



PLAN/OBJECTIFS

- Réviser la physiopathologie de l'asthme
- Revoir les méthodes diagnostiques
- Aborder les mises à jour du GINA (Global Initiative for Asthma)
- Connaître la place des nouveaux agents biologiques de traitement
- Réviser la manipulation des principales pompes

PATHOPHYSIOLOGIE

ÉPIDÉMIOLOGIE

- En 2014, 2,4 millions de Canadiens ont déclaré avoir reçu un diagnostic d'asthme
 - Soit environ 10% de la population
- Chaque jour au Canada :
 - **317** personnes reçoivent un diagnostic d'asthme
 - **290** personnes subissent une crise d'asthme qui nécessite des soins d'urgence
- Ceci représente un fardeau économique important au Canada et en Amérique du Nord.

ÉPIDÉMIOLOGIE

- La diminution du nombre d'hospitalisations et de la mortalité attribuables à l'asthme observée depuis 1990
 - Mais stagne depuis 10 ans
- On pense que le nombre de décès annuels attribuables à l'asthme augmentera entre 2010 et 2030

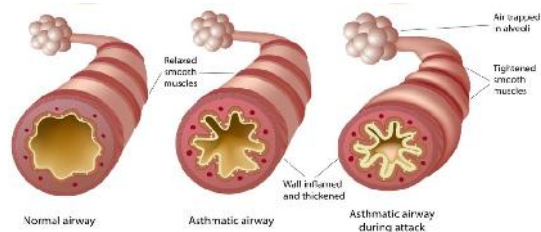
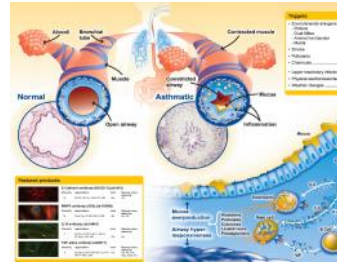
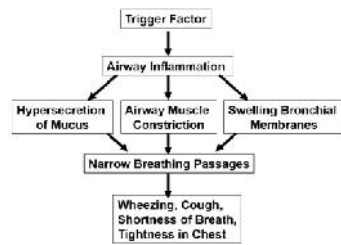
DÉFINITION

- L'asthme est une **atteinte inflammatoire** des voies aériennes caractérisée par des symptômes paroxystiques ou persistants,
 - Tel la dyspnée, l'oppression thoracique, les sibilances, la production de sécrétions bronchiques et la toux
- Associés à une obstruction bronchique variable et à **l'hyperréactivité bronchique (HRB)** à des stimuli endogènes ou exogènes

PATHOPHYSIOLOGIE

- La pathogénèse inclue des interactions complètes entre les cellules inflammatoires et les parois des voies aériennes.
- Rôle important des mastocytes, des **éosinophiles** et des lymphocytes
- L'inflammation altère particulièrement l'épithélium ainsi que la structure des muscles lisses des bronches
 - Entraîne le remodelage bronchique et diminue le calibre des petites voies aériennes
- Les stimuli peuvent être génétique, environnementaux, infectieux
- **L'inflammation est la clé et la base du traitement de l'asthme**

PATHOPHYSIOLOGIE



DIAGNOSTIC



NOUVEAUTÉS DIAGNOSTIQUES

• Mesure des éosinophiles sanguins

- Pas une mesure spécifique
- Prend de plus en plus d'importance dans la prise en charge de l'asthme
- Fait parti du bilan pour l'utilisation des médicaments biologiques
- Recherche une éosinophilie marquée
 - Soit 15%
 - Décompte 150 eosino/microL

• Mesures des IgE

- Ne permet pas de confirmer un diagnostic d'asthme mais aide à confirmer la sensibilité aux stimuli allergiques
- Nécessaire à l'acceptation par la RAMQ pour les anti-IgE monoclonal (omalizumab)

NOUVEAUTÉS DIAGNOSTIQUES

• Test d'allergie

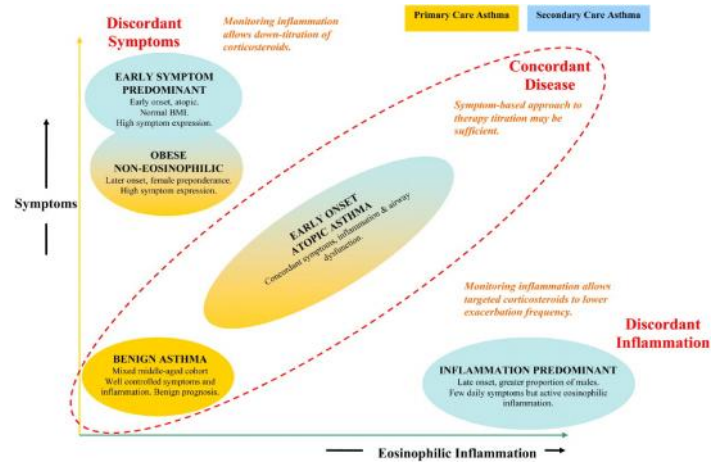
- Ne permet pas de confirmer un diagnostic d'asthme mais aide à confirmer la sensibilité aux stimuli allergiques
- Nécessaire à l'acceptation par la RAMQ pour les anti-IgE monoclonal (omalizumab)

NOUVEAUTÉS DIAGNOSTIQUES

• Expectorations induites

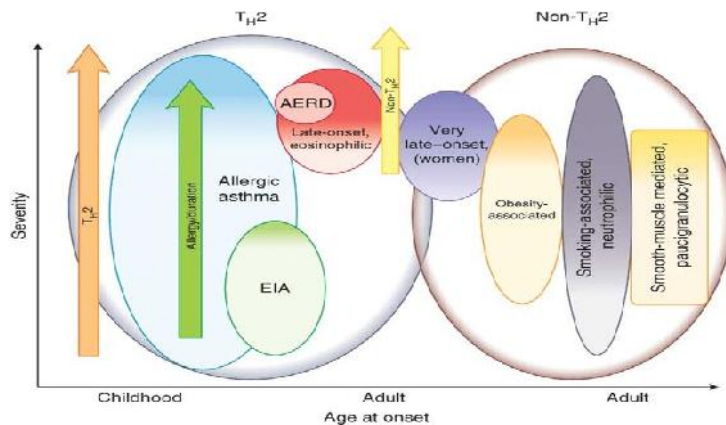
- Devraient être réservé au cas d'asthme sévère et/ou cas référée en spécialité
- Encore difficile d'accès au Québec, réservé à certains centres tertiaires
- À l'aide d'un nébulisateur et d'une solution saline, on demande au patient de produire un crachat. Ensuite, on procède au décompte des cellules présentes dans l'expectoration du patient
- 3 Phénotypes de patients selon le décompte cellulaire
 - Éosinophilique ou TH2
 - Neutrophilique ou Non-TH2
 - Pauci-immune

NOUVEAUTÉS DIAGNOSTIQUES



Haldar et al, AJRCCM, 2008

NOUVEAUTÉS DIAGNOSTIQUES



Debbie Maizes

Wenzel et al, Nature, 2012



MISE À JOUR GINA

• Prémisse:

- Méconnaissance du patient de ce que signifie « maîtrise de l'asthme » ou gravité de l'asthme
 - ✓ Symptômes diurnes < 4 jours par semaine
 - ✓ Symptômes nocturnes < 1 nuit par semaine
 - ✓ Aucune incidence sur l'activité physique
 - ✓ Exacerbations d'intensité légère et peu fréquentes
 - ✓ Aucune incidence sur l'assiduité au travail ou à l'école
 - ✓ Utilisation nécessaire d'un β_2 agoniste à action rapide < 4 doses par semaine
 - ✓ VEMS ou DEP ≥ 90 % du meilleur résultat personnel
 - ✓ Variation diurne du DEP < 10 à 15 %
 - ✓ Éosinophiles dans les expectorations < 2 à 3 %

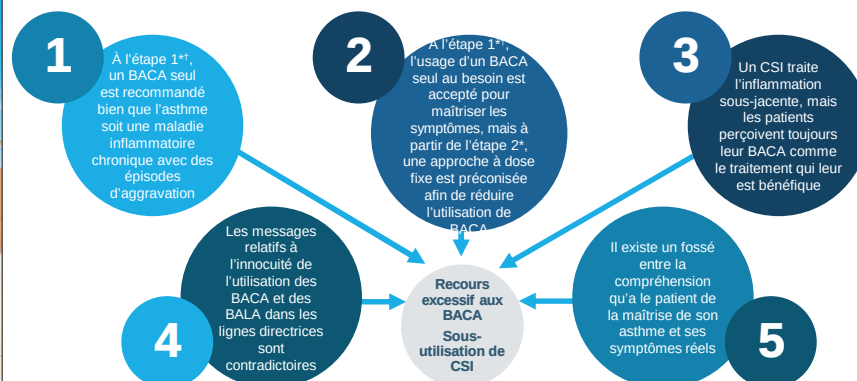
MISE À JOUR GINA

- Prémisse:
 - Pièbre observance ou mauvaise technique d'inhalation
 - Diagnostic d'asthme erroné
 - Selon une étude canadienne, des patients avaient reçu un diagnostic erroné d'asthme alors qu'ils souffraient de troubles cardiorespiratoires graves

= Mène à une utilisation excessive des BACA

MISE À JOUR GINA

CINQ PARADOXES DE LA PRISE EN CHARGE DE L'ASTHME



Référence : 1. O'Byrne PM, et al. Eur Respir J 2017;50. pii:1701103.

MISE À JOUR GINA

- Prémisse:

- Étude SMART

- Paru en 2005, AJRCCM
 - 2 700 patients, étude double-insu
 - Comparé utilisation Symbicort BID + BALA PRN vs Symbicort BID + doses quadruplées au besoin (max 8 x inhalations par jour)
 - Montre une diminution du temps à la 1^e exacerbation.

- Sécuritaire

Budesonide/Formoterol Combination Therapy as Both Maintenance and Reliever Medication in Asthma

Paul M. O'Byrne, Hans Bisgaard, Philippe P. Gadron, Massimo Pistolesi, Mona Palmqvist, Yanyue Zhu, Tommy Ekstrom, and Eric D. Bateman

From the Institute for Respiratory Health, St. Joseph's Hospital, Hamilton, Ontario, Canada; CESPAC Clinical Research Unit, University Hospital of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; Hôpital Américain de Marseille, Service des Maladies Respiratoires (Pneumologie), Montpellier, France; Department of Clinical Care, Division of Respiratory Medicine, University of Toronto, Toronto, Ont.; Department of Respiratory Medicine and Allergy, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden; Respiratory Department, Peking Union Medical College Hospital, Beijing, China; AstraZeneca R&D, Lund, Sweden; and University of Cape Town, Cape Town, South Africa.

MISE À JOUR GINA

- Prémisse:

- Études SYGMA

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

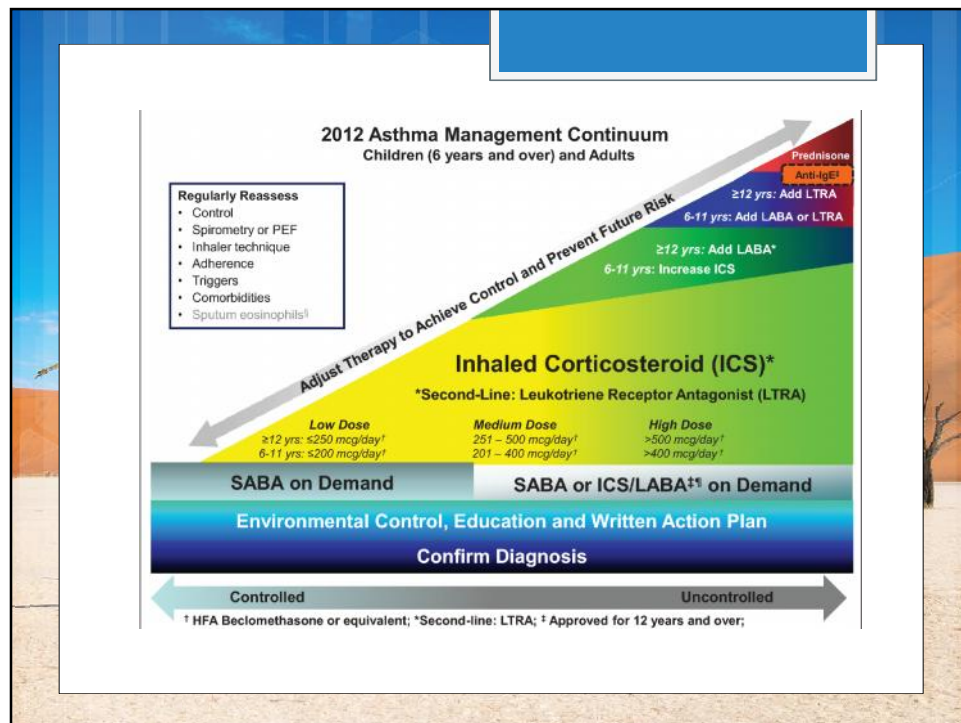
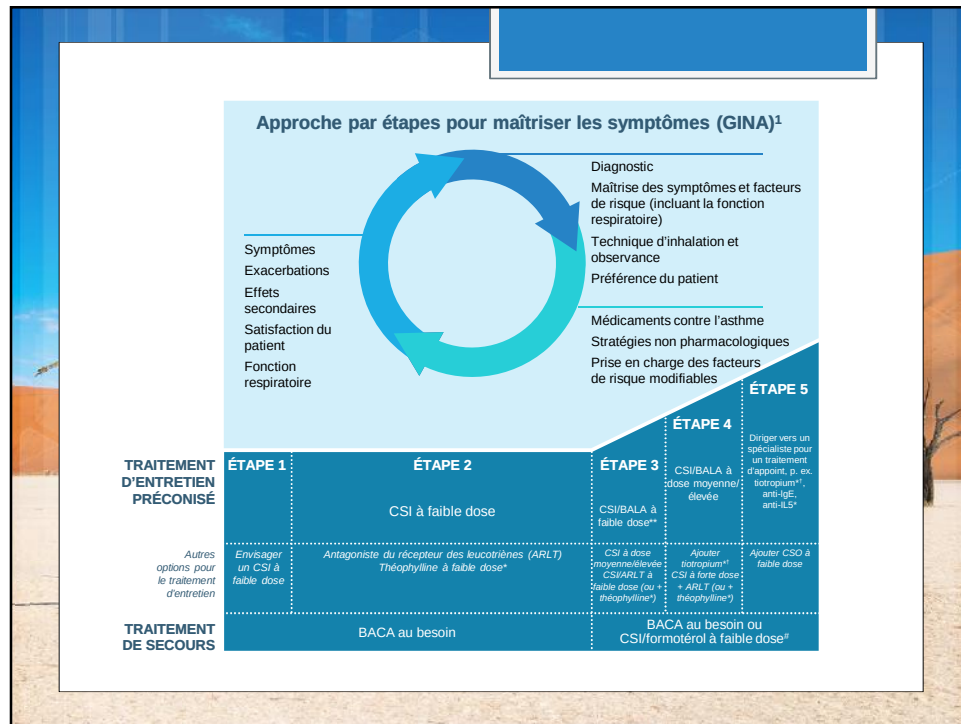
Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma

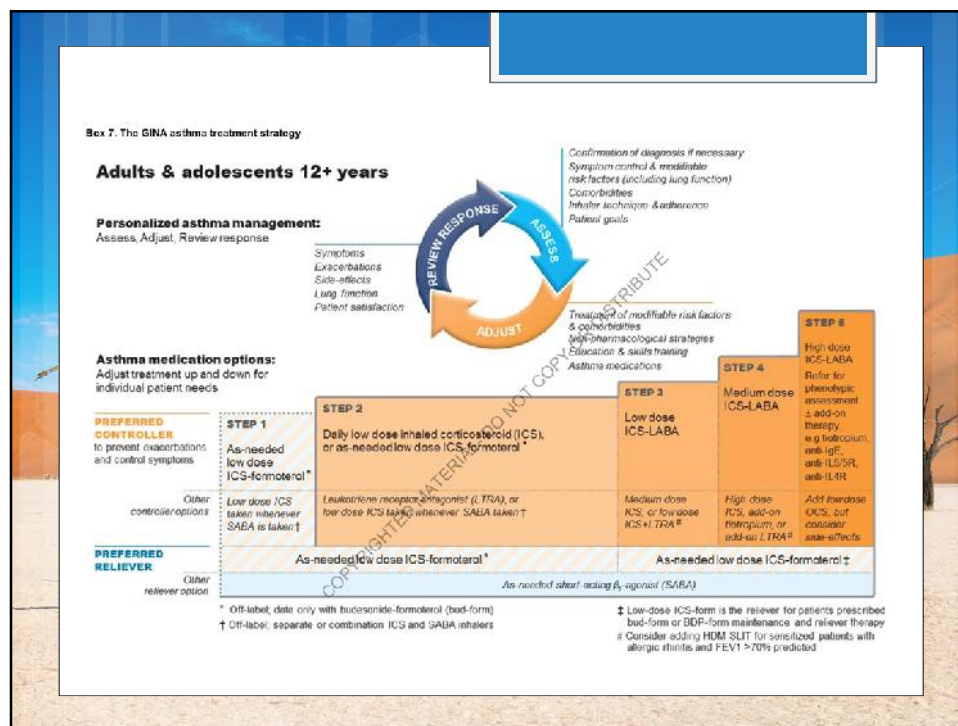
Paul M. O'Byrne, M.B., J. Mark FitzGerald, M.D., Eric D. Bateman, M.D., Peter J. Barnes, M.D., Nanshan Zhong, Ph.D., Christina Keen, M.D., Carin Jorup, M.D., Rosa Lamarca, Ph.D., Stefan Hedin, M.D., Ph.D., and Helen K. Reddel, M.B., B.S., Ph.D.

ORIGINAL ARTICLE

As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma

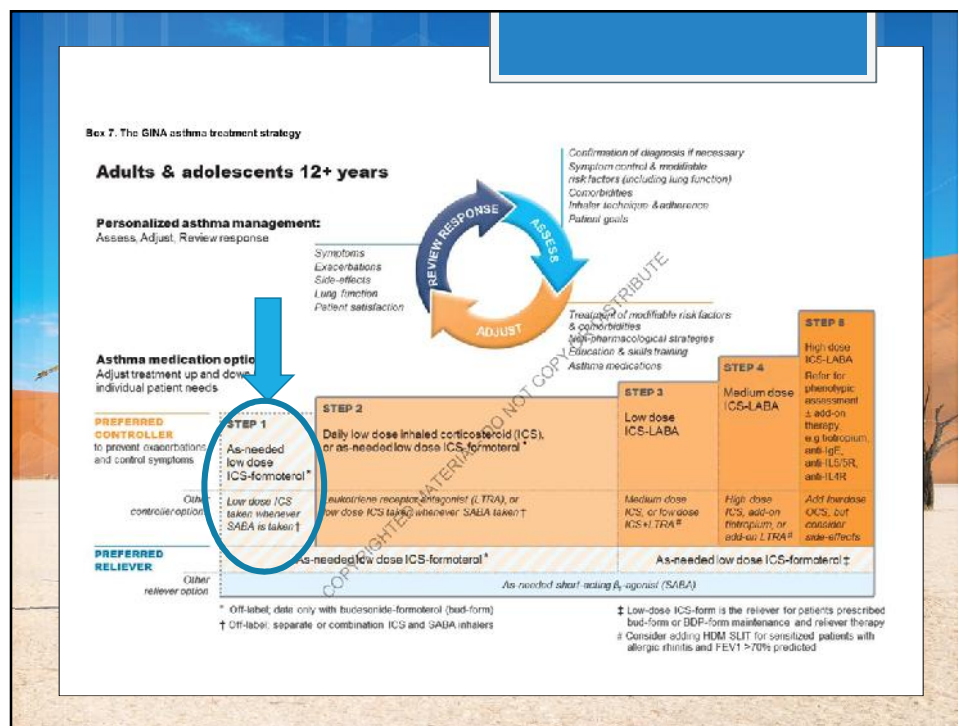
Eric D. Bateman, M.D., Helen K. Reddel, M.B., B.S., Ph.D., Paul M. O'Byrne, M.B., Peter J. Barnes, M.D., Nanshan Zhong, Ph.D., Christina Keen, M.D., Carin Jorup, M.D., Rosa Lamarca, Ph.D., Agnieszka Siewek-Poslusznna, M.D., and J. Mark FitzGerald, M.D.





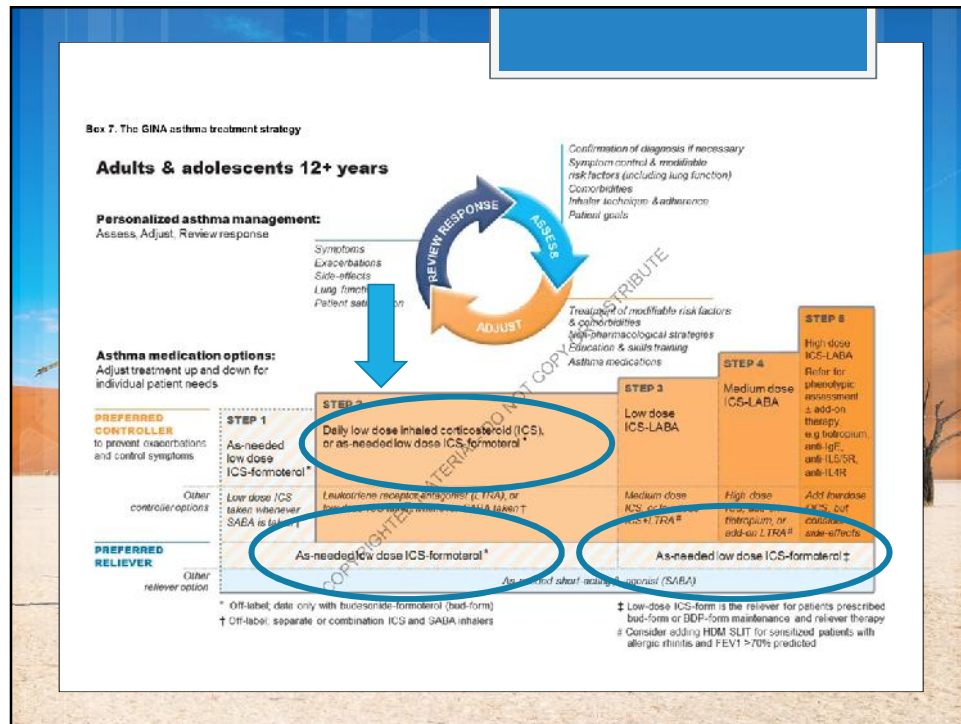
MISE À JOUR GINA

- GINA ne recommande plus le traitement de Ventolin PRN comme 1e ligne de traitement
- L'utilisation d'un **médicament de combinaison, soit le CSI/formoterol**, devrait être utilisé pour le **traitement de secours**. (Étape 1)
 - Même avant l'utilisation des CSI utilisés seuls



MISE À JOUR GINA

- L'utilisation d'un **médicament de combinaison, soit le CSI/formoterol**, devrait être utilisé **pour le traitement d'entretien et de secours**. (Étape 2)
 - Ou utilisé les CSI faible dose sur une base quotidienne
- La médication de secours devrait être CSI/formoterol dans toutes les étapes du GINA, ce qui diminue officiellement l'importance de l'utilisation du ventolin



MISE À JOUR GINA

- Étape 4 exclu l'utilisation de haute dose de CSI/LABA.
- Le patient devrait être référé plus tôt en spécialité pour **établir le phénotype du patient et introduire précocement les agents biologiques.**
- On réserve l'utilisation des CSI hautes doses à l'étape 5 et considérer les effets secondaires.

- GINA conserve l'importance de la thérapie « add-on »

- **Anti-leucotriènes (montelukast)**
- **Tiotropium**
 - Précision importante ici
 - Il ne s'agit pas ici d'utiliser les ACLA comme classe car seul le tiotropium (format respimat) a été étudié et ayant montré des bénéfices chez la population asthmatique
 - Étude NEJM 2010

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

16

MISE À JOUR GINA

- GINA conserve l'importance de la thérapie « add-on »
 - **Théophylline**
 - Très rare utilisation
 - Fait toujours parti du guideline

NOUVEAUX AGENTS
BIOLOGIQUES

AGENTS ANTI-IGE

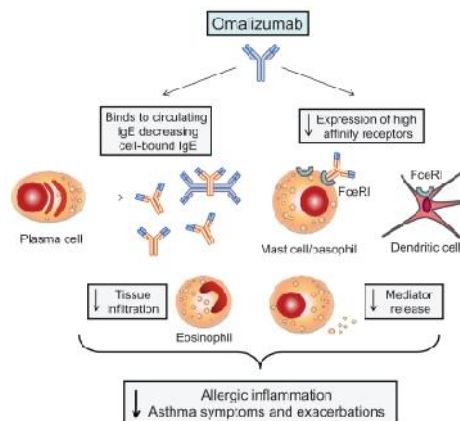
• OMALIZUMAB

- Nom commercial: Xolair
- 1^{er} agent disponible sur le marché
- Études remontent 2004 (tolérabilité, sécurité etc)
- Utilisé chez les patients avec asthme allergique modéré à sévère
 - IgE 30 à 700 UI/ mL
 - Test allergie cutané +
 - Mauvais contrôle des symptômes malgré thérapie optimisée

AGENTS ANTI-IGE

• OMALIZUMAB

- Mécanisme d'action
 - Xolair se lie au récepteur de grande affinité des IgE sur les éosinophiles et basophiles
- Diminue la libération de médiateurs inflammatoires



AGENTS ANTI-IGE

● OMALIZUMAB

- Injection sous cutanée aux 2 à 4 semaines
 - Doses et fréquences déterminées selon le poids et le niveau IgE
- Grande efficacité
 - Meilleure réponse pour les patients TH2, avec inflammation élevée
 - Démonstré une réduction jusqu'à 25% des exacerbations de l'asthme
 - Hanania et al. Ann Intern Med, 2011
- Peut donner une réaction d'hypersensibilité (anaphylaxie)

AGENTS ANTI-IL5

● MEPOLIZUMAB

- Nom commercial: Nucala
- Disponible depuis 2015
- Mécanisme d'action: anticorps monoclonal
- Utilisé pour asthme sévère
 - Décompte d'éosinophiles sanguins > 150/ microL
 - Seuil n'est pas clair dans la littérature...
- Injection sous-cutanée à toutes les 4 semaines

AGENTS ANTI-IL5

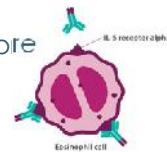
• MEPOLIZUMAB

- Réaction d'hypersensibilité rapportée
- Infection à *Herpes zoster* rapportée
 - Patients devraient être vaccinés pour le zona 4 semaines avant de débuter le traitement
- Efficacité
 - Améliore la QOL
 - Diminue la fréquence des exacerbations
 - Peut améliorer le VEMS

AGENTS ANTI-IL5

• BENRALIZUMAB

- Nom commercial: Fasenra
- Disponible depuis 2018
- Mécanisme d'action: anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur alpha du IL5
 - Serait plus efficace pour diminuer le nombre éosinophiles circulants
- Utilisé pour asthme sévère
 - Décompte d'éosinophiles sanguins > 300/ microL
 - Seuil n'est pas clair dans la littérature...



AGENTS ANTI-IL5

○ BENRALIZUMAB

- Injection sous-cutanée aux 4 semaines pour les 3 premières doses, puis espacées aux 8 semaines
 - On travaille sur un dispositif pour réaliser les injections à la maison en absence d'effets secondaires significatifs
- Peut aussi donner une réaction d'hypersensibilité
- On parle aussi de céphalée et de pharyngite dans les principaux effets secondaires

AGENTS ANTI-IL5

○ BENRALIZUMAB

- Efficacité
 - Diminution des exacerbations
 - Possibilité de diminuer les doses de corticostéroïdes

AGENTS ANTI-IL5

• RESLIZUMAB

- Nom commercial: CINQAIR
- Disponible depuis 2017
- Mécanisme d'action: Anticorps monoclonal humanisé IgG4 qui se lie à l'interleukine-5 (IL-5), ce qui réduit la production et la survie des éosinophiles.
- Utilisé comme comme appoint au traitement de l'asthme éosinophile sévère chez l'adulte dont l'asthme n'est pas bien maîtrisé
 - Compte d'éosinophiles sanguins > 400/microl

AGENTS ANTI-IL5

• RESLIZUMAB

- Administration intraveineuse toutes les 4 semaines
- Dosage 3mg/kg
- Efficacité
 - Réduirait de 50% les exacerbations de l'asthme
 - Amélioration du VEMS
 - Amélioration QOL
- Anaphylaxie rapportée ++, nécessitant période d'observation
- On rapporte également douleur oropharyngée

AGENTS ANTI-IL4

• DUPILUMAB

- Nom commercial: Dupixent
- Disponible depuis 2018
- Mécanisme d'action: Anticorps monoclonal humanisé qui bloque la signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13
- Utilisé pour l'asthme modérée à sévère, éosinophilique
 - Décompte d'éosinophiles sanguins > 150/ microL
 - Intéressant pour les patients ayant une composante de dermatite atopique

AGENTS ANTI-IL4

• DUPILUMAB

- Administration:
 - 1^{er} semaine: 2 doses de 200 mg
 - Ensuite 200 mg à toutes les 2 semaines
- Efficacité:
 - Diminue les exacerbations
 - Améliore la fonction pulmonaire
 - Diminue l'utilisation des corticostéroïdes PO
- Actuellement, non couvert par la RAMQ pour les patients asthmatiques

AGENTS ANTI-IL4

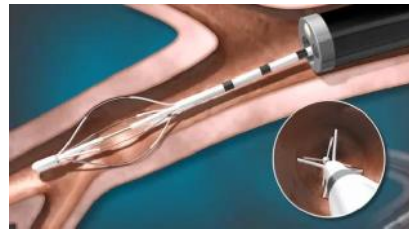
• DUPILUMAB

- Actuellement, non couvert par la RAMQ pour les patients asthmatiques
- Couvert pour les patients avec dermatite topique
- Certains centres tertiaires l'utilise en asthme, mais comme patients d'exception

THERMOPLASTIE
BRONCHIQUE

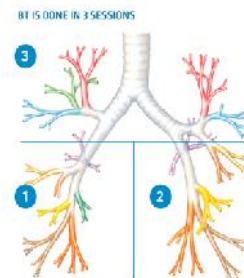
THERMOPLASTIE BRONCHIQUE

- Procédure qui permet d'appliquer de la chaleur (radiofréquence) sur la paroi bronchique
- Réaliser en endoscopie respiratoire
- But: Diminué la masse de muscle lisses dans la paroi bronchique



THERMOPLASTIE BRONCHIQUE

- Nécessite 3 bronchoscopies sur une période de 3 semaines.
- On traite toutes les bronches de 3 à 10 mm sauf pour le LM
- Procédure qui se fait sous sédation consciente
- Haut risque de bronchospasme et d'hospitalisation post procédure



THERMOPLASTIE BRONCHIQUE

- Effets modestes sur la maîtrise de l'asthme
- On ne connaît pas les effets à long terme de l'intervention
- Surtout pratiquer dans un cadre de recherche actuellement



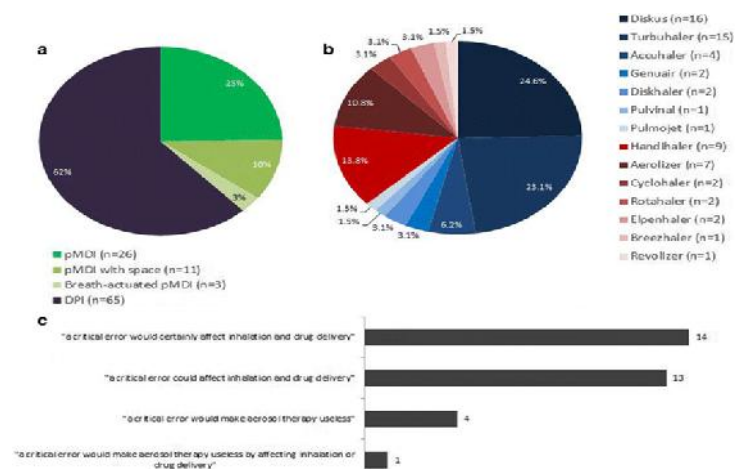
POMPES

27

POMPES

- L'évaluation clinique doit être efficace et inclure la vérification de la technique d'inhalation
- La technique d'inhalation est très souvent mauvaise ou sous-optimale (chez > 40 % des patients utilisant un aérosol-doseur).
- Les patients suivi par des médecins spécialistes ne font pas mieux que ceux suivi par les médecins de première ligne

POMPES



Référence : Respiratory Research, 2018.

POMPES

- Observance est également un lourd problème
- Les raisons sont variées
 - Difficultés à manipuler la pompe
 - Mauvaise compréhension de la maladie ou des critères de maîtrise
 - Pensée magique de la « cure »
 - Peurs des effets secondaires
 - Cohérence des informations entre les intervenants de santé
 - Mauvaise attitude

POMPES

- Codes et la RAMQ
 - **RE41** : Pour le traitement de **l'asthme** et d'autres maladies obstructives réversibles des voies respiratoires, chez les personnes dont le contrôle de la maladie est insuffisant malgré l'utilisation d'un corticostéroïde en inhalation;
 - **RE112** : Pour le traitement des personnes présentant de la difficulté à utiliser un dispositif d'inhalation autre que le dispositif Diskus

POMPES

- Codes et la RAMQ
 - **RE172** : Pour la **demande initiale** lors du traitement d'entretien de la **MPOC** modérée ou grave, chez les personnes ayant indication de CSI. Approbation de 12 mois
 - **RE173** : Pour la **poursuite** de traitement d'entretien de la **MPOC** modérée ou grave, chez les personnes ayant indication de CSI

POMPES

- Codes et la RAMQ
 - **RE176**: Pour la **demande initiale** du traitement d'entretien des personnes atteintes de **MPOC** chez qui l'usage d'un bronchodilatateur à longue action depuis au moins 3 mois n'a pas permis un bon contrôle des symptômes de la maladie. Autorisation initiale de 6 mois
 - **RE177**: Pour la **poursuite** de traitement d'entretien des personnes atteintes MPOC:

CONCLUSION

- L'asthme est une maladie prévalente parmi la population Nord-Américaine
- Elle est caractérisées par une réversibilité bronchique
- Elle est également caractérisée par l'inflammation et le rôle important des éosinophiles dans sa pathophysiologie
- GINA 2019 présente d'important changement dans l'algorithme de traitement
 - Diminution du rôle du ventolin
 - Introduction rapide des CSI/Formeterol dès les premières étapes du traitement

CONCLUSION

- L'asthme est une maladie présentant une grande variété de phénotypes
- L'utilisation des agents biologiques prend de plus en plus d'importance
- Il faut donc référer les patients atteints d'asthme sévère en spécialité
- Il faut se familiariser avec la connaissance et la manipulation des différents dispositifs d'inhalation afin de diminuer le nombre d'erreurs critiques de nos patients

MERCI !

Questions?
Commentaires?

