
Asthme sévère

A. Pasche
Service de Pneumologie
CHUV - Lausanne
03.04.2014

Plan

Définition

Approche systématique

Du phénotype à l'endotype

Biomarqueurs

Traitements

Définitions...

TABLE 1 Evolution of the definition of “severe” asthma

Organisation, year	Term	Definition
ERS, 1999	Difficult asthma	Asthma remaining uncontrolled despite high-dose inhaled glucocorticosteroids with or without systemic glucocorticosteroids
ATS, 2000	Uncontrolled asthma	Persistent asthma symptoms or recurrent exacerbations
	Severe refractory asthma	According to an ERS Task Force including criteria that specifies asthma control
WHO, 2010		Addition of responsiveness to treatment and future risk as a marker for asthma control
IMI, 2011	Poorly controlled asthma	Algorithm to distinguish difficult-to-control asthma from severe refractory asthma
ATS/ERS, 2013		Latest recommendations on the identification, evaluation and treatment of patients with severe refractory asthma

ERS: European Respiratory Society; ATS: American Thoracic Society; WHO: World Health Organization; IMI: Innovative Medicines Initiative.

« Asthme sévère problématique »

Diagnosis and definition of severe refractory asthma:
an international consensus statement from the
Innovative Medicine Initiative (IMI)

Elisabeth H Bel,¹ Ana Sousa,² Louise Fleming,³ Andrew Bush,⁴ K Fan Chung,⁵
Jennifer Versnel,⁶ Ariane H Wagener,¹ Scott S Wagers,⁷ Peter J Sterk,¹
Chris H Compton,⁸ on behalf of the members of the Unbiased Biomarkers for the
Prediction of Respiratory Disease Outcome (U-BIOPRED) Consortium, Consensus
Generation⁹

« Asthme difficile à
contrôlé »

≠

« Asthme sévère
réfractaire »

Adhérence? Techniques d'inhalation?
Facteurs psycho-sociaux?
*Exposition environnementale allergique
ou toxique?*
Comorbidités?

1. Le patient a-t il bien un asthme non contrôlé?

Oui

2. Y-a-t il une prescription de CSI à haute dose* +/- des CSS?

Oui

- Symptômes: ACQ ≥ 1.5 ou ACT < 20 (ou NAEPP, GINA: "not well controlled") pdt 3 mois
- ≥ 2 exacerbations (3 jours de CSS pdt l'année écoulée)
- 1 exacerbation sérieuse
- VEMS $< 80\%$

CSI et LABA aux doses maximales journalières

* ≥ 1000 mcg fluticasone équivalent par jour

3. Le diagnostic
d'asthme est-il
confirmé?

Anamnèse compatible et:

- Variation du PEF (20%)
- Réversibilité significative après SABA (>12% et 200ml)
- Métacholine +
- Chute de >12% et > 200ml lors dégression du ttt

Oui

4. L'utilisation des
dispositifs
d'inhalation est-elle
correcte? Education
adéquate?

Education par le pneumologue

Oui

5. Le patient est-il observant avec le traitement de l'asthme?

Vérifier les dossiers de la pharmacie
Nb d'inhalations
Taux cortisol plasmatique

Oui

6. Un diagnostic alternatif est-il exclu?

Oui

Table 1 Tests to distinguish severe asthma from alternative diagnosis that may mimic asthma

Routine screening test in adults	Exclusion (if test is normal)
Air trapping measured by body plethysmography	Bronchiolitis obliterans
Carbon monoxide diffusion capacity	Emphysema or parenchymal lung disease
Chest HRCT scan	Parenchymal lung disease
	Bronchiolitis obliterans
	Bronchiectasis
	Congestive heart failure
	Recurrent pulmonary embolism
D-dimer	
Suspected alternative or additional diagnoses in adults	Diagnostic test
Intrabronchial obstruction	Bronchoscopy
Vocal cord dysfunction	Laryngoscopy during attack
Dysfunctional breathing/panic attacks	Blood gases during attack
	Hyperventilation provocation test
	Proximal oesophageal pH measurement
	Bile salts in bronchoalveolar lavage fluid
	Sweat test
	Aspergillus IgE/precipitins/sputum culture
	High resolution CT scan
Recurrent microaspiration	
	CT pulmonary angiography
Cystic fibrosis (CF)	
Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA)	
Emphysema	
Hypersensitivity pneumonitis	
Bronchiectasis (including ABPA, CF)	
Recurrent pulmonary embolism	
Pulmonary arterial hypertension	
Bronchiolitis	Transbronchial or thoracoscopic lung biopsy
Sarcoidosis	
Systemic	
Churg—Strauss syndrome	Biopsy of affected organ(s)
	Antineutrophilic cytoplasmic antibodies

7. Y-a-t il une exposition sur le lieu de travail?

Oui

8. Y-a-t il une exposition au domicile?

Oui

Anamnèse

- La crise d'asthme est-elle survenue au travail ?
- L'état respiratoire s'améliore-t-il durant les week-ends?
- L'état respiratoire s'améliore-t-il lors de congés prolongés, se normalise-t-il?
- L'état respiratoire s'aggrave-t-il en période de travail ou au décours du travail ?

Relevé des débits de pointe

- 4/j + week-ends
- 4 semaines (dont 1-2 sans travail)
- Idéalement sans ttt inhalé

Chest 2008;134:1S-41S

Chat



Chien



Cheval



Vache



Mouton



Chèvre



Oiseaux en cage



9. Y-a-t il un médicament pouvant causer une bronchoconstriction ?

Interrompre, (si possible):

- AINS, aspirine
- Béta-bloquants
- Substitution hormonale

Oui

10. Les comorbidités sont-elles contrôlées?

TABLE 7 Comorbidities and contributory factors

- 1) Rhinosinusitis/(adults) nasal polyps
- 2) Psychological factors: personality trait, symptom perception, anxiety, depression
- 3) Vocal cord dysfunction
- 4) Obesity
- 5) Smoking/smoking related disease
- 6) Obstructive sleep apnoea
- 7) Hyperventilation syndrome
- 8) Hormonal influences: premenstrual, menarche, menopause, thyroid disorders
- 9) Gastro-oesophageal reflux disease (symptomatic)

Oui

11. Suivi pendant
6 mois et
réévaluation?

Répéter le processus diagnostique
et réévaluer

Oui

Asthme sévère réfractaire

2014: Asthme sévère

When a diagnosis of asthma is confirmed and comorbidities addressed, **severe asthma** is defined as « asthma which requires treatment with high dose ICS, plus a second controller (and/or SCS) to prevent it from becoming uncontrolled or which remains uncontrolled despite this therapy »

2014: Asthme non contrôlé

Uncontrolled asthma is defined by presence of any one of four criteria:

- Poor symptom control
- Frequent exacerbations
- Serious exacerbations
- Airflow limitation

Phénotype

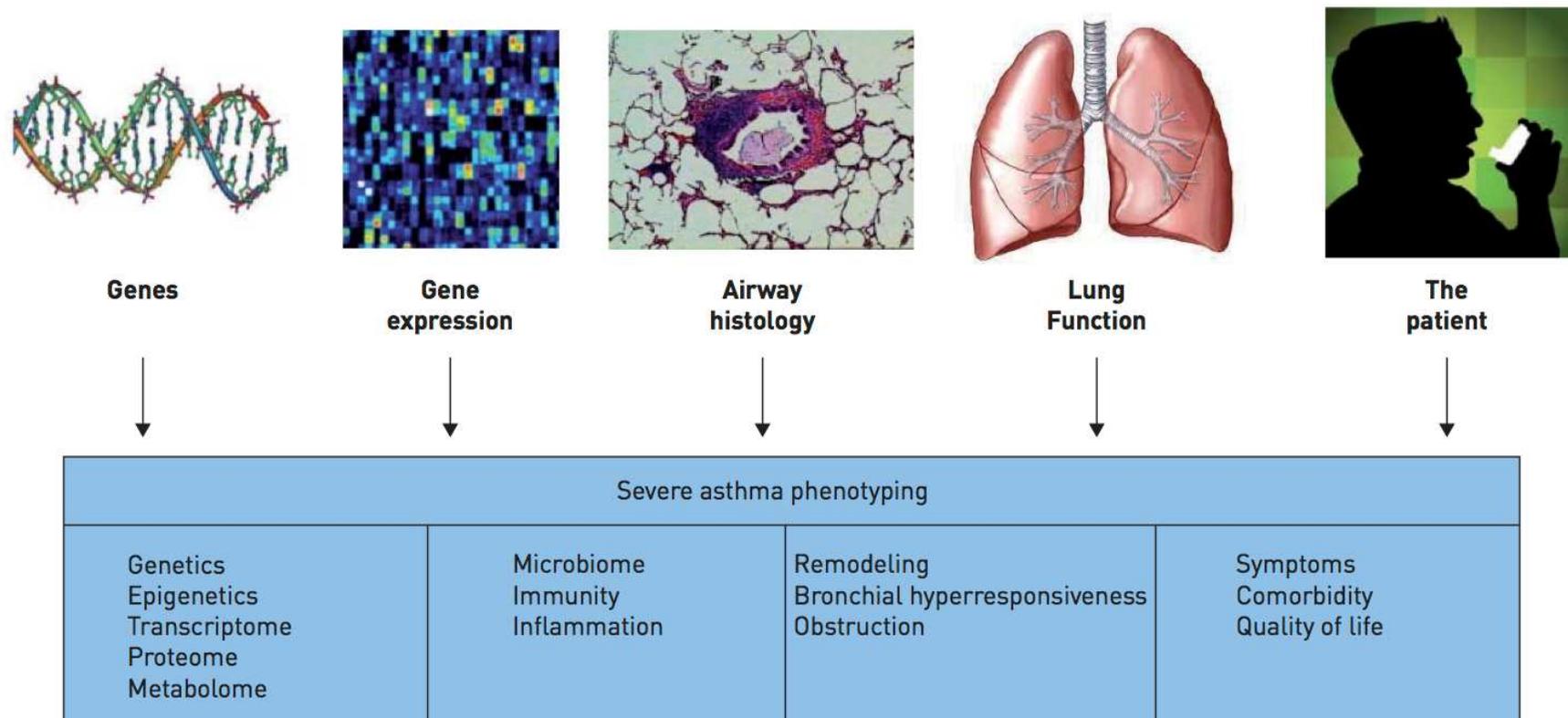
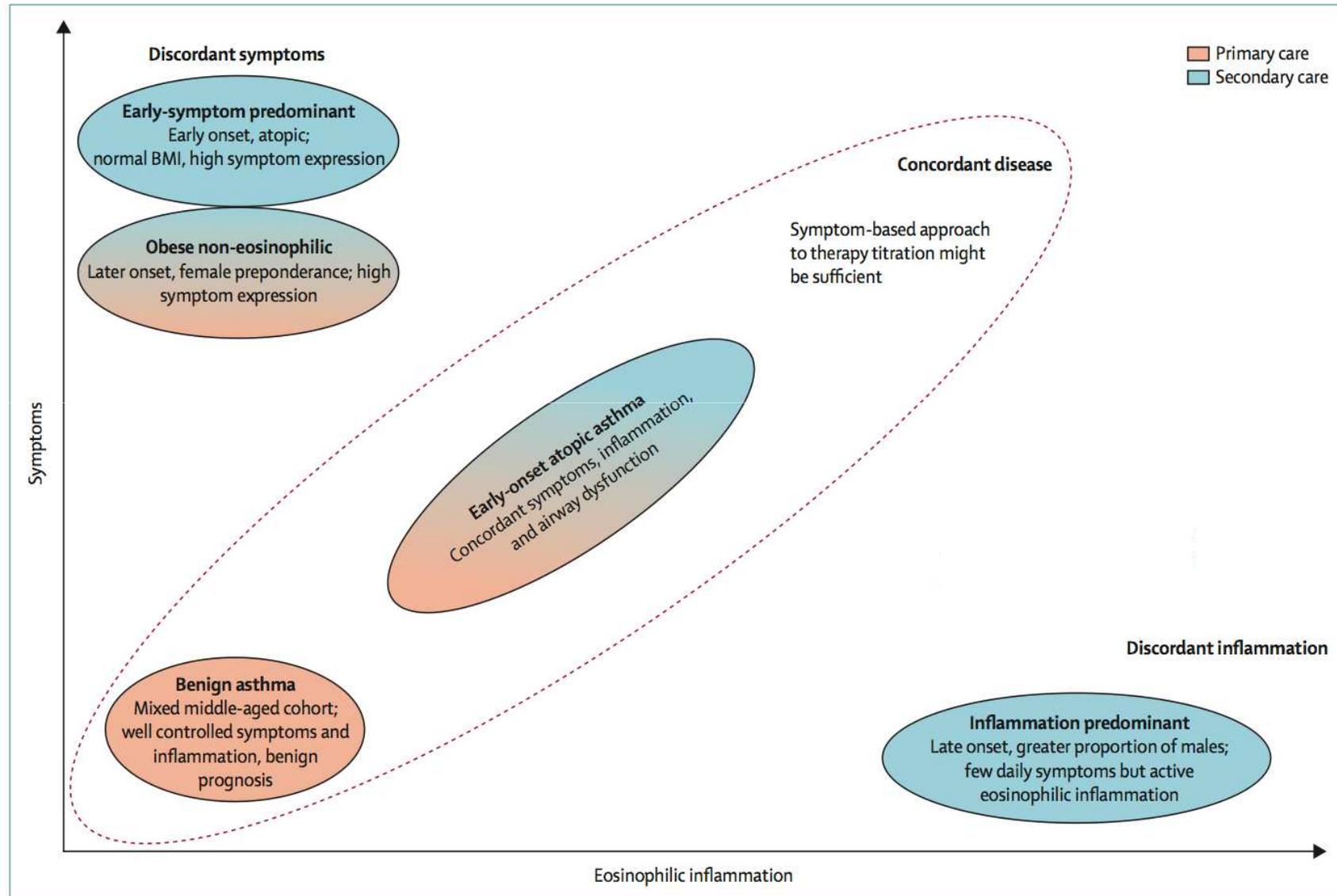


FIGURE 1 Integration of factors, beginning with genetics, which may contribute to the ultimate phenotype of the severe asthma patient.

Phénotype



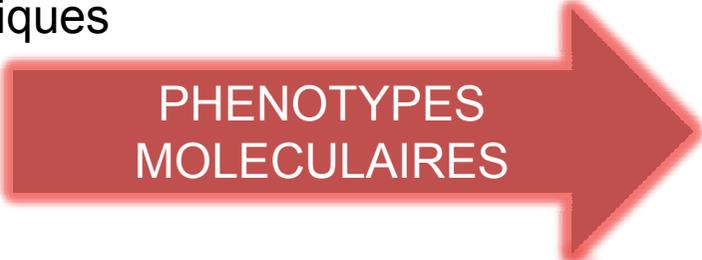
Phénotype → Endotype

PHENOTYPES



Chevauchement de données
héréditaires et physiologiques

PHENOTYPES
MOLECULAIRES



Incorporation des processus
pathobiologiques
(moléculaires) dans les ph.
cliniques

ENDOTYPES



Confirmation par des cibles
moléculaires de l'association
des caract. cliniques et du
phénotype moléculaire

Phénotype, le futur...

TABLE 5 Priority questions on phenotypes

- 1) The validation of the eosinophilic *versus* non-eosinophilic, and of the Th2 predominant *versus* non-Th2 asthma phenotype, are they persistent over time and do they predict distinct natural histories?
- 2) Are risk factors, comorbid factors and natural history also governed by specific immune-inflammatory phenotypes?
- 3) Are there genetic, epigenetic and inflammatory biomarkers of specific phenotypes or characteristics of severe asthma?
- 4) Is the innate immune response abnormal in severe asthma, and do these contribute to inflammation and remodelling of the airways?
- 5) What is the relationship between structural determinants, inflammation and airway function in severe asthma, and can imaging be used to noninvasively address these issues?
- 6) Is there an altered microbiome and virobiome in the airways of severe asthma?

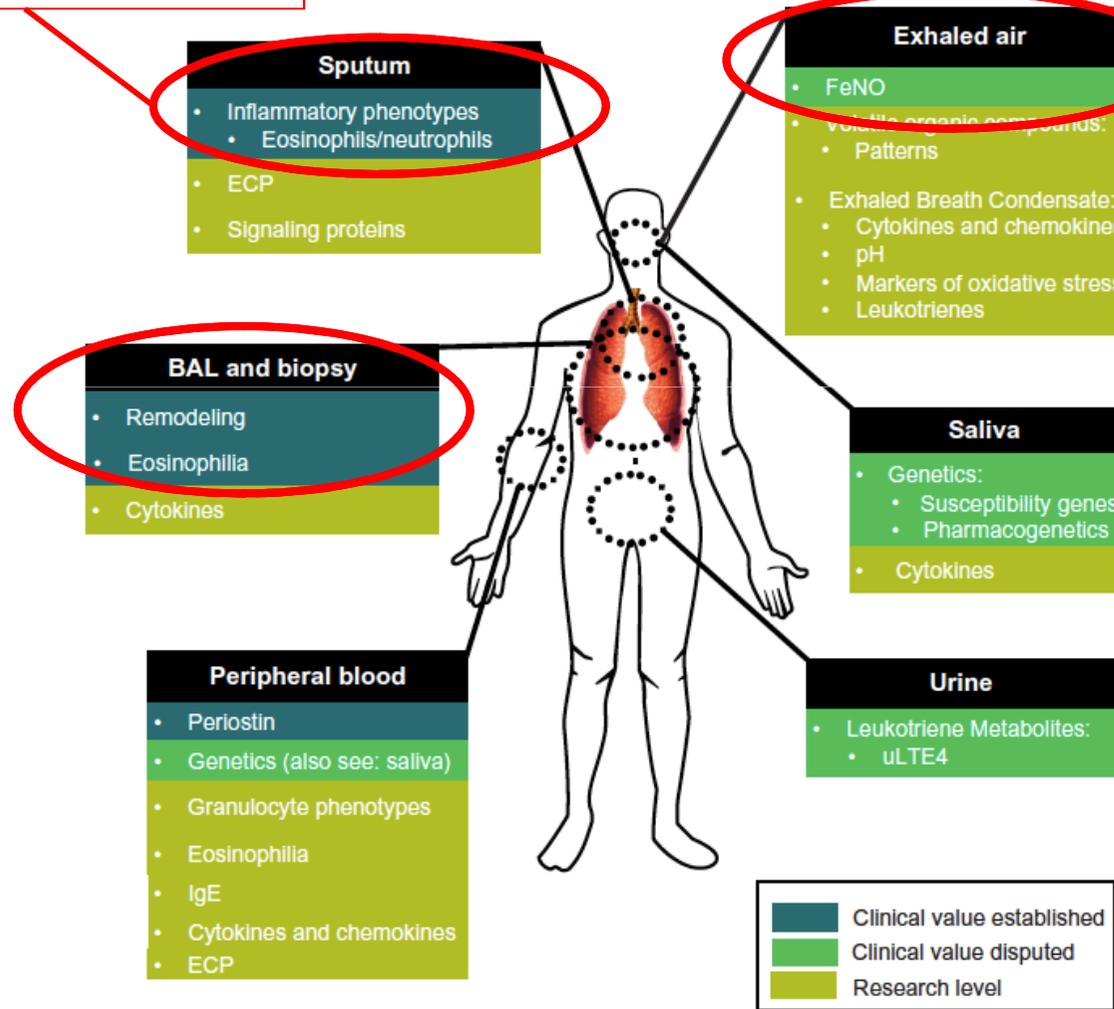
Th: T-helper cell.

Biomarqueurs?

Lancet 2002;360:1715

Cochrane 2008;2:CD006340

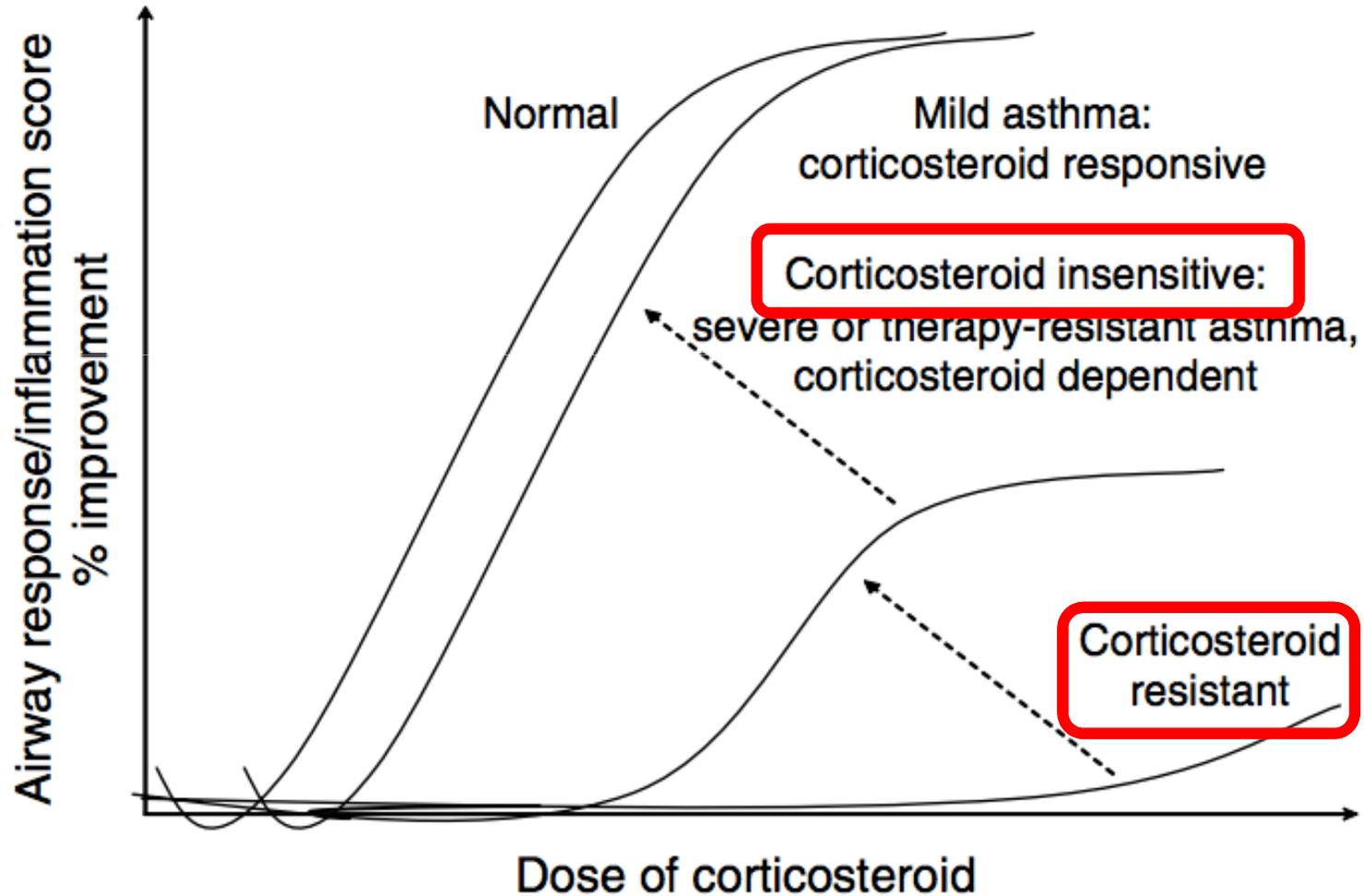
Asthma biomarkers



Biologics: Targets and Therapy 2013;7; 199-210

Traitements

Corticostéroïdes inhalés (CSI)



Corticoïdes systémiques

- Pas d'évidence des CSI « très hautes » doses
- Quand les débiter?
- Supériorité faibles doses vs ponctuelles?
- Doses? Consensus: 40mg/j → dose minimale efficace
- Intramusculaire?
 - Améliore l'adhérence
 - Améliore l'inflammation, VEMS, exacerbations
 - Triancinolone

Bronchodilators

Challenges and risks	Approaches and solutions
High symptom levels and requirement for “rescue” bronchodilator	Improve control to minimise use Use optimal delivery methods (<u>not nebulisers</u>) Use strategies that <u>reduce rescue</u> use and exacerbations, <i>e.g.</i> single inhaler therapy <u>Combine SABA</u> use with ICS in fixed combinations Alternate β_2 -agonists and anti-muscarinic (ipratropium bromide) or a combination as rescue Avoid regular high-dose use Consider <u>combinations</u> of bronchodilators <i>e.g.</i> β_2 -agonist and anti-muscarinic
Tolerance to β_2 -agonists	Reduce frequency of β_2 -agonist use Consider a “ <u>drug holiday</u> ” when level of control improves (under close supervision) <u>Avoid regular high-dose β_2-agonist</u> Use β_2 -agonist with full agonist activity (?)
Reduced bronchoprotection	Ensure patient education and a <u>written action plan</u> that includes a range of interventions for the management of exacerbations Ensure adequate doses of concurrent ICS and other anti-inflammatory use
Worsening of asthma caused by β_2 -agonists Abnormal responses to β_2 -agonists	Consider β_2 -adrenergic receptor polymorphisms (currently of research interest only) Consider using anti-muscarinics for relief and maintenance

Theophylline

- Absence d'étude dans l'asthme sévère
 - Asthme modéré:
 - +CSI → améliore symptômes et DEP
-

Antileukotriènes

- 3 études asthme modéré à sévère avec CSI, sans LABA → améliore VEMS (2/3 ASA sensibilisé)
- 1 étude asthme sévère avec CSI + LABA +/- CSS
 - Absence d'amélioration après 14 jours

Tiotropium

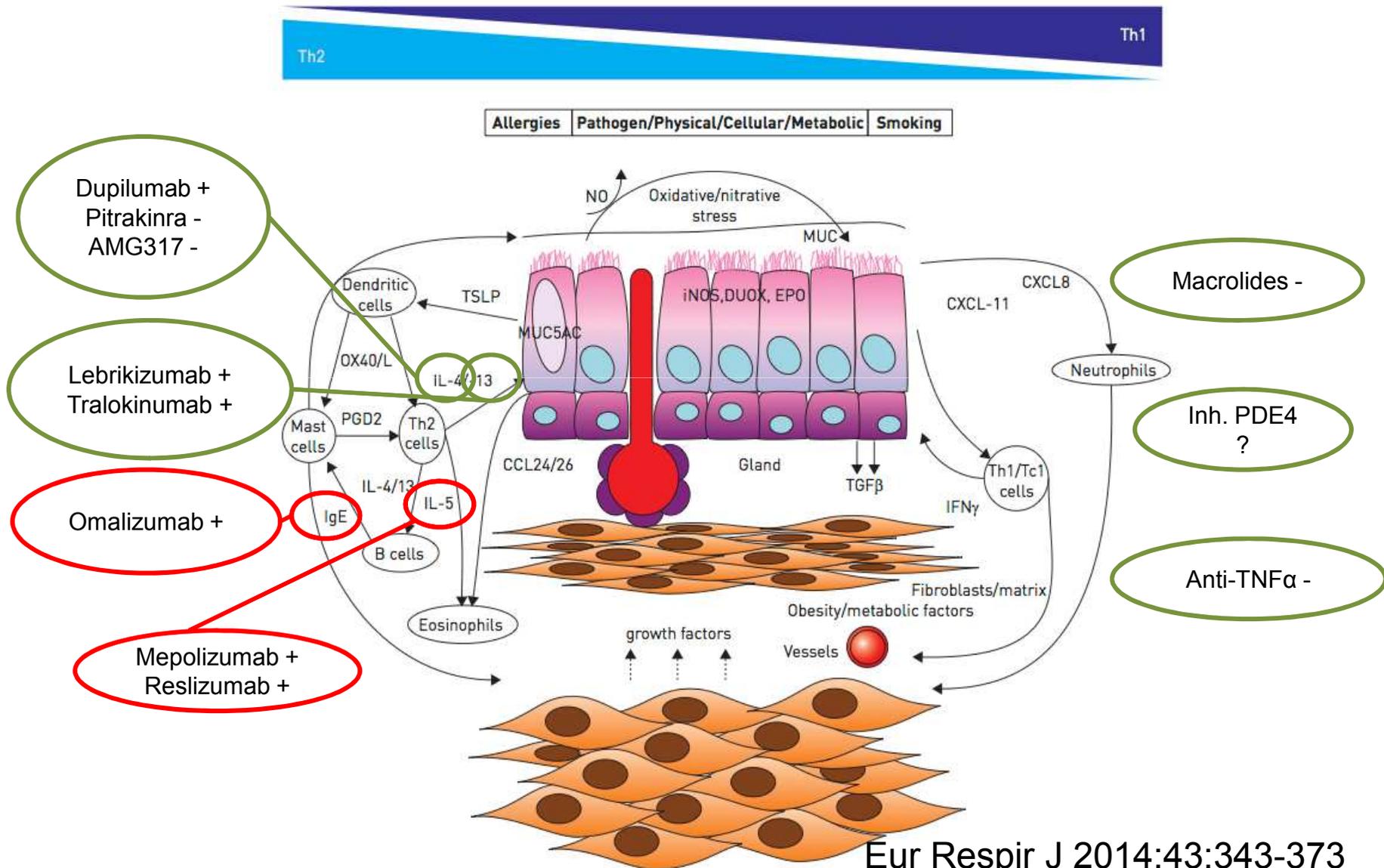
- Asthme non contrôlé par CSI:
 - le tiotropium est supérieur aux CSI x2
 - le tiotropium n'est pas inférieur au salmeterol

- CSI + LABA haute dose, le tiotropium:
 - Améliore VEMS
 - Diminue SABA réserve
 - Réduit risque d'exacerbation

NEJM 2010;363:1257

NEJM 2012;367:1198

Immunothérapie et autres...

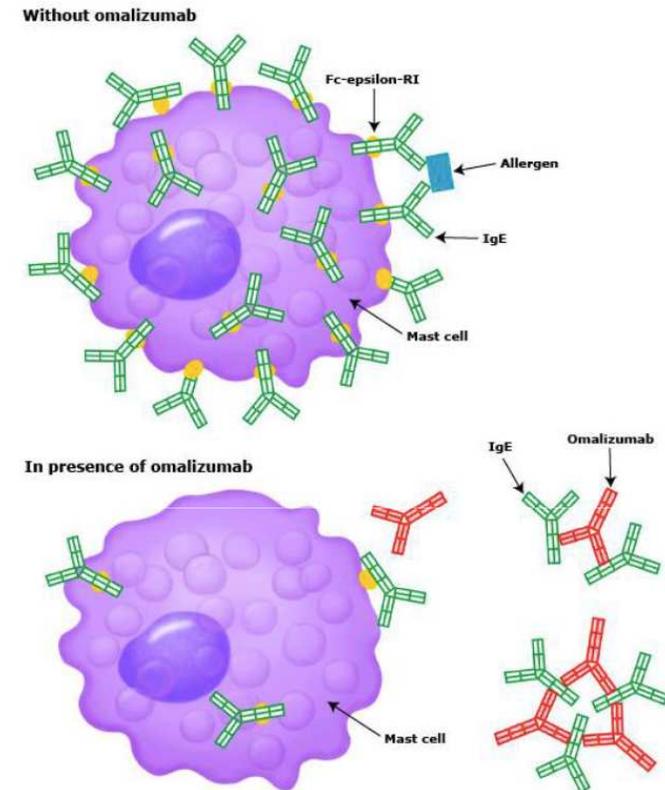


Eur Respir J 2014;43:343-373

Curr Opin Pulm Med 2014;20:87-94

Omalizumab

- Mécanisme:
 - Lie récepteurs IgE → ↓ IgE libres circulantes
- Conséquences:
 - ↓ éosinophiles (expectos, sanguin), NO
- Effets:
 - ↓ fréquence des exacerbations
 - ↓ sévérité et durée des exacerbations
 - ↓ symptômes, qualité de vie, visite aux urgences, hospitalisations, dose CSI, ttt secours
- E2: Anaphylaxie (0.09%), céphalées



Omalizumab

- Indication (tous les critères):
 - > 6 ans
 - Asthme allergique sévère non contrôlé
 - Confirmation allergie IgE-dépendante
 - IgE totaux: 30-700 Ui/ml
- Réponse au ttt?
 - Variable, difficile à prédire
 - Eosinophilie sanguine, FeNO, Periostin sérique
- Épreuve de 4 mois
- CH: Xolair, poudre sèche de 150mg

Omalizumab (Xolair)

XOLAIR® - TABLEAU DE POSOLOGIE

Adaptation de la fréquence de posologie

Doses de XOLAIR® (milligrammes par dose)*

Taux initial d'IgE (UJ/ml)	Poids corporel									
	> 20 - 25 kg	> 25 - 30 kg	> 30 - 40 kg	> 40 - 50 kg	> 50 - 60 kg	> 60 - 70 kg	> 70 - 80 kg	> 80 - 90 kg	> 90 - 125 kg	> 125 - 150 kg
≥ 30 - 100	75 mg	75 mg	75 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg
> 100 - 200	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	225 mg	300 mg				
> 200 - 300	150 mg	150 mg	225 mg	300 mg	300 mg	225 mg	225 mg	225 mg	300 mg	375 mg
> 300 - 400	225 mg	225 mg	300 mg	225 mg	225 mg	225 mg	300 mg	300 mg		
> 400 - 500	225 mg	300 mg	225 mg	225 mg	300 mg	300 mg	375 mg	375 mg		
> 500 - 600	300 mg	300 mg	225 mg	300 mg	300 mg					
> 600 - 700	300 mg	225 mg	225 mg	300 mg	375 mg					

Administration toutes les 4 semaines. Administration toutes les 2 semaines.

Adaptation de la posologie de toutes les deux semaines au double de la dose toutes les 4 semaines

Taux initial d'IgE (UJ/ml)	Poids corporel									
	> 20 - 25 kg	> 25 - 30 kg	> 30 - 40 kg	> 40 - 50 kg	> 50 - 60 kg	> 60 - 70 kg	> 70 - 80 kg	> 80 - 90 kg	> 90 - 125 kg	> 125 - 150 kg
≥ 30 - 100	75 mg	75 mg	75 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg
> 100 - 200	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	400 mg	600 mg				
> 200 - 300	150 mg	150 mg	225 mg	300 mg	300 mg	430 mg	430 mg	430 mg	600 mg	375 mg
> 300 - 400	225 mg	225 mg	300 mg	450 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg		
> 400 - 500	225 mg	300 mg	450 mg	450 mg	450 mg	600 mg	375 mg	375 mg		
> 500 - 600	300 mg	300 mg	450 mg	450 mg	450 mg	375 mg				
> 600 - 700	300 mg	225 mg	450 mg	300 mg	375 mg					

Administration toutes les 4 semaines. Administration toutes les 4 semaines. Administration toutes les 2 semaines.

*XOLAIR® (Omalizumab): disponible en flacon avec 150 mg de poudre sèche et du solvant pour préparer une solution injectable.
Référence: Information professionnelle XOLAIR®, www.swissmedinfo.ch.



XOLAIR® - TABLEAU DE POSOLOGIE³

Nouveau: fréquence d'application réduite

Doses de XOLAIR® (milligrammes par dose)*

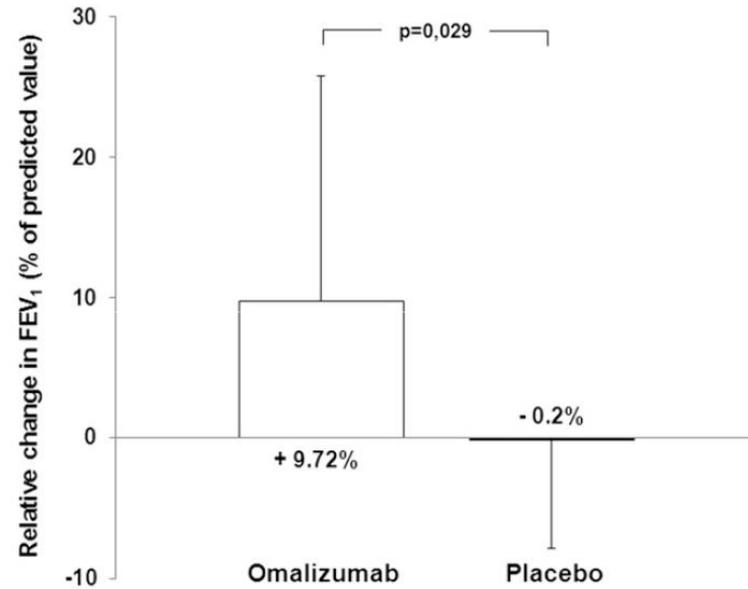
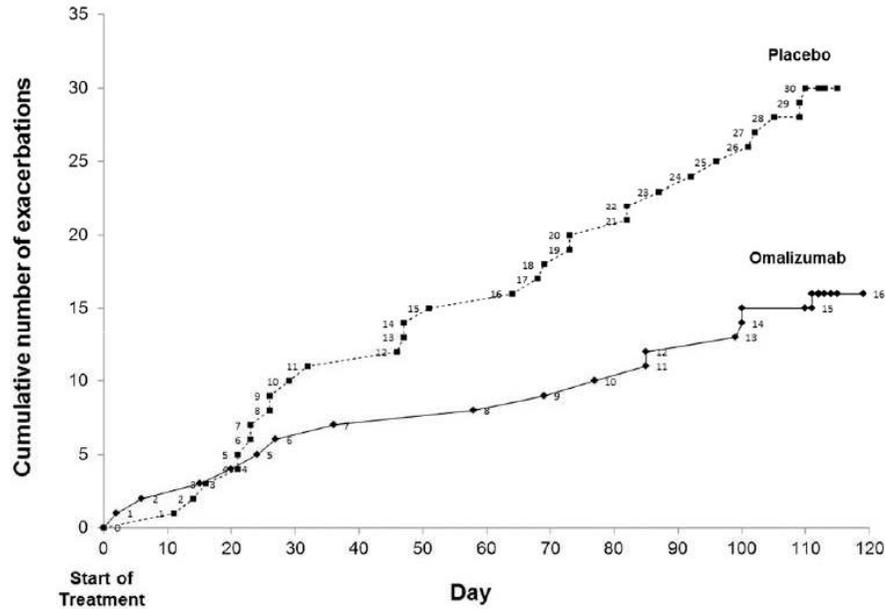
Taux initial d'IgE (UJ/ml)	Poids corporel									
	> 20 - 25 kg	> 25 - 30 kg	> 30 - 40 kg	> 40 - 50 kg	> 50 - 60 kg	> 60 - 70 kg	> 70 - 80 kg	> 80 - 90 kg	> 90 - 125 kg	> 125 - 150 kg
≥ 30 - 100	75 mg	75 mg	75 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg
> 100 - 200	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	450 mg	600 mg				
> 200 - 300	150 mg	150 mg	225 mg	300 mg	300 mg	450 mg	450 mg	450 mg	600 mg	375 mg
> 300 - 400	225 mg	225 mg	300 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg	600 mg		
> 400 - 500	225 mg	300 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg	375 mg	375 mg		
> 500 - 600	300 mg	300 mg	450 mg	600 mg	600 mg	375 mg				
> 600 - 700	300 mg	225 mg	450 mg	600 mg	375 mg					

Administration toutes les 4 semaines. Administration toutes les 2 semaines.

*XOLAIR® (Omalizumab): disponible en flacon avec 150 mg de poudre sèche et du solvant pour préparer une solution injectable.
Référence: Information professionnelle XOLAIR®, www.swissmedinfo.ch.

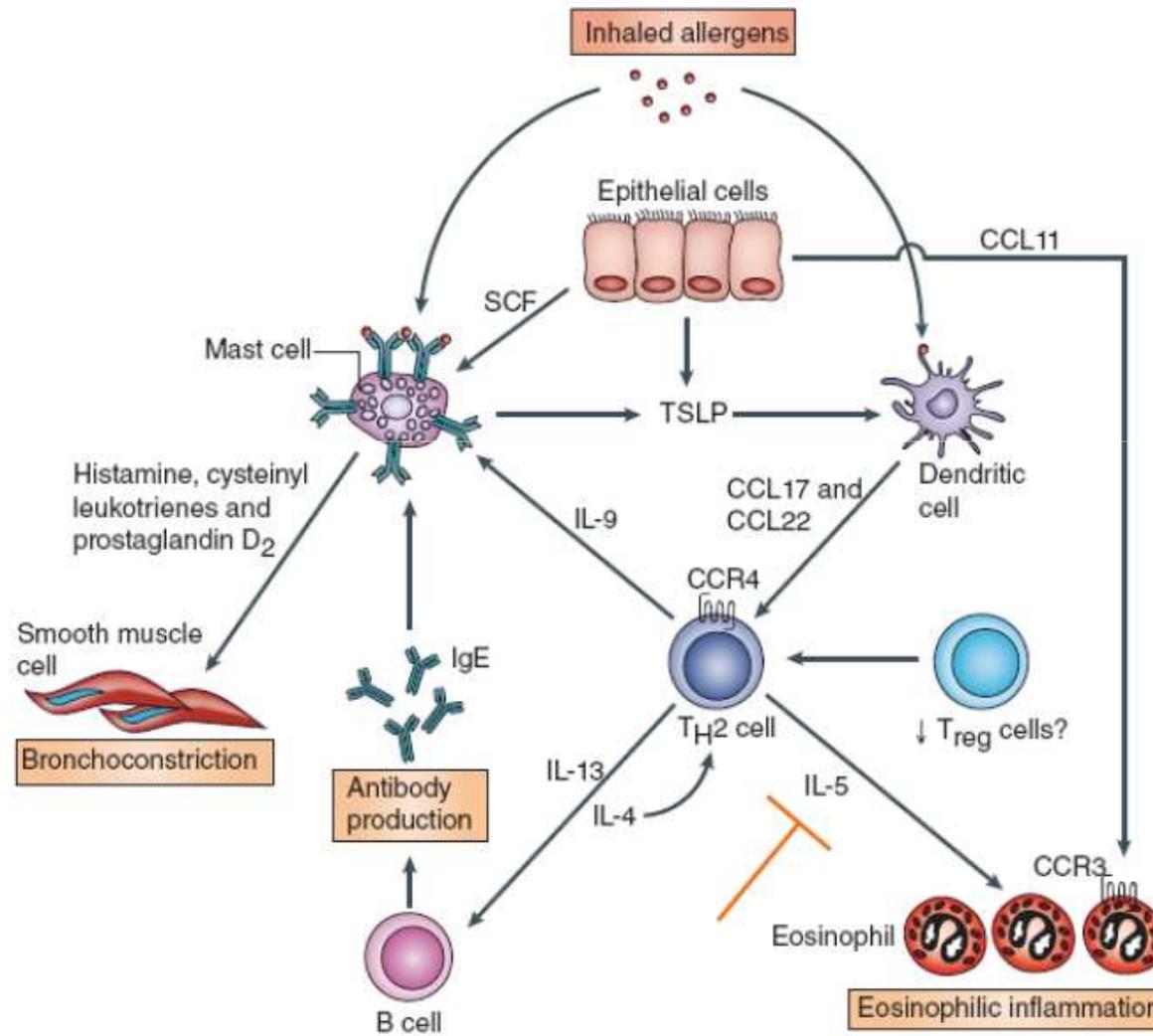


Omalizumab: non atopique?



NCT01113437 ?

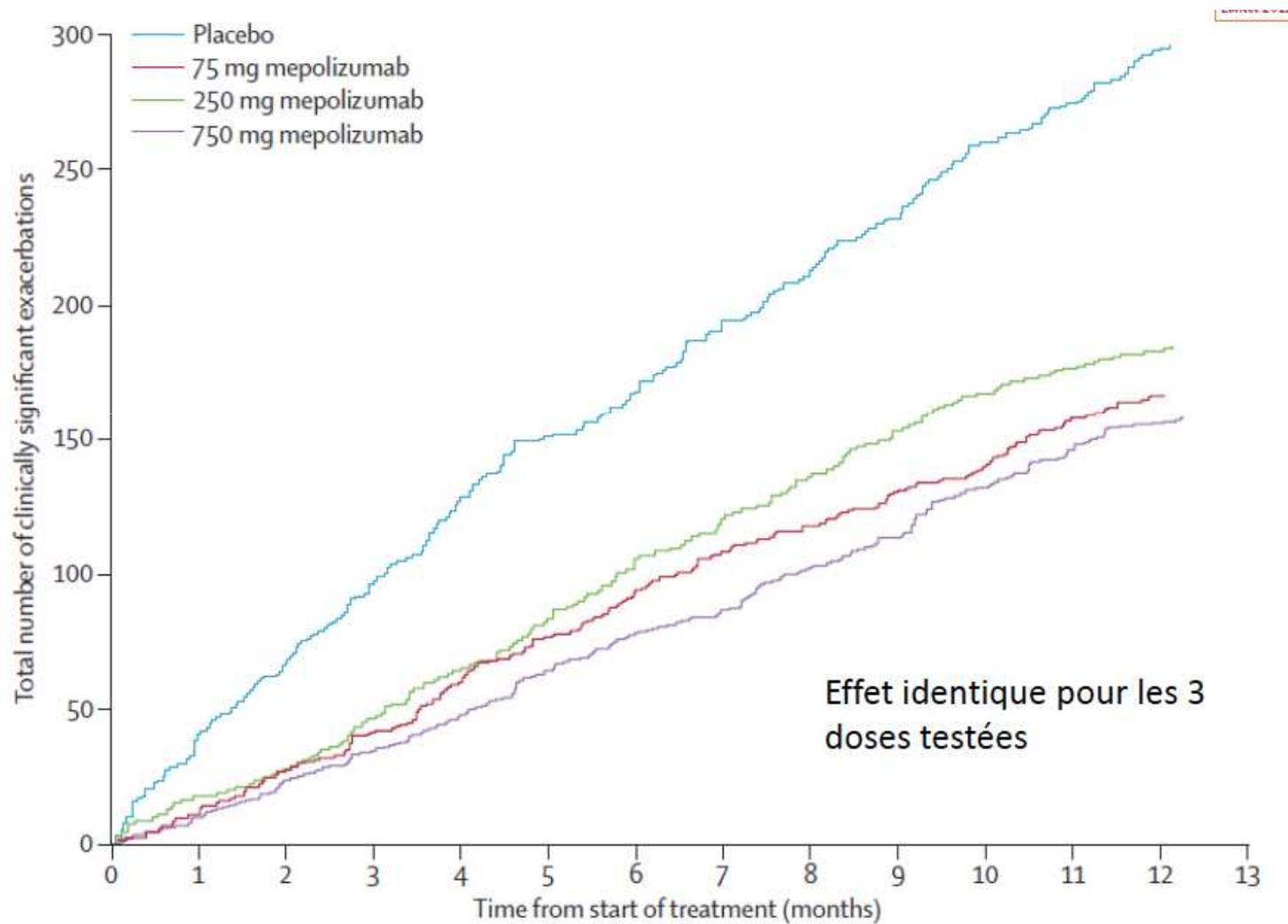
Mepolizumab – anti IL5



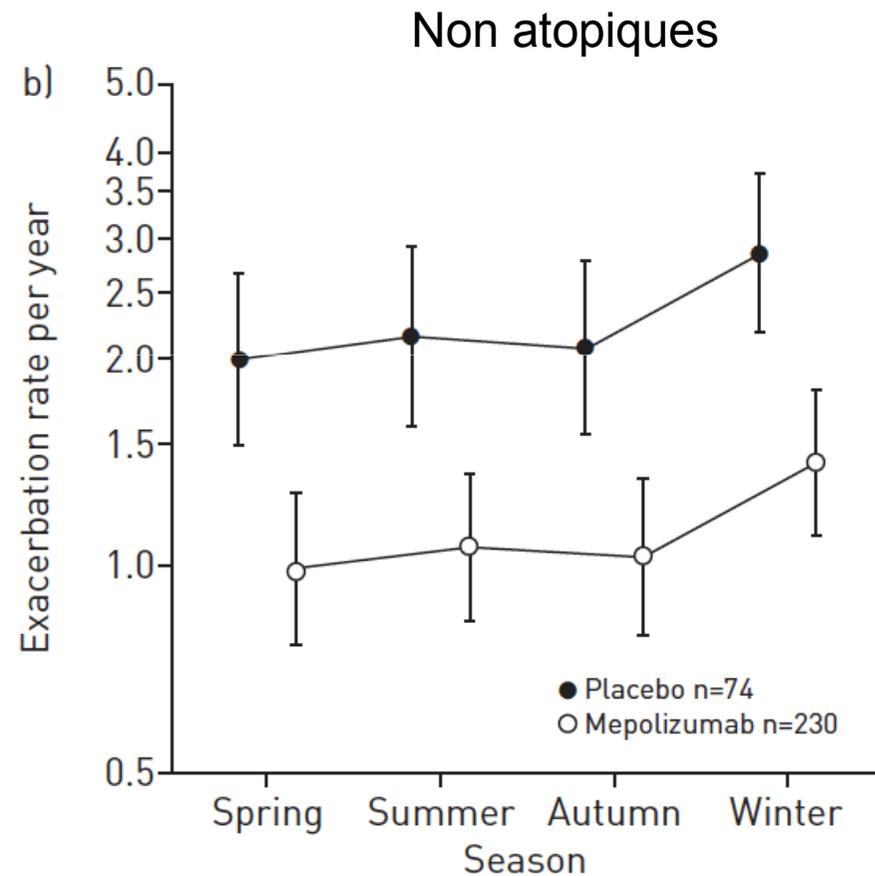
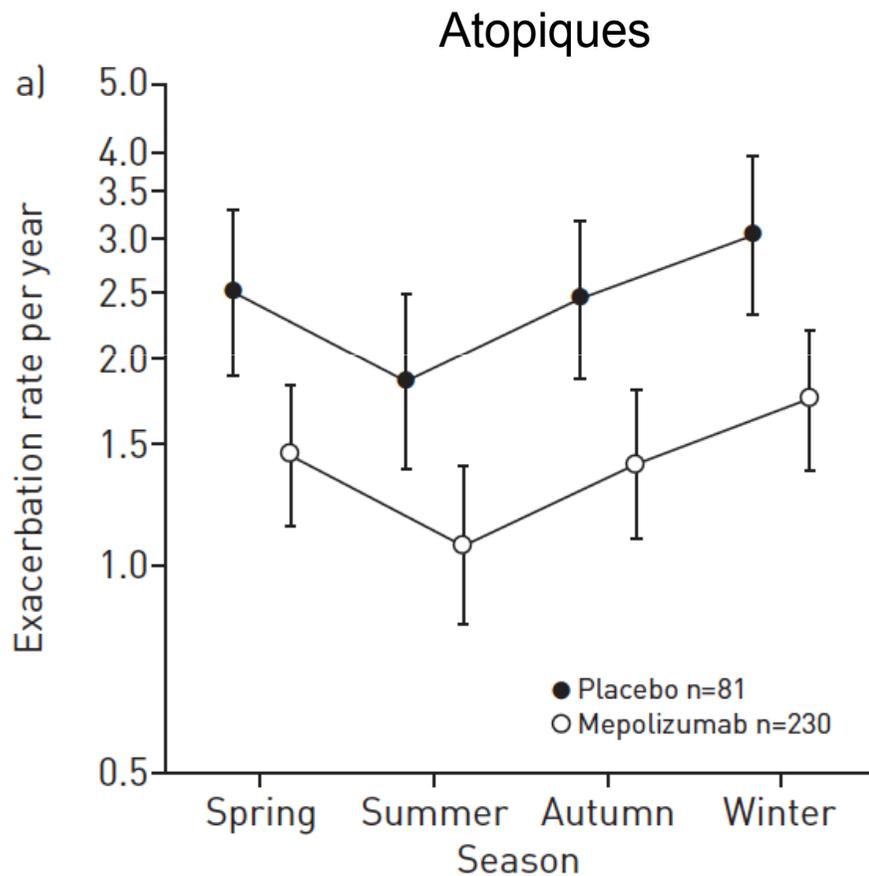
Mepolizumab – DREAM

- RCT; 621 patients; 776 exacerbations
 - Asthme sévère récurrent + inflammation éosinophiles
 - Perfusions mensuelles 52 semaines
-
- ⚡ fréquence des exacerbations (50%)
 - ⚡ éosinophiles (expecto., plasma)
 - ⊖ VEMS, ACQ, QdeV

Mepolizumab – DREAM



Mepolizumab – Atopie?



Rivals race to develop new biotech asthma drugs

BY BEN HIRSCHLER

LONDON Tue Mar 18, 2014 8:54am EDT

0 COMMENTS Tweet 41 Share 49 Share this 0 Email Print



A visitor looks at plastinated lungs during "Bodies: The Exhibition", an international exhibition, by Gunther Von Hagens in Lima in this June 24, 2009 file photo.

CREDIT: REUTERS/PILAR OLIVARES/FILED

«very optimistic about new drugs, »

« ... some amazing results »

« we will be working to convince payers this is something that brings value »

« ... around \$15,000 a year... mepolizumab »

« ...the market for severe asthma biotech drugs could exceed \$7.5 billion a year... »

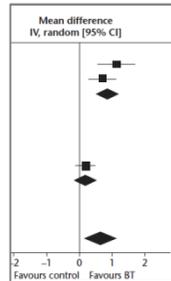
« working out the right drug for the right patient is therefore going to be a challenge »

Macrolides

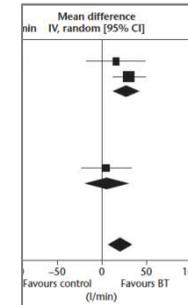
- Asthme neutrophilique (absence Th2)
- Macrolides?
 - 8 semaines clarithromycine
 - ↘ marqueurs inflammatoires, ↗ QdeV
 - ⊘ VEMS
- Recommandations
 - « Do not use » (*manque de preuve, risque de résistance*)

Thermoplastie

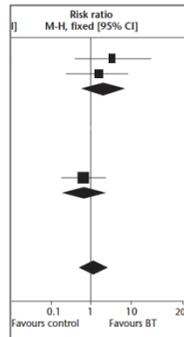
Qualité de Vie ↗



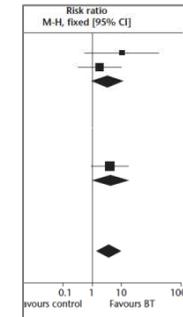
DEP ↗



Hospitalisations suivi ⊖



Hospitalisations post-procédure ↗



Recommandations

- Oui si registre ou étude approuvée.
- *Taux d'exacerbation? VEMS à long terme? Phénotype?*

J Int Med Res 2011;39:10-22
Eur Respir J 2014;43:343-373

Thermoplastie: inclusion

- 18-65 ans
- Asthme sévère; prednisone < 10mg/j
- AQLQ < 6.5
- Non fumeur (12 mois abstinence)
- VEMS post-bbd > 65% vp
- Exclu si:
 - > 4 infections v.r. inf
 - > 4 corticothérapies systémiques
 - > 3 hospitalisations
- Pas d'autre diagnostic pneumologique
- Pas d'intubation dans les 24 mois

Recommandations ATS/ERS 2014

1. CT: si présentation atypique
2. Eosinophile sur expectoration: si expérience mais standardisation limitée
3. FeNO: « do not use »
4. Omalizumab: traitement d'épreuve de 4 mois si allergie prouvée et IgE 30-700 Ui/l
5. Methotrexate: « do not use »
6. Macrolides: « do not use »
7. Thermoplastie: si protocole approuvé (études, registres)

Conclusions

	Natural history	Clinical and physiological features	Pathobiology and biomarkers	Response to therapy
Th2-high phenotype				
Early-onset allergic	Early onset, mild to severe	Allergic symptoms and other diseases	Thick subepithelial basement membrane, specific IgE, Th2 cytokines	Corticosteroid-responsive, Th2-targeted
Late-onset eosinophilic	Adult onset, often severe	Sinusitis, less allergic	Corticosteroid-refractory, eosinophilia, interleukin 5	Responsive to antibody to interleukin 5 and cysteinyl leukotriene modifiers, corticosteroid-refractory
Th2-low phenotype				
Obesity-related	Adolescent and adult onset	Women mainly affected, very symptomatic, airway hyper-responsiveness less clear	Lack of Th2 biomarkers, oxidative stress	Responsive to weight loss, antioxidants, and possibly to hormonal therapy
Neutrophilic	Adult onset	Low FEV1, more air trapping	Sputum neutrophilia, Th17 pathways, interleukin 8	Possibly responsive to macrolide antibiotics
Th2=T-helper-type-2 cytokine. FEV1=forced expiratory volume in 1 s.				
Table: An integrated view of clinical and molecular asthma phenotypes⁹²				



En cas d'asthme,... préparez-vous un bain de pieds de farine de moutarde noire, gardez les pieds dans le bain durant 20 mn...

Merci pour votre attention....