

Traitement de fond de l'Asthme

QUOI DE NEUF ?

Professeur : A. DJEBBAR

E.P.U. AstraZeneca - Constantine, 19 Avril 2007 -



Définition : (2002)



L'asthme est une maladie chronique inflammatoire des voies aériennes.

➔ *Hyperréactivité bronchique*

Episodes récidivants

- ☞ *toux*
- ☞ *sifflements*
- ☞ *blocage thoracique*
- ☞ *difficultés respiratoires.*

**Voies aériennes
sensibles**

- ☞ **Se contracter**
- ☞ **S'oedématiser**
- ☞ **Se remplir de mucus**
- ☞ **Devenir Hyper réactives**

L'obstruction bronchique est réversible , spontanément ou avec un traitement

Chiffres alarmants

236.000 morts / an dans le Monde (Source O.M.S. 2006)

300 millions d'Asthmatiques

- ☞ *0,4 % de l'ensemble des décès attribués à une maladie*
- ☞ *Fréquence ↗ régulière durant ces 20 dernières années*
- ☞ *3 /4 des sujets ont eu leur 1 ère crise avant 20 ans*
- ☞ *Maladie des + coûteuses dans les pays développés*
 - ▶ *1 % des dépenses médicales totales aux U.S.A.*
 - ▶ *6,2 milliards de \$ en 1990 (1 md en 1975)*
 - ▶ *25 % s'absentent au moins 1 à 4 jr / semestre*



Le Constat

En Europe :

- Une limitation du sport chez l'adulte : 47% des cas
- Absentéisme scolaire : 43%
- Dans le choix des métiers : 23%
- Activités sociales de l'adulte: (26 % de l'enfant) 14%
- ☞ 46% des patients ont des symptômes quotidiens.
- ☞ 30% des nuits perturbées.
- ☞ 25% ont dû recevoir des traitements urgents l'année précédente.


Globalement, la même chose est constatée aux USA, en Asie.

Malgré des traitements efficaces et la
multiplication des recommandations
internationales



Le Contrôle de l'Asthme reste non satisfaisant

Ces discordances entre les possibilités offertes par les traitements et la vraie vie s'expliquent par



- Mauvaise observance des prescriptions .
 - Recours insuffisant aux E.F.R. & à la Corticothérapie inhalée
 - Mauvaise évaluation clinique

Contrôle insuffisant = pourquoi?

Motivation insuffisante ?

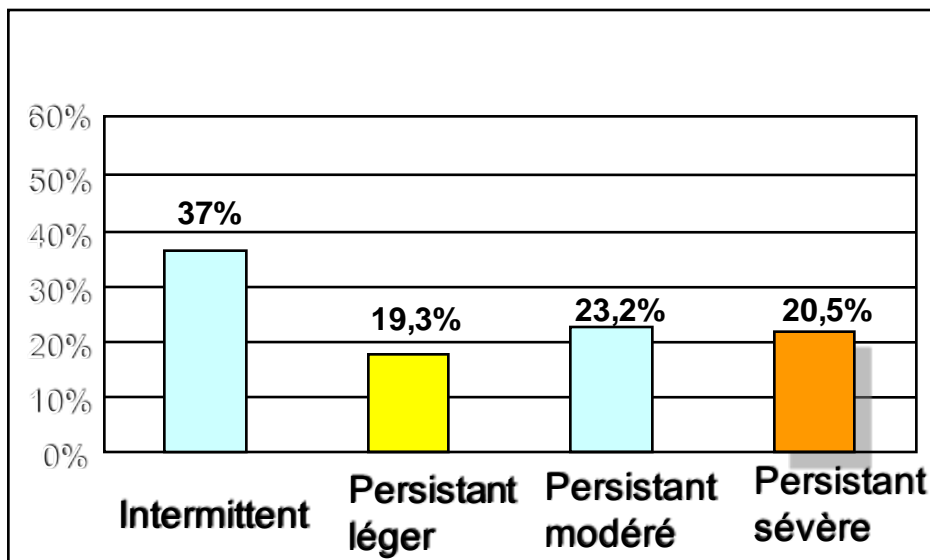
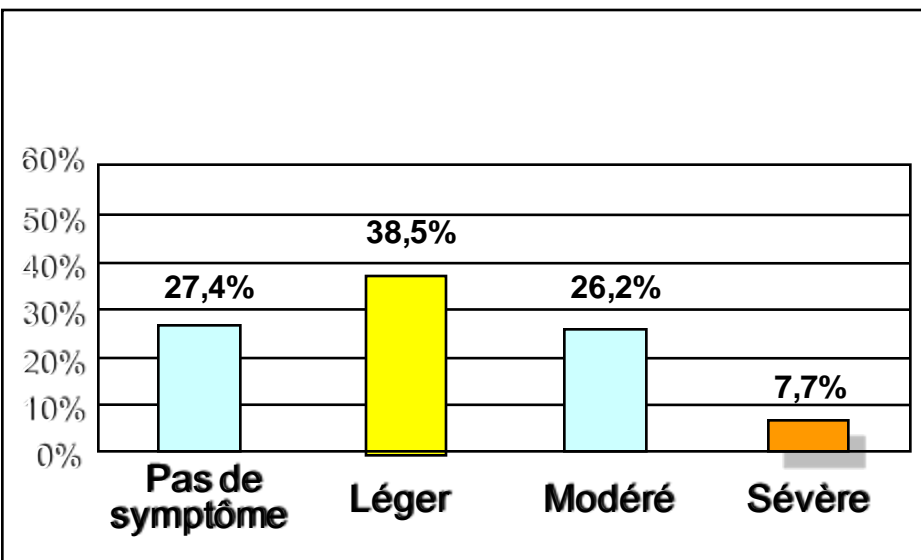
■ Les explications possibles :

1. Sous évaluation des symptômes par les patients
2. Les médecins évaluent-ils suffisamment leurs malades?
3. L'observance est sous-optimale
4. Les outils de diagnostic , de suivi et/ou les traitements sont sous-utilisés
5. Les facteurs aggravants sont-ils pris en compte?

Niveau de sévérité de l'asthme au cours du dernier mois : Perception du patient comparée à la réalité des symptômes ⁽¹⁾

Auto-évaluation du patient

Évaluation du médecin



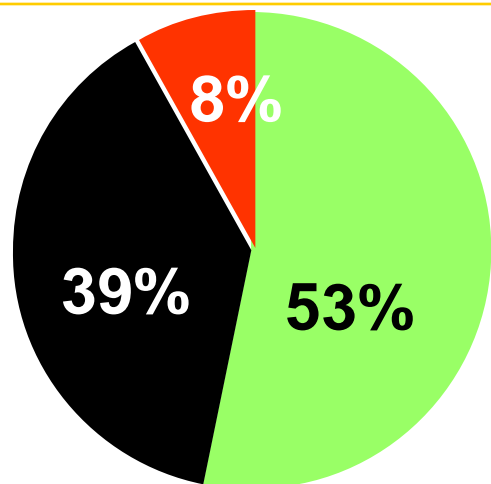
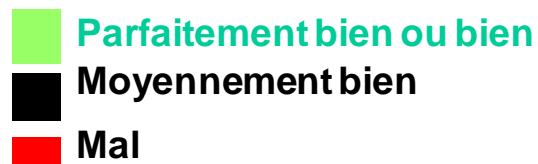
Sous évaluation de la sévérité de la maladie par le patient

Enquête téléphonique réalisée sur des échantillons nationaux représentatifs d'asthmatiques dans 7 pays: Royaume-Uni, France, Allemagne, Pays-Bas, Suède, Espagne et Italie, en mars-avril 1999. Sur les 73880 foyers contactés, 3488 comportaient au moins un membre ayant un asthme diagnostiqué, traité et/ou symptomatique. Des interrogatoires complets ont été réalisés chez 2803(80,4%) personnes: 2050 adultes et 753 enfants représentés par un proche (la mère pour 70%)

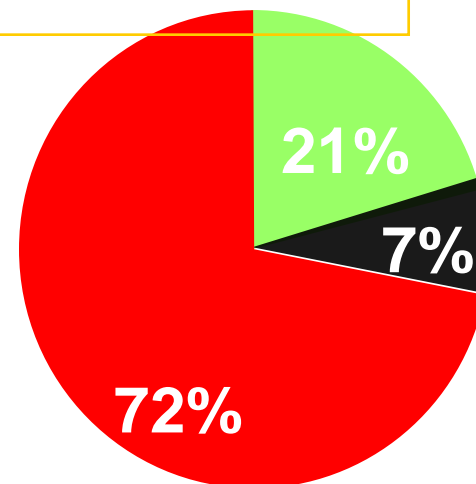
(1) Rabe KF *et al.* Clinical management of asthma in 1999 : the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. Eur Respir-J 2000; 16(5):802-807

3. Les médecins évaluent-ils suffisamment leurs malades ? « Comment va votre asthme ? » ne suffit pas !

Appréciation spontanée du patient



Évaluation du médecin



n = 16 580

Résultats tous traitements confondus

Etude épidémiologique, transversale, descriptive, réalisée avec 3691 médecins généralistes, portant sur 16580 patients de plus de 6 ans asthmatiques depuis au moins 1 an, consultant spontanément pour leur asthme. L'observatoire ER'Asthme a été mis en place pour mesurer le contrôle de l'asthme de patients suivis en MG et en étudiant les déterminants cliniques, thérapeutiques et géographiques.

Les données recueillies comprenaient notamment l'appréciation spontanée par le patient de son état de santé, les critères de contrôle de l'asthme (évalué par le MG en fonction du consensus canadien en 3 niveaux: optimal, perfectible et mauvais) et l'observance (questionnaire d'observance PMAQ 3w)

Sous évaluation des symptômes par les patients (Enquête ICAS)

- Environ 90% des patients pensent que les traitements actuels ne peuvent pas supprimer complètement leurs symptômes
- 1/3 pensent que l'asthme n'est pas assez important pour qu'ils consultent leur médecin
- 91% consulteraient leur médecin s'ils pensaient que cela était possible

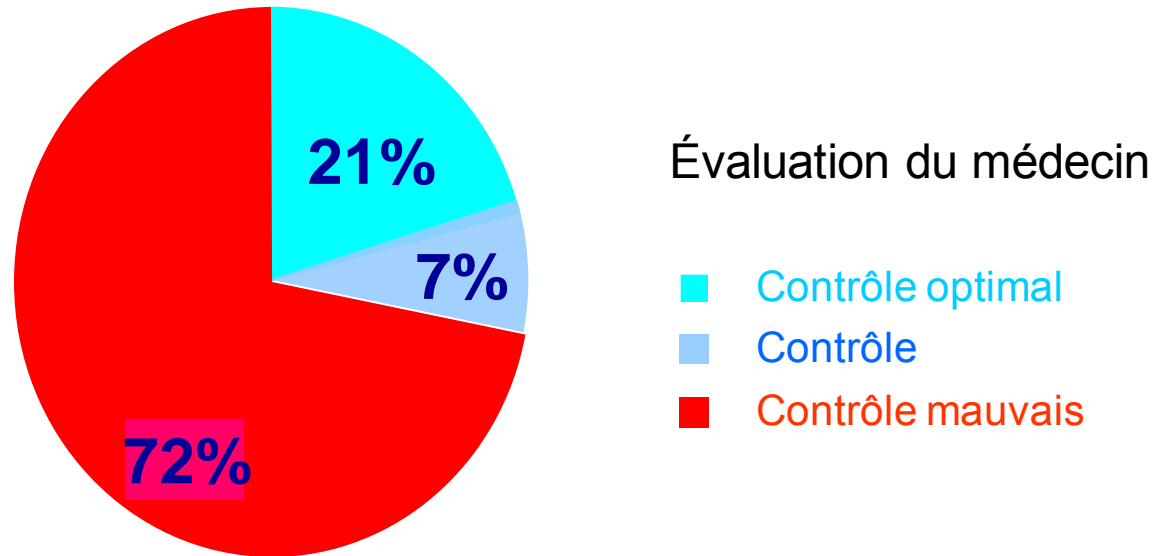
Enquête téléphonique européenne (France, Italie, Royaume-Uni, Allemagne, Espagne), canadienne et australienne réalisée en novembre 2003 auprès de 809 patients asthmatiques (dont 101 en France) pour évaluer le niveau de contrôle de l'asthme et analyser les attentes des patients concernant la prise en charge de leur asthme.

Définition du contrôle de l'asthme (maintenu sur une période de 8 semaines d'évaluation) : pas d'utilisation de β_2 mimétique de courte durée d'action, absence de symptômes tel que essoufflement, sifflements, toux, oppression thoracique, pas de réveils nocturnes et d'exacerbation d'asthme nécessitant une corticothérapie orale ou une hospitalisation.

(1) Humbert M. *et al.* Perceptions et attentes des patients sur le contrôle de l'asthme : résultats français de l'enquête ICAS (International Control of Asthma Symptoms). Rev Mal Respir 2005; 22: 1S30-1S111

Un contrôle de l'asthme en France en 2004 encore insuffisant ⁽¹⁾ ...

n = 16 580 patients



72 % des patients ont un asthme mal contrôlé (tous traitements confondus)

Étude épidémiologique, transversale, descriptive, réalisée avec 3691 médecins généralistes, portant sur 16580 patients de plus de 6 ans asthmatiques depuis au moins 1 an, consultant spontanément pour leur asthme. L'observatoire ER'Asthme a été mis en place pour mesurer le contrôle de l'asthme de patients suivis en MG et en étudier les déterminants cliniques, thérapeutiques et géographiques.

Les données recueillies comprenaient notamment l'appréciation spontanée par le patient de son état de santé, les critères de contrôle de l'asthme (évalué par le MG en fonction du consensus canadien en 3 niveaux: optimal, perfectible et mauvais) et l'observance (questionnaire d'observance PMAQ 3w)

(1) Godard P *et al*, ER'ASTHME : niveau de contrôle de l'asthme chez 16 580 patients consultant en médecine générale, Rev Fr Allergol immunol 2004; 44:344-

Enquête ASUR : patients admis aux urgences pour asthme aigu

- Des patients « sévères » à l'arrivée (n = 3772) :
 - Asthme aigu grave : 26 %
 - Exacerbation sévère : 49 %
 - Crise légère à modérée : 26 %
- Un asthme mal contrôlé au cours des 3 mois précédents (n = 4087) :
 - Symptômes ≥ 1 fois/jour : 20 %
 - Symptômes ≥ 1 fois/semaine : 22 %

Enquête multicentrique observationnelle conduite en France pendant 1 an sur 3 772 patients adultes consultant pour asthme aigu dans un des 37 services d'urgence. La classification des exacerbations s'est faite selon le degré de sévérité (mortel, sévère, ou faible à modéré), sur la base des symptômes cliniques et la valeur du DEP, conformément aux critères des consensus actuels.

(1) Salmeron S *et al.* Asthma severity and adequacy of management in accident and emergency departments in France : a prospective study. LANCET 2001; 357: 222-227

Enquête auprès de médecins algériens

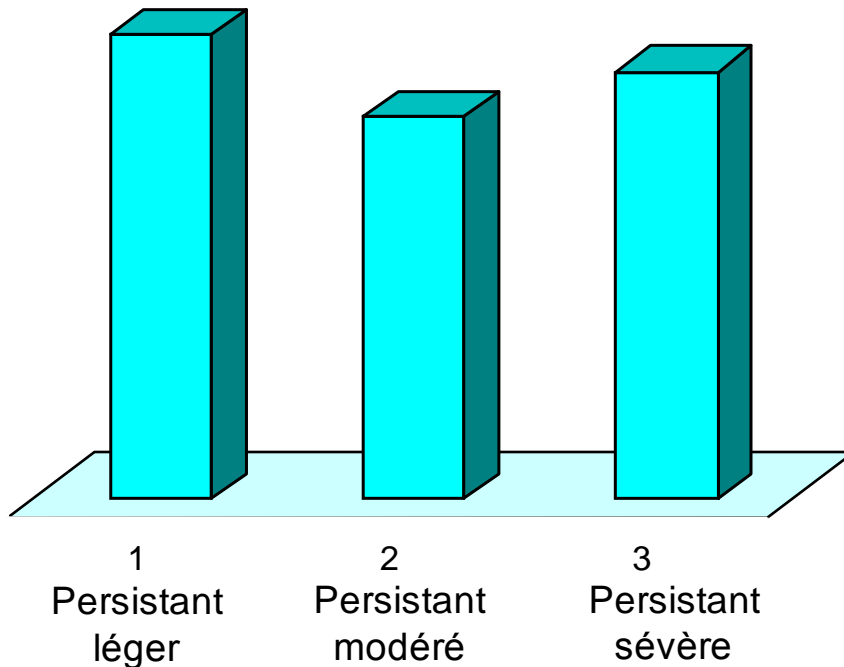
définition du contrôle

- Pas de crise
- Absence de symptômes
- Pas de retentissement fonctionnel
- rémission des symptômes , des crises
- Absence de crises , très éloignées
- Disparition totale des symptômes chroniques après un traitement parfois au long cours

4. Les outils de diagnostic et de suivi et/ou les traitements sont sous-utilisés

La situation en Europe ⁽¹⁾

% d'adultes
asthmatiques sous
corticoïdes inhalés



■ 29 % d'asthmatiques adultes effectuent une mesure de leur DEP au moins une fois par semaine

■ 45 % d'asthmatiques adultes déclarent ne jamais avoir effectué d'E.F.R



- Seuls Environ 1/4 des asthmatiques ayant besoin de CSI (asthme persistant) en utilisent
- Les mesures de la fonction respiratoire sont sous-utilisées



(1) Rabe KF *et al.*, Clinical management of asthma in 1999 : the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study, Eur Respir J 2000; 6: 802-7.

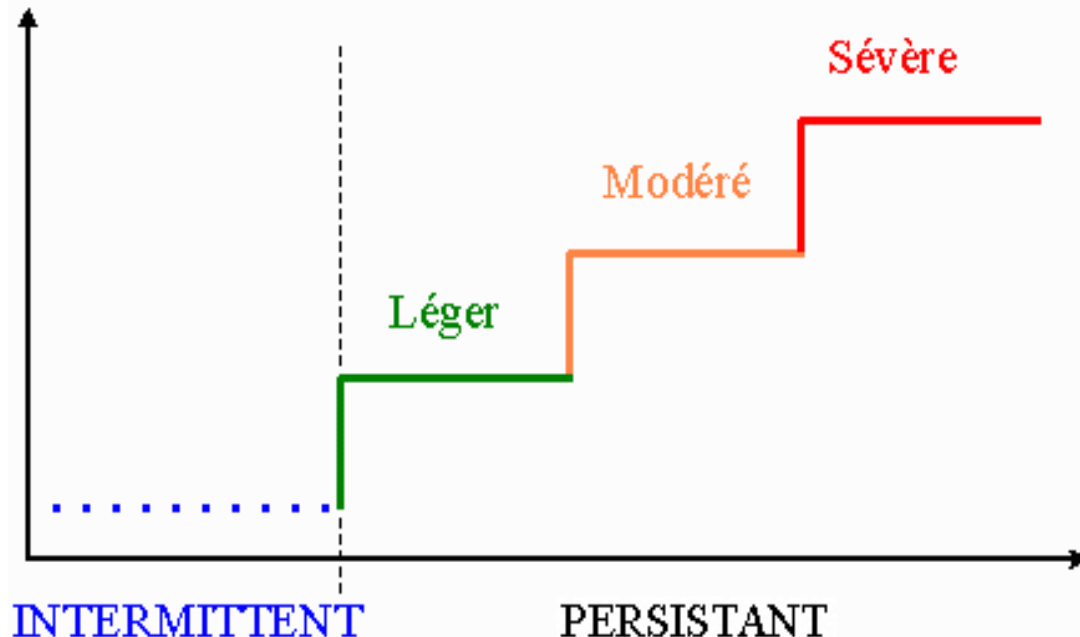
Recommandations 2004



la prise en charge de l'asthme était basée sur la gravité de l'asthme, faisant une distinction entre 4 stades :

- ☞ Asthme intermittent .
- ☞ Asthme léger persistant .
- ☞ Asthme modéré persistant .
- ☞ Asthme grave persistant .

Adapter le traitement aux stades de sévérité de la maladie.



Paramètres de contrôle de l'Asthme 2004

Paramètres définissant le contrôle acceptable d'un asthme

Paramètres (ANAES 2004)	Critères moyens satisfaisants sur la période d'évaluation (1 semaine à 3 mois)
1 - Symptômes diurnes	< 4 jours par semaine
2 - Symptômes nocturnes	< 1 nuit par semaine
3 - Activités physiques	Normale
4 - Exacerbations	Légères càd gérées par le patient
5 - Absentéisme professionnel ou scolaire	Aucun
6 - Utilisation des Bêta-2 mimétiques d'action rapide	< 4 doses par semaine
7 - VEMS ou DEP	> 85 % de la meilleure valeur personnelle
8 - Variation nyctémérale du DEP (optionnel)	< 15 %

Optimal

Acceptable

Inacceptable

☛ **Inacceptable** est défini par la *non satisfaction* d'un ou de plusieurs critères de contrôle. Il nécessite une adaptation de la prise en charge.

☛ **Acceptable :** Minimum à rechercher chez tous les patients.
Il est atteint lorsque tous les paramètres d'évaluation sont satisfaits.

☛ **Optimal :** « le meilleur » correspond :

- ☛ Soit à l'absence ou à la stricte normalité de tous les critères de contrôle .
- ☛ Soit à l'obtention, du meilleur compromis pour le patient entre *le degré de contrôle (acceptable), l'acceptation du traitement et la survenue éventuelle d'effets secondaires.*

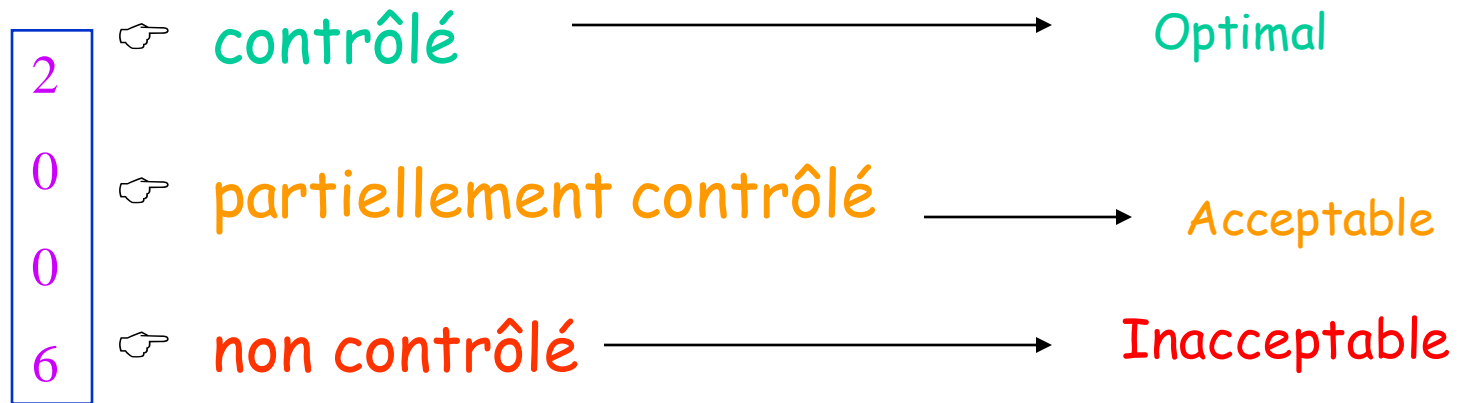
Changement important dans les recommandations

Gina 2006

La prise en charge se base à présent sur le **niveau de contrôle de l'asthme** : en fonction d'un certain nombre de paramètres :

- ▷ Symptômes diurnes et nocturnes
- ▷ Limitation des activités journalières.
- ▷ Fonction pulmonaire.
- ▷ Utilisation de bronchodilatateurs.

L'état du patient est classé comme



La notion de Sévérité en tant que critère d'adaptation de la prise en charge a été mise de côté

Critères de contrôle de l'asthme selon GINA 2006

	Contrôlé (toutes les caractéristiques sont présentes)	Partiellement contrôlé (1 ou 2 caractéristiques présentes sur une semaine) ou non contrôlé (≥ 3 caractéristiques présentes sur une semaine)
Symptômes diurnes	Max. 2 x par semaine	Plus de 2 x par semaine
Limitation des activités	Pas	Toute limitation
Symptômes nocturnes	Pas	Tout symptôme nocturne
Besoin en bronchodilatateurs	Max. 2 x par semaine	Plus de 2 x par semaine
Fonction pulmonaire (DEP ou VEMS)	NORMALE	< 80% de la valeur prédictive ou de la meilleure valeur personnelle
Exacerbations	Pas	Partiellement contrôlé : une ou plusieurs par an. non contrôlé : une par semaine.

Objectifs de la prise en charge à long terme

- Obtenir et maintenir le contrôle des symptômes
- Prévenir les crises et exacerbations
- Minimiser le besoin de bêta2 agonistes de courte durée d'action
- Limiter les visites en urgence et hospitalisations
- Maintenir des activités normales incluant l'exercice
- Maintenir une fonction respiratoire aussi proche que possible de la normale
 - Au prix d'un minimum d'effets secondaires des médicaments

quel traitement pour l'Asthme aujourd'hui



⇒ **repose** principalement sur une **action anti-inflammatoire** permettant de **réduire l'hyper-réactivité** et **l'inflammation bronchique**.

⇒ **Les produits employés**

▶ Les $\beta 2$ mimétiques C.A.

▶ Les Bronchodilatateurs L.A.

▶ Les anticholinergiques

▶ Les corticoïdes inhalés et oraux

▶ Les antileucotriènes

▶ La théophylline

▶Les Anti-IgE

Les β 2 mimétiques C.A.

- ☛ *salbutamol, fénotérol, terbutaline*
- ☛ *1er choix en présence de symptômes.*
- ☛ *Seul traitement dans l'asthme intermittent*
- ☛ ↗ *d'emploi de β 2 mimétiques* ⇒ **Maladie**

insuffisamment contrôlée

- ☛ **Premier choix :**
 - Avant l'effort dans l'asthme lié à l'effort.**
 - Avant une exposition attendue à un allergène.**

Effets indésirables : tremblements, céphalées, tachycardie, palpitations, agitation et, à doses élevées, hypokaliémie. Le risque d'effets indésirables est plus faible après administration par inhalation qu'après administration orale.

Délai et durée d'action des principaux bêta-2-agonistes à des doses équivalentes

[adaptation d'après Lofdal (1991); Advenier, (1993)]

	Doses délivrées par une bouffée d'aérosol	Délai d'action	Durée de la bronchodilatation
	μg	min	heure
Salbutamol	100	0.8	3-5
Terbutaline	250	1.1	3-6
Fénotérol	100	1.1	3-6
Salmétérol	25-50	17	12
Formotérol	6-12	1.7	12

Anticholinergiques

☞ Ipratropium

Effet bronchodilatateur moins prononcé & (-) Rapide

Alternative aux β_2 mimétiques à C.A.

Effets secondaires : Sécheresse de la bouche, goût amer, constipation & rétention urinaire

Doses équivalentes des corticostéroïdes à inhaler selon GINA 2006

	Posologie journalière		
	faible (μg)	moyennement élevée (μg)	élevée (μg)
Dipropionate de bécloéthasone			
- Adultes	200-500	> 500-1000	> 1000-2000
- Enfants	100-200	> 200-400	> 400
Budésonide			
- Adultes	200 - 400	> 400-800	> 800-1600
- Enfants	100 - 200	> 200-400	> 400
Fluticasone			
- Adultes	100 -250	250-500	> 500-1000
- Enfants	100- 200	>200 - 500	> 500

Antagonistes des récepteurs des leucotriènes

montélukast, zafirlukast

- ☞ 2ème choix après les corticostéroïdes
- ☞ Asthme d'effort et à l'aspirine
- ☞ En cas d'asthme léger persistant, ils peuvent constituer le seul trt .
- ☞ Utilisés comme traitement adjuvant devant des Asthmes graves

Effets indésirables

Céphalées, troubles gastro-intestinaux, une \uparrow des enzymes hépatiques avec rarement une hépatite, parfois une \uparrow bilirubinémie et des réactions d'hypersensibilité. Des cas de syndrome de Churg-Strauss (maladie auto-immune caractérisée par une éosinophilie et une vasculite) ont été rapportés

Théophylline

Alcaloïde de type méthylxantique

C'est la principale substance des feuilles de thé

Le thé contient aussi d'autres alcaloïdes comme la **caféine** ou la **théobromine**

D'action multiple: agit comme **Diurétique**, comme **psychoanaleptique** et comme **bronchodilatateur**.

La théophylline a aussi une action anti-inflammatoire

Ses taux efficaces sont très proches des taux toxiques

omalizumab

1er traitement biologique

Anti-IgE

Ac monoclonal recombinant , dérivé de l'A.D.N.

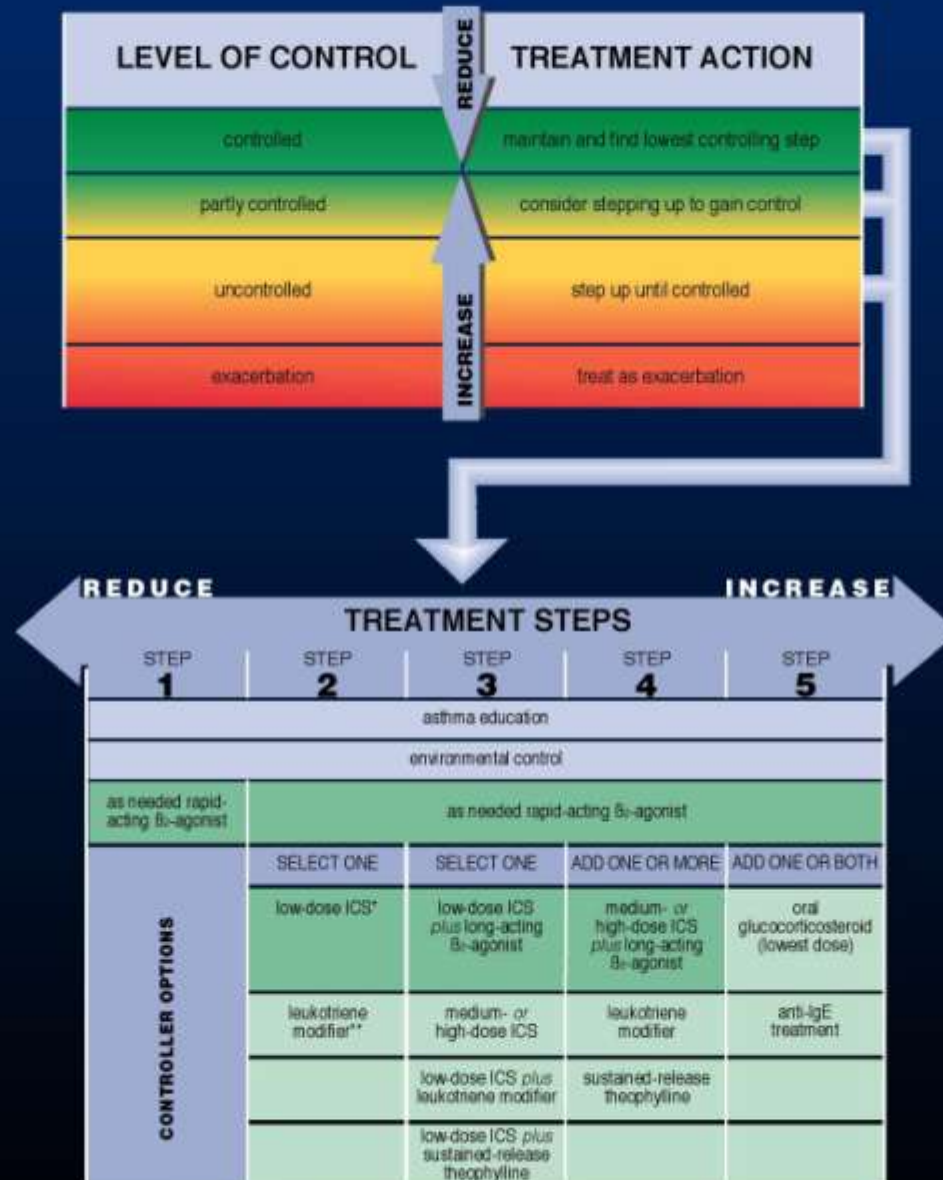
Avancée des + significatifs des 10 dernières années

Prix Galien

Retenu par **GINA 2006** : étape 4 , Asthme grave

MANAGEMENT APPROACH BASED ON CONTROL

FOR CHILDREN OLDER THAN FIVE YEARS, ADOLESCENTS AND ADULTS

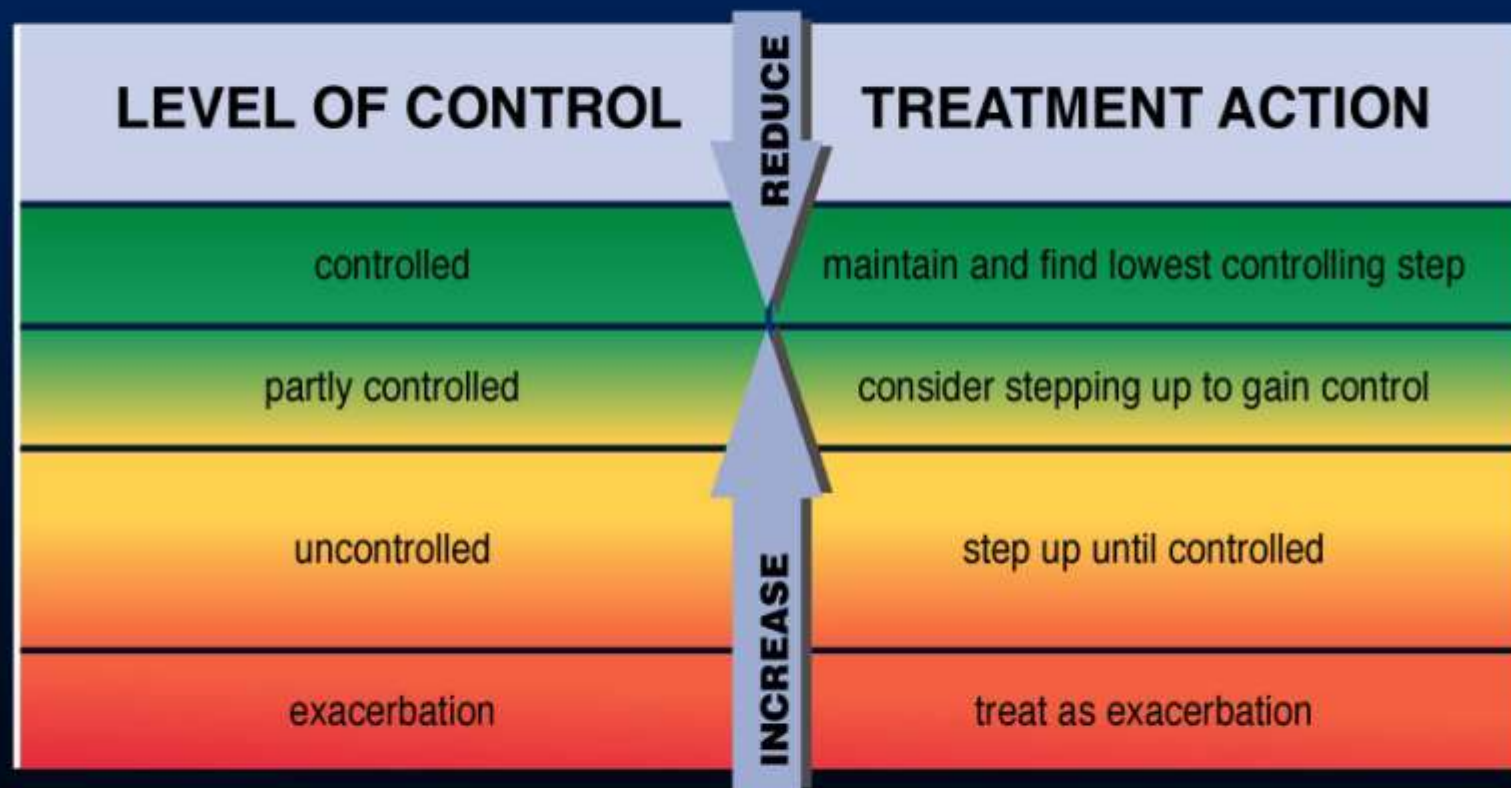


*inhaled glucocorticosteroids

** receptor antagonist or synthesis inhibitors

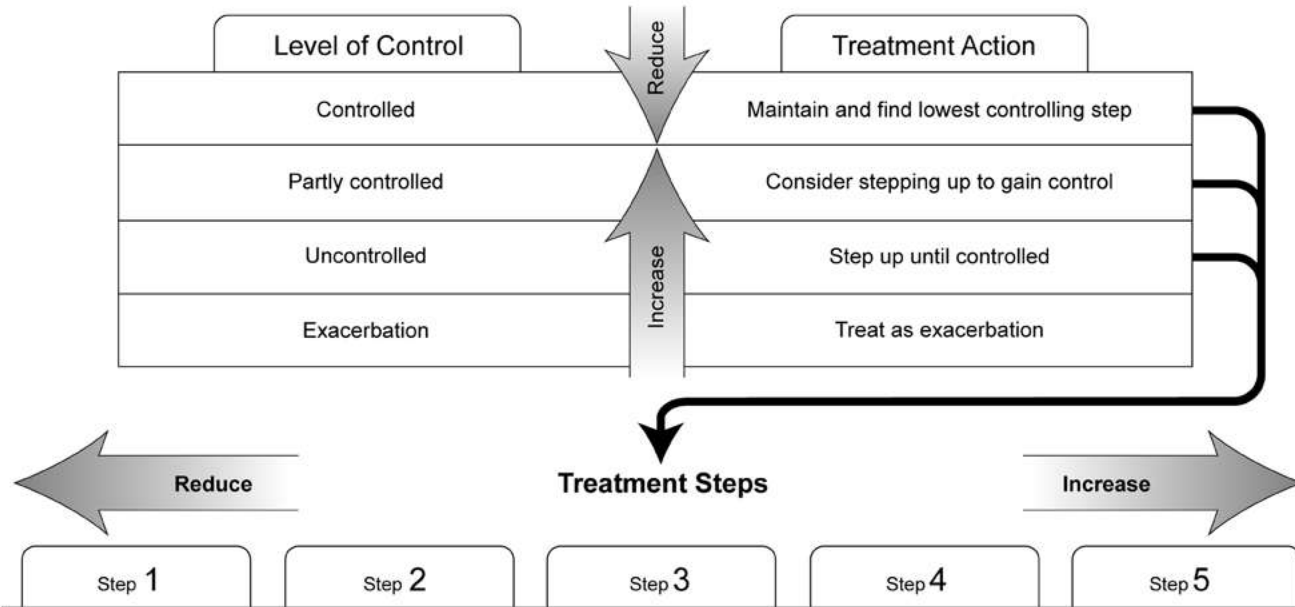
MANAGEMENT APPROACH BASED ON CONTROL

FOR CHILDREN OLDER THAN FIVE YEARS, ADOLESCENTS AND ADULTS



Management Approach Based On Control

For Children Older Than 5 Years, Adolescents and Adults



Asthma education Environmental control				
As needed rapid-acting β_2 -agonist	As needed rapid-acting β_2 -agonist			
Controller options	Select one	Select one	Add one or more	Add one or both
	Low-dose inhaled ICS*	Low-dose ICS plus long-acting β_2 -agonist	Medium-or high-dose ICS plus long-acting β_2 -agonist	Oral glucocorticosteroid (lowest dose)
	Leukotriene modifier †	Medium-or high-dose ICS	Leukotriene modifier	Anti-IgE treatment
		Low-dose ICS plus leukotriene modifier	Sustained release theophylline	
		Low-dose ICS plus sustained release theophylline		

* ICS=inhaled glucocorticosteroids

†=Receptor antagonist or synthesis inhibitors

Etapes du traitement en fonction du contrôle de l'asthme chez les adultes, adolescents et les enfants de plus de 5 ans selon GINA 2006 *

Etape 1	Etape 2	Etape 3	Etape 4	Etape 5
<p>Pas de traitement d'entretien</p>	<p>1er choix : corticostéroïde à inhaler à faibles doses</p> <p>2ème choix : antagoniste des récepteurs des leucotriènes</p>	<p>1 er choix: corticostéroïde à inhaler à faibles doses + Beta2-mimétique à longue durée d' action</p> <p>2 ème choix:</p> <ul style="list-style-type: none"> • soit corticostéroïde à inhaler à posologie moyennement élevée ou élevée • soit corticostéroïde à inhaler à faibles doses + antagoniste des récepteurs des leucotriènes • soit corticostéroïde à inhaler à faibles doses + théophylline à libération prolongée 	<p>Corticostéroïde à inhaler à posologie moyennement élevée ou élevée + Beta2-mimétique à longue durée d' action</p> <p>Ajouter éventuellement:</p> <ul style="list-style-type: none"> •antagoniste des récepteurs des leucotriènes •et/ou théophylline à libération prolongée 	<p>Médicaments de l' étape 4 +</p> <ul style="list-style-type: none"> •corticostéroïdes oraux (posologie la plus faible possible) •et/ou omalizumab

En présence de symptômes, on utilise un β 2-mimétique à inhaler à courte durée d'action (deuxième choix: anticholinergique à inhaler ou β 2-mimétique à courte durée d'action par voie orale).

Les marqueurs importants de la gravité de l'asthme sont :
non seulement

▷ la gravité de l'affection . Mais aussi....

▷ la façon dont le patient réagit au traitement