

Prise en charge thérapeutique de l'asthme grave de l'enfant

Rola Abou Taam

Pneumologie et Allergologie Pédiatriques
Hôpital Necker-Enfants Malades Paris

4ème Congrès Francophone Pédiatrique de Pneumologie et d'Allergologie
Paris, 14 et 15 novembre 2008

Objectifs et principes de la prise en charge

- Objectifs :
 - Vie (quasi) normale : scolarité, sport, sommeil
 - Contrôle optimal clinique et fonctionnel
 - Sans effets secondaires
- Principes :
 - Contrôle de l'environnement, vaccination anti-grippale
 - Contrôle des facteurs aggravants
 - Éducation thérapeutique : observance, technique d'inhalation
 - Immunothérapie spécifique : seul traitement modifiant l'histoire naturelle
 - Seulement quand l'asthme est contrôlé
 - Médicaments anti-asthmatiques
 - Pour la crise
 - Traitement de fond
 - Stratégie thérapeutique initiale: adaptée au stade de sévérité
 - Adaptation du traitement : en fonction du contrôle

Objectifs et principes de la prise en charge

- Objectifs :
 - Vie (quasi) normale : scolarité, sport, sommeil
 - Contrôle optimal clinique et fonctionnel
 - Sans effets secondaires
- Principes :
 - Contrôle de l'environnement, vaccination anti-grippale
 - Contrôle des facteurs aggravants
 - Éducation thérapeutique : observance, technique d'inhalation
 - Immunothérapie spécifique : seul traitement modifiant l'histoire naturelle
 - Seulement quand l'asthme est contrôlé
 - Médicaments anti-asthmatiques
 - Pour la crise
 - **Traitement de fond**
 - **Stratégie thérapeutique initiale: adaptée au stade de sévérité**
 - **Adaptation du traitement : en fonction du contrôle**

Stratégie de prise en charge intégrant la sévérité et le contrôle

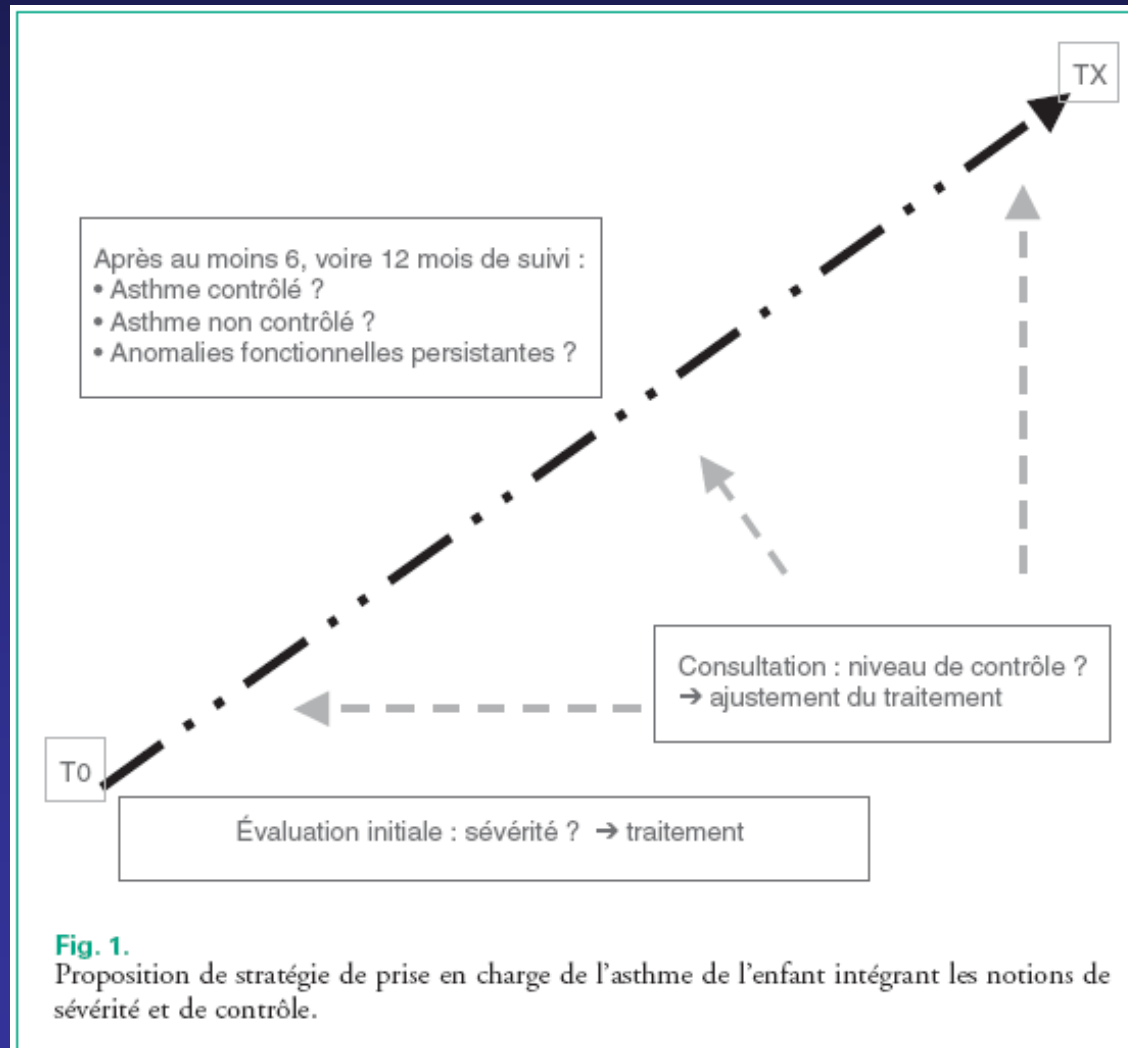


Fig. 1. Proposition de stratégie de prise en charge de l'asthme de l'enfant intégrant les notions de sévérité et de contrôle.

Stratégie thérapeutique en fonction du type de non contrôle

Asthme partiellement ou non contrôlé mais contrôlable

Ajuster le traitement

Asthme difficile à traiter

Asthme
avec anomalies fonctionnelles fixées

Contrôle total
pas toujours accessible
→ Rechercher le contrôle optimal
= le meilleur contrôle possible,
en tenant compte des
effets secondaires des traitements
(corticothérapie inhalée à forte dose prolongée).

Attitude thérapeutique en cas de non contrôle de l'asthme

- une fois évalués l'observance et les facteurs aggravants,
- la stratégie thérapeutique repose sur :
 - l'augmentation de la dose de corticoïdes
 - la majorité de l'effet est obtenu avec des doses faibles à moyennes
 - au-delà, bénéfique uniquement chez les patients les plus sévères
 - pour les doses élevées prescrites sur de longues périodes, il est important d'évaluer le ratio bénéfice/risque (GRAPP 04)
 - Tout ajustement thérapeutique nécessite une réévaluation 1 mois après en cas d'asthme non contrôlé et 3 mois en cas de contrôle partiel

Équivalence de doses des CSI

	Doses faibles ($\mu\text{g/j}$)	Doses moyennes ($\mu\text{g/j}$)	Doses élevées ($\mu\text{g/j}$)
Béclométasone*	250	500	> 500
Budésonide	200	400	> 400
Fluticasone**	100	200-250	> 250

- * Doses à diviser par deux pour les spécialités QVAR® et NEXXAIR®.
- ** Sans dépasser la dose maximale de 400 $\mu\text{g/j}$

Attitude thérapeutique en cas de non contrôle de l'asthme

- une fois évalués l'observance et les facteurs aggravants,
- la stratégie thérapeutique repose sur :
 - l'augmentation de la dose de corticoïdes
 - la majorité de l'effet est obtenu avec des doses faibles à moyennes
 - au-delà, bénéfique uniquement chez les patients les plus sévères
 - pour les doses élevées prescrites sur de longues périodes, il est important d'évaluer le ratio bénéfice/risque (GRAPP 04)
 - Tout ajustement thérapeutique nécessite une réévaluation 1 mois après en cas d'asthme non contrôlé et 3 mois en cas de contrôle partiel
 - l'association d'autres traitements anti-asthmatiques

Les traitements additionnels

- Les bronchodilatateurs de longue durée d'action,
 - à partir de 4 ans pour salmétérol et 12 ans pour formotérol
 - toujours en association avec CSI
- Les antileucotriènes : montelukast
 - à partir de 6 ans
 - AMM :
 - l'asthme induit par l'effort
 - asthme persistant léger à modéré
 - soit en association avec les CSI chez les enfants insuffisamment contrôlés
 - soit en monothérapie en cas d'incapacité à adhérer à un traitement par CSI
 - Fait partie des médicaments des stades IV et V du GINA
- Théophylline
 - activité moindre que celles des CSI et des anti-LT
 - utilisable en association aux CI à partir du stade d'asthme persistant modéré
 - en pratique rarement prescrite du fait de la nécessité de surveillance des taux sériques et du risque de surdosages.
- Médicaments d'exception
 - Corticoïde par voie orale
 - Omalizumab,
 - AMM à 12 ans
 - Asthme allergique

Approche thérapeutique chez les enfants de plus de 5 ans, les adultes et les adolescents

← Reduce **Treatment Steps** Increase →

Step 1	Step 2	Step 3	Step 4	Step 5
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		

Anti – Ig E

- Omalizumab a prouvé, dans l'asthme allergique très sévère de l'adulte et de l'adolescent mal contrôlé malgré un traitement maximal (stade 4 GINA) :
 - une réduction du taux d'exacerbations
 - une réduction du recours aux traitements d'urgence
 - une amélioration de la qualité de vie
- Bonne tolérance
- Études supplémentaires nécessaires avant de proposer ce traitement chez les moins de 12 ans

Indications des anti-IgE chez l'enfant

- Enfants à partir de 12 ans
- Traitement additionnel
- Asthme persistant sévère **mal contrôlé** par les traitements du **stade 4** (GINA)
- Prouvé **allergique** (allergène perannuel)
- IgE totales entre 30 et 700 UI/ml
- Après s'être assuré de l'**observance**
- Efficacité évaluée à 4 mois de traitement
- Données insuffisantes
 - en cas d'IgE totales > 700
 - et chez les enfants de moins de 12 ans

Posologie Omalizumab

- Posologie : 0.016 mg/kg/IgE (UI/ml)
 - Les doses < 300mg sont administrées toutes les 4 semaines en SC
 - Les doses > 300mg sont divisées en deux et administrées toutes les 2 semaines (par ex. 600 mg au total = 300 mg toutes les 2 semaines)

Posologie Omalizumab

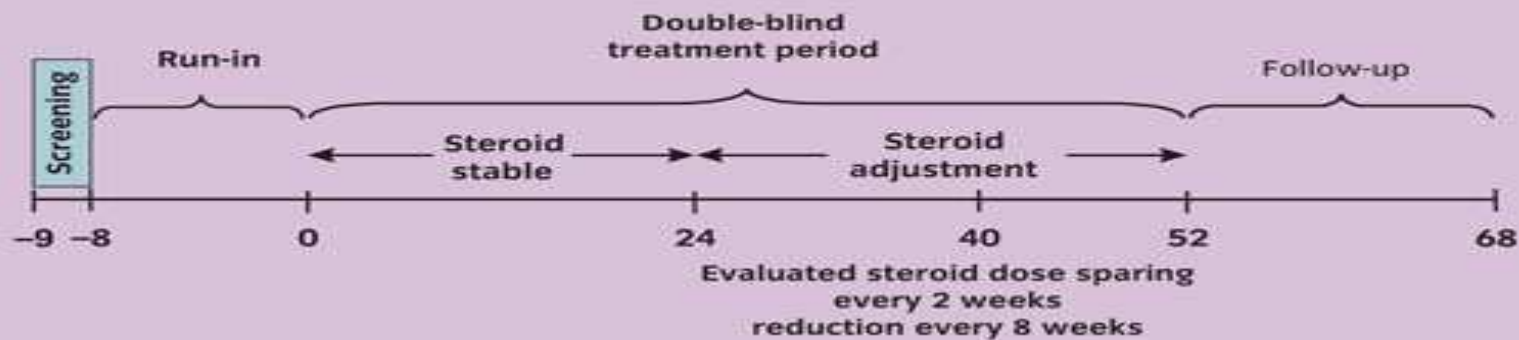
Taux d'IgE (UI/mL)	Poids corporel (kg)								
	20–30	>30–40	>40–50	>50–60	>60–70	>70–80	>80–90	>90–125	>125–150
>30–100	150	150	150	150	150	150	150	300	300
>100–200	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200–300	150	300	300	300	450	450	450	600	750
>300–400	300	300	450	450	450	600	600		
>400–500	300	450	450	600	600	750	750		
>500–600	300	450	600	600	750				
>600–700	450	450	600	750					

- Les doses < 300mg sont administrées toutes les 4 semaines en SC
- Les doses > 300mg sont divisées en deux et administrées toutes les 2 semaines (par ex. 600 mg au total = 300 mg toutes les 2 semaines)

Effacité et tolérance de omalizumab chez le jeune enfant : étude IA05

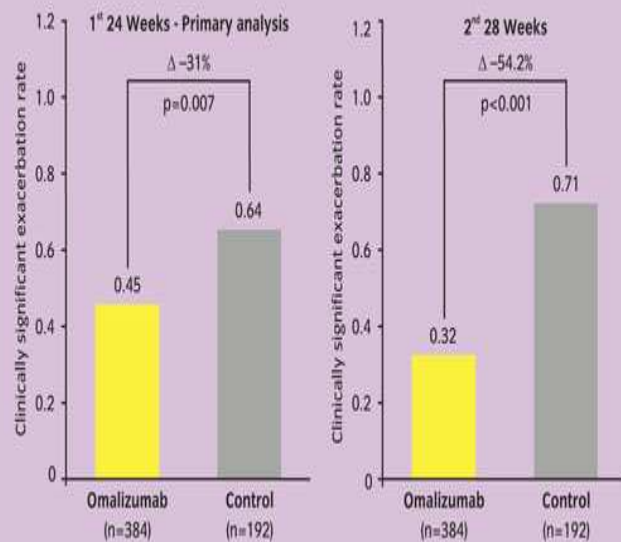
- ECR international multicentrique en DA
- Enfants de 6 à <12 ans ayant un asthme allergique persistant modéré à sévère mal contrôlé malgré des doses de CSI modérées à fortes +/- ttt additionnels
- Taux d'IgE : 30 à 1300 UI/ml
- N = 627 (dernier enrôlé en janvier 2008)
- âge moyen 8,6 ans
- Critère principal d'analyse : taux d'exacerbation dans la première phase de 24 semaines

Figure 1. Study design



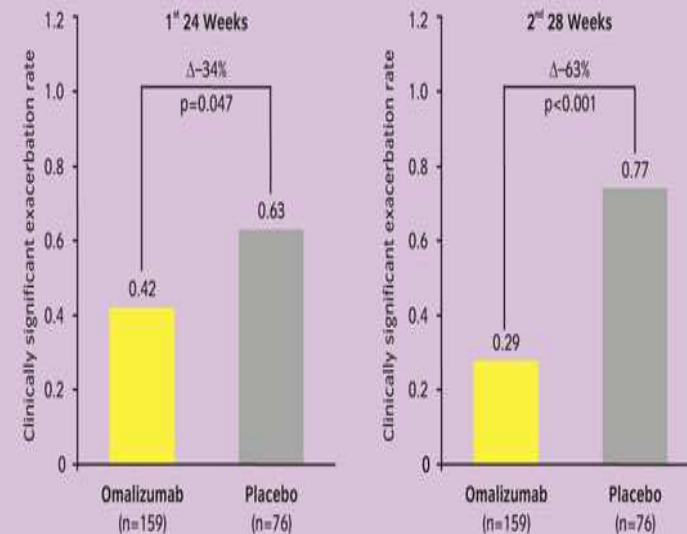
étude IA05 : résultats préliminaires (efficacité)

Figure 3. Rate of clinically significant exacerbations (MITT population)



MITT = Modified intent-to-treat

Figure 4. Rate of clinically significant exacerbations in patients on high-dose ICS and LABA



Population :

68% de garçons

VEMS 86-87%

Dose moyenne fluticasone : 500 µg/j

70% avient un BLA

ALT ?

Kulus M, ERS 2008 (e communication E3064)
<http://eposter.ersnet.org>

Intérêt des anti-IgE pour diminuer l'HRB et le remodelage? Étude préliminaire chez la souris

Anti-IgE Treatment Prevents HDM-induced Airway Hyperresponsiveness and Airway Wall Remodeling

MC Simeone-Penney, M Severgnini, RJ Homer and AR Simon

Airway wall remodeling, as characterized by mucous gland metaplasia, subepithelial fibrosis, angiogenesis, and increased airway smooth muscle mass, occurs in asthmatics as a result of airway inflammation and epithelial injury. Current asthma therapies, however, have only minimal effects on these airway structural changes. While anti-IgE treatment (omalizumab) has been shown to decrease airway inflammation and asthma exacerbations, and to improve asthma quality of life, the impact of anti-IgE therapy on airway structure and function is less clear. To determine whether anti-IgE treatment inhibits airway wall remodeling, a chronic house dust mite (HDM) was employed. Balb/c mice were treated for 6 weeks with either HDM alone, HDM and murine anti-IgE or HDM and murine IgG (control). Mice given anti-IgE therapy along with HDM had a significant decrease in airway inflammation when compared to mice treated with HDM alone or HDM/IgG, as determined by BAL differential and pathologic analyses. Importantly, anti-IgE treatment also resulted in a significant decrease in HDM-induced airway hyperresponsiveness following methacholine challenge. Finally, mice treated with anti-IgE had markedly less HDM-induced airway wall remodeling compared HDM or HDM/IgG-treated mice, as evidenced by decreased airway wall thickness, mucous gland metaplasia and subepithelial fibrosis. These data suggest that anti-IgE treatment may be effective in improving airway function and preventing airway structural changes found in asthmatics. Studies to determine whether anti-IgE therapy can reverse remodeling once present, are currently ongoing.

ATS2008

Suivi de l'enfant asthmatique : recommandations du GRAPP 2008

- Surveiller le **contrôle**, reflet de l'activité de l'asthme sur quelques semaines :
 - Critères cliniques : à chaque consultation
 - symptômes diurnes et/ou nocturnes,
 - gêne à l'effort,
 - consommation de bêta-2-mimétique
 - Exacerbations
 - +/- questionnaires : ATAQ, ACT
 - Critères fonctionnels : DEP; EFR tous les 3 mois dans l'asthme grave
 - Mesure non invasive de l'inflammation dans las VA:
 - Mesure du NO expiré: bonne valeur diagnostique , mais n'améliore pas le contrôle de l'asthme
 - Condensats : valeur diagnostique?
 - Expectoration induite : valeur diagnostique significative

Contrôle

Tableau II.

Définition de l'asthme contrôlé (Recommandations GRAPP 2006).

Paramètres	Asthme contrôlé
Symptômes diurnes	Aucun
Symptômes nocturnes	Aucun
Activité physique	Normale
Absentéisme	Aucun
Bêta-2 d'action rapide	Aucun
EFR	Normale (VEMS, débits distaux)
Exacerbation	0

- Pondérer la place des exacerbations :
 - Selon leur gravité,
 - le traitement nécessaire,
 - le phénotype de l'asthme :
 - âge,
 - histoire naturelle,
 - Antécédents d'asthme aigu,
 - facteur déclenchant,
 - allergie,
 - traitement de fond
 - La prise en compte des exacerbations sur une période longue, c'est-à-dire jusqu'à un an, est justifiée pour les exacerbations graves : hospitalisation notamment

Fréquence du suivi de l'enfant asthmatique (adapté de ANAES 2004)

Doses CSI	Suivi minimal (mois)		Suivi optimal (mois)	
	Consultations	EFR	Consultations	EFR
Fortes	3	6	3	3
Faibles/moyennes	6	12	6	6
Pas de CSI	12	≥ 12	12	12

Tout ajustement thérapeutique nécessite une réévaluation
1 mois après en cas d'asthme non contrôlé et 3 mois en cas de contrôle partiel

Recommandations du GRAPP à paraître en 2009