

ASTHME

Pr A. Aichane

Septembre 2018

ASTHME

Définition OMS

GINA / OMS 2002 :

« L 'asthme est un désordre **inflammatoire chronique** des voies respiratoires entraînant des symptômes en rapport avec une **obstruction bronchique** diffuse, variable, réversible spontanément ou sous traitement. Par ailleurs cette inflammation est la cause d'une **hyperréactivité bronchique** à de nombreux stimuli. »



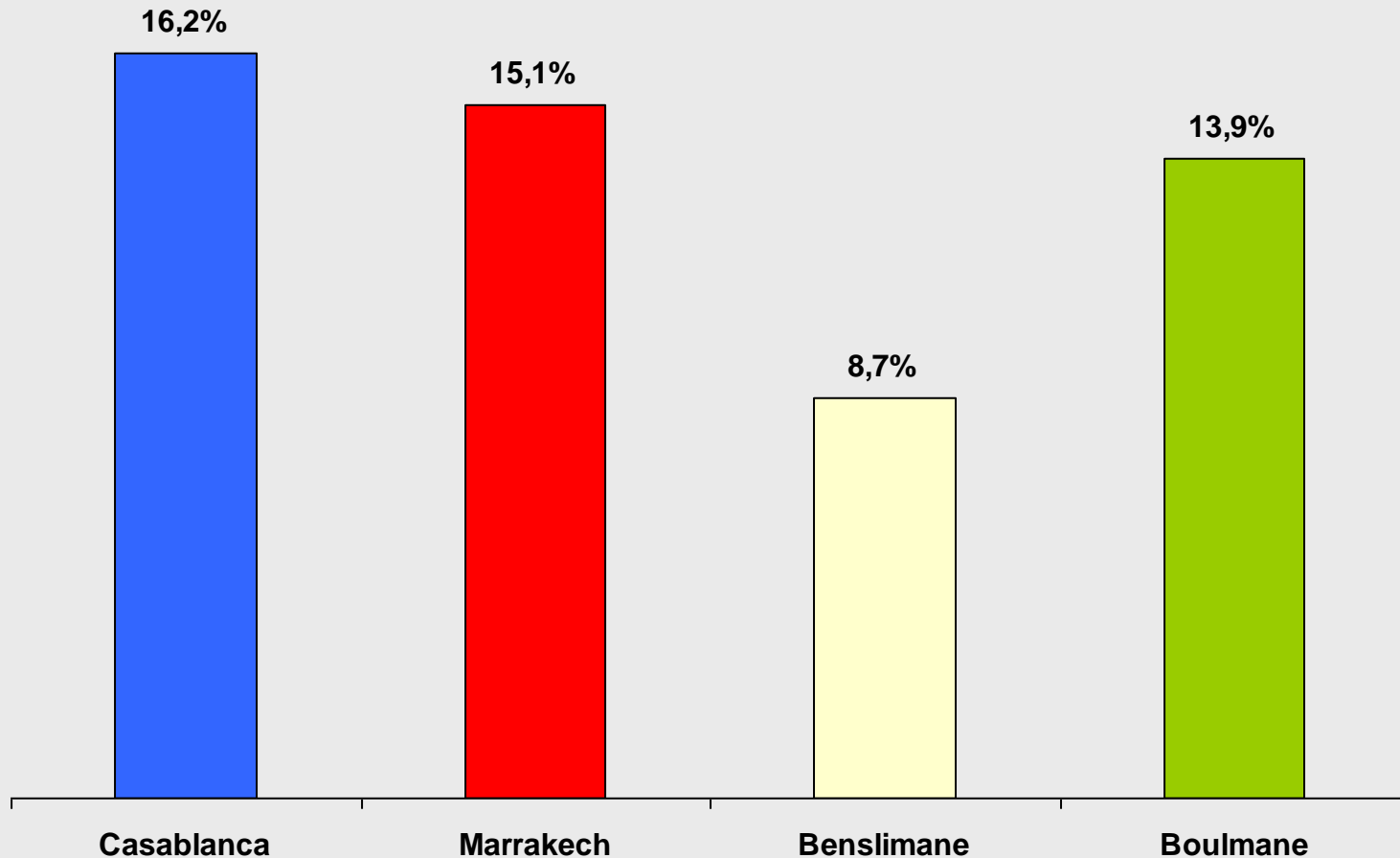
ASTHME

Définition GINA 2006

- L'asthme est un syndrome inflammatoire chronique affectant les voies aériennes, pour lequel de nombreuses cellules jouent un rôle en particulier les mastocytes, les éosinophiles et les lymphocytes T.
- Chez certaines personnes, cette inflammation cause des épisodes répétés de sifflements, de dyspnée et de toux particulièrement la nuit et/ou au petit matin.
- Ces symptômes sont habituellement associés à une large mais variable limitation des débits aériens. Celle-ci est au minimum réversible partiellement soit spontanément sous l'effet du traitement.
- Cette inflammation cause également une augmentation de la réactivité bronchique à des stimuli variés.

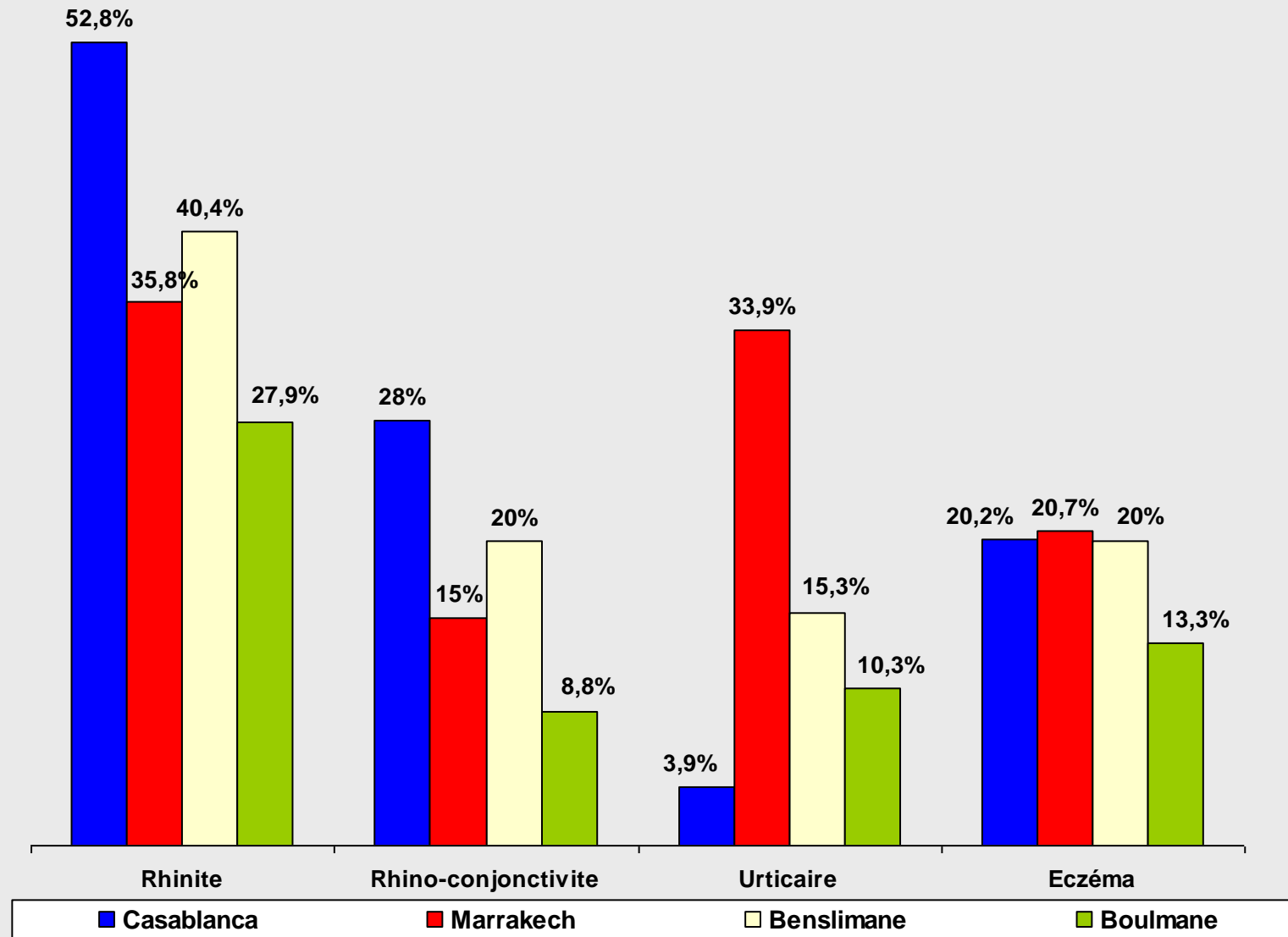
Epidémiologie

Prévalence de l'asthme au Maroc (ISAAC 2001)

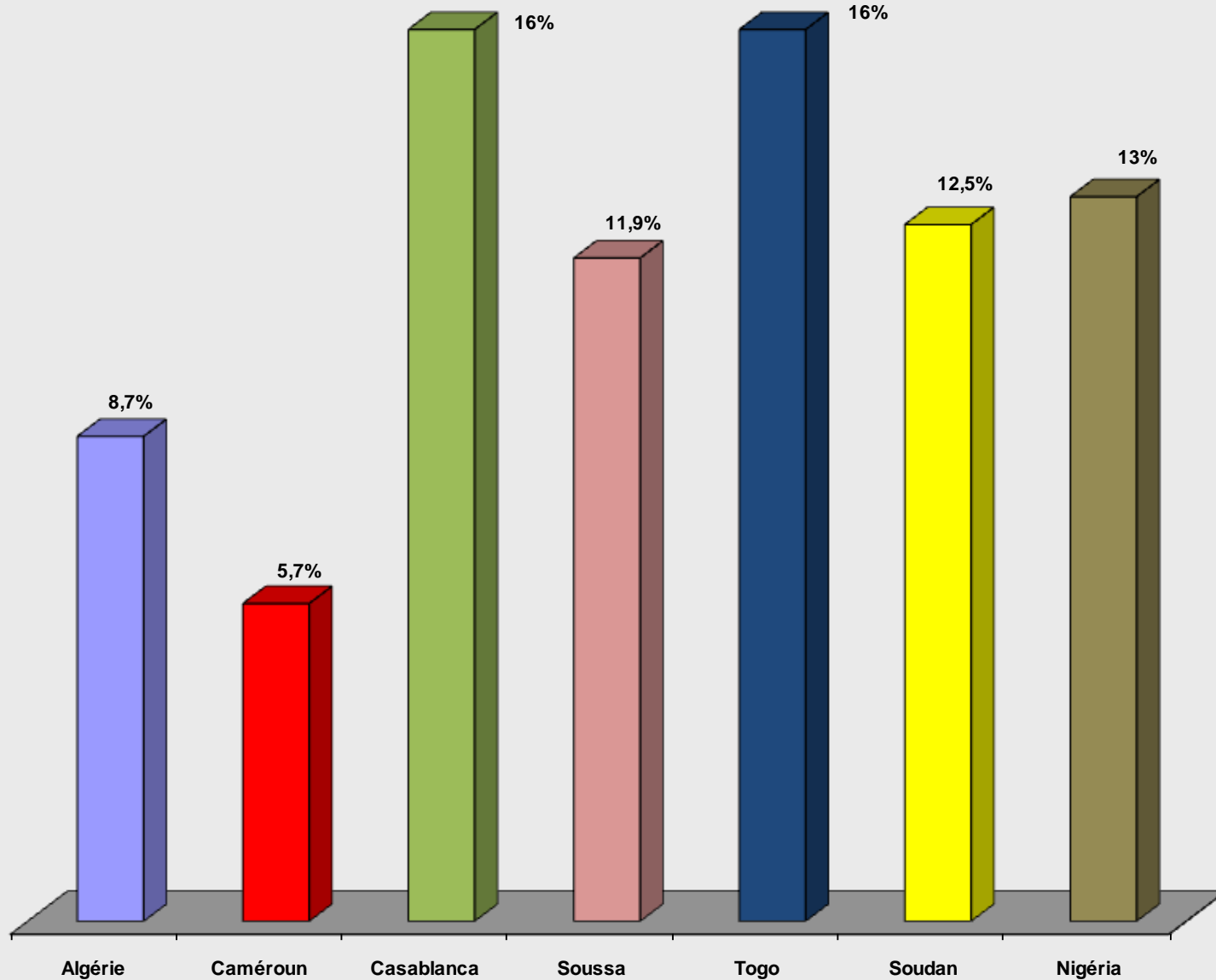


Z. Bouayad, A. Aichane, H. Afif. Int. J.Tuberc.2006

Prévalence des maladies allergiques



Prévalence de l'asthme en Afrique (ISAAC 2001)

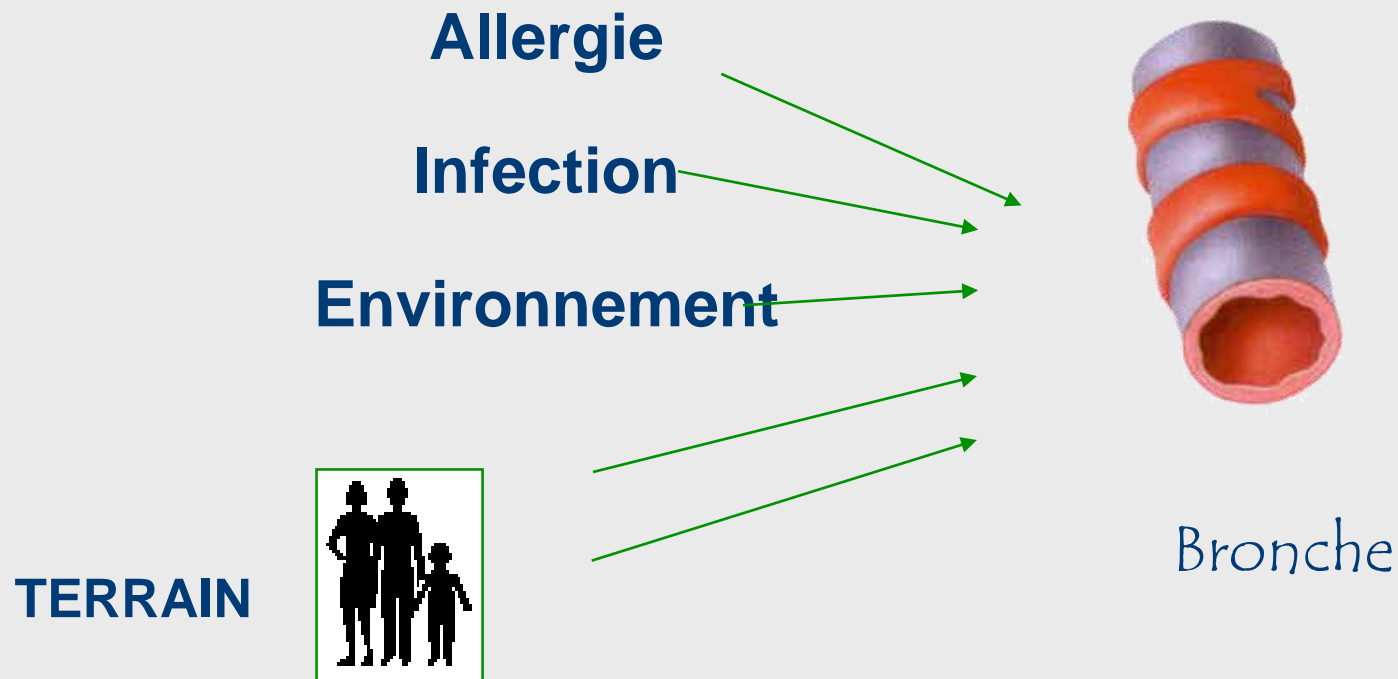


Z. Bouayad, A. Aichane, H. Afif. Int. J.Tuberc.2006

Etiopathogénie

Asthme bronchique !
Allergie !

SYNDROME MULTIFACTORIEL



Etiopathogénie

FACTEURS GENETIQUES

Facteurs Non environnementaux

RGO
Bas poids à la naissance
Non Allaitement au sein
Régime pauvre en acides oméga ou en Vitamines antioxydantes (A ,C)

Facteurs environnementaux

Allergènes :

Moment
Intensité
Mode } Exposition

Cofacteurs :

Fumée de cigarette
Polluants atmosphériques
infections respiratoires
(Virales + +)

Inflammation bronchique

Perturbations structurales

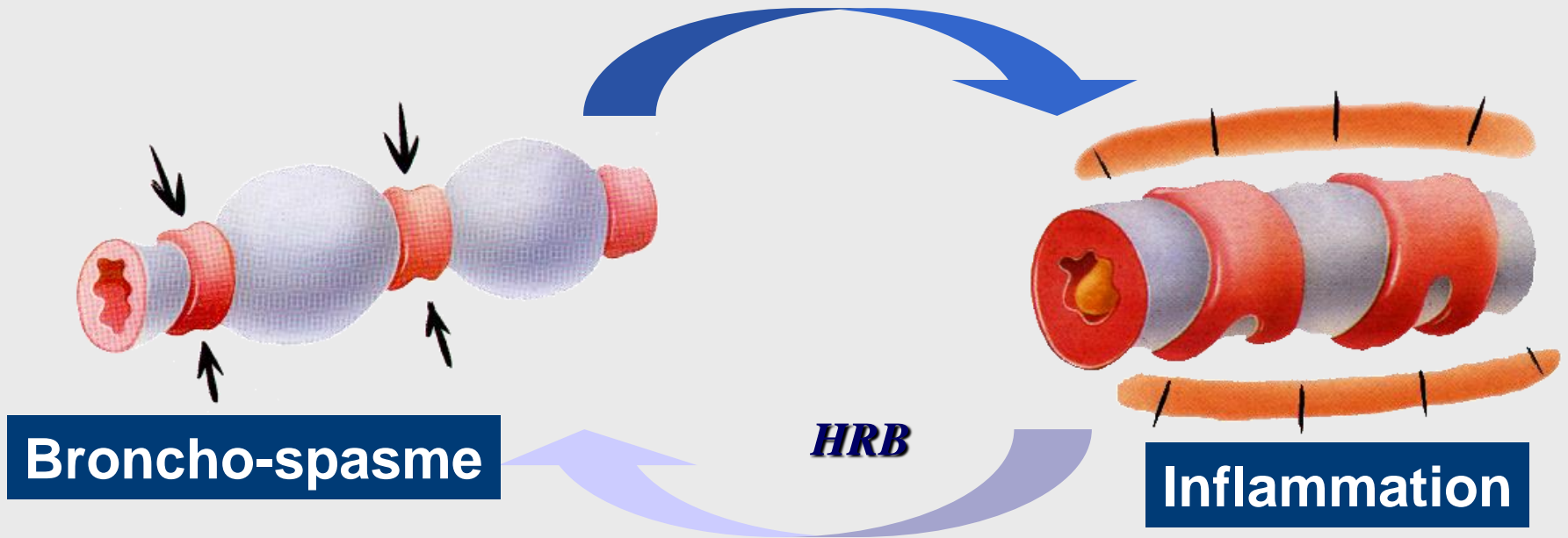
Perturbations fonctionnelles

Hyperréactivité Bronchique

Symptômes

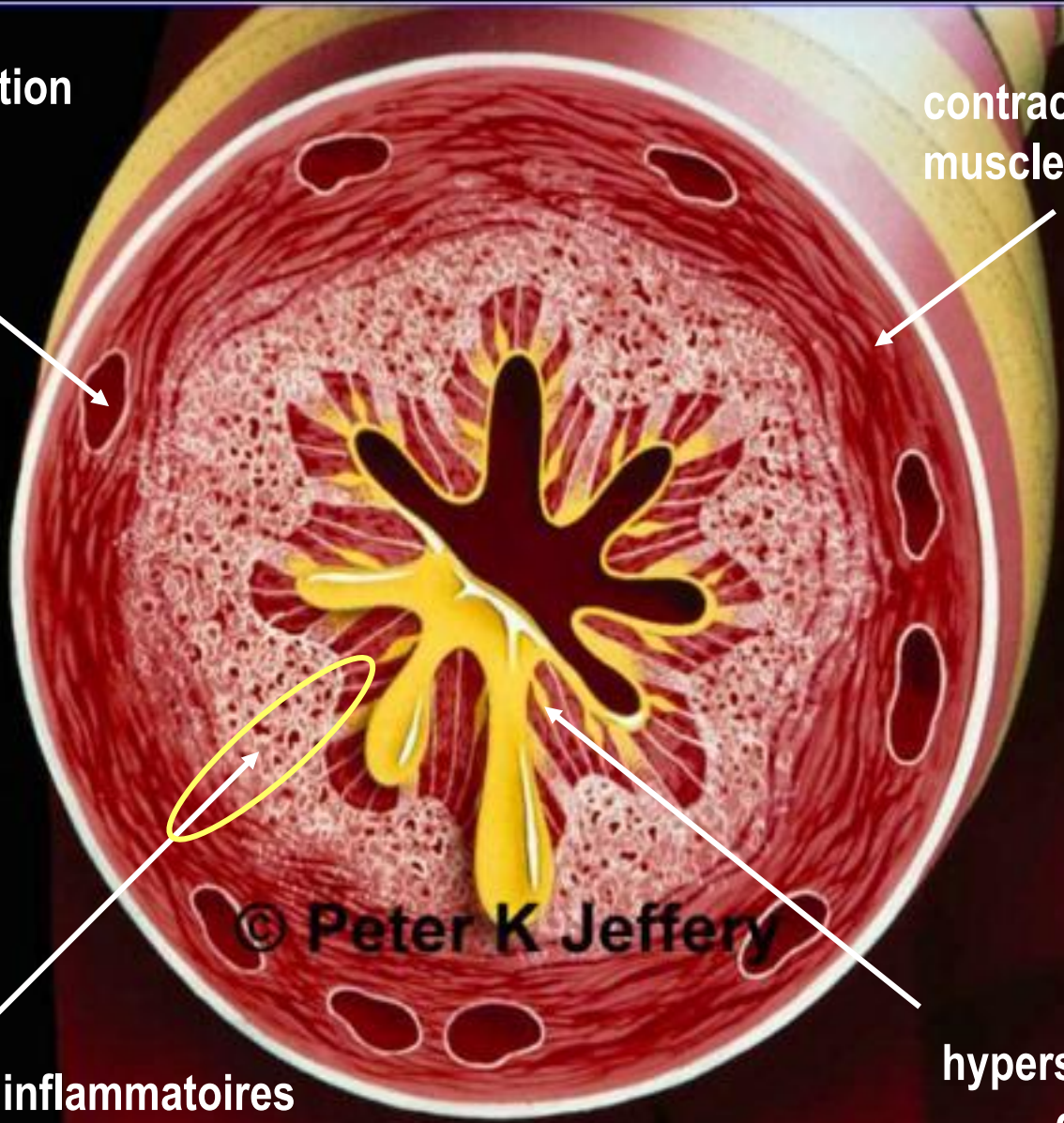
Physiopathologie

Cercle Vicieux



**vasodilatation
oedème**

**contraction des
muscles lisses**



**infiltration
de cellules inflammatoires
& remodelage**

**hypersécrétion
de mucus**

© Peter K Jeffery

Diagnostic positif de l'asthme

CIRCONSTANCES DE SURVENUE

- **Après une rhinite spasmodique**
- **Changement de température**
- **Inhlation d'irritants ou d'allergènes**
- **Stress**
- **Effort physique**

Crise d'asthme

- **Gêne respiratoire plus ou moins intense, sensation de soif d'air, aggravée fréquemment par une toux sèche**
- **Bradypnée expiratoire sifflante**
- **Thorax distendu, tympanique à la percussion**
- **Sibilants diffus dans les champs pulmonaires surtout expiratoires**

Crise d'asthme

- **Tachycardie, tension artérielle normale**
- **Débit expiratoire de pointe (DEP) abaissé mais supérieur à 60 % de la valeur théorique ou optimale**
- **Théléthorax confirme la distension**
- **Sous traitement bronchodilatateur : crise disparaît en quelques minutes**
- **En l'absence de traitement adéquat : crise se prolonge et cède au bout de 1 à 2 h**

SIGNES DE SEVERITE D'UN EPISODE D'ASTHME

- Parole saccadée
- Tachypnée ≥ 30 mn (chez l'adulte)
- Cyanose
- Aggravation de la dyspnée
- Mise en jeu des muscles respiratoires accessoires (tirage, tension des scalènes)
- Troubles neuropsychiques (agitation ou somnolence)
- Débit expiratoire de pointe ≤ 150 /mn (chez l'adulte)
- Augmentation de l'hypoxémie et/ou apparition d'une hypercapnie qui s'aggrave

FACTEURS DE MORTALITE D'UN EPISODE D'ASTHME

- **Asthme persistant sévère**
- **Mauvaise observance du traitement de fond**
- **Admissions fréquentes aux urgences**
- **Antécédent d'hospitalisation pour épisode sévère**
- **Corticothérapie systémique en cours ou sevrage récent**
- **Absence d'amélioration ou aggravation d'un épisode malgré le traitement habituel**
- **Comorbidité**

CLASSIFICATION DE L'ASTHME SELON LA SEVERITE

SEVERITE	CLINIQUE	FONCTION RESPIRATOIRE (DEP ou VEMS intercritique)
Asthme intermittent léger STADE I	<ul style="list-style-type: none"> -Symptômes intermittents et brefs au plus quelques heures (mois de 1/semaine) -Symptômes nocturnes moins de 2/mois -Asymptomatique entre les épisodes 	<p>≥ 80%</p> <p>Variation <20%</p>
Asthme persistant léger STADE II	<ul style="list-style-type: none"> -Symptômes >1 semaine et non quotidiens -Symptômes nocturnes > 2/mois - Possibilité de perturbation de l'activité 	<p>≥ 80% Variation 20% à 30%</p>
Asthme persistant modéré STADE III	<ul style="list-style-type: none"> - Symptômes quotidiens -Symptômes nocturnes > 1/ semaine - Activité physique perturbée 	<p>Entre 60% et 80%</p> <p>Variation > 30%</p>
Asthme persistant Sévère STADE IV	<ul style="list-style-type: none"> -Symptômes permanents -Symptômes nocturnes fréquents -Activité limitée 	<p>< 60%</p> <p>Variation > 30%</p>

DESCRIPTION : FORMES CLINIQUES

SIFFLEMENTS THORACIQUES

TOUX CHRONIQUE

ASTHME NOCTURNE

ASTHME D 'EFFORT

ASTHME INSTABLE

ASTHME AIGUE GRAVE

ASTHME HYPERSECRETANT

ASTHME ASYMPTOMATIQUE

Examens complémentaires

1/ le téléthorax



Examens complémentaires

2/ l'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) toujours utile doit rechercher:

Syndrome obstructif bronchique réversible sous B2 mimétiques (amélioration du VEMS de 12% ou 200ml après β 2mimétique (inhalation de 200 à 400 μ g de salbutamol) et/ou corticoïdes (0.5-1mg/Kg/j 5-10j) dans les asthmes sévères)

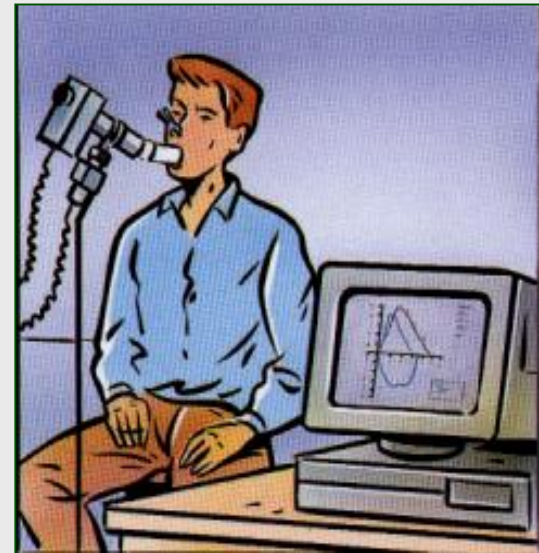
ASTHME

Examens complémentaires

Fonction respiratoire



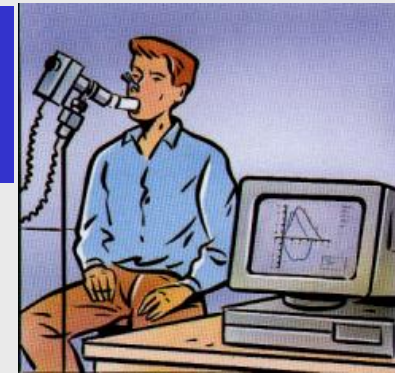
Débit-mètre de pointe
DEP



Exploration Fonctionnelle
respiratoire (EFR)
Spirométrie

ASTHME

Spirométrie EFR



homme 1,70 m

6000 ml

4500 - 5000 ml

1000 - 1500 ml

3500 - 4000 ml

70 à 85 %

CPT : Capacité pulmonaire totale

CV : Capacité vitale

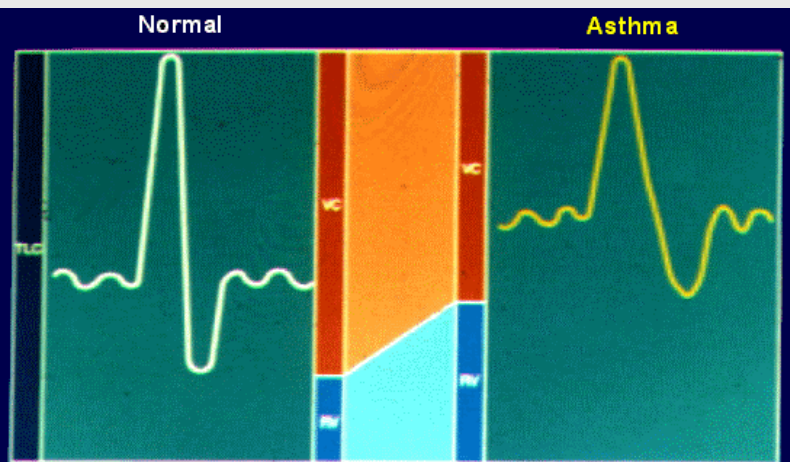
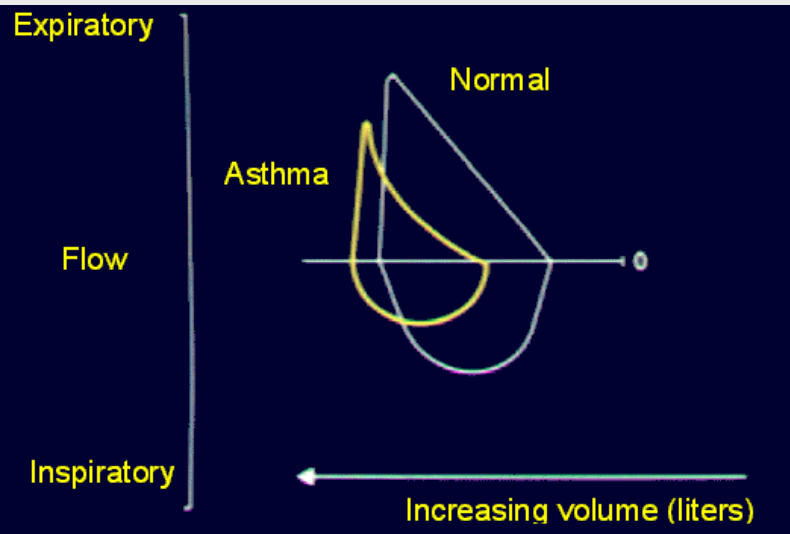
VR : Volume résiduel

VEMS : Volume expiratoire maximal/seconde

VEMS/CV : Rapport de Tiffeneau

3500 - 4000 ml

70 à 85 %



TLC=Total Lung Capacity VC= Vital Capacity RV = Residual Volume

Syndromes	CPT	VR	VR / CPT	VEMS	VEMS / CV
Restrictif	↘	↘	↔	↘	↔
de Distension**	↗	↗	↗	↘	↘
Obstruction	↔	↗	↗	↘	↘
mixte	↘	↘	↔	↘	↘

* Normalisés par les bronchodilatateurs dans l'asthme

** Emphysème pulmonaire

Cas clinique N° 1

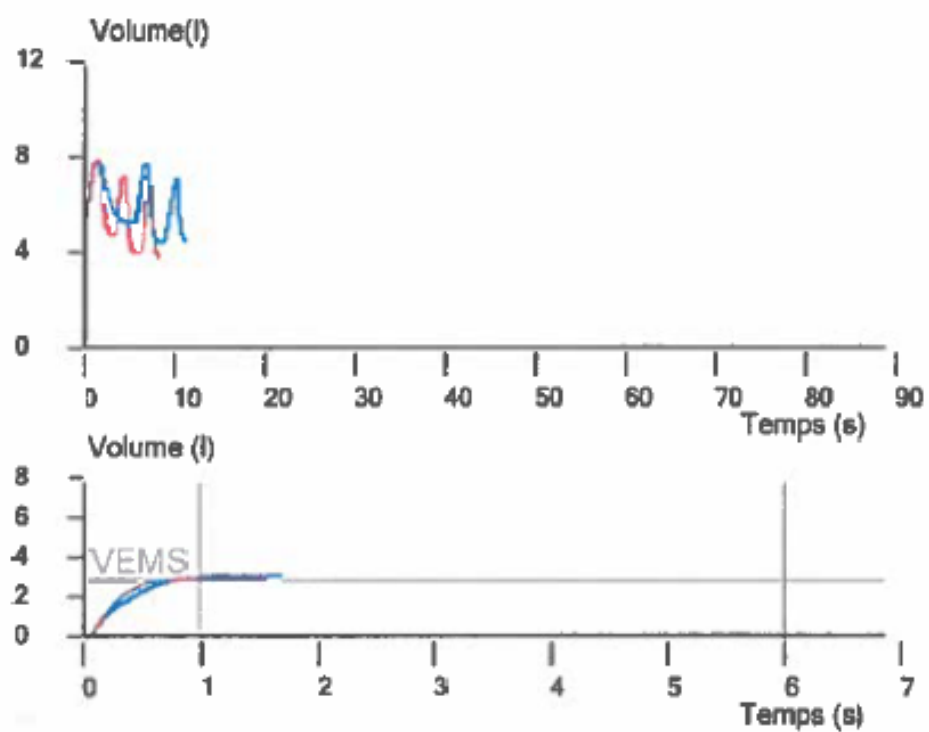
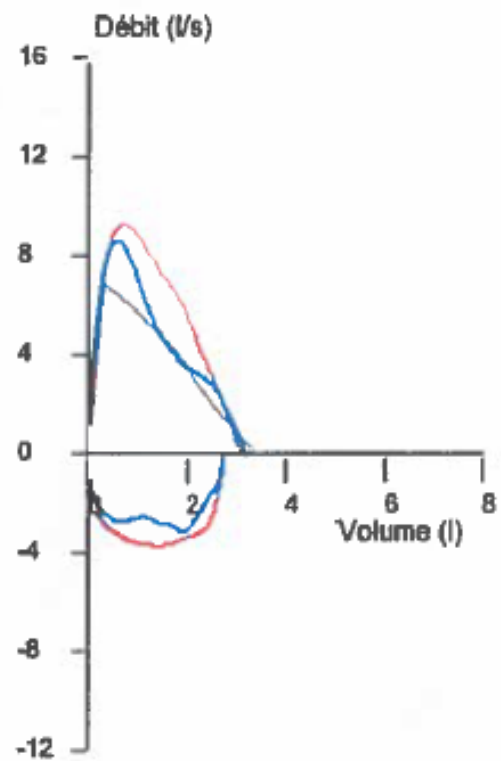
Patiente de 38 ans suivie pour asthme depuis 5 ans. Son asthme est stable sous traitement de fond. Aussi elle est suivie pour une rhinite allergique

Les tests cutanés allergologiques sont positifs aux acariens.

Elle consulte le 05/12/2016

Examen clinique normal

Spirométrie:



Paramètre	Unité	Ref	Pré	%Ref	Post	%Ref	%Pré
CV		3,47	3,23	93	3,20	92	-1
CI		2,44	2,44	100	2,75	113	13
VRI			0,01		0,00		-100
VC			2,61		2,75		5
VRE		1,14	0,61	53	0,45	39	-26
Paramètre	Unité	Ref	Pré	%Ref	Post	%Ref	%Pré
VEMS		3,01	3,18	106	3,14	105	-1
CVFex		3,48	3,23	93	3,20	92	-1
VEMS/CVF	%	82	98		98		0
DEP	l/s	6,88	8,67	126	9,38	136	8
DEM25	l/s	1,90	3,08	162	3,87	203	26
DEM50	l/s	4,28	4,43	104	7,10	166	60
DEM75	l/s	6,00	8,16	136	9,33	156	14
DEM 25-75	l/s	3,70	4,46	120	6,52	176	46
tex	s		1,7		1,6		-6

Exploration fonctionnelle respiratoire normale

Asthme contrôlé stade 1 avec une rhinite stable.

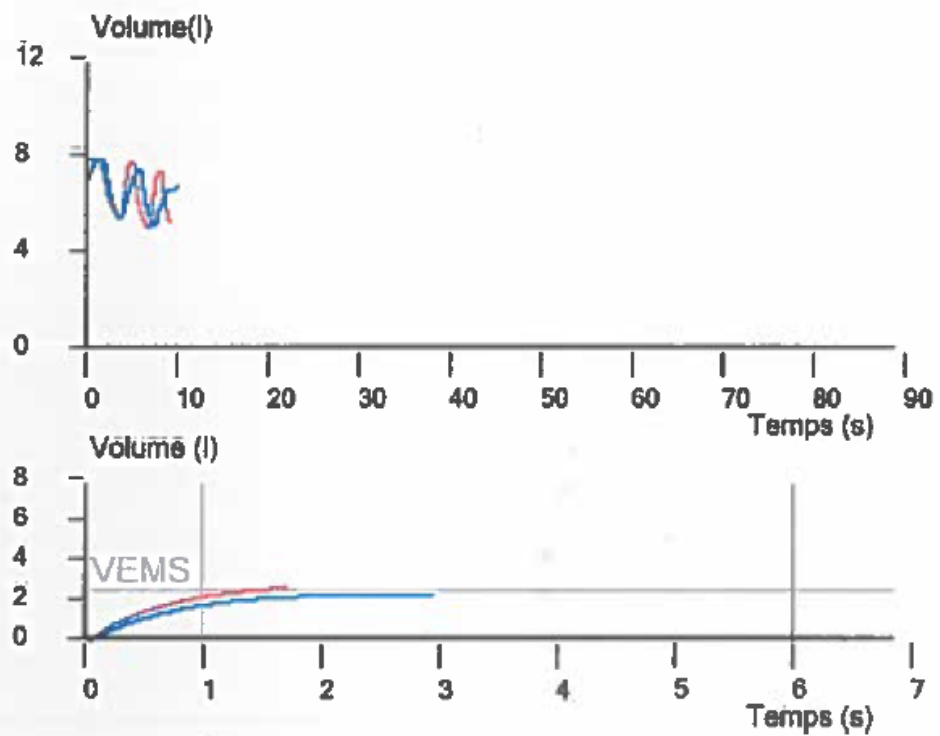
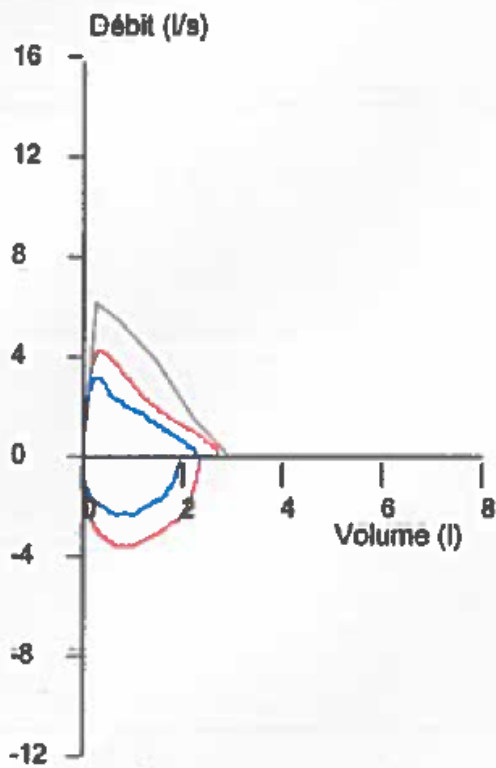
Cas clinique N° 2

Patiente de 45 ans qui consulte pour la première fois pour une gêne respiratoire.

Elle rapporte une dyspnée depuis l'âge de 30 ans.

L'auscultation trouve des râles sibilants.

Spirométrie:



Paramètre	Unité	Ref	Pré	%Ref	Post	%Ref	%Pré
CV	l	3,01	2,51	84	2,72	91	8
CI	l	2,17	2,23	103	2,39	110	7
VRI	l		0,22		0,03		-86
VC	l		2,29		2,35		3
VRE	l	1,01			0,33	33	
Paramètre	Unité	Ref	Pré	%Ref	Post	%Ref	%Pré
VEMS	l	2,60	1,88	72	2,30	89	22
CVFex	l	3,03	2,36	78	2,72	90	15
VEMS/CVF	%	81	80		85		6
DEP	l/s	6,34	3,31	52	4,39	69	33
DEM25	l/s	1,67	1,06	64	1,35	81	27
DEM50	l/s	3,96	1,87	47	2,28	58	22
DEM75	l/s	5,63	2,54	45	3,81	68	50
DEM 25-75	l/s	3,39	1,70	50	2,20	65	29
tex	s		2,6		1,9		-27

Trouble ventilatoire obstructif réversible

Asthme non contrôlé stade 2

Démarrer le traitement de fond et celui de l'exacerbation

Refaire la spirométrie dans 3 mois

Diagnostic étiologique

Interrogatoire +++

a- Facteurs déclenchants non allergiques :

- Aux saisons froides et humides
- Aux variations météorologiques
- A l'habitat (tabagisme passif, humidité, irritants)
- Au milieu professionnel (irritants chimiques ou particuliers)
- A la pollution ambiante (fumée de cigarettes, fumées industrielles, gaz d'échappement)
- A des médicaments (aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens)
- A l'exercice
- Au R.G.O

b- Facteurs déclenchants allergiques

- Tests cutanés allergologiques (loin de toute crise) avec une batterie standard d'allergènes ; la méthode utilisée est le prick-test.

DIAGNOSTIC DE LA RHINITE ALLERGIQUE



ETIOLOGIES

Acarieus	36,5%	ISAAC – ARIA Maroc
Blattes	25%	Aichane et col. Rev Fr allerg 1996
Oliviers	5,6 % 28%	Alaoui Y. et col. Afif et col.
Blomia	28,2%	Aichane et col. Allergy 2002
Latex	5,3%	Aichane et col. Rev Fr allerg 1996
Herbacés	9,3%	Afif et col. Allergy 2002
Autres:	ISAAC envir (en cours publ), pollution, animaux	

ETIOLOGIES

Acariens

36,5%

ISAAC – ARIA Maroc



ETIOLOGIES

Blattes

25%

Aichane et col.
Rev Fr allerg 1996



ETIOLOGIES

Oliviers

5,6 %

28%

Alaoui Y. et col.

Afif et col.



ETIOLOGIES

Blomia

28,2%

Aichane et col.
Allergy 2002



ETIOLOGIES

Latex

5,3%

Aichane et col.
Rev Fr allerg 1996



ETIOLOGIES

Herbacés

9,3%

Afif et col.

Allergy 2002



Etiologies

L'asthme est un syndrome polyétiologique

1/ Composante allergique (asthme allergique)

- Les pneumallergènes courants (allergènes inhalés)

Les acariens de la poussière de maison:

- Dermatophagoïdes Ptérynyssinus DP et Dermathophagoïdes Farinae DF
- Les Blattes...

Etiologies

- Pollens (de graminées, d'arbres)
- Phanères et protéines animales (chat, chien)
- Moisissures et levures (Aspergillus, Alternaria)
- Les trophallergènes (allergènes alimentaires) :
 - œuf, lait, poisson, crevettes, arachide
- Les médicaments
- Les allergènes professionnels :
 - Isocyanates (peintures), latex... .

Allergènes



Acariens



Blattes



Pollens



Moisissures



Phanères et protéines animales

Allergènes alimentaires



Etiologies

Eléments d'orientation vers l'allergie

- Antécédents personnels et familiaux d'atopie
- Survenue des symptômes selon l'unité de temps et de lieu
- Hyperéosinophilie sanguine > 400 ml (en dehors d'une parasitose intestinale), nasale (rhinite) et des sécrétions bronchiques
- Elévation des IGE sériques totales

Etiologies

Eléments de certitude

- **Les tests cutanés allergologiques corrélés à la clinique : c'est l'élément de base**
- **Le dosage des IgE sériques spécifiques orientés vers l'allergène suspecté**
- **Les tests de provocation bronchique avec l'allergène incriminé (exceptionnellement)**
- **Dosage des allergènes recombinants**

Etiologies

Allergènes recombinants

- Il faut disposer de tous les allergènes majeurs et mineurs pour chaque source allergénique : de nombreux progrès ont été réalisés
- Exemple : patient sensibilisé à l'arachide, doser : Ara h1, Ara h2, Arah3, Arah8 et Arah9.

Etiologies

L'asthme est un syndrome polyétiologique

2/ Asthme non allergique

Asthme du sujet âgé

Asthme et grossesse

Asthme d'effort

Asthme avec intolérance à l'aspirine

Traitement

But du traitement

- **Contrôler les symptômes**
- **Maintenir une activité normale**
- **Préserver la fonction respiratoire**
- **Améliorer la qualité de vie**
- **Eviter les effets indésirables des médicaments**
- **Eviter le décès par asthme**

Indications thérapeutiques

A- Traitement des épisodes (Crise) :

Le traitement doit être commencé sur le lieu de sa survenue.

Épisode non sévère et sujet non à haut risque

Traitement ambulatoire à domicile

B2-agoniste d'action rapide
2-4 bouffées / 20 min la 1^{ère} heure

REEVALUATION

<p>-Bonne réponse -DEP > 80% « Episode léger »</p>	<p>-Réponse incomplète -60% < DEP < 80% « Episode modéré »</p>	<p>-Mauvaise réponse -DEP < 60% « Episode sévère »</p>
<p>-Continuer B2-mimétiques / 3-4h pendant 24-48 h</p> <p>-Consulter le médecin hospitalier</p>	<p>-Ajouter corticoïde PO 0,5-1 mg/Kg/j</p> <p>-Continuer B2 mimétiques /h</p> <p>-Consulter en urgence pour suivi</p>	<p>-Ajouter corticoïde 0,5-1 mg/Kg/j PO ou IV</p> <p>-Répéter B2-agoniste</p> <p>-Transport rapide en milieu spécialisé pour suivi</p>

Épisode modéré à sévère et/ou sujet à haut risque

Traitement en milieu hospitalier

- **B2-agoniste d'action rapide**

- Voie inhalée

4 à 10 bouffées / 20 minutes (spray, chambre d'inhalation) la 1ère h

Mieux nébulisation avec O2 à 6-8l/min

Salbutamol Atrovent

- Ou voie parentérale :

-Salbutamol : 0,5 mg en sous-cutané / 4-6 h ou IV

- **O2 : 4 à 6l/min**

- **Corticoïde systémique** per os ou intraveineux si épisode sévère d'emblée ou sujet à haut risque

Traitements adjuvants

- **Sulfate de magnésium** (inhibe contraction muscles lisses)
40 mg/kg I.V, pourrait être réservé aux patients DEP < 30 %
ou non réponse au traitement
- **Antibiothérapie**
réservée aux infections broncho-pulmonaires patentes
- **Réhydratation**
non systématique ; si fièvre, déshydratation documentée,
polypnée
- **Kinésithérapie**: n'a pas démontré son efficacité

Prise en charge thérapeutique une approche complémentaire

Traitement
pharmacologique



Prise en compte
de l'environnement

Éducation
thérapeutique

Le constat

Le contrôle de l'asthme est insuffisant

- Une sous-estimation de la pathologie
- Une sur-estimation du contrôle
- Un défaut d'observance aux corticoïdes
- Une connaissance insuffisante de la pathologie sous-jacente (inflammation)

Comment atteindre ces objectifs ?

- **Efficacité de la molécule**
- **Dispositif d 'inhalation**
- **Schéma thérapeutique**

But du traitement

“Le contrôle de la maladie devrait être le but du traitement de l’asthme”

- Minimum (idéalement pas) de symptômes chroniques , incluant les symptômes nocturnes
- Minimum (idéalement pas) d ’exacerbations
- Pas de visites aux urgences
- Besoin minimal de β_2 -agonistes à la demande
- Pas de limitations des activités, incluant l ’exercice
- Variation du débit expiratoire de pointe < 20%
- Débit expiratoire de pointe normal (ou presque)
- Minimum (ou pas) d ’effets indésirables des médicaments

TRAITEMENT DE LA MALADIE ASTHMATIQUE

1 - Contrôle de l'environnement

2 - Corticoïdes inhalés dose adaptée +
Bronchodilatateur à action prolongée

3 - Education du patient

- Compliance au traitement
- Suivi et contrôle médical régulier

Traitement de fond en fonction de la sévérité de la maladie asthmatique

Asthme intermittent léger

STADE I

Pas de traitement médicamenteux de fond

Traitement de fond en fonction de la sévérité de la maladie asthmatique

Asthme persistant léger STADE II

**Propionate de fluticasone /salmétérol
125
2 bouffées matin et soir pendant
3 mois**

+/- anti-leucotriène

Traitement de fond en fonction de la sévérité de la maladie asthmatique

Asthme persistant modéré STADE III

**Propionate de fluticasone /salmétérol
125
2 bouffées matin et soir pendant
3 mois**

+/- anti-leucotriène

Traitement de fond en fonction de la sévérité de la maladie asthmatique

Asthme persistant sévère
STADE IV

**Propionate de fluticasone /salmétérol
250
2 bouffées matin et soir pendant
3 mois**

Place des autres traitements

RELVAR ELLIPTA

1- Association fixe

- CI = Furoate de Fluticasone (FF)

Effet prolongé $\geq 24h$

- LABA = trifénatate de vilanterol (VI)

Délai d'action rapide ($>$ salmétérol)

Effet prolongé $\geq 24h$



2- 1 prise par jour

3- Nouveau dispositif d'inhalation poudre sèche Ellipta

4- Développement dans l'asthme

- Chez adulte et adolescent ≥ 12 ans
- 2 dosages: Relvar 100/25 μg et Relvar 200/25 μg
(doses délivrées 92/22 μg et 184/22 μg)

FLUTIFORM : Ses indications

FLUTIFORM (Association fluticasone + formoterol) est indiqué en traitement continu de l'asthme

- ❑ chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur β_2 -agoniste de courte durée d'action.
- ❑ chez les patients insuffisamment contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par β_2 -agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.



SPIRIVA RESPIMAT : Ses indications

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Le tiotropium est indiqué en traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive.

Asthme

SPIRIVA RESPIMAT est indiqué en traitement bronchodilatateur additionnel continu chez des patients adultes asthmatiques traités en continu par une association de corticostéroïdes inhalés (CSI) ($\geq 800\mu\text{g}$ de budésonide/jour ou équivalent) et de bêta-2-agonistes de longue durée d'action (LABA), et qui ont présenté au cours de l'année précédente une ou plusieurs exacerbations sévères d'asthme.



Antileucotriènes

- **Indications retenues**
- **Traitement de fond de l'asthme persistant léger à modéré en appoint d'une corticothérapie inhalée**
- **Asthme induit à l'exercice chez l'adulte et l'enfant de 6 à 14 ans**

Indications de l'omalizumab

- Age > 6 ans (USA 12 ans)
- Asthme persistant modéré à sévère
- Asthme insuffisamment contrôlé par les corticoïdes inhalés à forte dose et les BAP
- Taux d'IgE entre 30 et 700UI/ml
- Sensibilisation à un allergène perannuel démontré par prick-test et/ou IgE spécifiques
- Effets bénéfiques également sur les symptômes de rhino-conjonctivite
- Sur l'urticaire

Grudmann SA. JACI 2008; 121(1):257-
Saini S. JACI 2011;128(3):567-3

omalizumab

- **Contrainte de la présentation en injectable: nécessité d'un personnel de santé**
- **Espoir de présentation en seringue préétablie ou stylo auto-injectable**
- **Prix: 226,24 €**



Anti-interleukines

NUCALA – Mépolizumab



NUCALA – Mépolizumab: Ses indications

Nucala est indiqué chez l'adulte, en traitement additionnel, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.



Traitement de fond non médicamenteux

- **Eviction de l'Allergène Responsable**
- **Bonne Hygiène de vie**
- **Kinésithérapie Respiratoire**
- **Bonne éducation du Malade et de la Famille**
- **Prévention Primaire**

Surveillance du patient

- **Niveau de contrôle de l'asthme (tableau)**
- **Complications**
- **Mesure systématique du DEP lors des consultations de contrôle +/- par le patient**
- **Tolérance du traitement : effets indésirables**
- **Suivi régulier à renforcer chez patients à risque d'asthme aigu grave et patients ayant des exacerbations fréquentes**

Contrôle de la maladie (GINA)

Par semaine

Contrôle Total

**Bon contrôle
2 ou 3 des critères**

Symptômes diurnes

Aucun

Pas plus de 2 j/sem.

β_2 -agoniste à la demande

Aucun

Pas plus de 4 prises / sem. & 2 jours / sem.

DEP matinal

$\geq 80\%$

DEP $\geq 80\%$ valeurs théo.

Réveils nocturnes

Aucun

Aucun

Exacerbations

Aucune

Aucune

Visites en urgence

Aucune

Aucune

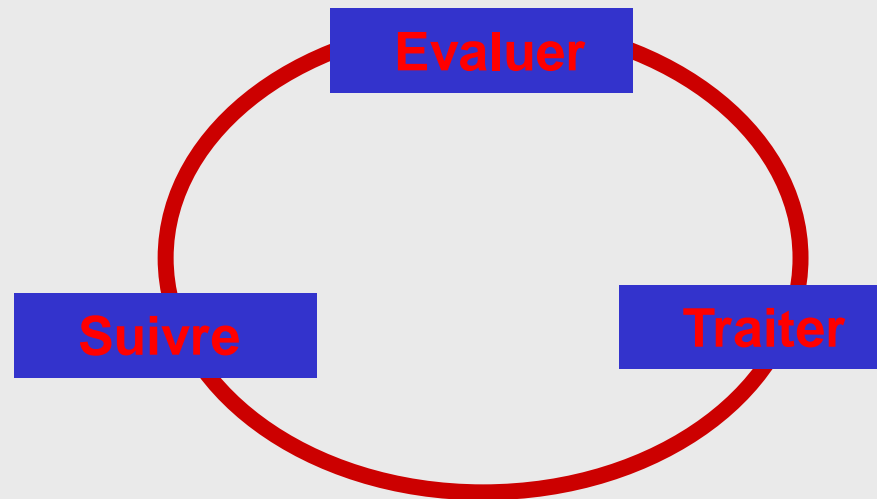
Effets indésirables

Aucun

Aucun

(justifiant chgt tt)

- **Le traitement de l'asthme repose sur le contrôle de la maladie.**
- **Le traitement doit être adapté en fonction d'un cycle continu basé sur le contrôle de la maladie.**



Conclusion

- **Asthme : problème fréquent de santé publique**
- **Diagnostic : clinique +++, précoce afin d'instaurer un traitement de fond adapté**
- **But du traitement : assurer le contrôle de la maladie**
- **Pronostic : dépend de la sévérité de la maladie**

142 dhs
PPV



185 dhs
PPV



Actualités thérapeutiques dans l'asthme

Définition de l'asthme

« Désordre **inflammatoire** qui s'accompagne de remaniements durables de la structure des voies aériennes, secondaire à un **infiltrat inflammatoire polymorphe** comprenant notamment des mastocytes et des **polynucléaires éosinophiles**.

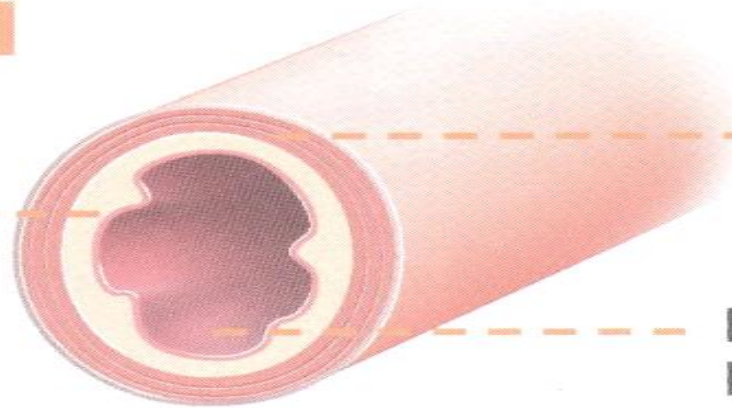
Cette inflammation s'accompagne **d'anomalies structurales bronchiques** et se traduit par des **symptômes de brève durée** qui sont, en général, en rapport avec une **obstruction bronchique** diffuse et variable, réversible spontanément ou sous l'effet du traitement. Une HRB en réponse à de nombreux stimuli est associée»

(GINA 2012)

BRONCHES normale et spasmée en coupe

ETAT NORMAL

Muqueuse
bronchique
normale

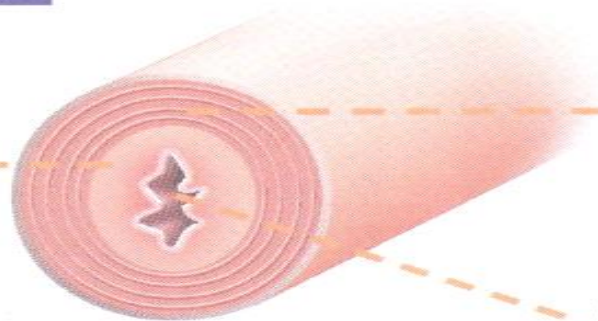


Muscle
bronchique
relâché

Lumière
bronchique
"ouverte"

CRISE D'ASTHME

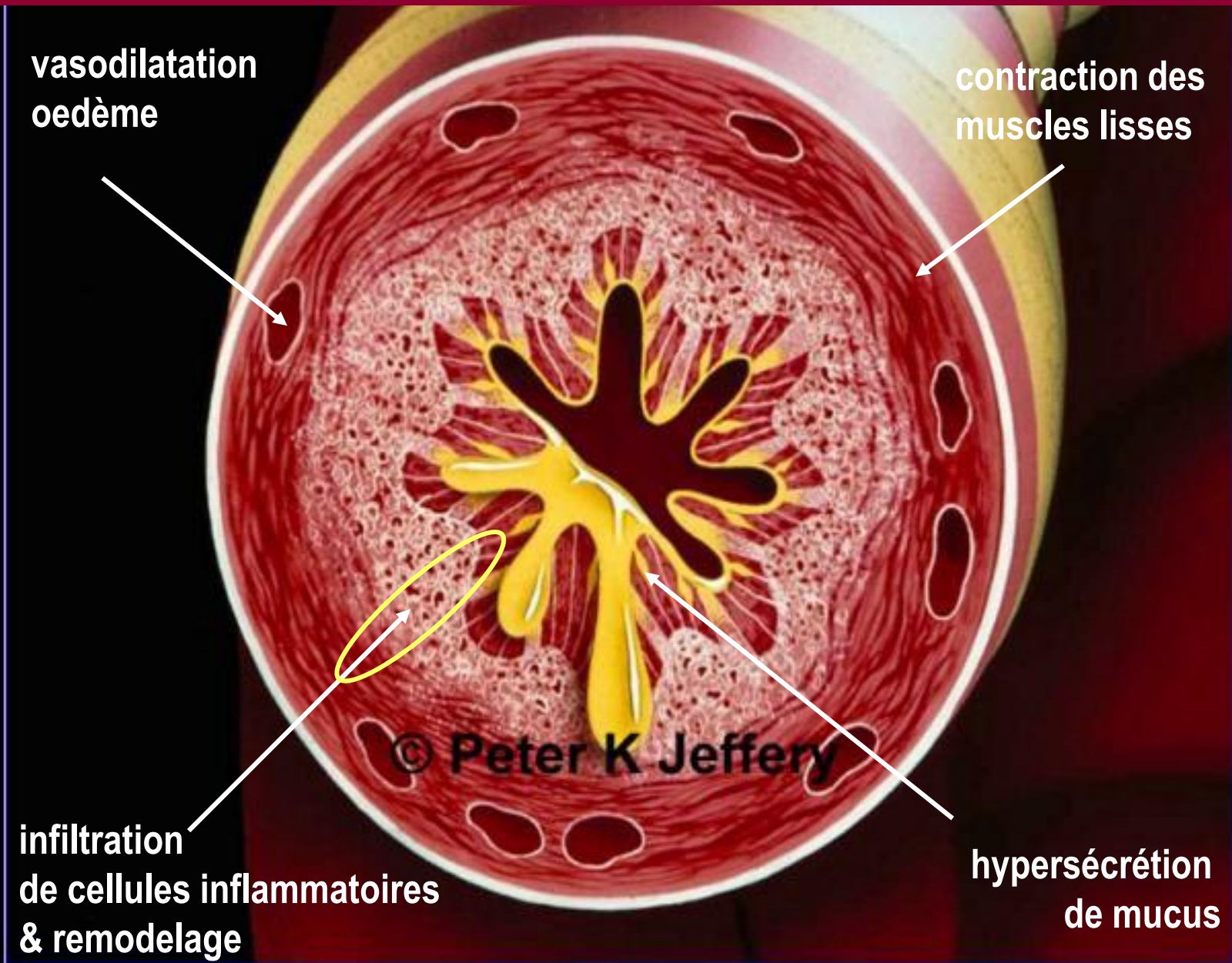
Muqueuse
bronchique
inflammatoire
épaissie



Muscle
bronchique
contracté

Lumière
bronchique
"rétrécie"

Physiopathologie



Traitement de l'asthme

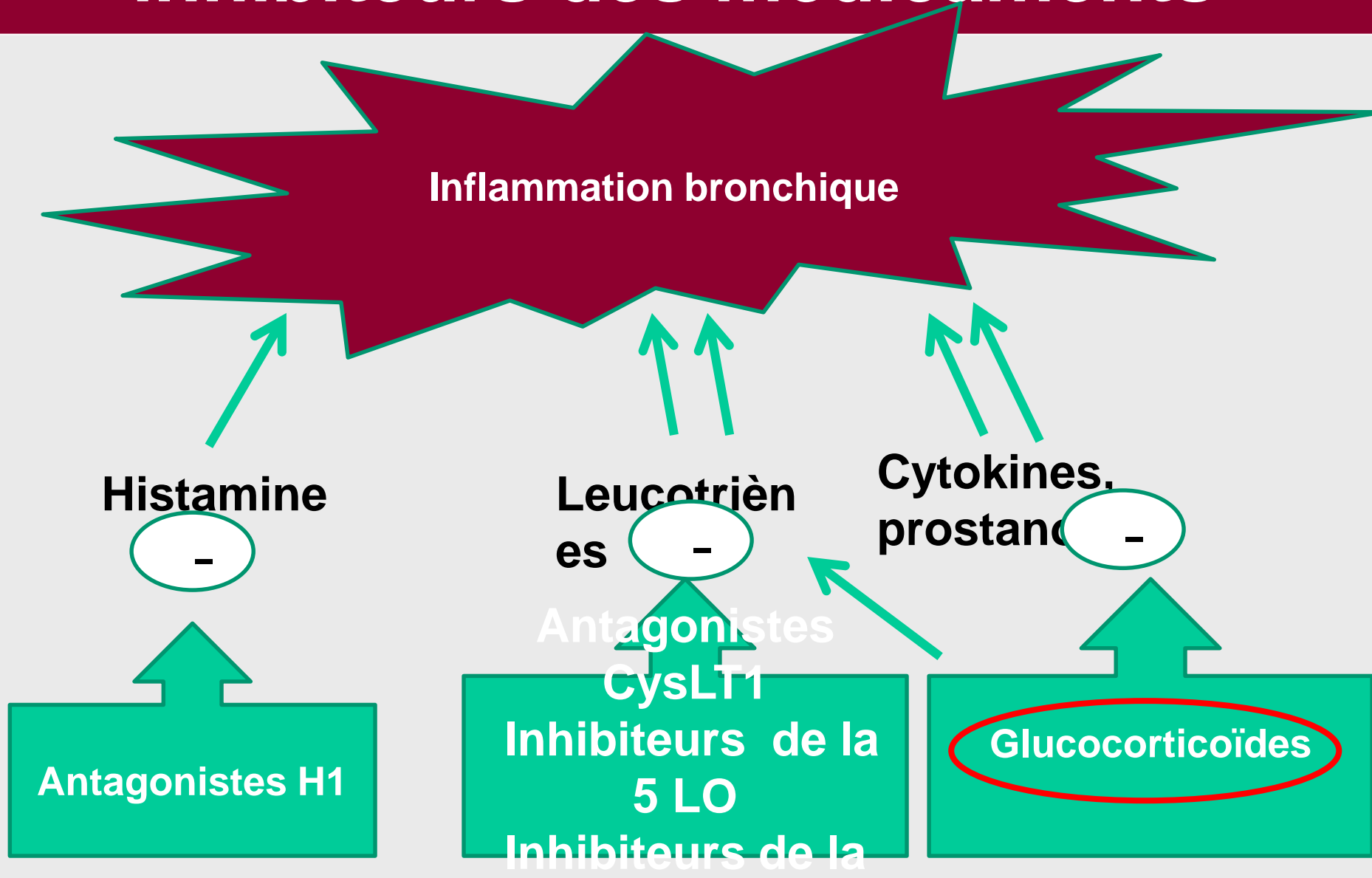
- **Traitement de l'asthme combine des corticoïdes inhalés et des bronchodilatateurs à action prolongée**
- **Contrôle de la maladie chez 85% des patients dans le cadre de protocoles d'étude**
- **En dehors des études, seul 50% des patients aboutissent à un contrôle pleinement satisfaisant de l'asthme**

Traitement de l'asthme

- **Nouveaux traitements**
 - **Principalement l'asthme sévère**
 - **Asthme insuffisamment contrôlé par les traitements habituels**
- **Importance de l'observance thérapeutique**
 - **Prise adéquate du traitement**
 - **Eviction de l'exposition professionnelle et l'exposition aux allergènes**

Actualités en corticothérapie

Inflammation bronchique et effets inhibiteurs des médicaments



Corticothérapie inhalée

- **Ciclésone nouveau CSI: *Alvesco****
- **Introduit sur le marché canadien**
- **Promédicament métabolisé en composé actif**
- **Action similaire aux autres CSI**
- **Temps de rétention prolongé au niveau pulmonaire expliquant en partie son efficacité en prise unquotidienne**
- **Efficacité prouvée**
 - Réduit l'hyperréactivité bronchique
 - Amélioration significative du VEMS en comparaison avec Budésone
 - Bonne tolérance



Corticothérapie inhalée

- Fluroate de Mométhasone
Asmanex*
 - Efficacité prouvée
 - Monoprise +++
 - 200, 400µg
-
- Amélioration significative du VEMS en comparaison avec Budésonide, effet similaire à la fluticasone
 - Prix en France : 18,84 €



Bêtamimétiques à libération prolongée

Bronchodilatateurs

- **Indacaterol: ONBREZ Breezhaler* , OSLIF Breezhaler* , nouveau béta2mimetique de longue durée d'action**
- **Action quasiment sélective: peu d'effets secondaires sur le rythme cardiaque**
- **Efficacité prolongée pendant 24H avec efficacité rapide et bonne tolérance pour une prise unique**

Bronchodilatateurs



Bronchodilatateurs

- **L'Indacaterol seul n'est pas indiqué dans le traitement de l'asthme**
- **L'association à un corticoïde inhalé est nécessaire : en cours d'étude**
- **Actuellement pas d'études à long terme : intérêt de poursuivre son développement**

Intérêt de l'association fixe

- **Recommandations internationales préconisent l'association d'un bêta 2 mimétiques de longue durée d'action à une dose faible à moyenne de corticostéroïdes inhalés**
- **Asthme non suffisamment contrôlé par un CSI seul**
- **Plusieurs études: bénéfice de l'association comparativement à l'augmentation de la dose du CSI seul tant pour le contrôle des symptômes que pour l'amélioration de la fonction respiratoire**

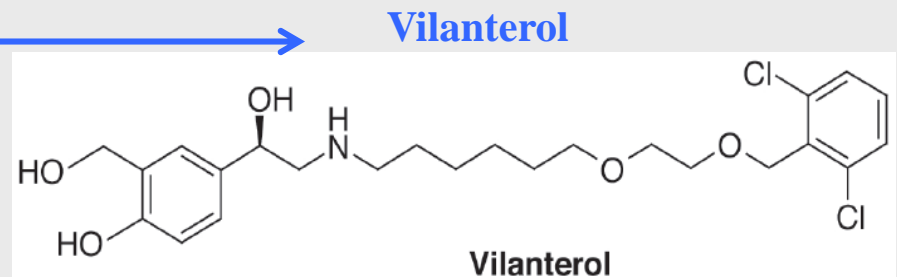
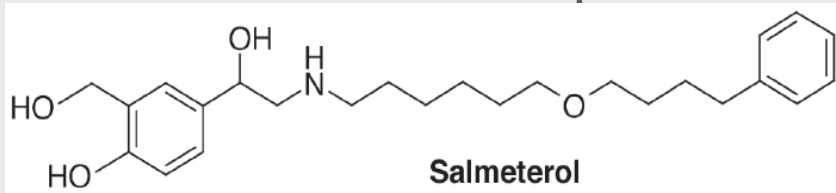


Association ICS/LABA

Quoi de neuf ?

LABA – Vilanterol trifenate (VI): un nouveau LABA inhalé

- Sélectivité aux β_2 récepteurs (vs β_1 et β_3)¹ : similaire à celle du salmeterol
- Exposition systémique réduite ; les métabolites ne sont pas toxiques et sont excrétés rapidement
- Durée d'action 2 fois plus importante que celle du salmétérol
- Délai d'action rapide



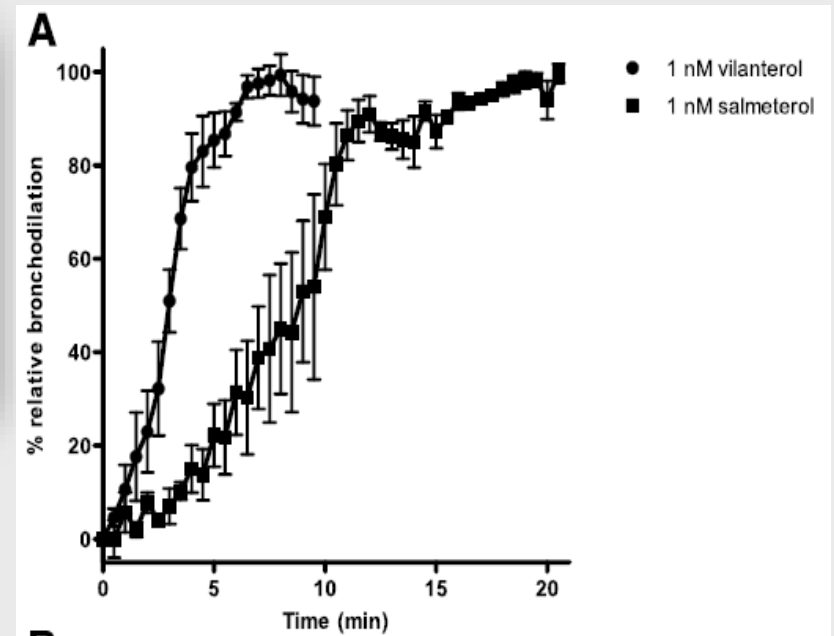
Vilanterol – puissance et délai d'action*

- **Délai d'action:** plus rapide que Salmeterol
- **Puissance:** similaire à celle formotérol et meilleure que salmeterol et indacaterol

- **VI – Délai d'action = 3.1 ± 0.3 min**
- **SAL – Délai d'action = 8.3 ± 0.8 min**

β_2 -AR Agonist	Potency	Onset $t_{1/2}$
	pEC_{50}	min
Vilanterol	8.62 ± 0.27	$5.8 \pm 0.5^{***}$
Salmeterol	6.84 ± 0.03	15.2 ± 0.6
Formoterol	8.56 ± 0.18	$4.0 \pm 0.1^{***}$
Indacaterol	6.84 ± 0.16	$4.0 \pm 0.2^{***}$

*** $P < 0.0001$ versus salmeterol.



* données ex vivo

Indication de Relvar Ellipta dans l'asthme*

- **Relvar Ellipta est indiqué en traitement continu de l'asthme chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus.**
- **Relvar Ellipta est indiqué chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta₂-agoniste à action rapide et de courte durée par voie inhalée "à la demande".**

Indication de Relvar Ellipta dans l'asthme*

DOSAGE et posologie:

1) Initier **Relvar Ellipta 100/25 µg**, une inhalation par jour,

Si les patients continuent d'être non-contrôlés :
augmenter la dose avec **Relvar Ellipta 200/25 µg**,
une inhalation par jour.

2) Possibilité d'initier **Relvar Ellipta 100/25 µg**, une inhalation par jour pour les patients avec un asthme sévère.

NB : Relvar Ellipta 100/25 µg est aussi indiqué dans le traitement de la BPCO

*Summary of Product Characteristics Relvar Ellipta;

ELLIPTA™ inhalateur

A multi-dose DPI

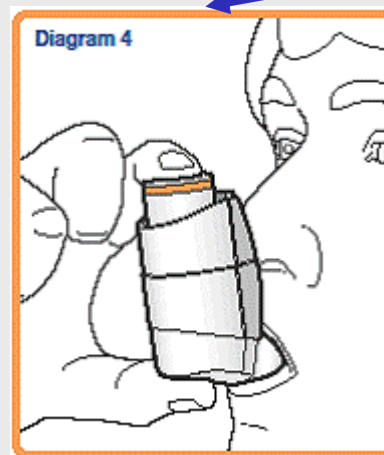
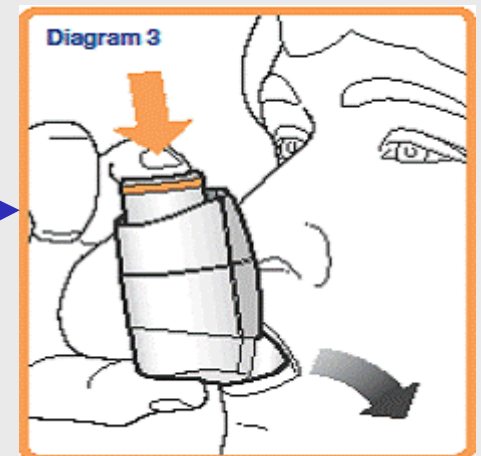
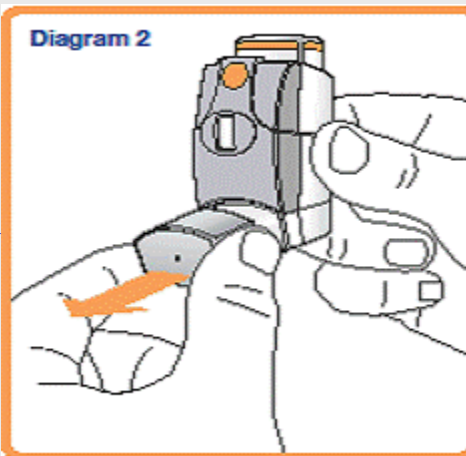
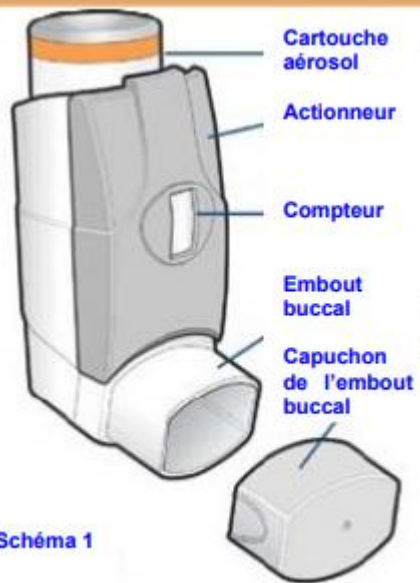


Images not to scale

FLUTIFORM



FLUTIFORM : Utilisation



SPIRIVA RESPIMAT



SPIRIVA RESPIMAT : Utilisation

- 1. Retirez la base transparente**
 - Maintenez le capuchon fermé.
 - Appuyez sur le cliquet de sécurité tout en retirant fermement la base transparente avec votre autre main.



- 2. Insérez la cartouche**
 - Insérez l'extrémité la plus étroite de la cartouche dans l'inhalateur.
 - Placez l'inhalateur sur une surface solide et poussez fermement jusqu'à ce qu'il se mette en place.



- 3. Remplacez la base transparente**
 - Remettez en place la base transparente jusqu'à entendre un dé clic.



4. Tournez

- Maintenez le capuchon fermé.
- Tournez la base transparente dans la direction des flèches imprimées sur l'étiquette jusqu'à entendre un déclic (un demi-tour).



5. Ouvrez

- Ouvrez le capuchon jusqu'à ce qu'il s'ouvre complètement.



6. Pressez

- Dirigez l'inhalateur en direction du sol.
- Pressez sur le bouton de libération de la dose.
- Fermez le capuchon.
- Répétez les étapes 4 à 6 jusqu'à ce qu'un nuage soit visible.
- **A l'apparition du nuage**, répétez les étapes 4 à 6 trois autres fois.

Votre inhalateur est maintenant prêt à être utilisé. Ces étapes ne modifieront pas le nombre de doses disponibles. Après préparation, votre inhalateur sera en mesure de délivrer 60 bouffées (30 doses).



TOURNEZ

- Maintenez le capuchon fermé.
- **TOURNEZ** la base transparente dans la direction des flèches imprimées sur l'étiquette jusqu'à entendre un déclic (un demi-tour).



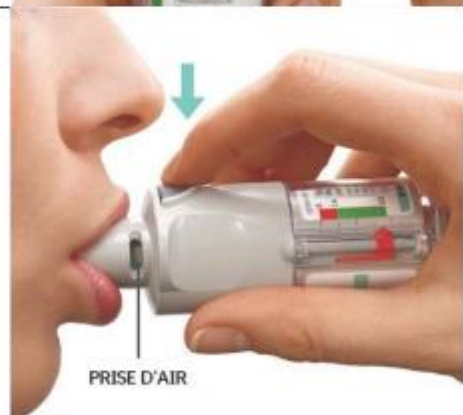
OUVREZ

- **OUVREZ** le capuchon jusqu'à ce qu'il s'ouvre complètement.



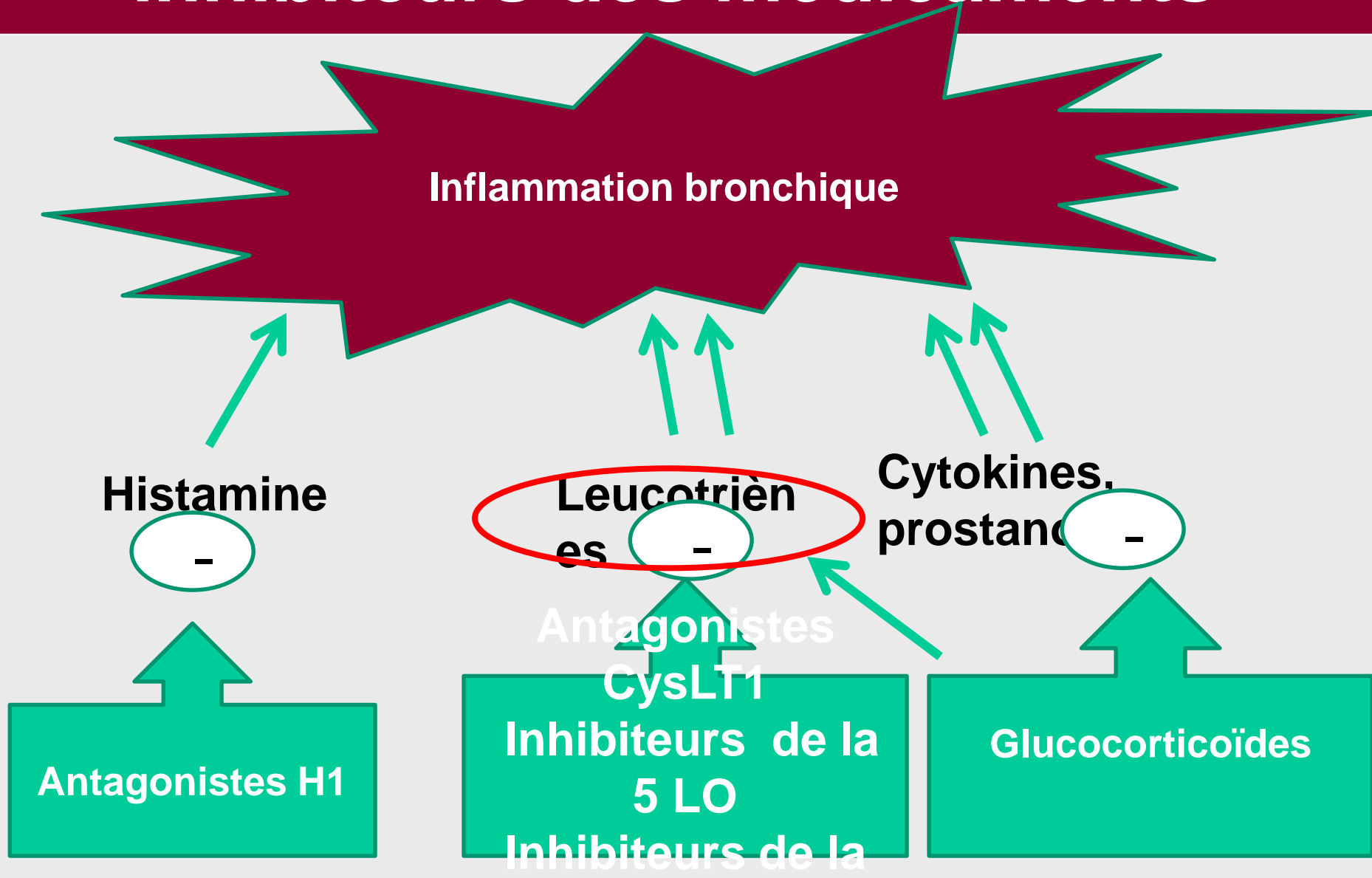
PRESSEZ

- Expirez lentement et complètement.
- Fermez vos lèvres autour de l'embout buccal sans recouvrir les prises d'air. Pointez votre inhalateur vers l'arrière de votre gorge.
- Tout en inspirant lentement et profondément par la bouche, **PRESSEZ** sur le bouton de libération de la dose et continuez d'inspirer lentement aussi longtemps que cela reste confortable.
- Maintenez votre respiration pendant 10 secondes ou aussi longtemps que vous le pouvez sans être gêné.
- Répétez les opérations «**TOURNEZ, OUVREZ, PRESSEZ**» pour un total de 2 bouffées.
- Fermez le capuchon jusqu'à ce que vous utilisiez à nouveau votre inhalateur.



Antileucotriènes

Inflammation bronchique et effets inhibiteurs des médicaments



Antileucotriènes

- **Les antileucotriènes: approche thérapeutique assez récente dans l'asthme étant donné la production accrue des leucotriènes démontrée chez les asthmatiques**
- **Les leucotriènes: rôle essentiel dans le chimiotactisme pour les éosinophiles après stimulation par les molécules d'adhésion**

Antileucotriènes

- **Les effets les plus significatifs**
 - **Amélioration de la fonction ventilatoire**
 - **Diminution de la consommation des béta-2stimulants et des accès symptomatiques**
 - **Protection contre le bronchospasme induit par l'exercice et l'aspirine**
 - **Effet bronchodilatateur modeste et lent à s'installer**

Antileucotriènes

Deux classes

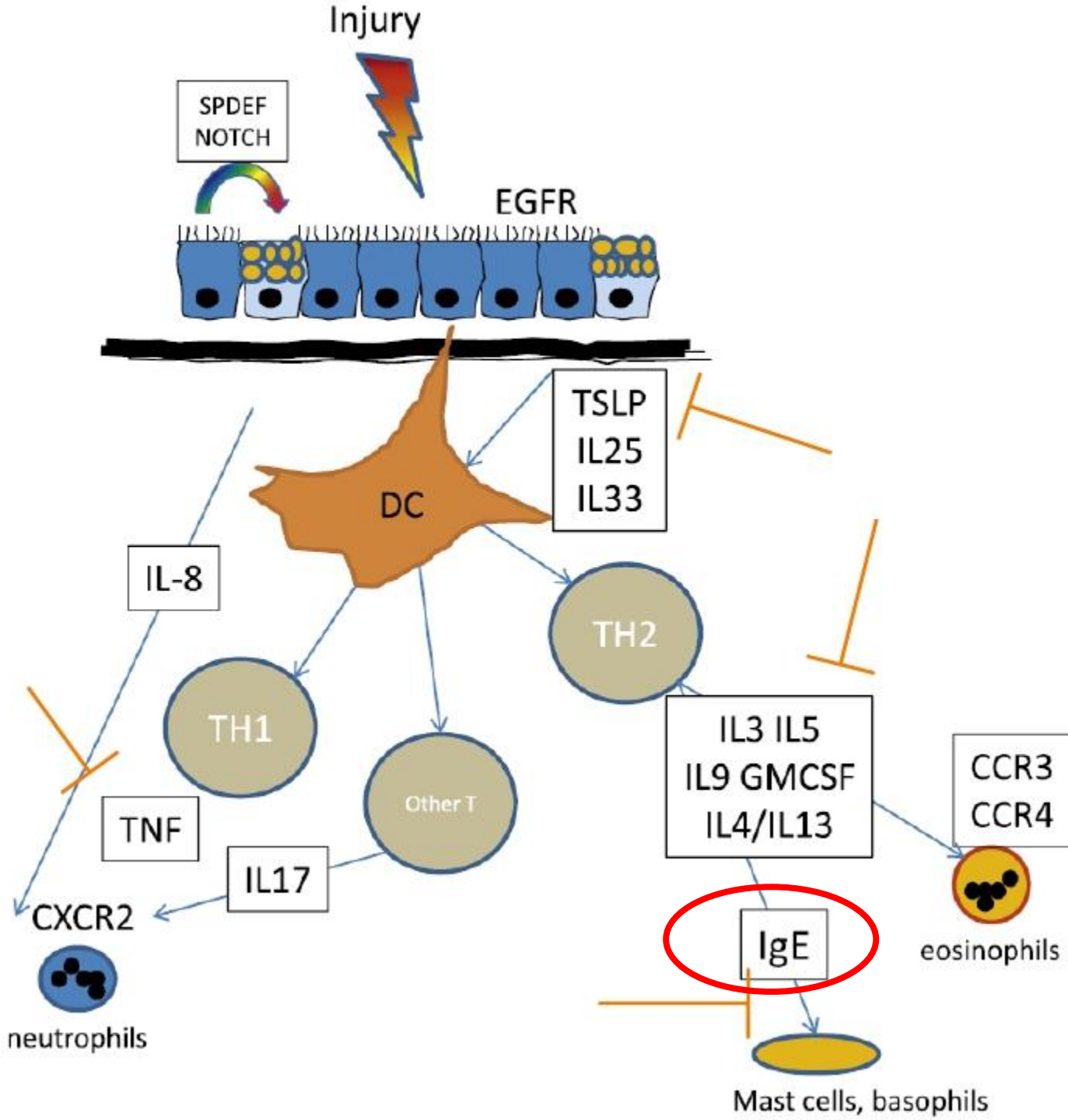
```
graph TD; A[Deux classes] --> B[Inhibiteurs de la synthèse des leucotriènes: zileuton]; A --> C[Inhibiteurs des récepteurs Cys-LT1 aux leucotriènes: montelukast, seul au Maroc, zafirlukast et pranlukast, au Japon et USA];
```

Inhibiteurs de la
synthèse des
leucotriènes:
zileuton
inhibiteur de la 5-
lipo-oxygénase
commercialisé
aux US

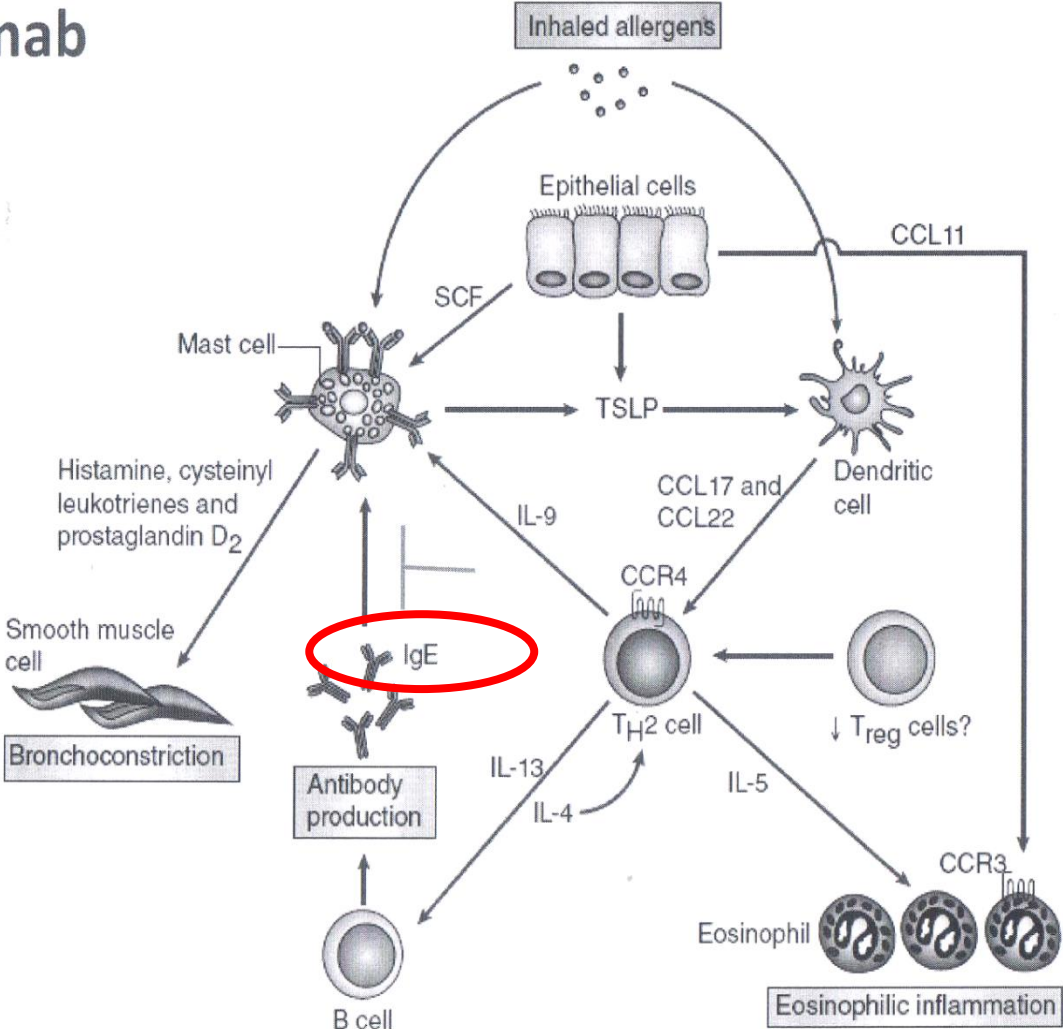
Inhibiteurs des
récepteurs Cys-LT1
aux leucotriènes:
montelukast, seul
au Maroc,
zafirlukast et
pranlukast, au
Japon et USA

Autres traitements

Omalizumab



omalizumab



Effets à long terme de l'omalizumab

- **Durée idéale du traitement indéterminée**
- **Apparition de l'effet après 12 semaines**
- **A l'arrêt du traitement: réaugmentation des taux d'IgE libres**
- **Réapparition parallèle des symptômes**

omalizumab

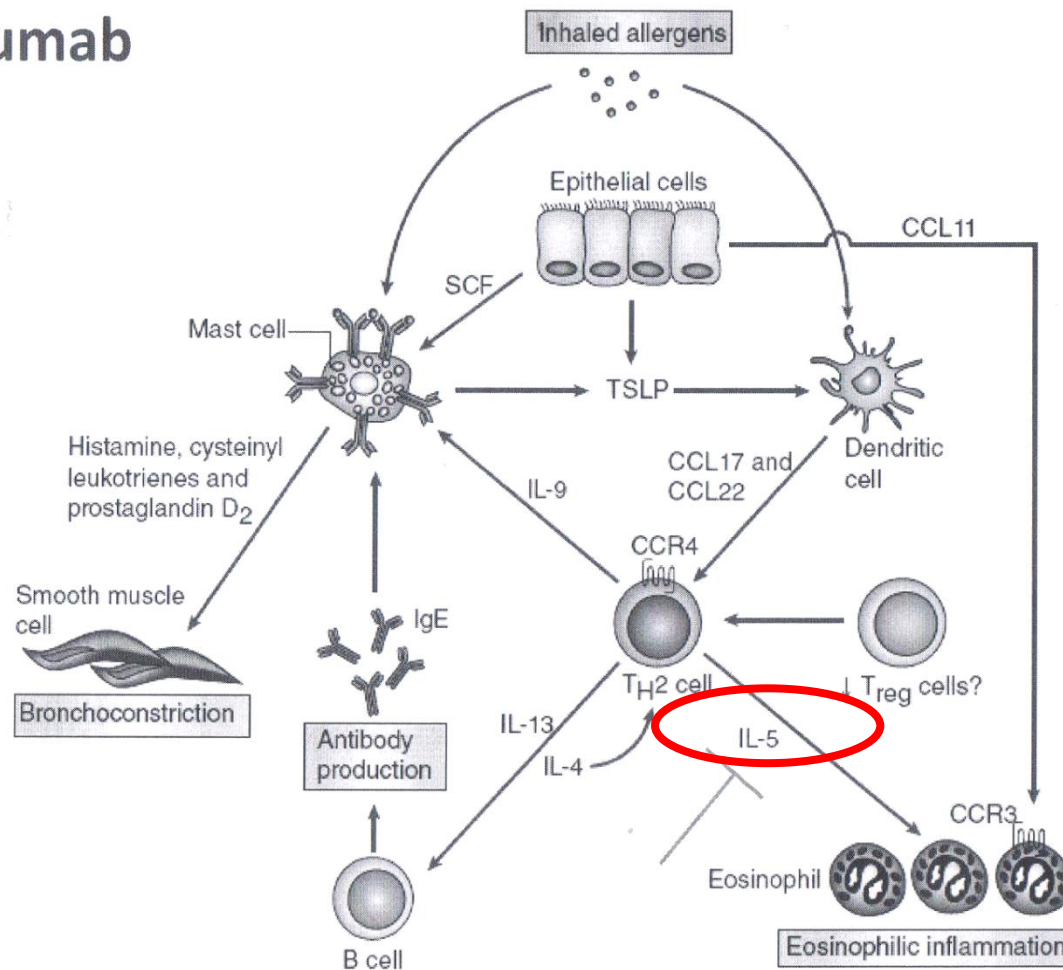
- **Diminution significative des exacerbations de l'asthme chez les patients avec un asthme allergique modéré à sévère**
- **Seul traitement disponible**
- **Administrées par injection sous-cutanée (75 mg, 150 mg) toutes les 2 ou 4 semaines en fonction du taux initial d'IgE et du poids**

Effets secondaires

- **Pas de différence significative par rapport au placebo**
- **Réaction anaphylactique liée à la perfusion**
- **Rarement: urticaire, réaction au site d'injection, maladie sérique !**

Mepolizumab

mepolizumab



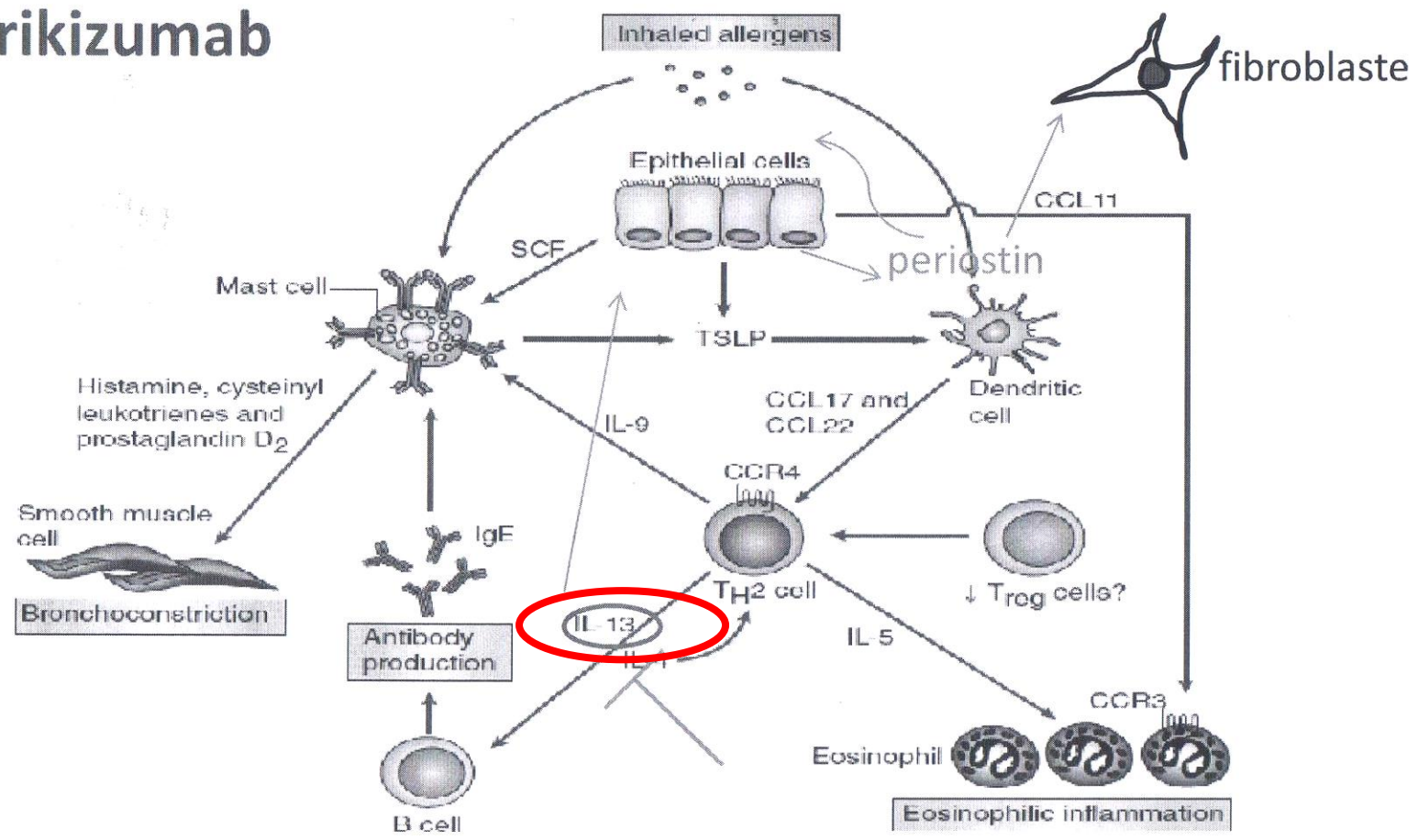
NUCALA : Utilisation

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE NUCALAMC (mépilizumab) est indiqué à titre de médicament d'appoint pour le traitement d'entretien de l'asthme éosinophile sévère chez les patients adultes :

- dont l'état n'est pas adéquatement maîtrisé malgré une corticothérapie en inhalation à dose élevée jumelée à un ou plusieurs autres médicaments de prévention (p. ex. un bêta2-agoniste à longue durée d'action [BALA]); et
- dont le nombre d'éosinophiles dans la circulation sanguine s'élève à au moins 150 cellules/ μL ($0,15 \times 10^9 /\text{L}$) au moment d'amorcer le traitement par NUCALAMC OU à au moins 300 cellules/ μL ($0,3 \times 10^9 /\text{L}$) au cours des 12 mois précédents.

Lebrikizumab

lebrikizumab

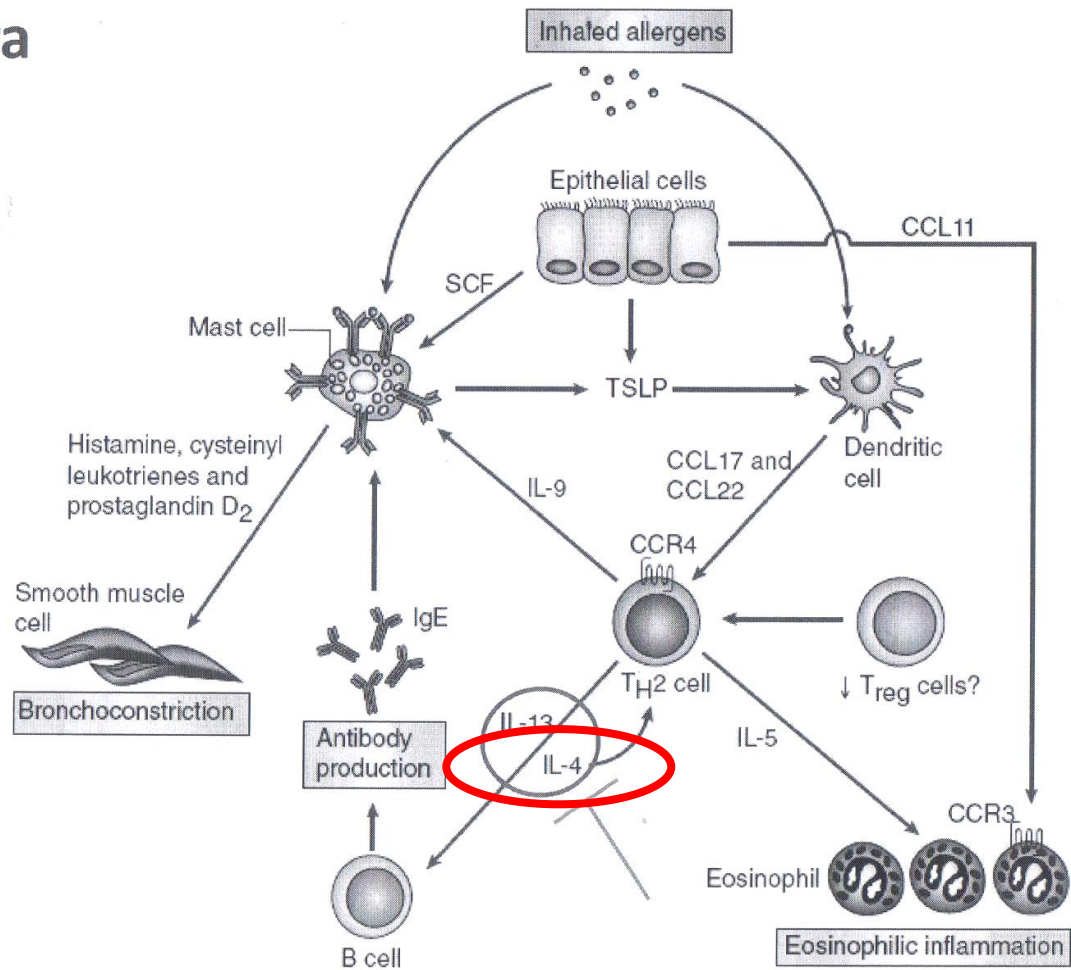


lebrikizumab

- **Interleukin 13 induit la production de periostin par les cellules épithéliales bronchiques**
- **Sécrétion de periostin dans la matrice extracellulaire qui contribue au remodeling de l'asthme**
- **Ac monoclonal Ig G4, humanisé, anti-IL13**

Pitrakinra

pitrakinra



pitrakinra

- Variante IL-4
- Inhibe la liaison de l'IL-4 et de l'IL-13 au complexe récepteur IL-4R α
- Molécules ciblant uniquement IL-4 ou IL-4R: efficacité moindre

Thermoplastie bronchique

- **Technique originale permettant de réduire la masse musculaire lisse bronchique**
- **Chez les asthmatiques modérés à sévères: amélioration du contrôle de la maladie sans amélioration du VEMS**
- **Bénéfice minime obtenu après 5 ans de suivi selon une étude**
- **Sa place reste toujours à définir**

Thermoplastie bronchique technique

- Le bronchoscope introduit par la bouche ou le nez.
- Le cathéter introduit dans le bronchoscope.
- Son extrémité se déploie et quatre électrodes entrent en contact avec la paroi bronchique.
- Ces électrodes délivrent une énergie par radiofréquences émises par le générateur Alair pour chauffer le muscle lisse de la paroi bronchique.
- La chaleur réduit la quantité de tissu musculaire lisse, ce qui peut diminuer la capacité des voies aériennes de se rétrécir et causer des symptômes d'asthme.



Immunothérapie spécifique

Immunothérapie spécifique injectable (ITSI) et amélioration de l'asthme

Seul traitement permettant de réduire:

- **L'hyperréactivité bronchique spécifique d'allergène et l'HRBNS**
- **La dose des corticoïdes inhalés**

Immunothérapie spécifique

**Voie sous cutanée
depuis 1911**

**Référence historique
Efficacité reconnue
Injections multiples
Choc anaphylactique**

Voie sublinguale depuis 1992

**Efficacité clinique confirmée
Meilleure tolérance
Amélioration rapport
bénéfice/risque**



Immunothérapie: perspectives

- **Augmentation du nombre de patients traités**
- **Amélioration du rapport bénéfice/risque**
- **Amélioration galénique: comprimé oral**
- **Nouvelles indications: allergie alimentaire**
- **Passage d'extraits biologiques à des allergènes recombinants**

Conclusion

- **Meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'asthme**
- **Nouvelles voies de recherche et développement de nouvelles molécules ciblant spécifiquement certains médiateurs ou voies de signalisation**
- **De nombreuses drogues sont actuellement en développement et permettent d'espérer un meilleur contrôle de l'asthme dans les prochaines années**

Plan

Définition de l'asthme

Cycle inflammatoire

Corticothérapie inhalée

Bronchodilatateurs de longue durée d'action

Antileucotriènes

Les anti-IgE

Les Anti-interleukines

Les anticholinergiques

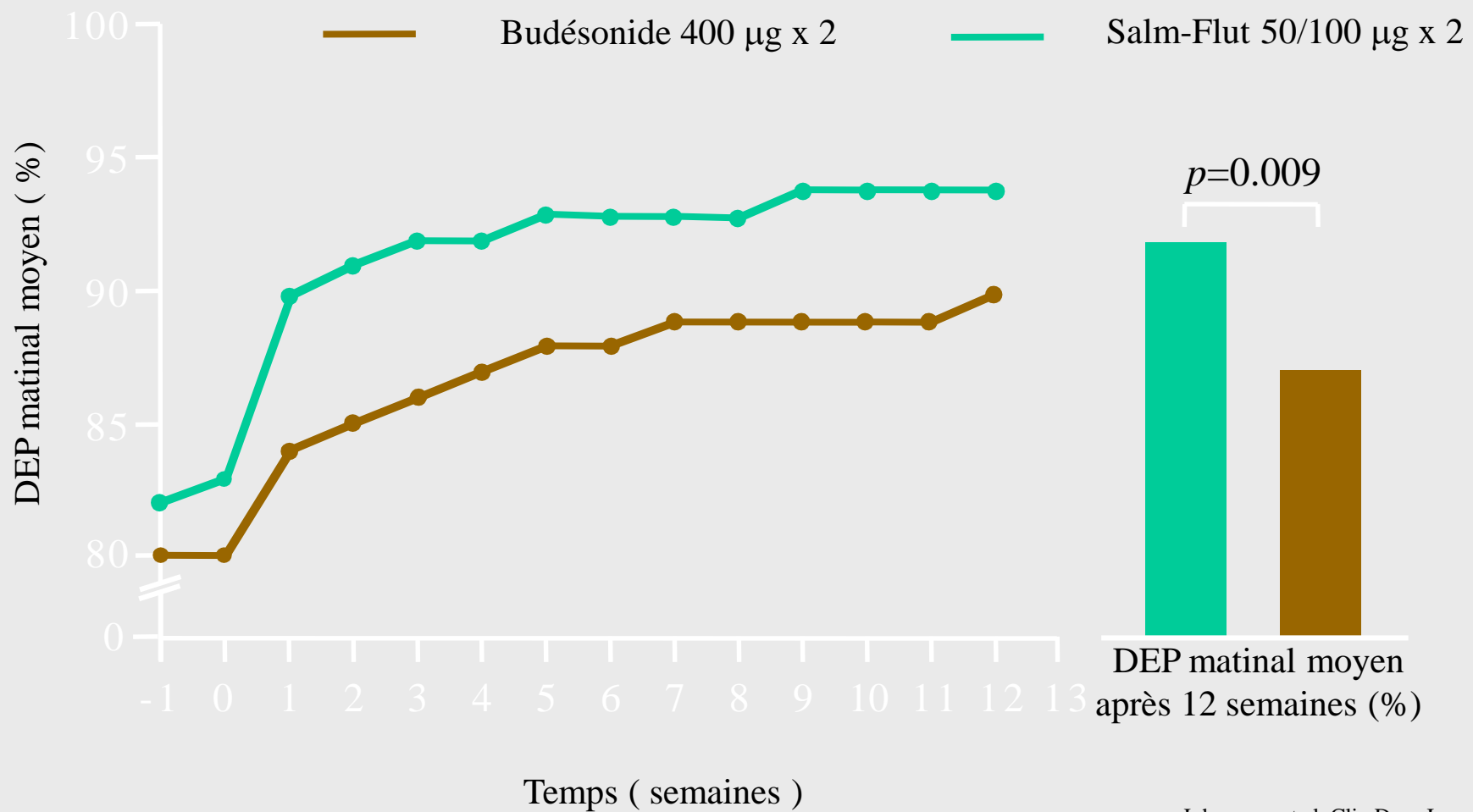
Thermoplastie

Immunothérapie et allergènes recombinants

- **Foster : beclometasone + Formotérol**
- **Première intention pour l'initiation d'un traitement de l'asthme**
- **Distribution de particules de taille extrafine**
- **Une à 2 inhalation par jour**

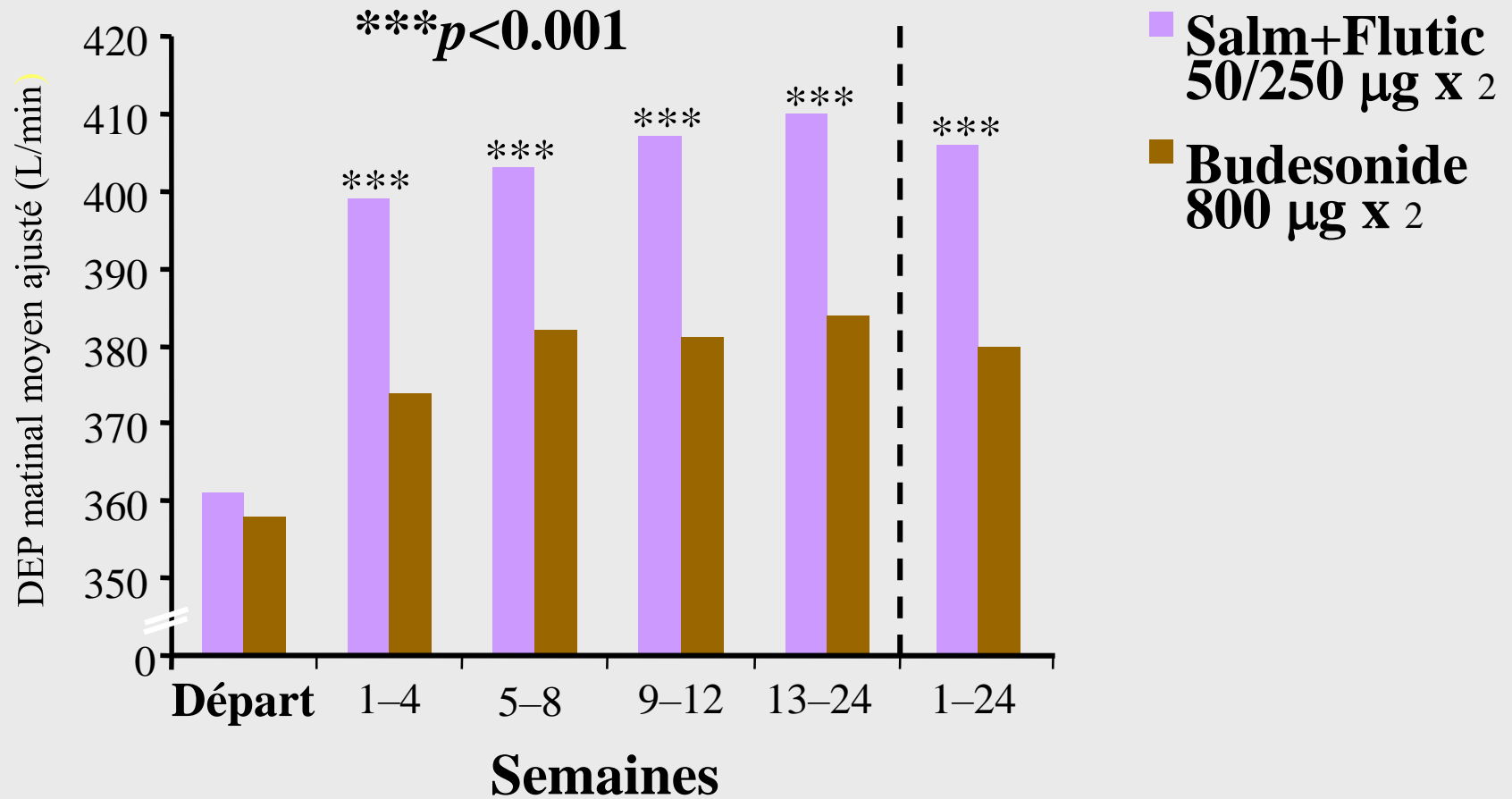


L'amélioration de la fonction respiratoire (Fluticasone + Salméterol – Budésonide)



DEP MATINAL

SALMETEROL-FLUTICASONE vs BUDESONIDE



Définition de l'asthme

- **Inflammation : intervention de nombreuses cellules, en particulier les mastocytes, éosinophiles et lymphocytes T chez les individus présentant une prédisposition génétique**
- **Ces cellules : cibles thérapeutiques**

Tolérance : le Relvar une fois par jour est généralement bien toléré avec un profil de sécurité similaire à PF/SAL

- Le profil de tolérance de RELVAR ELLIPTA évalué dans l'asthme et la BPCO sur 17 109 patients et sur une durée allant jusqu'à 76 semaines est conforme à celui des autres associations fixes CSI/LABA.
 - La population de tolérance des essais de phase 3 comprend 7034 patients asthmatiques et 6237 patients BPCO.
- Les effets secondaires les plus fréquents sont :

Les effets secondaires les plus fréquents (≥1/10)	Céphalées, nasopharyngites
Les autres effets secondaires communs (≥1/100 to <1/10)	Bronchite, influenza, candidose buccal et de la gorge, toux, dysphonie, douleur oropharyngé, sinusite, fractures, pyrexie, dorsalgie, arthralgie, rhinite, infection respiratoire supérieur, pneumonie, douleur abdominal , pharyngite.

- Pas de différence sur le profil de tolérance entre Relvar et Seretide

Association corticoïdes et antileucotriènes

Amélioration de l'asthme
insuffisamment contrôlé par la
corticothérapie 800- 1600µg/j



Antagonistes CysLT1 (ex : Montelukast)
ou inhibiteurs de synthèse des LT (ex : Zileuton)



Réduction de la posologie
des corticoïdes inhales

Anticholinergiques

- Effets anti-inflammatoires et antiprolifératifs devant être confirmés par des études sur l'être humain
- Etude de Suzuki chez 12 patients ayant un asthme sévère et chez qui en plus du traitement habituel a rajouté du tiotropium : **augmentation du VEMS et de la CVF après 1 an de traitement**
- Essais cliniques en cours pour évaluer le contrôle de l'asthme

NUCALA : sa présentation

Flacon de 10 ml en verre transparent incolore de type I, muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyl serti d'une bague en aluminium gris dotée d'un opercule en plastique, contenant 100 mg de poudre pour solution injectable.

Présentations:

1 flacon.

Mepolizumab

- **Anticorps monoclonal anti- IL5 humanisé**
- **Testé dans le syndrome d'hyperéosinophilie**
- **Sécurité d'emploi**
- **Epargne stéroïdes**
- **Effet sur les taux d'éosinophiles**

Mepolizumab

- **Probable diminution de la fréquence des exacerbations asthmatiques chez les patients avec asthme sévère éosinophilique sous mépolizumab**