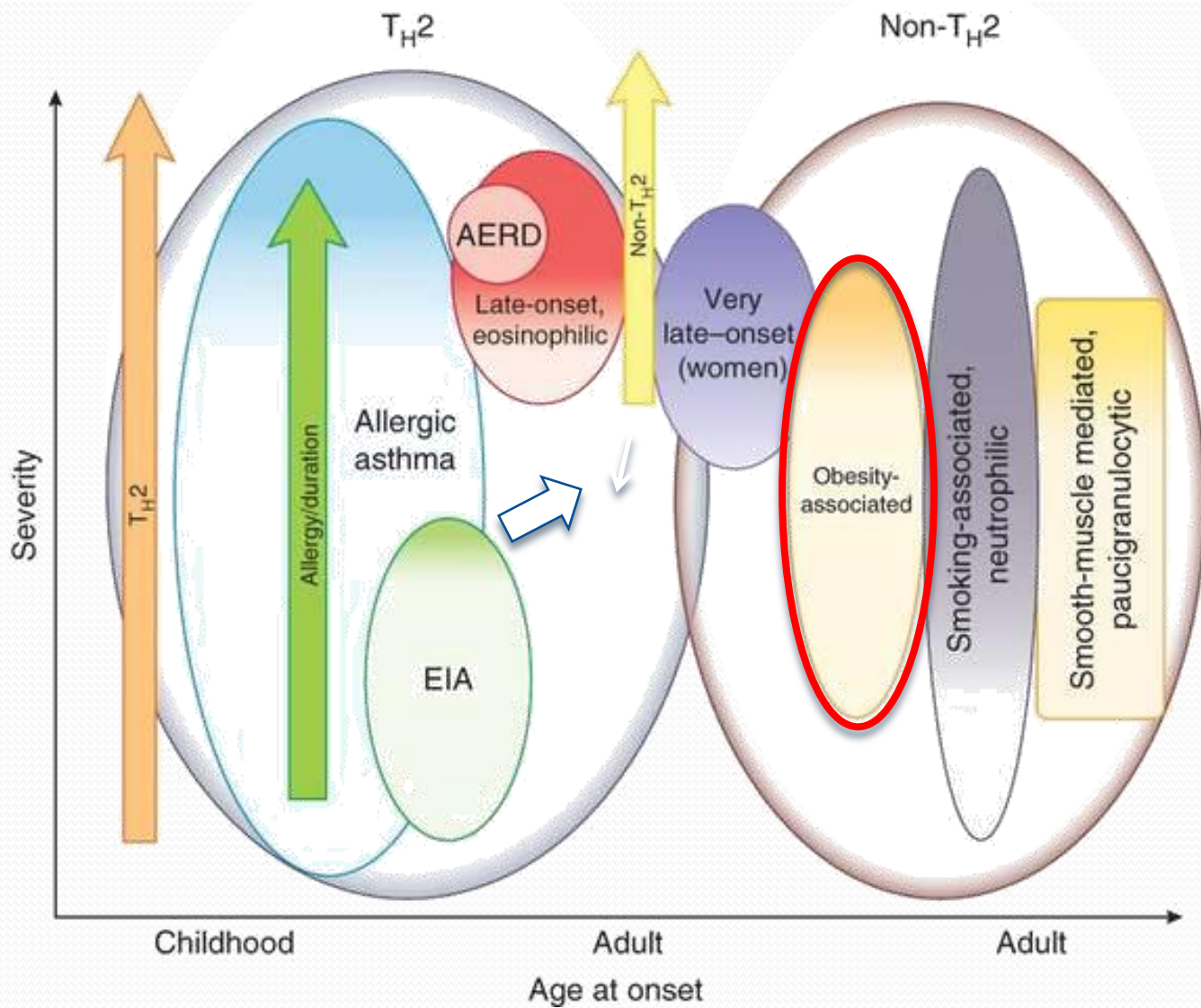


# **Asthme mal contrôlé !!**

## **Quelles solutions ??**

**Pr Ali Ben Kheder**  
**Astra Zeneca Mars 2014**



Debbie Maizels

**GINA**

**TTT**

**APCI**

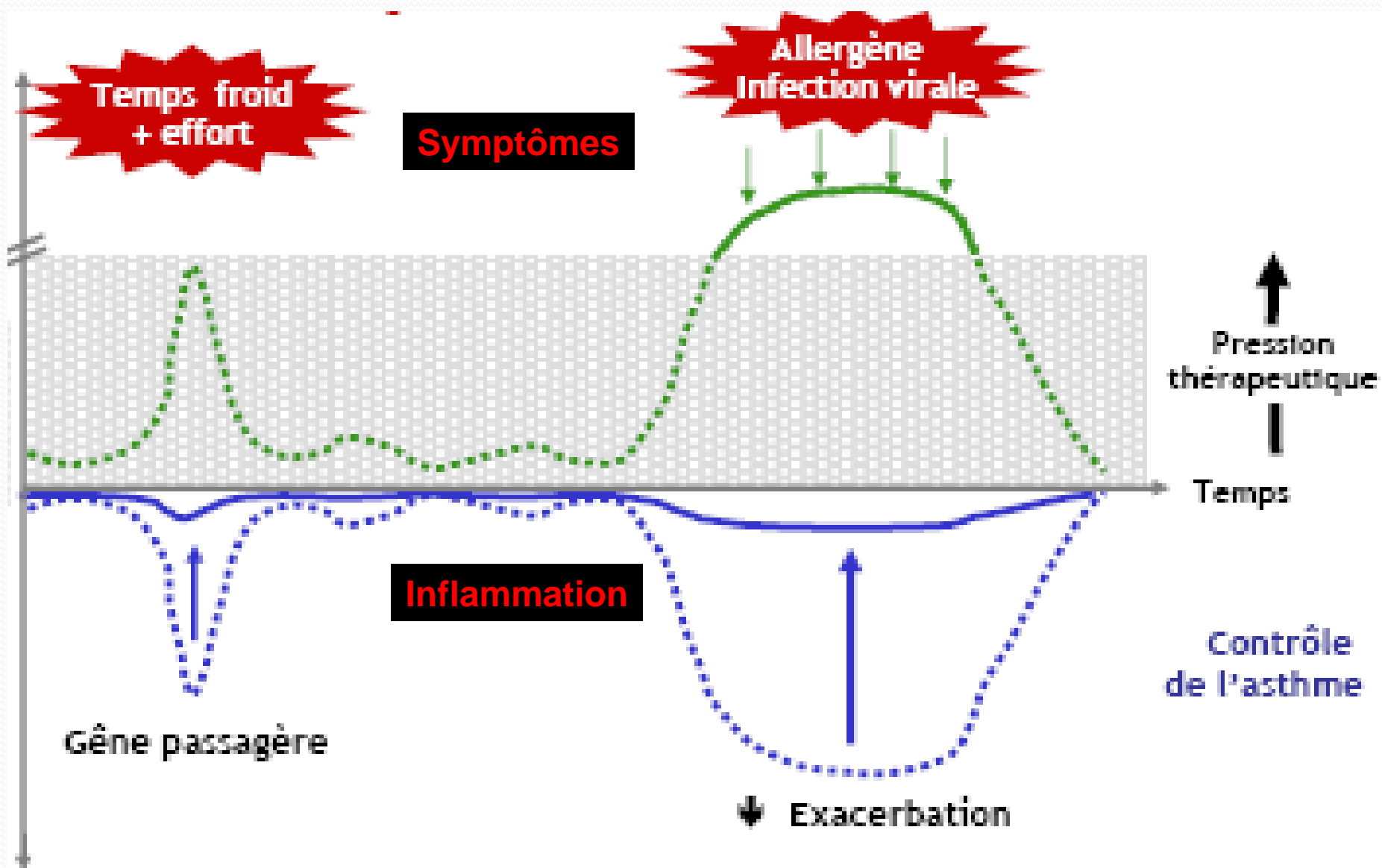


**ASTHME NON CONTRÔLE!**



**A QUI LA FAUTE?**

# Asthme : Maladie variable et imprévisible



# Contrôle de l'asthme

- **Droit à une vie normale à tout asthmatique**
- **Objectif principal de toute prise en charge**
- **Partenariat médecin-malade (Pacte)**

# Critères de contrôle selon GINA (6)

- Symptômes diurnes
- Symptômes nocturnes
- Limitation des activités
- Besoins de broncho-dilatateurs (médication de secours)
- Fonction pulmonaire ( DEP ou VEMS)
- Exacerbations

# Aucune limitation des activités !!



**Jackie Joyner  
Radcliffe**



**Amy Van Dyken**



**Jerome Bettis**



**Paula**



**Dennis Rodman**



**Justine Henin**



**Pete Vanderkaay**



**David Beckham**

# Recommandations du GINA 2006 Global Initiative for Asthma



**Contrôle de l'asthme**  
après définition du traitement initial





**Niveaux de contrôle: 2006**

# Niveaux de contrôle de l'asthme

	<b>CONTRÔLÉ (TOUS LES CRITÈRES SUIVANTS)</b>	<b>PARTIELLEMENT CONTRÔLÉ (≥ 1 CRITÈRE)</b>	<b>NON CONTRÔLÉ</b>
<b>Symptômes diurnes</b>	Aucun (≤ 2/semaine)	> 2 / semaine	3 critères ou plus du contrôle partiel lors d'une même semaine  1 exacerbation dans la semaine ***
<b>Limitation des activités</b>	Aucune	Présence	
<b>Symptômes nocturnes/réveils</b>	Aucun	Présence	
<b>Utilisation de β2- mimétiques de courte durée d'action</b>	Aucune (≤ 2/semaine)	> 2 / semaine	
<b>Fonction respiratoire (VEMS ou DEP)*</b>	Normale	< 80% de la théorique ou de la meilleure valeur si connue	
<b>Exacerbations</b>	Aucune	≥ 1 / an **	



The Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2006.

# Proportion des asthmatiques atteignant le contrôle total ?

- 10 %
- 30 %
- 50 %
- 70 %

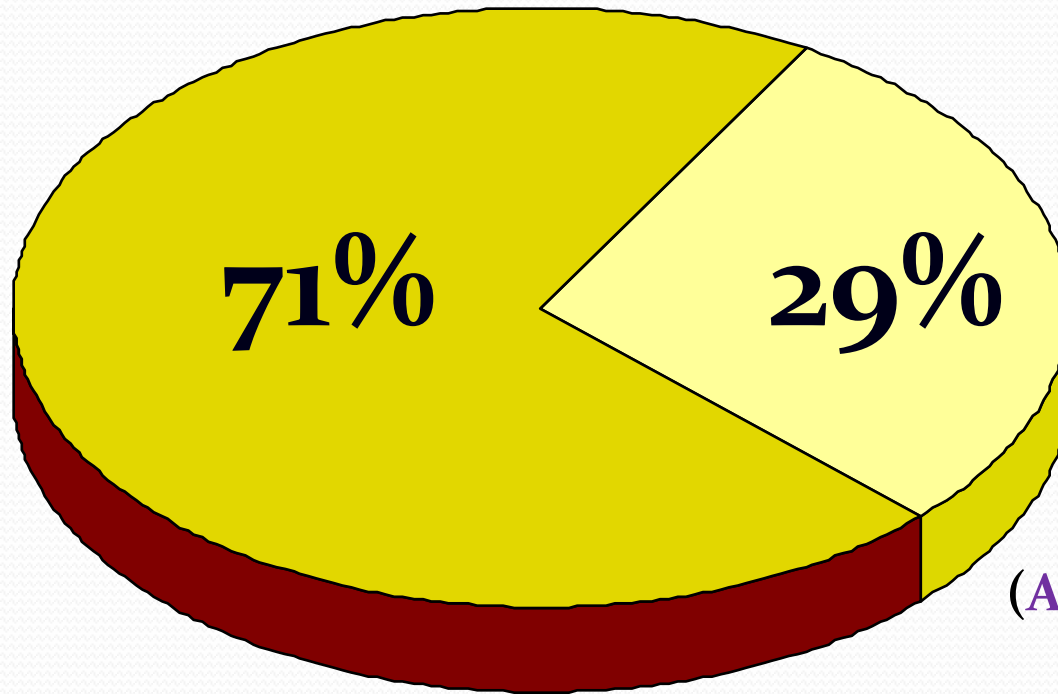
## Proportion des asthmatiques atteignant le contrôle total ?

- 10 %
- 30 %
- 50 %
- 70 %

**En Tunisie: <6%**  
**(Etude AIRMag)**

# Etude AIRE

ACT < 20 (Asthme non contrôlé  
dans les 4 dernières semaines)



ACT ≥ 20  
(Asthme contrôlé)

N = 1370 patients avec asthme persistant ≥12 ans



**En Pratique courante**

# Cas clinique

- Malade âgée de 44 ans, enseignante, tabagique à 10 PA, présente un asthme allergique depuis le jeune âge, traité par beta2 mimétiques CA, Corticoïdes inhalés et LABA
- Crises d'asthme pluri-hebdomadaires, obstruction nasale, éternuements gênants, et dyspnée d'effort entravant ses activités professionnelles
- Examen : râles sibilants diffus, DEP à 70 % de la valeur théorique

# Niveau de contrôle de son asthme?

- Asthme contrôlé
- Asthme partiellement contrôlé
- Asthme non contrôlé



# Niveau de contrôle de son asthme

- Asthme contrôlé
- Asthme partiellement contrôlé
- **Asthme non contrôlé**

# Niveaux de contrôle de l'asthme

	CONTRÔLÉ (TOUS LES CRITÈRES SUIVANTS)	PARTIELLEMENT CONTRÔLÉ (≥ 1 CRITÈRE)	NON CONTRÔLÉ
Symptômes diurnes	Aucun (≤ 2/semaine)	> 2 / semaine	3 critères ou plus du contrôle partiel lors d'une même semaine
Limitation des activités	Aucune	Présence	
Symptômes nocturnes/réveils	Aucun	Présence	
Utilisation de β2- mimétiques de courte durée d'action	Aucune (≤ 2/semaine)	> 2 / semaine	
Fonction respiratoire (VEMS ou DEP)*	Normale	< 80% de la théorique ou de la meilleure valeur si connue	
Exacerbations	Aucune	≥ 1 / an **	

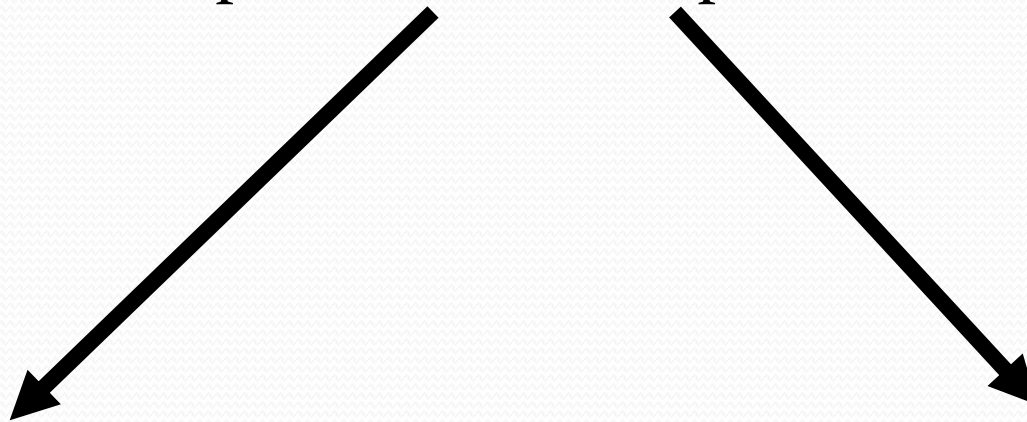


The Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2006.

# Contrôle de l'asthme ??

A l'évidence

Lorsque les asthmatiques n'atteignent  
pas le contrôle optimal



**POURQUOI ?**

**COMMENT AMELIORER  
LE CONTROLE ?**

# Facteurs à l'origine du mauvais contrôle ?

## Que Faut-il exclure?

- Faux Diagnostic
- Traitement non adapté
- Mauvaise Observance

# Facteurs à l'origine du mauvais contrôle ?

- Age
- Profession
- Cortico-résistance et cortico-dépendance
- Rhinite
- Tabagisme
- Obésité

# Facteurs à l'origine du mauvais contrôle ?

## Profession

- **Cortico-résistance et cortico-dépendance**
- **Rhinite**
- **Tabagisme**

# Fréquence maximale de la rhinite au cours de l'asthme allergique

- 10 %
- 20 %
- 40 %
- 60 %
- 80 %

# Fréquence maximale de la rhinite au cours de l'asthme allergique

10 % 20 %

40 %

60 %

• 80 %

- Toute irritation nasale provoque l'activation de nombreux médiateurs qui peuvent toucher les bronches créant une inflammation , point de départ d'une crise d'asthme
- Intérêt d'un traitement précoce



# Tabac & asthme



# Tabac & asthme

- Effets sur le contrôle de l'asthme :

Le tabac a un effet négatif sur le contrôle de l'asthme

Les symptômes sont plus sévères et la sévérité plus élevée

IMPACT Direct ➔ STRESS OXYDATIF  
IMPACT Indirect ➔ INHIBITION ENZYMATIQUE

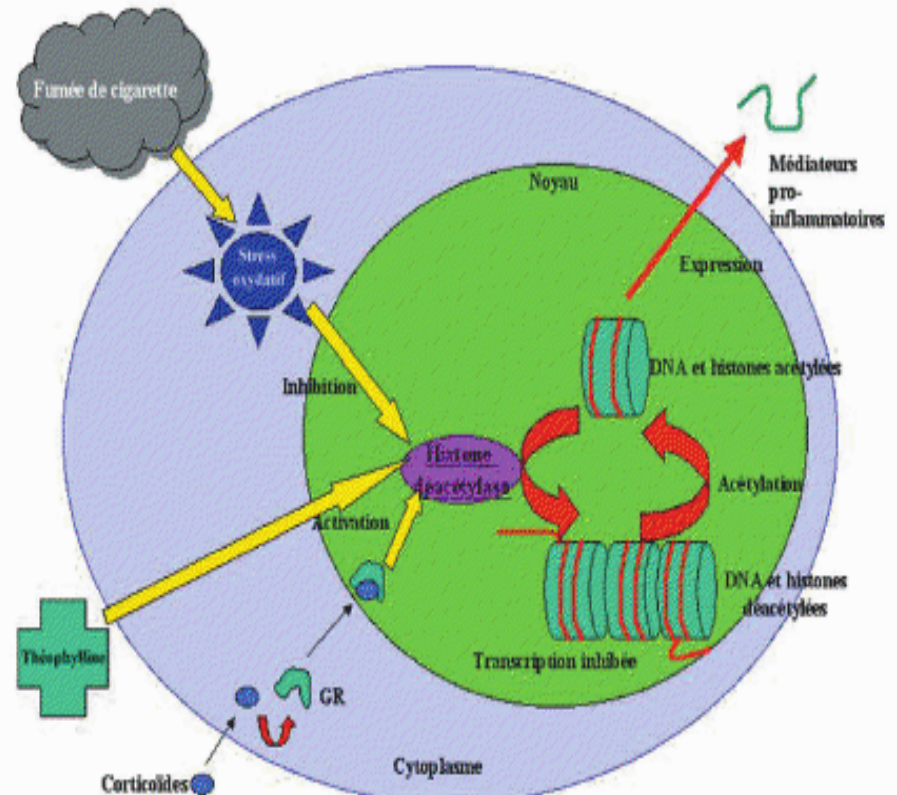
- ❑ L'impact du tabac sur le contrôle total de l'asthme en particulier chez les fumeurs actuels ( OR 1,79)

- ❑ Dans une étude sur les facteurs prédictifs du contrôle de l'asthme chez plus de 16000 patients, le rôle négatif du tabac est signalé ( Godard Presse med 2005).

**D'où l'importance d'arrêter de fumer pour contrôler l'asthme.**

# Cortico-résistance et tabac

- L'activité de l'histone désacétylase est nettement diminuée au niveau des macrophages alvéolaires des fumeurs ce qui entraîne une augmentation de la production des médiateurs de l'inflammation /  $\text{TNF}\alpha$  et IL8.
- Le stress oxydatif induit par le tabac diminuerait l'activité de l'histone désacétylase ( démontré in vitro sur des cellules épithéliales bronchiques de volontaires sains).
- Cette diminution de l'activité empêche les corticoïdes d'agir avec efficacité. GCR





**Quelle serait votre conduite à tenir?**

# Conduite à tenir

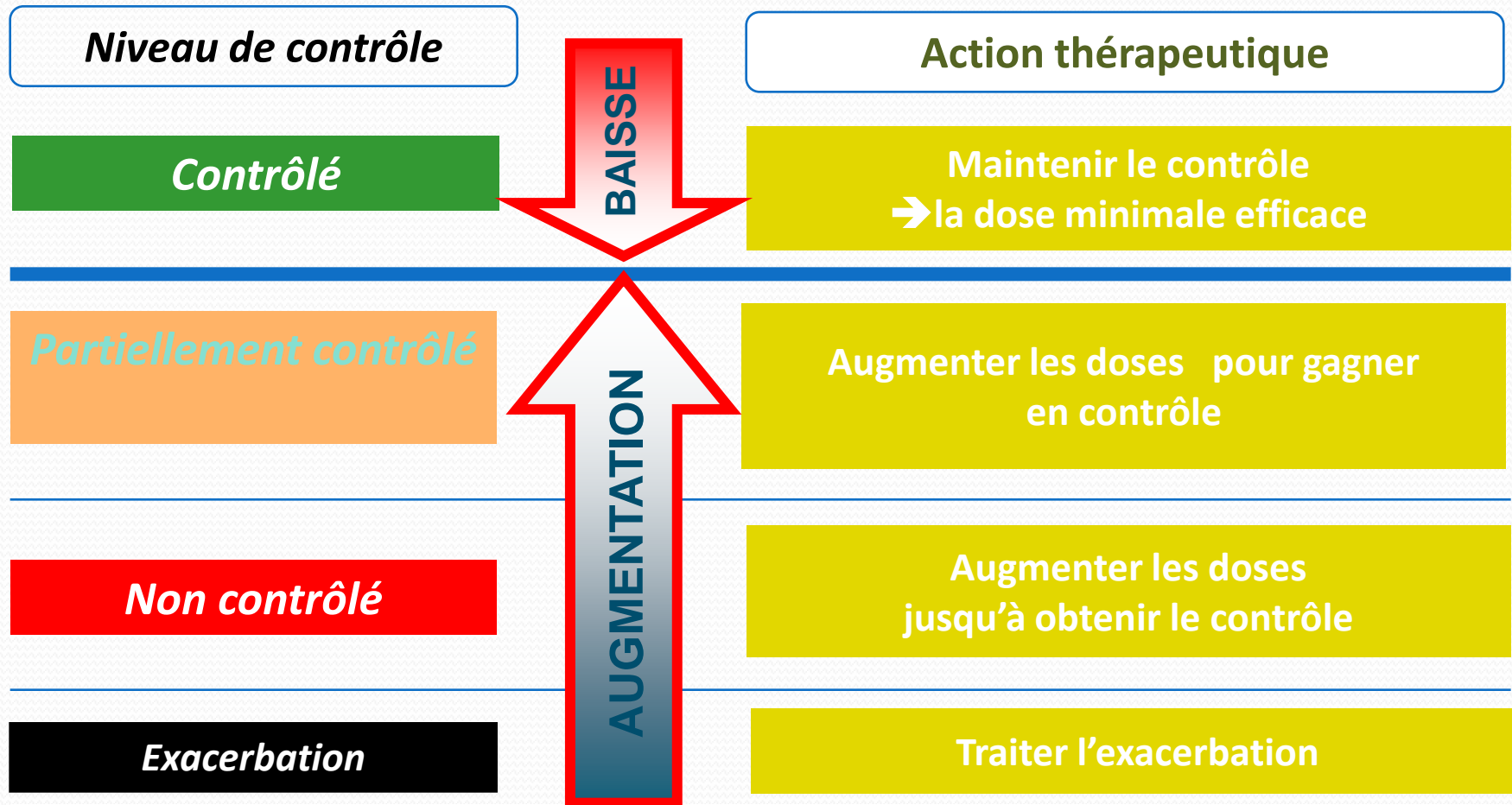
- Cure courte de corticoïdes per os
- Double dose de corticoïdes inhalés
- Association fixe CI et B<sub>2</sub>LA
- Antibiotiques
- Antihistaminiques
- Corticothérapie nasale

# Conduite à tenir

- Cure courte de corticoïdes per os
- Double dose de corticoïdes inhalés
- Association fixe CI et B<sub>2</sub>LA
- Antibiotiques
- Antihistaminiques
- Corticothérapie nasale

# Recommandations pour le médecin

Adapter la prise en charge en fonction du contrôle



# Niveaux de traitement

Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3	Niveau 4	Niveau 5
	Education et contrôle de l'environnement			
	β2 CA à la demande			
	CSI f dose	CSI f dose + β2-LA	CSI m ou F dose + β2-LA	CS oraux dme
	Anti-LT	CSI m dose CSI F dose	+ Anti-LT	Anti IgE
		CSI f dose + Anti-LT	+ Théoph LA	
	CSI f dose + Théoph LA			





# Prise en charge thérapeutique GINA 2010

## Démarrer le traitement

- ❑ Sujet non traité, modérément symptomatique: démarrer à l'étape 2
- ❑ Sujet non traité, très symptomatique: démarrer à l'étape 3 ou 4

# Comment expliquer la dyspnée à l'effort ?

- Cardiopathie associée
- Bronchospasme
- BPCO associée
- Hyperinflation dynamique

# Comment expliquer la dyspnée à l'effort ?

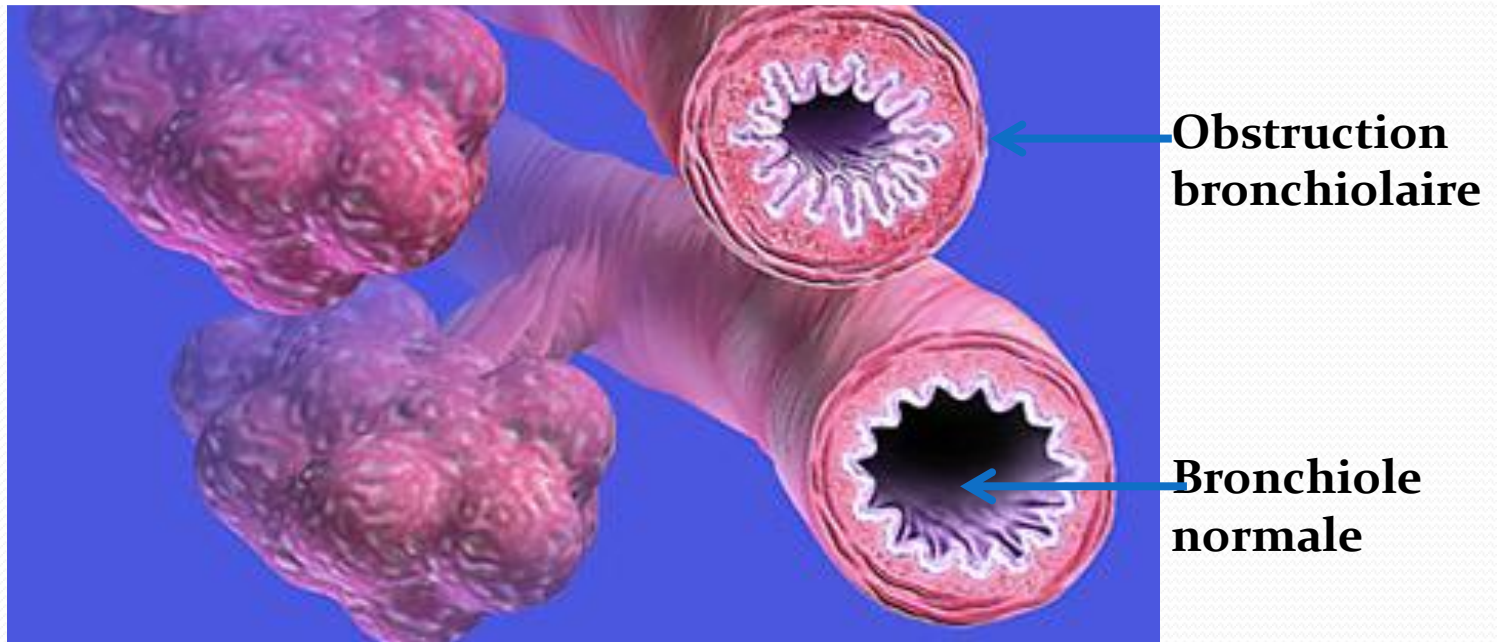
- Cardiopathie associée
- Bronchospasme
- BPCO associée
- Hyperinflation dynamique

# Comment expliquer la dyspnée à l'effort ?

- Bilan cardio-vasculaire normal
- Réversibilité franche du DEP

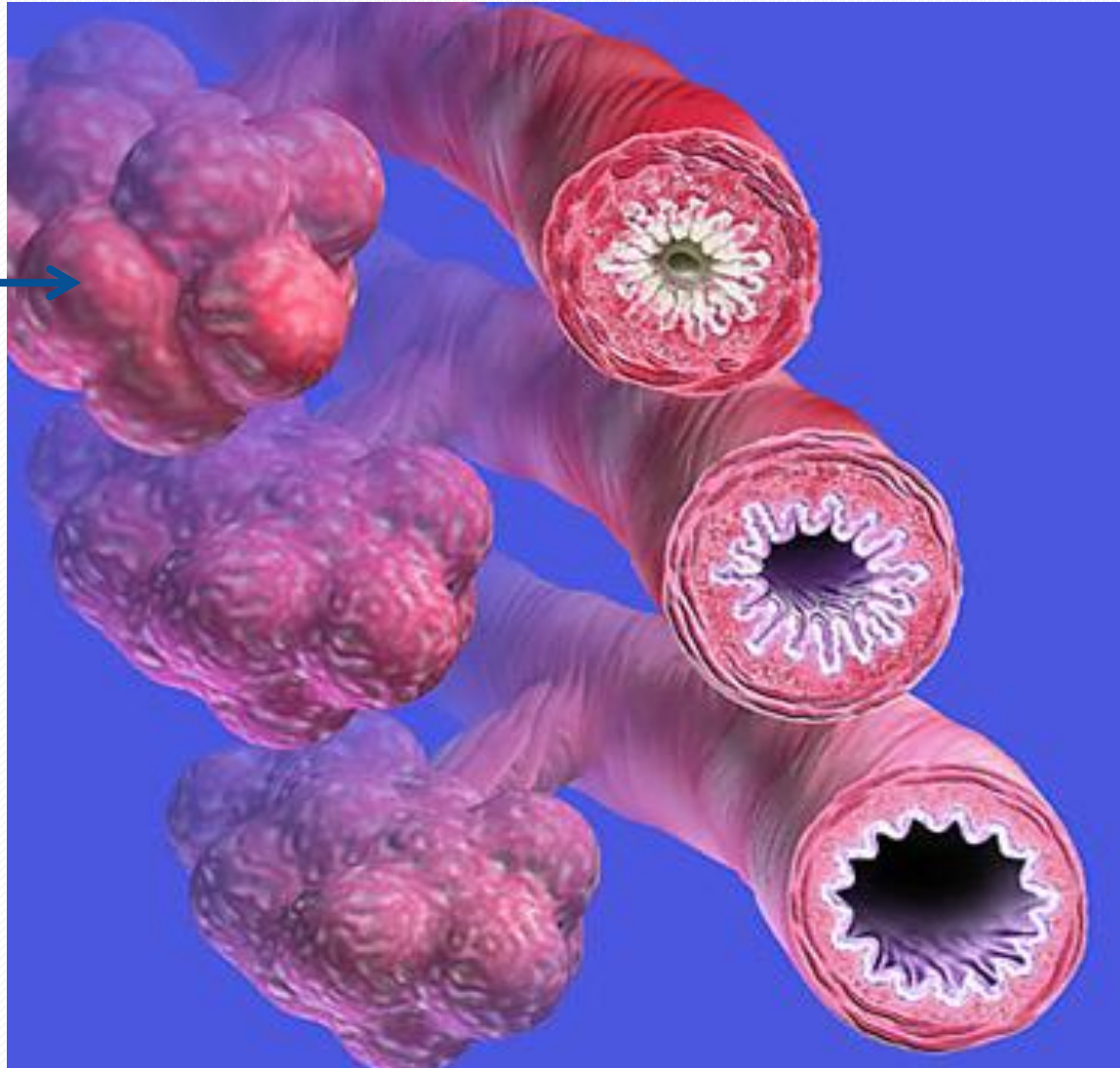
 **Hyperinflation dynamique** par atteinte des **petites voies aériennes**

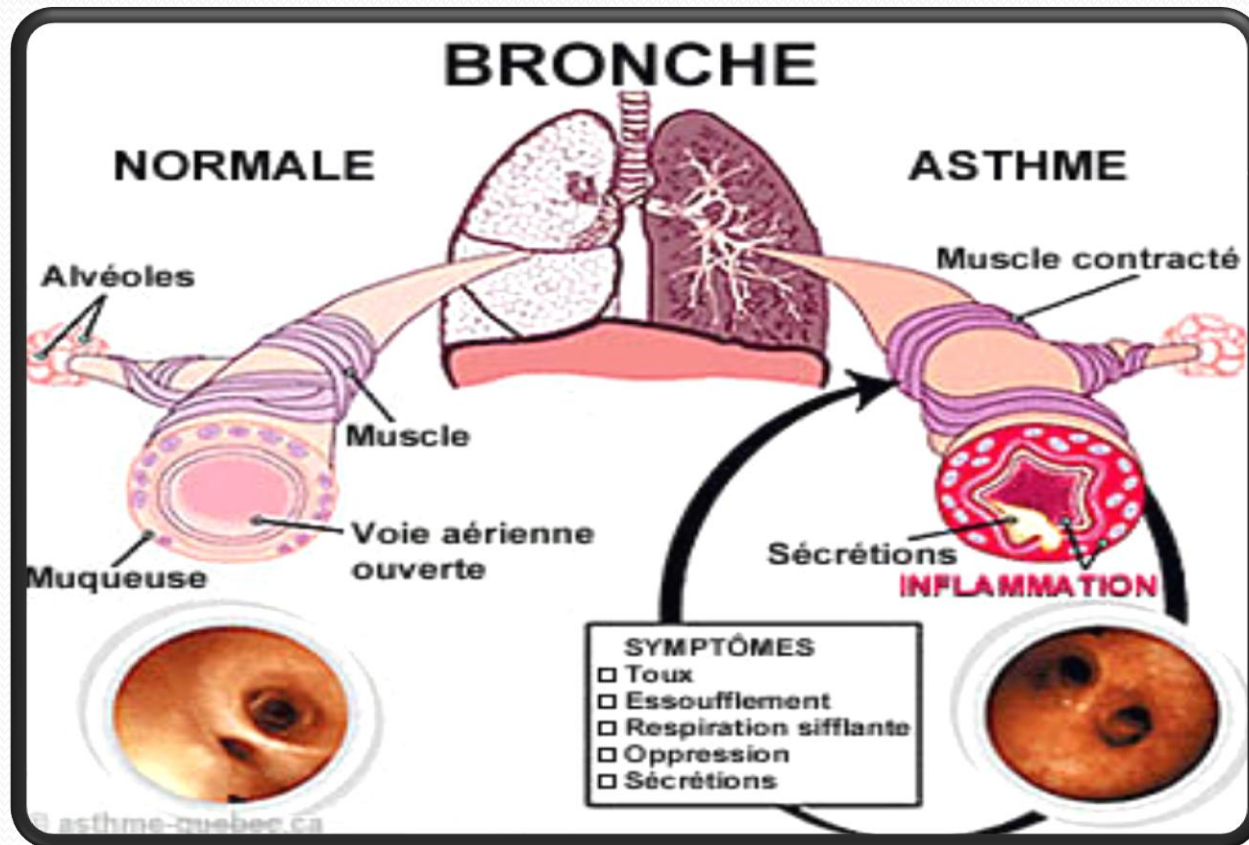
# Obstruction bronchique



# Distension par piégeage d'air

Piégeage  
d'air

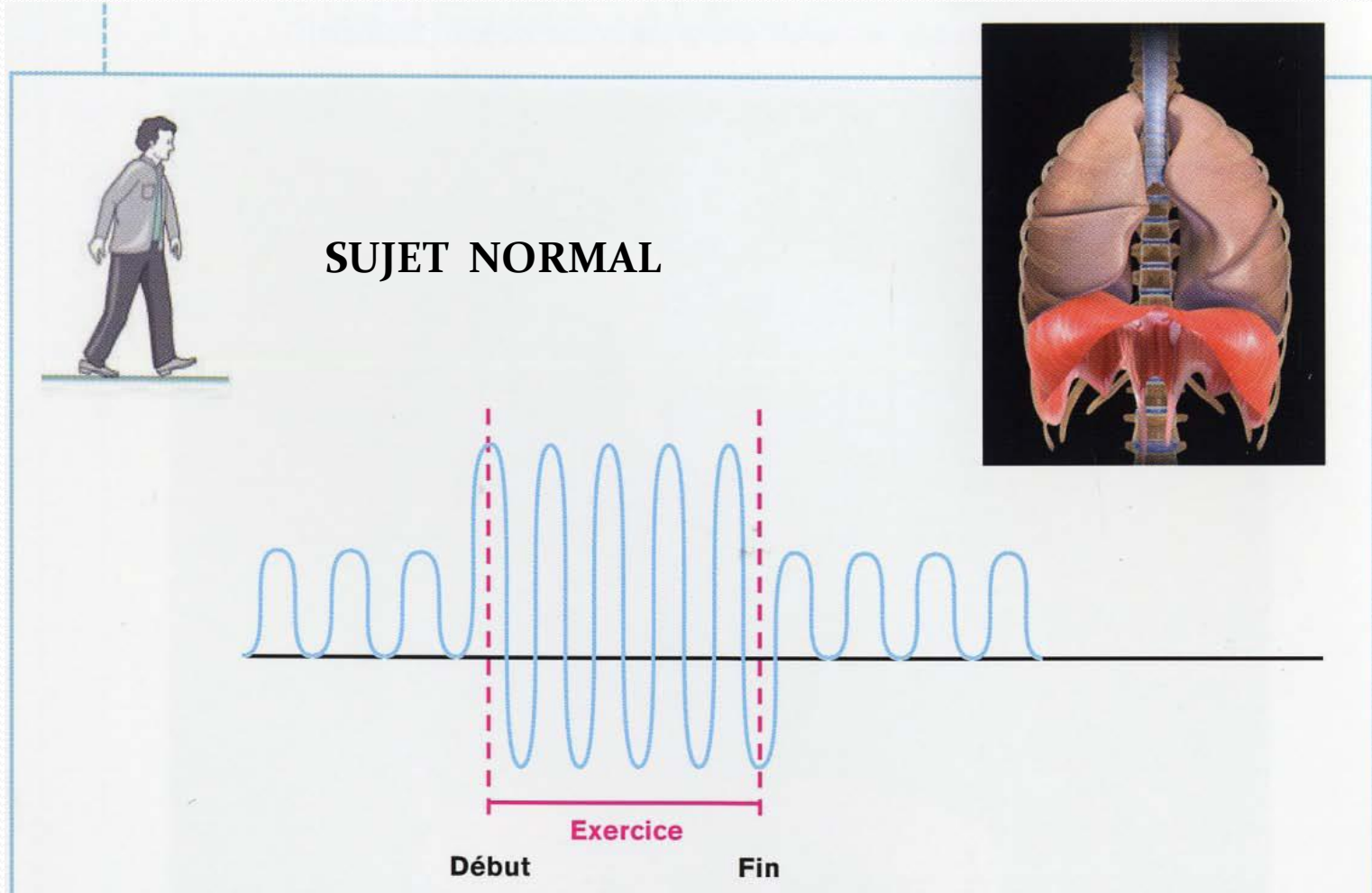




## Les PVA dans l'asthme

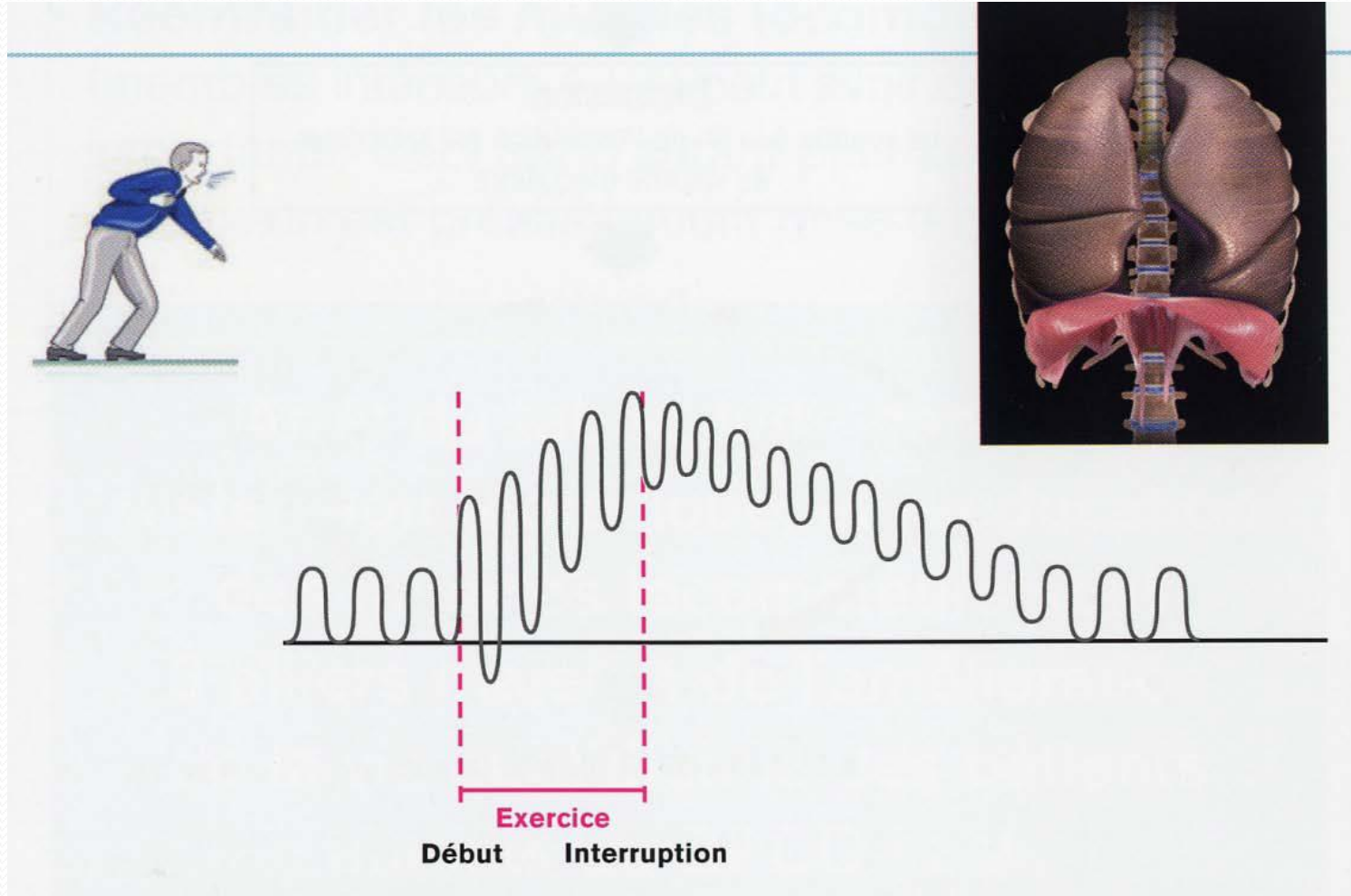
➔ hyperinflation dynamique , dyspnée rémanente et limitations des activités

# Hyperinflation dynamique et dyspnée





# Hyperinflation dynamique et dyspnée





**COMMENT AMELIORER LE CONTROLE ?**

# COMMENT AMELIORER LE CONTROLE ?

Intérêt de réviser le traitement de fond

- Efficacité
- Tolérance
- Dispositif



**Par un Traitement bien adapté**

# Choix d'une association fixe

- Fluticasone/Salmétérol
- Budesonide/Formotérol



# Efficacité

**Fluticasone/Salmétérol vs Budesonide/Formotérol**

# Fluticasone/Formoterol Combination Therapy versus Budesonide/Formoterol for the Treatment of Asthma: A Randomized, Controlled, No

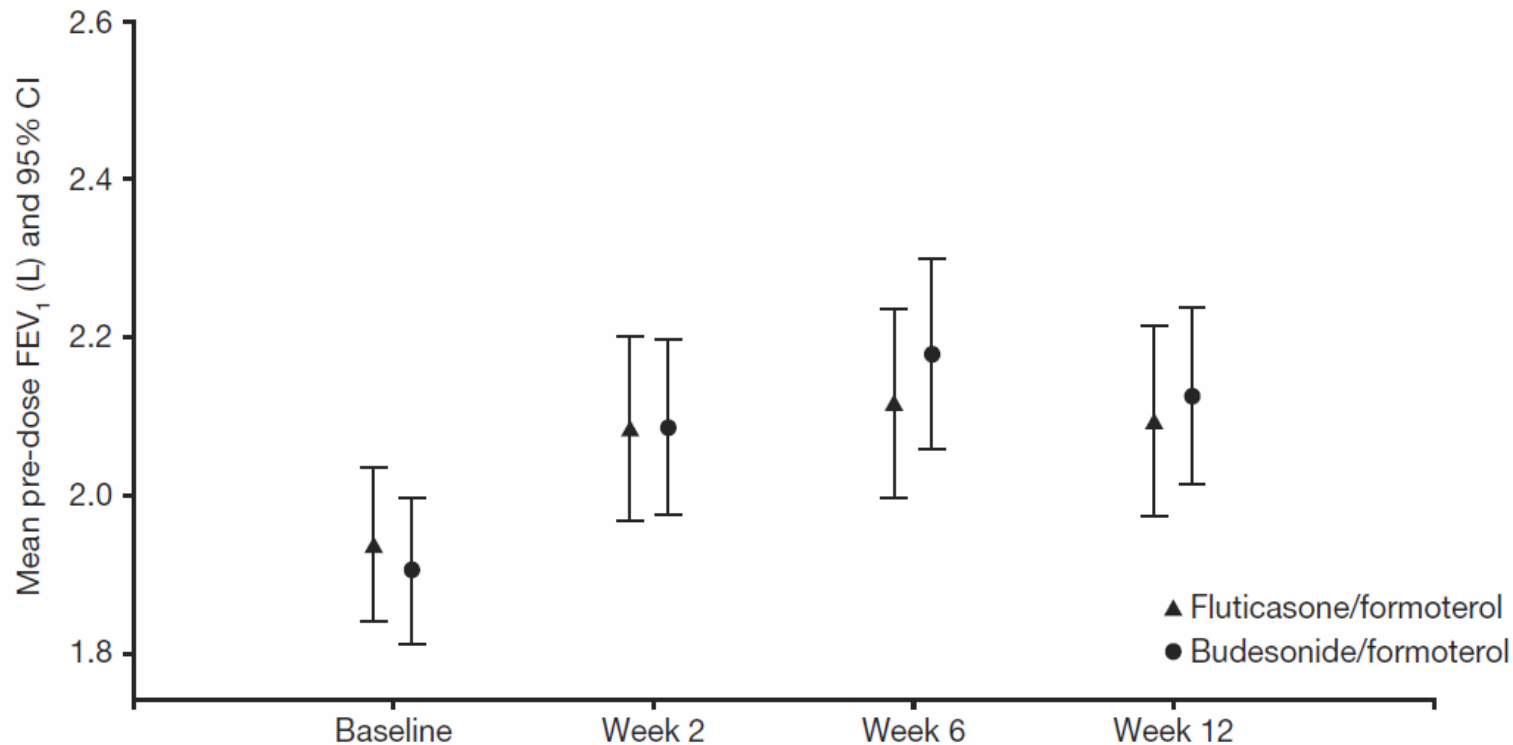


FIGURE 3.—Mean pre-dose FEV<sub>1</sub> values with 95% confidence interval (per protocol set).



# Tolérance



## Fluticasone/Formoterol Combination Therapy versus Budesonide/Formoterol for the Treatment of Asthma: A Randomized, Controlled, Non-Inf

Summary of adverse events (safety set).

	Fluticasone/ formoterol ( <i>N</i> = 140)	Budesonide/ formoterol ( <i>N</i> = 139)
Patients with $\geq 1$ AEs (%)	29 (20.7)	26 (18.7)
Patients with $\geq 1$ treatment-related AEs (%)	9 (6.4)	7 (5.0)
Patients with $\geq 1$ mild AEs (%)	19 (13.6)	14 (10.1)
Patients with $\geq 1$ moderate AEs (%)	12 (8.6)	13 (9.4)
Patients with $\geq 1$ severe AEs (%)	1 (0.7)	1 (0.7)
Patients withdrawn from study due to AEs (%)	1 (0.7)	3 (2.2)
Patients with $\geq 1$ SAEs (%)	1 (0.7)	2 (1.4)
Patients with $\geq 1$ treatment-related SAEs (%)	0	0
Patients who died (%)	0	0

Note: AE, adverse event; *N*, number of patients in a treatment group; SAE, serious adverse event.

# Fluticasone/Salmétérol vs Budesonide/Formotérol

- **Efficacité** : -comparable sur le plan fonctionnel,  
- supérieure avec **Budesonide/Formotérol**  
**sur le plan clinique**
- **Tolérance** : identique

# Importance du dispositif d'inhalation dans le contrôle de l'asthme

- Acceptabilité par le patient
- Facilité d'utilisation
- Taille et forme du dispositif
- Taille des particules délivrées

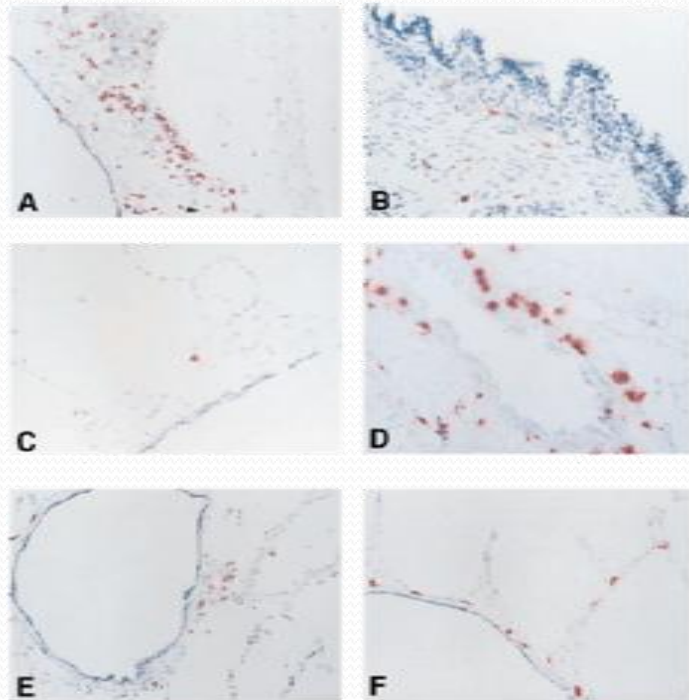
# Choix du traitement

- Lieu de déposition

- Alternative de remplacement qu'il offre

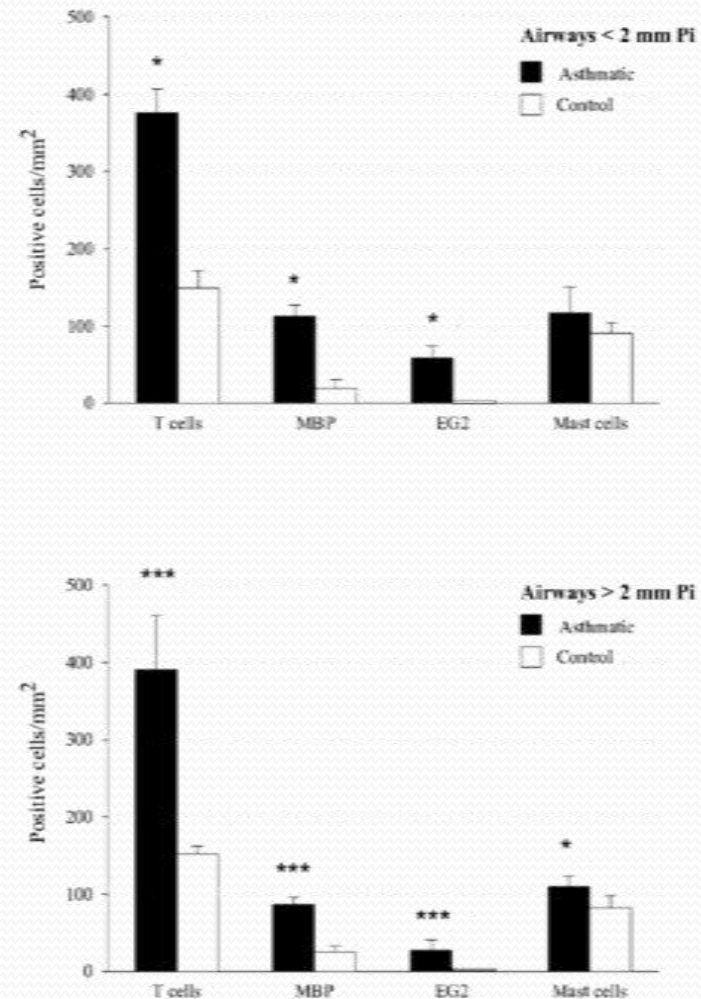
# Inflammation des PVA dans l'asthme

Figure 1



Immunocytochemical identification of (a) T cells (CD3) and (b) major basic protein-positive eosinophils in airways that are greater than 2 mm in diameter from patients with asthma. (c) Major basic protein immunostaining of an airway greater than 2 mm in diameter from a nonasthmatic person. (d) EG2-positive cells (activated eosinophils) in an airway less than 2 mm in diameter. (e) T-cell immunostaining in asthmatic airways that are less than 2 mm in diameter. (f) Eosinophil major basic protein immunostaining in lung parenchyma tissue from asthmatic patient. Adapted from Hamid *et al* 141

Figure 2



Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, Minshall E, Bai TR, Hegele RG, Hogg JC: Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997, 100:44-51.

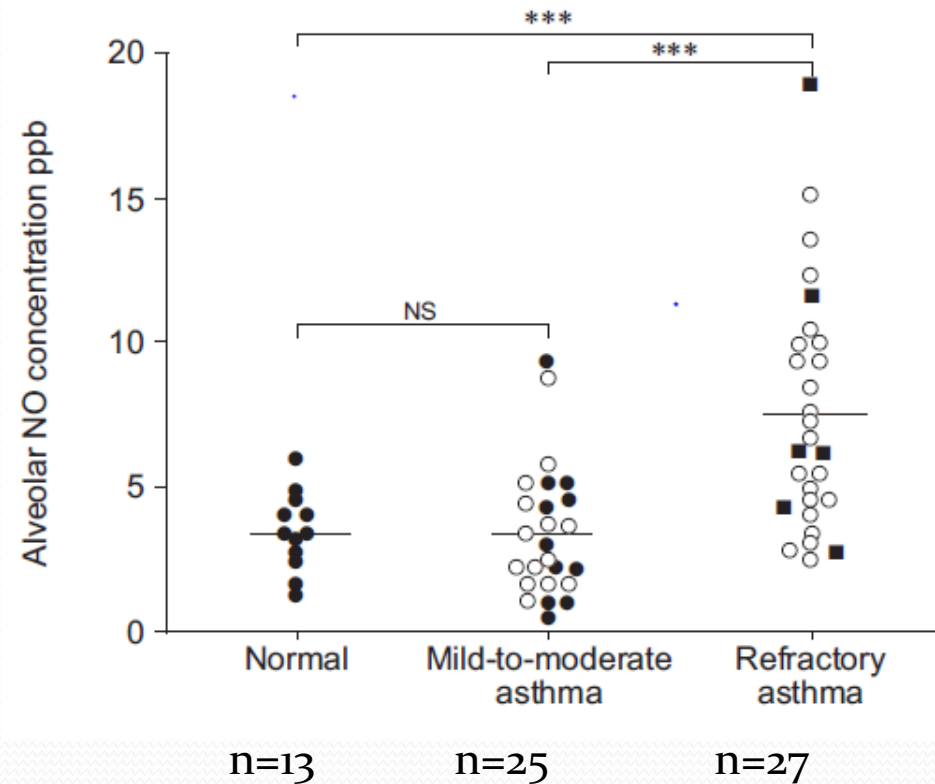
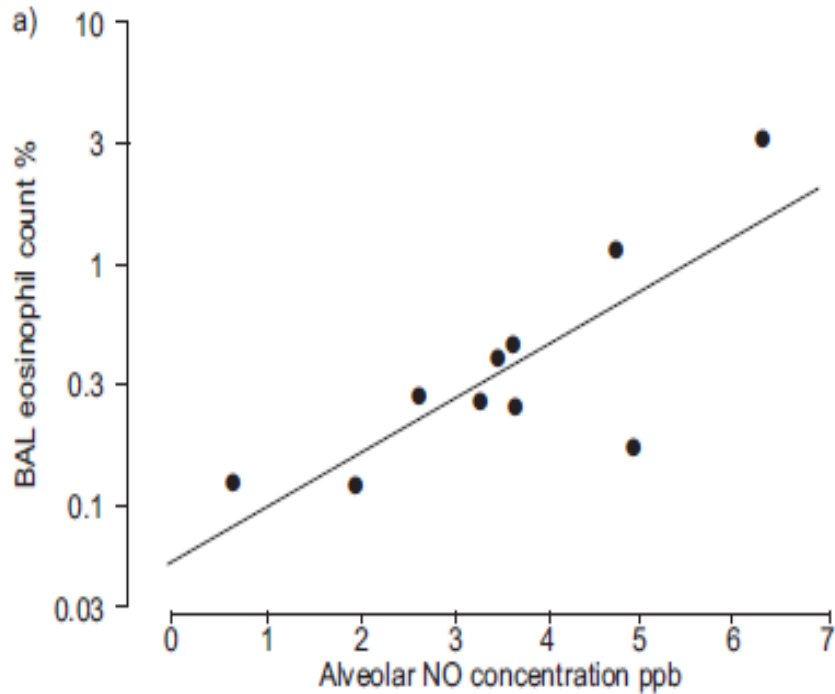
# Lésions distales des bronches

- Lésions anatomiques des PVA dans l'asthme
- Inflammation importante des PVA différente de celle des grosses bronches
- Présence de lésions de remodelage comme dans les grosses bronches.

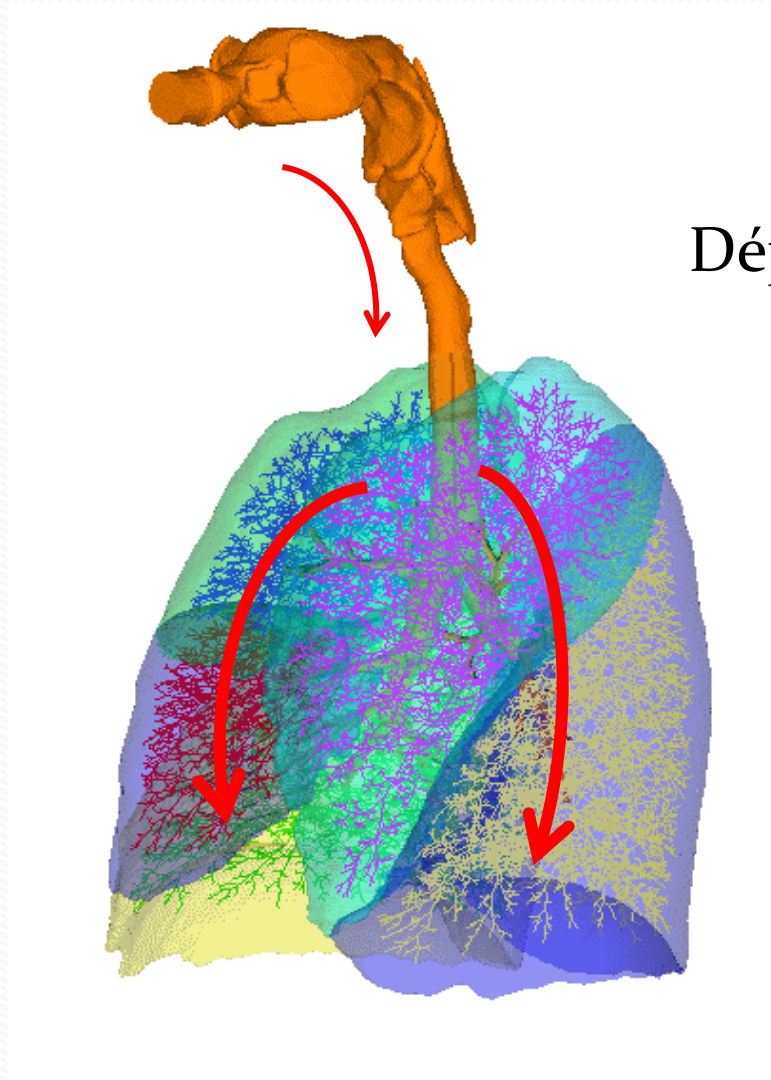
**→ OBSTRUCTION DES PVA+++**

# Alveolar nitric oxide in adults with asthma : evidence of distal lung inflammation in refractory asthma

*M. Berry et al. Eur Respir J 2005; 25: 986–991*



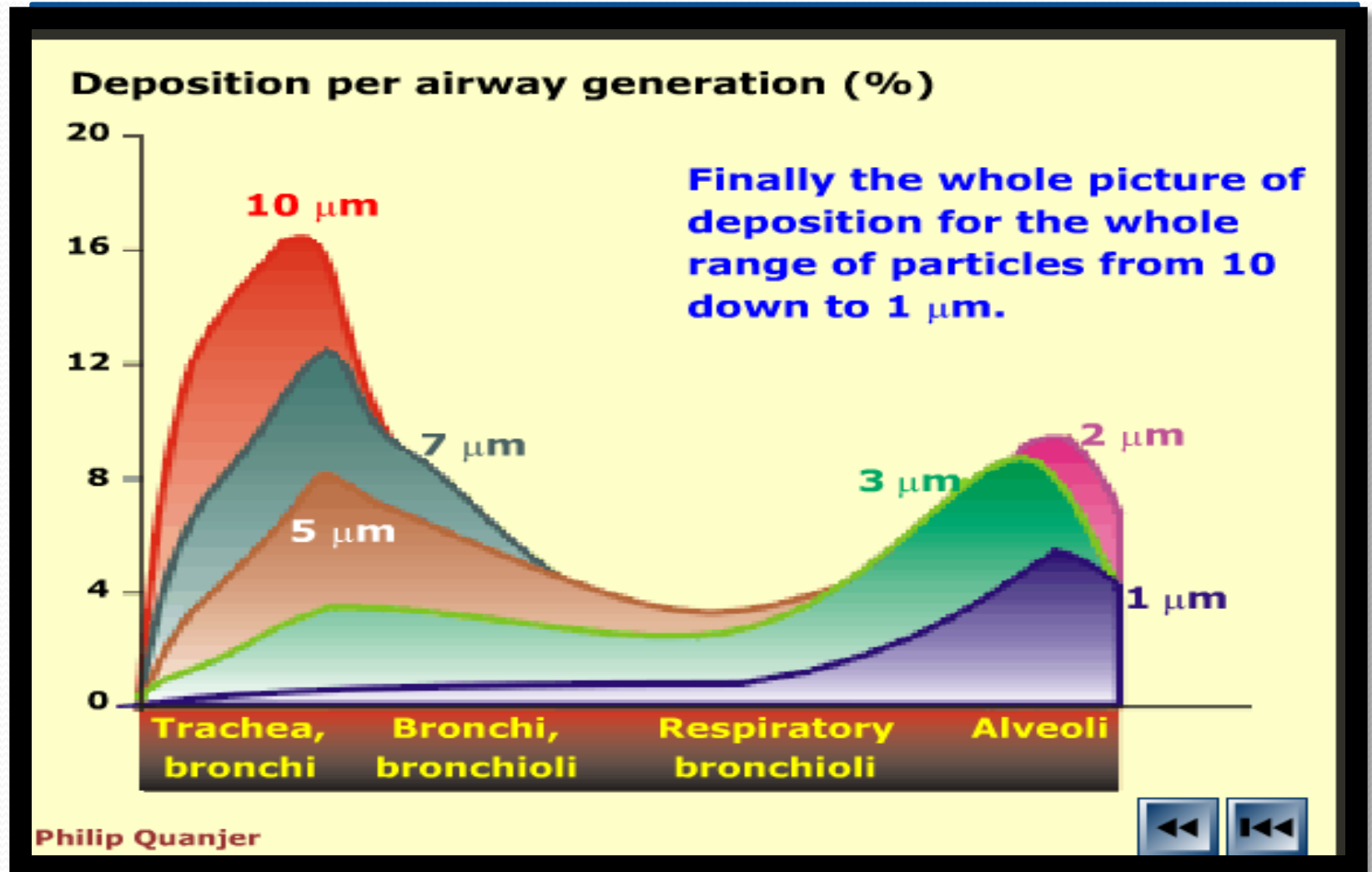
# Cibler les PVA



Déposition distale des  
particules



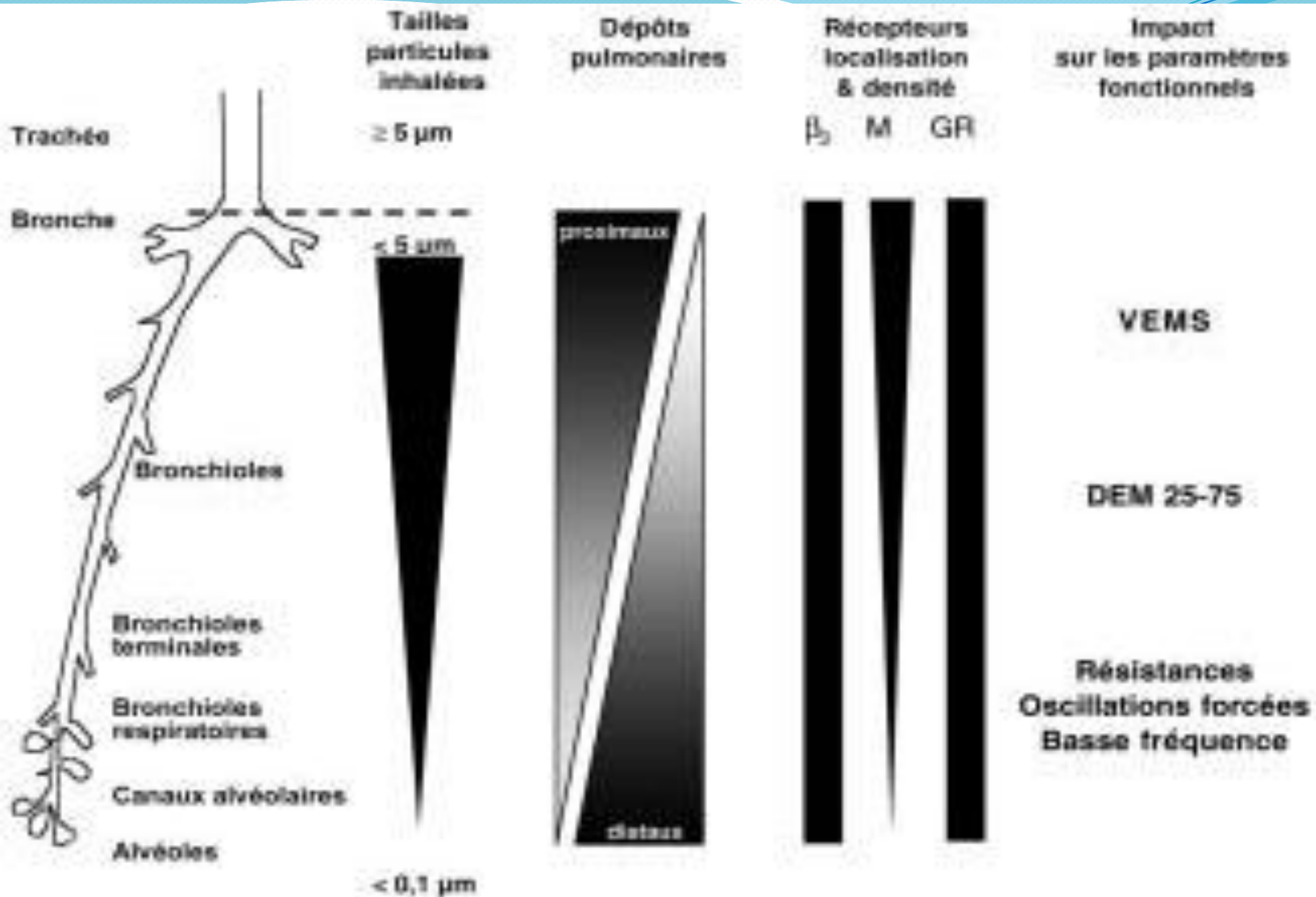
# Taille des Particules et Déposition Pulmonaire



# Asthme : inflammation de toutes les bronches

## Efficacité et Taille des particules

Taille des particules	Lieu de déposition	Bénéfice clinique	Tolérance
$> 5 \mu$	Bouche / oesophage	Aucun	Absorption si avalé
1-5 $\mu$	Bronches	Oui	Absorption de la fraction alvéolaire
$< 1 \mu$	PVA-alvéoles	Possible	Forte absorption



# Déposition Pulmonaire

Eur Respir J 1998; 11: 1111–1115  
DOI: 10.1183/09031936.98.11051111  
Printed in UK - all rights reserved

Copyright ©ERS Journals Ltd 1998  
European Respiratory Journal  
ISSN 0903 - 1936

## **Fine particle mass from the Diskus inhaler and Turbuhaler inhaler in children with asthma**

H. Bisgaard\*, B. Klug\*, B.S. Sumby+, P.K.P. Burnell+

Eur Respir J 1998; 11: 1111–1115

# Déposition Pulmonaire

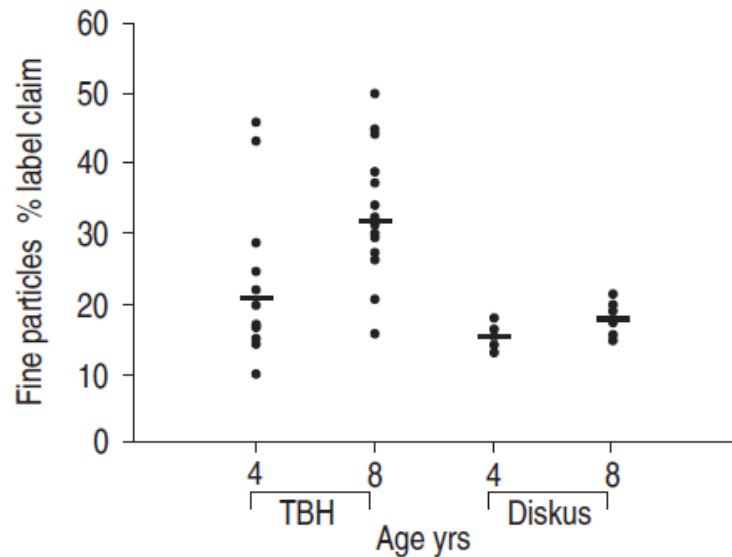


Fig. 4. – Fine particles mass (FPM) as % label claim obtained from the Diskus inhaler and Turbuhaler (TBH) inhaler using inhalation profiles from 4 and 8 yr old children in the electronic inhalation profile simulator. The scatter of FPM from the Turbuhaler is wider as compared with the Diskus and the age dependency more pronounced. The FPM from the Turbuhaler is, however, approximately twice that of the FPM from the Diskus in children of 8 yrs. Data are given as individual data points and the median is indicated. Statistics are given in table 2.

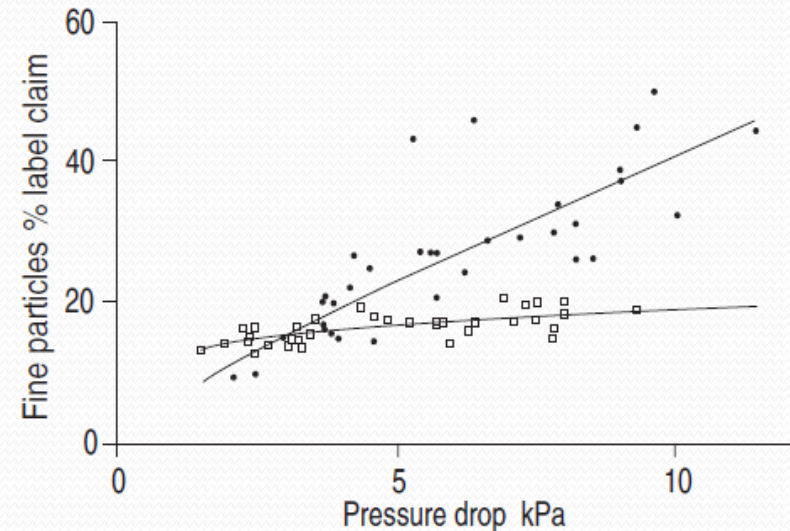


Fig. 5. – The fine particle mass (FPM) versus maximal pressure drop during inhalation for the Diskus inhaler (□) and for the Turbuhaler inhaler (●). The FPM from each patient is related to the corresponding maximal pressure drop, which is reflected by the peak inspiratory flow. This illustrates the effort-dependent FPM generation from the Turbuhaler, with less effort dependency of FPM from the Diskus. Data are given as individual data points, and the least square lines are given to indicate the trend.

# Le diamètre médian des particules générées par chaque système

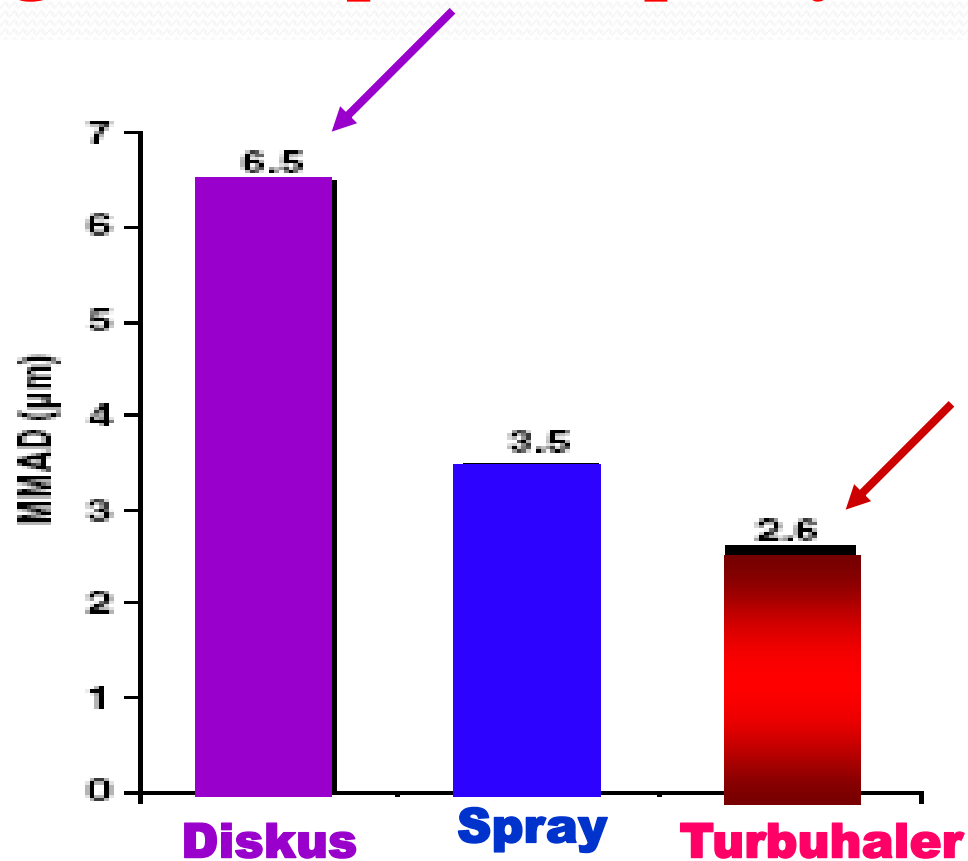


Figure 1. Comparative particle size for inhaled corticosteroids. Diameter is expressed as mass median aerodynamic diameter

# Déposition pulmonaire

<b>Systeme</b>	<b>Déposition pulmonaire %</b>
Aérosol-doseur	10
Diskus	15 (E : 8%)
Aéroliseur	27
Turbuhaler	22-32 (E : 31%)

# Le Diskus

- Avantages :
  - Reproductibilité doses délivrées
  - Biodisponibilité digestive : 1%
  - Compteur des doses restantes
  - Moins effort dépendant
- Inconvénients :
  - Déposition pulmonaire 12 à 13%
  - Maintien à l'abri de l'humidité
  - Doses perdues si levier actionné plusieurs fois



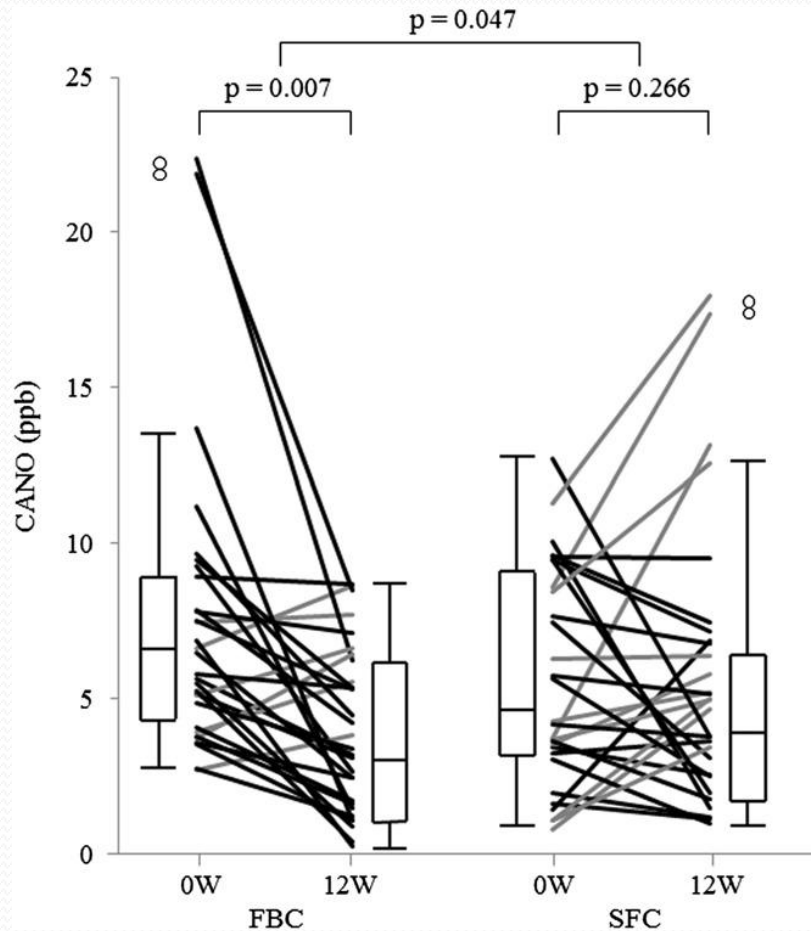
# Le turbuhaler

- Avantages :
  - Déposition pulmonaire : 30%
  - Débit inspiratoire moyen 65 l/mn
  - Corrélation positive significative : âge, poids, débit inspiratoire maximum
- Inconvénients :
  - Grande variabilité entre les doses
  - Biodisponibilité digestive : 6-13%
  - Risque d'erreurs ++

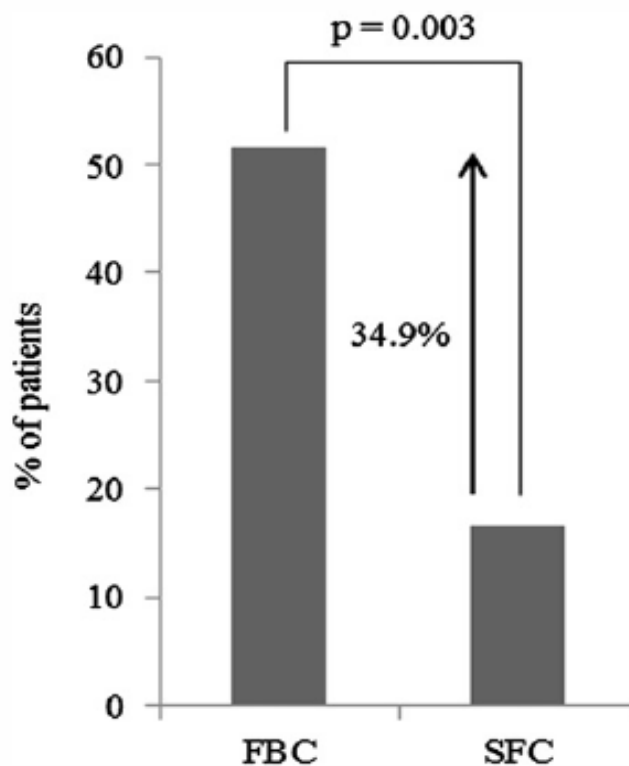


**Quelle Alternative peut offrir le traitement?**

# Switching from salmeterol/fluticasone to formoterol/budesonide combinations improves peripheral airway/alveolar inflammation in asthma

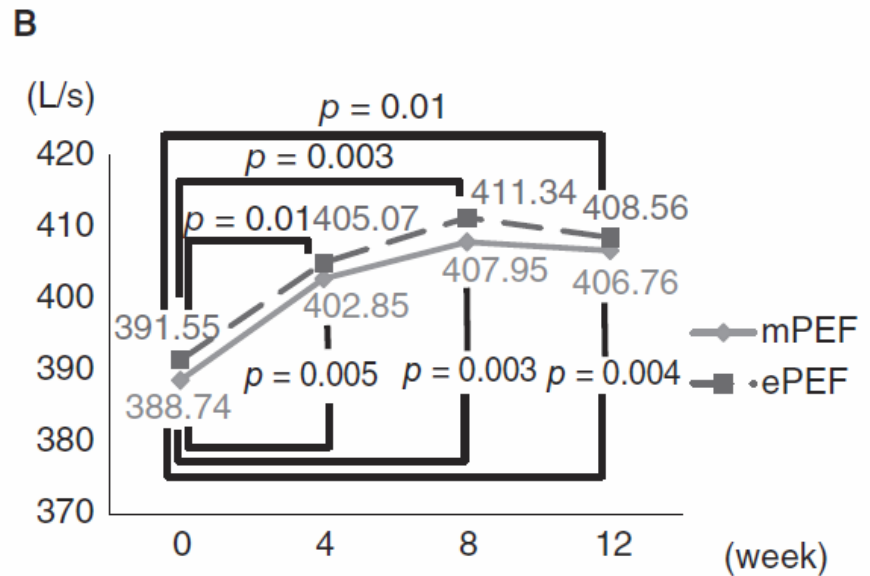
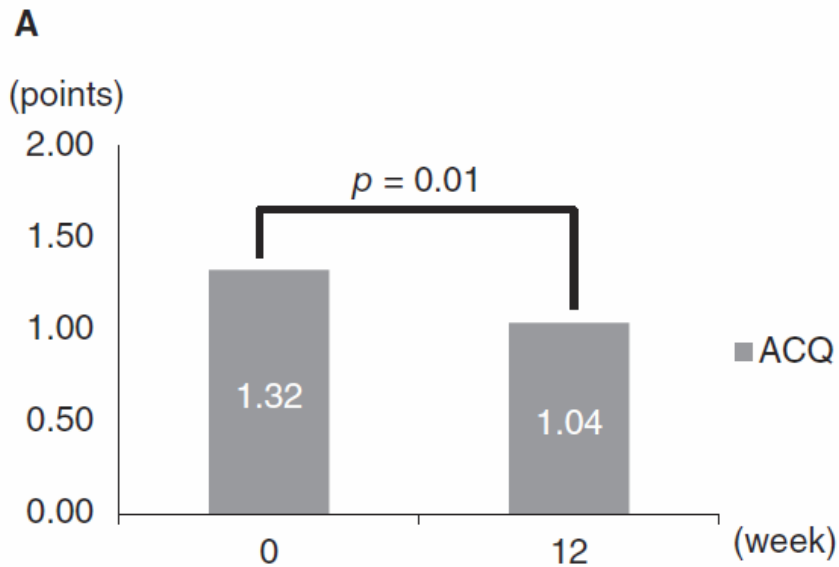


# Switching from salmeterol/fluticasone to formoterol/budesonide combinations improves peripheral airway/alveolar inflammation in asthma



**Fig. 3.** Comparison of the proportion of patients with an improvement in ACQ5. The FBC group showed a higher proportion of patients with an improvement in ACQ5 than the SFC group (51.6% vs 16.7%, respectively,  $p = 0.003$ ).

# Efficacy of Budesonide in Combination with Formoterol in Patients with Inadequately Controlled Asthma on Fluticasone in Combination with Salmeterol



# CAS CLINIQUE

Notre patiente a bénéficié de six mois de traitement  
D'association fixe à base de Budesonide/Formotérol(400/12)  
et qu'actuellement ,elle est sous 200/6 avec prise unique  
quotidienne



**Son Asthme est quasiment contrôlé**

# CONCLUSION

La prise en charge d'un asthme mal contrôlé implique obligatoirement :

- L'identification des facteurs de mauvais contrôle associés à l'asthme
- Une optimisation du traitement de fond ciblant la totalité de l'arbre bronchique



**Budésonide/Formotéol Turbuhaler offre une excellente option pour obtenir un contrôle total de l'Asthme.**