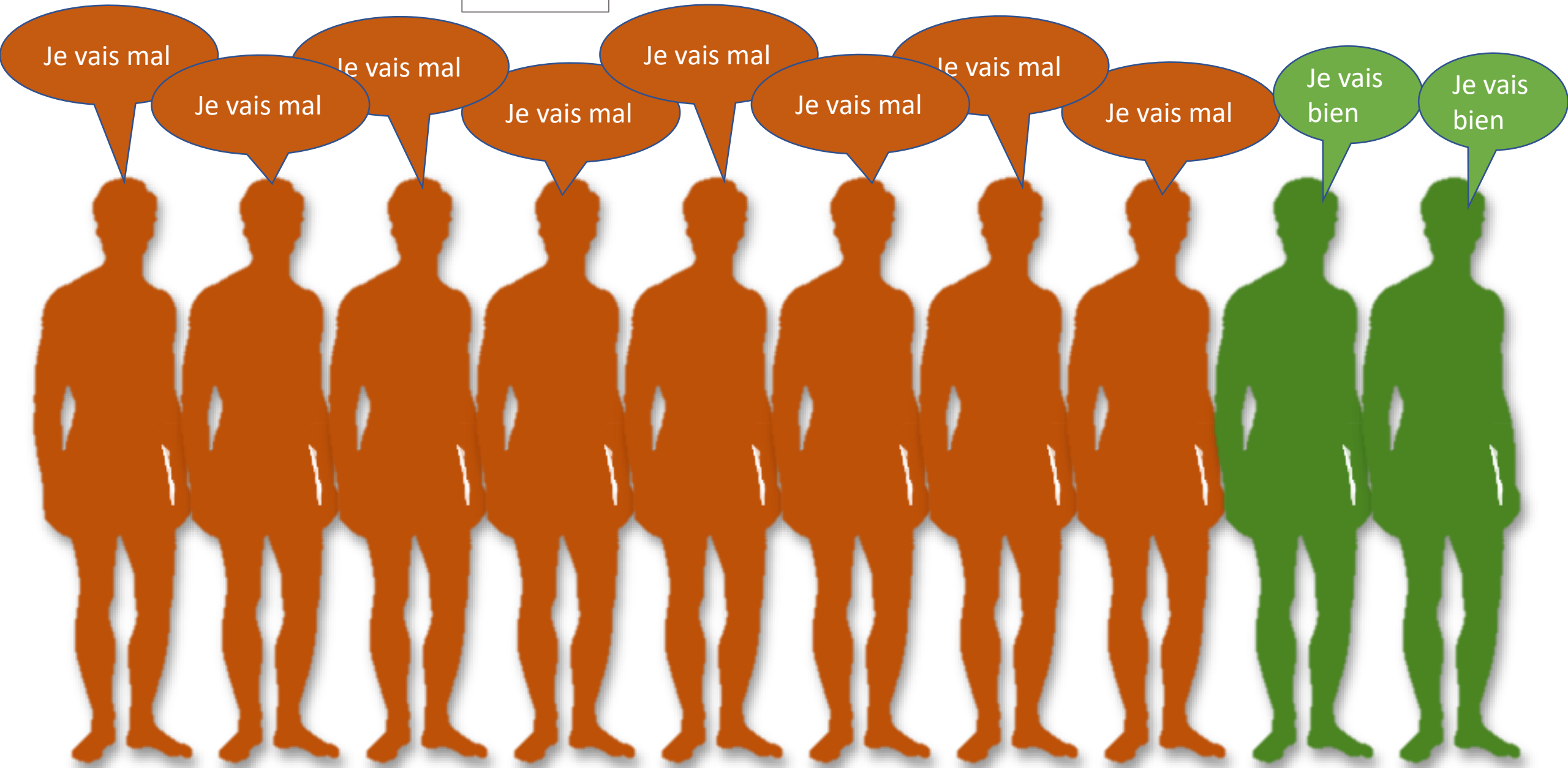


Le contrôle de l'asthme vu par le MG



38% des asthmes sont non contrôlés

La réalité



80% d'asthme non contrôlés

En France en 2018

Un asthmatique/2 n'a pas une bonne observance du traitement de fond

Pas assez de CSI trop de B2CDA



80% d'asthme non contrôlés

Pas assez de CSI trop de B2CDA



Adults & adolescents 12+ years

Personalized asthma management:

Assess, Adjust, Review response

Symptoms
Exacerbations
Side-effects
Lung function
Patient satisfaction



Confirmation of diagnosis if necessary
Symptom control & modifiable risk factors (including lung function)
Comorbidities
Inhaler technique & adherence
Patient goals

Treatment of modifiable risk factors & comorbidities
Non-pharmacological strategies
Education & skills training
Asthma medications

Asthma medication options:

Adjust treatment up and down for individual patient needs

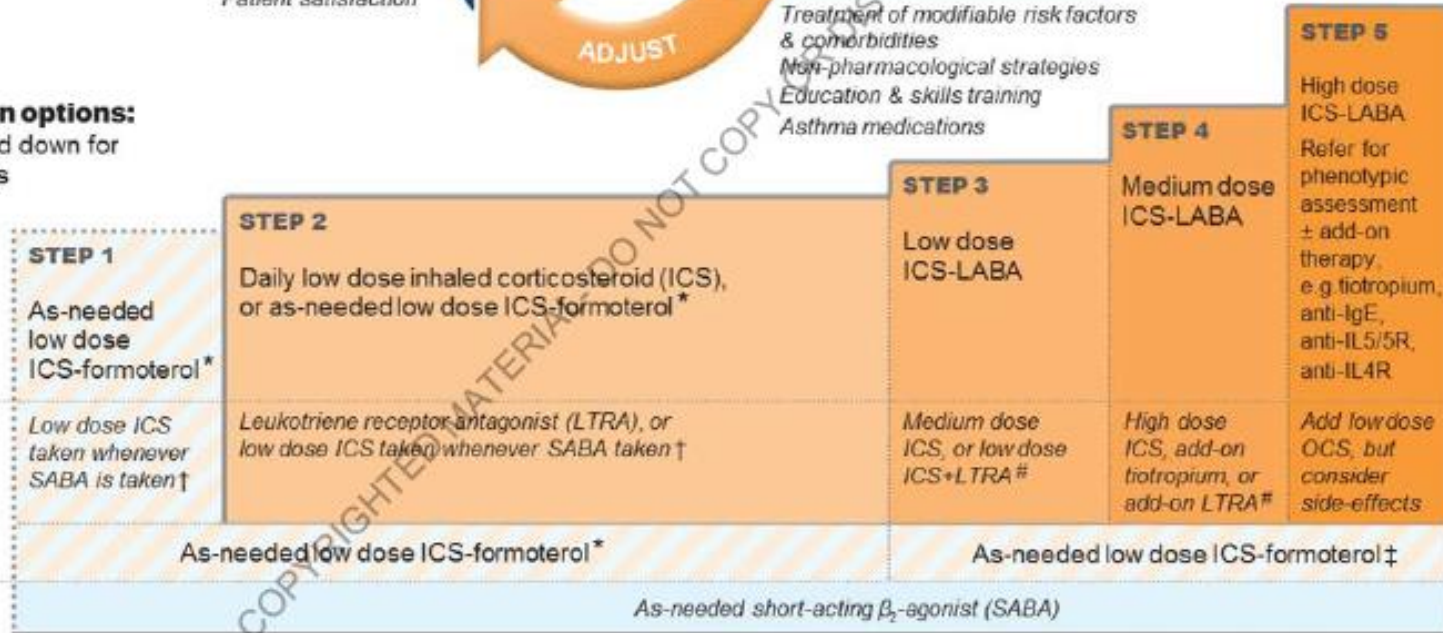
PREFERRED CONTROLLER

to prevent exacerbations and control symptoms

Other controller options

PREFERRED RELIEVER

Other reliever option



* Off-label; data only with budesonide-formoterol (bud-form)

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

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

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

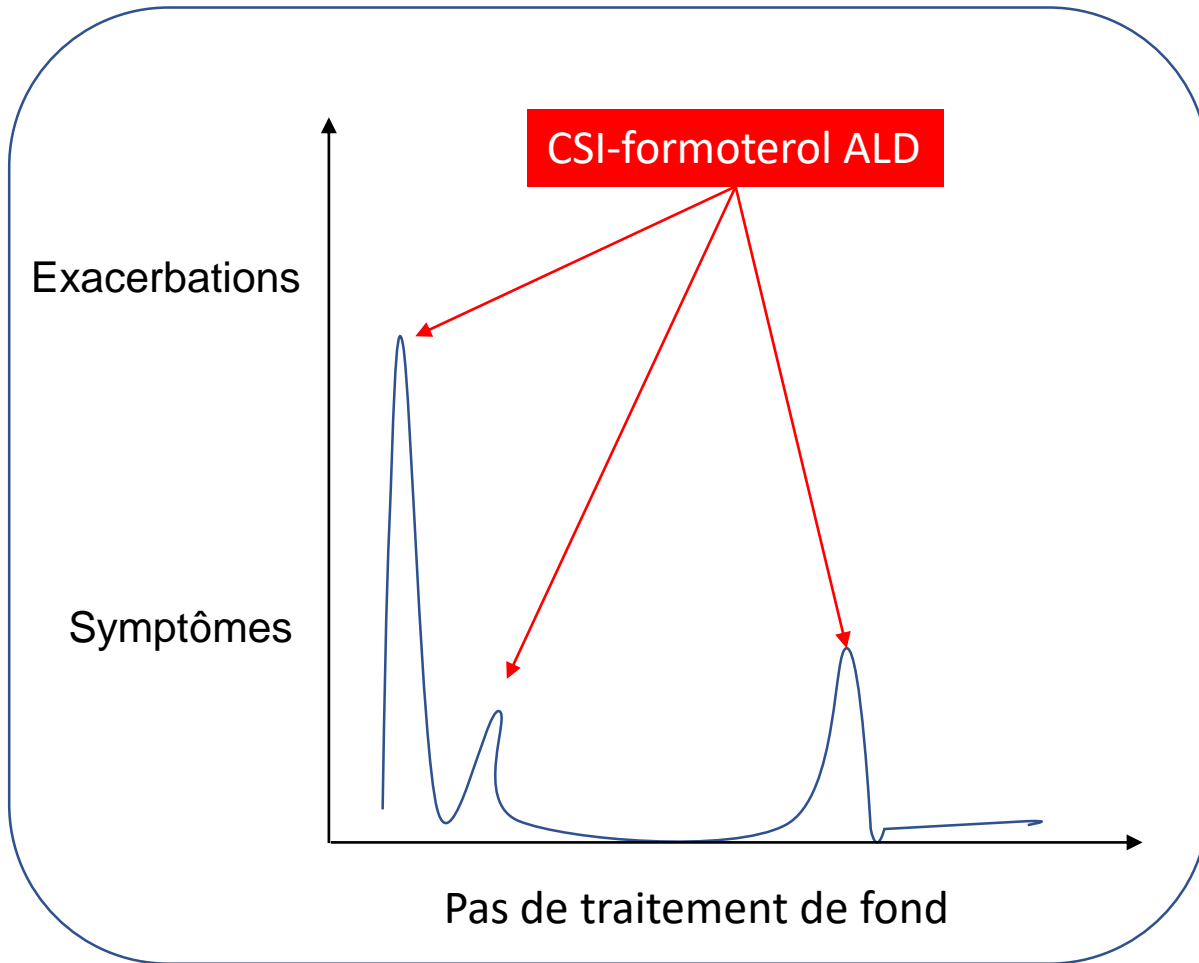
For children 6–11 years, the preferred Step 3 treatment is low dose ICS-LABA or medium dose ICS.

For more details about treatment recommendations including in children, supporting evidence, and clinical advice about implementation in different populations see the full GINA 2019 report (www.ginasthma.org). For more details about Step 5 add-on therapies, see GINA 2019 Pocket Guide on Difficult to Treat and Severe Asthma, and check eligibility criteria.

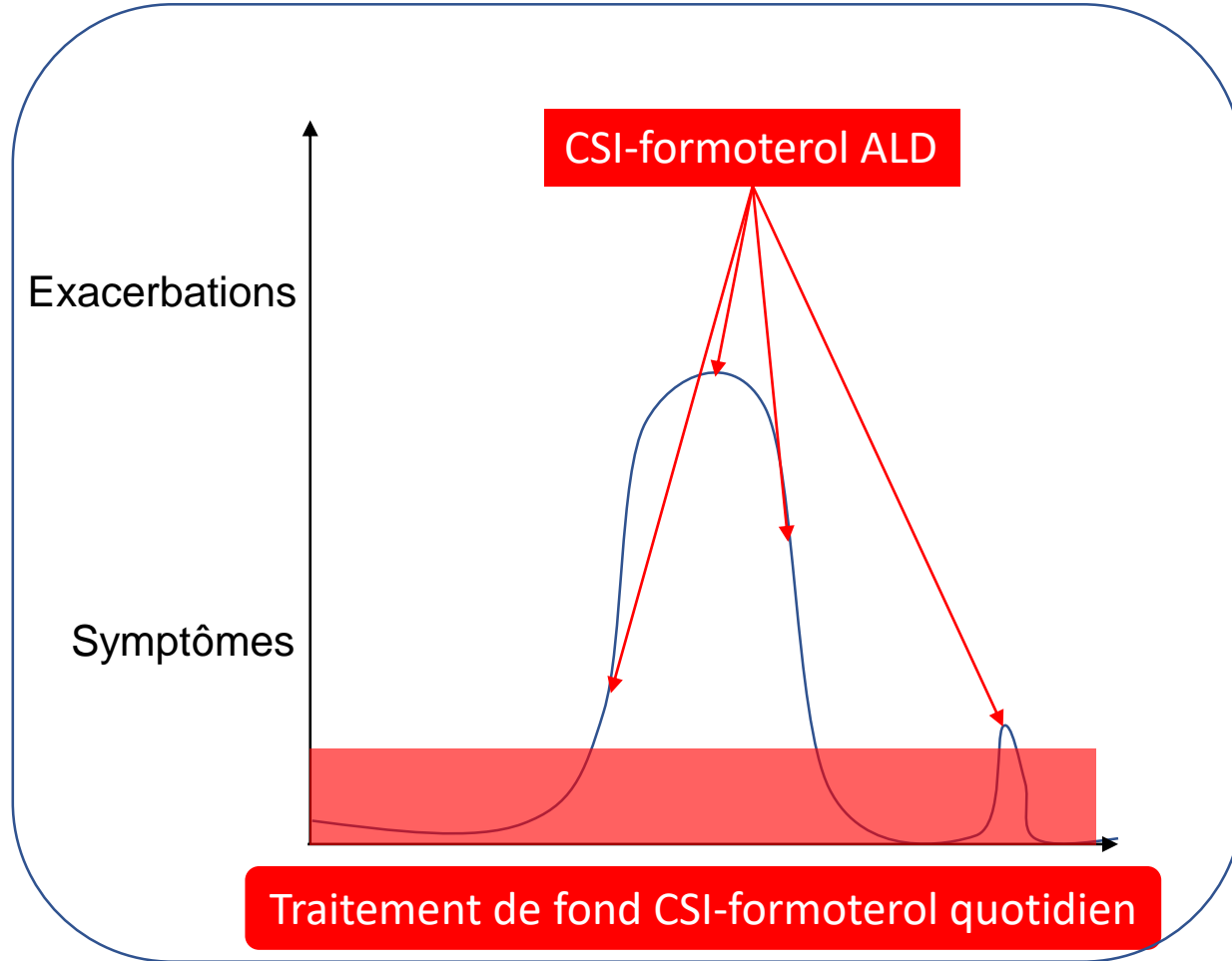
HORS AMM

Attention

Différencier CSI-formoterol ALD (*pro re nata*) et SMART (traitement de fond + symptômes)



ALD ou Pro re nata



« SMART »

Adults & adolescents 12+ years

Personalized asthma management:

Assess, Adjust, Review response

Symptoms
Exacerbations
Side-effects
Lung function
Patient satisfaction



Confirmation of diagnosis if necessary
Symptom control & modifiable risk factors (including lung function)
Comorbidities
Inhaler technique & adherence
Patient goals

Treatment of modifiable risk factors & comorbidities
Non-pharmacological strategies
Education & skills training
Asthma medications

Asthma medication options:

Adjust treatment up and down for individual patient needs

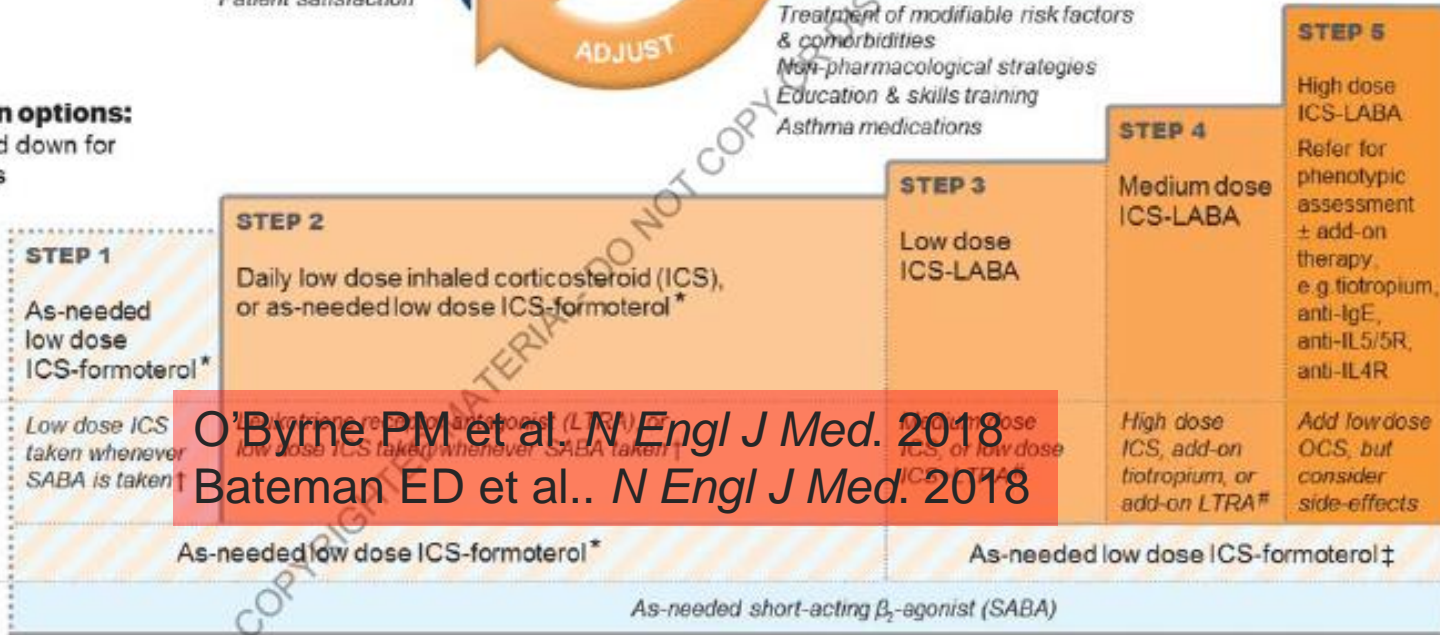
PREFERRED CONTROLLER

to prevent exacerbations and control symptoms

Other controller options

PREFERRED RELIEVER

Other reliever option



O'Byrne PM et al. *N Engl J Med.* 2018
Bateman ED et al. *N Engl J Med.* 2018

* Off-label; data only with budesonide-formoterol (bud-form)
† Off-label; separate or combination ICS and SABA inhalers

‡ Low-dose ICS-form is the reliever for patients prescribed bud-form or BDP-form maintenance and reliever therapy
Consider adding HDM SLIT for sensitized patients with allergic rhinitis and FEV1 >70% predicted

For children 6–11 years, the preferred Step 3 treatment is low dose ICS-LABA or medium dose ICS.

For more details about treatment recommendations including in children, supporting evidence, and clinical advice about implementation in different populations see the full GINA 2019 report (www.ginasthma.org). For more details about Step 5 add-on therapies, see GINA 2019 Pocket Guide on Difficult to Treat and Severe Asthma, and check eligibility criteria.

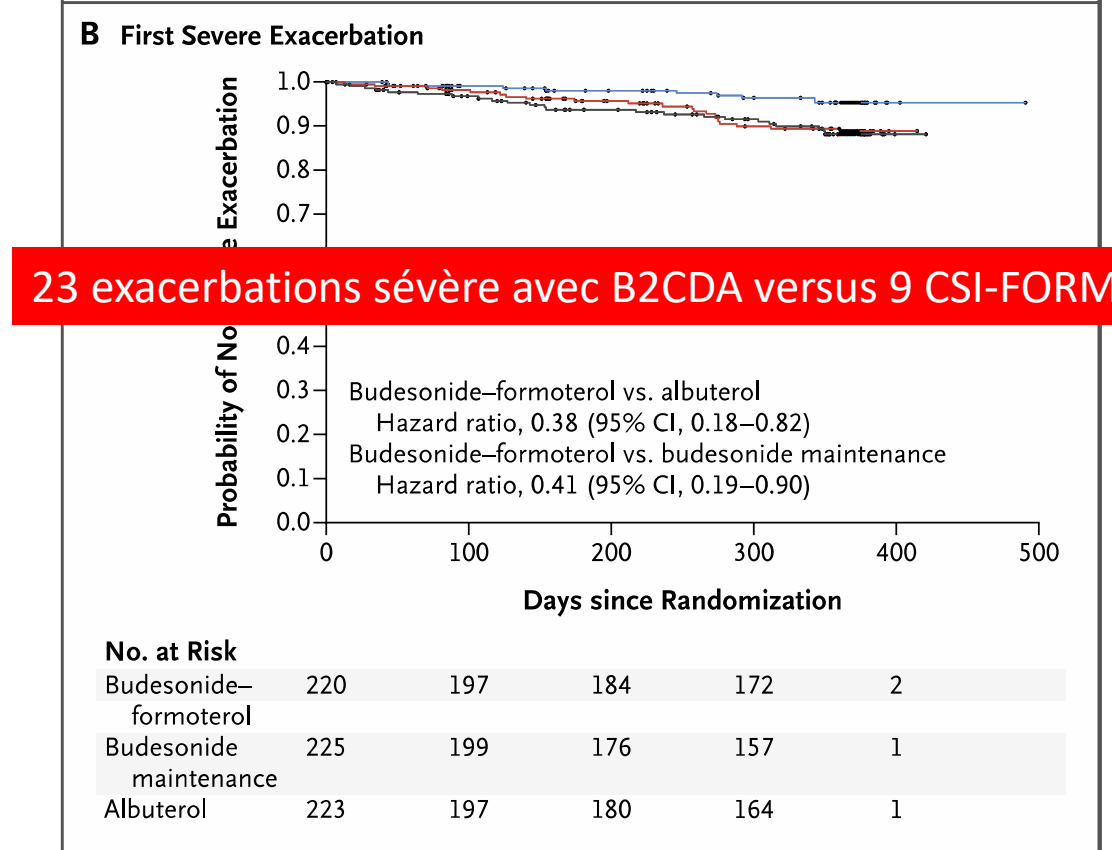
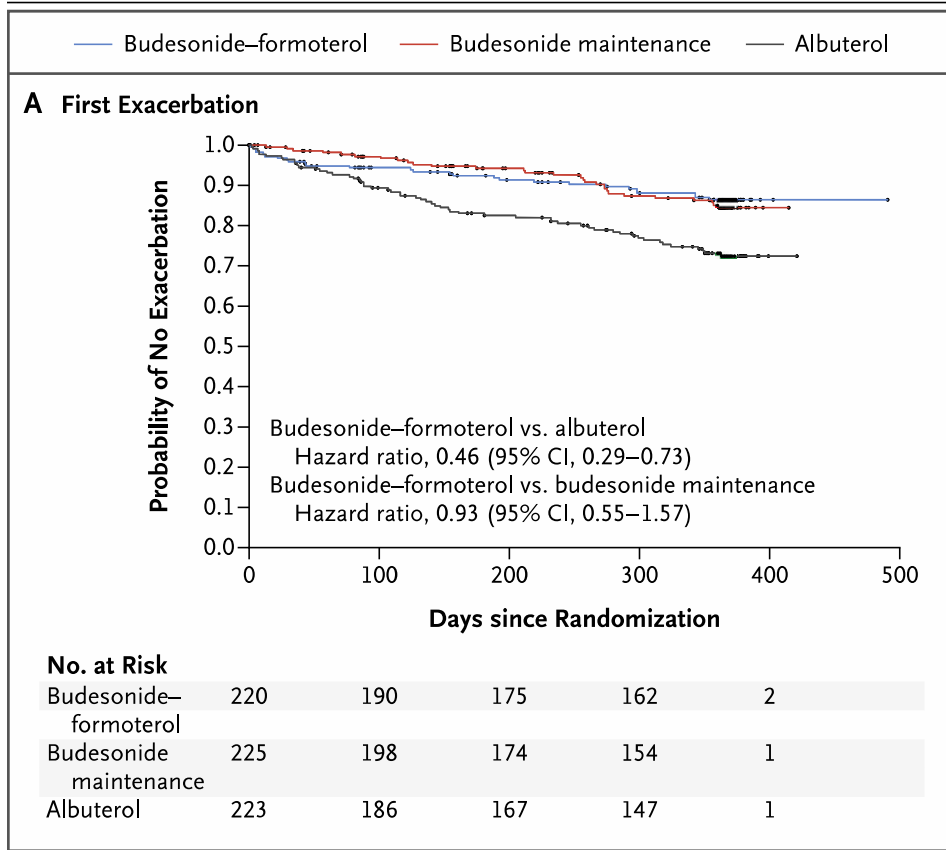
HORS AMM

Novel Symbicort Turbuhaler Asthma Reliever Therapy : Novel START

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Albuterol Group (N = 223)	Budesonide Maintenance Group (N = 225)	Budesonide-Formoterol Group (N = 220)
Current smoker — no. (%)	24 (10.8)	22 (9.8)	18 (8.2)
Étude en vie réelle dans l'asthme avec 2 utilisations de B2CDA/semaine			
60% des patients ont moins de deux utilisations de B2CDA/semaine			
No. of occasions per wk			
Mean	3.4±3.3	3.2±3.0	3.8±3.5
Median (IQR)	2 (1–4)	2 (1–4)	3 (1–5)
Range	0–14	0.5–14	0.5–14
Patients who had ≤2 occasions per wk — no. (%)	127 (57.0)	132 (58.7)	105 (47.7)
Puffs per wk			
Mean	6.52±7.83	5.82±5.25	6.98±6.91
Median (IQR)	4 (2–8)	4 (2–7)	4 (2–8)
Range	0–84	0.5–28	0.5–42
No. of hospital admissions for asthma at any time before enrollment — mean per patient	0.3±0.9	0.3±0.9	0.3±1.3
No. of severe exacerbations in the previous 12 mo. — no. (%)			
0	203 (91.0)	208 (92.4)	208 (94.5)
1	20 (9.0)	15 (6.7)	12 (5.5)
2	0	2 (0.9)	0
Any	20 (9.0)	17 (7.6)	12 (5.5)
ACQ-5 score†	1.1±0.7	1.1±0.7	1.1±0.7
On-treatment FEV ₁ — % of predicted value‡	89.2±13.7	90.3±13.6	89.8±14.1
Median FENO (range) — ppb	40 (5–235)	38 (5–200)	37 (3–300)
Periostin — ng/ml	69.3±28.9	70.6±27.8	70.8±27.0
Blood eosinophil count — ×10 ⁻⁹ per liter	0.3±0.2	0.3±0.2	0.3±0.2

Étude en vie réelle dans l'asthme léger



Critère primaire: moins d'exacerbations sévères dans le groupe PRN

Novel Symbicort Turbuhaler Asthma Reliever Therapy : Novel START

Beasley, R., Holliday, M., Reddel, H. K., Braithwaite, I., Ebmeier, S., Hancox, R. J., ... Weatherall, M.. Controlled Trial of Budesonide–Formoterol as Needed for Mild Asthma. N Engl J Med 2019

Moins d'exacerbations sévères avec 2 fois moins de corticoïdes administrés (inhalés et oraux)

Table 2. Medication Outcomes.*

Outcome	Albuterol Group (N = 223)	Budesonide Maintenance Group (N = 225)	Budesonide-Formoterol Group (N = 220)
Glucocorticoid use			
No. of inhaled glucocorticoid-containing actuations per day			
Mean	NA	1.11±0.56	0.53±0.54
Median (IQR)	NA	1.23 (0.66–1.57)	0.37 (0.15–0.73)
Range	NA	0–2.01	0–3.95
Daily budesonide dose — μg			
Mean	NA	222±113	107±109
Median (IQR)	NA	247 (132–314)	73 (31–146)
Range†	NA	0–402	0–790
Oral glucocorticoid use, prednisone — mg	17.4±59.8	14.5±51.0	7.5±40.2
No. of β_2 -agonist-containing actuations per day			
Mean	1.01±1.60	0.52±1.03	0.53±0.54
Median (IQR)	0.50 (0.18–1.18)	0.18 (0.06–0.46)	0.37 (0.15–0.73)
Range	0.0–16.3	0.0–8.7	0–3.95

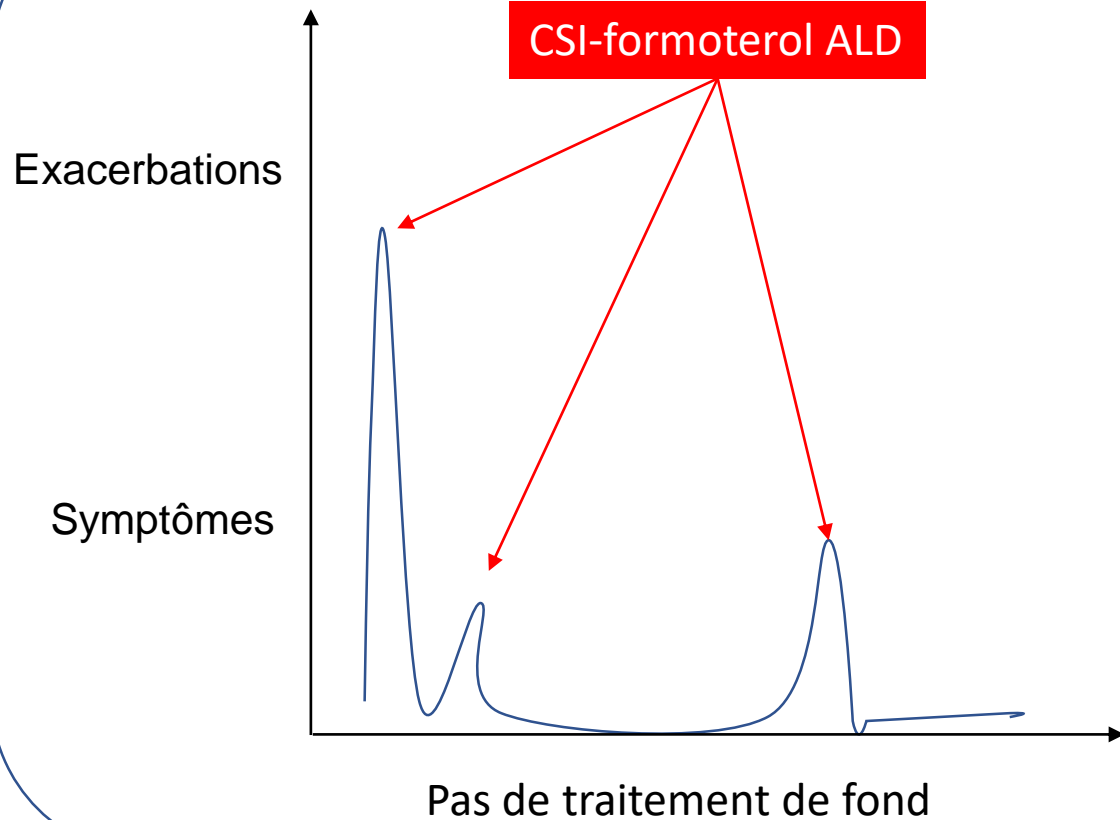
* Plus-minus values are means \pm SD. Inhaled glucocorticoid and β_2 -agonist use was determined with the use of electronic monitoring of the trial inhalers. NA denotes not applicable.

† The range refers to the minimum mean daily dose and the maximum mean daily dose.

Novel Symbicort Turbuhaler Asthma Reliever Therapy : Novel START

Beasley, R., Holliday, M., Reddel, H. K., Braithwaite, I., Ebmeier, S., Hancox, R. J., ... Weatherall, M.. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. N Engl J Med 2019

Dans l'asthme avec traitement de secours ou CSI



L'utilisation d'une association CSI-formoterol
ALD

1. est plus efficace que l'utilisation de B2CDA seuls sur la prévention des exacerbations
2. permet une moindre consommation de corticoïdes qu'une thérapie continue

Asthme vieilli?

Asthme léger?

Asthme sévère?

Cas clinique

- Femme de 50 ans adressée pour un asthme difficilement contrôlé par CSO en janvier 2018 par un collègue pneumologue.
- A arrêté de fumer à l'apparition des symptômes (20 PA).
- Pas d'exposition professionnelle.
- 1ère évaluation en août 2017, **VEMS < 60%**. Après 1 mois de CSO, VEMS remonté à 82%
- A chaque dose de CSO < 20 mg/jour → passage aux urgences.

Cas clinique

- Femme de 50 ans adressée pour un asthme difficilement contrôlé par CSO en janvier 2018 par un collègue pneumologue.
- A arrêté de fumer à l'apparition des symptômes (20 PA).
- Pas d'exposition professionnelle.
- 1ère évaluation en août 2017, **VEMS < 60%**. Après 1 mois de CSO, VEMS remonté à 82%
- A chaque dose de CSO < 20 mg/jour → passage aux urgences.

**Pas d'atopie. Pas d'antécédents familiaux d'asthme.
2 enfants non asthmatiques (11 ans et 17 ans).**

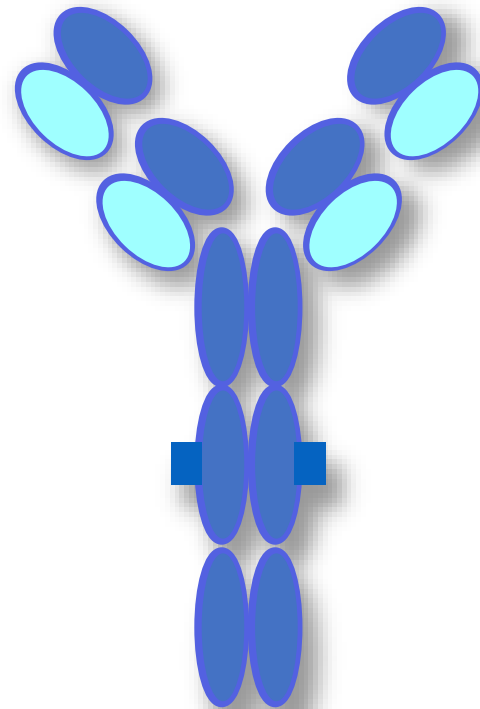
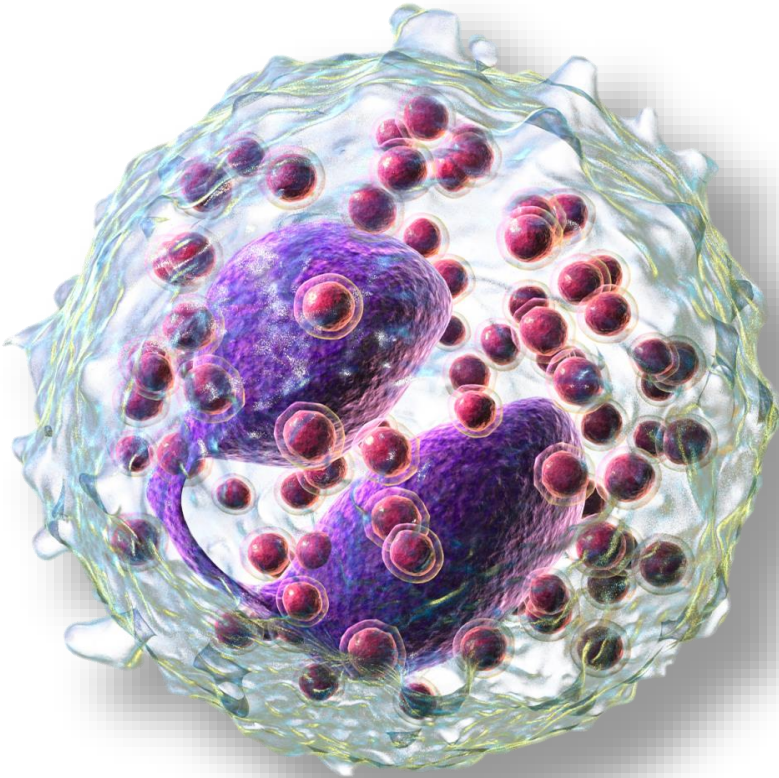


Test sanguin

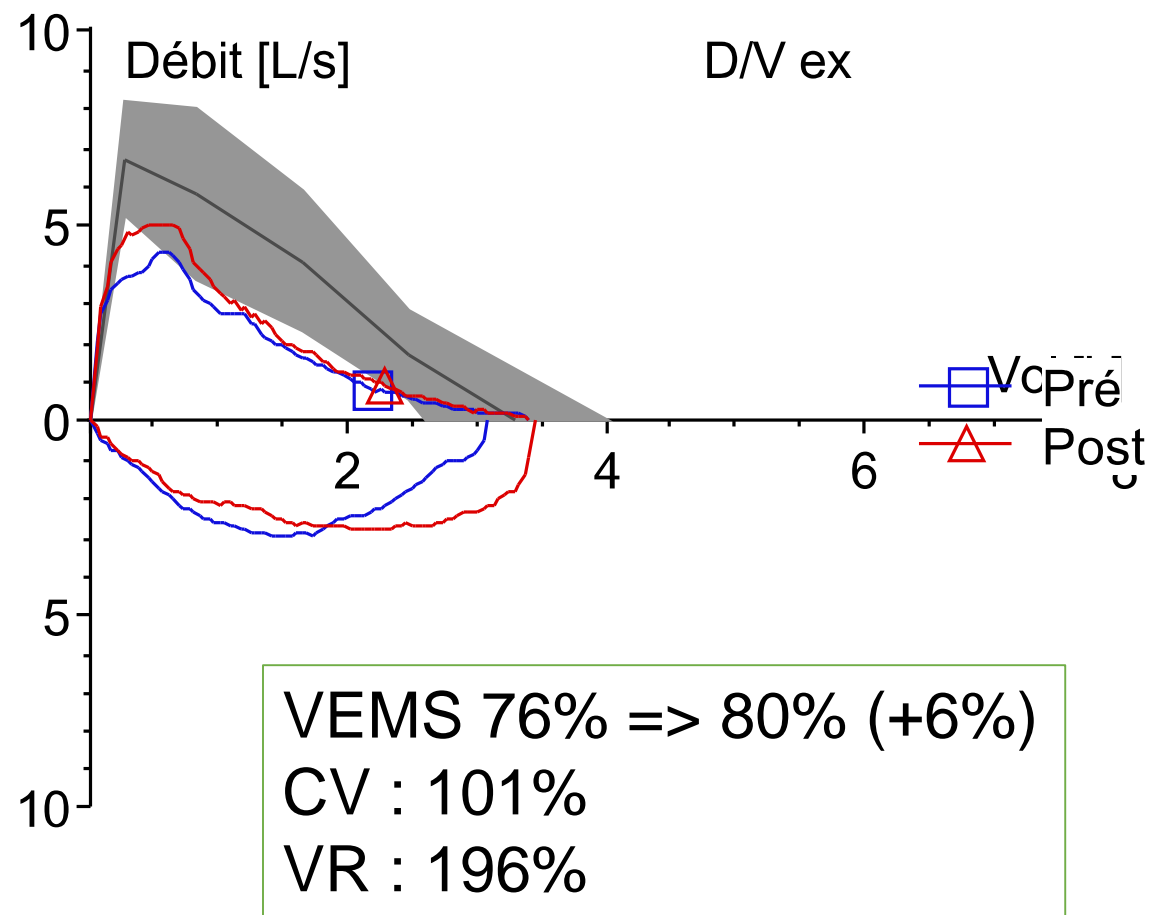
- Eosinophiles au diagnostic: 3.6 G/L
- IgE: 1404 UI/mL

Test sanguin

- Eosinophiles au diagnostic: 3.6 G/L
- IgE: 1404 UI/mL



EFR

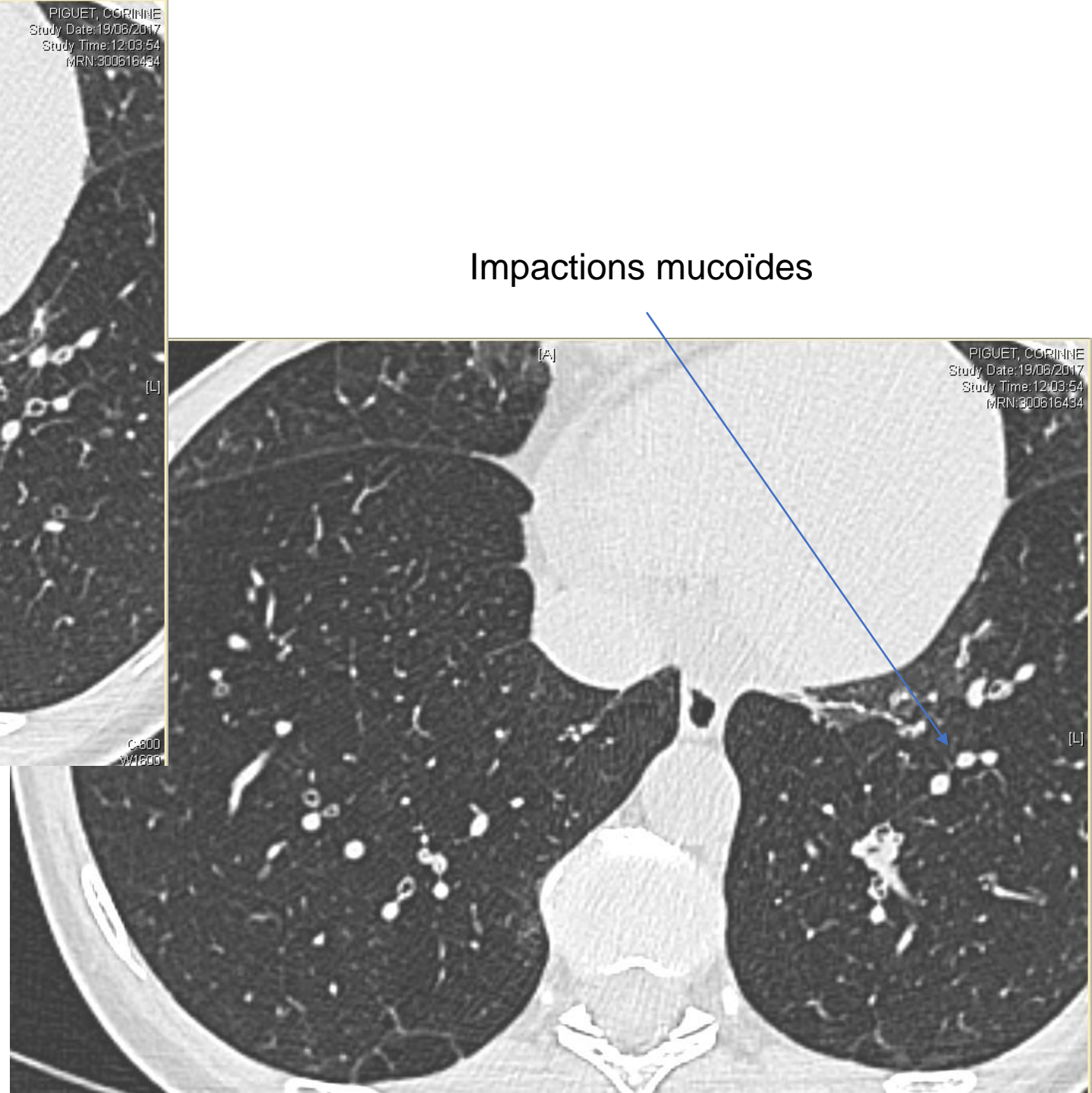




Sinusite chronique



Élargissement de la paroi bronchique



De quoi avez-vous besoin pour faire votre diagnostic ?

De quoi avez-vous besoin pour faire votre diagnostic ?

Pour le diagnostic
ANCA
Histologie

Pour la sévérité
Échocardiographie trans thoracique
Évaluation rénale (hématurie, créatinine)
Atteinte neurologique...



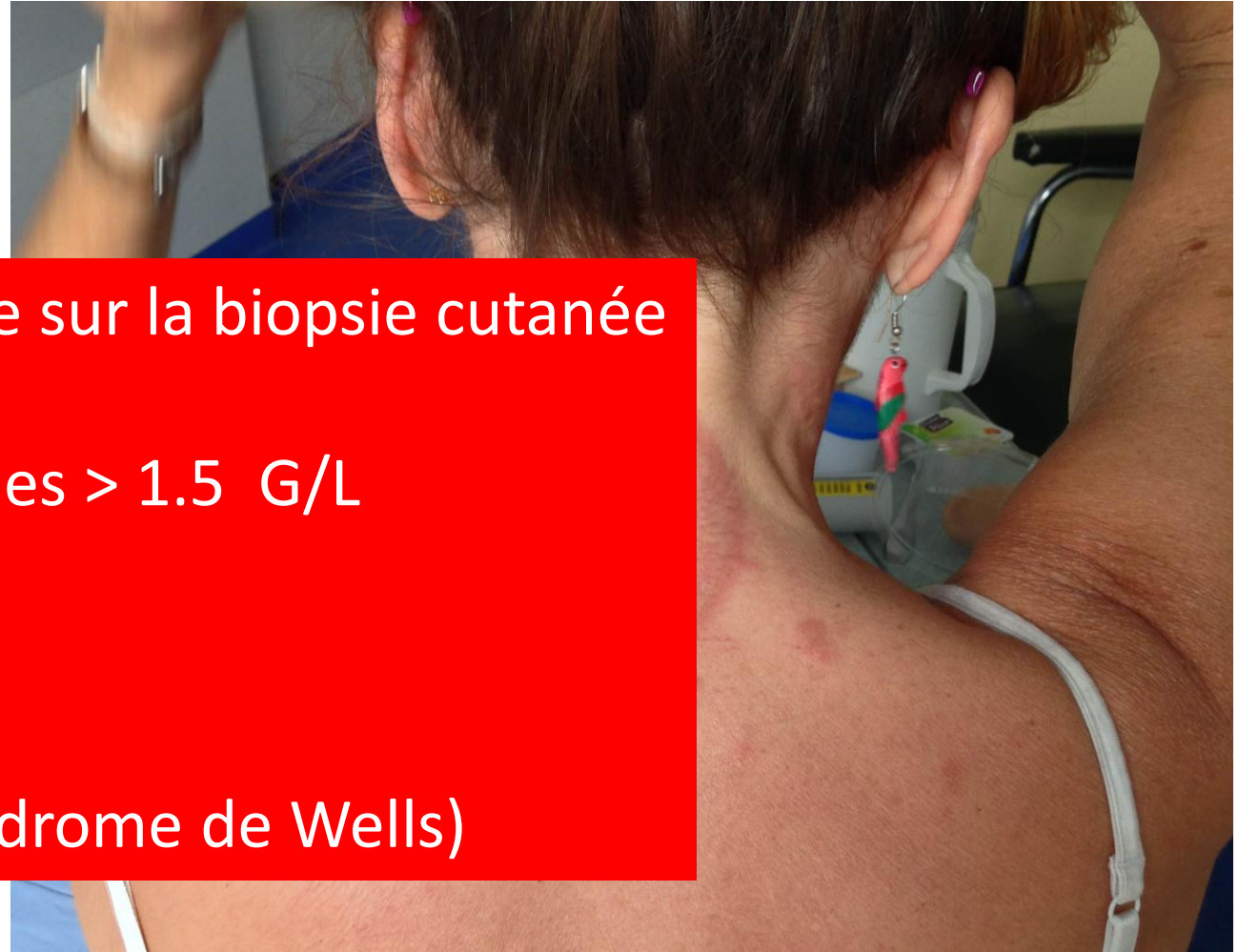
De quoi avez-vous besoin pour faire votre diagnostic ?

Pour le diagnostic
ANCA
Histologie

Pour la sévérité

Échocardiographie trans thoracique
Évaluation rénale (hématurie, créatinine...)
Atteinte neurologique...

Vascularite sur la biopsie cutanée
+
Eosinophiles > 1.5 G/L
+
ANCA < 0
=
GEPA (syndrome de Wells)



Traitements

- 1600 µg of budesonide + formoterol/j
 - Montelukast 10mg/j
 - CSO 30 mg/j
 - SABA
-
- Pour l'asthme
 - Proposition d'ajout de tiotropium de bromure
 - Essai de diminution de la dose de CSO
-
- Pour l'EGPA
 - Proposition du methotrexate car le FFS est égal à 0

Pour les os : biphosphonate + Calcium + Vitamine D

Le MTX est pour l'EGPA car non recommandé dans l'asthme sévère

Recommendation 5

We suggest that clinicians do not use methotrexate in adults or children with severe asthma

(conditional recommendation, low quality evidence).

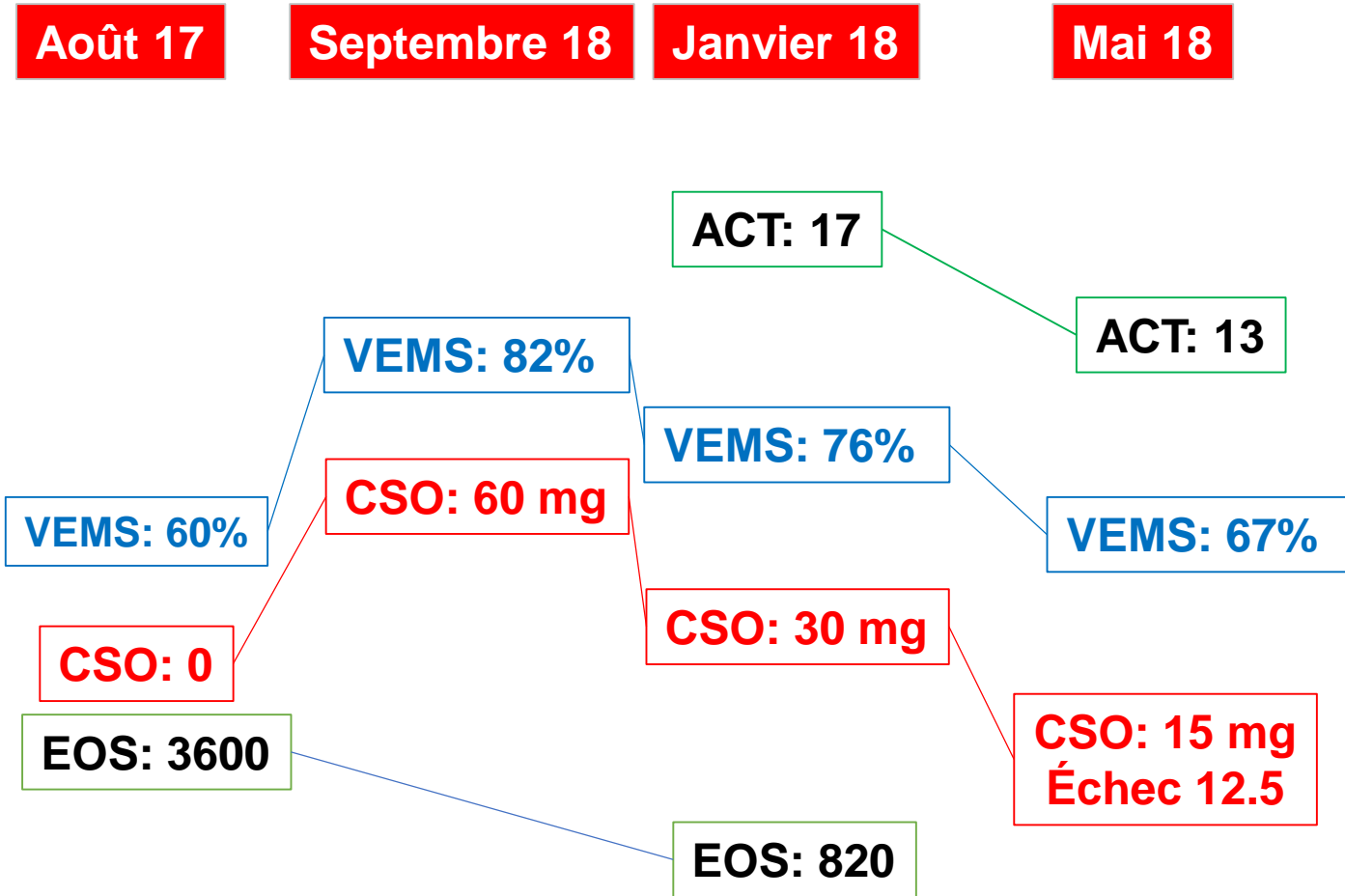
Values and preferences

This recommendation places a relatively higher value on avoiding adverse effects of methotrexate and a relatively lower value on possible benefits from reducing the dose of systemic corticosteroids.

Remarks

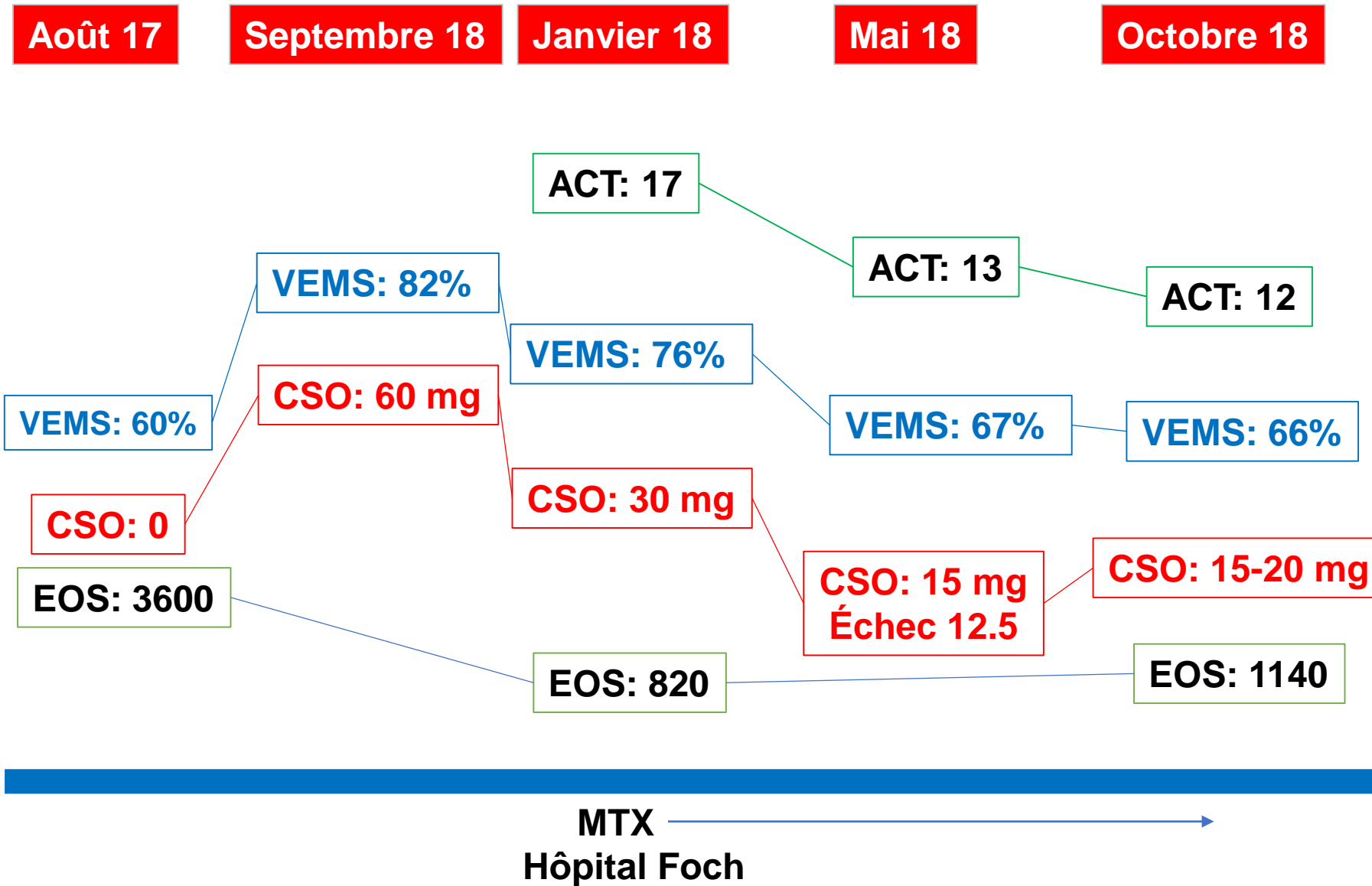
Evidence from randomized trials is only available for adults. Because of the probable adverse effects of methotrexate and need for monitoring therapy we suggest that any use of methotrexate is limited to specialized centres and only in patients who require daily OCS. If a decision to use methotrexate is made, a chest x-ray, complete blood count with differential and platelets, liver function tests, serum creatinine and transfer factor to carbon monoxide (DL_{CO}), are recommended prior to and after commencing therapy.

Résumé



MTX
Hôpital Foch

Résumé



Asthme sévère?

Asthme difficile...

... asthme sévère non contrôlé

étape 1

Est-ce bien
de l'asthme?

comorbidités/ mauvaise
observance.. ?

Vous devez exclure les autres causes d'éosinophilie

VIH, ABPA...

Asthme sévère

Asthme difficile...

... asthme sévère non contrôlé

étape 1

Est-ce bien
de l'asthme?

comorbidités/ mauvaise
observance.. ?

étape 2

Asthme sévère ?

Définition ATS/ERS 2014 de l'asthme sévère

Il s'agit d'un asthme qui reste non contrôlé malgré

- les traitements recommandés aux paliers 4-5 de GINA (forte dose de CSI-LABA, +/- tiotropium, +/- antileucotriène durant l'année passée)
- et/ou qui nécessite une corticothérapie orale plus de 50% du temps pour ne pas perdre le contrôle.

On note que dans la définition de 2014 n'apparaissait pas les macrolides dans les options thérapeutiques de contrôle de l'asthme sévère, puisqu'ils y ont été rajoutés récemment.

Asthme sévère

Asthme difficile...

... asthme sévère non contrôlé

étape 1

Est-ce bien
de l'asthme?

comorbidités/ mauvaise
observance.. ?

étape 2

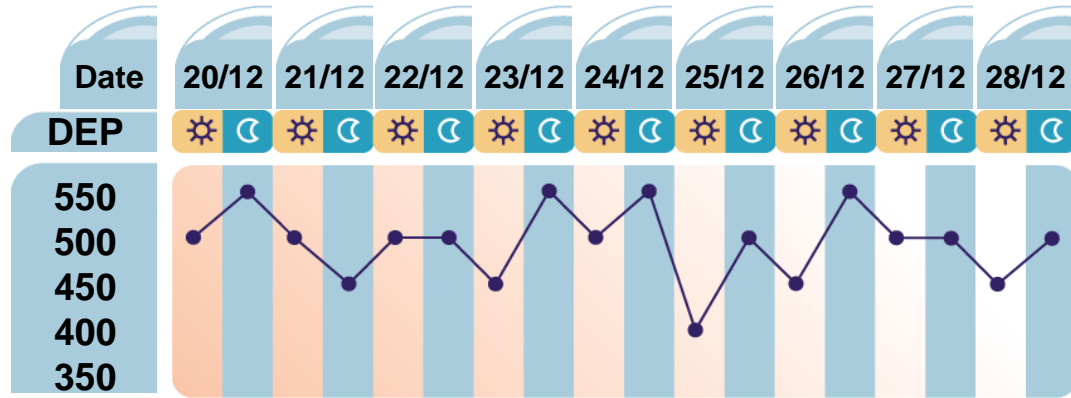
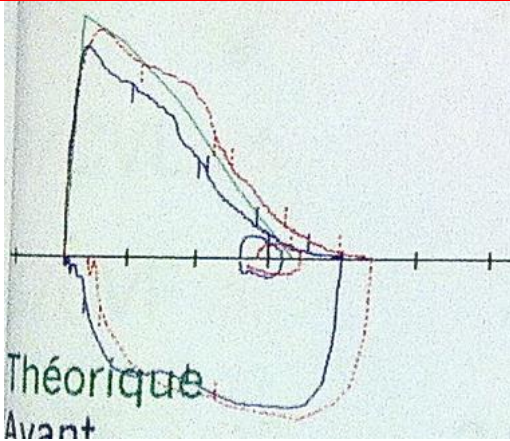
Asthme sévère ?

étape 3

Contrôlé/Non contrôlé?

Définition ATS/ERS 2014 de l'asthme sévère non contrôlé

VEMS abaissé <80 % (ou HRB)



Variabilité du DEP

☀ **Matin** de + 20 %

☾ **Soir** = **Asthme instable**



Résultats du test : découvrez si votre asthme est contrôlé ou non !

Bien vivre avec son asthme, c'est avoir un asthme contrôlé.

Si votre score est inférieur à 20, votre asthme n'est peut être pas contrôlé.

Consultez votre médecin et apportez lui les résultats de ce test pour en discuter avec lui.

La perte de contrôle de l'asthme à la décroissance des CSI-LABA forte dose, de la corticothérapie

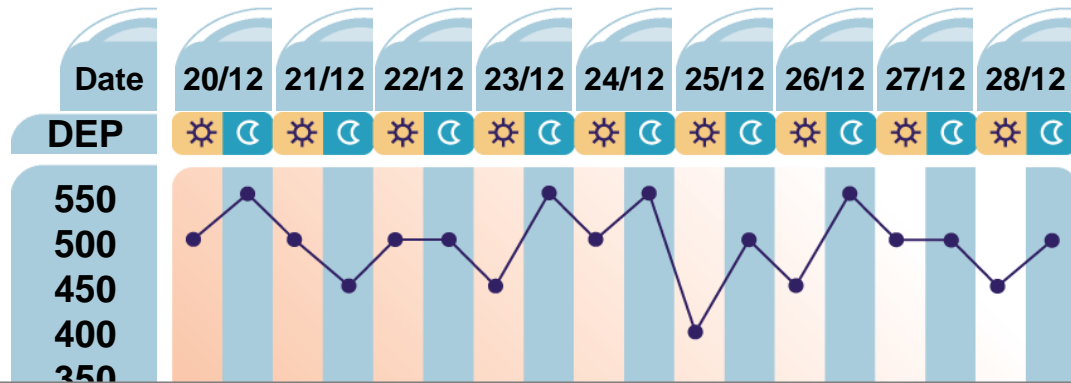
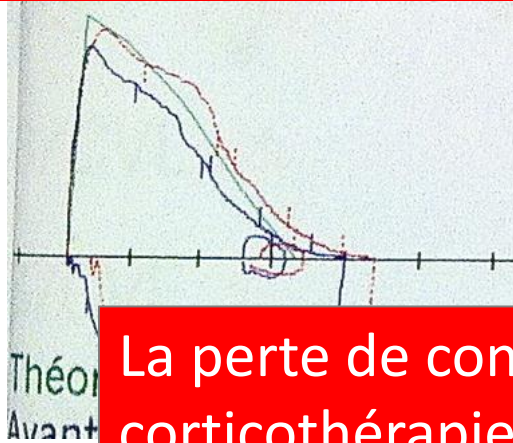
≥ 2 cures courtes de corticoïdes systémiques (pendant > 3 jours à chaque exacerbation) au cours de l'année précédente

1 exacerbation nécessitant une hospitalisation, un séjour en soins intensifs ou une ventilation mécanique au cours de l'année précédente.

QCA systématiquement > 1,5, résultat du TCA < 20 (ou « pas bien contrôlé »).

Définition ATS/ERS 2014 de l'asthme sévère non contrôlé

VEMS abaissé <80 % (ou HRB)



La perte de contrôle de l'asthme à la décroissance des CSI-LABA forte dose, de la corticothérapie systémique ou au sevrage d'un biologique a la même valeur.

Asthme instable



1 exacerbation nécessitant une hospitalisation, un séjour en soins intensifs ou une ventilation mécanique au cours de l'année précédente.

≥ 2 cures courtes de corticoïdes systémiques (pendant > 3 jours à chaque exacerbation) au cours de l'année précédente

**Résultats du test :
découvrez si votre asthme est contrôlé ou non !**



Asthme contrôlé
Asthme, non contrôlé.

Si votre score est inférieur à 20, votre asthme n'est peut être pas contrôlé.
Consultez votre médecin et apportez lui les résultats de ce test pour en discuter avec lui.

QCA systématiquement > 1,5, résultat du TCA < 20 (ou « pas bien contrôlé »).

Au final, le problème est...l'asthme sévère non contrôlé

Adults & adolescents 12+ years

Personalized asthma management:

Assess, Adjust, Review response

Symptoms
Exacerbations
Side-effects
Lung function
Patient satisfaction



Confirmation of diagnosis if necessary
Symptom control & modifiable risk factors (including lung function)
Comorbidities
Inhaler technique & adherence
Patient goals

Treatment of modifiable risk factors & comorbidities
Non-pharmacological strategies
Education & skills training
Asthma medications

Asthma medication options:

Adjust treatment up and down for individual patient needs

PREFERRED CONTROLLER

to prevent exacerbations and control symptoms

STEP 1

As-needed low dose ICS-formoterol*

Other controller options

Low dose ICS taken whenever SABA is taken †

STEP 2

Daily low dose inhaled corticosteroid (ICS), or as-needed low dose ICS-formoterol*

Leukotriene receptor antagonist (LTRA), or low dose ICS taken whenever SABA is taken †

STEP 3

Low dose ICS-LABA

Medium dose ICS, or low dose ICS+LTRA#

STEP 4

Medium dose ICS-LABA

High dose ICS, add-on tiotropium, or add-on LTRA#

STEP 5

High dose ICS-LABA

Refer for phenotypic assessment ± add-on therapy, e.g. tiotropium, anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R

Add low dose OCS, but consider side-effects

PREFERRED RELIEVER

Other reliever option

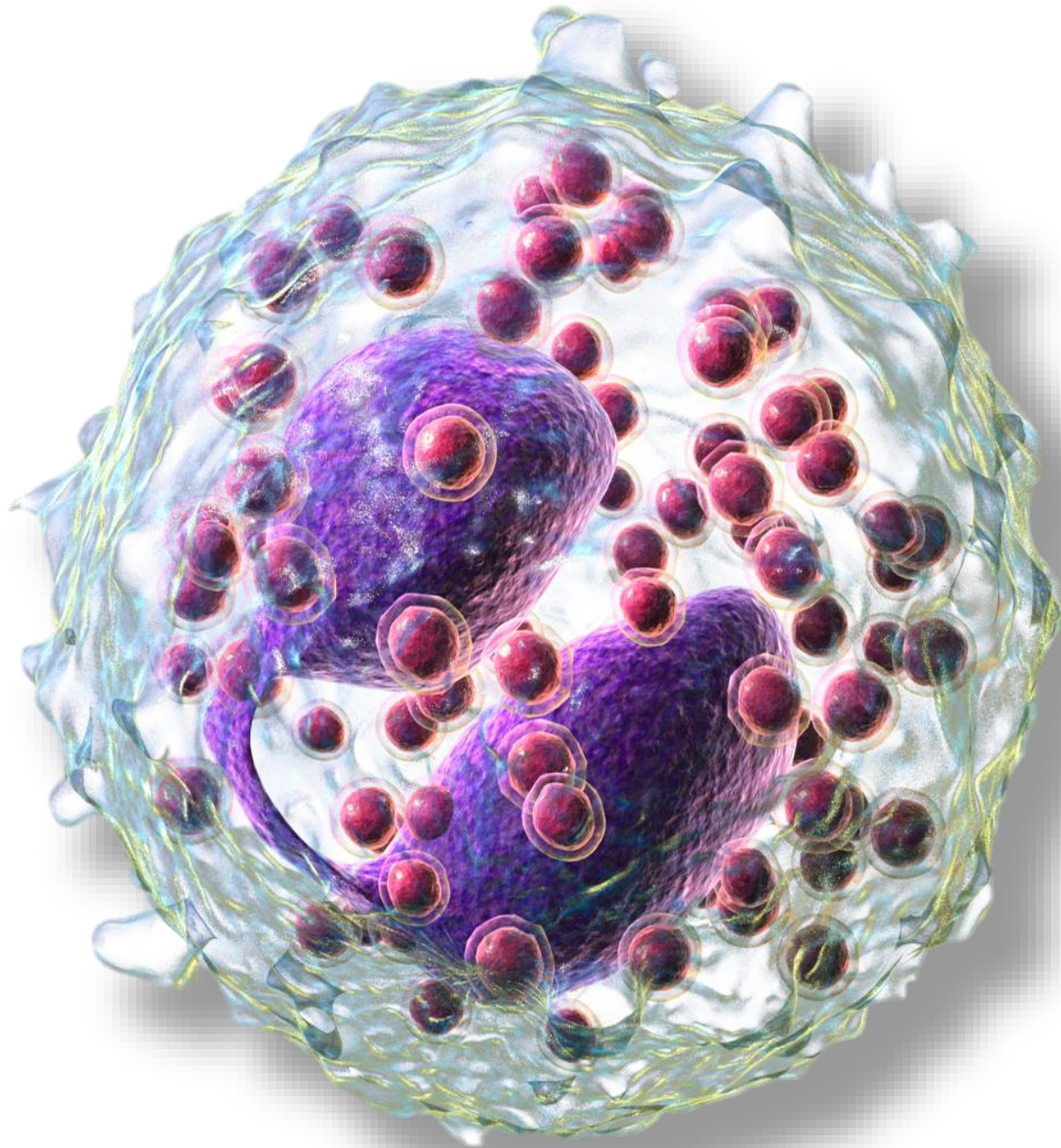
As-needed low dose ICS-formoterol*

As-needed low dose ICS-formoterol ‡

As-needed short-acting β_2 -agonist (SABA)

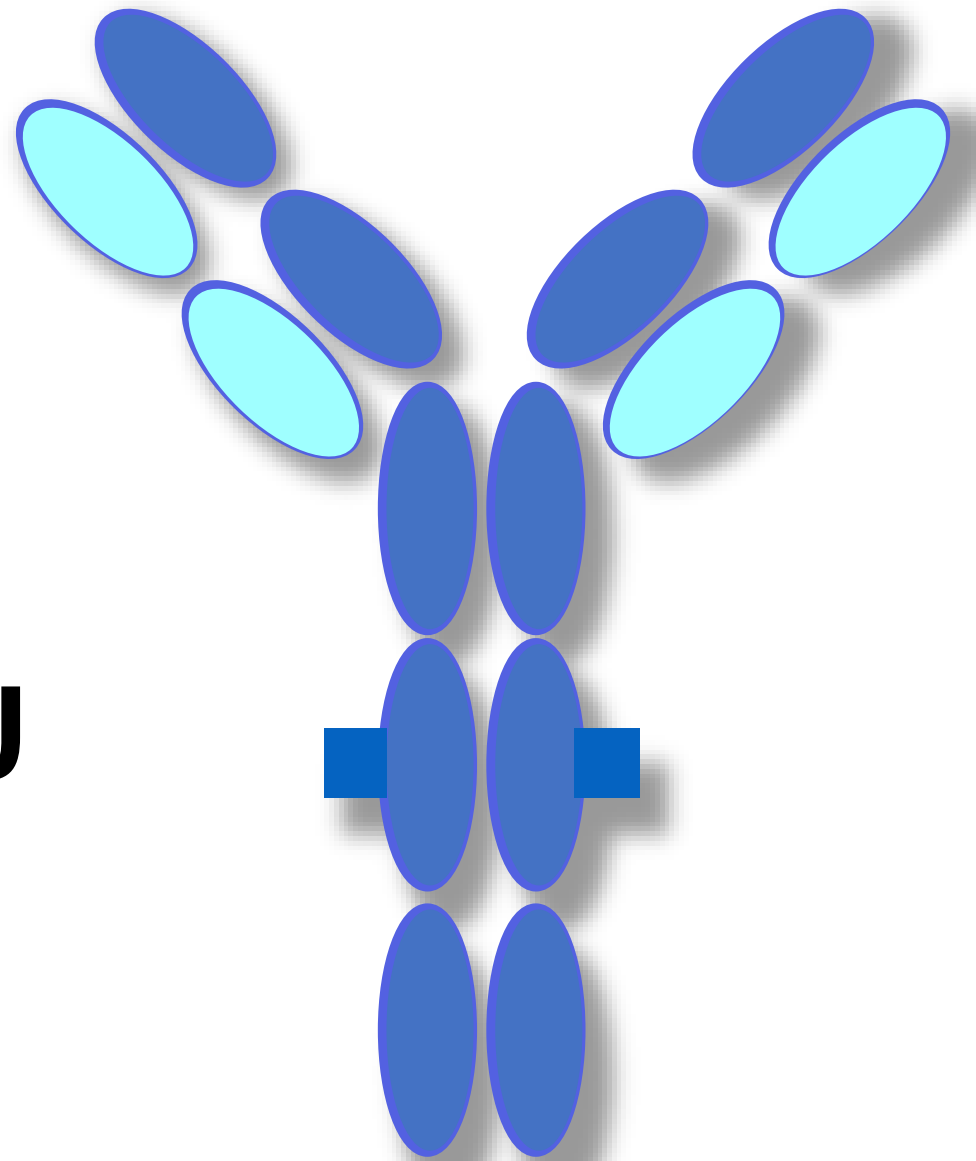
Biothérapie

Au stade 5 de GINA = discussion d'une biothérapie

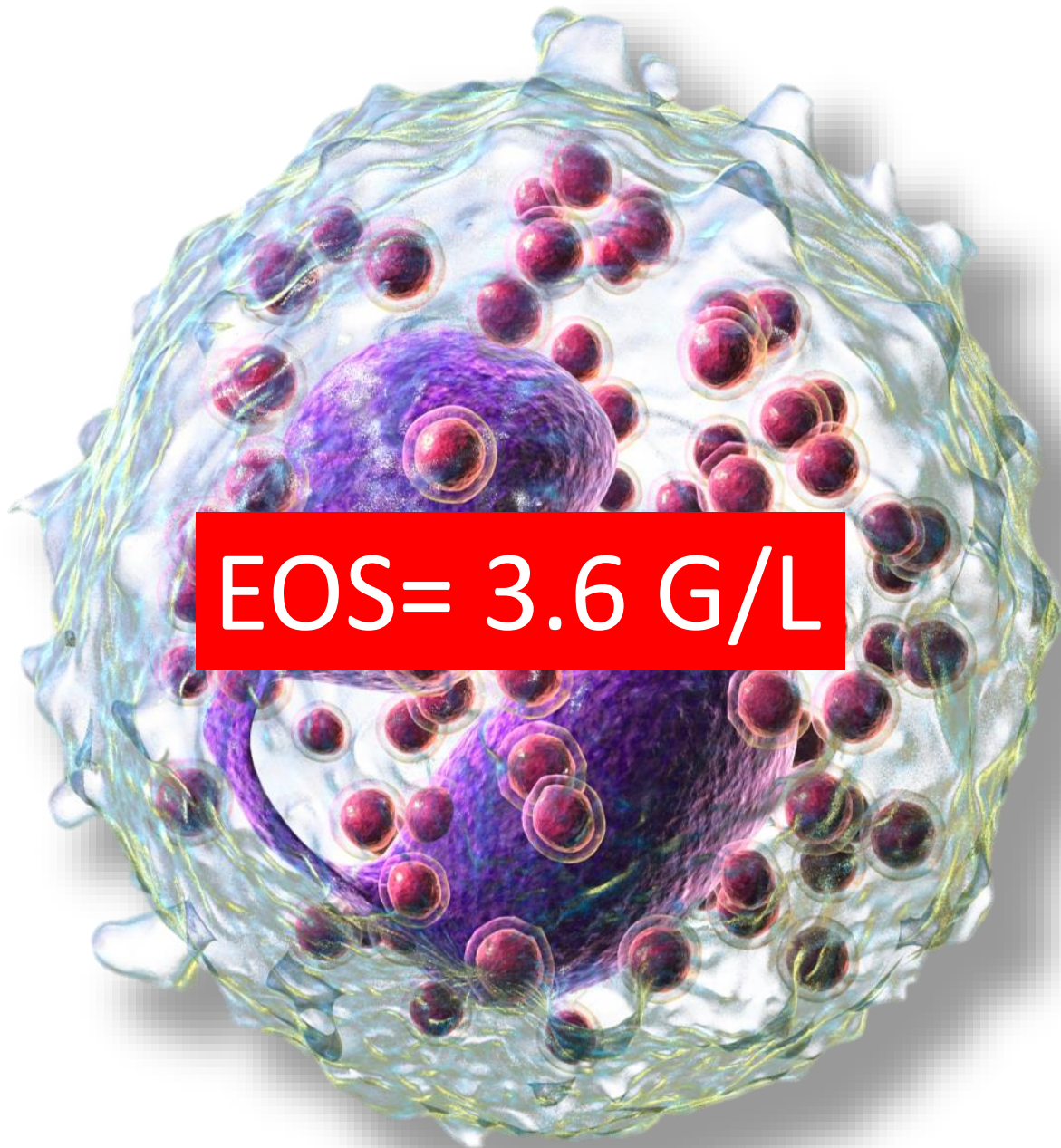


Eosinophiles

OU



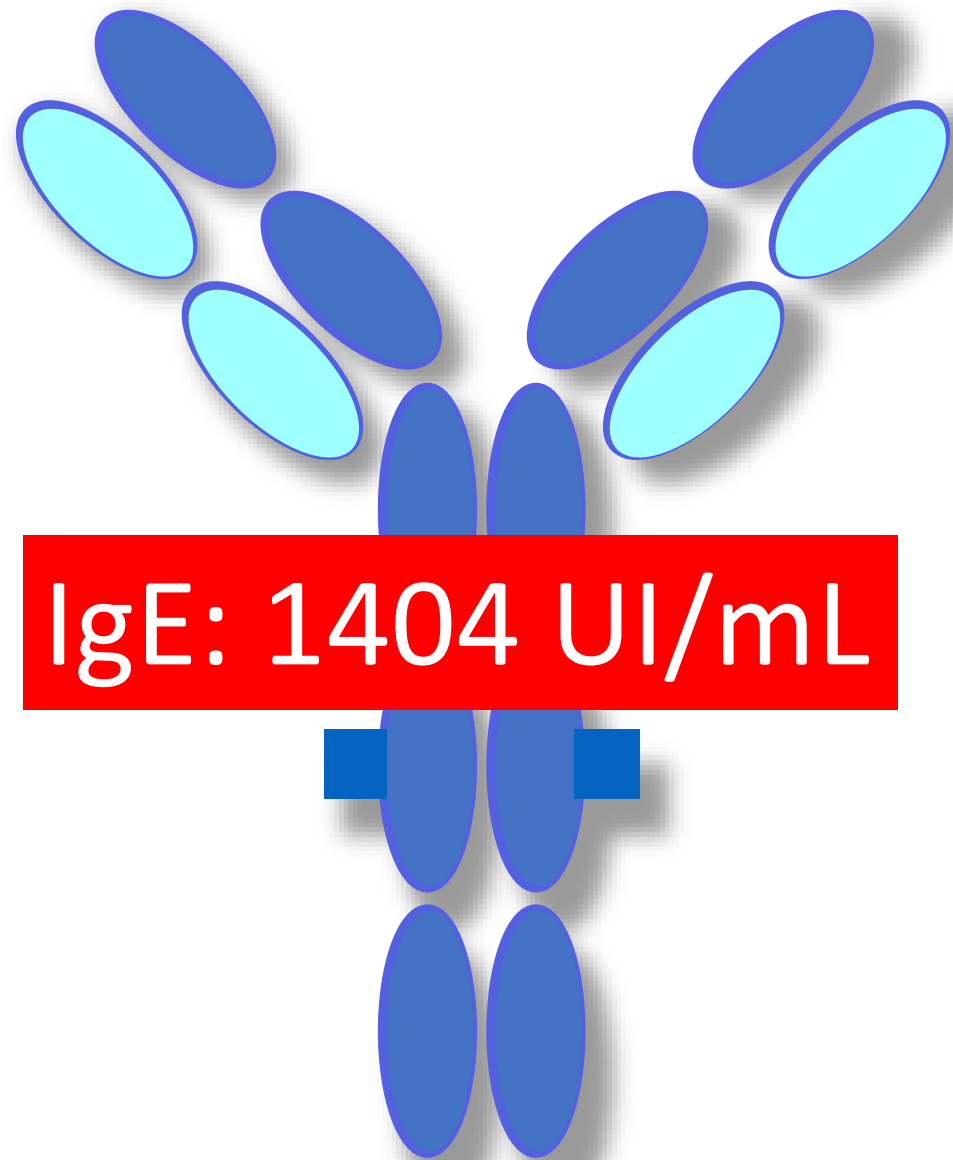
IgE



EOS= 3.6 G/L

Eosinophiles

OU

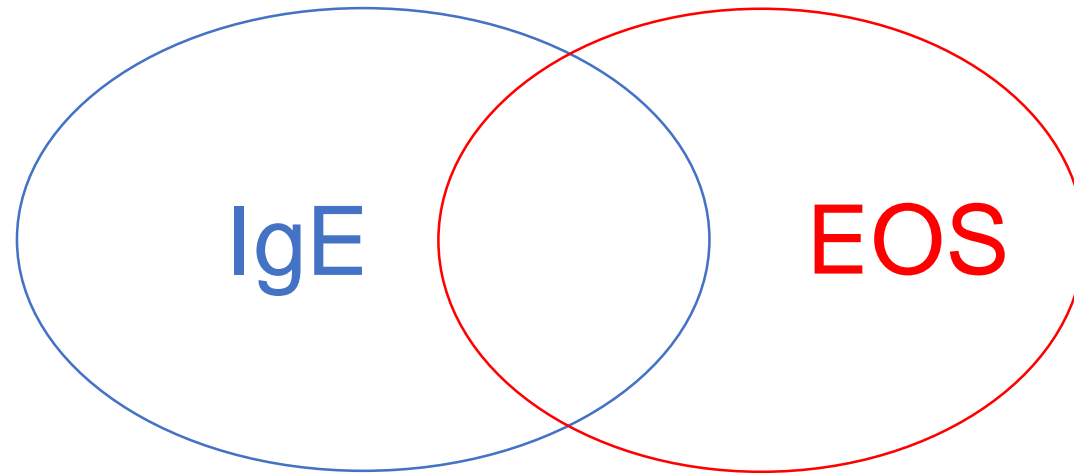


IgE: 1404 UI/mL

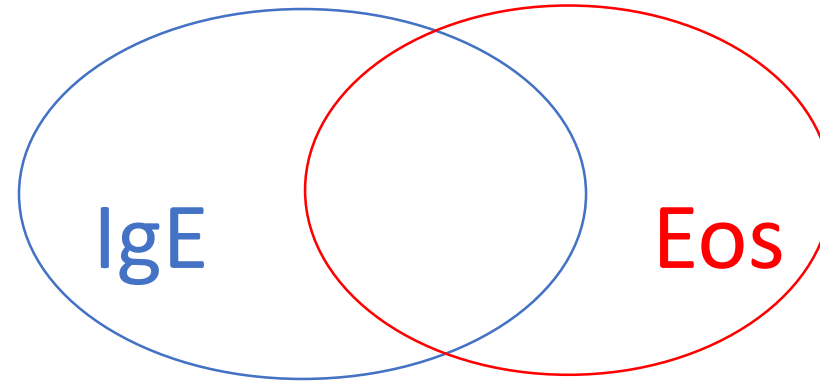
IgE

De quoi avez-vous besoin pour choisir une biothérapie dans l'asthme sévère?

TH2 high



TH2 high



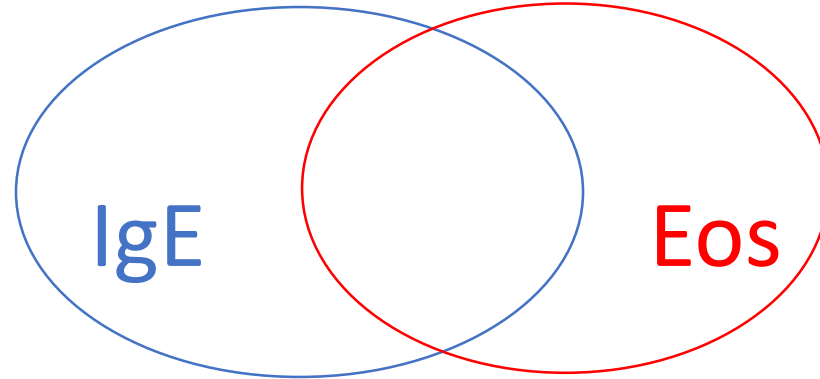
early onset atopic/allergic

Recherche d'allergie à un per annuel
Prick tests +/- IgE spécifiques

versus

late onset eosinophilic

TH2 high



early onset atopic/allergic

Recherche d'allergie à un per annuel
Prick tests +/- IgE spécifiques

versus

late onset eosinophilic

Anti-IgE

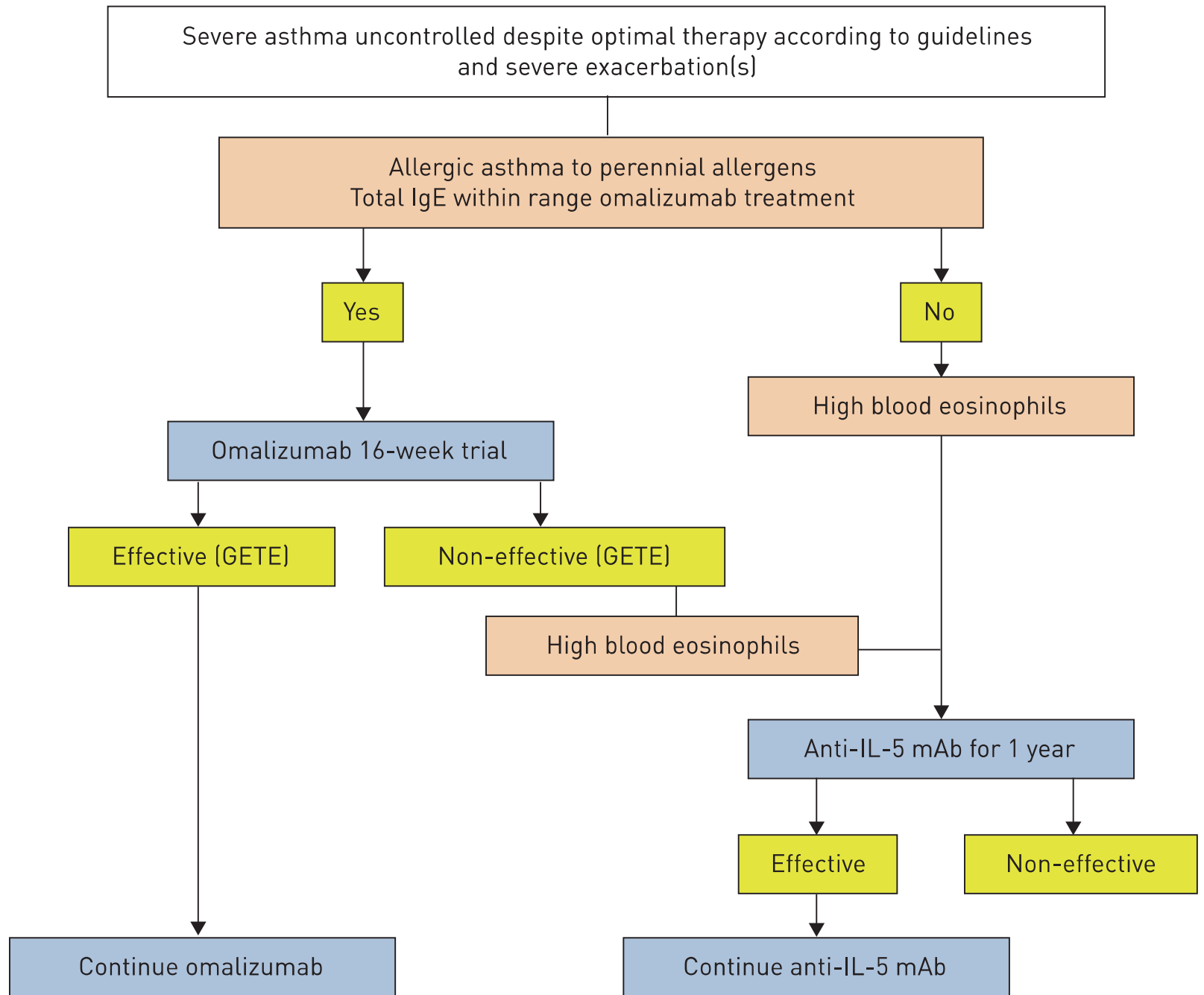
Critères prédictifs

FeNO > 19.5 ppm
Eos > 260

EOS > 150 c/mL
(AMM benra > 300 c/mL)

Anti-IL5/5R

Selon GINA et ERS/ATS 2019



GETE: global effective treatment effectiveness

Asthme sévère hyperéosinophilique

- Un récent consensus des recommandations de l'AS de l' ERS/ATS définit l'AS éosinophilique par un ensemble de critères majeurs comprenant :
 - I. Un diagnostic d'AS
 - II. Présence élevée d'éosinophiles (dans le sang ou dans les expectorations ≥ 2 reprises)
 - III. Exacerbations fréquentes (≥ 2 par an)
 - IV. Dépendance (continue ou intermittente) aux CSO pour contrôler l'asthme

- Critères mineurs
 - I. Asthme d'apparition tardive
 - II. Maladie des voies respiratoires supérieures (i.e., rhinosinusite chronique, souvent avec PN)
 - III. Obstruction des voies aériennes
 - IV. air trapping/ présence de bouchons de mucus

Asthme sévère hyperéosinophilique

- Un récent consensus des recommandations de l'AS de l' ERS/ATS défini l'AS éosinophilique par un ensemble de critères majeurs comprenant :

- I. Un diagnostic d'AS ✓
- II. Présence élevée d'éosinophiles (dans le sang ou dans les expectorations ≥ 2 reprises) ✓
- III. Exacerbations fréquentes (≥ 2 par an) ✓
- IV. Dépendance (continue ou intermittente) aux CSO pour contrôler l'asthme ✓

- Critères mineurs

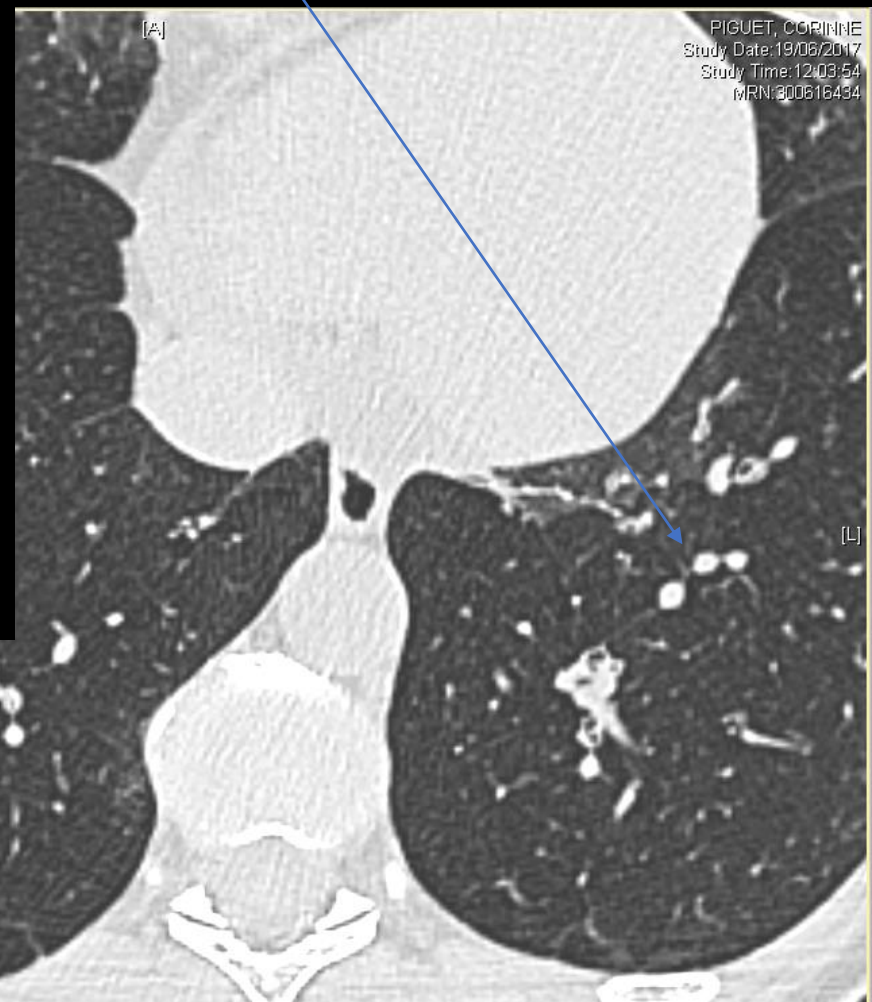
- I. Asthme d'apparition tardive
- II. Maladie des voies respiratoires supérieures (i.e., rhinosinusite chronique, souvent avec PN)
- III. Obstruction des voies aériennes
- IV. air trapping/ présence de bouchons de mucus



ilique



Impactions mucoïdes



Élargissement de la paroi bronchique

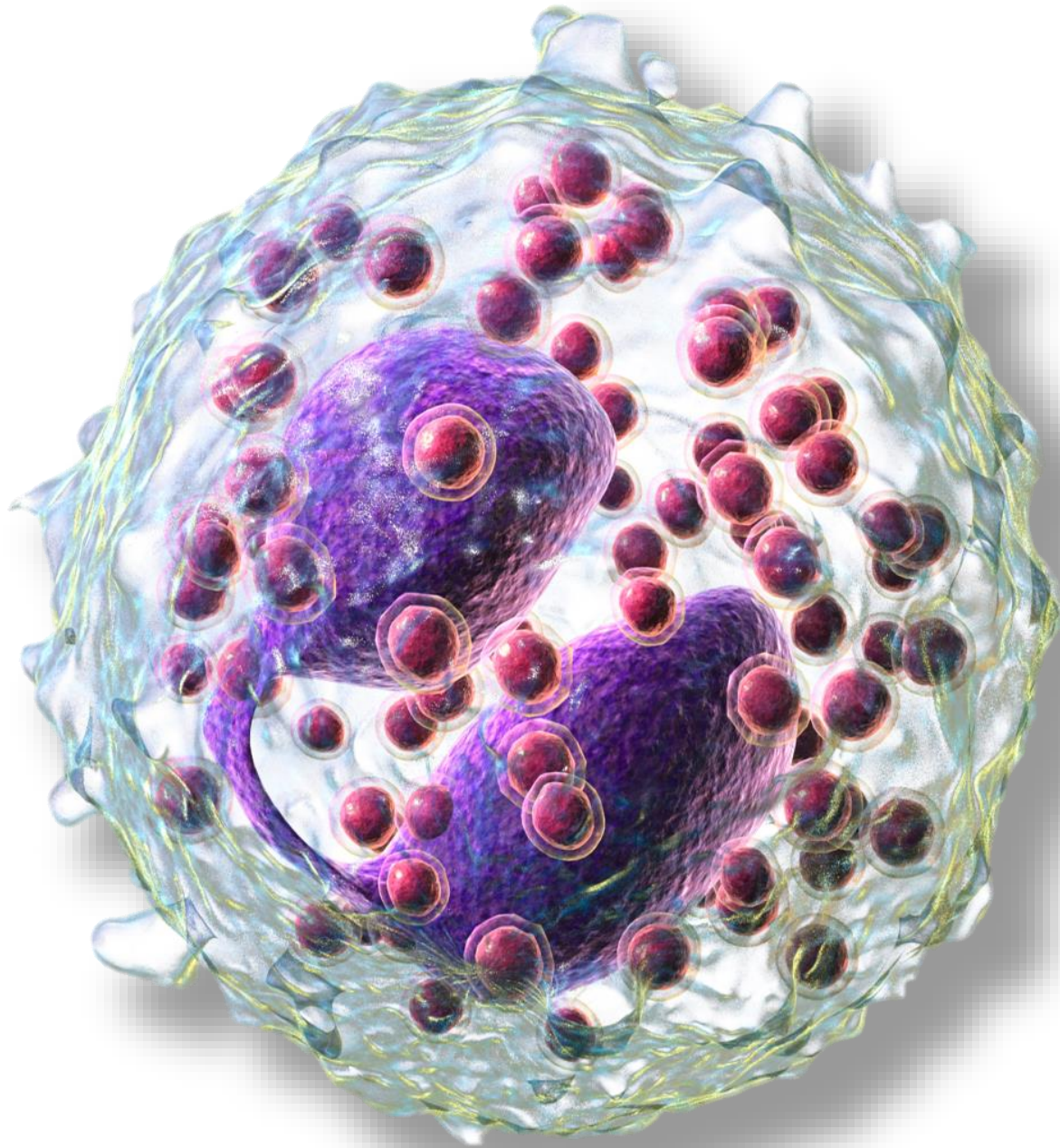
Asthme sévère hyperéosinophilique

- Un récent consensus des recommandations de l'AS de l' ERS/ATS défini l'AS éosinophilique par un ensemble de critères majeurs comprenant :

- I. Un diagnostic d'AS ✓
- II. Présence élevée d'éosinophiles (dans le sang ou dans les expectorations ≥ 2 reprises) ✓
- III. Exacerbations fréquentes (≥ 2 par an) ✓
- IV. Dépendance (continue ou intermittente) aux CSO pour contrôler l'asthme ✓

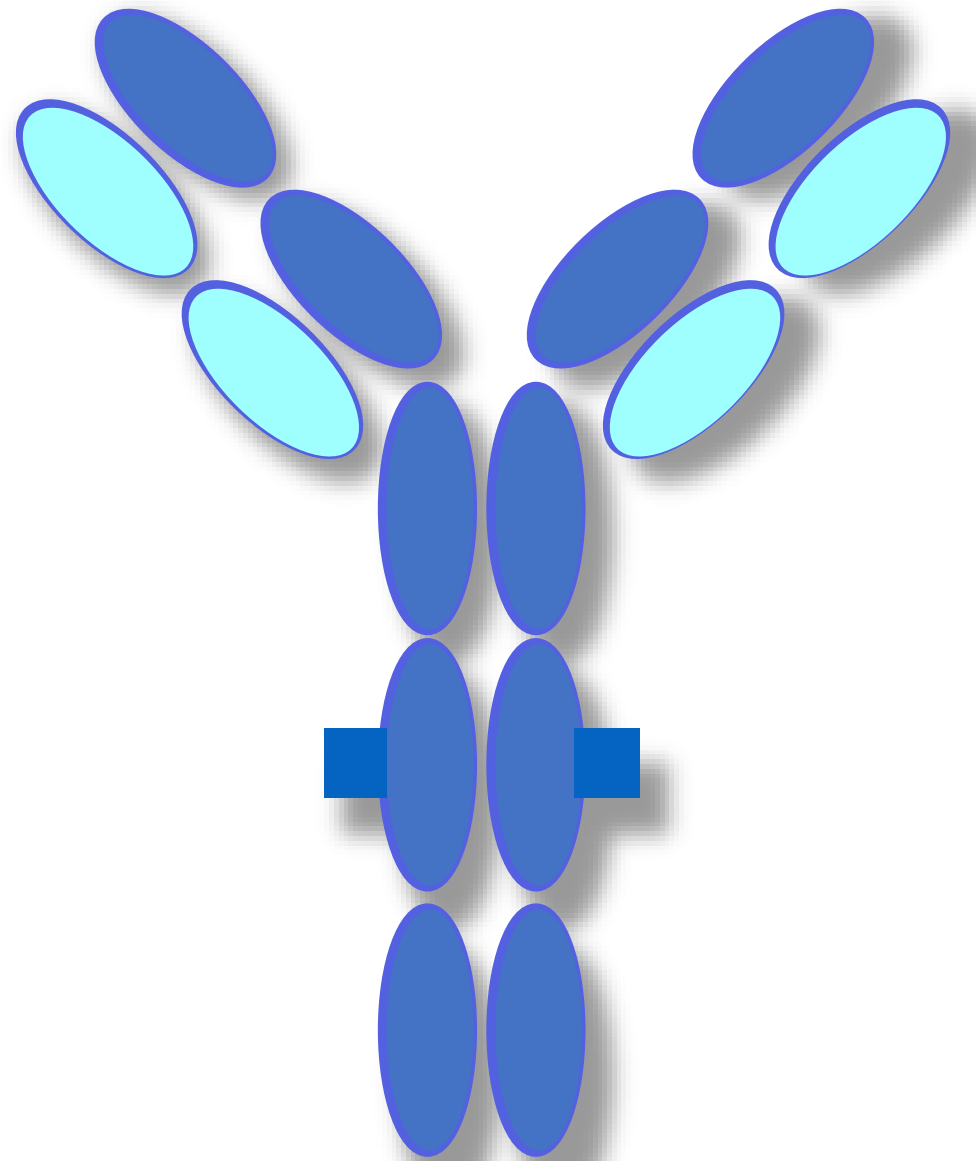
- Critères mineurs

- I. Asthme d'apparition tardive ✓
- II. Maladie des voies respiratoires supérieures (i.e., rhinosinusite chronique, souvent avec PN) ✓
- III. Obstruction des voies aériennes ✓
- IV. air trapping/ présence de bouchons de mucus ✓

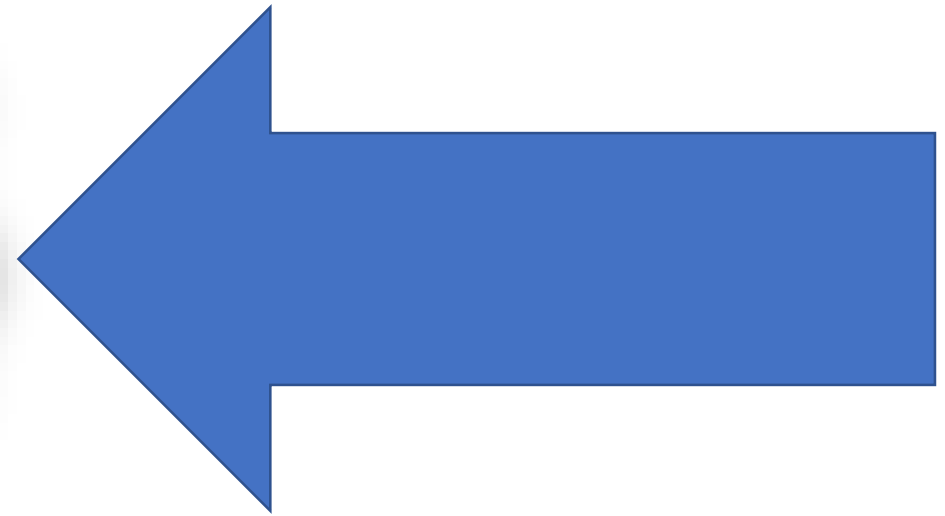
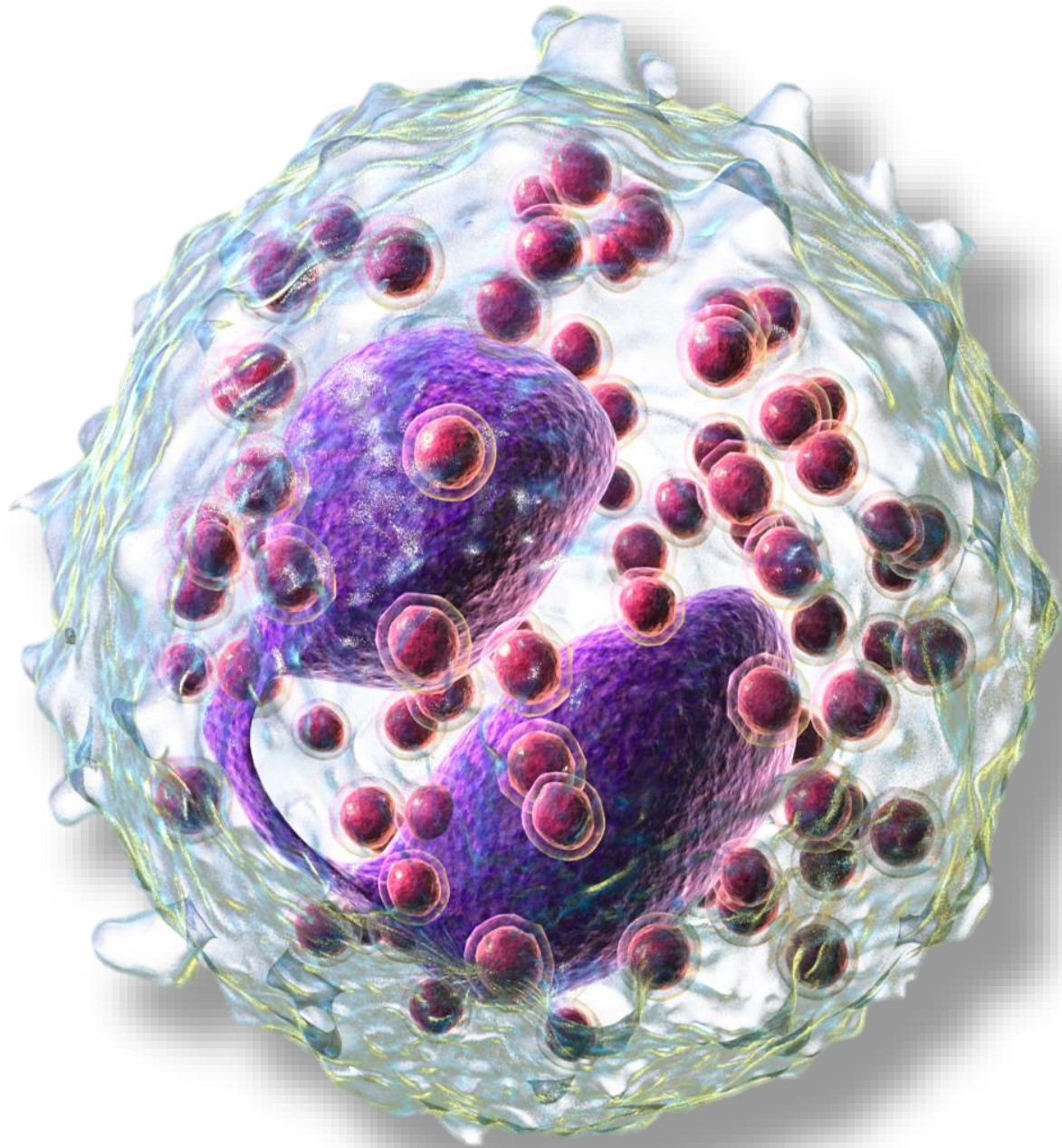


Eosinophile

ou

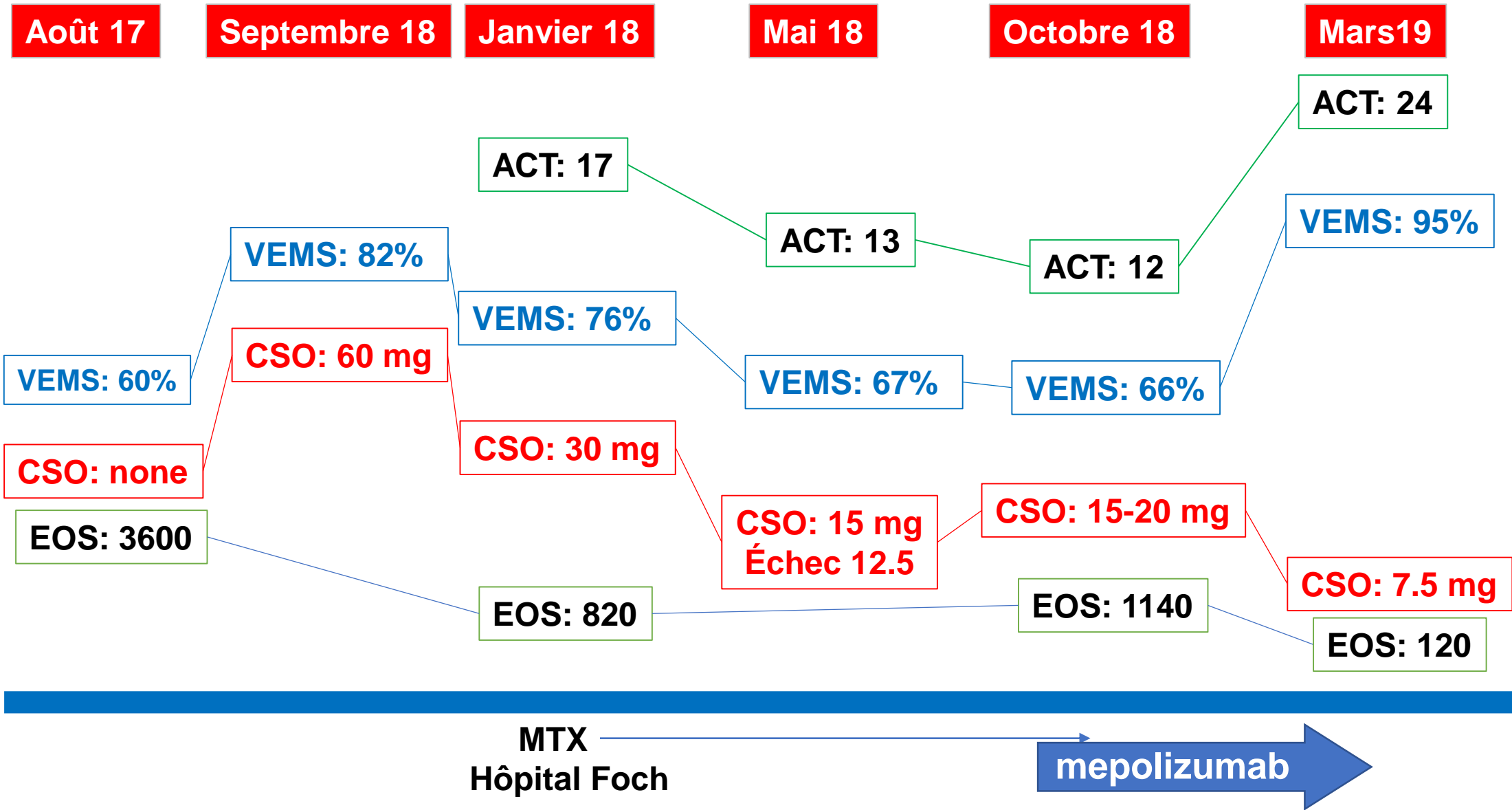


IgE

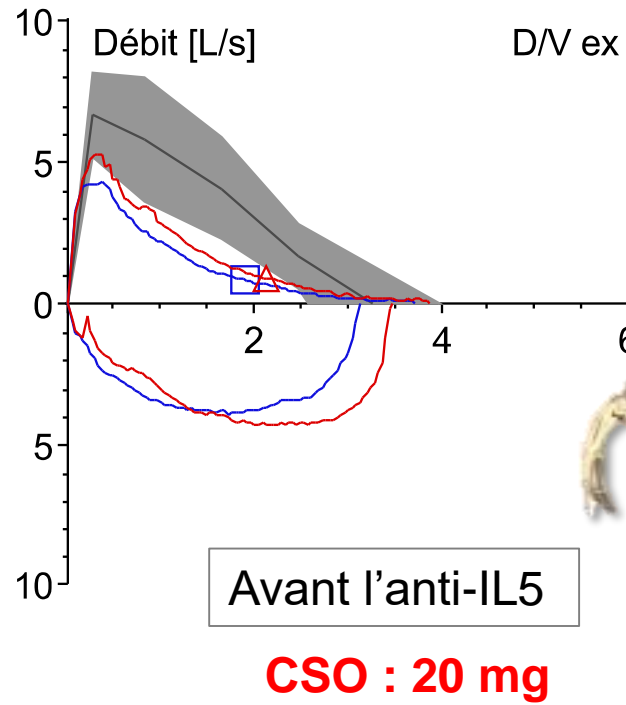


Eosinophile

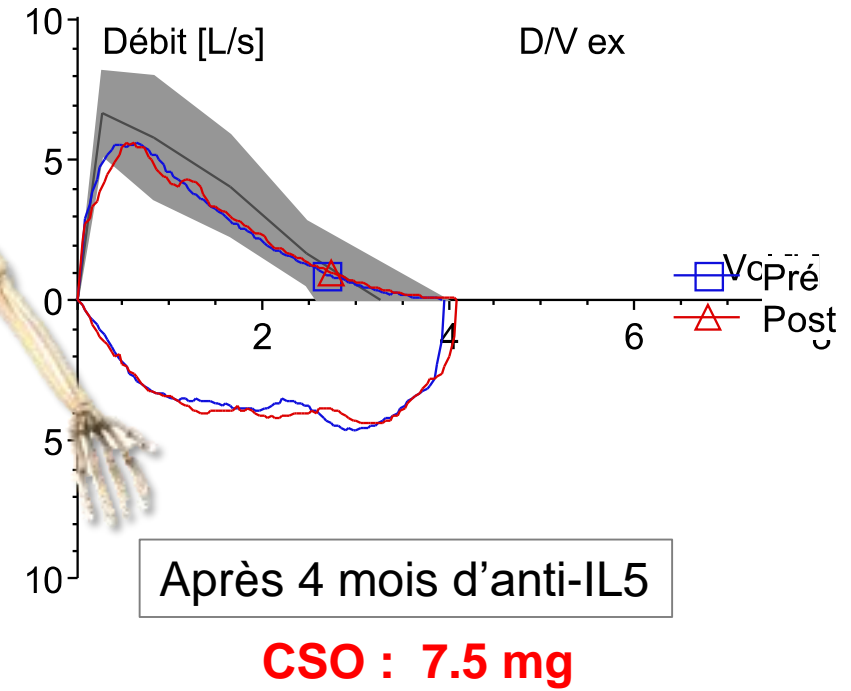
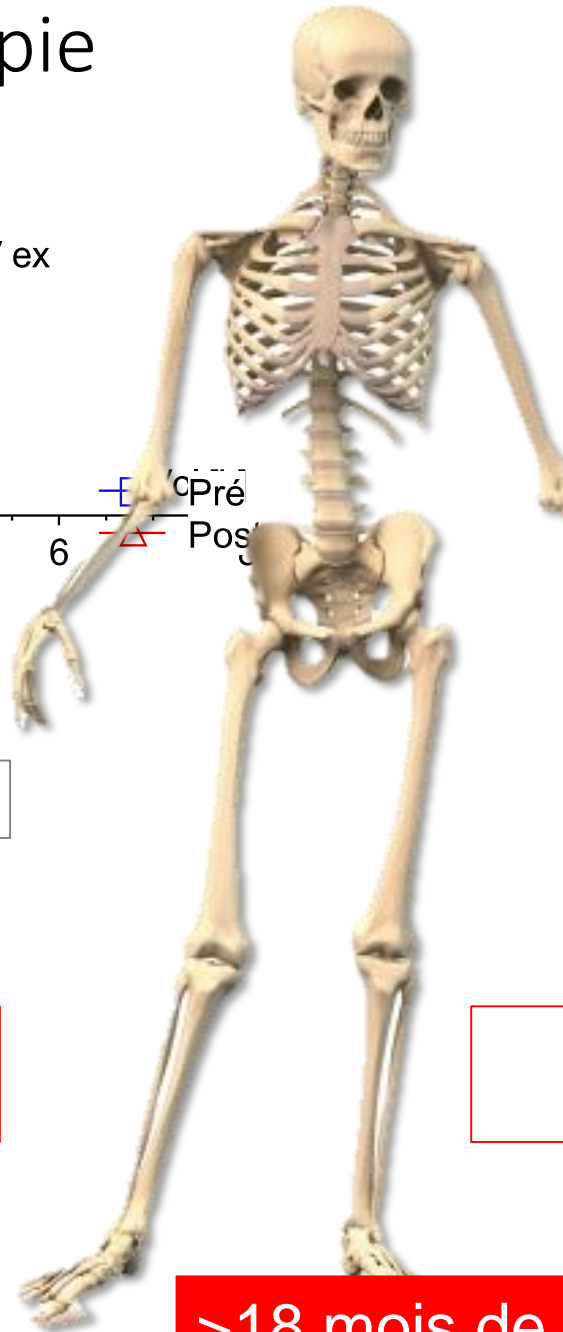
Résumé



4 mois après la biothérapie



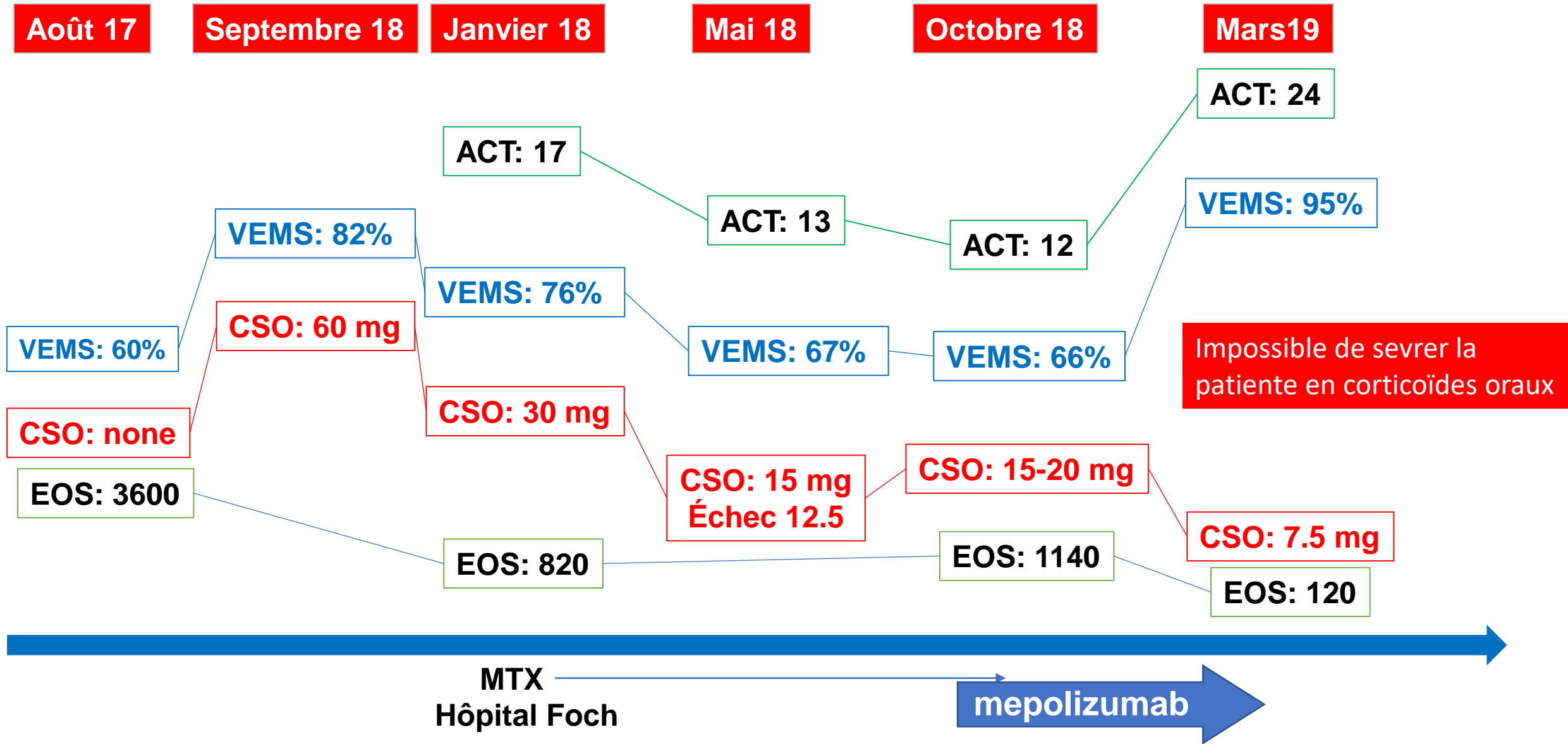
T-score: -1.5



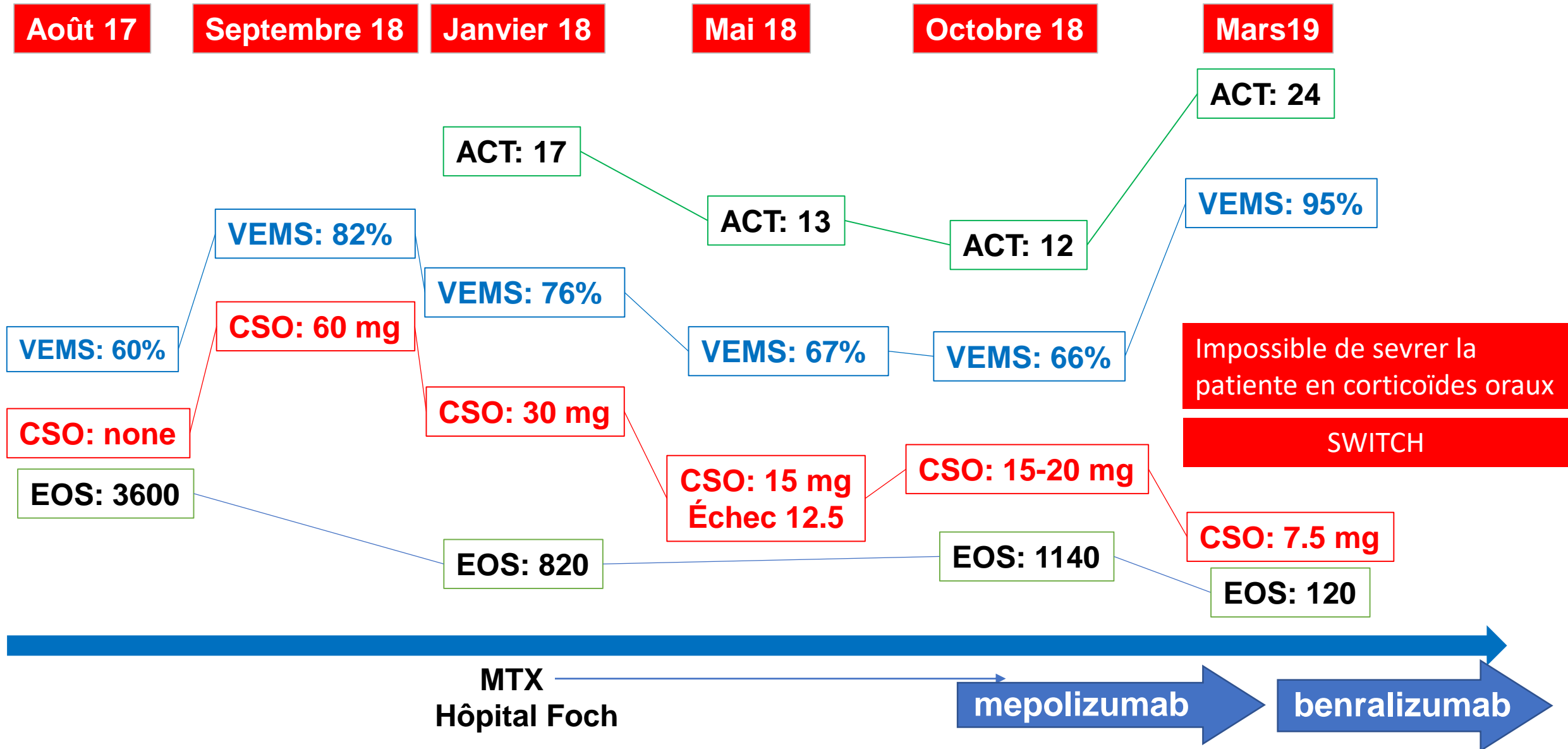
Traiter tôt

>18 mois de CSO

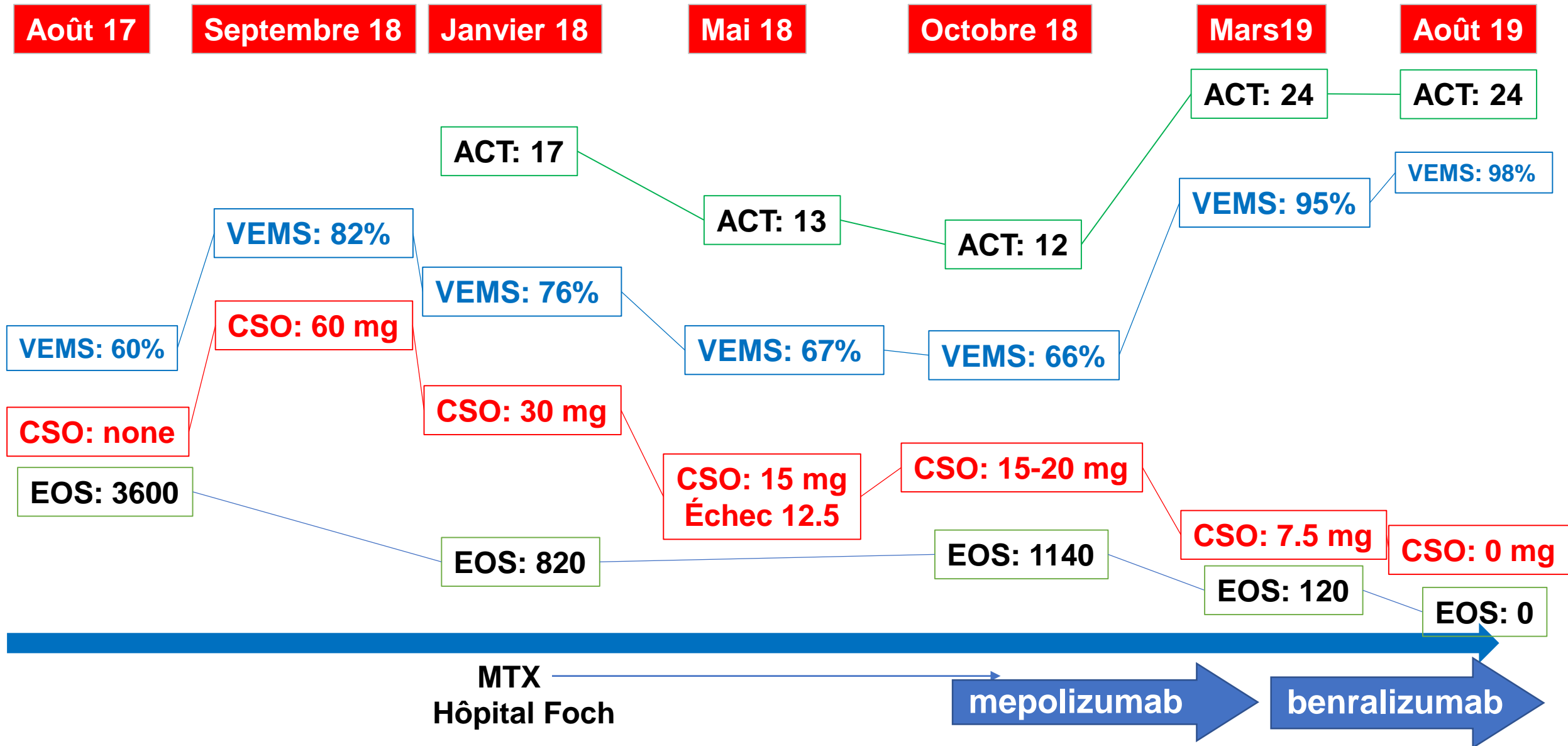
Résumé



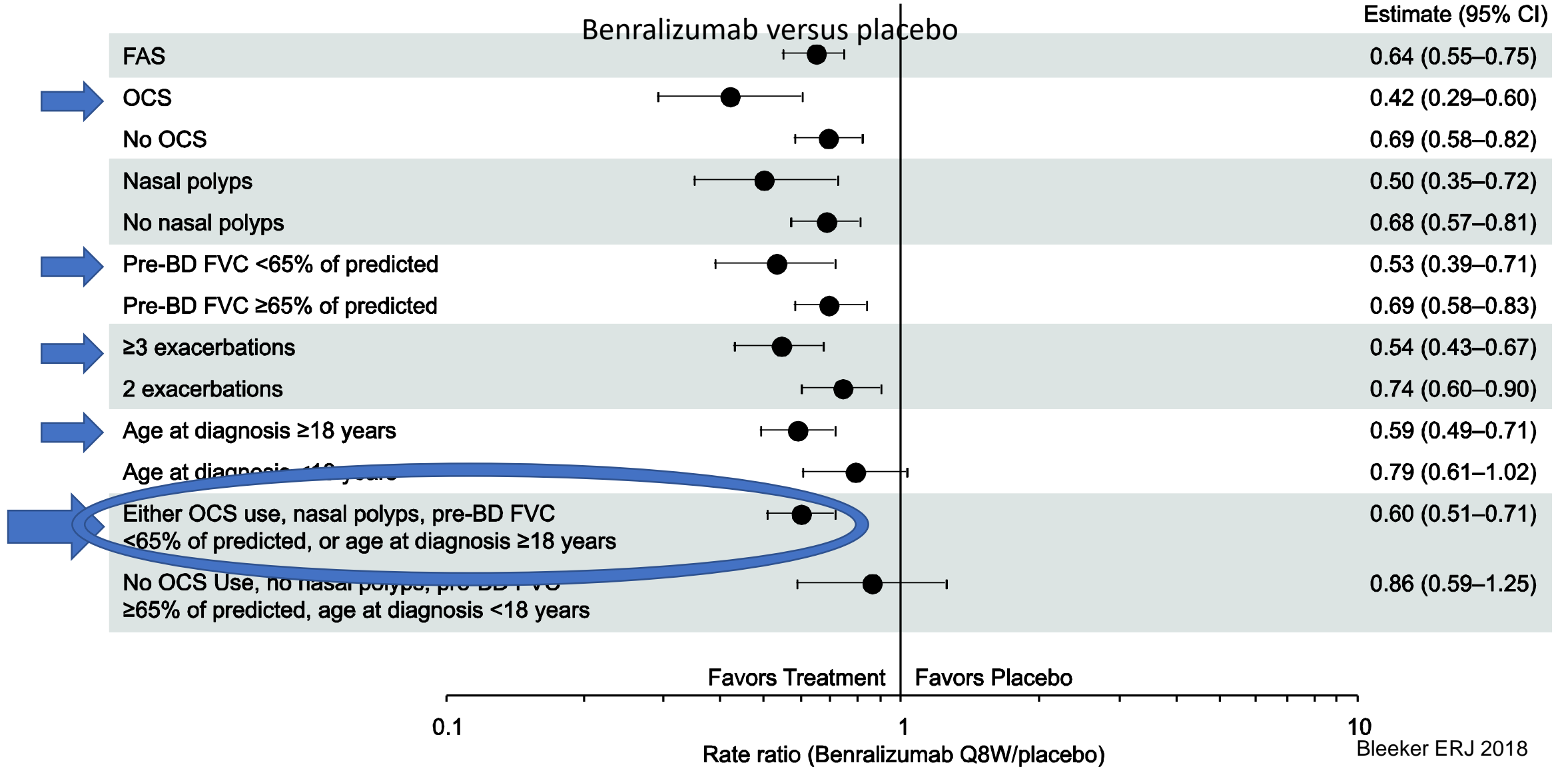
Résumé



Résumé



La patiente correspond parfaitement au phénotype attendu pour une bonne réponse aux anti-IL-5

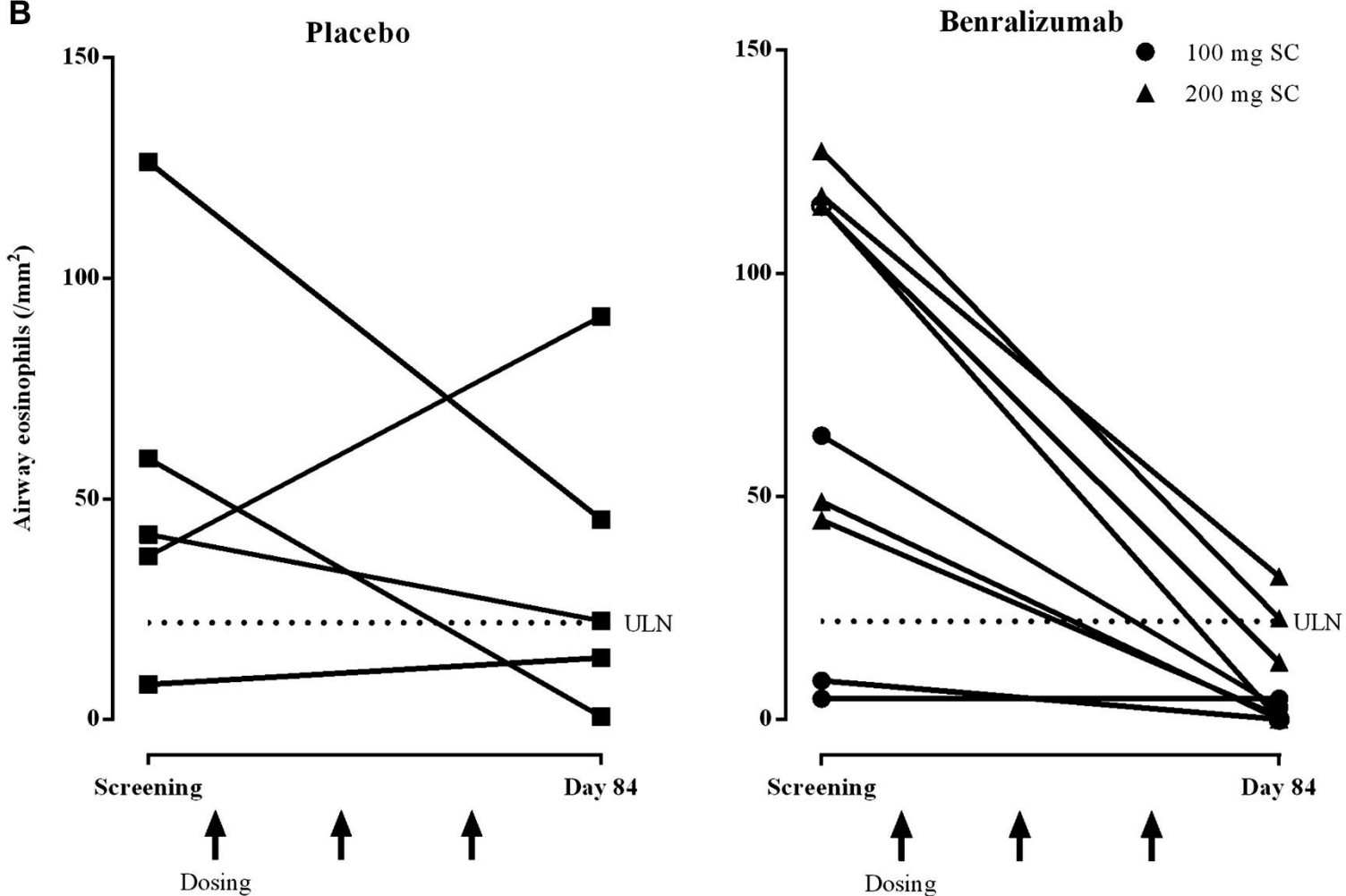


Dans l'AS éosinophilique c'est l'éosinophile qui est responsable de l'inflammation

Vous devez vous débarrasser de l'éosinophile dans les bronches

...

Benralizumab déplete les éosinophiles dans les bronches



Benralizumab déplete les éosinophiles dans les expectorations

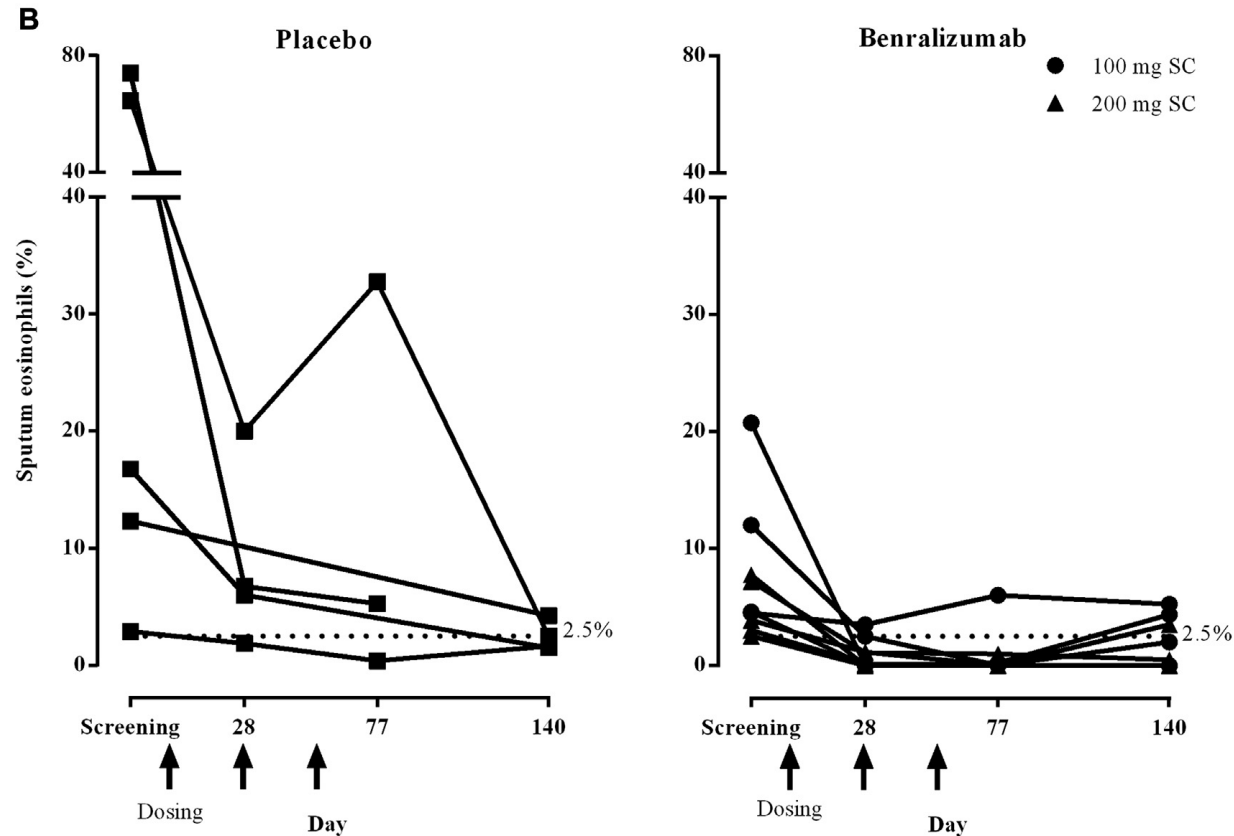
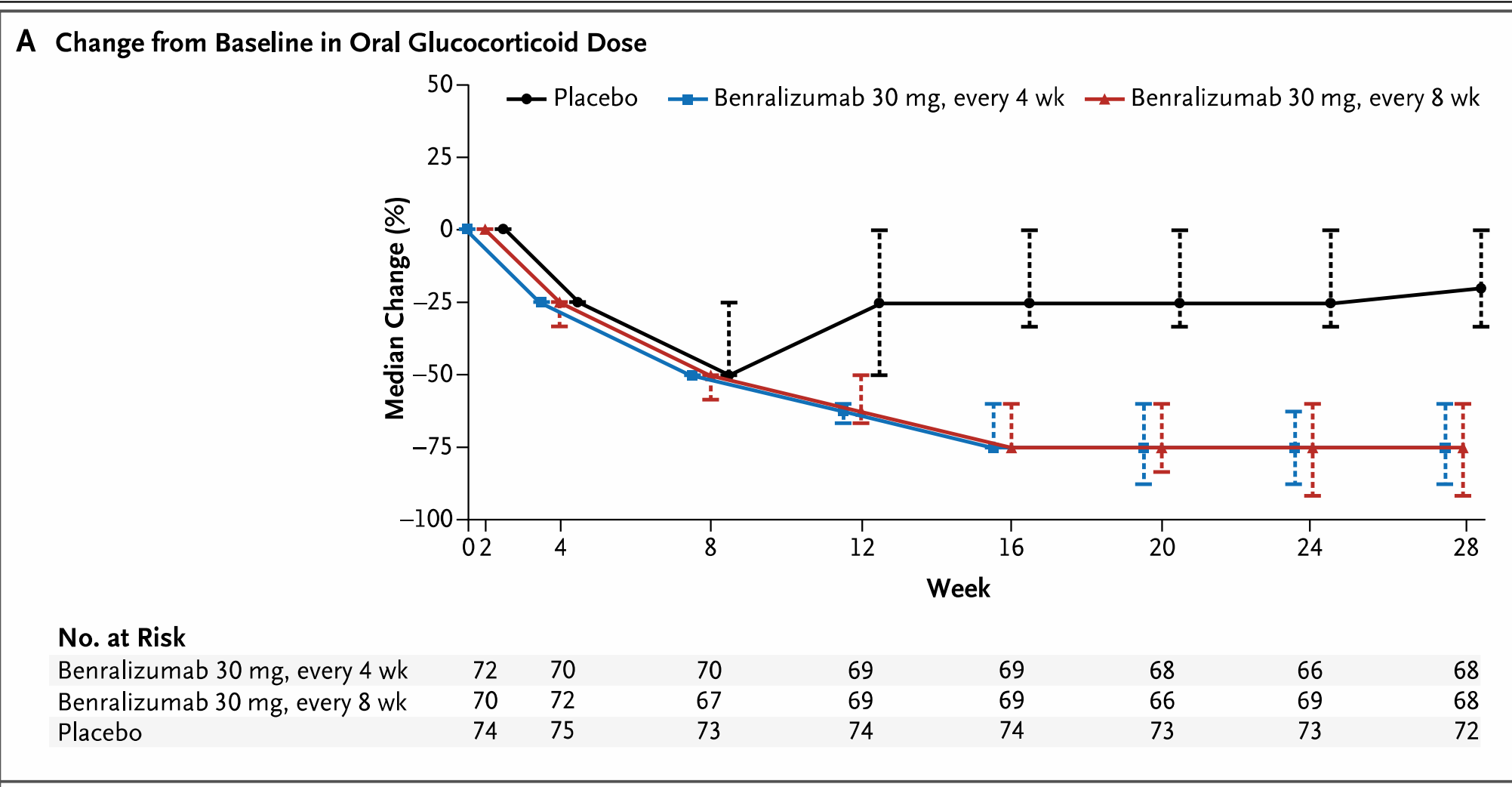


FIG 3. Sputum eosinophil counts (as a percentage) for individual subjects (ATP population). **A**, Cohort 1 (intravenous [IV]): placebo, n = 5; 1 mg/kg benralizumab, n = 7. One subject in the benralizumab group completed the study but did not have sputum induction after screening and is not included in this figure. An additional subject discontinued the study but provided sputum at screening and day 21; these data are included in this figure. **B**, Cohort 2 (subcutaneous [SC]): placebo, n = 5; 100 mg of benralizumab, n = 4; 200 mg of benralizumab, n = 5. Dashed lines represent the inclusion criteria cutoff point for sputum eosinophil counts (2.5%).

Le taux d'éosinophiles permet de prédire la réponse au traitement

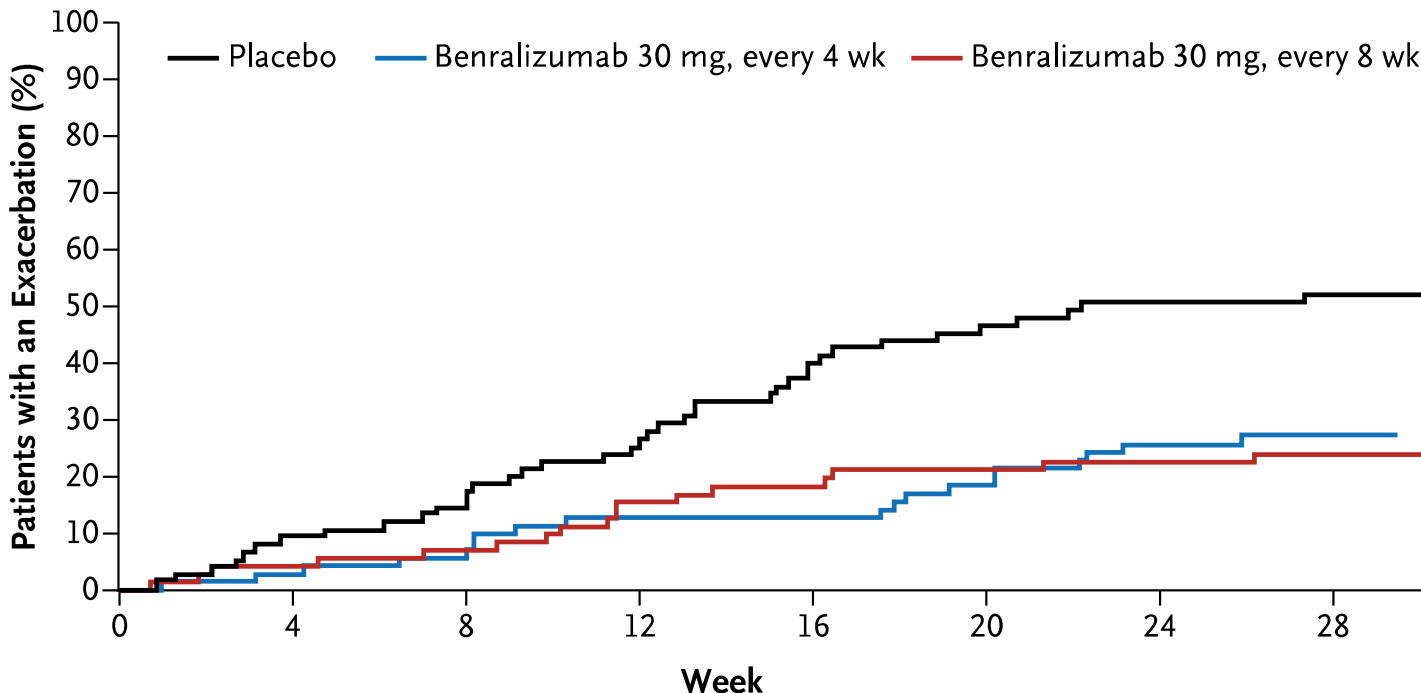
**Plus vous avez d'EOS meilleure la réponse attendue sera...
(sur les exacerbations et la fonction respiratoire)**

Vous pouvez réduire les CSO chez vos patients sous benralizumab...



Vous pouvez réduire les CSO chez vos patients sous benralizumab en réduisant les exacerbations

B Time to First Asthma Exacerbation



No. at Risk

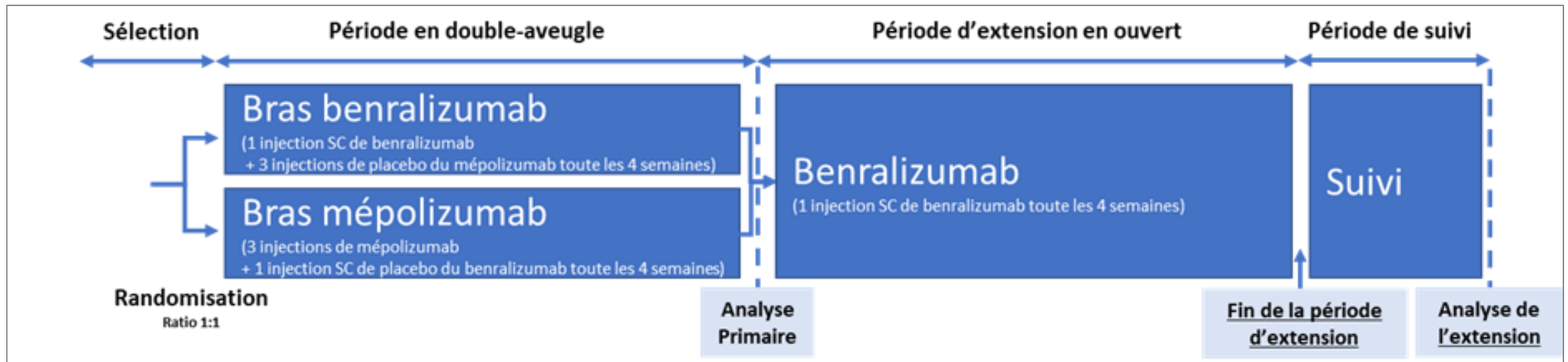
Benralizumab 30 mg, every 4 wk	72	69	67	62	61	56	51	45
Benralizumab 30 mg, every 8 wk	73	68	66	60	58	56	55	51
Placebo	75	68	64	56	45	40	37	31

Conclusion asthme sévère

Le taux d'IgE ne doit pas être un guide dans l'utilisation de l'omalizumab
Le taux d'éosinophile guide l'utilisation d'anti-IL5

Conclusion asthme sévère

Le taux d'IgE ne doit pas être un guide dans l'utilisation de l'omalizumab
Le taux d'éosinophile guide l'utilisation d'anti-IL5



L'étude MANDARA va se mettre en place à l'hôpital Foch (Astra Zeneca)

Asthme hypereosinophilique avec atteinte d'organe et/ou ANCA+ et/ou preuve histologique de vascularite

Head to head: benralizumab 30mg/mois versus mepolizumab 300mg/mois