

asthme difficile, asthme sévère

Rencontres Francophones
D'Allergologie Nouméa
octobre 2018



Majed BEJI

Tunis, Tunisie

asthme difficile, asthme sévère

Rencontres Francophones
D'Allergologie Nouméa
octobre 2018



Majed BEJI
Tunis, Tunisie



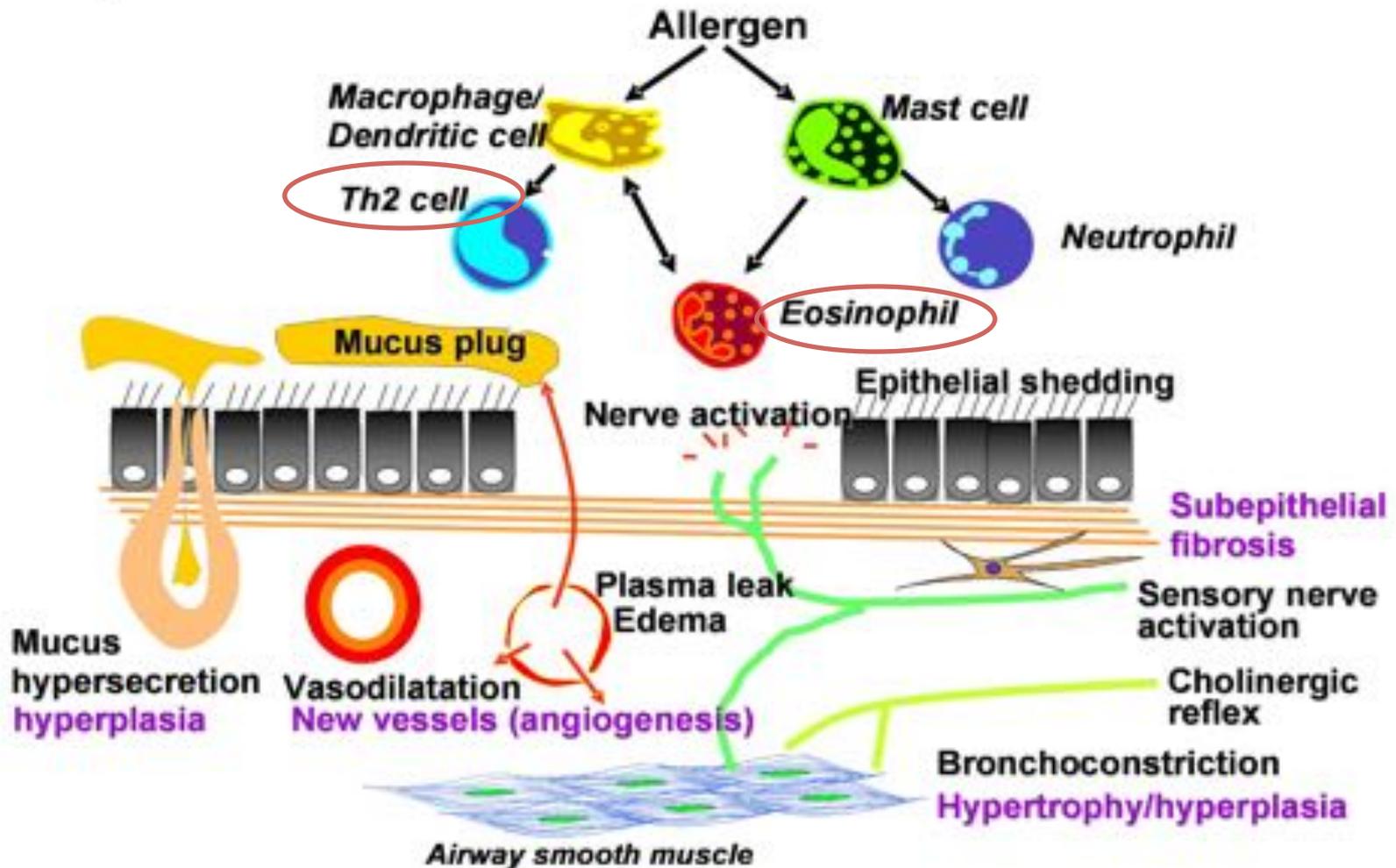
Définition de l'asthme

GINA 2017⁽¹⁾

«L'asthme est une maladie hétérogène, généralement caractérisée par une inflammation chronique des voies aériennes Défini par l'histoire des symptômes respiratoires tels que la respiration sifflante, l'essoufflement, l'oppression thoracique et la toux qui varient dans le temps et en intensité, ainsi que la limitation expiratoire variable du flux d'air».

Inflammation dans l'asthme

Fig. 1



L'asthme sévère est défini :

consensus ATS/ERS de 2014 Asthme

- nécessite un traitement selon les étapes 4 à 5 du GINA ;*
- *dose élevée ICS et LABA ou antileucotriène/théophylline/LAMA) pour l'année précédente*
- ou*
- *pour un CS systémique à 50% de l'année précédente*
- pour éviter qu'il ne devienne «incontrôlé» ou reste "incontrôlé" malgré cette thérapie***

Corticostéroïdes inhalés à forte dose proposés par ERS/ATS et GINA

	ERS/ATS high dose µg	GINA high dose µg
Beclomethasone dipropionate (chlorofluorocarbon)	≥2000	>1000
Beclomethasone dipropionate (hydrofluoroalkane)	≥1000	>400
Budesonide	≥1600	>800
Ciclesonide	≥320	>320
Fluticasone furoate	NA	200
Fluticasone propionate	≥1000	>500
Mometasone furoate	≥800	≥440
Triamcinolone acetonide	≥1200	>2000

Zervas E, Samitas K, Papaioannou AI, et al. An algorithmic approach for the treatment of severe uncontrolled asthma. ERJ Open Res 2018; 4: 00125-2017

Fardeau de l'asthme



L'asthme est une des maladies chroniques les plus répandues dans le monde avec environ 300 millions de personnes atteintes

La prévalence est en augmentation dans de nombreux pays, en particulier chez les enfants

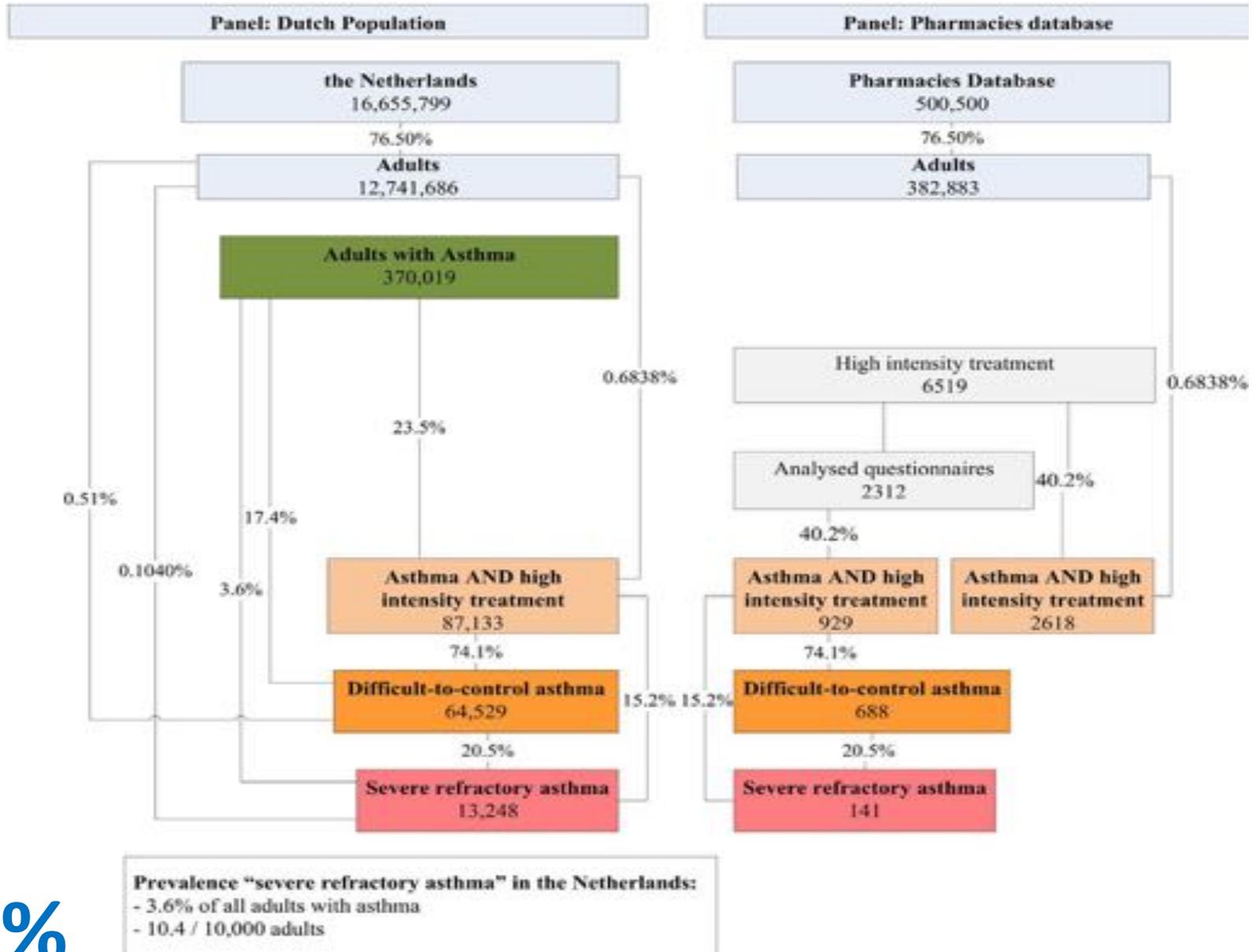
L'asthme est une cause majeure d'absentéisme scolaire et professionnel

Les dépenses de soins dans l'asthme sont très élevés

Fardeau de l'asthme sévère

- Les patients souffrant d'asthme sévère ne représentent que **3 à 10% de la population d'adultes asthmatiques**, mais on estime que ces soins représentent plus **de 60% des coûts associés à l'asthme**, principalement liés aux médicaments.
- Les coûts de soins de santé par patient pour l'asthme sévère sont plus élevés que ceux pour le diabète 2, les AVC ou la BPCO.

L'asthme sévère: une maladie rare?



3,6%

problématique

- ICS permet de contrôler 60 % des asthmes
 - ICS + LABA permet de contrôler 80 % des asthmes
 - si ICS ↗↗ + LABA inefficaces palier 4 GINA
- ➔ **Asthme difficile ?**
- ➔ **Asthme sévère ?**

Histoire de terminologie et de définition : problème francophone

- **Asthme sévère ? *severe (refractory) asthma***
- Asthme grave ?
- **Asthme difficile ? *difficult-to-treat asthma***
- Asthme résistant ?
- Asthme réfractaire ?
- Asthme instable ?
- **Asthme non contrôlé ? *uncontrolled asthma***
- asthme presque mortel ? *Near death asthma*

Histoire de terminologie et de définition : problème francophone

- **Asthme sévère ? *severe (refractory) asthma***
- Asthme grave ?
- **Asthme difficile à traiter ? *difficult-to-treat asthma***
- Asthme résistant ?
- Asthme réfractaire ?
- Asthme instable ?
- **Asthme non contrôlé ? *uncontrolled asthma***
- asthme presque mortel ? *Near death asthma*

L'asthme sévère

- sous-ensemble de l'asthme difficile à traiter.
- **Asthmatiques non contrôlés malgré un traitement par CI à forte dose associé** à LABA, à antileucotriène ou à la théophylline pendant l'année précédente ou à un traitement à base de glucocorticoïdes systémiques l'année dernière. l'asthme qui nécessite un tel traitement afin de rester bien contrôlé;
- ***exclut les patients améliorés avec l'optimisation de l'observance, la technique d'inhalation et le traitement des comorbidités***

L'asthme non contrôlé

- Les critères d'asthme incontrôlé comprennent les exacerbations, un mauvais contrôle des symptômes, une altération de la fonction pulmonaire ou une combinaison de ces facteurs.

Évaluation GINA du contrôle des symptômes



A. Contrôle des symptômes

Niveau de contrôle des symptômes de l'asthme

Au cours des 4 dernières semaines, le patient a-t-il:

- Les symptômes de l'asthme diurne plus que deux fois par semaine?

Oui Non

- Reveil nocturne en raison de l'asthme

Oui Non

- Traitement de secours nécessaire pour les symptômes * Plus de deux fois par semaine? Oui Non

- Toute limitation d'activité due à l'asthme? Oui Non

**Bien
contrôlé**

**Partiellement
contrôlé**

Non contrôlé

Aucun
item

1-2 items

3-4 items

B. Facteurs de risque pour les mauvais contrôle de l'asthme

- Évaluer les facteurs de risque au moment du diagnostic et de façon périodique
- Mesurer le VEMS au début du traitement, après 3 à 6 mois de traitement pour enregistrer le meilleur résultat personnel du patient, puis périodiquement pour une évaluation continue des risques

ÉVALUER LES RISQUES DU PATIENT POUR:

- Exacerbations

Classification de l'asthme selon le contrôle

Caractéristiques	Contrôlé	Partiellement contrôlé (n'importe quelle caractéristique à n'importe quelle semaine)	Non contrôlé
Symptômes diurnes	Absence (2 ou moins/semaine)	> 2 /semaine	≥ 3 caractéristiques d'asthme partiellement contrôlé n'importe quelle semaine
Limitation des activités	Absence	parfois	
Symptômes nocturnes	Absence	parfois	
Besoin de traitement de secours	Absence (2 ou moins/semaine)	> 2 /semaine	

Évaluation des facteurs de risque de mauvais contrôle de l'asthme



Les facteurs de risques d'exacerbation comprennent

- antécédent d'intubation pour asthme
- Des symptômes non contrôlés d'asthme
- ≥ 1 exacerbation dans les 12 derniers mois
- VEMS bas (mesurer la fonction pulmonaire au début du traitement, à 3-6 mois pour évaluer meilleure performance personnelle, et périodiquement par la suite)
- mauvaise technique d'inhalation et/ou mauvaise observance
- tabagisme
- Obésité, grossesse, hyperéosinophilie sanguine

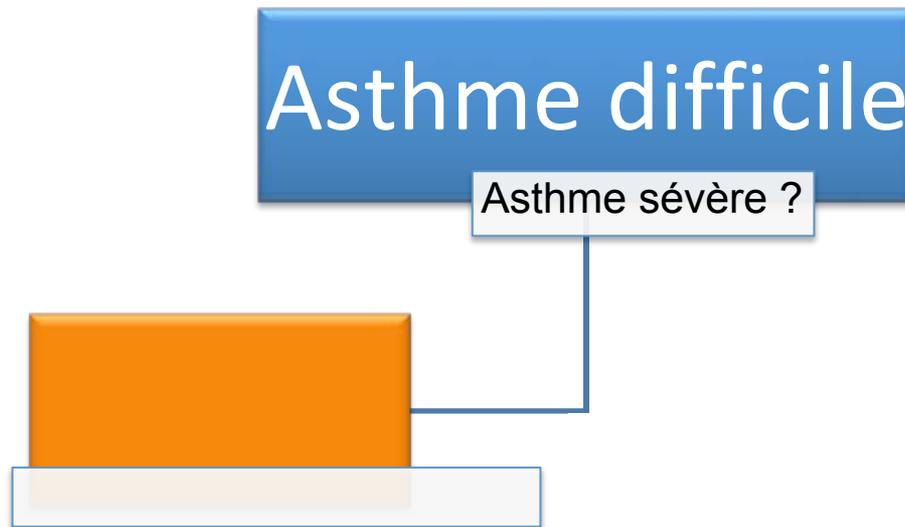
Les facteurs de risques de limitation fixe des débits aériens

- pas de traitement de CI, tabagisme, exposition professionnelle, hypersecretion bronchique, hyperéosinophilie sanguine

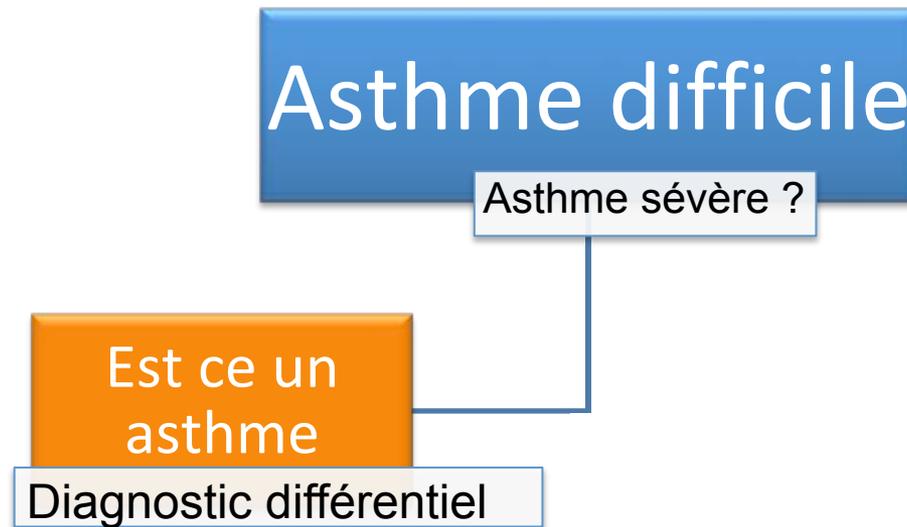
Les facteurs de risques d'effets indésirables

- Cures fréquentes de corticoïdes oraux, forte doses de CI,

Prise en charge d'un asthme difficile à traiter



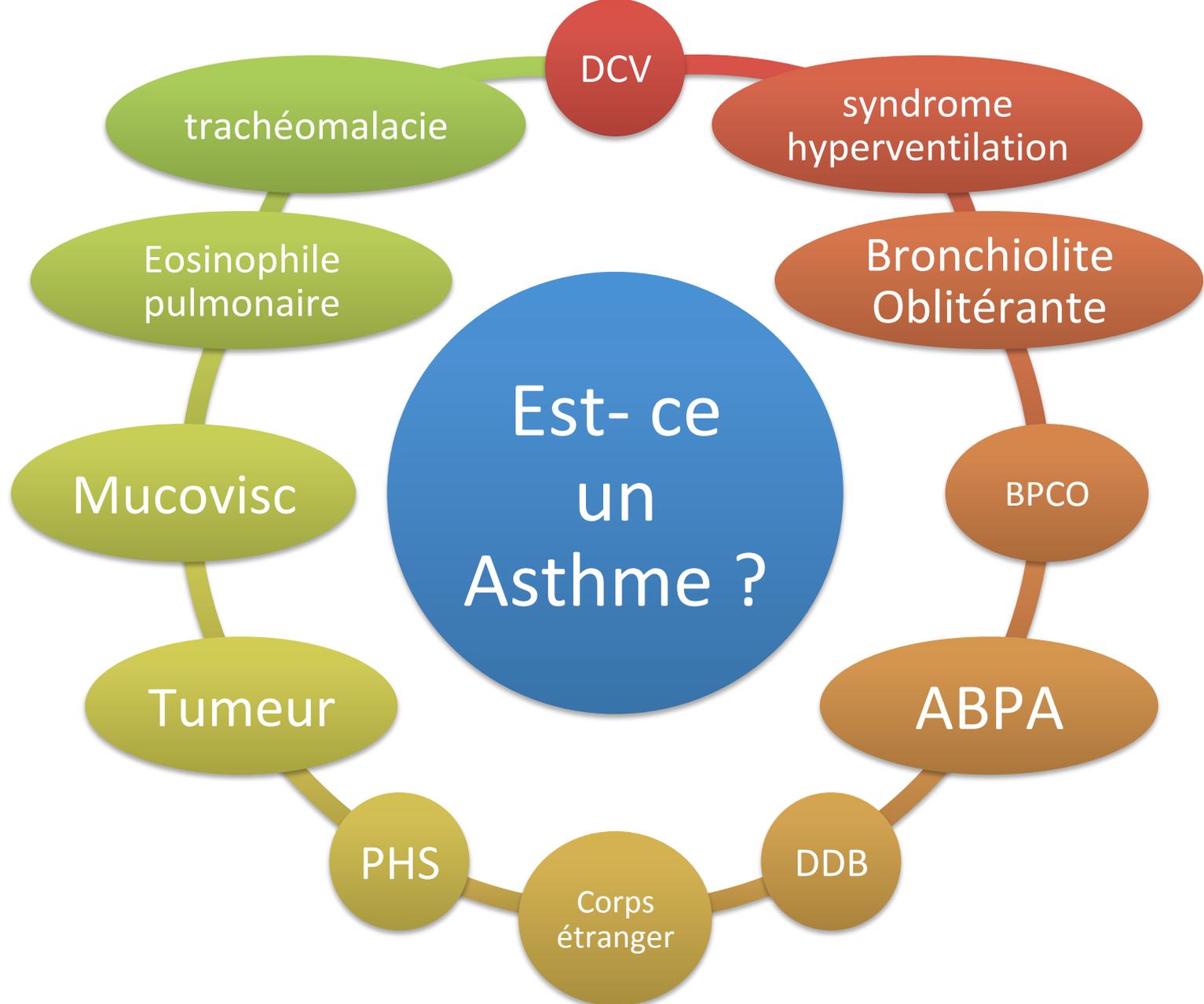
Prise en charge d'un asthme difficile



Est-ce un asthme ?

dans 20 % des cas d'asthme difficile, le diagnostic d'asthme est en fait erroné et un diagnostic différentiel est mis en évidence (1).

1. Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, et al. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2003;22:478–83.
2. Porsbjerg C et al. Nordic consensus statement on the systematic assessment and management of possible severe asthma in adults. *European Clinical Respiratory Journal* 2018 Vol 5



1. Robinson DS et al. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. Eur Respir J 2003;22:478–83.
2. Porsbjerg C et al. Nordic consensus statement on the systematic assessment and management of possible severe asthma in adults. European Clinical Respiratory Journal, 2018 Vol. 5, 1440868

Biopsies pulmonaires chirurgicales «asthmatiques sévères» n= 40 (Wenzel SE et al)

- 23 % lésions en rapport avec l'asthme.
- 25 % d'entre eux un aspect de granulomatose asthmatique
- 18 % des cas un aspect de bronchiolite lymphocytaire avec Bronchioectasies
- et dans le dernier quart un mélange de granulomatose et de bronchiolite lymphocytaire.
 - Ces deux derniers aspects semblent associés de façon préférentielle avec des marqueurs d'auto immunité.
- Un autre diagnostic que l'asthme est posé chez 10 % des patients

Biopsies pulmonaires chirurgicales «asthmatiques sévères» n= 40 (Wenzel SE et al)

- Ces données montrent donc que seule une minorité de patients asthmatiques sévères présente des lésions histologiques typiques de l'asthme.
- Des patterns histologiques complexes sont souvent observés, prédisant une mauvaise réponse aux stéroïdes et une meilleure réponse à d'autres traitements immunosuppresseurs

le tableau clinique d'asthme sévère masque en réalité des maladies bronchiques hétérogènes, dont certaines demandent encore probablement à être identifiées

Est-ce un asthme ? :

syndrome d'hyperventilation

- Le syndrome d'hyperventilation est caractérisé par une hyperventilation alvéolaire chronique, inappropriée aux besoins métaboliques et aux contraintes mécaniques de l'organisme. La cause de cette hyperventilation est inconnue mais supposée d'origine comportementale et/ou émotionnelle.
- L'alcalose ventilatoire induite par l'hyperventilation alvéolaire génère d'incontestables anomalies physiologiques dont les plus remarquables sont l'hypertonie musculaire et l'hyperexcitabilité neuronale. L'augmentation du tonus du muscle lisse induit une vasoconstriction artérielle systémique responsable d'une ischémie fonctionnelle des organes ainsi qu'une bronchoconstriction. Ces perturbations physiologiques sont à l'origine des symptômes du syndrome d'hyperventilation.

Est-ce un asthme ? : syndrome d'hyperventilation

- Le diagnostic d'hyperventilation inappropriée chez l'asthmatique repose sur la mise en évidence d'une discordance entre un asthme considéré contrôlé et l'existence d'une hyperventilation alvéolaire. Cependant, le caractère subjectif de la plupart des items de contrôle de l'asthme, la variabilité de l'obstruction bronchique dans l'asthme et l'absence de test diagnostique fiable pour le syndrome d'hyperventilation rendent complexe le diagnostic de syndrome d'hyperventilation dans l'asthme. La prise en charge thérapeutique repose avant tout sur une information rassurante et sur la kinésithérapie respiratoire

Prise en charge d'un asthme difficile

Asthme difficile

Est ce
asthme

Diagnostic

Accès, observance et
adhérence au
traitement

Technique, EI,

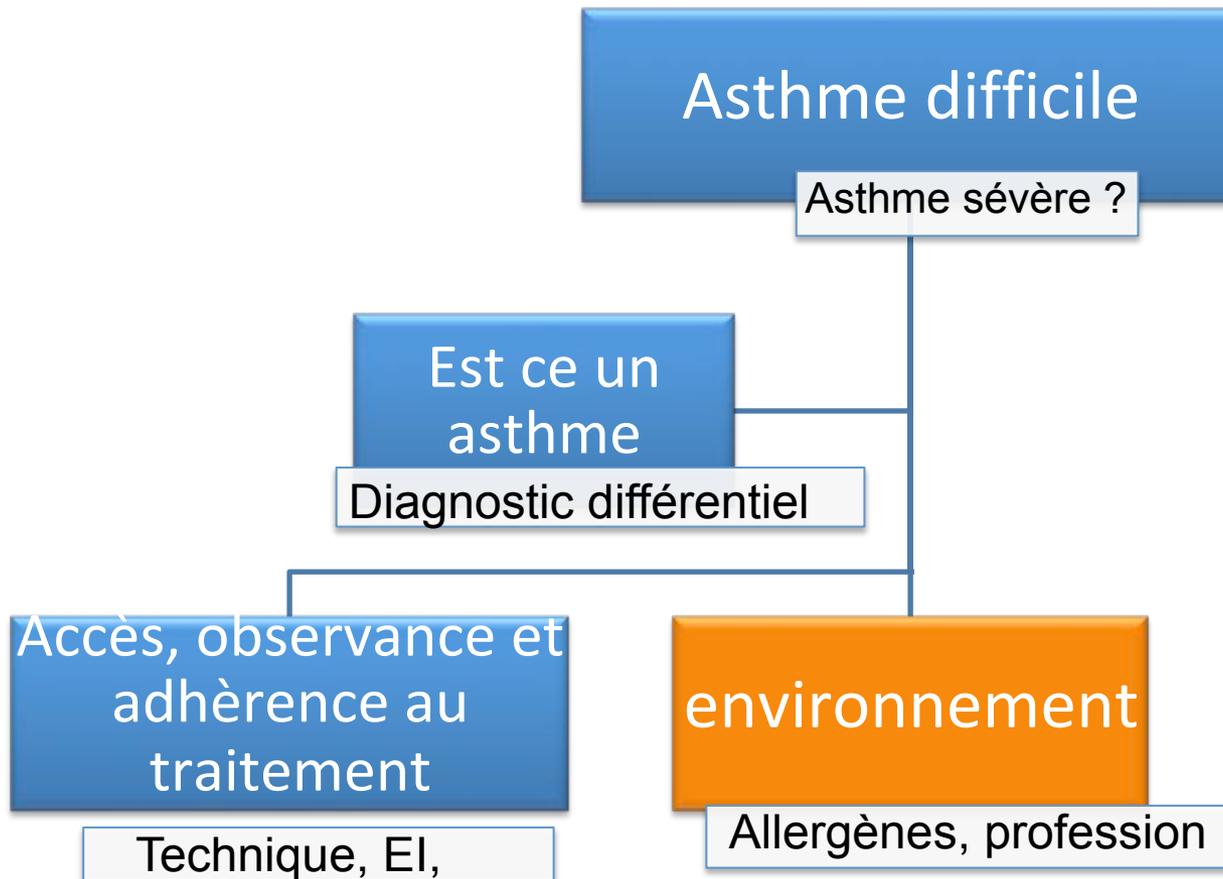


Accès, observance et adhérence au traitement

- Accès au traitement
- Technique d'inhalation
- Observance thérapeutique
 - **une observance thérapeutique insuffisante est retrouvée chez 80 % d'asthmatiques difficiles** : 35 % des patients prendraient moins de 50 % de la dose prescrite et 45 % entre 50 et 100 % de la dose recommandée [1].
 - **un programme d'éducation sur la prise des traitements inhalés permet d'obtenir un contrôle de l'asthme chez la majorité des asthmatiques considérés sévères non contrôlés** [2]. Amélioration de 50 à 80 % du contrôle de l'asthme (3)

1. Gamble J, Stevenson M, McClean E, et al. The prevalence of non-adherence in difficult asthma. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:817–22
2. Sulaiman I, Greene G, MacHale E, et al. A randomised clinical trial of feed-back on inhaler adherence and technique in patients with severe uncontrolled asthma. Eur Respir J 2018;51:1701126
3. Hekking PP, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. J Allergy Clin Immunol 2015; 135: 896-902.

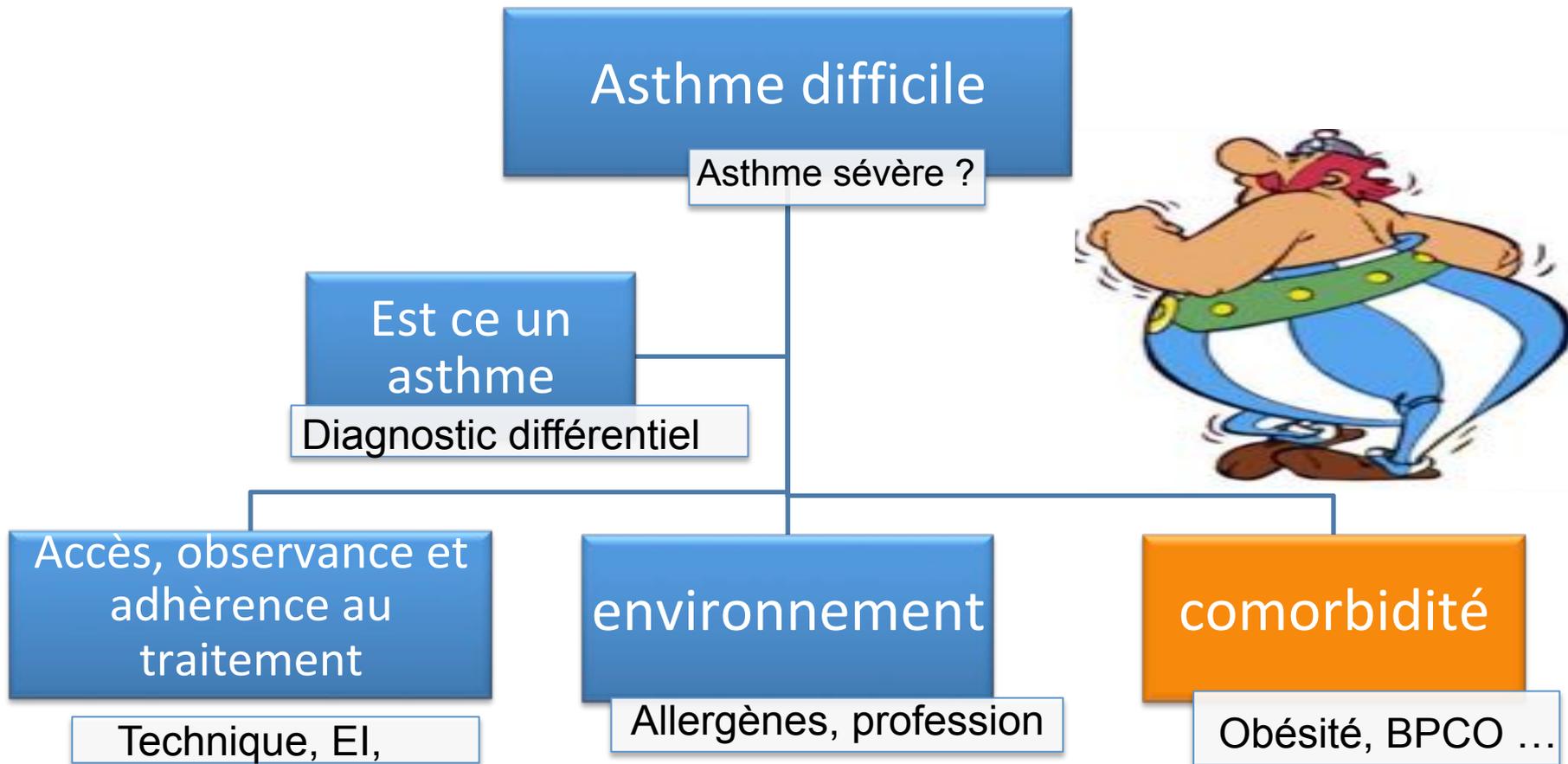
Prise en charge d'un asthme difficile



Environnement : facteurs aggravants

- **allergènes** (acariens, moisissures, animaux domestiques si sensibilisation)
- **irritants** (tabagisme, huiles essentielles, polluants, produits d'entretien) professionnels ou domestiques.
- **tabagisme** actif qui est un facteur de non contrôle de l'asthme.
 - une diminution de l'efficacité anti-inflammatoire et bronchodilatatrice des traitements,
 - un risque plus élevé d'exacerbations ainsi qu'une obstruction bronchique plus importante.

Prise en charge d'un asthme difficile



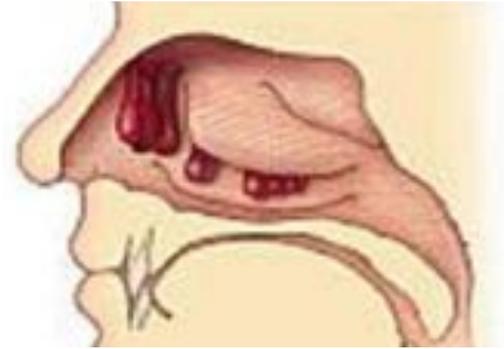
Reclassification de 50 % des asthme sévère (Heaney LG, Conway E, Kelly C, et al. Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol. Thorax 2003; 58: 561-6).

comorbidité

- l'asthme peut être intriqué à d'autres pathologies rendant la prise en charge de l'asthme seule inefficace.
- Des examens complémentaires sont justifiés

comorbidité

- Rhinoconjonctivite, sinusite, polypose nasosinusienne
- dysfonction des cordes vocales,
- ABPA/DDB
- BPCO / **A**sthma **C**OPD **O**verlap,
- SAOS
- RGO
- Problèmes psychologiques , dépression
- Obésité



. Porsbjerg C et al. Nordic consensus statement on the systematic assessment and management of possible severe asthma in adults. European Clinical Respiratory Journal, 2018 Vol. 5, 1440868

Dysfonction des cordes vocales et asthme sévère

- Adduction paradoxale des CV à l'inspiration
- Peut être associée à un asthme , souvent sévère (25%)
- Diagnostic difficile
- Endoscopie sus-glottique sur bicyclette
- Traitement: orthophonie, Technique de respiration et relaxation musculaire

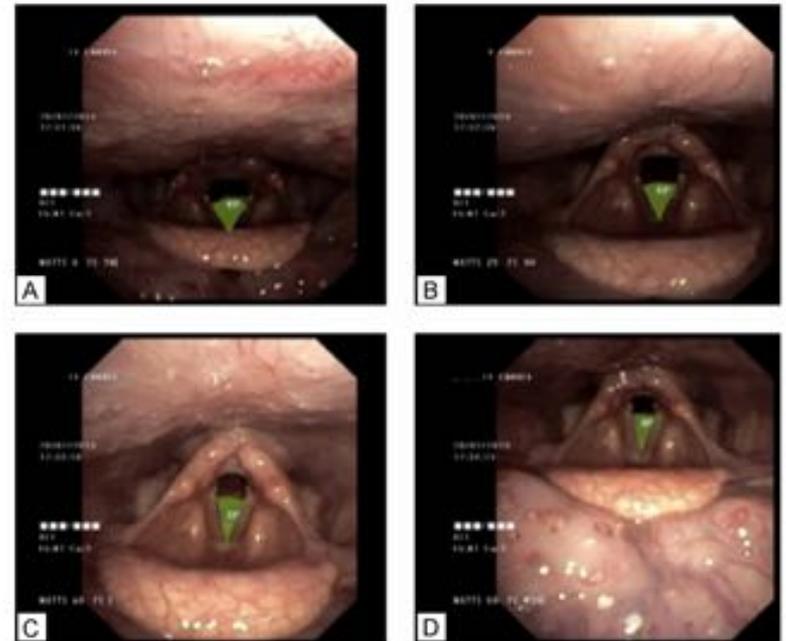


FIGURE 4

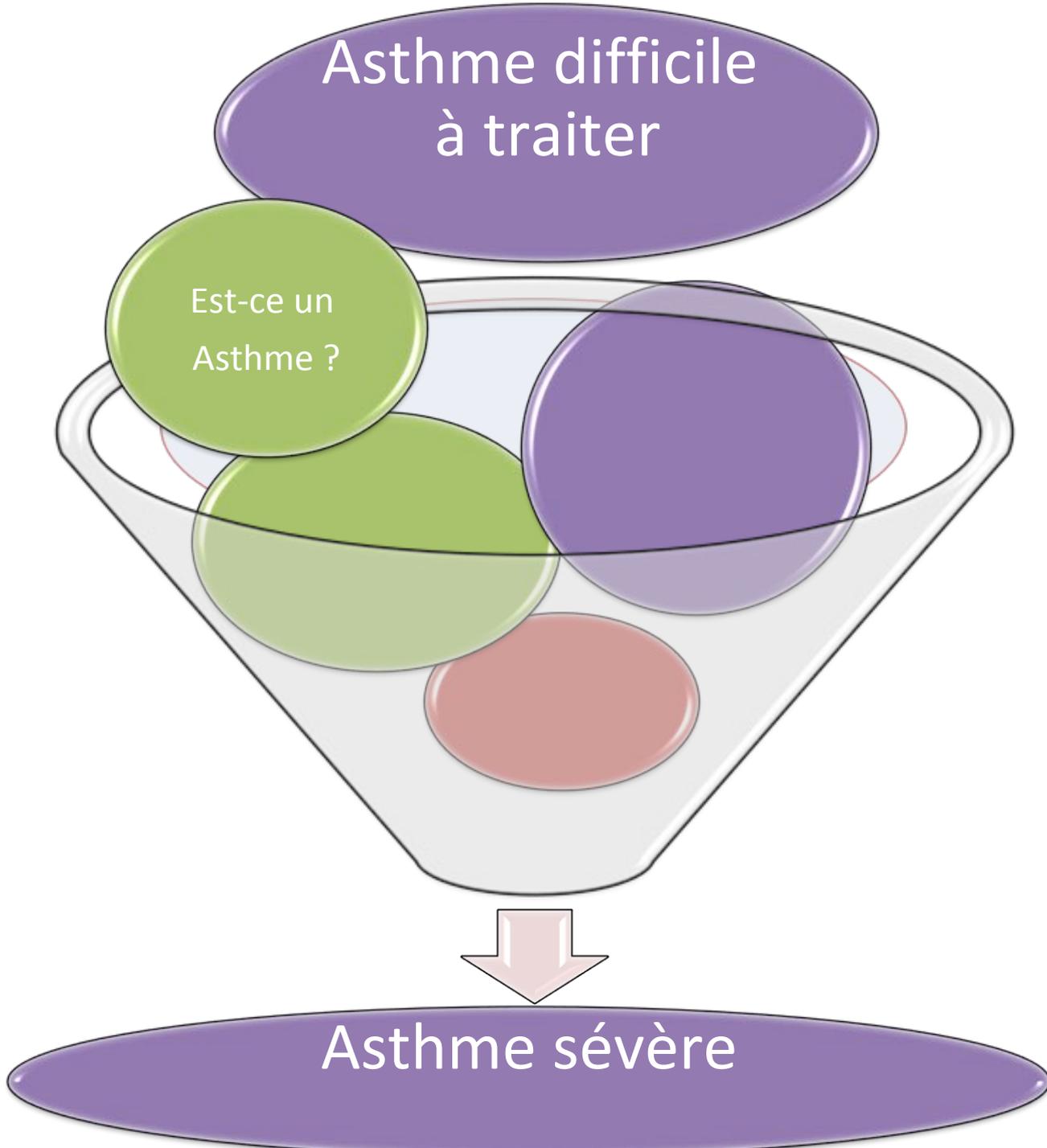
Patiente du groupe DCV : évolution endoscopique de l'angle d'ouverture maximale des cordes vocales au temps inspiratoire (AOCVmi)

Adduction progressive des cordes vocales au fil de l'effort. A. Au repos, AOCVmi = 63°. B. À 25 Watts, AOCVmi = 53°. C. À 40 Watts, AOCVmi = 33°. D. À 60 Watts, AOCVmi = 30° (angle minimal atteint).

Asthme difficile
à traiter

Est-ce un
Asthme ?

Asthme sévère



Asthme difficile
à traiter

Est-ce un
Asthme ?

Observance
technique
d'inhalation



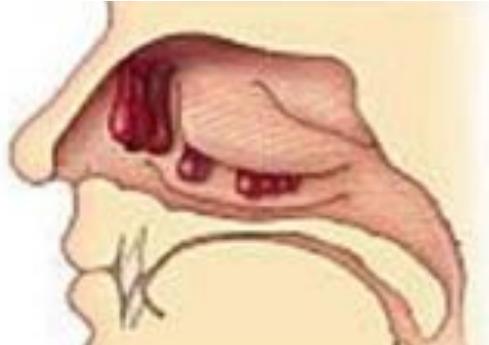
Asthme sévère

Asthme difficile
à traiter

Est-ce un
Asthme ?

comorbidités

Observance
technique
d'inhalation



Asthme sévère

Asthme difficile
à traiter

Est-ce un
Asthme ?

comorbidités

Observance
technique
d'inhalation

environnement



Asthme sévère

Phénotypes de l'asthme sévère

- Pour les patients présentant un asthme persistant non contrôlé malgré la mise en œuvre **d'une évaluation systématique et d'un traitement multidisciplinaire**,
 - l'étape suivante consiste à évaluer le traitement ciblé.
 - Le traitement est adapté aux divers processus physiopathologique

Phénotypes de l'asthme sévère

Phenotypes

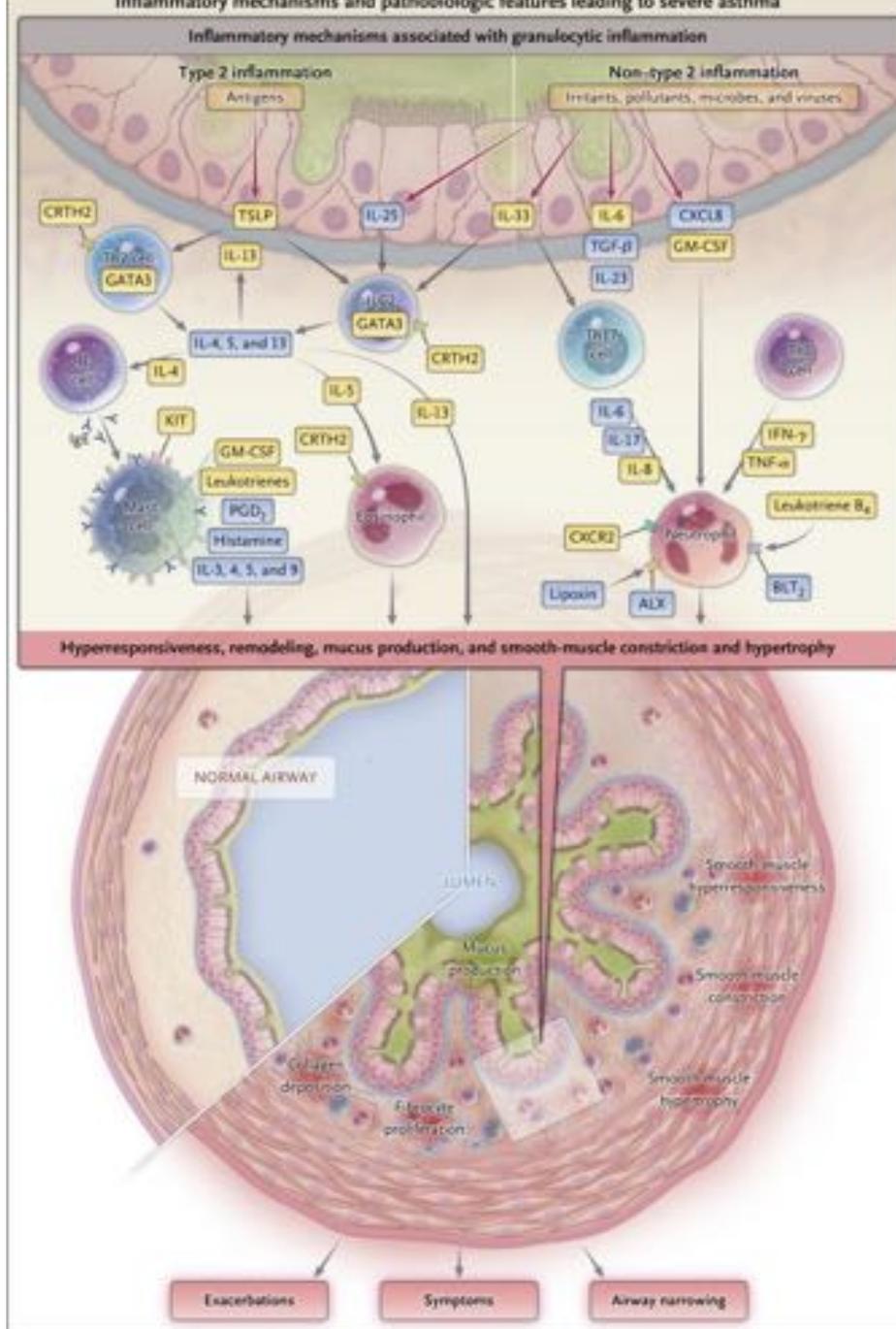
Intrication de critères cliniques, physiologiques et héréditaires

Phenotypes moléculaires

Incorporation au phénotype clinique d'un mécanisme physiopathologique si possible à l'échelon moléculaire

Endotypes

Confirmation par un traitement ciblé sur une molécule que la voie physiopathologique contribue aux caractéristiques cliniques associées au phénotype moléculaire



Inflammatory mechanisms and pathobiologic features leading to severe asthma

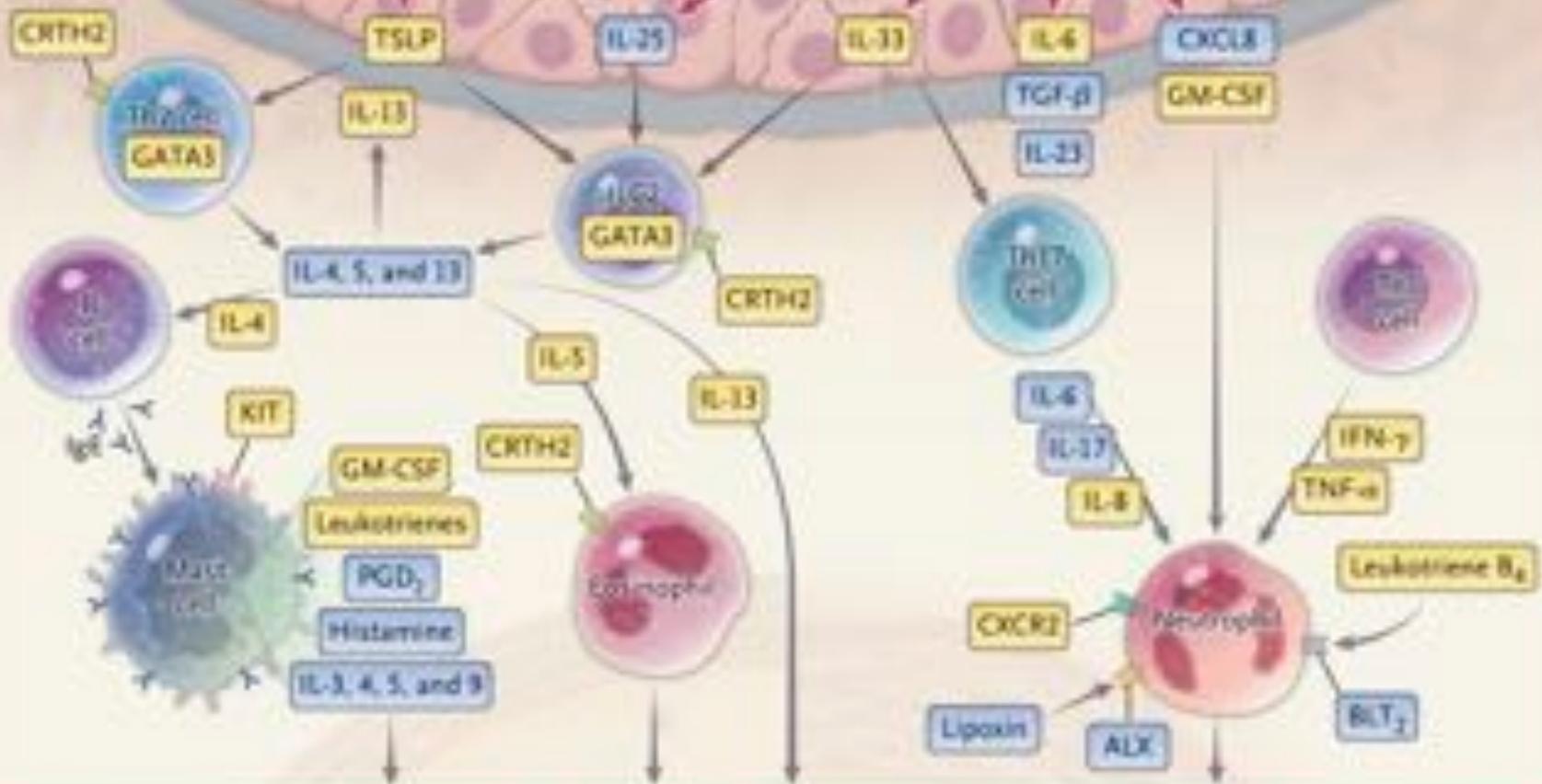
Inflammatory mechanisms associated with granulocytic inflammation

Type 2 inflammation

Antigens

Non-type 2 inflammation

Irritants, pollutants, microbes, and viruses



Hyperresponsiveness, remodeling, mucus production, and smooth-muscle constriction and hypertrophy

Phénotypes inflammatoires de l'asthme sévère

- 1. Inflammation persistante de type 2 prédominante (T2-high asthma)*
- 2. Inflammation persistante de type 2 non prédominante (T2-low asthma)*
 - 1. Inflammation neutrophile*
 - 2. Inflammation mixte*
 - 3. Phénotype paucigranulocytaire*

Inflammation persistante de type 2

- L'inflammation de type 2 dans les voies respiratoires est caractérisée par la présence de cytokines (**interleukine-4, interleukine-5 et interleukine-13**) reconnues à l'origine comme étant produites par des cellules T auxiliaires de type 2
- cette inflammation est fréquemment caractérisée par des éosinophiles et peut être accompagnée d'atopie
 - Dans l'asthme léger à modéré, l'inflammation de type 2 est fréquente et disparaît généralement rapidement après un traitement par glucocorticoïdes inhalé
 - Dans l'asthme sévère, ce phénotype se caractérise par des signes persistants d'inflammation active de type 2 malgré un traitement à forte dose avec des glucocorticoïdes inhalés

Inflammation persistante de type 2

- Des processus multiples peuvent contribuer à une inflammation persistante de type 2 dans l'asthme grave, y compris certains qui semblent mécaniquement homogènes, tels que l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique et les maladies respiratoires exacerbées par l'aspirine. Une autre cause est l'exposition aux allergènes à la maison ou au travail. De plus, des stimuli non allergiques peuvent activer des voies et des cellules autres que des lymphocytes T auxiliaires pour produire des cytokines de type 2

Mécanismes physiopathologiques supplémentaires

modifications structurelles : **remodelage des voies aériennes** peuvent être superposées aux phénotypes susmentionnés, contribuant ainsi à l'obstruction des voies respiratoires.

un dépôt de collagène (rendant les voies respiratoires moins souples),
une prolifération des muscles lisses des voies respiratoires
et un excès de production de mucus.

Tous ces changements peuvent se produire dans le contexte d'une hyperréactivité persistante des voies aériennes aux stimuli externes, caractéristique commune de l'asthme sévère.

De l'asthme difficile à l'asthme sévère ?

Difficile

Confirmer le diagnostic
d'asthme

EFR, réversibilité aux CS, TDM thoracique

Regarder le patient prendre son
traitement. discuter l'observance
et les barrières à l'observance

Corriger les erreurs et revérifier
régulièrement Manifester de l'empathie
en parlant de l'observance

Chercher et traiter les facteurs
aggravants et les comorbidités

Tabagisme, allergènes, AINS, β B, rhinite,
sinusite, RGO, obésité, SAOS, anxiété,
dépression

Discuter l'augmentation de pallier
thérapeutique

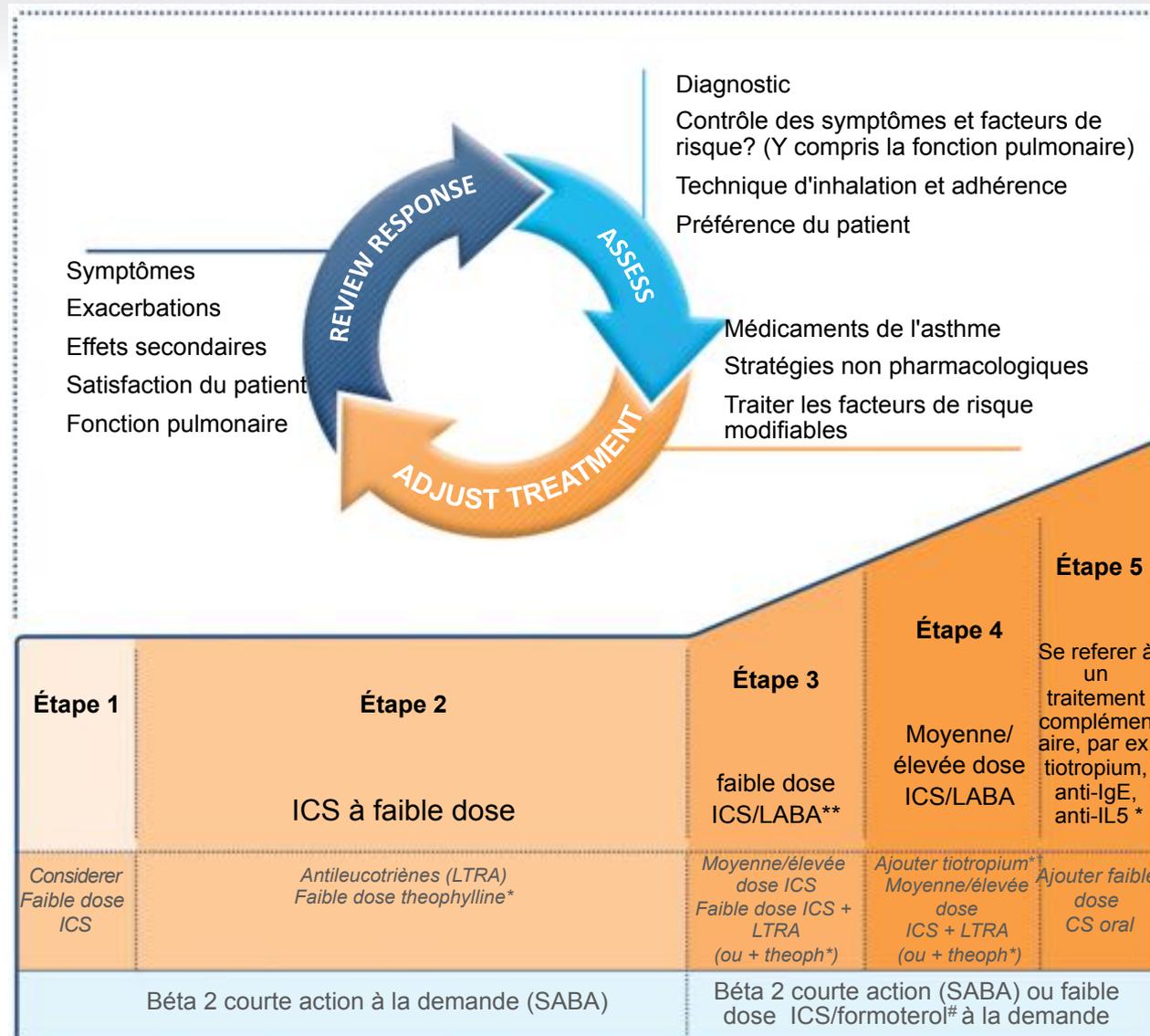
Décision partagée, évaluer bénéfique/risque

Adresser le patient à un centre
spécialisé

Si mauvais contrôle après 3–6 mois de
traitement pallier 4, plus tôt si symptômes
sévères ou doute diagnostique

Sévère (6 à 12 mois)

Traitement selon la sévérité de l'asthme



Traitement selon la sévérité de l'asthme



	Étape 1	Étape 2	Étape 3	Étape 4	Étape 5
Option recommandée		ICS à faible dose	faible dose ICS/LABA**	Moyenne/élevée dose ICS/LABA	Se référer à un traitement complémentaire, par ex. tiotropium, anti-IgE, anti-IL5 *
Autres options	Considérer Faible dose ICS	<i>Antileucotriènes (LTRA) Faible dose theophylline*</i>	Moyenne/élevée dose ICS Faible dose ICS + LTRA (ou + theoph*)	Ajouter tiotropium** Moyenne/élevée dose ICS + LTRA (ou + theoph*)	Ajouter faible dose CS oral
À la demande	Béta 2 courte action à la demande (SABA)		Béta 2 courte action (SABA) ou faible dose ICS/formoterol# à la demande		

Traitement selon la sévérité de l'asthme



	Étape 1	Étape 2	Étape 3	Étape 4	Étape 5
Option recommandée		ICS à faible dose	faible dose ICS/LABA**	Moyenne/élevée dose ICS/LABA	Se référer à un traitement complémentaire, par ex. tiotropium, anti-IgE, anti-IL5 *
Autres options	Considérer Faible dose ICS	Antileucotriènes (LTRA) Faible dose theophylline*	Moyenne/élevée dose ICS Faible dose ICS + LTRA (ou + theoph*)	Ajouter tiotropium** Moyenne/élevée dose ICS + LTRA (ou + theoph*)	Ajouter faible dose CS oral
À la demande	Béta 2 courte action à la demande (SABA)		Béta 2 courte action (SABA) ou faible dose ICS/formoterol# à la demande		

Traitement selon la sévérité de l'asthme



	Étape 1	Étape 2	Étape 3	Étape 4	Étape 5
Option recommandée		ICS à faible dose	faible dose ICS/LABA**	Moyenne/élevée dose ICS/LABA	Se référer à un traitement complémentaire, par ex. tiotropium, anti-IgE, anti-IL5 *
Autres options	Considérer Faible dose ICS	Antileucotriènes (LTRA) Faible dose theophylline*	Moyenne/élevée dose ICS Faible dose ICS + LTRA (ou + theoph*)	Ajouter tiotropium** Moyenne/élevée dose ICS + LTRA (ou + theoph*)	Ajouter faible dose CS oral
À la demande	Béta 2 courte action à la demande (SABA)		Béta 2 courte action (SABA) ou faible dose ICS/formoterol# à la demande		

Traitement selon la sévérité de l'asthme



**Asthme sévère,
asthme difficile à
traiter**

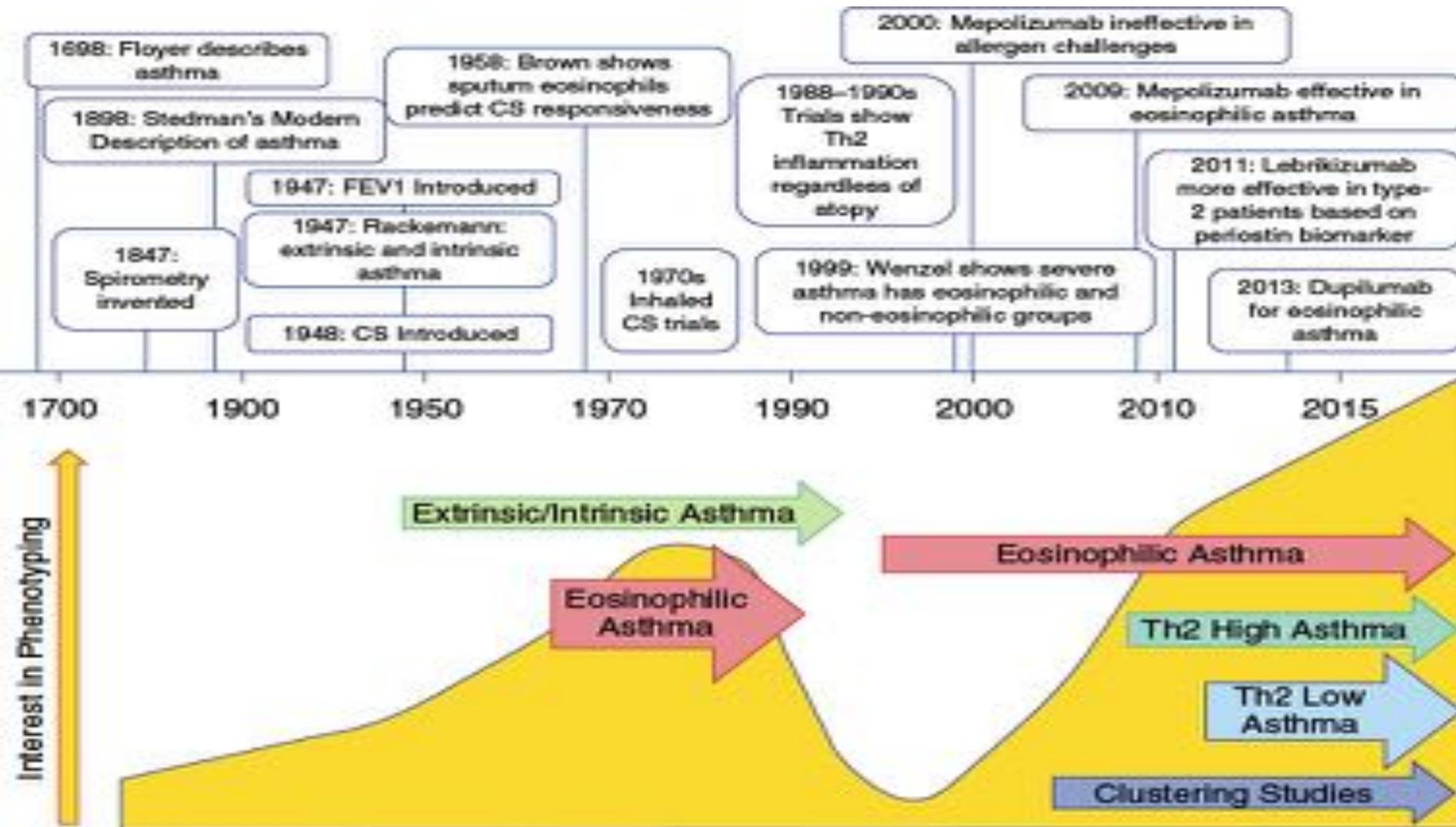
Option recommandée

Autres options

À la demande

	Étape 1	Étape 2	Étape 3	Étape 4	Étape 5
Option recommandée		ICS à faible dose	faible dose ICS/LABA**	Moyenne/élevée dose ICS/LABA	Se référer à un traitement complémentaire, par ex. tiotropium, anti-IgE, anti-IL5 *
Autres options	Considérer Faible dose ICS	Antileucotriènes (LTRA) Faible dose theophylline*	Moyenne/élevée dose ICS Faible dose ICS + LTRA (ou + theoph*)	Ajouter tiotropium** Moyenne/élevée dose ICS + LTRA (ou + theoph*)	Ajouter faible dose CS oral
À la demande	Béta 2 courte action à la demande (SABA)		Béta 2 courte action (SABA) ou faible dose ICS/formoterol# à la demande		

Evolution des concepts dans l'asthme et identification des phénotypes



Inflammatory mechanisms and pathobiologic features leading to severe asthma

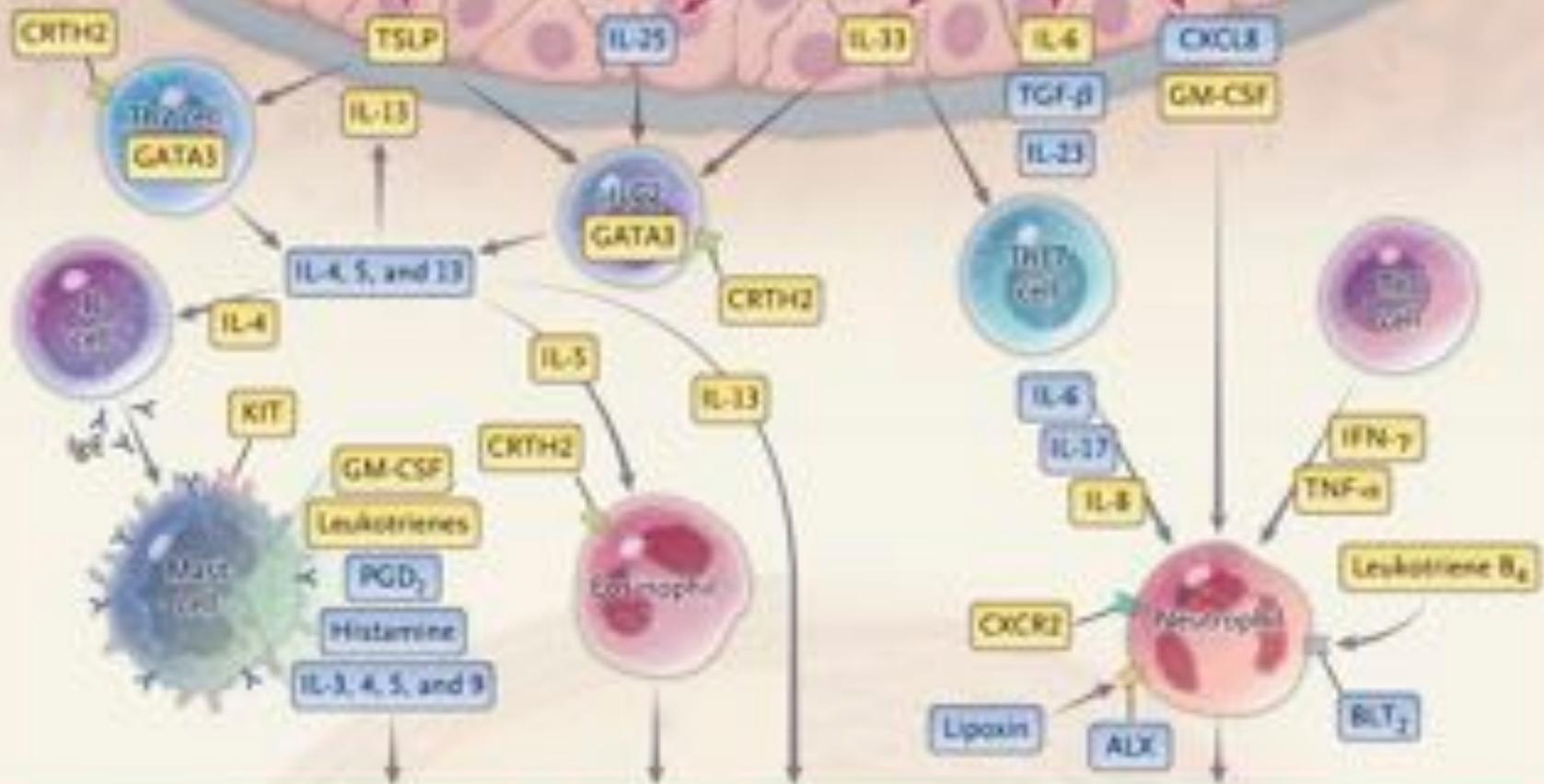
Inflammatory mechanisms associated with granulocytic inflammation

Type 2 inflammation

Antigens

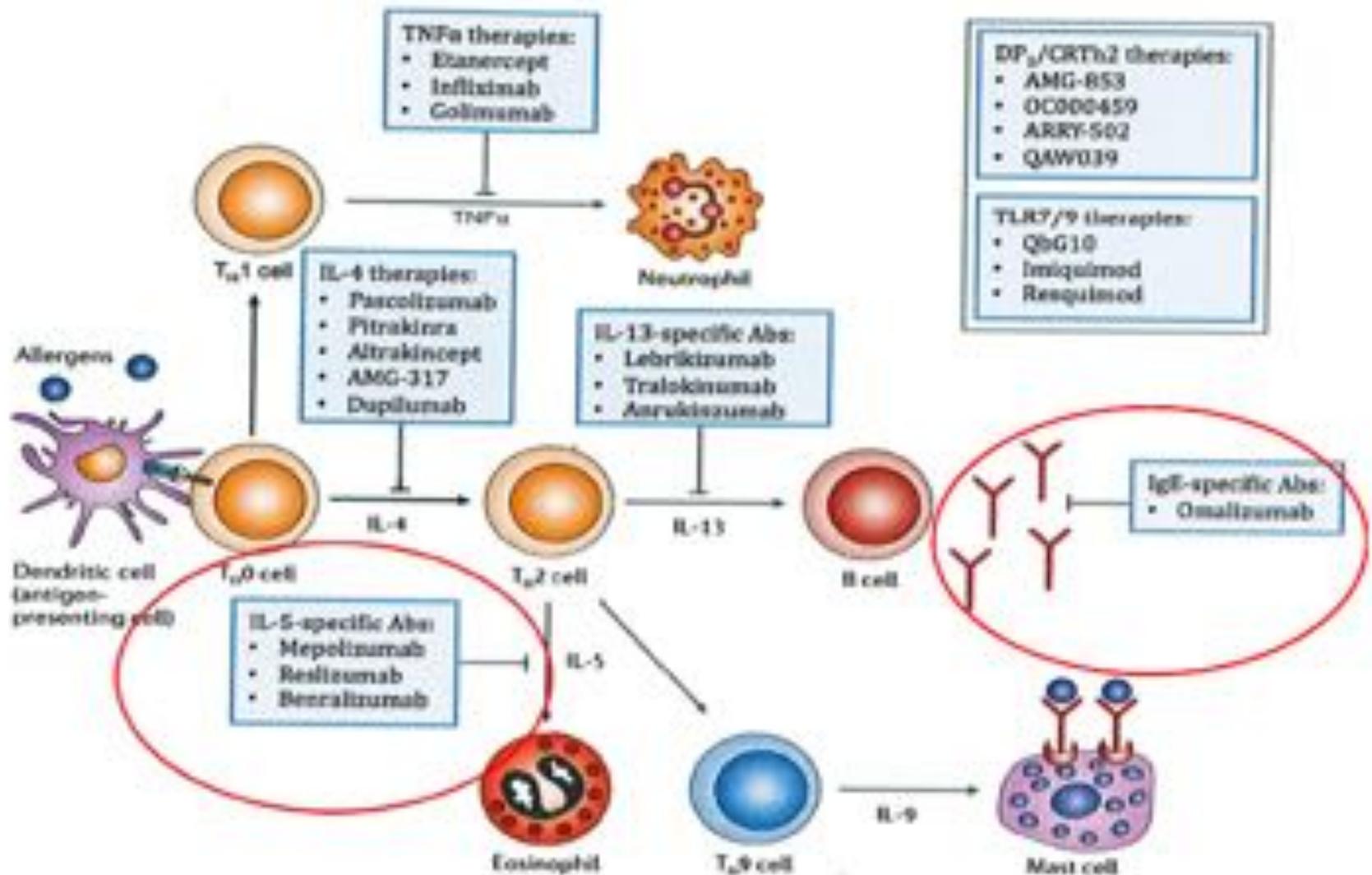
Non-type 2 inflammation

Irritants, pollutants, microbes, and viruses



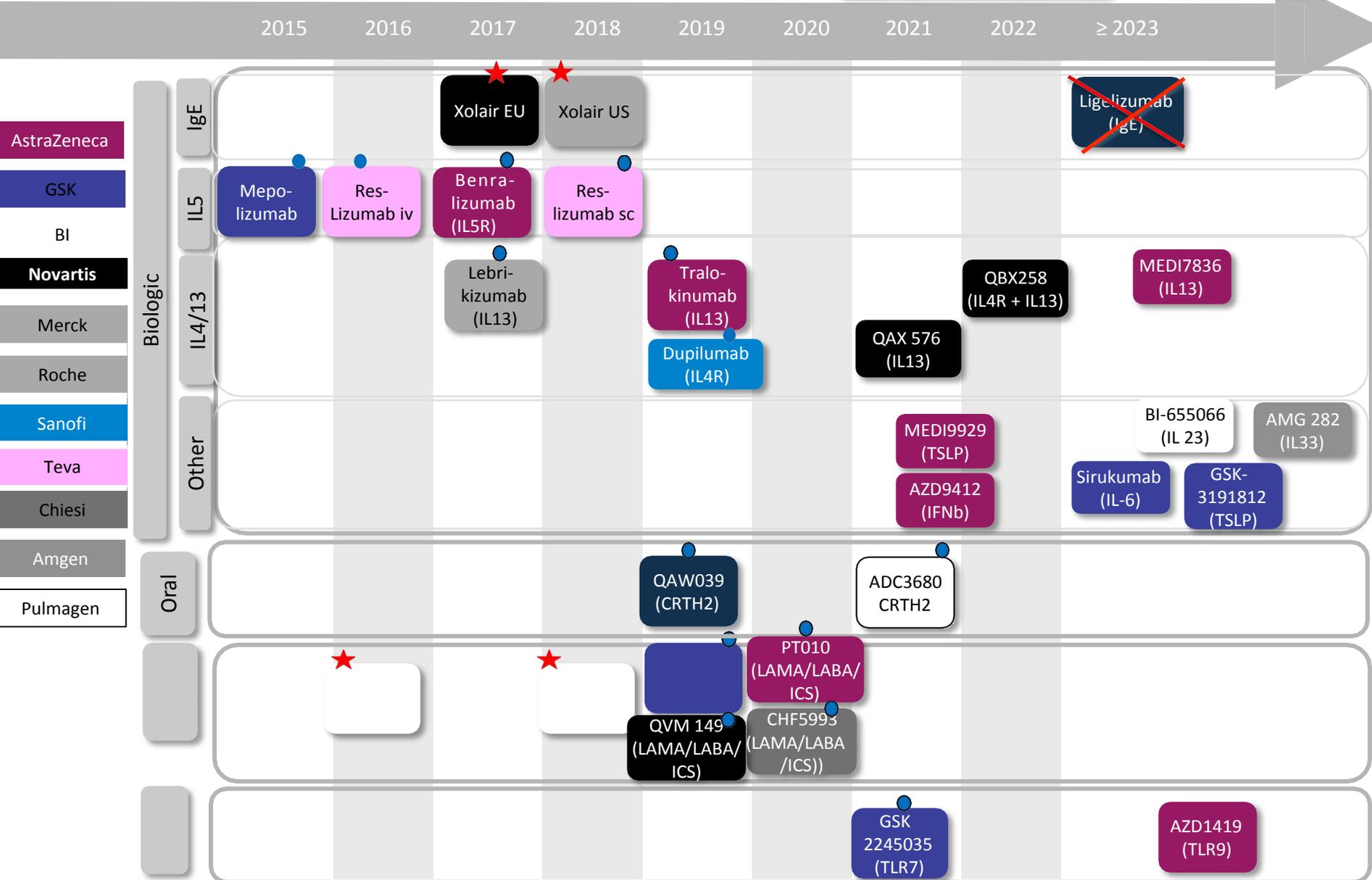
Hyperresponsiveness, remodeling, mucus production, and smooth-muscle constriction and hypertrophy

Biothérapies dans l'asthme sévère



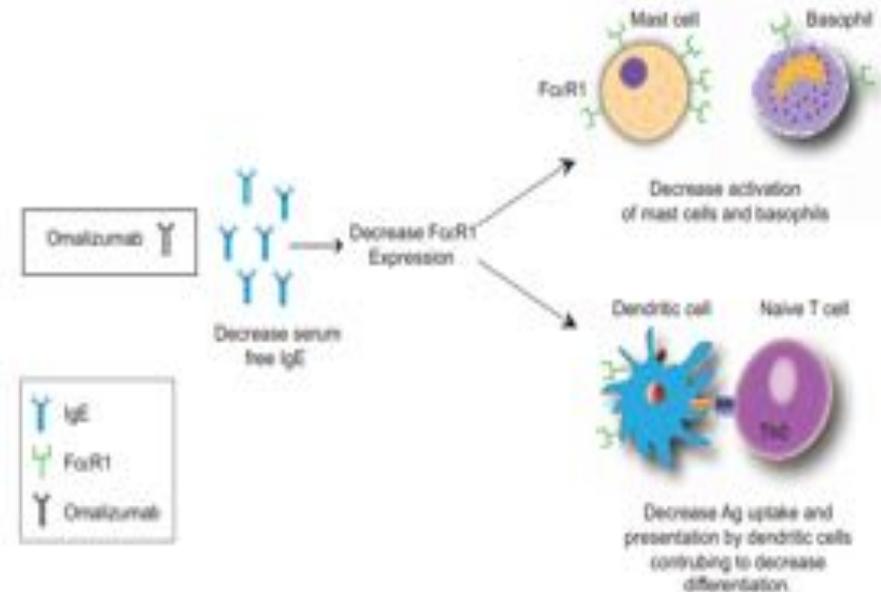
Asthme : Monoclonaux et petites molécules en cours de développement et produits arrivant en fin de brevet

● Date de lancement (US or EU) ★ Fin de brevet

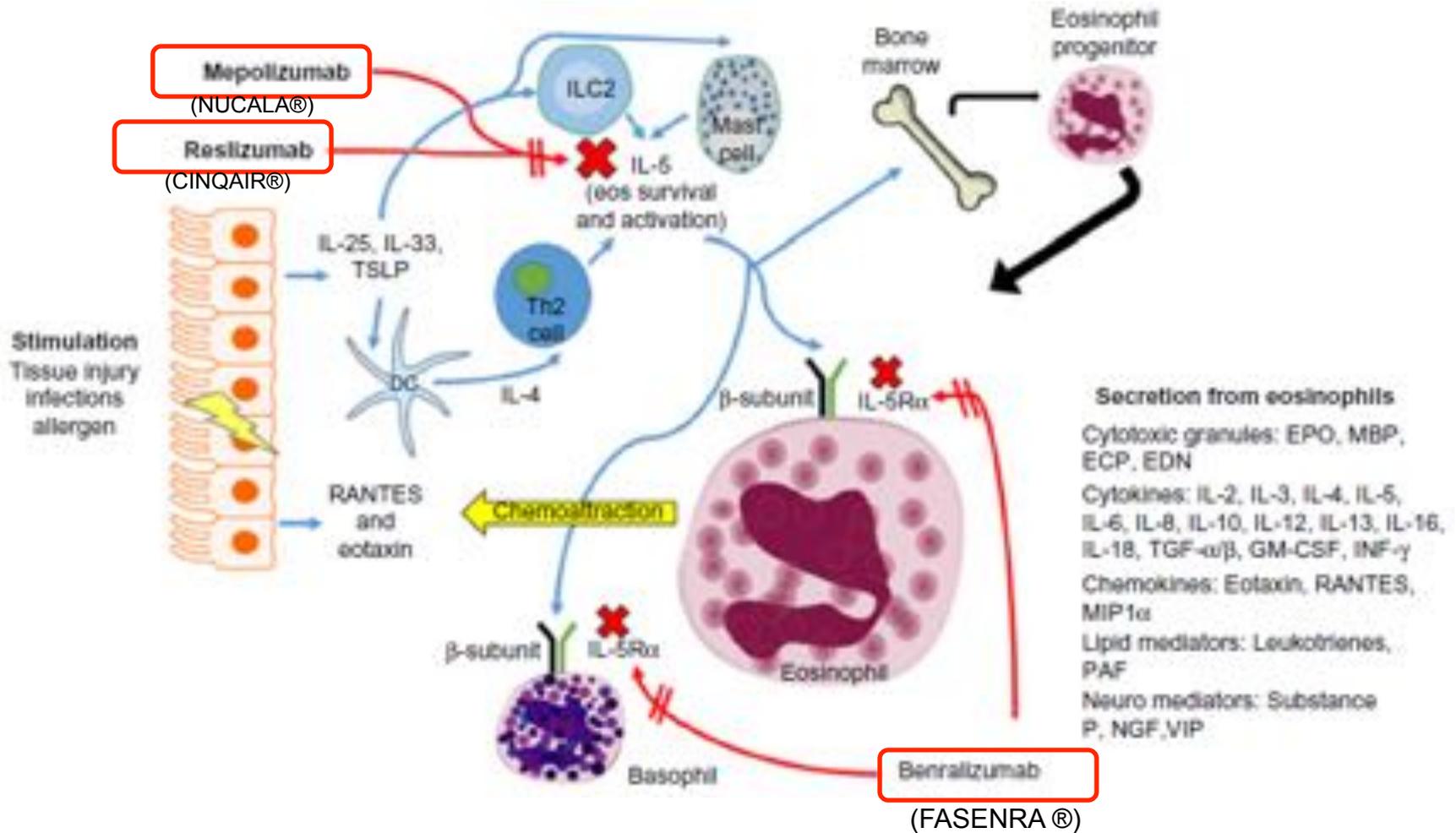


Anti IgE: Omalizumab (Xolair R)

- Auto-Ac Ig G1, humanisé
- Se fixe aux Ig E circulantes et bloque la fixation sur FcR des mastocytes, basophiles et cellules dendritiques
- Effet indirect : baisse nb FcR par baisse des IgE circulantes

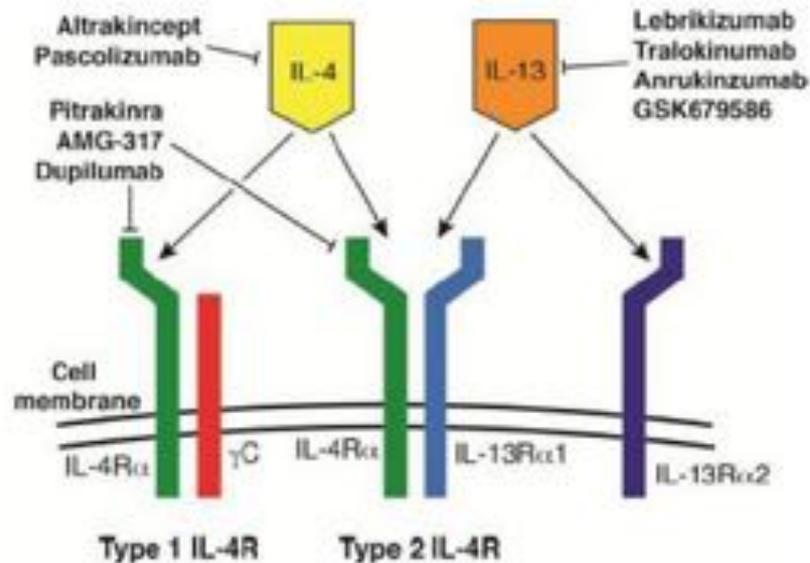


Anti IL 5 dans l'asthme sévère



Anti IL-4 et anti IL-13

- L'IL-4 et IL-13 induisent leurs effets par la signalisation induite par la partie commune des récepteurs de l'IL-4 R / IL-13R
- Dupilumab agit sur L'IL-4 et IL-13 (DUPIXENT®) (300 mg SC / semaine): réduction des exacerbations
- Lebrikizumab agit sur IL-13 (37,5/125/250 mg/ mois): bonne réponse si périostine élevée



Maselli. J Asthma Allergy 2015

J. Just, Rev Fr Allergol 2014

Autres traitements dans l'asthme sévère

- Anti GM-CSF: (KB002; *AJRCCM 2013*)
- Anti prostaglandine D2: (QAW039; *AJRCCM 2015*)
- anti-CCR3 : (GSK766994, GSK 766904, GW824, QAP642): études négatives (*Ther Adv Chronic Dis 2016; 7: 34–51*)
- Anti IL-17 R: négatif (*AJRCCM 2013 ; 188: 1294–302*)
- Anti CXCCR2 (AZD 506, antagoniste oral de IL-8 R): négatif (*Journal of Leukocyte Biology 2015; 98:549-56*)

Macrolides dans l'asthme sévère

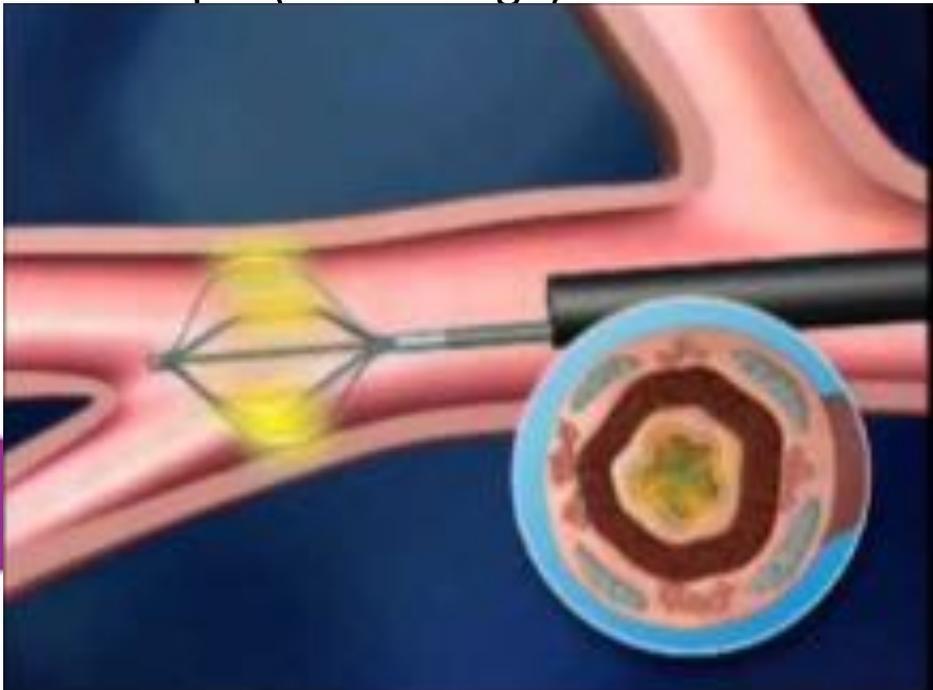
- Effet anti-inflammatoire et effet inhibiteur sur le microbiome et le virobiome des VA
- Deux études dans l'asthme sévère (phénotype TH1): *BRUSSELLE* et *AMAZES*
- BRUSSELLE¹: négative
- AMAZES²: Azithromycine chez des asthmatiques sévères non contrôlés sous CSI fortes doses et LABA: réduction des exacerbations et amélioration de la qualité de vie
- Durée ? Résistance bactérienne, effets secondaires
- Actuellement non recommandés

¹ *Thorax* 2013;68:322–329

² *Lancet* 2017 12;390:659-668

Thermoplastie bronchique dans l'asthme sévère

- Radiofréquence des VA: réduire la masse et l'hypertrophie du muscle lisse bronchique (remodelage)



- Bénéfice clinique modéré sur la QDV et le taux des exacerbations
- Pas d'effet sur le contrôle de l'asthme
- ES durant la période du traitement
- Suivi à long terme (5 ans) ?
- Etudes de vraie vie en cours

- Recommandée uniquement dans le cadre d'un registre systématique ou essai clinique (ATS /ERS)

Autres mesures non pharmacologiques

- Réhabilitation pulmonaire: ACO++
- Exercice physique
- Eviction allergénique, sevrage tabagique
- Perte de poids
- Techniques de respiration
- Education et autogestion
- Suivi régulier +++

Asthme sévère non contrôlé

Vérifier et essayer d'améliorer les comorbidités; exposition; adhérence et traitement approprié (étape 4 GINA)

Envisager de modifier la stratégie de traitement (l'utilisation d'un inhalateur formotérol / ICS associé) ou d'un dispositif (MDI à DPI ou vice versa)

Évaluer le phénotype (caractéristiques cliniques) et l'endotype (biomarqueurs)

T2-high asthma

(Atopy+, IgE >100 IU.mL⁻¹, FENO >30 ppb, blood EOS >300 μL⁻¹, sputum EOS >2%)

T2-low asthma

(Atopy-, IgE <100 IU.mL⁻¹, FENO <30 ppb, blood EOS <300 μL⁻¹, sputum EOS <2%)

T2-high asthma

(Atopie+, IgE >100 IU.mL⁻¹, FENO >30 ppb, EOS sang >300 μL⁻¹, sputum EOS >2%)

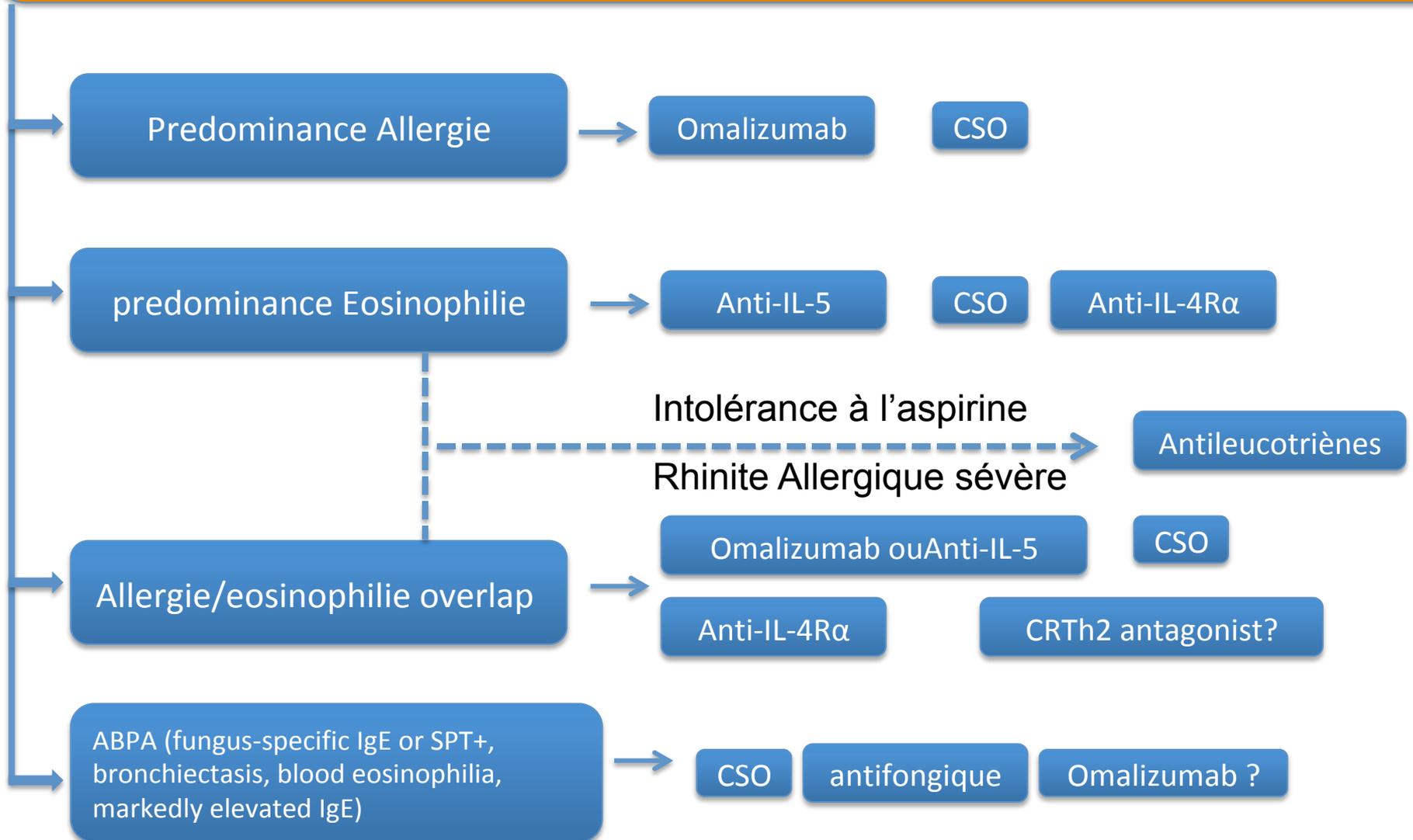
Caractéristiques cliniques et biomarqueurs pouvant être utilisés pour différencier l'asthme sévère allergique et éosinophile T2

A: asthme allergique prédominant	B: Asthme à éosinophiles
1 Début précoce	Début tardif
2 TC/RAST+ avec des allergies cliniquement significatives [#]	TC/RAST– or + sans des allergies cliniquement significatives [#]
3 IgE >100 IU·mL ⁻¹	IgE <100 IU·mL ⁻¹
4 rhinite allergique	Polypose nasale
5 FENO élevée (30–50 ppb)	FENO très élevée (>50 ppb)
6 éosinophiles sanguins <300 cells·μL ⁻¹	éosinophiles sanguins >300 cells·μL ⁻¹ [#]

. Check the number of relevant patient characteristics per column. If a patient has more features from column A or B it is more likely that he/she has allergic- or eosinophilic-predominant asthma, respectively. If the patient shares features from both columns, it is more likely that he/she suffers from eosinophilic allergic overlap asthma.
#: obligatory characteristics for allergic and/or eosinophilic asthma.

T2-high asthma

(Atopie+, IgE >100 IU.mL⁻¹, FENO >30 ppb, EOS sang >300 μL⁻¹, sputum EOS >2%)



T2-low asthma

(Atopy-, IgE <100 IU.mL⁻¹, FENO <30 ppb, blood EOS <300 μ L⁻¹, sputum EOS <2%)

asthme Neutrophilique
(sputum NEU >60%)

Blood EOS <200 μ L⁻¹

Macrolides?

CXCR2?

Smoking

LAMA

Asthme associé à un
remodelage

↗BHR ?

Thermoplastie Bronchique

Fixed airway obstruction
ACO

LAMA

Asthme lié à l'obésité

Perte de poids

Chirurgie
Bariatrique ?

Asthme Allergique Paucigranulocytaire
(expectoration NEU <40%, EOS <2%)

De l'asthme difficile à traiter à l'asthme sévère: diagnostic et traitement

Asthme Difficile à traiter

- Confirmer le diagnostic d'asthme
- Eliminer les autres dg
- Evaluer la compliance
- Rechercher et traiter les comorbidités
- Contrôler l'environnement

Phénotypage

- TH2 élevé vs TH2 bas
- Eosinophilique vs non éosinophilique

Asthme sévère

Traitement
personnalisé

