prise en charge de l'asthme léger à modéré

DES de pneumologie, 22 décembre 2017

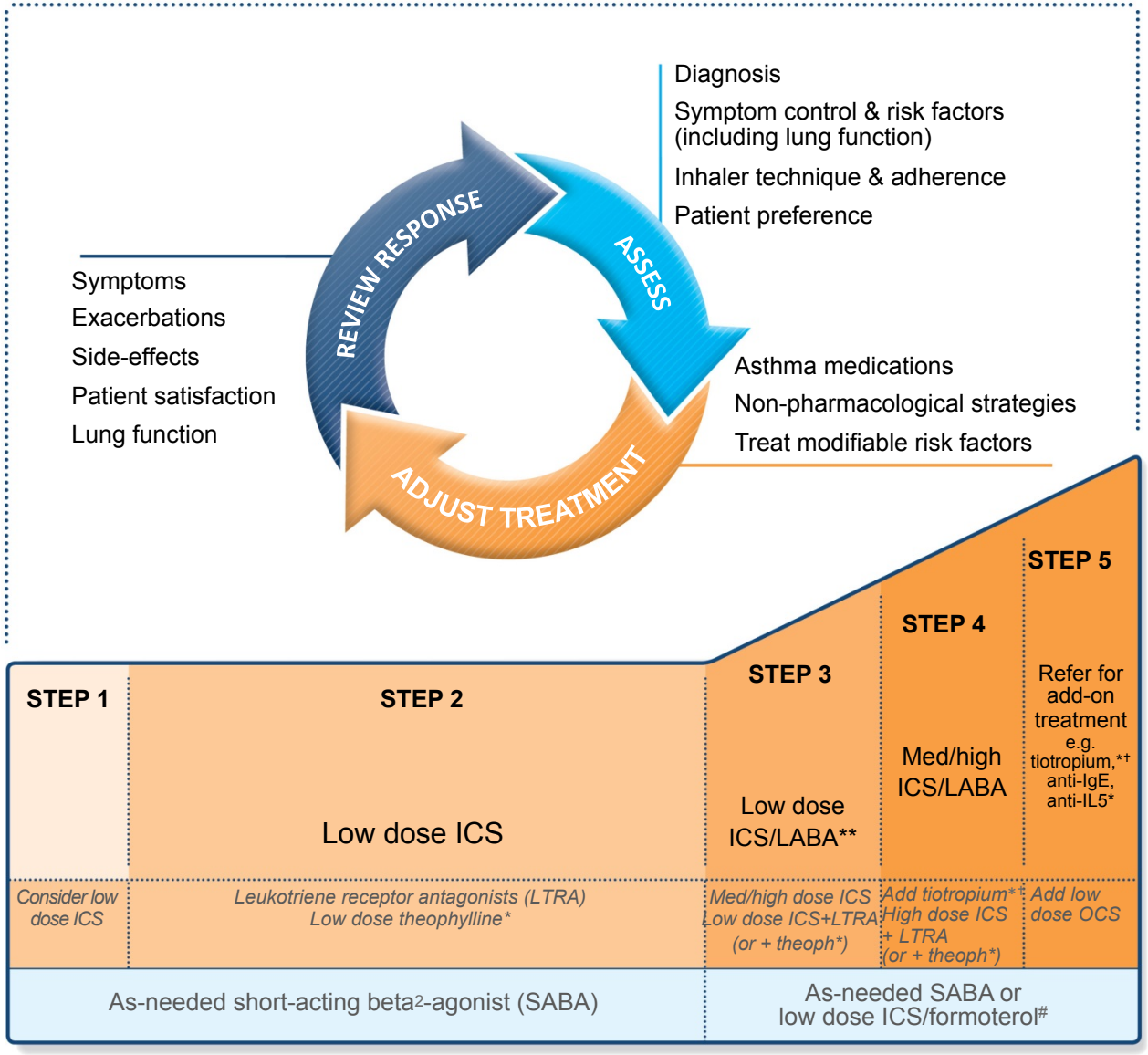
Camille Taillé

Hôpital Bichat, Paris.

Liens d'intérêt

Période 2012-2017	Industrie pharmaceutique
Coordonnateur études	Bayer, GSK, Sanofi
Investigateur études	GSK, Sanofi, AZ, Novartis, Roche, ALK, Stallergene
Consultant	GSK, Novartis, AstraZeneca, Teva
Invitation à des congrès	GSK, Novartis, AstraZeneca, Chiesi
Orateur rémunéré	Novartis, ALK, Teva, GSK, Boeringher, Chiesi

UPDATED 2017



REMEMBER TO...

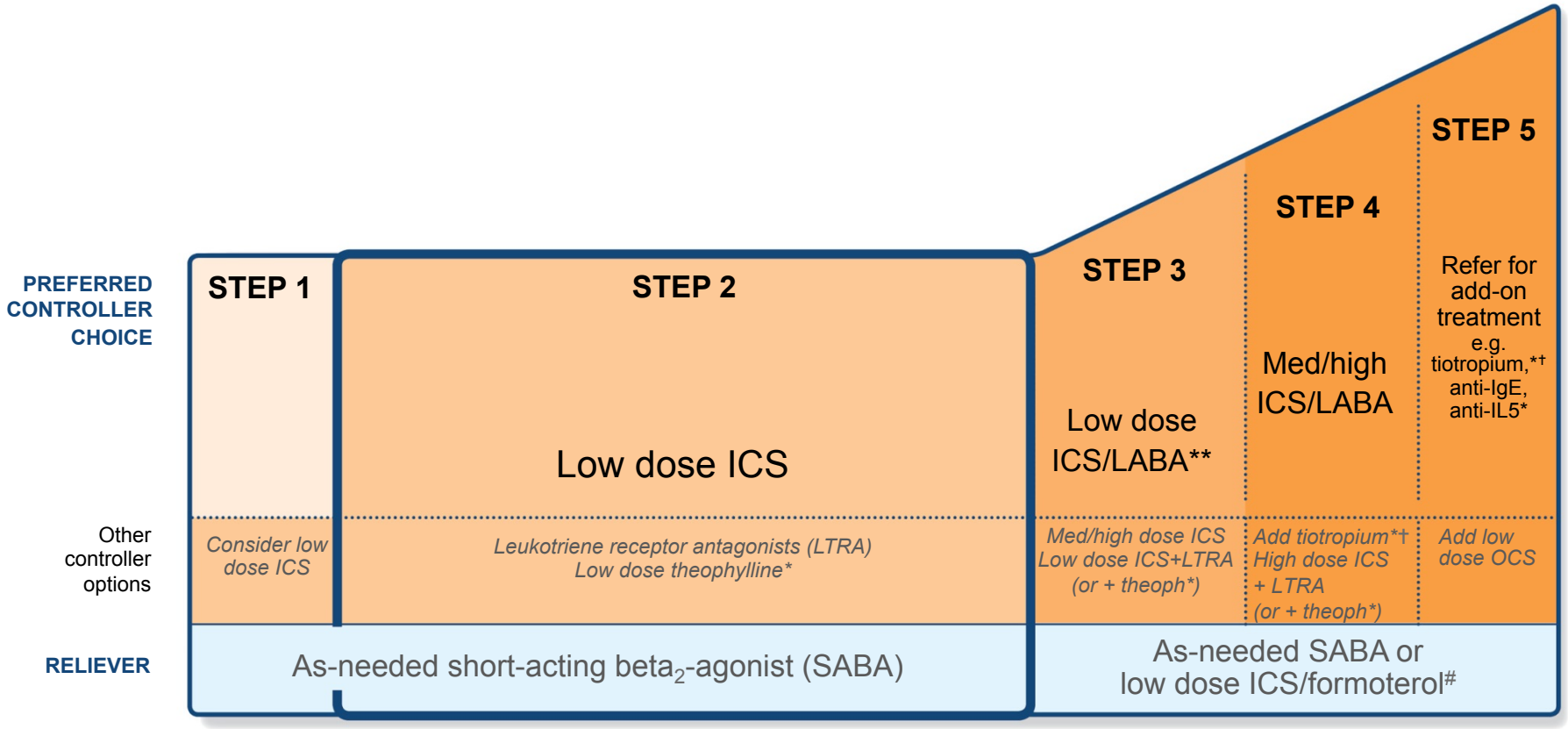
- Provide guided self-management education
- Treat modifiable risk factors and comorbidities
- Advise about non-pharmacological therapies and strategies (physical activity…)
- Consider stepping up if … uncontrolled symptoms, exacerbations or risks, but check diagnosis, inhaler technique and adherence first
- Consider adding SLIT in adult HDM-sensitive patients with allergic rhinitis who have exacerbations despite ICS treatment, provided FEV_1 is 70% predicted
- Consider stepping down if … symptoms controlled for 3 months + low risk for exacerbations. Ceasing ICS is not advised.

SLIT: sublingual immunothera

Palier 1 = asthme intermittent =SABA à la demande

- SABA : efficaces pour les symptômes de brève durée
- Peu de données dans la littérature sur le long terme
- A réserver aux patients peu symptomatiques (<2/mois et pas de facteur de risqué d'exacerbation)

Palier 2


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*†
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#

Asthme léger = palier 2
= un traitement faible dose + SABA à la demande

- Fréquent mais souvent non diagnostiqué/négligé
- Souvent mal traité et mal contrôlé
- Pb de l'observance +++

- Périodes de pertes de contrôle après exposition à des triggers non spécifiques (exercice, fumées…)
- Exacerbations dues à virus ou allergènes +++

- **Objectif du traitement :**

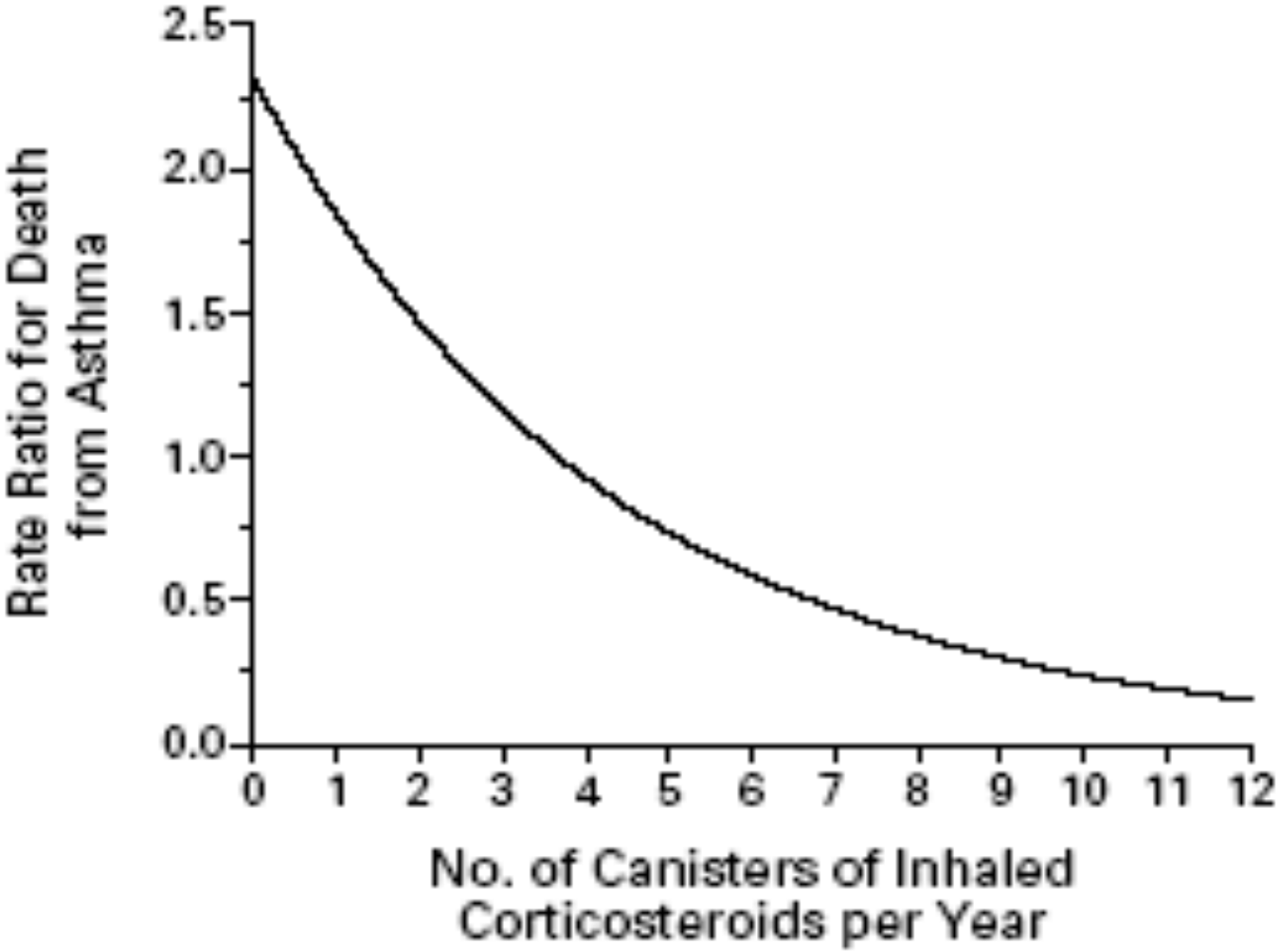
➢ Contrôler les symptômes

➢ prévenir les exacerbations/hospitalisations/décès

Quel palier 2 ? CSI ou montelukast ?

- CSI faible dose >> montelukast (Zangh, Allergy Asthma Proc. 2014 Jul-Aug;35(4):278-87.)
- Montelukast : interêt si rhinite ou refus des CSI
- CSI : traitement continu ou discontinu

Les corticoïdes inhalés réduisent la mortalité par asthme



Suissa, NEJM, 20

Connaître les corticoïdes inhalés…

Liste des médicaments mise à jour : Jeudi 19 Octobre 2017

Associations de corticoïdes et bronchodilatateurs d'action prolongée

• DUORESP SPIROMAX	Budésonide +formotérol
• FLUTIFORM	Fluticasone + Formotérol
• FORMODUAL	Béclomotasone + formotérol
• FORMODUAL NEXTHALER	
• INNOVAIR	
• INNOVAIR NEXTHALER	
• RELVAR ELLIPTA	Fluticasone + vilanterol
• SERETIDE, SERETIDE DISKUS	Fluticasone + Salmétérol
• SYMBICORT turbuhaler	Budésonide + formoterol

Connaître les corticoïdes inhalés….

Classes pharmacothérapeutiques	DCI[2]	Spécialités	Indications[1] de l'AMM[3]
6. Corticoïdes	Béclométasone	ASMABEC CLICKHALER® BECLOJET® BECLOMETASONE TEVA® BECLOSPRAY® BECOTIDE® BEMEDREX EASYHALER® ECOBEC® MIFLASONE AEROLIZER® QVAR AUTOHALER® QVARSPRAY®	ASTHME
	Budésonide	MIFLONIL AEROLIZER® NOVOPULMON NOVOLIZER® PULMICORT TURBUHALER®	ASTHME
	Fluticasone	FLIXOTIDE® FLIXOTIDE DISKUS®	ASTHME
	Ciclésonide	ALVESCO	

Connaître les corticoïdes inhalés…

Le choix du dispositif est au moins aussi important que celui de la molécule

Connaître les corticoïdes inhalés….

Inhaled corticosteroid	Total daily dose (mcg)		
	Low	Medium	High
Beclometasone dipropionate (CFC)	200–500	>500–1000	>1000
Beclometasone dipropionate (HFA)	100–200	>200–400	>400
Budesonide (DPI)	200–400	>400–800	>800
Ciclesonide (HFA)	80–160	>160–320	>320
Fluticasone furoate (DPI)	100	n.a.	200
Fluticasone propionate (DPI or HFA)	100–250	>250–500	>500
Mometasone furoate	110–220	>220–440	>440
Triamcinolone acetonide	400–1000	>1000–2000	>2000

Il n’ y a pas de place pour les corticoïdes nébulisés chez l’adulte !!!!

Peu de données

Pas de bénéfice en remplacement d’un traitement inhalé

Sauf difficulté majeure à utiliser un dispositif ? (sujet âgé ?)

Bénéfice potentiel dans le sevrage de la corticothérapie orale chez les patients sévères, mais avec un protocole de décroissance.

Passage systémique non nul, surtout avec les fortes doses +++

Aucun intérêt dans l’exacerbation (coût)

- Pulmicort turbuhaler® 400µg 60 doses

31.06 euros

- Budésonide 1mg 60 doses (28.53 euros les 20 doses)

85.59 euros

La corticothérapie inhalée discontinue

Objectif : Evaluer 3 stratégies d'adaptation des doses de CSI dans l'asthme léger à modéré:
. Basée sur l'évaluation du contrôle par le médecin toutes les 6 semaines
. Basée sur le FeNO toutes les 6 semaines
. Basée sur la perception des symptômes par le patient

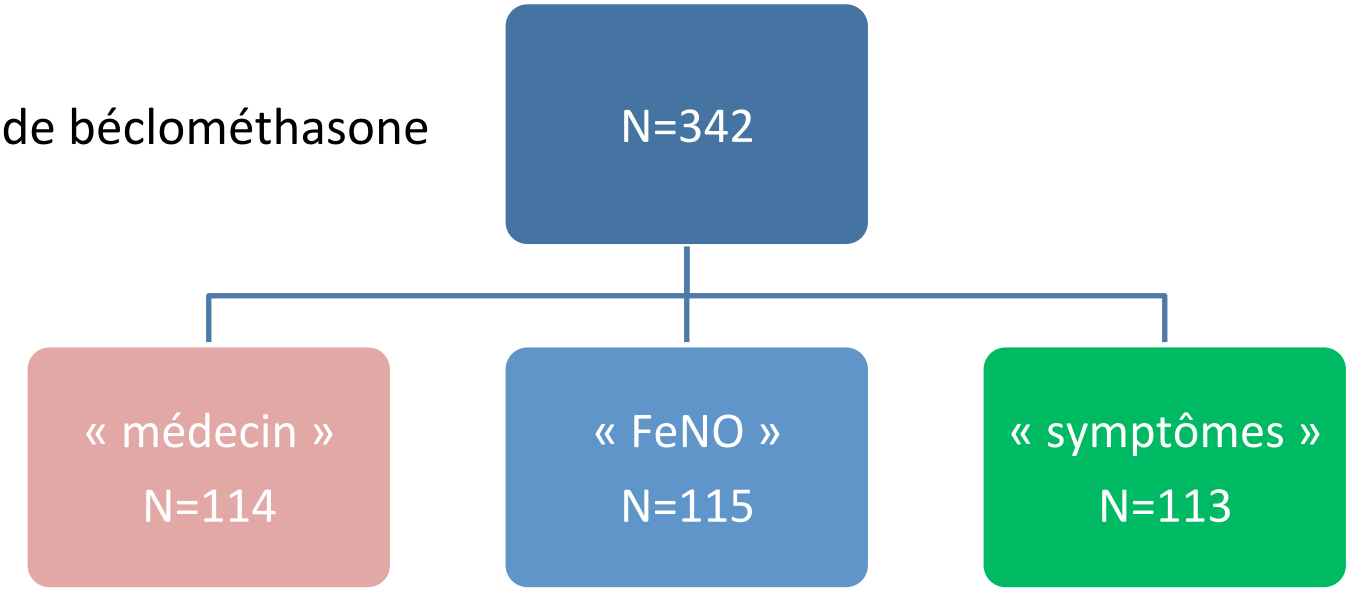
BASALT

tions

thme léger à modéré

MS >70%,

ntrôlé avec 160µg/j de béclométhasone



Durée 9 mois

Calhoun, *JAMA*, 2

+

2 b x 2/j

2 b x 2/j

Uniquement après prise du trt de secours

Albutérol à la demande

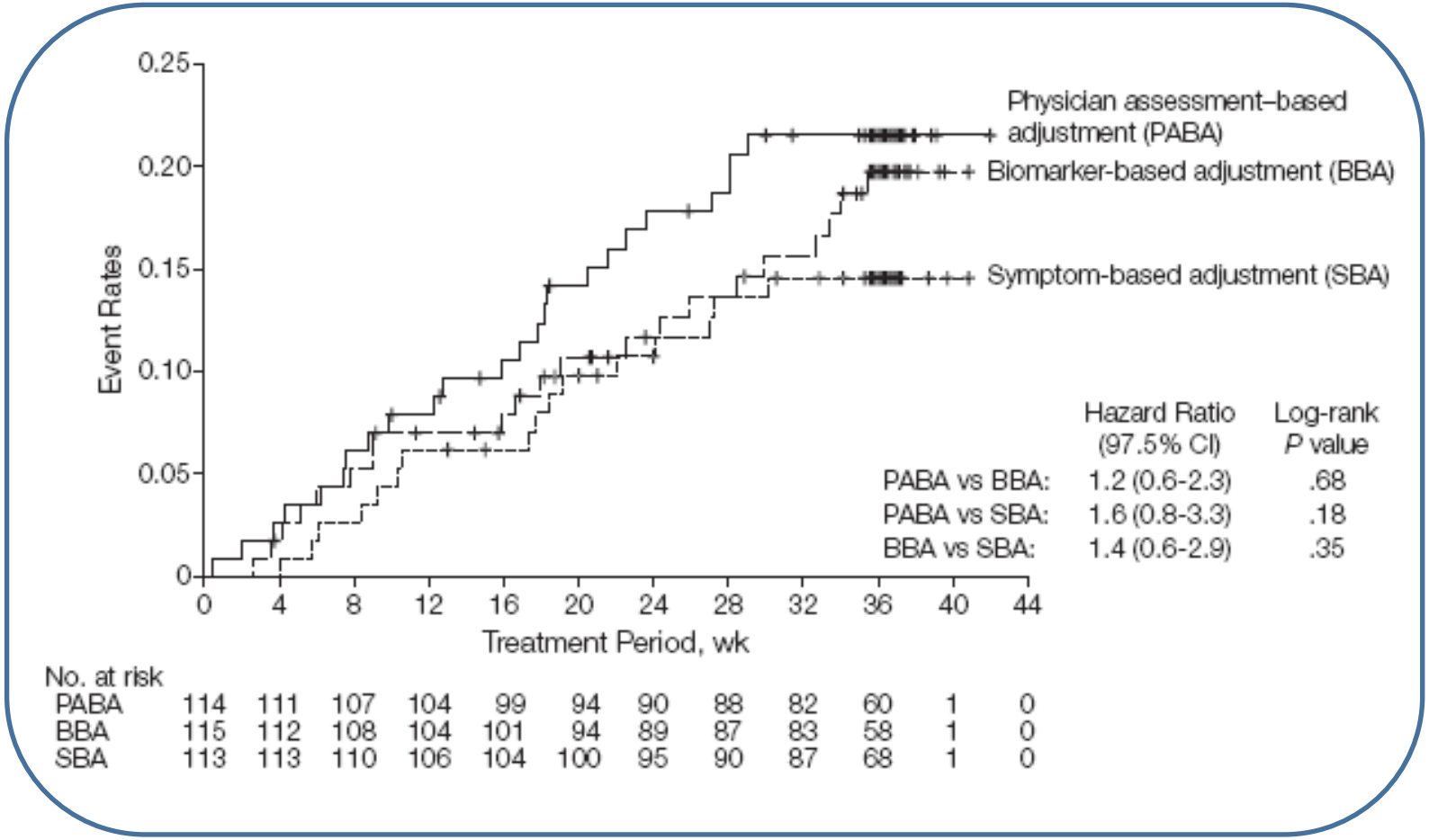
Groupe « Médecin » : corticoïde inhalé* dans A (placebo pour les autres)
Groupe « FeNO » : corticoïde inhalé* dans B (placebo pour les autres)
Groupe « Symptômes » : corticoïde inhalé * dans C (placebo pour les autres)

(* béclométhasone HFA 40µg/dose)

Calhoun, *JAMA*, 2

Pas de différence sur les échecs de traitement à 9 mois

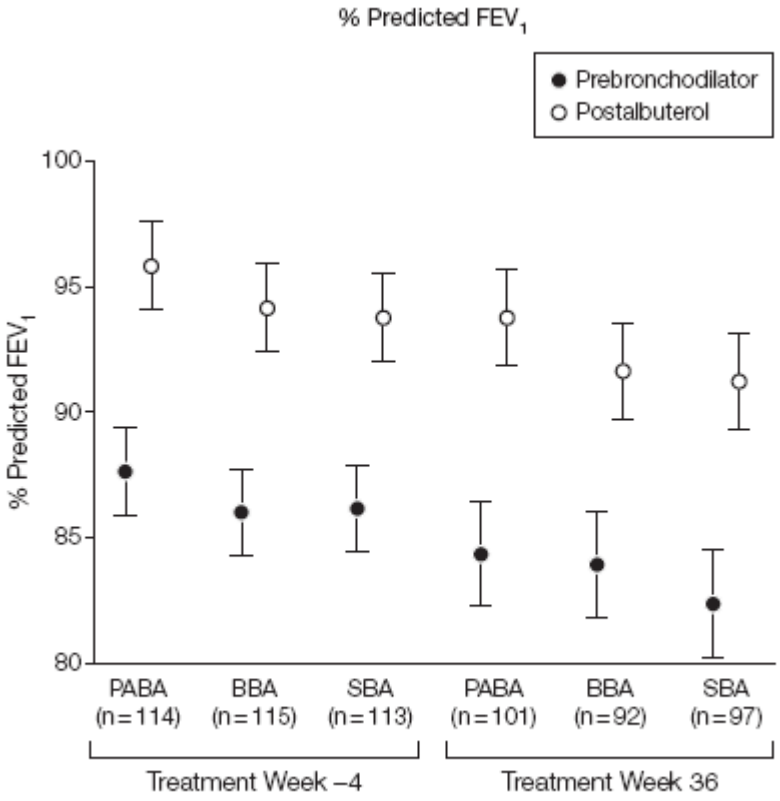
Echec de traitement : exacerbations ou baisse prolongée du VEMS sans symptômes



Taux d'exacerbation similaire dans les 3 groupes

Calhoun, *JAMA*, 2

Pas de différence sur le VEMS

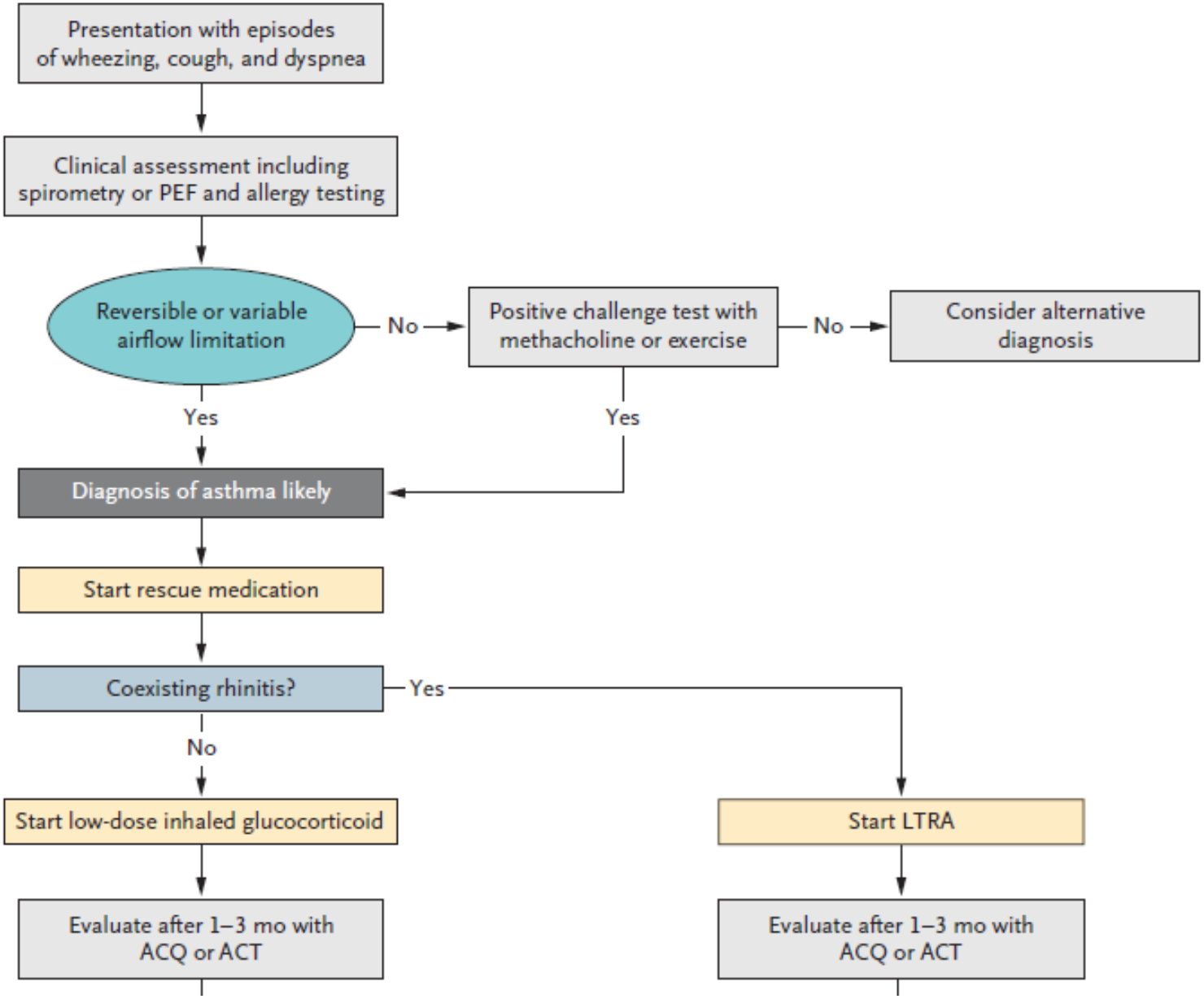


- FeNO : plus élevé dans le groupe « symptômes »

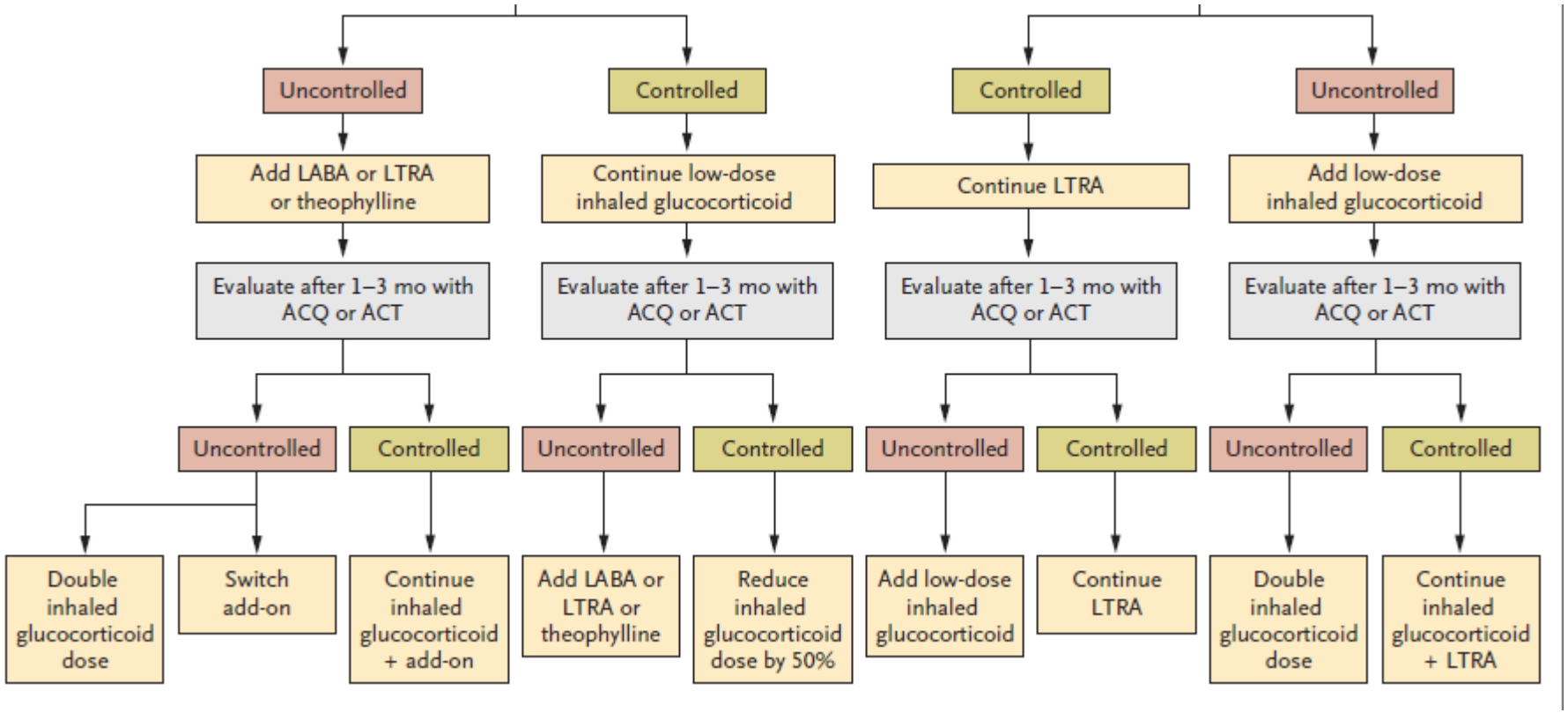
- HRB : augmentation plus importante dans le groupe « médecin »

- pas de différence sur les symptômes, le score de contrôle, la consommation des traitements de secours, le DEP.

Calhoun, *JAMA*, 2



E.Bel, NEJM, 2013



E.Bel, NEJM, 2013

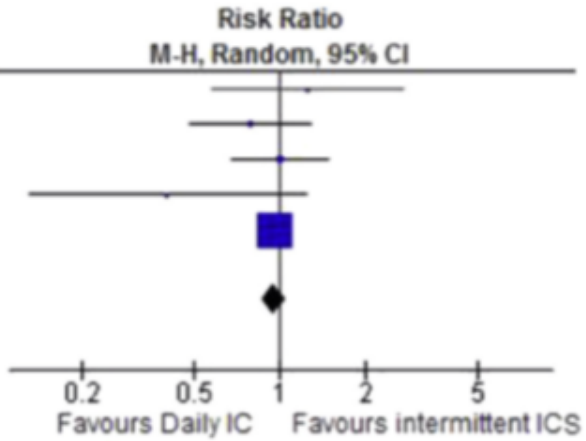
La corticothérapie inhalée discontinue

Pas de bénéfices sur les exacerbations

Study or Subgroup	Daily ICS Events	Daily ICS Total	Intermittent ICS Events	Intermittent ICS Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Boushey (8)	12	73	10	76	1.8%	1.25 [0.58, 2.71]
Martinez (16)	20	72	25	71	4.6%	0.79 [0.48, 1.29]
Papi (23)	33	106	38	122	7.3%	1.00 [0.68, 1.47]
Papi (24)	4	110	10	110	0.9%	0.40 [0.13, 1.24]
Zeiger (25)	111	139	115	139	85.5%	0.97 [0.86, 1.08]
Total (95% CI)		**500**		**518**	**100.0%**	**0.96 [0.86, 1.06]**
Total events	180		198			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 3.61, df = 4 (P = 0.46); I² = 0%

Test for overall effect: Z = 0.84 (P = 0.40)

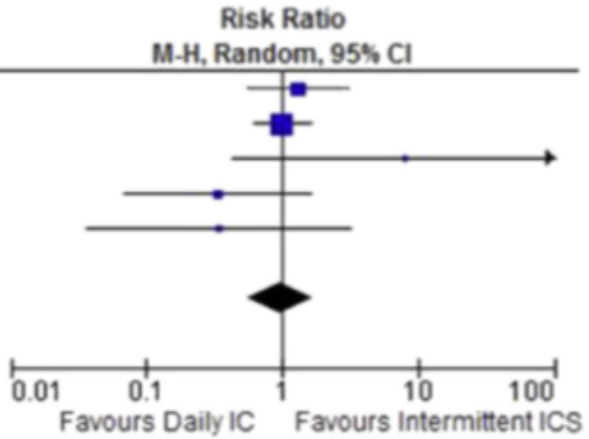


B

Study or Subgroup	Daily ICS Events	Daily ICS Total	As-needed ICS Events	As-needed ICS Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Boushey (8)	10	73	8	76	27.6%	1.30 [0.54, 3.11]
Martinez (16)	22	71	22	71	52.7%	1.00 [0.61, 1.63]
Papi (23)	3	106	0	122	3.3%	8.05 [0.42, 154.02]
Papi (24)	2	110	6	110	10.7%	0.33 [0.07, 1.62]
Turpeinen (9)	1	57	3	58	5.7%	0.34 [0.04, 3.17]
Total (95% CI)		**417**		**437**	**100.0%**	**0.96 [0.56, 1.67]**
Total events	38		39			

Heterogeneity: Tau² = 0.09; Chi² = 5.03, df = 4 (P = 0.28); I² = 20%

Test for overall effect: Z = 0.13 (P = 0.90)



Rodrigo, *Respir Med*, 2

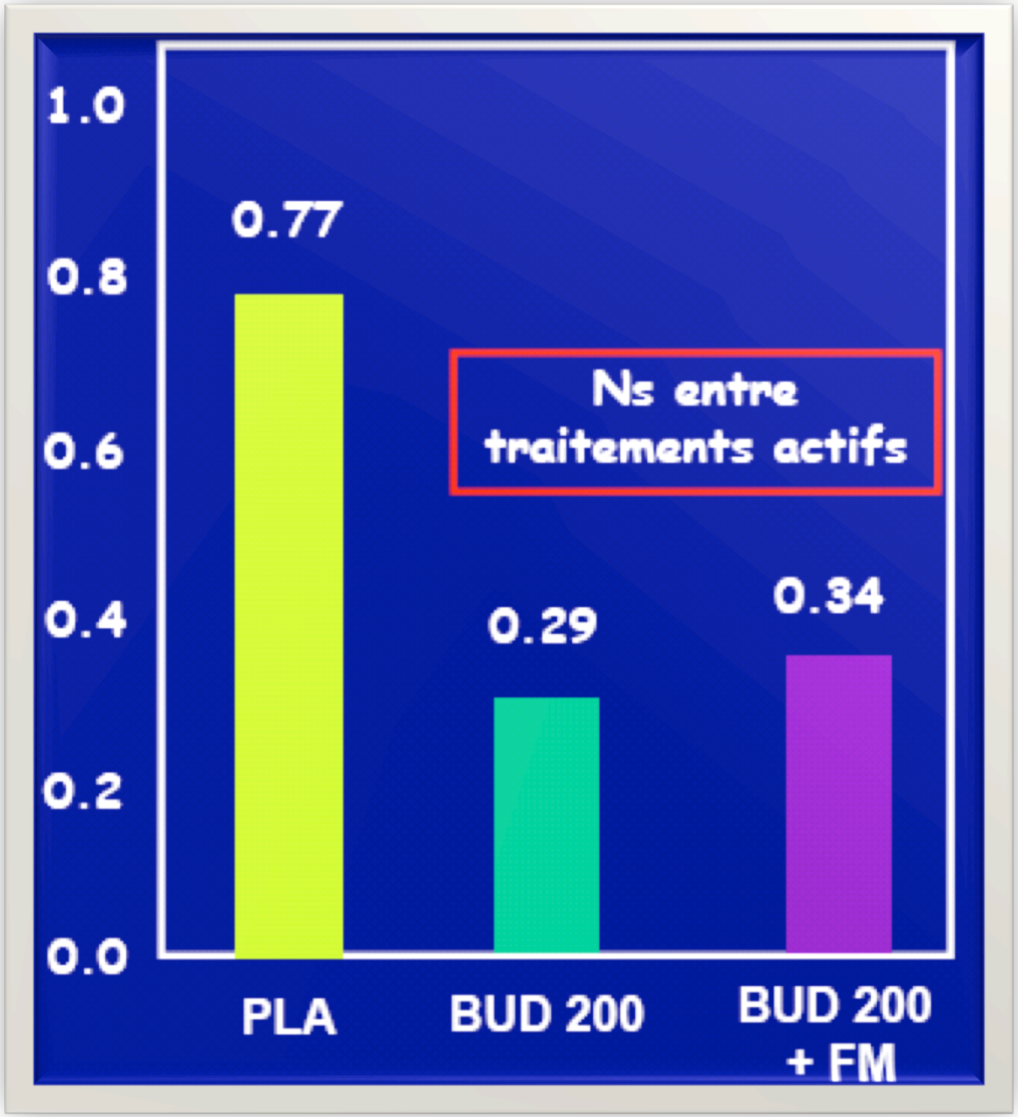
La corticothérapie inhalée discontinue

- Bénéfice très léger du trt continu / discontinu sur les jours sans symptômes, la consommation de médicaments de secours, l'inflammation
- Toutes les molécules ne sont pas équivalentes dans la littérature
- Trt discontinu proposé par le GINA pour les asthmes uniquement liés aux pollens (début au moment des symptômes, à poursuivre 4 semaines après la fin de la saison)

- Favorise l'observance

Rodrigo, *Respir Med*, 20

Pourquoi pas les LABA dans l'asthme léger ?

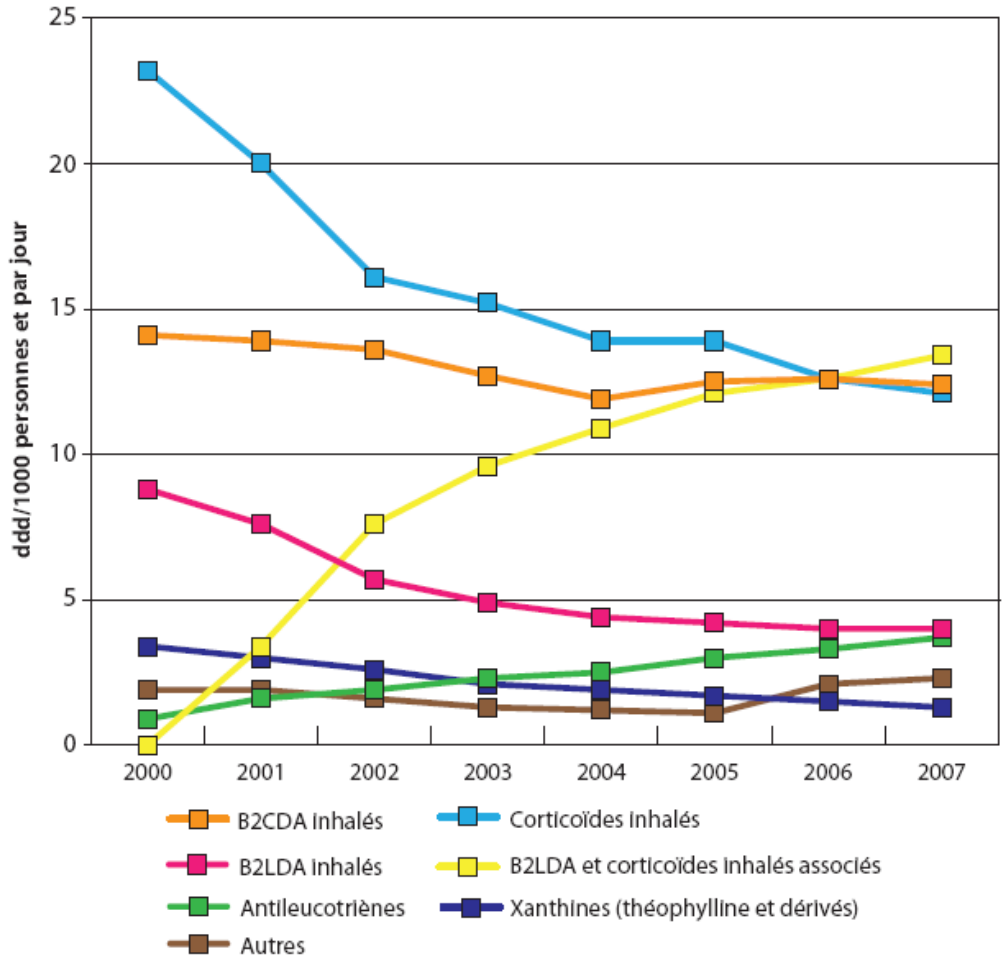


Etude OPTIMA

O'Byrne, *AJRCCM*, 2

Pourquoi pas les LABA dans l'asthme léger ?

Evolution de la consommation de médicaments à visée antiasthmatique* entre 2000 et 2007, exprimée en Defined Daily Doses (DDD)[17] pour 1000 personnes et par jour



Septembre 2017 (base MedicAM)
Remboursement de CSI+LABA
32 300 649 € pour 1 043 162 boîtes
Remboursement de CSI
7 508 346 € pour 474 533 boîtes

Perspective ?

SMART dans l'asthme léger ?

Wang et al. Respiratory Research (2017) 18:203
DOI 10.1186/s12931-017-0687-6

Respiratory Research

REVIEW Open Access

Corticosteroid plus β_2-agonist in a single inhaler as reliever therapy in intermittent and mild asthma: a proof-of-concept systematic review and meta-analysis

Gang Wang[1,2,3†], Xin Zhang[1,2†], Hong Ping Zhang[1,2], Lei Wang[1,2], De Ying Kang[4], Peter J. Barnes[5] and Gang Wang[1,2*]

Abstract

Background: Current guidelines recommend a single inhaler maintenance and reliever therapy (SMART) regimen for moderate to severe asthma. However, evidence for the inhaled corticosteroid plus fast-onset-acting β_2-agonist (ICS/F-ABA) as reliever therapy in management of intermittent and mild asthma patients is lacking.

Objective: To systematically explore efficacy and safety of the proof-of-concept of the ICS plus FABA regimen in a single inhaler as reliever therapy across children and adults with intermittent and mild persistent asthma.

Methods: We searched online bibliographic databases for randomized controlled trials (RCTs) involving the as-needed use of ICS/F-ABA as monotherapy in intermittent or mild asthma patients. The primary outcomes were exacerbations and the hazard ratio (HR) of the time to first exacerbation.

Results: Six RCTs ($n = 1300$) met the inclusion criteria. Compared with the as-needed FABA regimen, the as-needed use of ICS/F-ABA as monotherapy statistically reduced exacerbations (RR = 0.56, $P = 0.001$). Compared with regular ICS regimen, the as-needed ICS/F-ABA therapy had slightly higher risk of exacerbations (RR = 1.39, $P = 0.011$). The HR for time to first exacerbations in the ICS/F-ABA regimen was significant lower when compared with FABA regimen (HR = 0.52, $P = 0.002$) but had no difference when compared with ICS regimen (HR = 1.30, $P = 0.286$). The corticosteroid exposure in the daily ICS regimen was 2- to 5-fold compared with as-needed use of ICS/F-ABA regimen.

Conclusions: Our analysis shows that the ICS/F-ABA as a symptom-driven therapy may be a promising alternative regimen for the patients with intermittent or mild asthma, but it needs further real-world RCTs to confirm these findings.

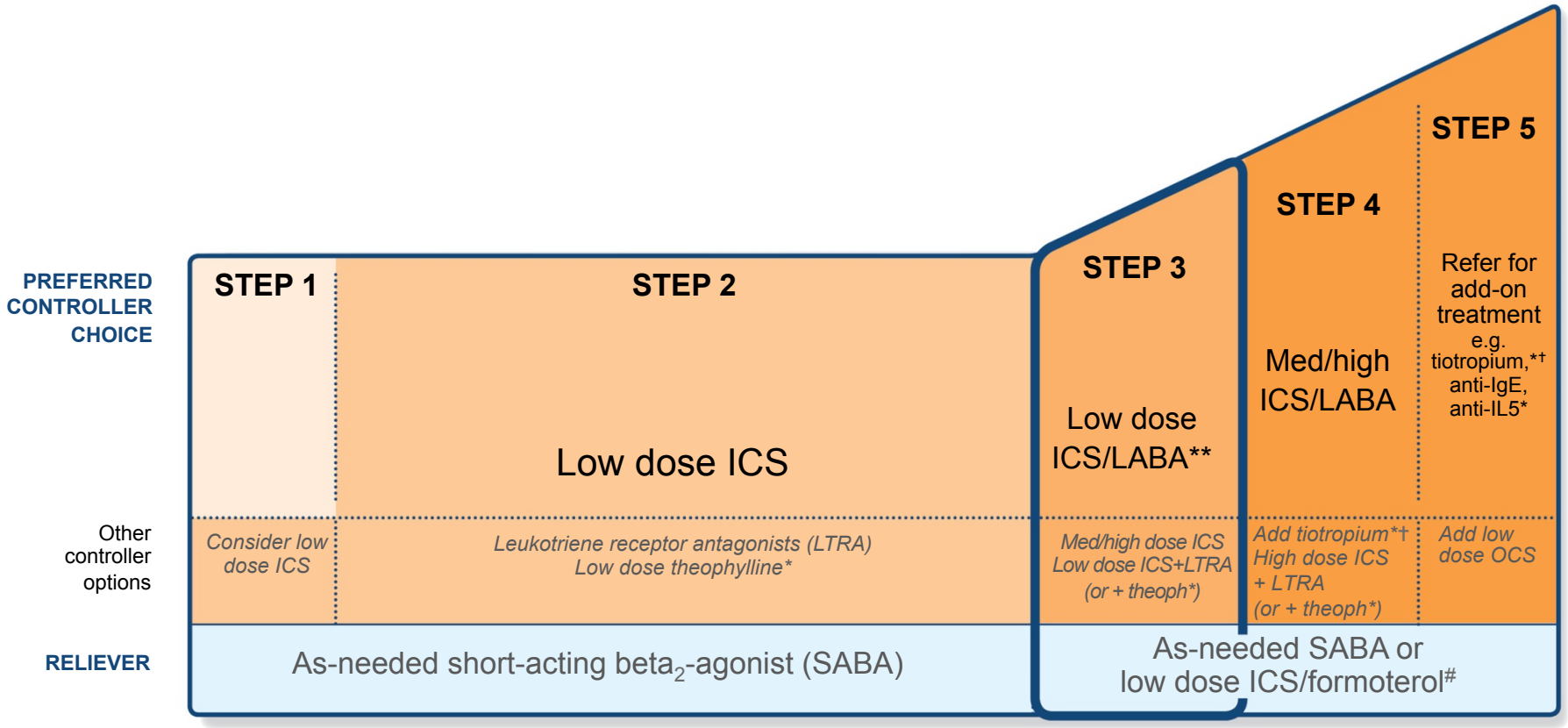
Keywords: Combination of corticosteroid and fast-onset-acting β_2-agonist, Inhaled corticosteroids, Short-acting β_2-agonist, Meta-analysis

* Correspondence: wcums-respiration@hotmail.com
†Equal contributors
[1]Pneumology Group, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, State Key Laboratory of Biotherapy, West China Hospital, Sichuan University, and Collaborative Innovation Center for Biotherapy, Chengdu 610041, People's Republic of China
[2]Pneumology Group, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, People's Republic of China
Full list of author information is available at the end of the article

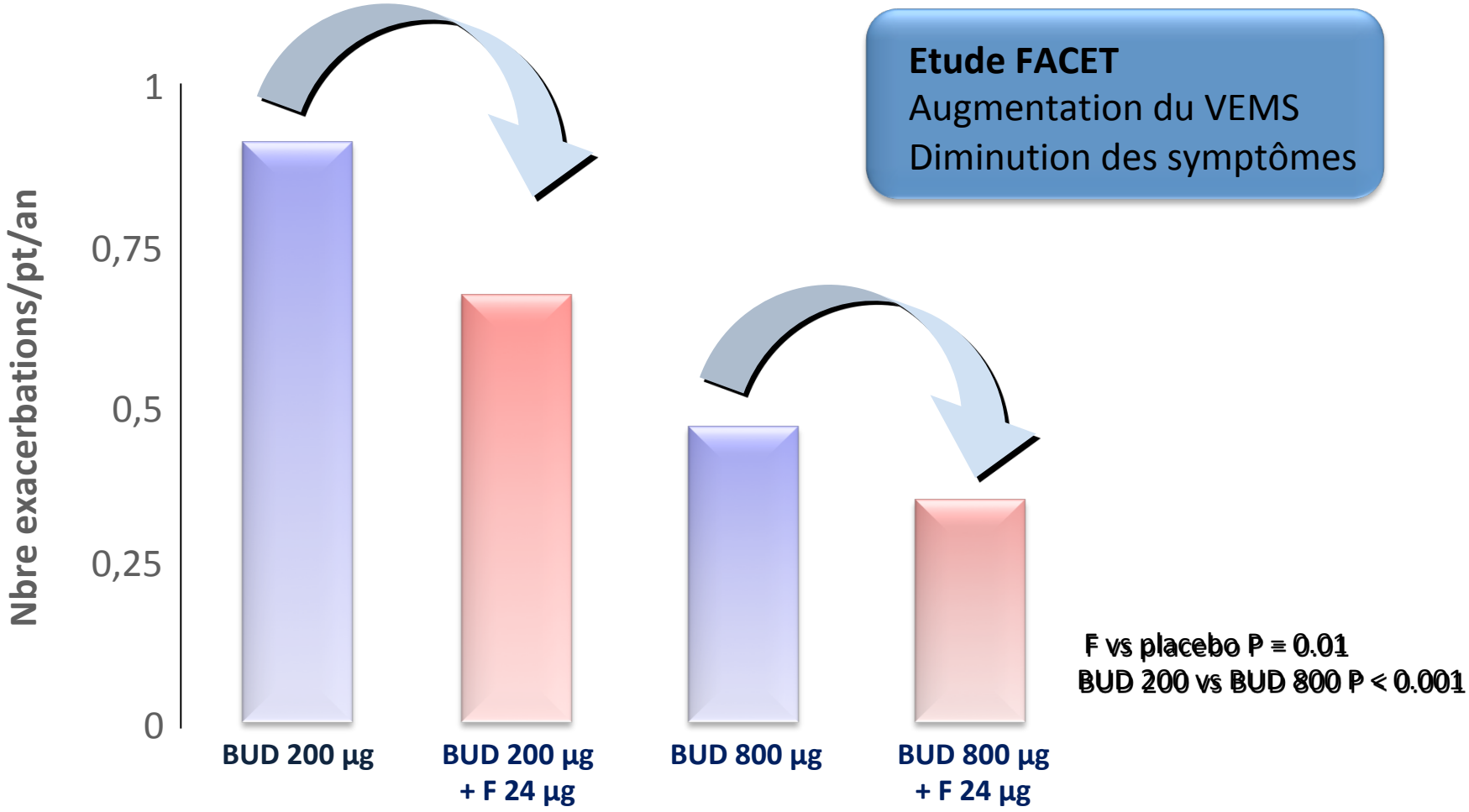
BioMed Central

© The Author(s). 2017 Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Comment passer au palier 3 ?



Intérêt des LABA dans l'asthme modéré



Etude FACET
Augmentation du VEMS
Diminution des symptômes

Pauwels, *NEJM*, 19

LABA+ CSI ou double dose de CSI ?

- 48 études (15,155 participants dont 1155 enfants and 14,000 adultes).
- Effet modeste sur les exacerbations de l'association fixe
- CSI+LABA meilleur pour
  - Augmentation VEMS
  - Contrôle de l'asthme
  - Recours aux SABA

- Permet de faire de l'épargne cortisonique

Ducharme, Cochrane Database Syst Rev. 2010 Apr 14;(4):CD00

Dose fixe CSI+LABA + SABA ou SMART ?

- Symbicort 200µg matin et soir et 1 prise en cas de besoin, max 8 à 12 inhalations supplémentaires maxi
- Moins d'hospit et de visites aux urgences

(OR 0.72, 95% CI 0.57 to 0.90; I(2) = 0%, P = 0.66),

- Moins d'exacerbations avec recours aux CT (OR 0.75, 95% CI 0.65 to 0.87; I(2) = 0%, P = 0.82).
- Dose cumulées de CSI plus faible avec "fond et symptoms"

Kew, Cochrane Database Syst Rev. 2013 Dec 16;(12):CD009

Comment faire le «*step down*» ?

- Bon contrôle depuis plus de 3 mois, plan d'action etc..
- Réduction de dose de CSI de 30 à 50 % tous les 3 mois *(Hagan et al, Allergy 2014)*
- intérêt des gammes de doses d'un même produit

Stopping ICS is not recommended in adults with asthma because of risk of exacerbations ***(Rank et al, JACI 2013)***

U.S. Food and Drug Administration

FDA Drug Safety Communication: New safety requirements for long-acting inhaled asthma medications called Long-Acting Beta-Agonists (LABAs)

To ensure the safe use of these products:

- **The use of LABAs is contraindicated without the use of an asthma controller medication such as an inhaled corticosteroid**. Single-ingredient LABAs should only be used in combination with an asthma controller medication; they should not be used alone.

- LABAs should only be used long-term in patients whose asthma cannot be adequately controlled on asthma controller medications.

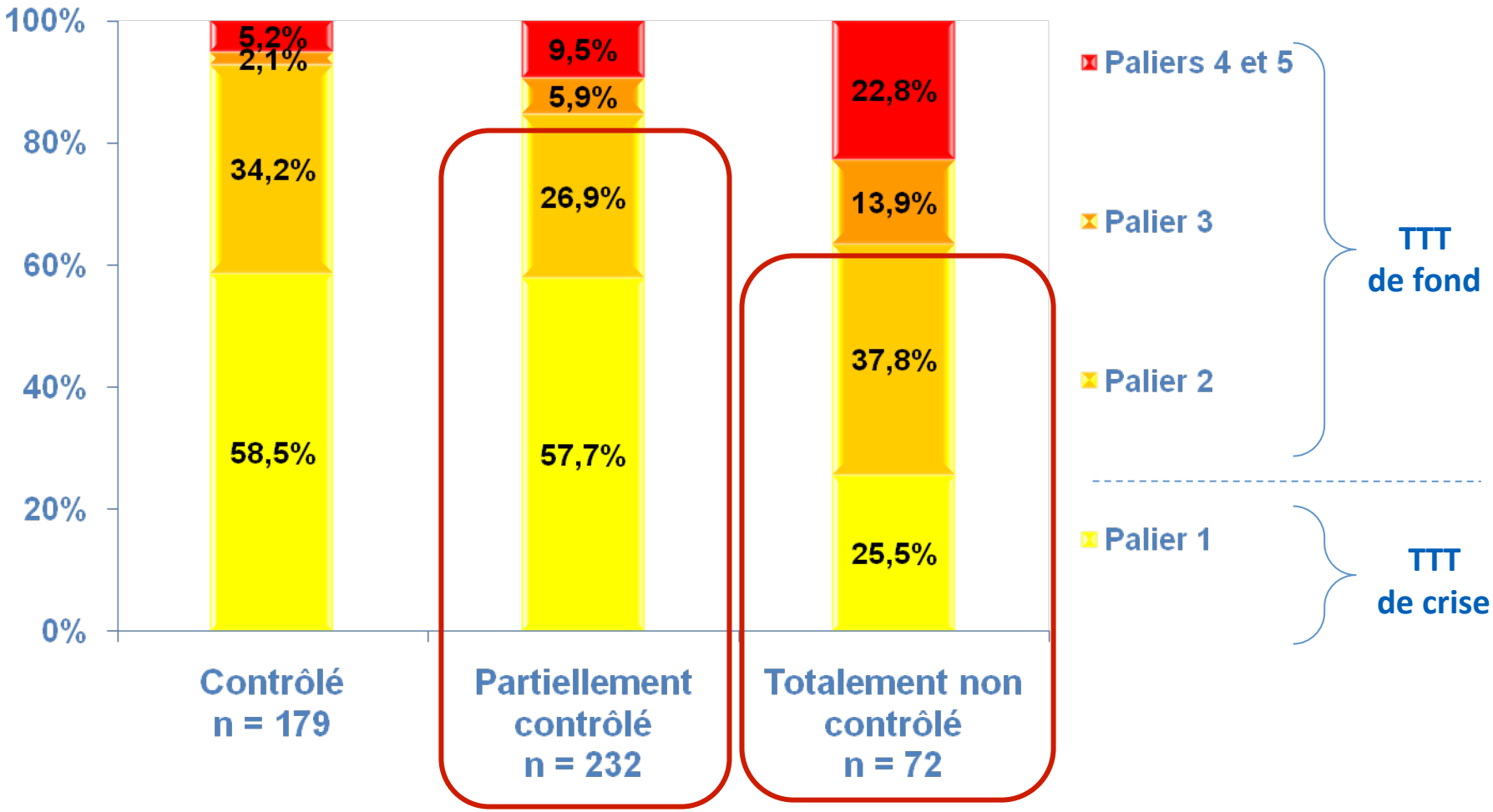
---

ediatric and adolescent patients who require the addition of
ABA to an inhaled corticosteroid should use
combination product containing both an inhaled corticosterc
nd a LABA, to ensure compliance with both medications.

Résumé

- Stratégie basée sur le contrôle
- Les CSI seuls permettent de contrôler la majorité des asthmatiques
- Les associations CSI+LABA sont à réserver aux asthmes modérés à sévères
- Le traitement médicamenteux de l’asthme doit s’inscrire dans une prise en charge globale (non médicamenteuse, éducative…)

Le bon traitement ?



IRDES QES Mai 2010

Comment choisir le dispositif idéal ?

1. Dans quel dispositif le médicament choisi est-il disponible ?
2. Quel dispositif le patient est-il le plus susceptible d'utiliser de façon adéquate compte tenu de ses caractéristiques cliniques (âge, coordination main bouche, manœuvre d'inhalation…) ?
3. Pour quelle combinaison dispositif-médicament peut-on obtenir un remboursement ?
4. Quels sont les dispositifs les moins coûteux ?
5. Est-ce que tous les types de médicaments inhalés pour l'asthme et la BPCO prescrits au patient sont offerts avec le même genre de dispositif ?
6. Quels dispositifs sont les plus pratiques pour le patient, la famille le personnel médical qui les utilise compte tenu du temps nécessaire pour administrer des médicaments et nettoyer le dispositif, et compte tenu de la portabilité du dispositif ?
7. Quelle est la durée de vie du dispositif ?
8. Est-ce que le patient de clinicien à une préférence pour un dispositif en particulier ?

Tableau 1 : Avantages et inconvénients des aérosols doseurs pressurisés (MDI).	
AVANTAGES	INCONVENIENTS
Presque prêt à l'emploi	
	Coordination main bouche requise, technique d'inhalation à maîtriser (séquence à respecter)
S'affranchit d'un débit inspiratoire minimum pour générer l'aérosol	
Bonne reproductibilité de la dose émise (valve doseuse)	
	Dépôt oro-pharyngé important car vitesse de sortie des particules élevée
Branchement possible sur une chambre d'inhalation	
	Pas de compteur de doses (sauf SERETIDE®)
	Pas de contrôle de la prise (sauf SERETIDE®)

Tableau 2 : Avantages et inconvénients des aérosols doseurs pressurisés autodéclenchés (MDI-BA).	
AVANTAGES	INCONVENIENTS
Presque prêt à l'emploi	
Ne nécessite pas de coordination main bouche	
	Nécessité un débit inspiratoire pour générer l'aérosol (30 L /min)
Bonne reproductibilité de la dose émise (valve doseuse)	
	Dépôt oro-pharyngé important car vitesse de sortie des particules élevée
Branchement possible sur une chambre d'inhalation (en déclenchant manuellement l'aérosol)	
	Pas de compteur de doses
	Pas de contrôle de la prise

Tableau 4 : Avantages et inconvénients des inhalateurs de poudre (DPI).	
AVANTAGES	INCONVENIENTS
	Rarement prêts à l'emploi
Ne nécessite pas de coordination main bouche	
	Nécessité d'un débit inspiratoire pour générer l'aérosol
	Sensibilité à l'humidité (possible diminution de la proportion de fines particules inhalées)
Bonne reproductibilité de la dose pour les DPI unidose, et multidose à doses préconditionnées (DISKUS®)	Variabilité de la dose inhalée pour les dispositifs multidose à réservoir (TURBUHALER®)
Faible dépôt oro – pharyngé (meilleure déposition pulmonaire)	
	Branchement sur une chambre d'inhalation impossible
Compteur de doses	
Contrôle de la prise: - visuel (ex pour certains DPI unidoses : la gélule est transparente, pour les autres il faut ouvrir la gélule pour s'assurer de sa vacuité) - auditif (ex vrombissement ou déclic sonore) - gustatif (ex goût sucré)	