Prise en charge de l'asthme léger à modéré : actualités 2022

Camille Taillé
Service de Pneumologie,
centre de référence constitutif des maladies pulmonaires rares,
Hôpital Bichat, Paris.

Liens d’intérêt

- Consultante : Astra Zeneca, GSK, Sanofi, Novartis.
- Investigatrice pour des essais : Astra Zeneca, GSK, Sanofi, Novartis, Roche, Gossamerbio, Boehringer
- Aide à la recherche : Sanofi, GSK, Bayer

L’ASTHME LÉGER ?

SCHEMA THERAPEUTIQUE DE L'ASTHME
(American Academy of Allergy and Immunology, mars 1992)

Classe	Définition	Traitement broncho dilatateur	Traitement anti inflammatoire
Asthme léger	≤ 2 crises légères/sem ≤ 2 crises nocturnes/m. Intercrises asymptomatiques et EPR intercritiques normales	ß2 inhalés à la demande + théophilline LA	± cromones
Asthme modéré	> 2 crises diurnes/semaine > 2 crises nocturnes/mois 60% < DEP < 80%	ß2 inhalés à la demande ± théophilline LA en cure	cromones ou corticoïdes inhalés
Asthme modérément sévère	> 5 crises sévères par/an Intercrises symptomatiques 60 % < DEP < 80 % Réduction des activités	ß2 mimétiques inhalés systématiques + théophilline LA en continu ± atropiniques inhalés	corticoïdes inhalés en continu ± corticoïdes per os en cures courtes
Asthme sévère	Crises sévères fréquentes Symptômes nocturnes fréquents Symptomes cliniques fréquents Dyspnée intercritique invalidante DEP < 60%	ß2 inhalés en continu + théophilline LA en continu ß2 per os	corticoïdes inhalés + corticoïdes per os (discontinu si possible)

Évaluer le contrôle			
Critères	Asthme contrôlé	Asthme partiellement contrôlé	Asthme non contrôlé
Symptômes diurnes	Aucun (deux ou moins/semaine)	Plus de 2 fois par semaine	
Symptômes ou réveils nocturnes	Aucun	Au moins 1 fois par semaine	
Fréquence du traitement de secours	Aucun (deux ou moins/semaine)	Plus de 2 fois par semaine	Au moins 3 critères d'asthme Partiellement contrôlé
Retentissement sur les activités	Aucun	Au moins une fois	
Exacerbations	Aucun	Au moins une exacerbation	
VEMS ou DEP	Normale	< 80 % valeur théorique ou de la meilleure valeur personnelle si connue	
Évaluation des facteurs de risque liés à l'asthme : lors du diagnostic et régulièrement lors du suivi			
Évaluation de la fonction respiratoire au début du traitement et ensuite 3 à 6 mois après traitement de fond Évaluation du risque futur du patient Risque d'exacerbations Risque de trouble ventilateur obstructif fixé Risque d'effets indésirables			

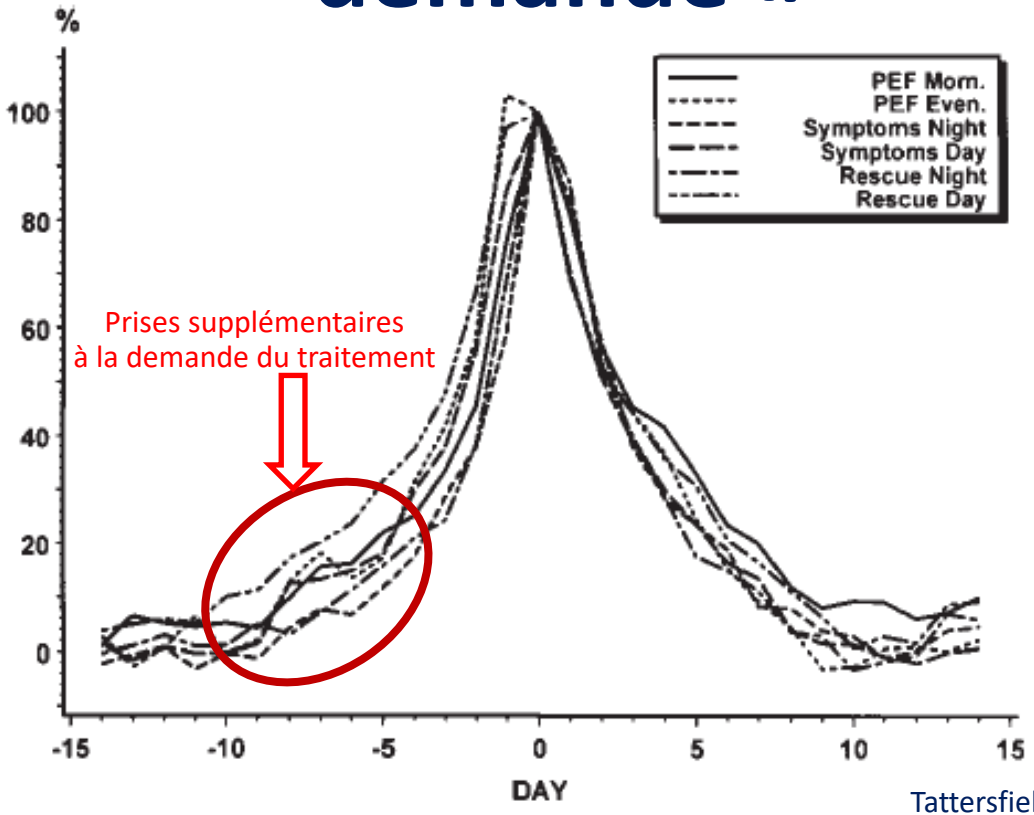
Léger ou mal contrôlé ?

Le traitement à la demande : rationnel

- L’asthme est une maladie inflammatoire !
- Insuffisance du traitement par les BDCA utilisés seuls
- Risque d’exacerbation nécessitant l’administration d’une corticothérapie systémique chez 10 à 30% des patients,
- Mauvaise observance du traitement de fond dans l’asthme léger
- Surmortalité associée à la forte consommation de BDCA
- Mauvaise observance des CSI dans l’asthme léger/modéré

Dusser, *Allergy*, 2007

Le principe des stratégies « à la demande »



Tattersfield, *Am J Resp Crit Care Med*, 1999

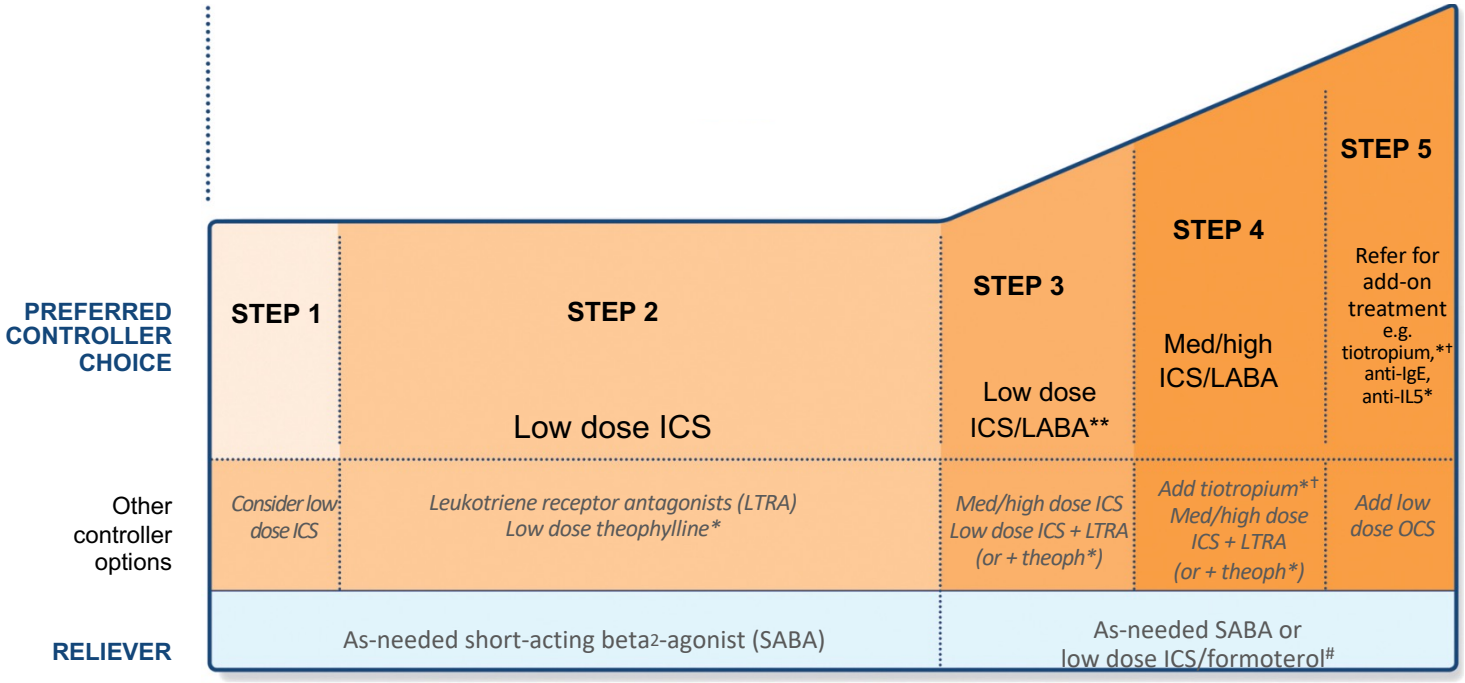
Pourquoi la GINA a-t-elle changé ces recommandations?

Les nouvelles recommandations sont le fruit d'une campagne menée pendant 12 ans par la GINA en vue d'obtenir des données probantes sur les nouvelles stratégies pour le traitement de l'asthme léger. Nos objectifs étaient les suivants :

- réduire le risque d'exacerbation et de décès liés à l'asthme, y compris chez les patients dont l'asthme a été qualifié de « léger »;
- diffuser des messages uniformes sur les objectifs du traitement, y compris la prévention des exacerbations, dans l'ensemble du spectre de gravité de l'asthme;
- éviter d'amener le patient à compter sur des BACA au début de la prise en charge de la maladie.

ERIAL DO NOT COPY OR DISTRIBU

Gina pocket guide 2019


PREFERRED CONTROLLER CHOICE
STEP 1
STEP 2
Low dose ICS
STEP 3
Low dose ICS/LABA**
STEP 4
Med/high ICS/LABA
STEP 5
Refer for add-on treatment e.g. tiotropium,*† anti-IgE, anti-IL5*
Other controller options
Consider low dose ICS
Leukotriene receptor antagonists (LTRA)
Low dose theophylline*
Med/high dose ICS
Low dose ICS + LTRA (or + theoph*)
Add tiotropium*†
Med/high dose ICS + LTRA (or + theoph*)
Add low dose OCS
RELIEVER
As-needed short-acting beta2-agonist (SABA)
As-needed SABA or low dose ICS/formoterol#

Gina 2018

Box 3-5A

Adults & adolescents 12+ years

Asthma medication options:
Adjust treatment up and down for individual patient needs

	STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5
PREFERRED CONTROLLER to prevent exacerbations and control symptoms	As-needed low dose ICS-formoterol *	Daily low dose inhaled corticosteroid (ICS), or as-needed low dose ICS-formoterol *	Low dose ICS-LABA	Medium dose ICS-LABA	High dose ICS-LABA Refer for phenotypic assessment ± add-on therapy, e.g.tiotropium, anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R
Other controller options	*Low dose ICS taken whenever SABA is taken †*	*Leukotriene receptor antagonist (LTRA), or low dose ICS taken whenever SABA taken †*	*Medium dose ICS, or low dose ICS+LTRA #*	*High dose ICS, add-on tiotropium, or add-on LTRA #*	*Add low dose OCS, but consider side-effects*
PREFERRED RELIEVER	As-needed low dose ICS-formoterol *				
Other reliever option	*As-needed short-acting β_2 -agonist (SABA)*				

* Off-label; data only with budesonide-formoterol (bud-form)
† Off-label; separate or combination ICS and SABA inhalers
‡ Low-dose ICS-form is the reliever for patients prescribed bud-form or BDP-form maintenance and reliever therapy
\# Consider adding HDM SLIT for sensitized patients with allergic rhinitis and FEV >70% predicted

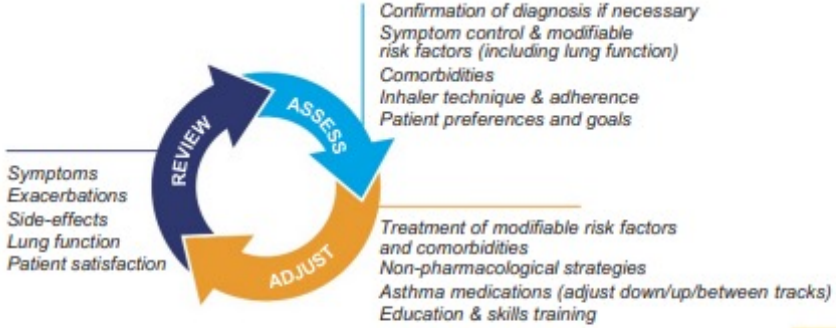
Gina 2019

© Global Initiative for Asthma, www.ginasthma.org

Adults & adolescents 12+ years

Personalized asthma management

Assess, Adjust, Review for individual patient needs



CONTROLLER and **PREFERRED RELIEVER** (Track 1). Using ICS-formoterol as reliever reduces the risk of exacerbations compared with using a SABA reliever

STEPS 1 – 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5
As-needed low dose ICS-formoterol	Low dose maintenance ICS-formoterol	Medium dose maintenance ICS-formoterol	Add-on LAMA Refer for phenotypic assessment ± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R Consider high dose ICS-formoterol

RELIEVER: As-needed low-dose ICS-formoterol

CONTROLLER and **ALTERNATIVE RELIEVER** (Track 2). Before considering a regimen with SABA reliever, check if the patient is likely to be adherent with daily controller

STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5
Take ICS whenever SABA taken	Low dose maintenance ICS	Low dose maintenance ICS-LABA	Medium/high dose maintenance ICS-LABA	Add-on LAMA Refer for phenotypic assessment ± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R Consider high dose ICS-LABA

RELIEVER: As-needed short-acting β2-agonist

Other controller options for either track				
	Low dose ICS whenever SABA taken, or daily LTRA, or add HDM SLIT	*Medium dose ICS, or add LTRA, or add HDM SLIT*	*Add LAMA or LTRA or HDM SLIT, or switch to high dose ICS*	*Add azithromycin (adults) or LTRA; add low dose OCS but consider side-effects*

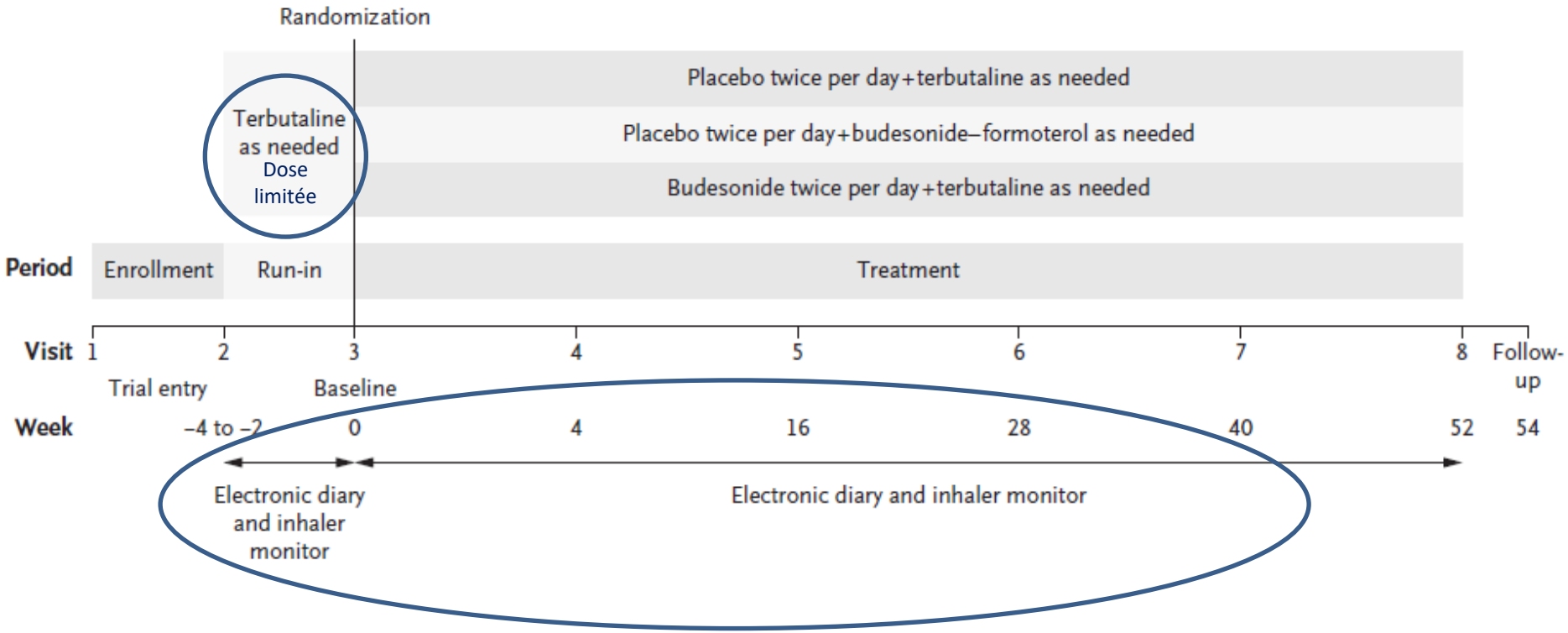
Gina 2022

SYGMA 1. Critères d'inclusion

- Age >12 ans
- Asthme depuis au moins 6 mois
- Besoin d'un traitement CSI depuis au moins 30 jours (soit mauvais contrôle sous SABA soit contrôlé sous CSI ou ATL)

O'Byrne, *NEJM,* 2018

Objectif primaire : BUD+FORM à la demande est supérieur
À terbutaline seule sur le score de contrôle



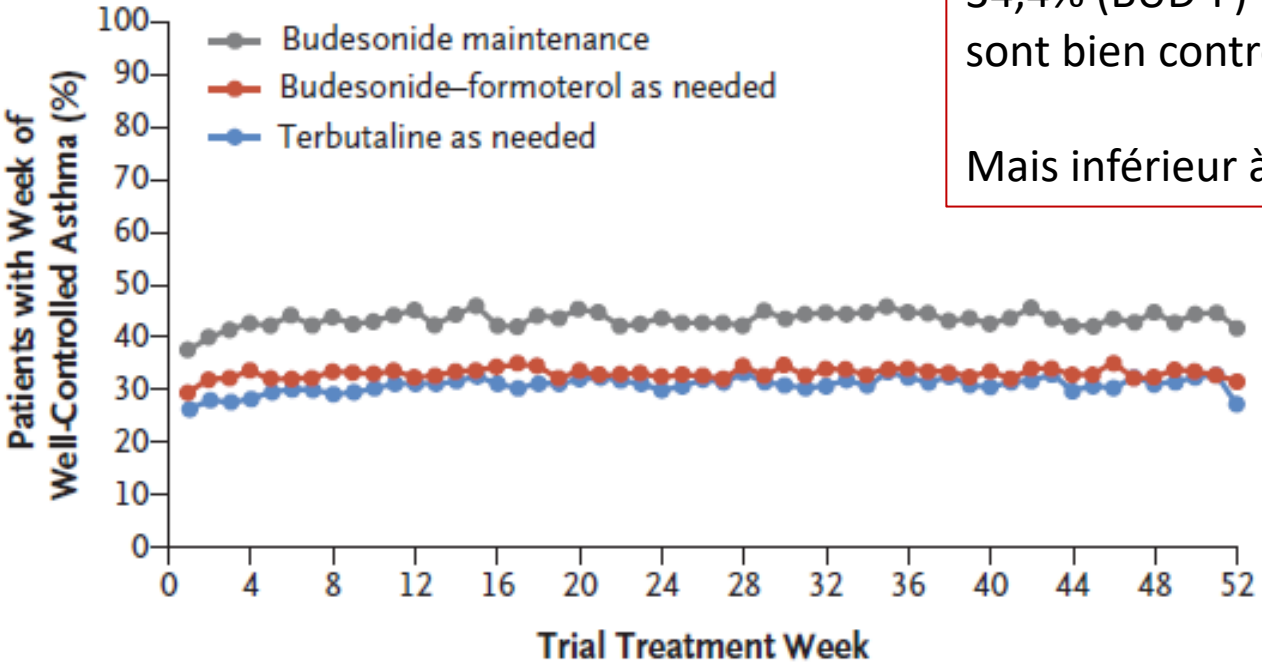
O'Byrne, *NEJM*, 2018

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline, According to Treatment Group.*

Characteristic	Terbutaline as Needed (N=1277)	Budesonide–Formoterol as Needed (N=1277)	Budesonide Maintenance Therapy (N=1282)	Total (N=3836)
Age — yr	40.0±16.3	39.8±16.9	39.0±16.7	39.6±16.6
Female sex — no. (%)	771 (60.4)	777 (60.8)	797 (62.2)	2345 (61.1)
Time since asthma diagnosis — yr				
Median	6.3	6.5	6.3	6.4
Range	0.5–62.4	0.4–65.7	0.5–57.1	0.4–65.7
ACQ-5 score†				
Mean score				
At trial entry	1.52±0.96	1.57±0.97	1.53±0.97	1.54±0.97
At baseline	1.54±0.95	1.61±0.97	1.55±0.96	1.57±0.96
Score ≥1.5 — no./total no. (%)				
At trial entry‡	549/1160 (47.3)	601/1174 (51.2)	568/1177 (48.3)	1718/3511 (48.9)
At baseline	602/1256 (47.9)	649/1257 (51.6)	596/1257 (47.4)	1847/3770 (49.0)
AQLQ score§	5.25±0.99	5.20±1.01	5.27±1.01	5.24±1.00
FEV_1 — % of predicted value				
Before bronchodilator use	84.13±14.08	84.18±14.24	84.23±13.91	84.18±14.07
After bronchodilator use	95.27±13.53	95.86±14.02	95.67±13.43	95.60±13.66
Peak expiratory flow ≥80% of the predicted value every morning — no./total no. (%)¶	362/1276 (28.4)	340/1277 (26.6)	376/1282 (29.3)	1078/3835 (28.1)
Bronchodilator reversibility — %	14.4±11.5	14.9±11.3	14.6±11.6	14.6±11.5
Asthma control according to pretrial treatment — no. (%)‖				
Uncontrolled with short-acting bronchodilator alone	565 (44.2)	565 (44.2)	576 (44.9)	1706 (44.5)
Controlled with inhaled glucocorticoid or leukotriene-receptor antagonist	712 (55.8)	712 (55.8)	706 (55.1)	2130 (55.5)
Severe exacerbation in previous 12 mo — no. (%)	256 (20.0)	257 (20.1)	241 (18.8)	754 (19.7)

O'Byrne, *NEJM*, 2018

SYGMA 1. Contrôle de l'asthme



Objectif primaire atteint :
34,4% (BUD-F) versus 31,1% (Terbu)
sont bien contrôlés (p=0,046)

Mais inférieur à BUD dose fixe (44.4%)

O'Byrne, *NEJM,* 2018

SYGMA 1. Exacerbations

Table 2. Summary of Asthma Exacerbations, According to Treatment Group.

Variable	Terbutaline as Needed (N=1277)	Budesonide–Formoterol as Needed (N=1277)	Budesonide Maintenance Therapy (N=1282)
All severe exacerbations			
Patients with ≥1 exacerbation — no. (%)	152 (11.9)	71 (5.6)	78 (6.1)
Total no. of exacerbations	188	77	89
Annualized exacerbation rate	0.20	0.07	0.09
Comparison between as-needed budesonide–formoterol and other regimen			
Rate ratio	0.36	—	0.83
95% CI	0.27–0.49	—	0.59–1.16
P value	<0.001	—	0.28

Terbu < BUD-FORM = BUD

O'Byrne, *NEJM*, 2018

SYGMA 1. Objectifs secondaires

- ACQ5 : différence de 0.15 point en faveur de BUD fixe versus BUD-FORM.
- VEMS : +119 ml (BUD fixe) versus +65ml (BUD-FORM)

- Adhérence à la prise biquotidienne 79±23% dans les 3 bras
- Doses de CSI quotidienne : 57 µg (BUD-FORM) versus 340µg (BUD fixe).

O'Byrne, *NEJM,* 2018

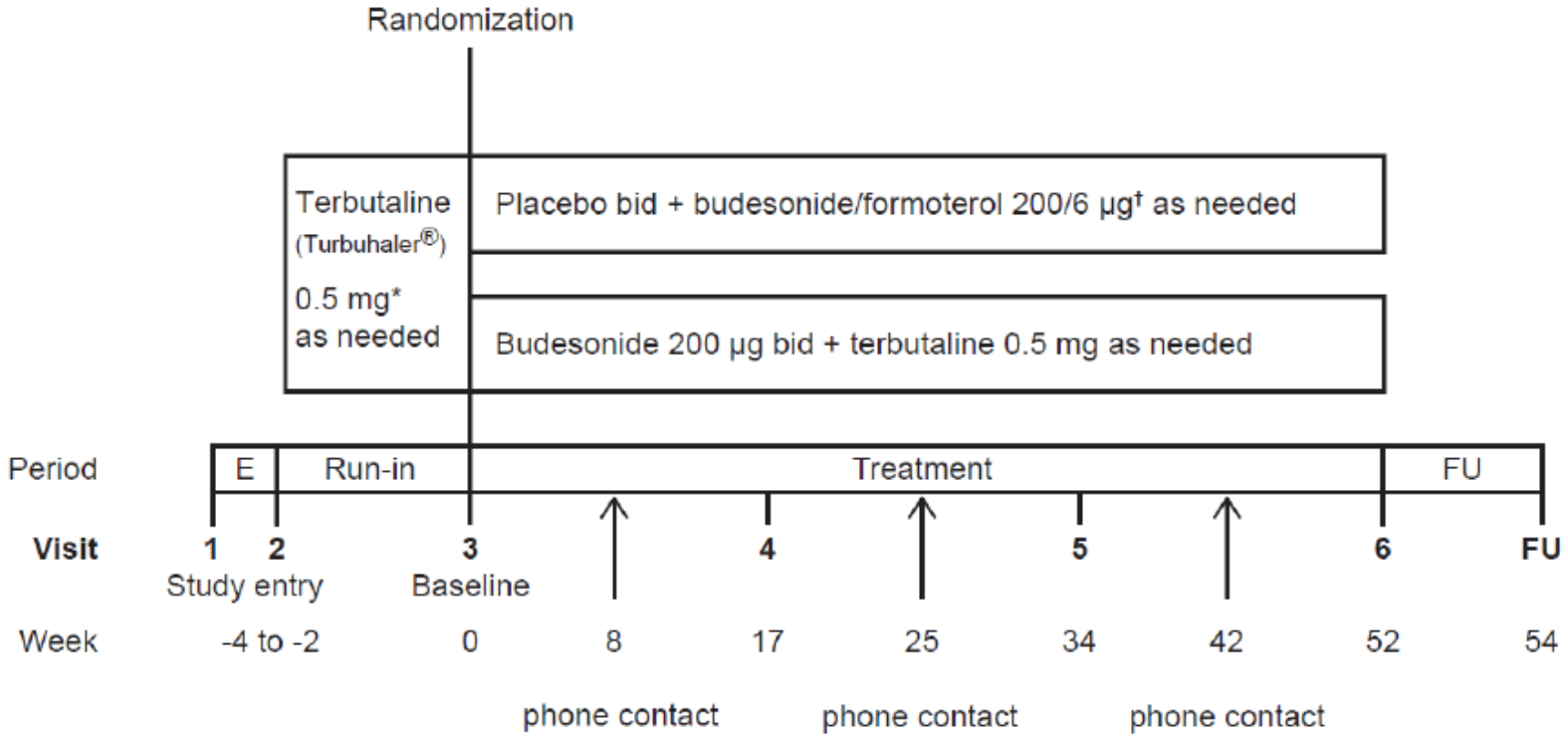
SYGMA 1- Résumé

- BUD-FORM à la demande fait un tout petit mieux que terbutaline seule sur le nombre de jours contrôlés (mais 30% seulement de patients contrôlés !!!)
- BUD-FORM fait mieux que terbutaline sur les exacerbations
- Mais moins bien que BUD fixe sur le contrôle et le VEMS et pareil sur les exacerbations

O'Byrne, *NEJM,* 2018

SYGMA 2.

Objectif primaire : non infériorité sur la réduction
Du taux d'exacerbations sévères



+ Monitorage de la prise des traitements

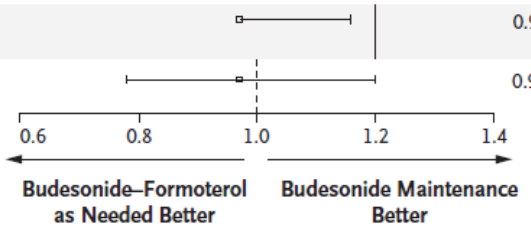
Bateman, *NEJM*, 2018

Characteristic	Budesonide–Formoterol as Needed (N=2089)	Budesonide Maintenance Therapy (N=2087)	Total (N=4176)
Age — yr			
Mean	41.3±16.8	40.7±17.1	41.0±17.0
Range	12–82	12–83	12–83
Female sex — no. (%)	1308 (62.6)	1289 (61.8)	2597 (62.2)
Current smoking — no. (%)	53 (2.5)	54 (2.6)	107 (2.6)
Time since asthma diagnosis — yr			
Median	7.9	7.3	7.6
Range	0.5–62.4	0.4–71.2	0.4–71.2
ACQ-5 score†			
Mean	1.49±0.89	1.53±0.90	1.51±0.90
Score ≥1.5 — no./total no. (%)	943/2043 (46.2)	1000/2037 (49.1)	1943/4080 (47.6)
FEV_1 — % of predicted value			
Before bronchodilator use	84.4±13.9	84.1±13.9	84.3±13.9
After bronchodilator use	96.3±13.8	96.0±13.5	96.1±13.6
Bronchodilator reversibility — %‡	15.1±12.4	15.2±13.0	15.2±12.7
Asthma control according to pretrial treatment — no. (%)§			
Uncontrolled with short-acting bronchodilator	959 (45.9)	975 (46.7)	1934 (46.3)
Controlled with inhaled glucocorticoid or leukotriene-receptor antagonist	1130 (54.1)	1112 (53.3)	2242 (53.7)
No. of severe exacerbations in previous 12 mo — no. (%)			
0	1630 (78.0)	1627 (78.0)	3257 (78.0)
1	365 (17.5)	362 (17.3)	727 (17.4)
≥2	94 (4.5)	98 (4.7)	192 (4.6)

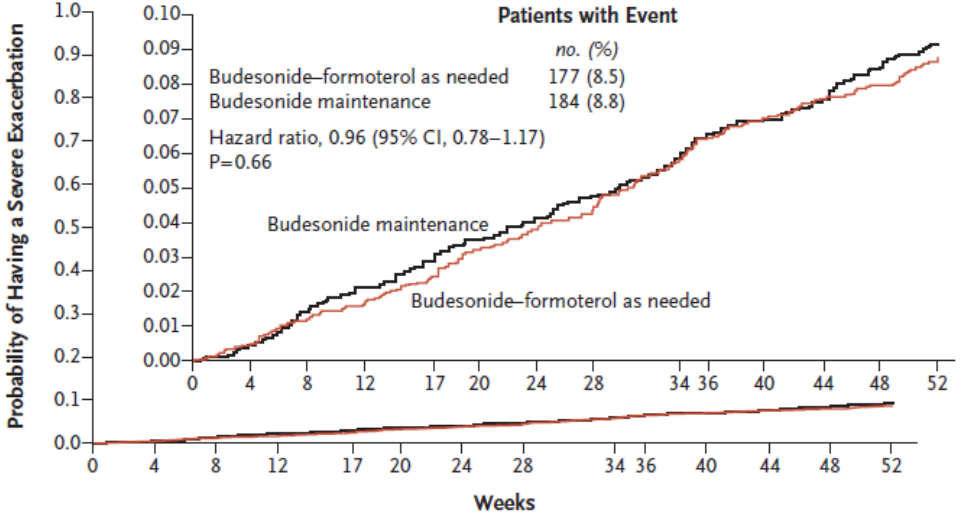
Bateman, *NEJM*, 2018

A Annualized Rate of Severe Asthma Exacerbations

Test	Budesonide–Formoterol as Needed	Budesonide Maintenance	Rate Ratio (95% CI)	P Value
Noninferiority test	2084	2083	0.97 (NA–1.16)	—
Superiority test	2089	2087	0.97 (0.78–1.20)	0.75



B Time to First Severe Exacerbation

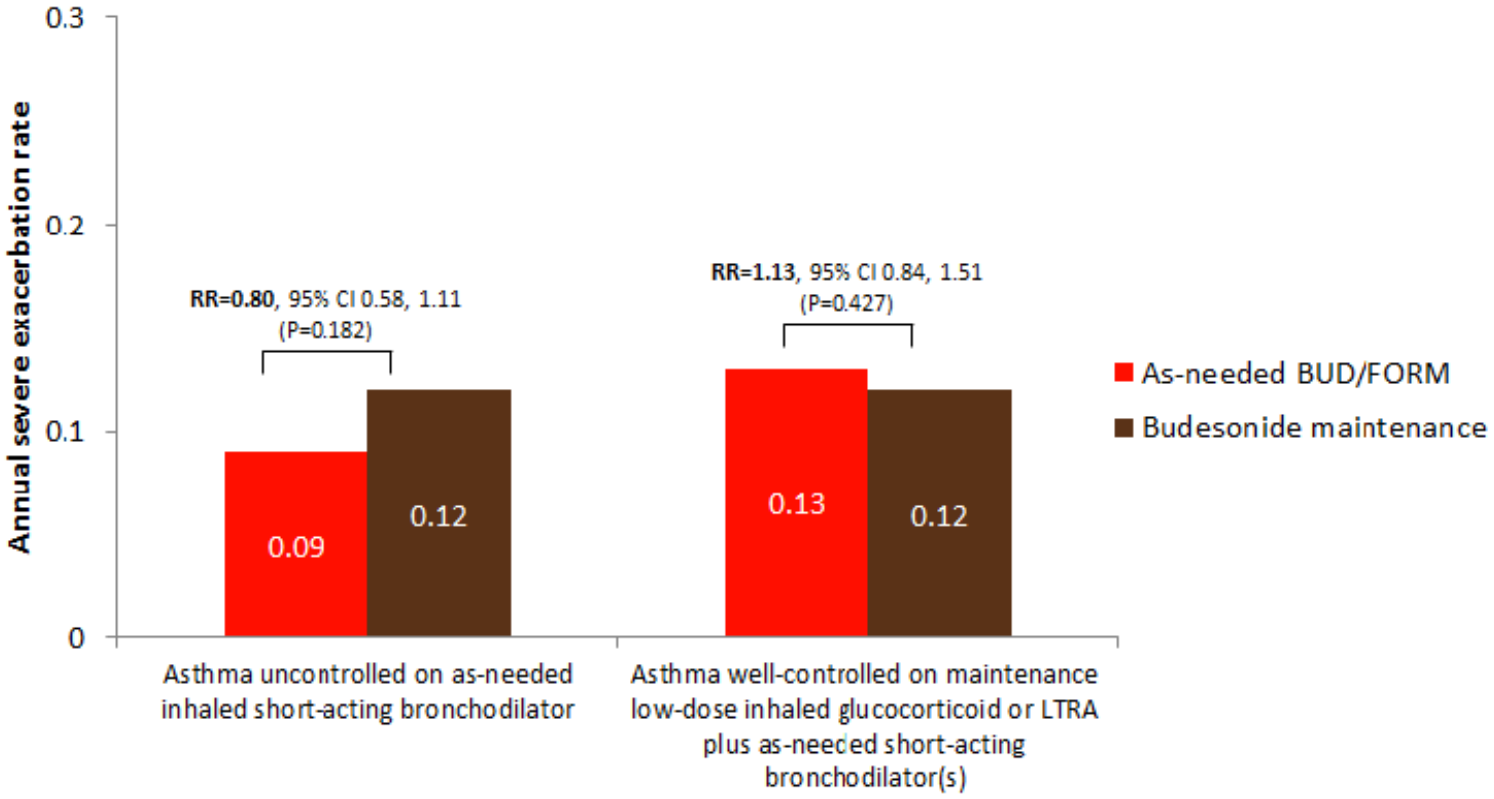


No. at Risk

Budesonide–formoterol as needed	2089	2065	2039	2012	1982	1944	1926	1904	1862	1840	1821	1799	1782	1208
Budesonide maintenance	2087	2060	2027	1987	1957	1929	1909	1883	1848	1826	1811	1786	1760	1222

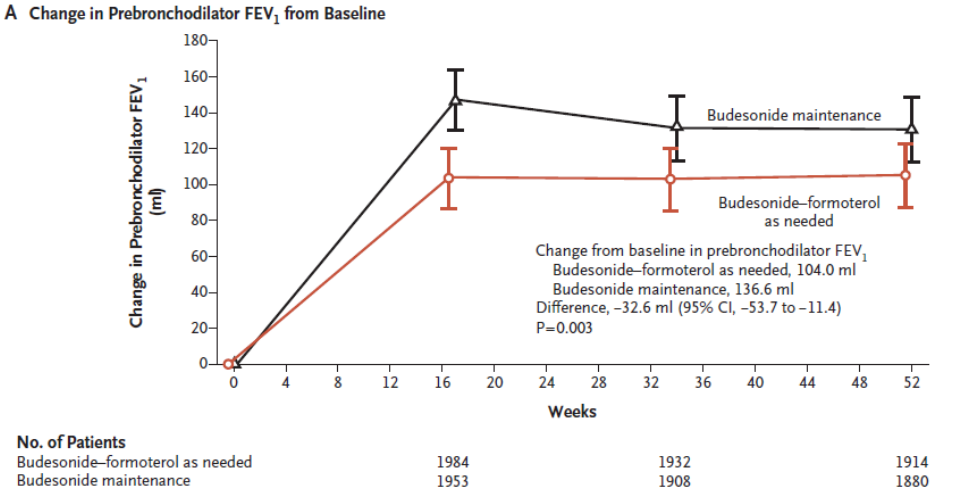
8,3% a une exacerbation sévère
1,7% va aux urgences
0,8% est hospitalisé

Bateman, *NEJM*, 2018



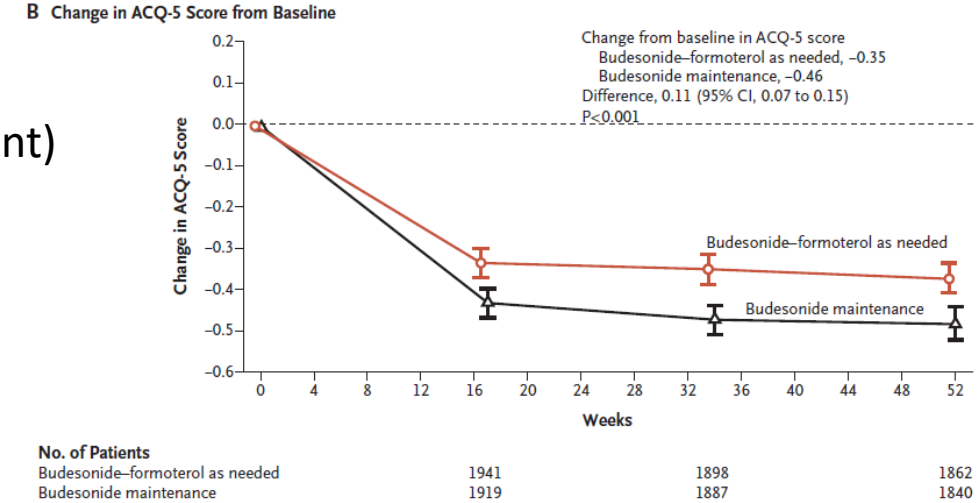
Bateman, *NEJM*, 2018

VEMS



ACQ5

MCID atteint (-0.5 point)
44.3% BUD fixe
40.3% BUD-FORM
(p=0.036)



Bateman, *NEJM*, 2018

SYGMA 2

- AQLQ : en faveur de BUD fixe ($p<0.001$)

- Moins de CSI avec BUD-FORM (66 µg versus 267 µg)
- Observance 63±30% de la dose prise , idem dans les deux bras

PRACTICAL-protocole

- Étude académique (Nouvelle Zélande)
- 52 semaines (6 visites)
- Ouverte,
- Muticentrique,
- Soins primaires
- Randomisée 1:1 : BUD-FORM (Symbicort 200) à la demande versus BUD fixe (Pulmicort 200x2)
- Monitorage des prises
- Objectif primaire : exacerbations sévères

Hardy, *JAMA*, 2019
Beasley, NEJM, 2019

PRACTICAL –critères d'inclusion

- Adults aged 18 to 75 years.
- Self-report of a doctor's diagnosis of asthma.
- Not used inhaled corticosteroids in the 12 weeks prior to entry into the study and
  - asthma symptoms or need for short-acting beta$_2$ agonists (SABA) ≥ two occasions in the last 4 weeks, or
  - waking due to asthma ≥ once in the last 4 weeks, or
  - exacerbation requiring oral corticosteroids in the last 52 weeks

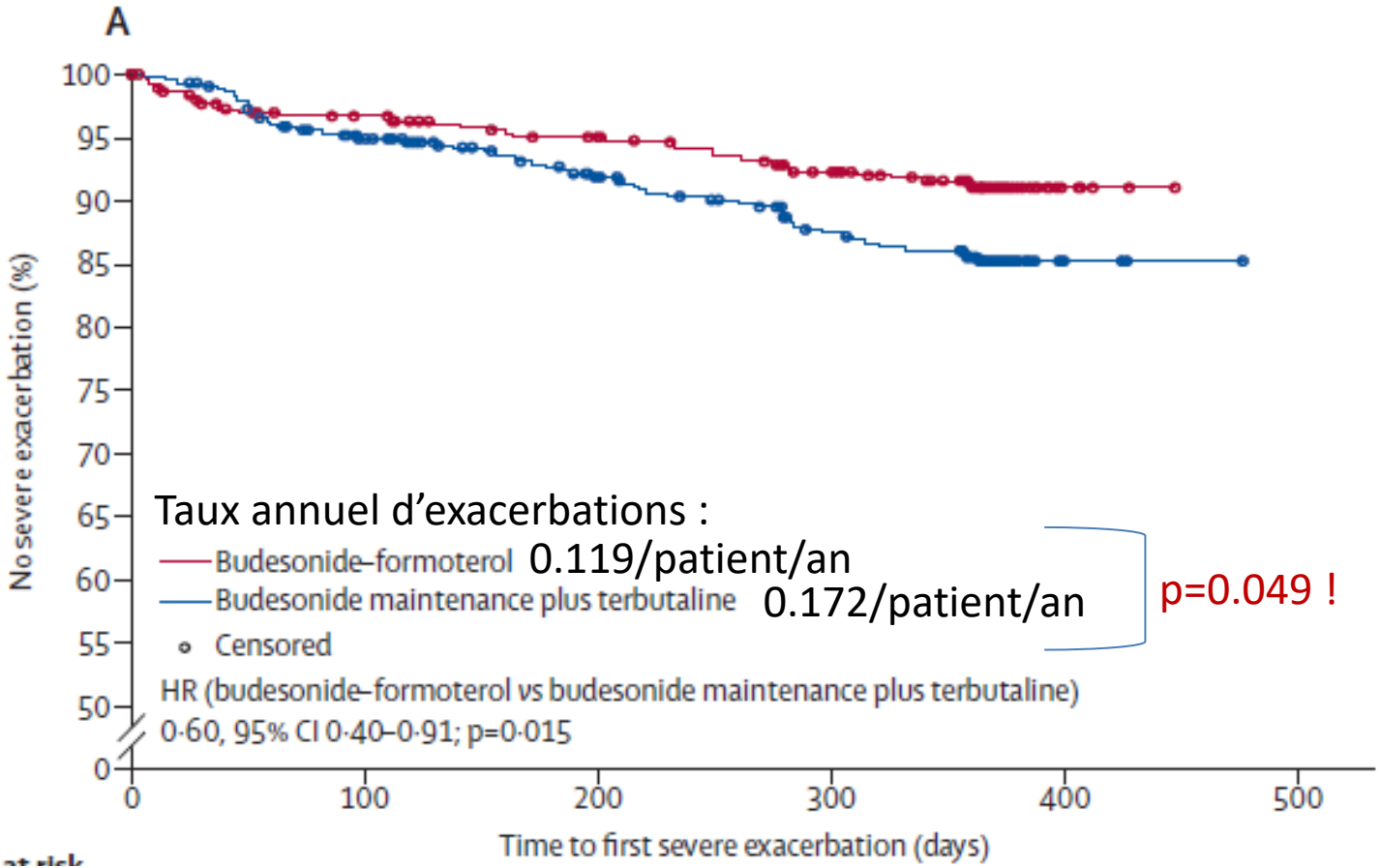
  or
- Used inhaled corticosteroids in the 12 weeks prior to entry in the study, and prescribed inhaled corticosteroids at low or moderate doses (≤500µg/day fluticasone propionate or small particle formulation beclomethasone diproprionate (QVAR); ≤800 µg/day budesonide; ≤1,000 µg/day beclomethasone diproprionate (Beclazone)), and:
  - has partly or well controlled asthma as defined by Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines[1]

    or
  - has uncontrolled asthma as defined by GINA guidelines and either poor adherence to inhaled corticosteroids and/ or unsatisfactory inhaler technique

Hardy, *JAMA*, 2019

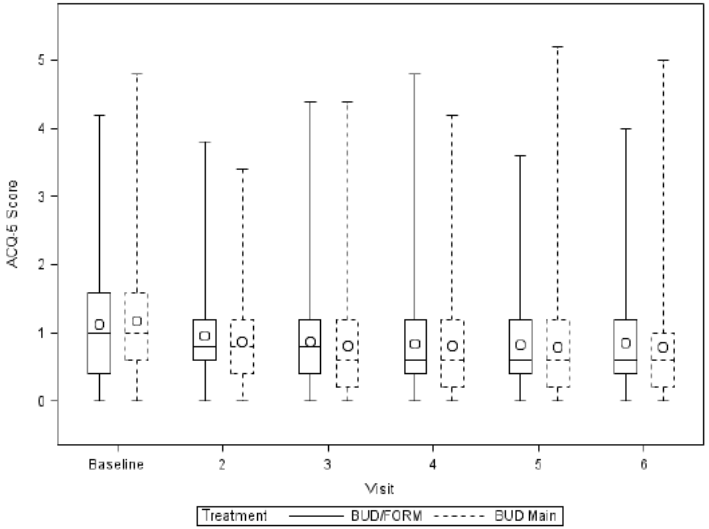
	Budesonide–formoterol as needed (n=437)	Budesonide maintenance plus terbutaline as needed (n=448)
Age (years)	43·3 (15·2)	42·8 (16·7)
BMI (kg/m²)	29·4 (7·1)	28·0 (5·8)
Sex		
Female	244 (56%)	241 (54%)
Male	193 (44%)	207 (46%)
Severe exacerbation in the previous 12 months		
0	384 (88%)	396 (88%)
1	45 (10%)	41 (9%)
2	5 (1%)	7 (2%)
3	3 (<1%)	3 (<1%)
4	0	1 (<1%)
Any	53 (12%)	52 (12%)
ACQ-5 score*	1·1 (0·8)	1·2 (0·8)
GINA symptom control		
Well controlled	101 (23%)	103 (23%)
Partly controlled	209 (48%)	226 (51%)
Uncontrolled	127 (29%)	119 (27%)
Patient-reported use of inhaled corticosteroids in the 12 weeks before enrolment	305 (70%)	316 (71%)
Patient-reported adherence to inhaled corticosteroids in the 4 weeks before enrolment (percentage of prescribed dose)	54·8% (37·0; n=304)	58·6% (47·3; n=315)

Hardy, *JAMA*, 2019



Hardy, *JAMA*, 2019

PRACTICAL : objectifs secondaires



- ACQ5: différence 0.06 point
- VEMS : différence 0.006 ml

- FENO plus élevé avec BUD-FORM
- Bénéfice plus franc de BUD fixe si eosino >400/µL

- Doses de CSI : 176 µG (BUD-FORM) versus 302 µg (BUD fixe)
- Observance du groupe BUD fixe : 76%

On peut donc retenir de ces études menées chez des adolescents (≥ 12 ans) et des adultes ayant un asthme qualifié de léger que :

1. la stratégie formotérol-budésonide ALD est supérieure à terbutaline seule ALD sur le critère de contrôle de l'asthme mais inférieure à un traitement de fond par CSI à dose faible,

2. la stratégie formotérol-budésonide ALD et les CSI faible dose en continu ont la même efficacité sur le risque d'exacerbation sévère, supérieure aux B2CDA.

3. la stratégie formotérol-budésonide ALD permet de réduire modestement la consommation de CSI.

4. il n'y a pas d'effets indésirables notables pour l'une ou l'autre des stratégies sur un suivi de 52 semaines, notamment dans le bras terbutaline à la demande.

5. en dehors de l'impact sur les exacerbations sévères, non différent des CSI en continu et supérieur aux B2CDA, on manque de données spécifiques sur les autres critères (contrôle, fonction) chez l'adolescent pour l'association formotérol-budésonide ALD.

6. une seule association formotérol-budésonide parmi les association fixes disponibles sur le marché, a fait l'objet d'études publiées

Raherison et al, *Rev Mal Respir*

Asthme léger à modéré : CSI à la demande ou fixe ?

1.

	Traitement de fond	Traitement de Secours
CSI fixe	CSI faible dose matin et soir	Salbutamol ou terbutaline

	Faible
Dipropionate de béclométasone (AD HFA)	200–500
Dipropionate de béclométasone (AD HFA UF)	100–200
Budésonide (Inh. Poudre ou AD)	200–400
Ciclésonide (AD HFA)	80–160
Furoate de fluticasone (Inh. poudre)	100 *(92)*
Propionate de fluticasone (Inh. poudre)	100–250
Propionate de fluticasone (AD HFA)	100–250
Furoate de mométasone (Inh. poudre)	110–220

Si possible, même type de dispositif

Asthme léger à modéré : CSI à la demande ou fixe ?

2.

	Traitement de fond	Traitement de Secours
CSI à la demande	CSI faible dose à la demande	Salbutamol ou terbutaline en même temps que le CSI

	Faible
Dipropionate de béclométasone (AD HFA)	200–500
Dipropionate de béclométasone (AD HFA UF)	100–200
Budésonide (Inh. Poudre ou AD)	200–400
Ciclésonide (AD HFA)	80–160
Furoate de fluticasone (Inh. poudre)	100 *(92)*
Propionate de fluticasone (Inh. poudre)	100–250
Propionate de fluticasone (AD HFA)	100–250
Furoate de mométasone (Inh. poudre)	110–220

Si possible, même type de dispositif

Martinez, *Lancet*, 2011
Calhoun, *JAMA*, 2012

Asthme léger à modéré : CSI à la demande ou fixe ?

3.

	Traitement de fond + Traitement de Secours
CSI + formoterol à la demande	CSI faible dose + **formoterol** à la demande

- Validé dans les essais avec le budésonide 200 µg + formotérol avec le Turbuhaler®
- Extension par le GINA pour toute association de CSI + formotérol **en association**
- **UNIQUEMENT POSSIBLE AVEC LE FORMOTEROL**
- **Ne pas rajouter de salbutamol/terbutaline dans le plan d'action…**

O'Byrne, *NEJM,* 2018
Bateman, *NEJM*, 2018
Hardy, *JAMA*, 2019
Beasley, NEJM, 2019

Quelles molécules pour prescrire un traitement CSI+BLDA à la demande ?

- Associations Budesonide **<u>+ formoterol (BDLA d'action rapide ++)</u>**

SYMBICORT® (AstraZeneca)

DUORESP Spiromax® (Teva)

- Non validé pour Beclometasone+ formoterol mais proposé par extension par le GINA

INNOVAIR ® (Chiesi) ou FORMODUAL Nexthaler ®

FLUTIFORM ® (MundiPharma)

Mometasone+formoterol (ZENHALE ®)

Asthme léger à modéré : CSI à la demande ou fixe ?

Stratégies globalement comparables en termes de réductions des exacerbations (événements rares !!), de contrôle et de qualité de vie.

	+	-
CSI dose fixe	Meilleur VEMS que Bud-Form Meilleur contrôle que Bud-Form	Doses plus élevée de CSI Contrainte ? Risque d'inobservance
CSI à la demande	Doses plus faibles de CSI	2 dispositifs. Moins évaluée
CSI + formoterol à la demande	Doses plus faibles de CSI	FeNO plus élevé Risque de sous traitement ?

Le choix du patient avant tout !!!

Asthme léger à modéré : CSI à la demande ou fixe ?

De toute façon, il faudra un plan d'action adapté !!!!

- Préciser les symptômes qui déclenchent la prise (2 bouffées si gène respiratoire ???)
- Préciser la dose de beta2 mimétique qui déclenche la prise de corticoïdes oraux et l'appel des secours
- Préciser la dose de CSI+formotérol qui déclenche la prise de corticoïdes oraux et l'appel des secours

My Asthma Action Plan

Name: _____

ID: _____ GP: _____

Date: _____ GP Phone: _____

PRACTICAL

Normal mode

MY ASTHMA INHALERS ARE:

Symbicort inhaler 200/6 mcg per actuation

Use Symbicort 1 actuation whenever needed for relief of my asthma symptoms

I should always carry my Symbicort inhaler

MY ASTHMA IS STABLE IF

I can take part in normal physical activity without asthma symptoms

AND

I do not wake up at night or in the morning because of asthma

Asthma flare-up

IF MY ASTHMA SYMPTOMS ARE GETTING WORSE AND:

I am using more than 8 Symbicort actuations a day

OR

I feel I need to see my doctor

I SHOULD:

Continue to use 1 actuation of Symbicort whenever needed to relieve symptoms

Seek medical review

I may need a course of prednisone

IF MY ASTHMA WORSENS FURTHER OR I NEED MORE THAN 12 SYMBICORT ACTUATIONS IN ANY DAY,

I must see my doctor or go to hospital the same day

Asthma Emergency

SIGNS OF AN ASTHMA EMERGENCY:

Symptoms getting worse quickly

OR

Marked difficulty breathing or speaking

OR

Little or no improvement from Symbicort actuations

IF I HAVE ANY OF THE ABOVE DANGER SIGNS, I SHOULD DIAL 111 FOR AN AMBULANCE AND SAY I AM HAVING A SEVERE ASTHMA ATTACK :

Take 1 actuation of Symbicort. Wait 1-3 minutes. If there is no improvement take another actuation of Symbicort (preferably up to a maximum of 6 actuations)

Even if my symptoms appear to settle quickly I should seek medical help immediately

MRINZ015/A2: ICS/LABA self-management plan V3.2 (08/05/16)

Hardy, *JAMA*, 2019

Les éléments du choix

- Age du patient (AMM)
- Contrôle et sévérité

- Technique de manipulation des dispositifs
- Observance, compréhension
- Avis du patient

- Viser la simplification des traitements
- 1 seul type de dispositif (spray ou poudre sèche) si possible pour le fond et le secours

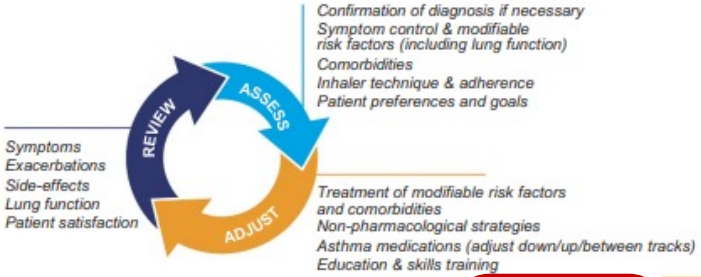
- **Jamais de bronchodilatateur de courte durée d'action en monothérapie +++**

Asthme modéré à sévère

Adults & adolescents 12+ years

Personalized asthma management

Assess, Adjust, Review
for individual patient needs



CONTROLLER and **PREFERRED RELIEVER** (Track 1). Using ICS-formoterol as reliever reduces the risk of exacerbations compared with using a SABA reliever	**STEPS 1 – 2** As-needed low dose ICS-formoterol		**STEP 3** Low dose maintenance ICS-formoterol	**STEP 4** Medium dose maintenance ICS-formoterol	**STEP 5** Add-on LAMA Refer for phenotypic assessment ± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R Consider high dose ICS-formoterol
	RELIEVER: As-needed low-dose ICS-formoterol				
CONTROLLER and **ALTERNATIVE RELIEVER** (Track 2). Before considering a regimen with SABA reliever, check if the patient is likely to be adherent with daily controller	**STEP 1** Take ICS whenever SABA taken	**STEP 2** Low dose maintenance ICS	**STEP 3** Low dose maintenance ICS-LABA	**STEP 4** Medium/high dose maintenance ICS-LABA	**STEP 5** Add-on LAMA Refer for phenotypic assessment ± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R Consider high dose ICS-LABA
	RELIEVER: As-needed short-acting β2-agonist				
Other controller options for either track		*Low dose ICS whenever SABA taken, or daily LTRA, or add HDM SLIT*	*Medium dose ICS, or add LTRA, or add HDM SLIT*	*Add LAMA or LTRA or HDM SLIT, or switch to high dose ICS*	*Add azithromycin (adults) or LTRA; add low dose OCS but consider side-effects*

Asthme modéré à sévère :
CSI+ BDLA en fond et symptômes ou dose fixe ?

1.

	Traitement de fond	Traitement de Secours
CSI+BDLA	CSI+BLDA faible à moyenne dose fixe (matin et soir ou monoprise pour vilanterol ou indacaterol)	Salbutamol ou terbutaline

	Faible	Moyenne
Dipropionate de béclométasone (AD HFA)	200–500	>500–1000
Dipropionate de béclométasone (AD HFA UF)	100–200	>200–400
Budésonide (Inh. Poudre ou AD)	200–400	>400–800
Ciclésonide (AD HFA)	80–160	>160–320
Furoate de fluticasone (Inh. poudre)	100 *(92)*	-
Propionate de fluticasone (Inh. poudre)	100–250	>250–500
Propionate de fluticasone (AD HFA)	100–250	>250–500
Furoate de mométasone (Inh. poudre)	110–220	>220–440

Si possible, même type de dispositif
Pour l'association fixe et le BDCA

Asthme modéré à sévère :
CSI+ BDLA en fond et symptômes ou dose fixe ?

2.

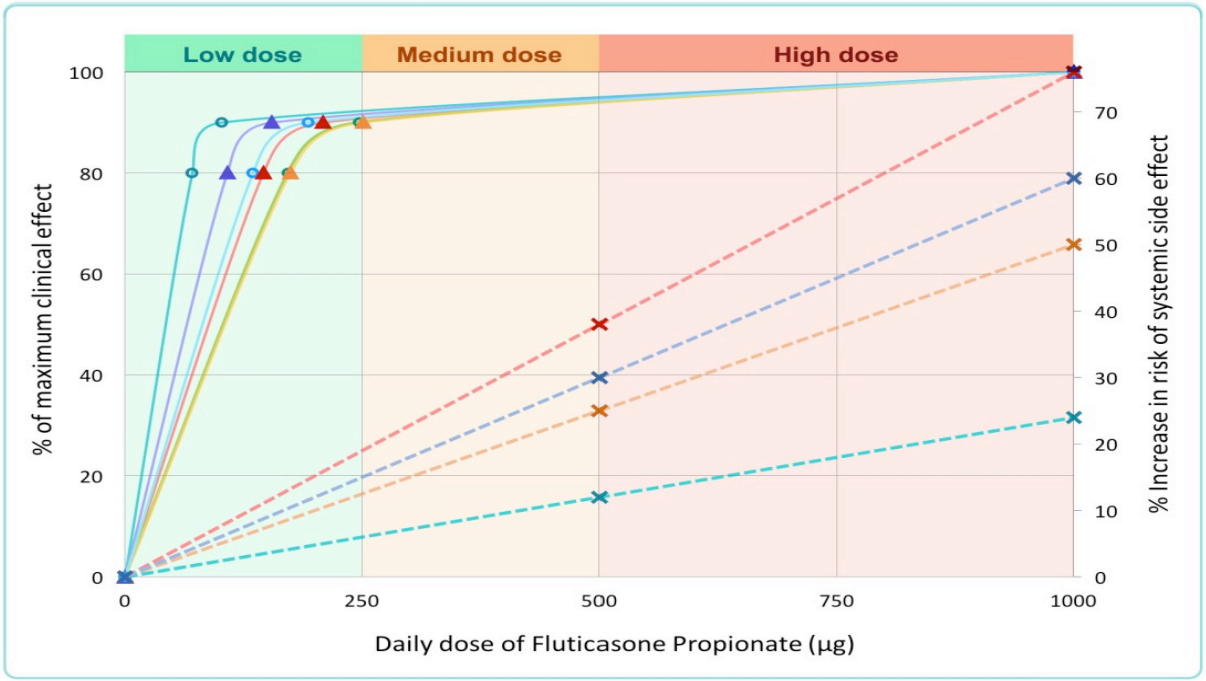
	Traitement de fond	Traitement de Secours
CSI+ **formoterol**	CSI faible à moyenne dose +**formoterol** matin et soir	CSI faible à moyenne dose **+ formoterol** si besoin

	Faible	Moyenne
Dipropionate de béclométasone (AD HFA)	200–500	>500–1000
Dipropionate de béclométasone (AD HFA UF)	100–200	>200–400
Budésonide (Inh. Poudre ou AD)	200–400	>400–800
Ciclésonide (AD HFA)	80–160	>160–320
Furoate de fluticasone (Inh. poudre)	100 *(92)*	-
Propionate de fluticasone (Inh. poudre)	100–250	>250–500
Propionate de fluticasone (AD HFA)	100–250	>250–500
Furoate de mométasone (Inh. poudre)	110–220	>220–440

Un seul dispositif !!!

Asthme modéré à sévère :
Pourquoi la stratégie « fond et symptômes » n'a pas d'intérêt dans l'asthme sévère

Corticoïde inhalé	Doses en µg (Adultes et adolescents)		
	Faible	Moyenne	Élevée
Dipropionate de béclométasone (AD HFA)	200–500	>500–1000	>1000
Dipropionate de béclométasone (AD HFA UF)	100–200	>200–400	>400
Budésonide (Inh. Poudre ou AD)	200–400	>400–800	>800
Ciclésonide (AD HFA)	80–160	>160–320	>320
Furoate de fluticasone (Inh. poudre)	100 *(92)*	-	200 *(184)*
Propionate de fluticasone (Inh. poudre)	100–250	>250–500	>500
Propionate de fluticasone (AD HFA)	100–250	>250–500	>500
Furoate de mométasone (Inh. poudre)	110–220	>220–440	>440



Efficacy outcome

- FEV1
- Morning PEF
- Evening PEF
- Use of rescue medication
- Major exacerbations
- Night awakenings

Systemic side effect

- Adrenal insufficiency
- Cataracts
- Non-vertebral fracture
- Diabetes

Beasley et al. AJRCCM 2019

En résumé

- Nombreuses stratégies = bénéfice pour le patient

Mais aussi nombreuses source d'erreurs ++++

- Pas de stratégie universelle
- Le choix du patient est primordial dans la décision
- Une stratégie bien maitrisée par le médecin sera bien expliquée et l'adhésion du patient meilleure
- Une stratégie = un plan d'action
- Toujours penser au dispositif : manipulation, réduire le nombre de dispositifs différents

Guide Zéphir est une marque déposée de la SPLF.

Outils d'aide à l'utilisation des thérapeutiques inhalées dans l'asthme et la BPCO chez l'adulte

Ces vidéogrammes sont la propriété de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF).
Le Code de la Propriété Intellectuelle n'autorise d'une part que des copies ou reproduction réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et d'autre part que les analyses et courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration ; toute représentation, reproduction intégrale ou partielle, toute adaptation ou transformation, faite sans le consentement de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) ou de ses ayants droits ou ayants cause est illicite. Cette représentation ou reproduction ou adaptation ou transformation par quelque procédé que ce soit constituerait une contrefaçon prévue et réprimée pénalement par les articles L 335-1 et suivants du Code de la Propriété Intellectuelle .

Pour les professionnels : http://www.guidezephir.fr/medicaments

>>> Cliquez sur les images pour voir les vidéos.

ACORSPRAY®
Budésonide

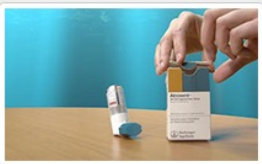
AIROMIR® AUTOHALER®
Salbutamol

ALVESCO®
Ciclésonide

ANORO® ELLIPTA®
Umeclidinium + Vilanterol

ASMANEX® TWISTHALER®
Fuorate de mométasone

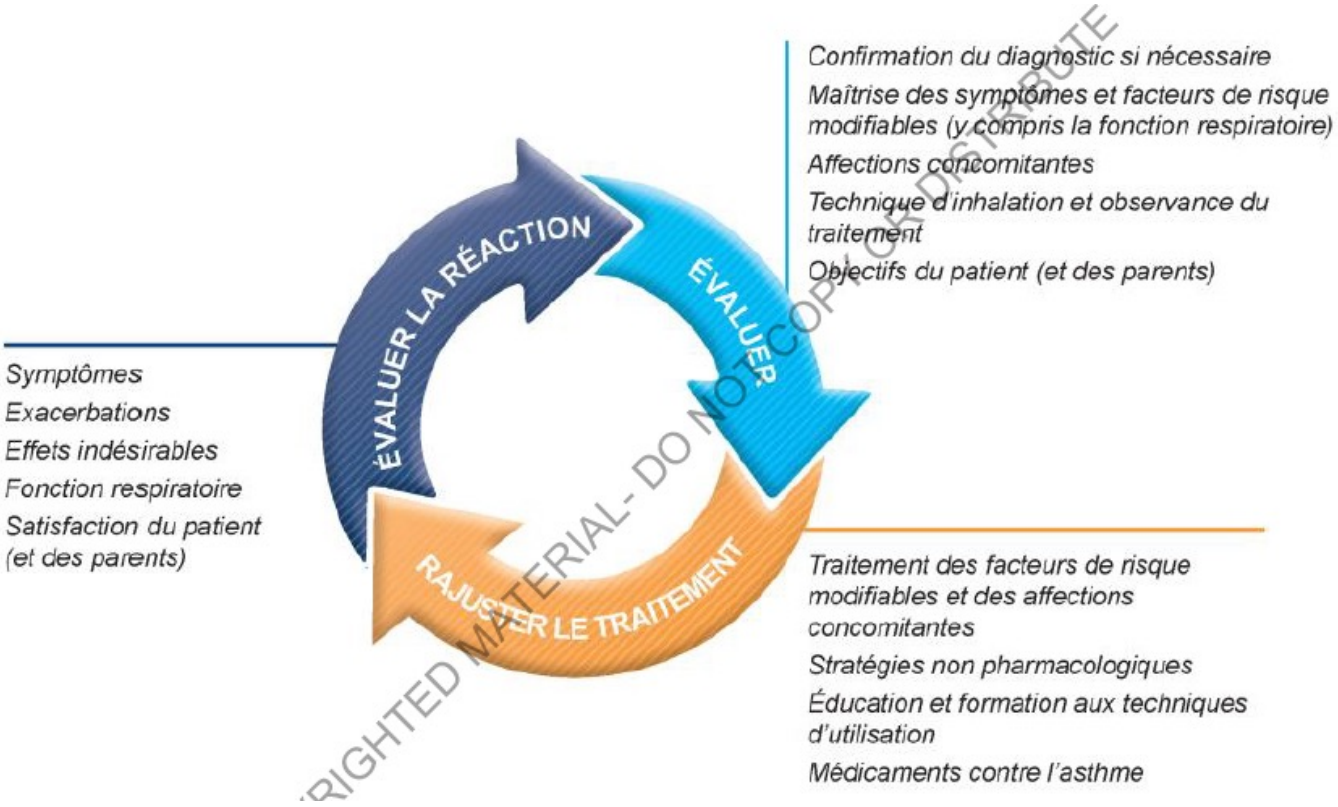
ASMELOR® NOVOLIZER®
Formotérol



ATROVENT®
Ipratropium bromure

BECLOJET®
Béclométasone

Toujours réévaluer le patient



RIGHTED MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

GINA 2020

ASTHME SEVERE, PRISE EN CHARGE EN 2020

Définition de l'asthme sévère

- Asthme nécessitant un traitement par corticostéroïdes inhalés à dose élevée et un β2 LDA +/- un autre traitement sur les 12 mois précédents
- et/ou corticostéroïdes *per os* > de 50% sur les 12 mois précédents

  - qui demeure **non contrôlé** malgré ce traitement

Kian F. Chung et al. *Eur Respir J* 2014

Définition du contrôle

- **Définition ERS/ATS 2014 du contrôle de l'asthme** *

1) Présence de **symptômes** : ACQ>1.5, **ACT< 20**
2) **Exacerbations** sévères fréquentes: ≥ 2 recours ou augmentations des corticostéroïdes systémiques >3 j sur les 12 mois précédents
3) Exacerbations graves: au moins une hospitalisation, un séjour en réanimation ou recours à une ventilation mécanique dans l'année précédente
4) Présence d'un **trouble ventilatoire obstructif** : VEMS < 80% après arrêt des bronchodilatateurs

**La présence d'un item est suffisant*

Kian F. Chung et al. *Eur Respir J* 2014

Evaluation économique ?

- Symbicort 200µg : 120 doses = 31,28 euros
- Pulmicort 200µg : 200 doses = 26,32 euros
- Budesonide 200µg

Regarder le patient prendre le traitement
Discuter l'observance et les barrières à l'observance

Utiliser une check list, Corriger les erreurs, revérifier régulièrement, Empathie pour parler des difficultés d'observance

Confirmer le diagnostic d'asthme

Scanner si obstruction persistante sous traitement

Chercher et traiter les facteurs aggravants et comorbidités

AINS, beta bloquants, allergènes, tabac, Rhinite, obésité, RGO, anxiété-dépression, SAOS

Discuter augmentation de palier thérapeutique

Décision partagée, évaluer le risque/bénéfice

Adresser le patient à un centre spécialisé

Si mauvais contrôle après 3-6 mois de traitement de palier 4, ou plus tôt si symptômes sévères ou doute sur le diagnostic

6 à 12 mois

TABLE II. Comparison of asthma control, frequency of exacerbations and asthma-related hospital admissions, the use of OCSs, and lung function over the 12-mo follow-up in the analysis population according to the medical decision making by a pluridisciplinary team

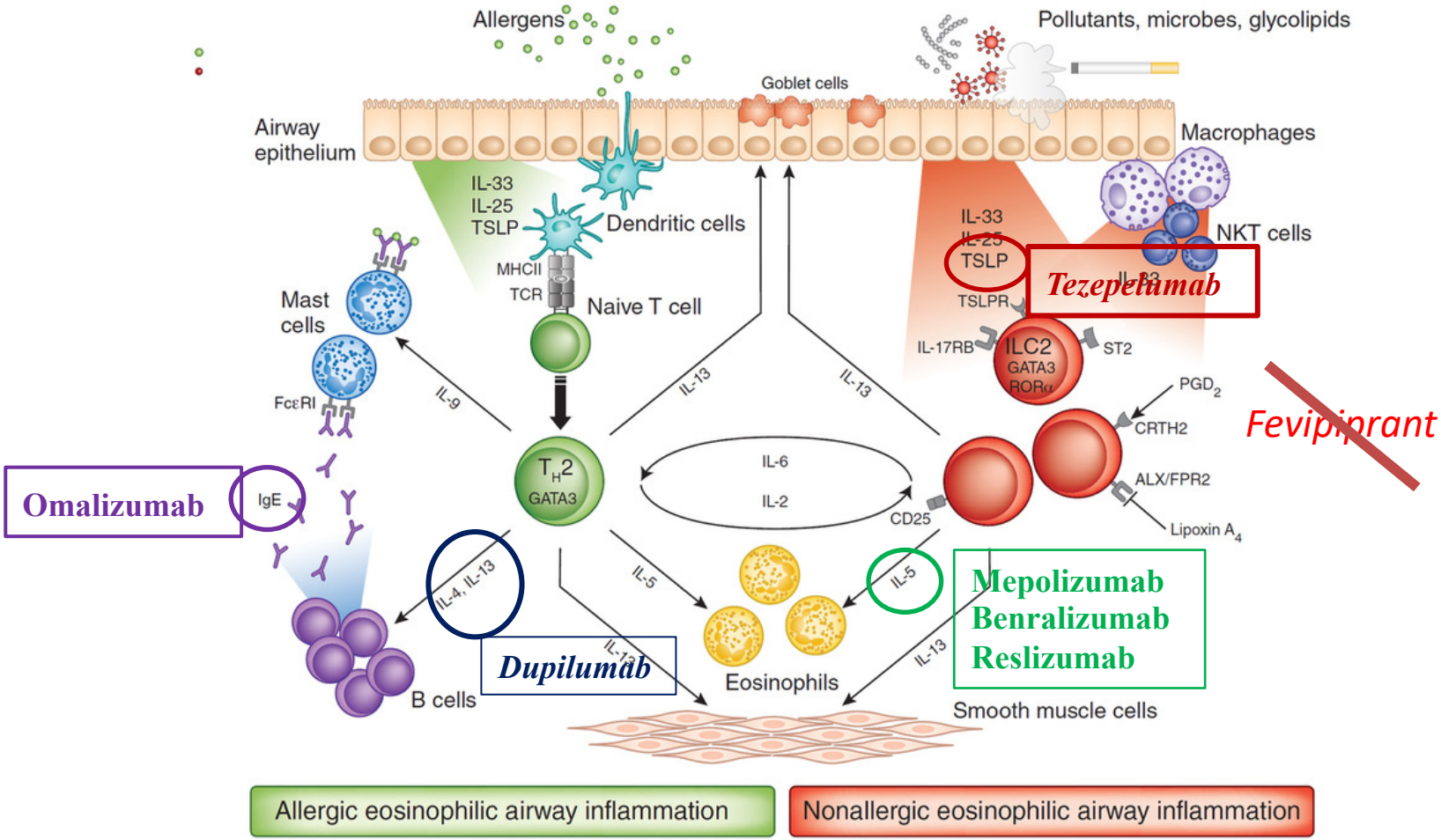
	All	Group 1	Group 2	Group 3
ACT score				
ACT score				
Baseline	13.4 ± 0.6	12.5 ± 1.0	12.0 ± 1.0	15.0 ± 0.8
At 6 mo	16.3 ± 0.7	15.07 ± 1.1	14.6 ± 1.6	17.2 ± 1.2
At 12 mo	15.7 ± 0.6	14.3 ± 1.0	15.4 ± 1.7	17.3 ± 0.9
P value*	<.05	<.05	NS	<.05
Distribution of ACT scores at baseline	(N = 119)	(N = 49)	(N = 16)	(N = 54)
ACT score ≥ 20	10 (8.4)	4 (8.1)	0	6 (11.1)
16 ≤ ACT score ≤ 19	14 (11.7)	5 (10.2)	2 (12.5)	7 (13)
15 ≤ ACT score	95 (79.8)	40 (81.6)	14 (87.5)	41 (76)
Distribution of ACT score at 6 mo	(N = 112)	(N = 47)	(N = 15)	(N = 50)
ACT score ≥ 20	20 (17.8)	9 (19)	1 (6.2)	10 (20)
16 ≤ ACT score ≤ 19	34 (30)	11 (22.4)	7 (43.7)	16 (32)
15 ≤ ACT score	58 (51.7)	27 (57.4)	7 (43.7)	24 (48)
P value†	<.05	<.05	<.05	<.05
Distribution of ACT score at 12 mo	(N = 119)	(N = 49)	(N = 16)	(N = 54)
ACT score ≥ 20	29 (24.3)	11 (22.4)	2 (12.5)	16 (29.6)
16 ≤ ACT score ≤ 19	50 (42)	15 (30)	10 (62.5)	25 (46.3)
15 ≤ ACT score	40 (33.6)	23 (47)	4 (25)	13 (24)
P value*	<.05	<.05	<.05	<.0001

Bègne, *JACI in practice*, 2019

Annual exacerbations rate	(N = 119)	(N = 49)	(N = 16)	(N = 54)
Baseline	7.2 ± 0.7	7.3 ± 1.0	8.2 ± 2.0	6.9 ± 1.2
At 12 mo	1.5 ± 0.2	1.8 ± 0.4	1.3 ± 0.4	1.3 ± 2.2
P value*	<.001	<.001	<.05	<.001
Annual hospitalizations rate	(N = 119)	(N = 49)	(N = 16)	(N = 54)
Baseline	0.40 ± 0.07	0.40 ± 0.12	0.30 ± 0.15	0.30 ± 0.11
At 12 mo	0.10 ± 0.03	0.10 ± 0.06	0.06 ± 0.06	0.10 ± 0.06
P value*	<.001	<.05	NS	<.05
Patients with hospitalizations for asthma	(N = 119)	(N = 49)	(N = 16)	(N = 54)
Baseline	30 (25.2)	11 (22.4)	5 (31.2)	14 (26)
At 12 mo	10 (8.4)	5 (10.2)	1 (6.2)	4 (7.4)
P value*	<.001	<.05	NS	<.05
Use of OCSs				
Daily dose o				
Baseline				± 5.6
At 12 mo				± 5.4
P value*	<.05	<.05	NS	NS
Proportion of patients treated with daily OCS	(N = 119)	(N = 49)	(N = 16)	(N = 54)
Baseline	27 (22.6)	15 (30.6)	2 (12.5)	10 (27.7)
At 12 mo	27 (22.6)	16 (32.5)	2 (12.5)	9 (26)
P value*	NS	NS	NS	NS
FEV_1 (%)				
Baseline	71.0 ± 2	66.5 ± 3	82.0 ± 6	72.0 ± 3
At 12 mo	73.0 ± 2	69.0 ± 4	88.0 ± 5	74.0 ± 4
P value*	NS	NS	NS	NS

13% de prescriptions de biothérapies évitées

Bègne, *JACI in practice*, 2019


Allergens
Pollutants, microbes, glycolipids
Goblet cells
Airway epithelium
Macrophages
IL-33
IL-25
TSLP
Dendritic cells
MHCII
TCR
Naive T cell
Mast cells
FcεRI
IL-9
IL-13
IL-13
IL-33
IL-25
TSLP
NKT cells
Tezepelumab
TSLPR
IL-17RB
ILC2
GATA3
RORα
ST2
PGD2
CRTH2
Fevipiprant
ALX/FPR2
Lipoxin A4
Omalizumab
IgE
TH2
GATA3
IL-6
IL-2
CD25
IL-4, IL-13
Dupilumab
IL-5
IL-5
Mepolizumab
Benralizumab
Reslizumab
IL-13
B cells
Eosinophils
Smooth muscle cells
Allergic eosinophilic airway inflammation
Nonallergic eosinophilic airway inflammation

Qu’attendre des biothérapies ?

Essais randomisés :

	Exacerbations	Epargne des corticoïdes	VEMS	Contrôle	Qualité de vie
Omalizumab	X	XX	XX	XX	XX
Mepolizumab	X	X	XX	XX	X
Benralizumab	X	X	XX	XX	XX
Dupilumab	X	X	X	XX	XX

X Objectif primaire atteint
XX Objectif secondaire ou études *post-hoc* atteint

Biothérapie et VEMS :

l'objectif « historique »

	Ref	VEMS à l'inclusion (l)	VEMS à l'inclusion (%)	Gain après trt (l)	Gain après placebo (l)	Différence avec placebo
Omalizumab	**Humbert JACI 2005**		61,6	0,190	0,096	2,8% P=0,043
Mepolizumab	**Ortega NEJM 2014**	1,86 ±0,63	62,4 ±18	0,186	0,086	0,1 l P=0,03
Mepolizumab (sevrage corticoïdes)	**Bel NEJM 2014**	1,90 ±0,66	59,6 ±17,0			0,114 l P=0,15
Benralizumab	**Fitzgerald Lancet 2016**	1,77	58	0,330	0,215	0,116 l P=0,01
Benralizumab (sevrage corticoïdes)	**Nair NEJM 2017**	1,754 ±0,635	59,0 ±17,9	0,239	0,126	0,112 l P=0,129
Dupilumab	**Castro NEJM 2018**	1,76±0,61	58,43±13,22	0,34	0,21	0.13 l P<0.001
Dupilumab (sevrage corticoides)	**Rabe NEJM 2018**	1,58±0,57	52,18±15,18	0,22	0,01	0,22 l P<0,01

Biothérapies et exacerbations sévères :
une réduction significative

- Réduction d'environ 50% avec les anti IgE, les anti IL-5 et IL5R et les anti IL-4-13R.

- *Est-ce suffisant ? Objectif « zéro exacerbation » ?*
- *A partir de quel seuil est-ce pertinent ?*
- *A partir de quel seuil est-ce coût-efficace ?*

Humbert, *JACI*, 2005
Farne, *Cochrane data base*, 2017
Bourdin, *ERJ*, 2018
Castro, *NEJM*, 2018

L'épargne cortisonique

un objectif nouveau

	Ref	Nbre patients Trt/placebo	Durée du Traitement	Dose moyenne ou médiane à l'inclusion (mg/j)	Reduction dose /baseline (trt)	Reduction dose /baseline (placebo)	% de sevrage (trt Vs placebo)	% d'échec (trt vs placebo)
Mepolizumab	**Bel NEJM 2014**	66/69	20 sem	15	50%	0%	14% *vs* 8%	36 % vs 56%
Benralizumab	**Nair NEJM 2017**	75/73	28 sem	10 (7.5-40)	75%	25%	52% *vs* 19%	21 vs 47%
Dupilumab	**Rabe NEJM 2018**	107/103	24 sem	11.8+/- 6	70%	42%	48% *vs* 25%	31,8 vs 13.6%
Omalizumab	**Molimard Respir Med 2010**	166	12 mois	26.5	30%	NA	50%	50%

SPECIALIST CARE; SEVERE ASTHMA CLINIC IF AVAILABLE

Assess and treat severe asthma phenotypes

Continue to optimize management as in section 3 (including inhaler technique, adherence, comorbidities)

5 Assess the severe asthma phenotype and factors contributing to symptoms, quality of life and exacerbations

- ***Assess the severe asthma phenotype during high dose ICS treatment (or lowest possible dose of OCS)***

Type 2 inflammation

Is patient likely to have residual Type 2 airway inflammation?		
Note: these are not the criteria for add-on biologic therapy (see 6b)	• Blood eosinophils ≥150/µl and/or • FeNO ≥20 ppb and/or • Sputum eosinophils ≥2%, and/or • Asthma is clinically allergen-driven (Repeat blood eosinophils and FeNO up to 3x, on lowest possible OCS dose)	*yes* *no*

- ***Investigate for comorbidities/differential diagnoses and treat/refer as appropriate***
  - Consider: CBC, CRP, IgG, IgA, IgM, IgE, fungal precipitins; CXR and/or HRCT chest; DLCO
  - Skin prick testing or specific IgE for relevant allergens, if not already done
  - Other directed testing (e.g. ANCA, CT sinuses, BNP, echocardiogram) based on clinical suspicion
- ***Consider need for social/psychological support***
- ***Involve multidisciplinary team care (if available)***
- ***Invite patient to enroll in registry (if available) or clinical trial (if appropriate)***

6a Consider *non-biologic* treatments

- Consider adherence tests
- Consider increasing the ICS dose for 3-6 months
- Consider AERD, ABPA, chronic rhinosinusitis, nasal polyposis, atopic dermatitis (clinical Type 2 phenotypes with specific add-on treatment)

Is add-on Type 2 biologic therapy available/ affordable?

- *yes* →
- *no* ↓

If add-on Type 2 biologic therapy is NOT available/affordable

- Consider higher dose ICS, if not used
- Consider non-biologic add-on therapy (e.g. LABA, tiotropium, LM/LTRA, macrolide*)
- Consider add-on low dose OCS, but implement strategies to minimize side-effects
- Stop ineffective add-on therapies

If no evidence of Type 2 inflammation:

- Review the basics: differential diagnosis, inhaler technique, adherence, comorbidities, side-effects
- Avoid exposures (tobacco smoke, allergens, irritants)
- Consider investigations (if available and not done)
  - Sputum induction
  - High resolution chest CT
  - Bronchoscopy for alternative/additional diagnoses
- Consider add-on treatments
  - Trial of tiotropium or macrolide* (if not already tried)
  - Consider add-on low dose OCS, but implement strategies to minimize side-effects
  - Stop ineffective add-on therapies
- Consider bronchial thermoplasty (+ registry)

Not currently eligible for biologics

6b Consider *add-on biologic Type 2* targeted treatments

- Consider add-on Type 2-targeted biologic for patients with exacerbations or poor symptom control on high dose ICS-LABA, who:
  - have eosinophilic or allergic biomarkers, or
  - need maintenance OCS
- Consider **local payer eligibility criteria** and **predictors of response** when choosing between available therapies
- Also consider cost, dosing frequency, route (SC or IV), patient preference

Which biologic is appropriate to start first?

Anti-IgE

*Is the patient eligible for **anti-IgE** for severe allergic asthma?*

- Sensitization on skin prick testing or specific IgE
- Total serum IgE and weight within dosage range
- Exacerbations in last year

What factors may predict good asthma response to anti-IgE?

- Blood eosinophils ≥260/µl ++
- FeNO ≥20 ppb +
- Allergen-driven symptoms +
- Childhood-onset asthma +

no ↓ ↑ *no*

Anti-IL5 / Anti-IL5R

*Is the patient eligible for **anti-IL5 / anti-IL5R** for severe eosinophilic asthma?*

- Exacerbations in last year
- Blood eosinophils ≥300/µl

What factors may predict good asthma response to anti-IL5/5R?

- Higher blood eosinophils +++
- More exacerbations in previous year +++
- Adult-onset of asthma ++
- Nasal polyposis ++

no ↓ ↑ *no*

Anti-IL4R

*Is the patient eligible for **anti-IL4R***

… for severe eosinophilic/Type 2 asthma?

- Exacerbations in last year
- Blood eosinophils ≥150/µl or FeNO ≥25 ppb

… or because of need for maintenance OCS?

What factors may predict good asthma response to anti-IL4R?

- Higher blood eosinophils +++
- Higher FeNO +++

Anti-IL4R may also be used to treat

- Moderate/severe atopic dermatitis
- Nasal polyposis

Eligible for none?

Return to section **6a**

Choose one if eligible; trial for at least 4 months and assess response

Good asthma response?

yes → Good response to T2-targeted therapy

unclear → Extend trial to 6-12 months

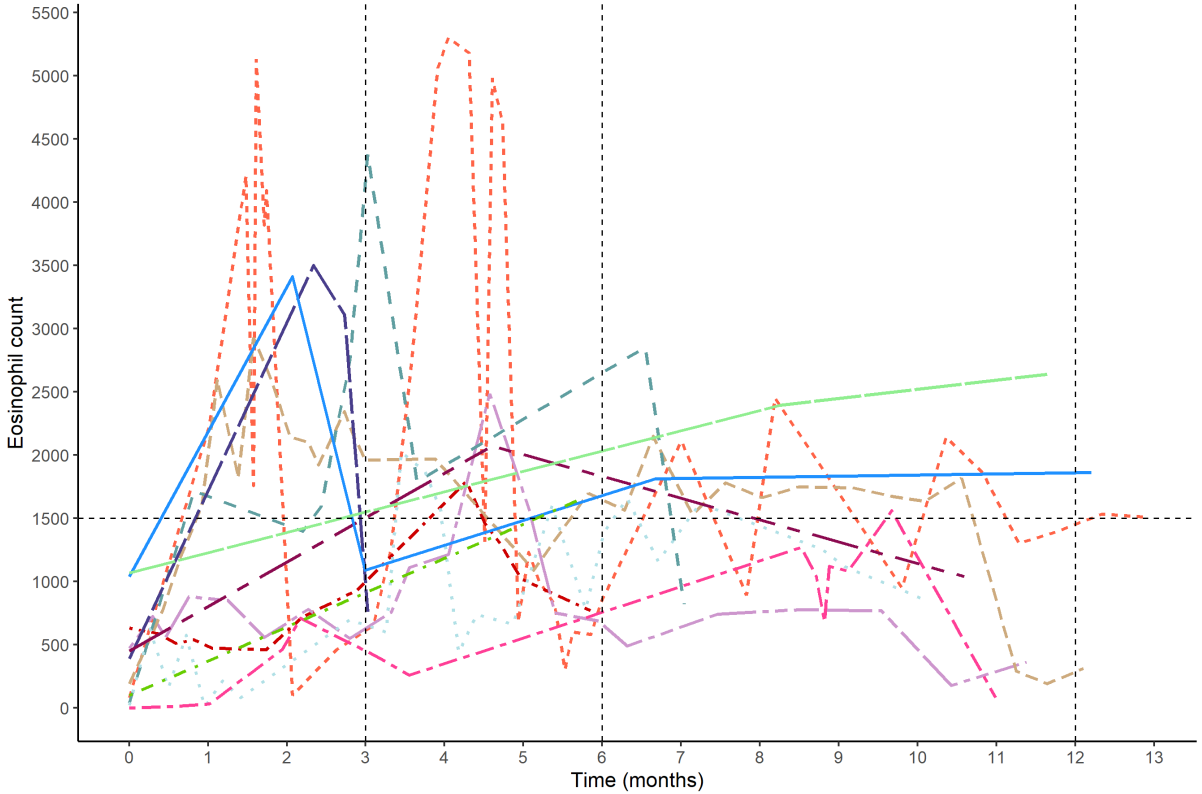
no → **STOP add-on**

Consider switching to a different Type 2-targeted therapy, if eligible

no → Little/no response to T2-targeted therapy

Check local eligibility criteria for specific biologic therapies as these may vary from those listed

Dupilumab, le paradoxe de l'hyperéosinophilie



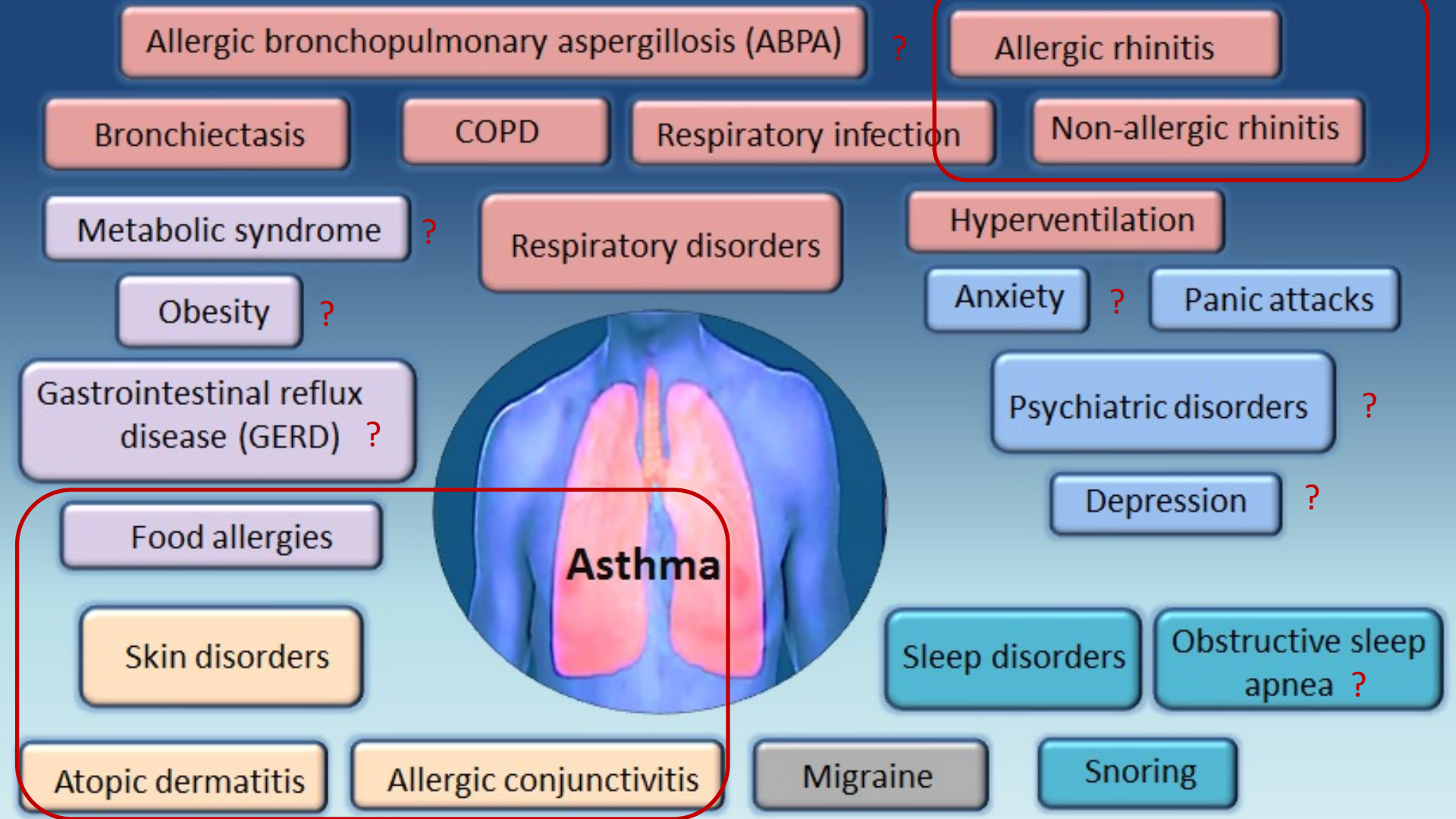
- 50% of patients showed increased eosinophil count by ≥ 20% during follow-up.
- 16 (25%) patients had at least 1 eosinophil count ≥ 1500/mm^3 during follow-up, with a maximal value 5300/mm^3 observed
- Four (6%) of these patients had at least one eosinophil count ≥ 3000/mm^3.
- Eight (14%) patients retained an eosinophil count ≥ 1500/mm^3 after 6 months

Dupin C et al (soumis)

De futurs objectifs ?

Traiter les autres pathologies associées ?

- Allergies (rhinite, dermatite, allergies alimentaires…) : anti IgE, anti IL4-13R (Wang, *JACI*, 2016; *Blauvelt*, Lancet, 2017; Fiocchi, *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2017)
- Polypose naso-sinusienne : anti IL5, anti IgE, anti IL4-13R (Bachert, *JAMA*, 2016 ; Bachert , *JACI,* 2017; Vennera, *Thorax*, 2011)


Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) ?
Allergic rhinitis
Bronchiectasis
COPD
Respiratory infection
Non-allergic rhinitis
Metabolic syndrome ?
Respiratory disorders
Hyperventilation
Obesity ?
Anxiety ?
Panic attacks
Gastrointestinal reflux disease (GERD) ?
Psychiatric disorders ?
Depression ?
Food allergies
Asthma
Skin disorders
Sleep disorders
Obstructive sleep apnea ?
Atopic dermatitis
Allergic conjunctivitis
Migraine
Snoring

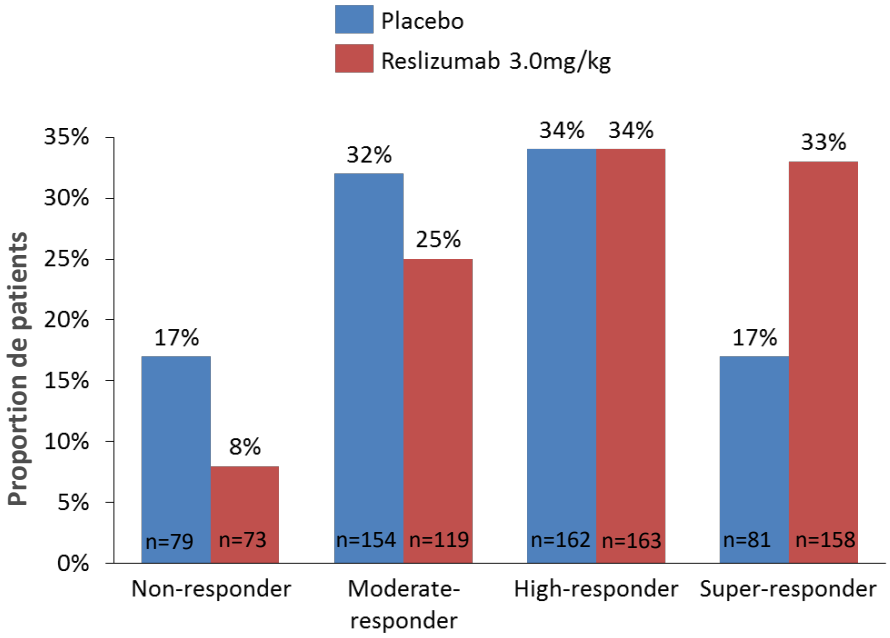
De futurs objectifs ?

Comment intégrer tous ses objectifs dans l'évaluation de la réponse ?

CRITERES :

- augmentation de 10% du VEMS,
- pas d'exacerbation pendant les 52 semaines de l'étude
- baisse de 0.5 point du score ACQ6 à la fin de l'étude.
- *Baisse de 50% de la corticothérapie ?*
- *Amélioration de la qualité de vie de X point ?*

non répondeurs = 0 critère
répondeurs moyens = 1 critère
bons répondeurs = 2 critères
super-répondeurs = 3 critères



Wechsler ME. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:A1375.

Nombreuses questions

- Durée du traitement ?
- Adaptation des doses ?
- Quel traitement en 2e ligne, en 3e ligne ?
- Quand switcher ?
- Que faire si allergie et éosinophilie ?
- Pourquoi réponse médiocre sur la polypose ?
- Immunisation ? Echappement ?
- ….

Résumé

- Biothérapies de l’asthme sévère permettent de réduire les exacerbations et la corticothérapie, critères « lourds » et améliorent de façon spectaculaire la qualité de vie des patients

- Définition d’une bonne réponse à préciser

- Les bénéfices potentiels sur l’histoire naturelle de la maladie et ses complications restent à évaluer.

- Encore beaucoup d’apprentissage sur la manipulation des traitements !!!!!

Merci !