

Asthme et BPCO: Stratégies actuelles de prise en charge

Nicolas Roche
Paris

Intérêts : honoraires, financements

- Aerocrine
- Almirall
- Astra Zeneca
- Boehringer Ingelheim
- Chiesi
- GlaxoSmithKline
- Meda Pharma
- Mundi Pharma
- Novartis
- Nycomed-Takeda
- Pfizer
- Roche
- Stallergènes
- Teva

Global

IN

A



Contrôle



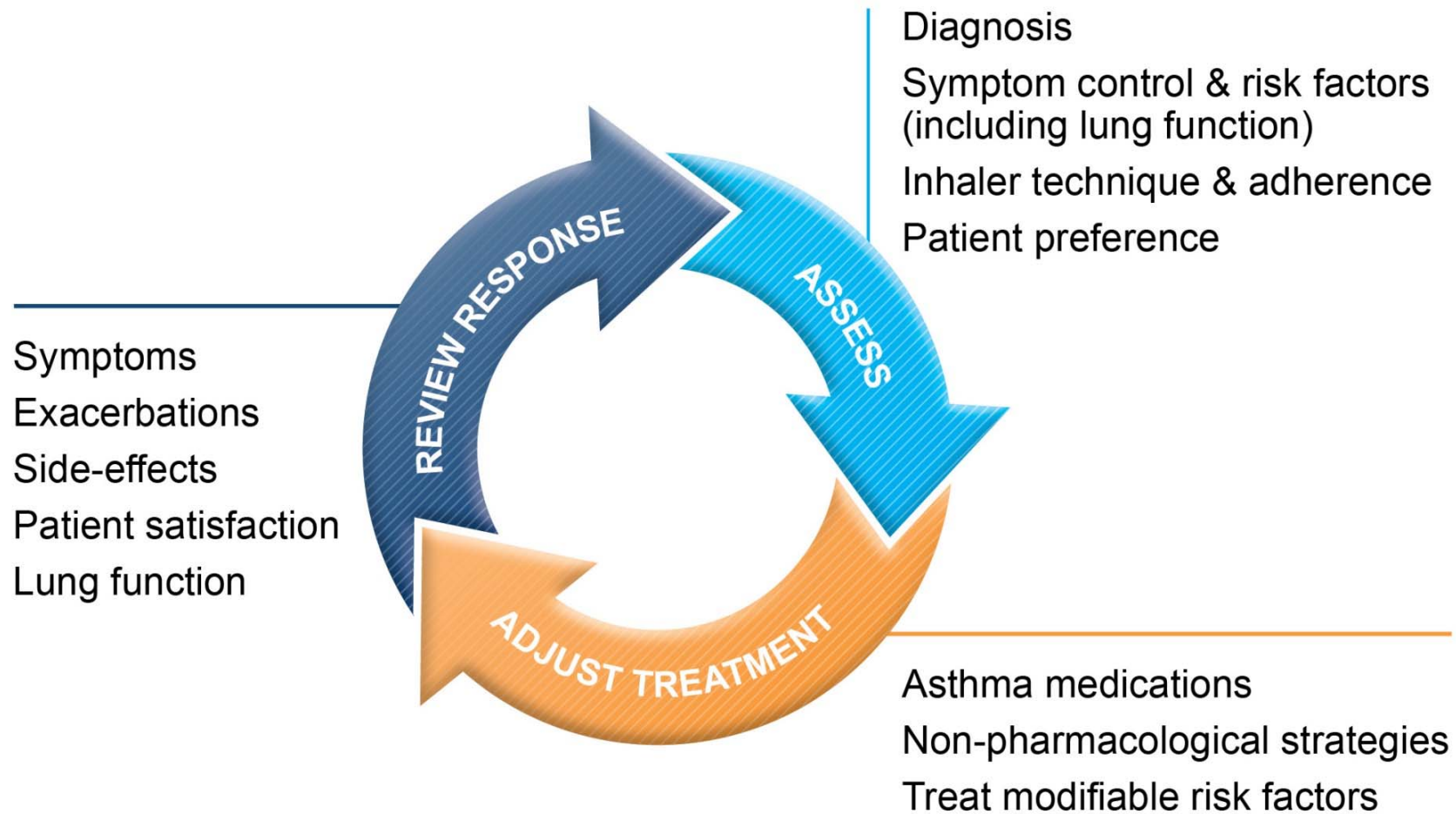
Contrôle actuel	Contrôlé (tous les critères suivants)	Partiellement contrôlé (l'un des critères suivants)	Non contrôlé
Symptômes diurnes	Aucun (≤ 2 / semaine)	1-2 critères	3-4 critères
Médicament de secours / de soulagement	Jamais (≤ 2 / semaine)		
Symptômes / réveil nocturnes	Aucun		
Limitation des activités	Aucune		

Fonction, exacerbations

Patients à risque (exacerbations, dégradation fonctionnelle)

- Antécédents d'intubation
- Hospitalisation ou admission en urgence dans l'année écoulée
- Actuellement / récemment / fréquemment sous corticothérapie orale
- Non contrôle
- Hypersécrétion bronchique chronique
- Non traités actuellement par corticothérapie inhalée
- Besoin fréquent des bronchodilatateurs de courte durée d'action
- Maladie psychiatrique ou problèmes socio-psychologique
- Mauvaise adhésion au traitement
- Mauvaise technique d'utilisation des dispositifs d'inhalation
- Tabagisme
- Expositions professionnelles
- Obésité
- Grossesse
- Eosinophilie sanguine

The control-based asthma management cycle



Asthme non contrôlé vs sévère



Technique, observance



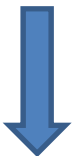
Diagnostic



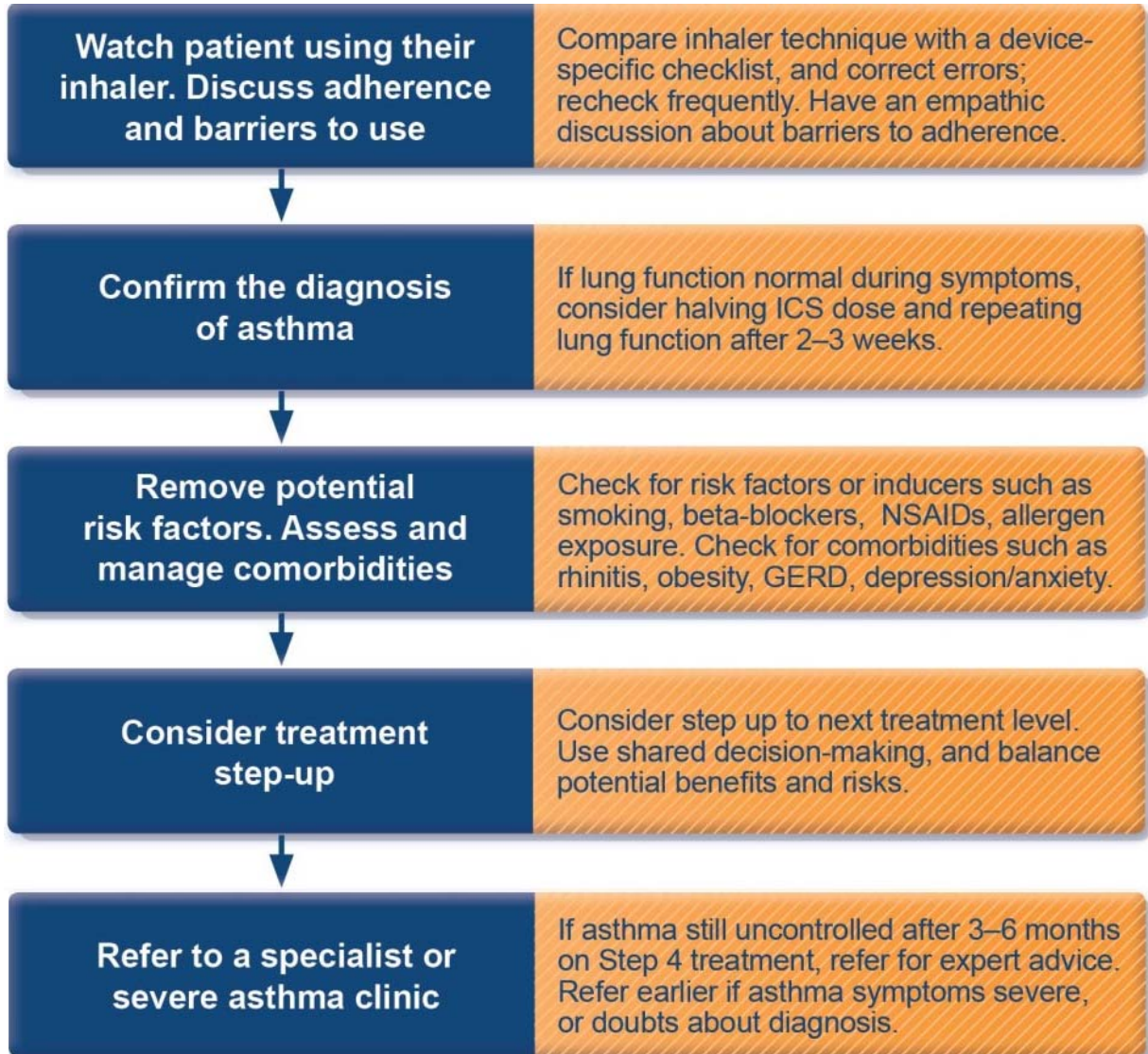
Facteurs aggravants



Majoration thérapeutique



Asthme sévère



Facteurs aggravants, maladies associées, formes particulières



- Exposition allergénique,
- Tabac,
- Aérocontaminants
 - Domestiques
 - Professionnels
- Rhinite non contrôlée
- Médicaments
- Infection ORL
- RGO
- Obésité

- **Technique d'utilisation**
- **Observance**

Diagnostic ?

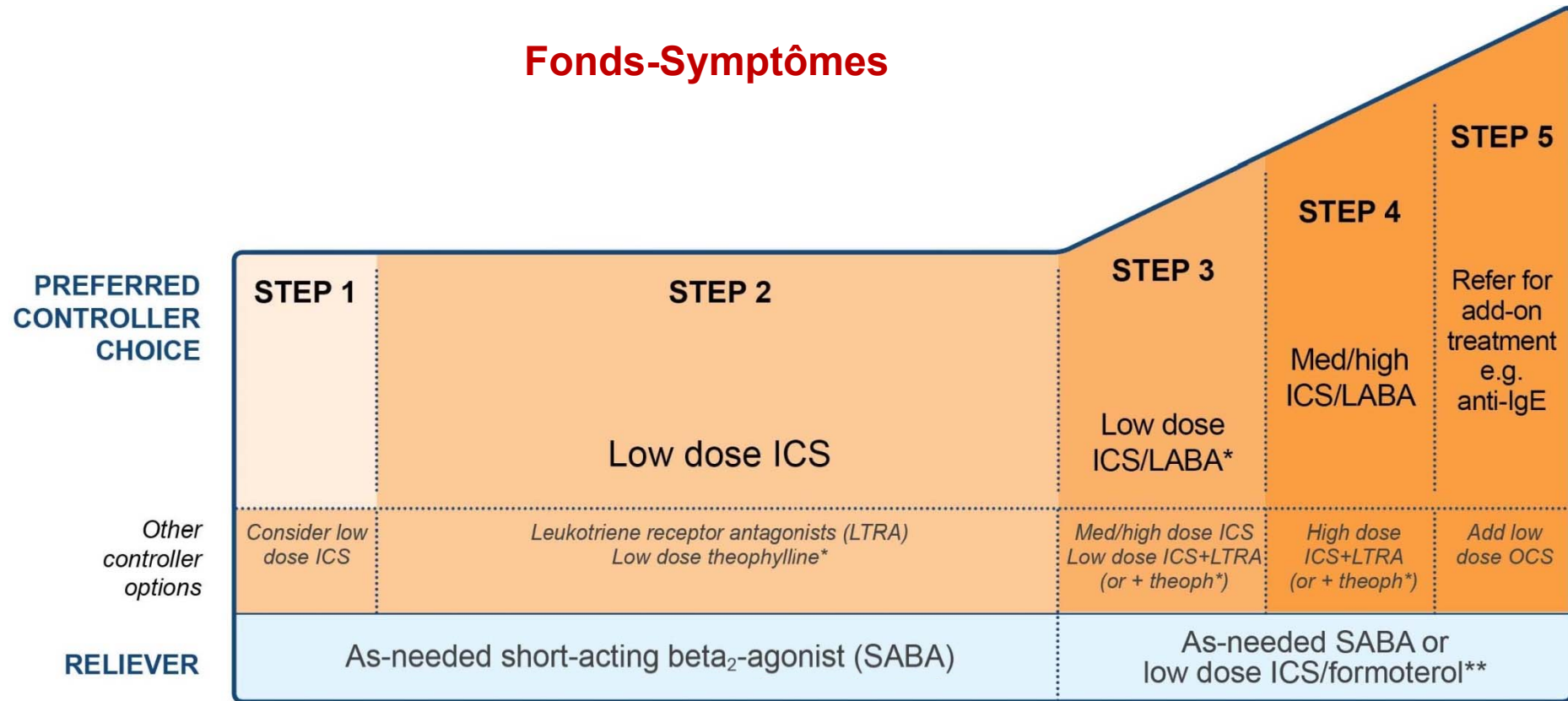
- BPCO
- Insuffisance cardiaque

- ABPA
- Churg et Strauss



CSI
Associations fixes
Anti-IgE

Fonds-Symptômes



*For children 6-11 years, theophylline is not recommended, and preferred Step 3 is medium dose ICS

**For patients prescribed BDP/formoterol or BUD/formoterol maintenance and reliever therapy

Doses de CSI

Adultes et adolescents (≥ 12 ans)



CSI	Dose quotidienne (mcg)		
	Faible	Moyenne	Forte
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 propionate (DPI or HFA)	100–250	>250–500	>500
Mometasone furoate	110–220	>220–440	>440
Triamcinolone acetonide	400–1000	>1000–2000	>2000

- This is not a table of equivalence, but of estimated clinical comparability
- Most of the clinical benefit from ICS is seen at low doses
- High doses are arbitrary, but for most ICS are those that, with prolonged use, are associated with increased risk of systemic side-effects

Enfant 6-11 ans



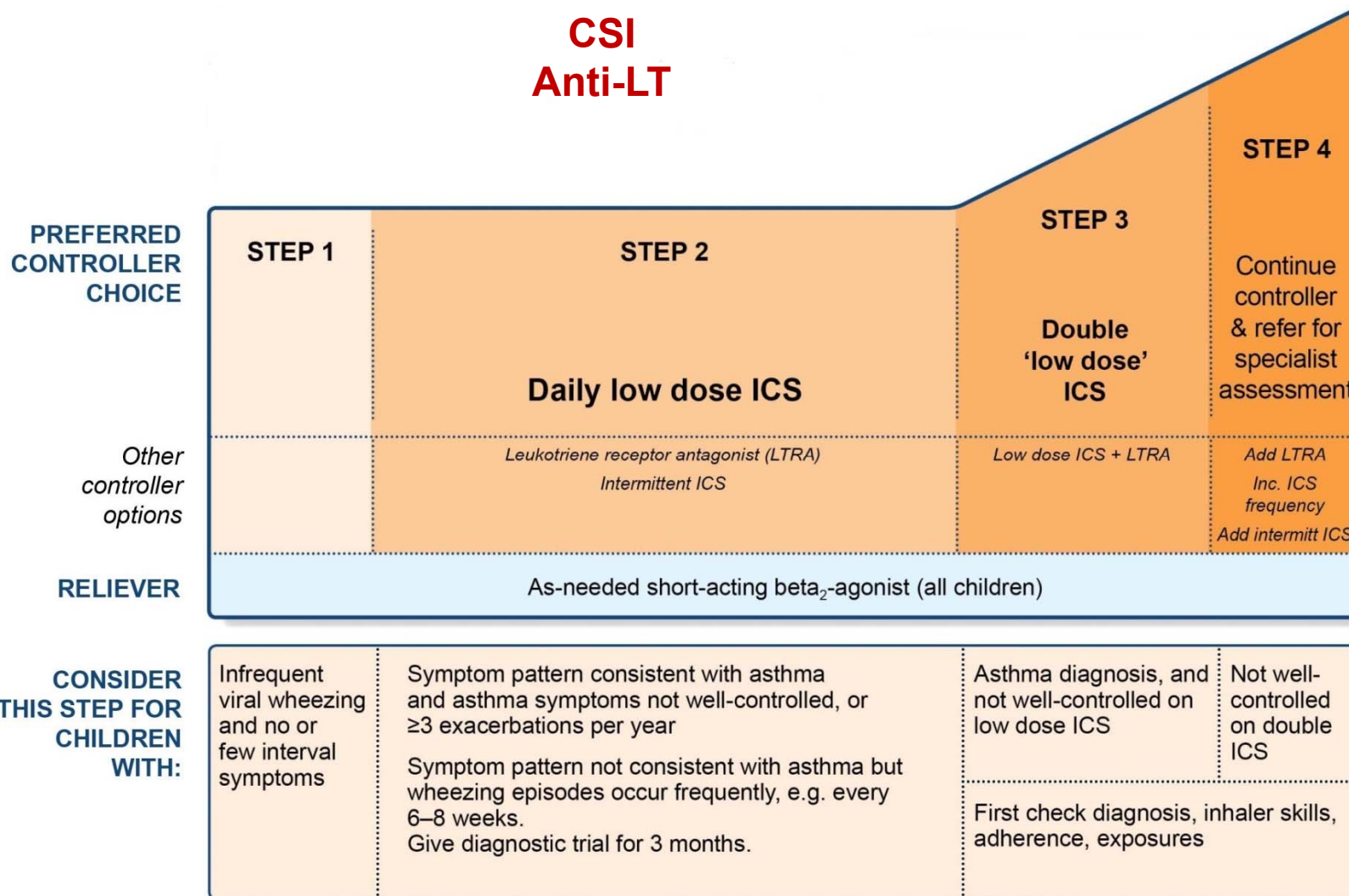
Inhaled corticosteroid	Total daily dose (mcg)		
	Low	Medium	High
Beclometasone dipropionate (CFC)	100–200	>200–400	>400
Beclometasone dipropionate (HFA)	50–100	>100–200	>200
Budesonide (DPI)	100–200	>200–400	>400
Budesonide (nebules)	250–500	>500–1000	>1000
Ciclesonide (HFA)	80	>80–160	>160
Fluticasone propionate (DPI)	100–200	>200–400	>400
Fluticasone propionate (HFA)	100–200	>200–500	>500
Mometasone furoate	110	≥220–<440	≥440
Triamcinolone acetonide	400–800	>800–1200	>1200

- This is not a table of equivalence, but of estimated clinical comparability
- Most of the clinical benefit from ICS is seen at low doses
- High doses are arbitrary, but for most ICS are those that, with prolonged use, are associated with increased risk of systemic side-effects

Enfant < 5 ans



CSI Anti-LT



Enfants ≤5 ans



Inhaled corticosteroid	Low daily dose (mcg)
Beclometasone dipropionate (HFA)	100
Budesonide (pMDI + spacer)	200
Budesonide (nebulizer)	500
Fluticasone propionate (HFA)	100
Ciclesonide	160
Mometasone furoate	Not studied below age 4 years
Triamcinolone acetonide	Not studied in this age group

- This is not a table of equivalence
- A low daily dose is defined as the dose that has not been associated with clinically adverse effects in trials that included measures of safety



- Important = contrôler
- CSI, LABA, anti-LT, théophylline
- Autant que nécessaire
- Même en l'absence de démonstration formelle de l'absence d'effets adverses sur la grossesse / le foetus



- Anti-IL5
- Anti-IL13

Cible commune :

Asthme sévère éosinophile

BPCO

Nicolas Roche
Paris

Prévalence et sous-diagnostic

- Tirage au sort de 60 MG
- 30 acceptent de participer...
- 1230 patients sur 9820 acceptent de participer au protocole...
- 882 explorations Post BD (71,7%) répondent aux critères qualité ATS/ERS
- BPCO stade II et + : 7,5% (IC95% : 5,7 – 9,4%)
- **BPCO connue chez 22,4%...**

Difficultés du diagnostic

Cible	Difficulté
Population générale, sujets à risque	Méconnaissance de la maladie
Malades	<p>Banalisation, sous-estimation des symptômes</p> <p>37 % des patients avec une dyspnée de grade 5/5</p> <p>53 % des patients avec une dyspnée de grade 4/5</p> <p>trouvent leur état de santé légèrement ou modérément altéré</p> <p>1/2 patients dyspnéiques ne le signalent pas spontanément</p> <p><small>Rennard, Confronting COPD survey, ERJ</small></p> <p><small>Roche Presse Med 2009</small></p>
Professionnels de santé	Méconnaissance des bénéfices possibles d'un traitement adapté et donc d'une détection précoce

Difficulté majeure : le diagnostic ne peut être porté qu'après spirométrie

Rechercher la BPCO ? Stratégies possibles

Sujet fumeur > 40 ans

Avec OU SANS bronchite chronique, dyspnée, « bronchites » répétées

Minispiromètre électronique
OU téléspiro



Spirométrie

VEMS/VEM6 < 0.7/0.8
DEP < 70% (spirométrie)
VEMS < 70/80%

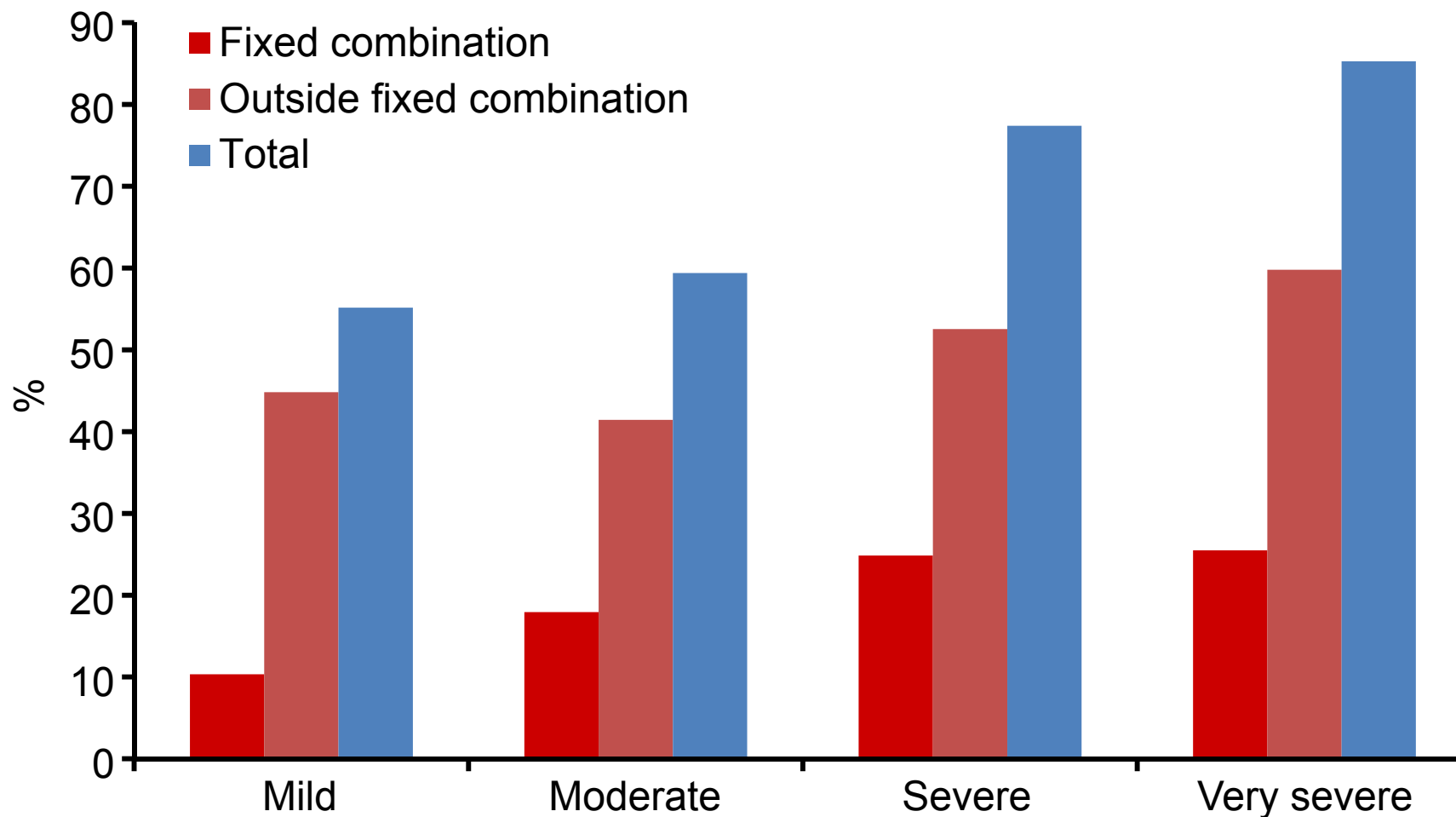
????????????????????????????????

Symptômes respiratoires \Rightarrow association fixe CSI + β 2 longue action

- Evite d'avoir à régler la question du diagnostic différentiel avec un asthme,
- Rend la spirométrie moins indispensable en apparence
- Inconvénient : risque d'exposition indue à la corticothérapie inhalée
 - À fortes doses (seules indiquées dans la BPCO d'après les AMM)
 - Pendant une durée prolongée :
 - aucun critère d'arrêt (si ce n'est la survenue de pneumonie, éventuellement) \Rightarrow à vie

Concordance des pratiques avec les recommandations

- 542 patients (cohorte « initiative BPCO »)
- phénotypage précis, dont spirométrie



Est-ce un problème ?

Risques pulmonaires et systémiques et CSI

Risque	Essai randomisé	Méta-analyse	Etude observationnelle
Diabète			X
Baisse de densité osseuse	X (triamcinolone)		
Ostéoporose fracturaire			X
Cataracte			X
Pneumonies	X	X	X
Fragilité cutanée	X		



Le diagnostic différentiel asthme – BPCO est « abordable » Même si il doit s'appuyer sur la spirométrie



Critère	Asthme	BPCO
Début	<20 ans	>40 ans
Symptômes	Variables sur de courtes périodes	Persistants sous traitement
Déterminants	Famille : asthme, atopie	Tabac, exposition professionnelle, biomasse
Obstruction bronchique	Variable Très réversible	Permanente Incomplètement réversible
Evolution des symptômes	Variabilité	Aggravation
Prédominance	Nuit, petit matin	Continus
Déclenchement	Exercice, rire, poussières, allergènes	Bronchite chronique précède parfois
Effet des bronchodilatateurs de secours	Amélioration rapide (clinique et spirométrie)	Peu d'effet
Radiographie	Normale le plus souvent	Distension, hyperclarté (inconstantes)



Dans les cas difficiles, bilan spécialisé



Critère	Asthme	BPCO
Diffusion	Normale	Abaissée
Scanner	Pas d'emphysème	Emphysème
Eosinophiles sanguins	Parfois élevés	Normaux
NO exhalé	Elevé	Normal

STEP 4 INITIAL TREATMENT*

Asthma drugs
No LABA
monotherapy

Asthma drugs
No LABA
monotherapy

ICS and
consider LABA
+/-or LAMA

COPD drugs

COPD drugs

*Consult GINA and GOLD documents for recommended treatments.

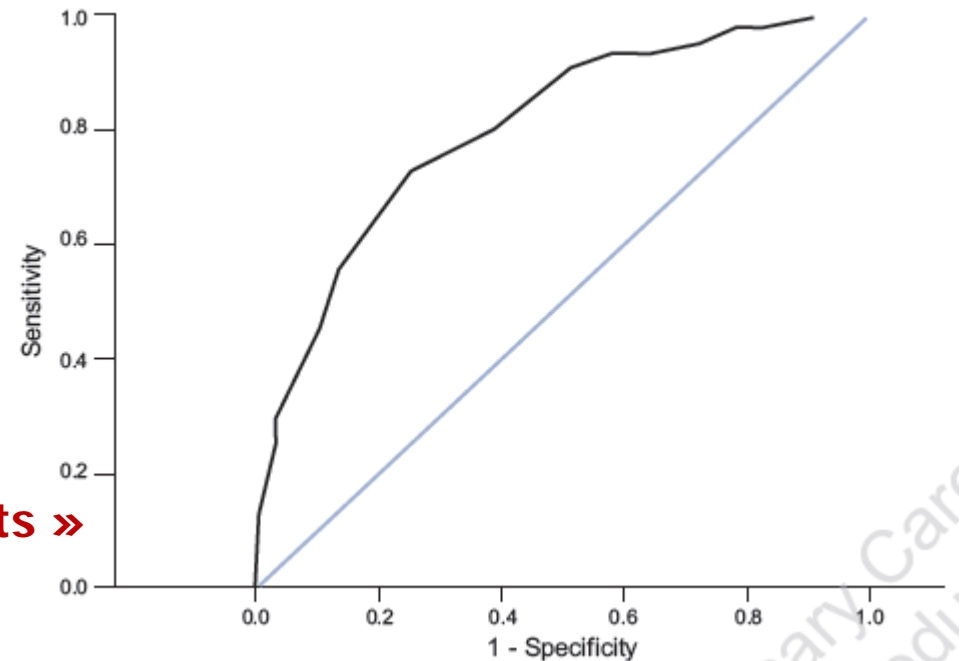
Quels moyens choisir pour mesurer la fonction respiratoire ?



Questionnaire + Piko-6

Patients de MG
Médecins très entraînés et « pratiquants »

Sichletidis PCRJ 2011



	IPAG questionnaire		PiKo-6®		Combination (both positive)	
	Total (N=1,078)	Smokers (N=522)	Total	Smokers	Total	Smokers
Sensitivity	91%	93%	80%	80%	72%	74%
Specificity	49%	39%	95%	94%	97%	97%
Negative predictive value	98%	97%	98%	96%	97%	95%
Positive predictive value	17%	24%	64%	75%	71%	82%

Mini-spirométrie en médecine générale

- N=611
- **Résultats non vraisemblables : 49,9%**
 - Expiration incomplète : $VEMS/VEM6$ ou $CV > 0,95$
 - Une seule mesure
- Ecart entre 2 mesures : jusqu'à 750 ml
- Demande de spirométrie si résultat anormal : 27%

**Importance de : formation initiale, formation continue,
pratique régulière, contrôle qualité régulier**

Prise en charge

Prise en charge de la BPCO : les objectifs

Réduire les symptômes	Symptômes Tolérance à l'exercice Qualité de vie
Réduire le risque	Progression Exacerbations Mortalité

Traitement : avant tout

	Essentiel	Recommandé	Selon les recommandations locales
A	Arrêt du tabac	Activité physique	Vaccins (grippe, pneumocoque)
B-D	Arrêt du tabac Réhabilitation	Activité Physique	Vaccins (grippe, pneumocoque)



Prise en charge thérapeutique de la BPCO

Degré de sévérité (tous : VEMS/CV < 0,7)

À risque	I : légère VEMS > 80 %	II : modérée VEMS : 50/60- 80 %	III : sévère VEMS : 30- 50/60 %	IV : très sévère VEMS < 30 %
----------	---------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------

Éviction du (des) facteur(s) de risque ; vaccinations

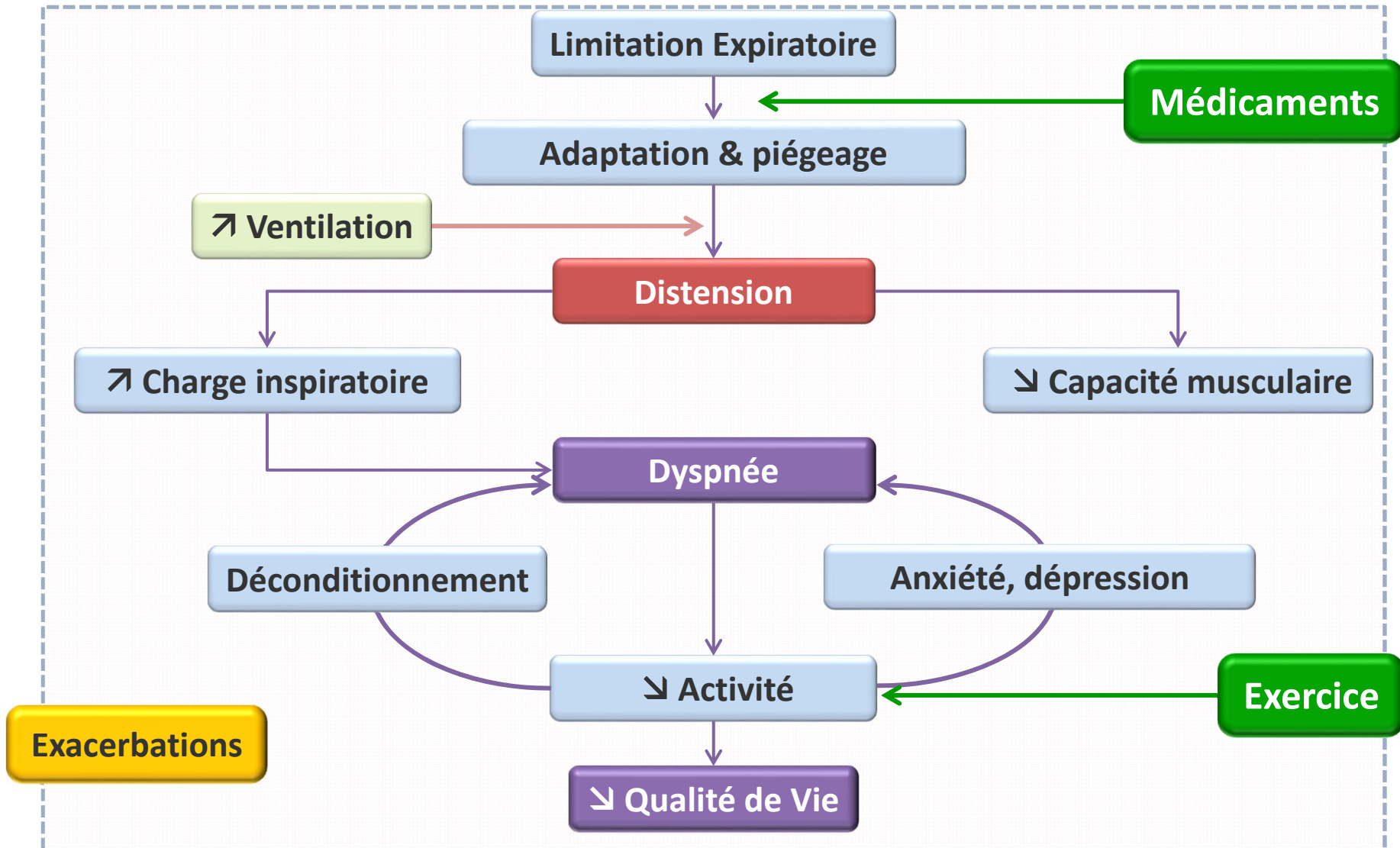
+ bronchodilatateur à courte durée d'action à la demande

**+ bronchodilatateur à longue durée d'action
+ réhabilitation**

**+ corticoïde inhalé
associé à un bêta-2-agoniste
de longue durée d'action
si exacerbations répétées**

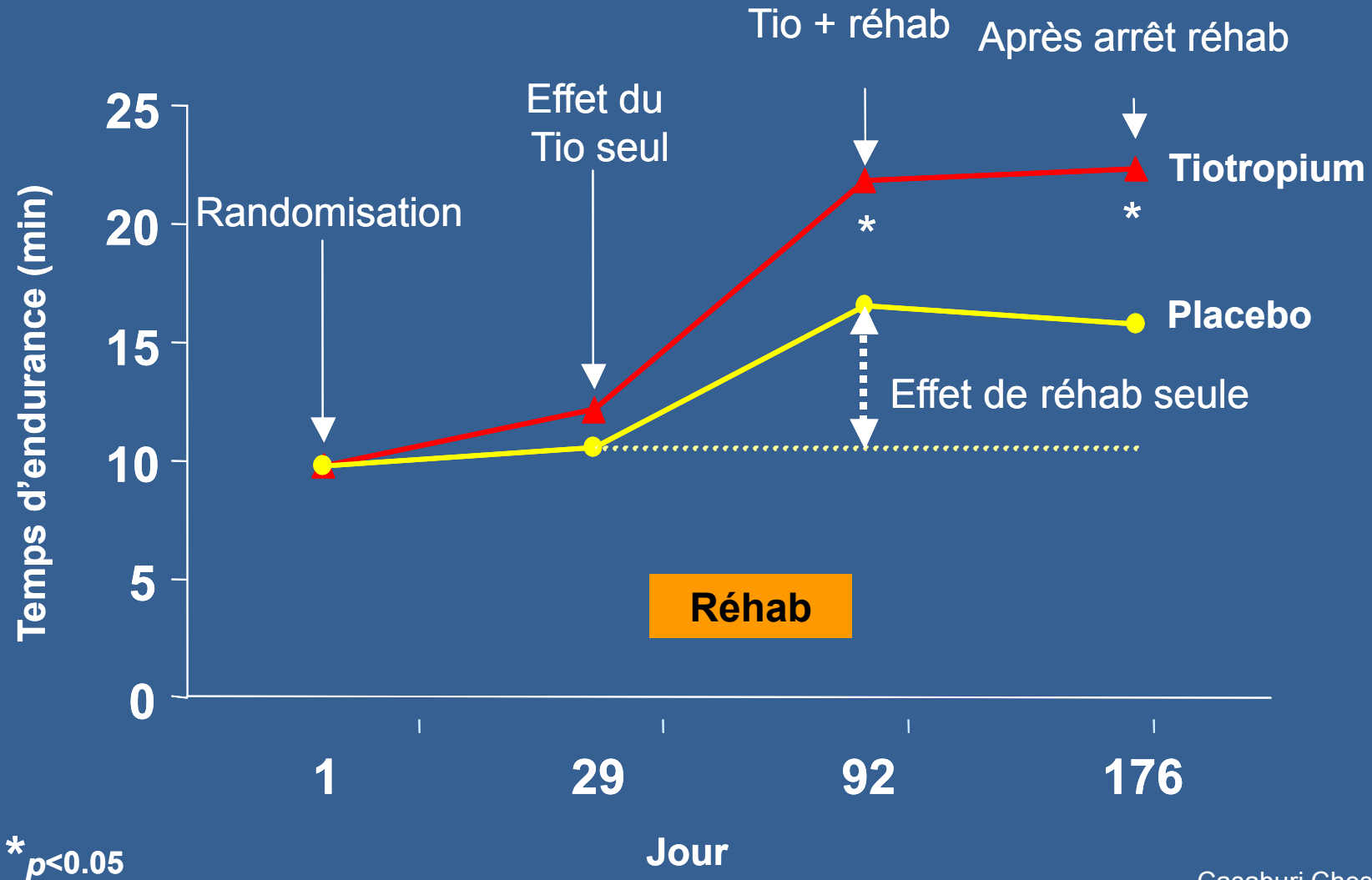
**- ± OLD
si insuffisance
respiratoire
- Envisager les
traitements
chirurgicaux**

Mécanismes en jeu et cibles des traitements



Réhabilitation +/- tiotropium

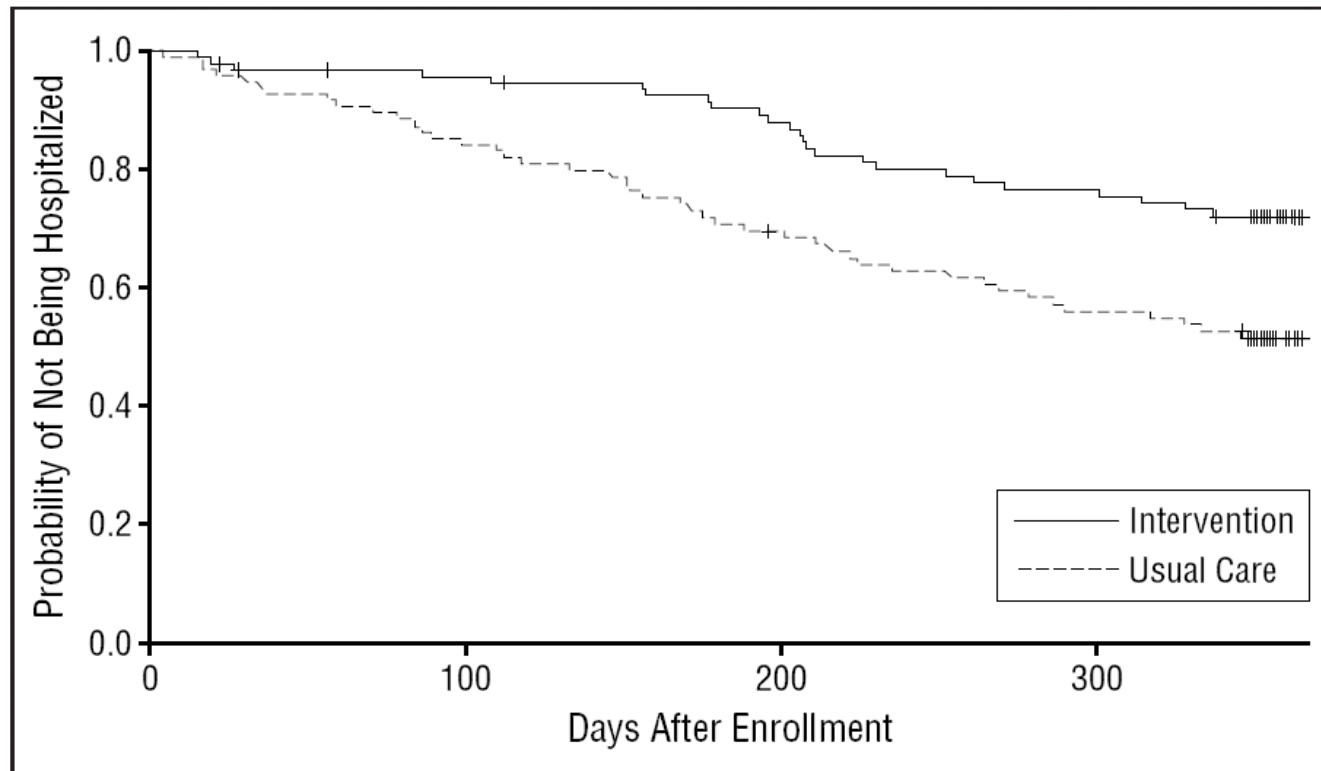
25 semaines, vs placebo, N=91, 67 ans, VEMS : 34%, Hommes : 57%



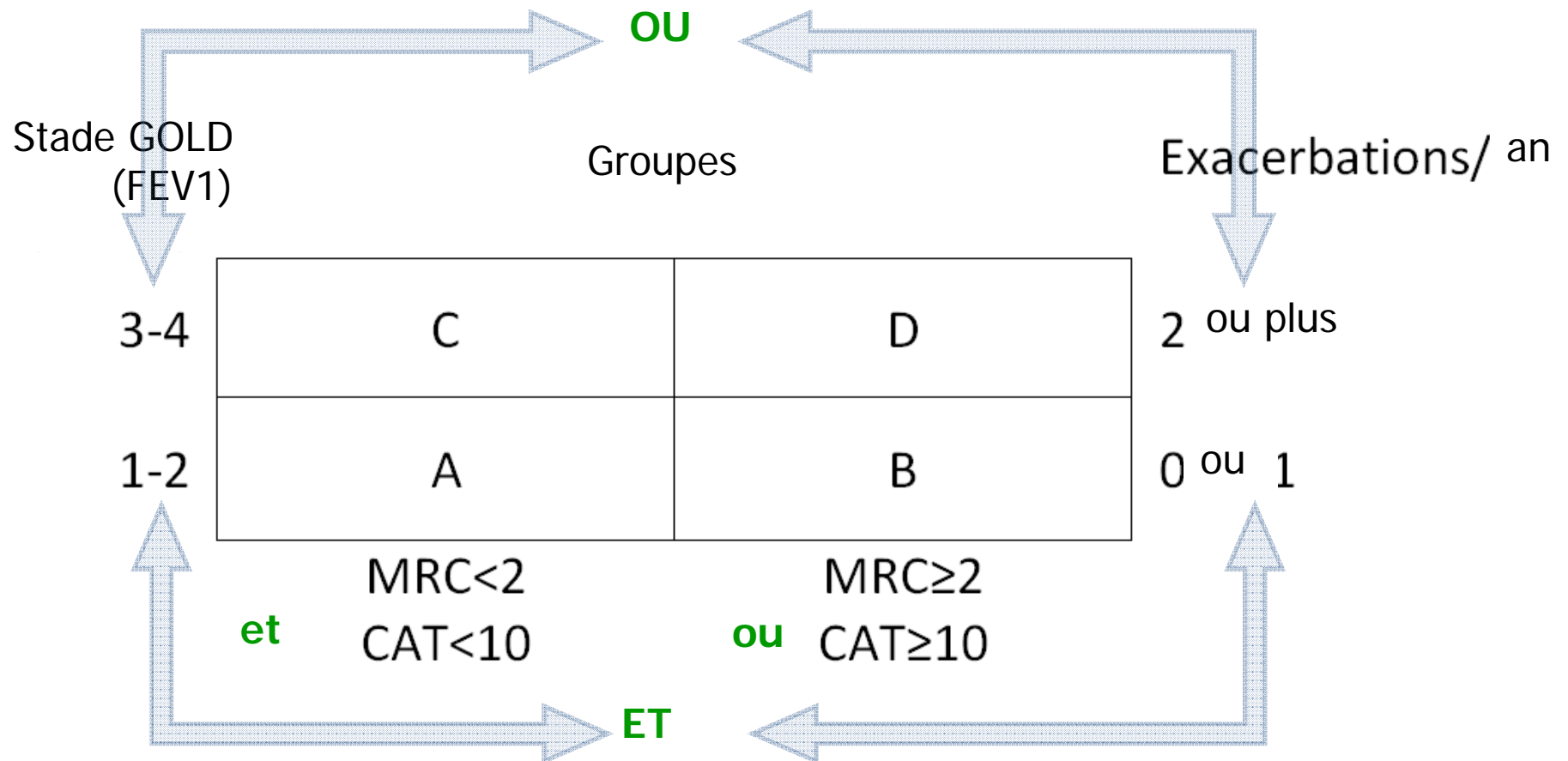
* $p < 0.05$

Education

- Essai randomisé, Québec, n=191



La nouvelle classification GOLD



2013

CCQ: seuil : 1 ;

1 hospitalisation
= 2 exacerbations

Les réserves

- Symptômes
 - Outils d'évaluation
 - Seuils de classement
- Critères de classement manquants
 - Comorbidités
 - Bronchite chronique
 - Age...
- Risque
 - Hétérogénéité des C & D
 - Discrimination & ordre de progression
 - Mortalité
- Traitements
 - Elargissement des indications de CSI
 - Autorisation des CSI hors associations fixes
 - Multi-thérapies en 1^{ère} ligne

Sans preuves
convaincantes

Implications thérapeutiques

Grade	Option 1	Option 2	Autres alternatives
A	SABA ou SAMA	SABA + SAMA ou LAMA ou LABA	Théophylline
B	LAMA ou LABA	LABA + LAMA	Théophylline SABA et/ou SAMA
C	LABA + CSI et/ou LAMA	LAMA + LABA	Théophylline SABA et/ou SAMA Envisager iPDE4
D	LABA + CSI et LAMA	CSI + LABA + LAMA CSI + LABA + iPDE4 LAMA + iPDE4 CSI + LAMA LABA + LAMA	Théophylline SABA et/ou SAMA Carbocystéine

Le futur proche

- Nouveaux bronchodilatateurs / associations
 - Pour l'heure :
 - Ultibro = indacatérol + glycopyrronium = LABA + LAMA
- Nouvelles associations CSI + LABA
 - Pour l'heure :
 - Relvar = fluticasone furoate + vilantérol
 - Ciblage ? (éosinophiles)
- Macrolides long cours

Le futur lointain

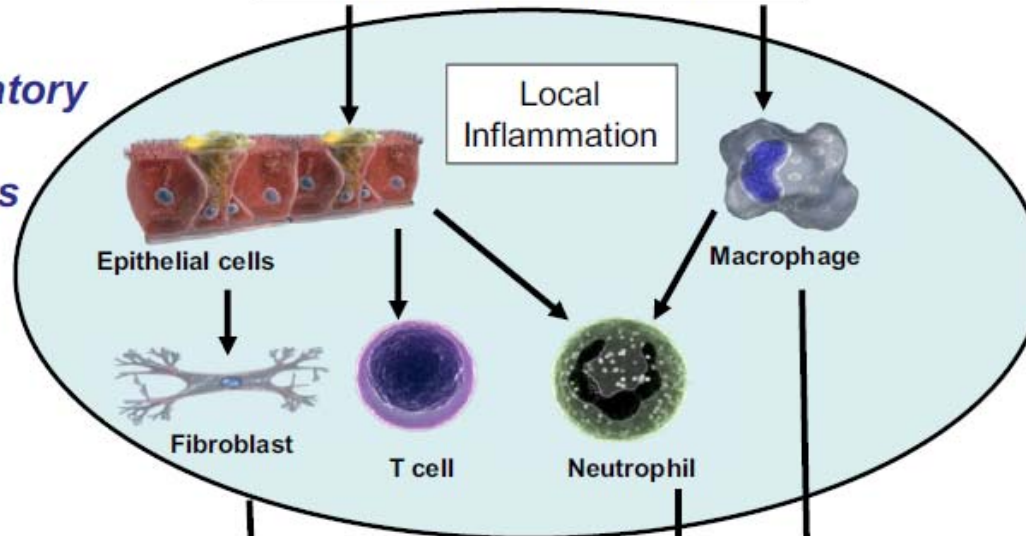
Triggers

Cigarette Smoke & Reactive Oxygen Species, ROS

Smoking Cessation Aids

Anti-oxidants

Inflammatory Cells & Mediators



Anti-Inflammatories

PDE4 inhibitors

Transcription Factor inhibitors
Kinase inhibitors

Reversal of Steroid Resistance

Anti-Infectives

Biologics: mABs

Processes

Fibrosis

Proteolysis

Anti-fibrotics

Protease inhibitors

Pathology

Obstructive bronchiolitis

Systemic Inflammation

Mucus Hypersecretion

Emphysema

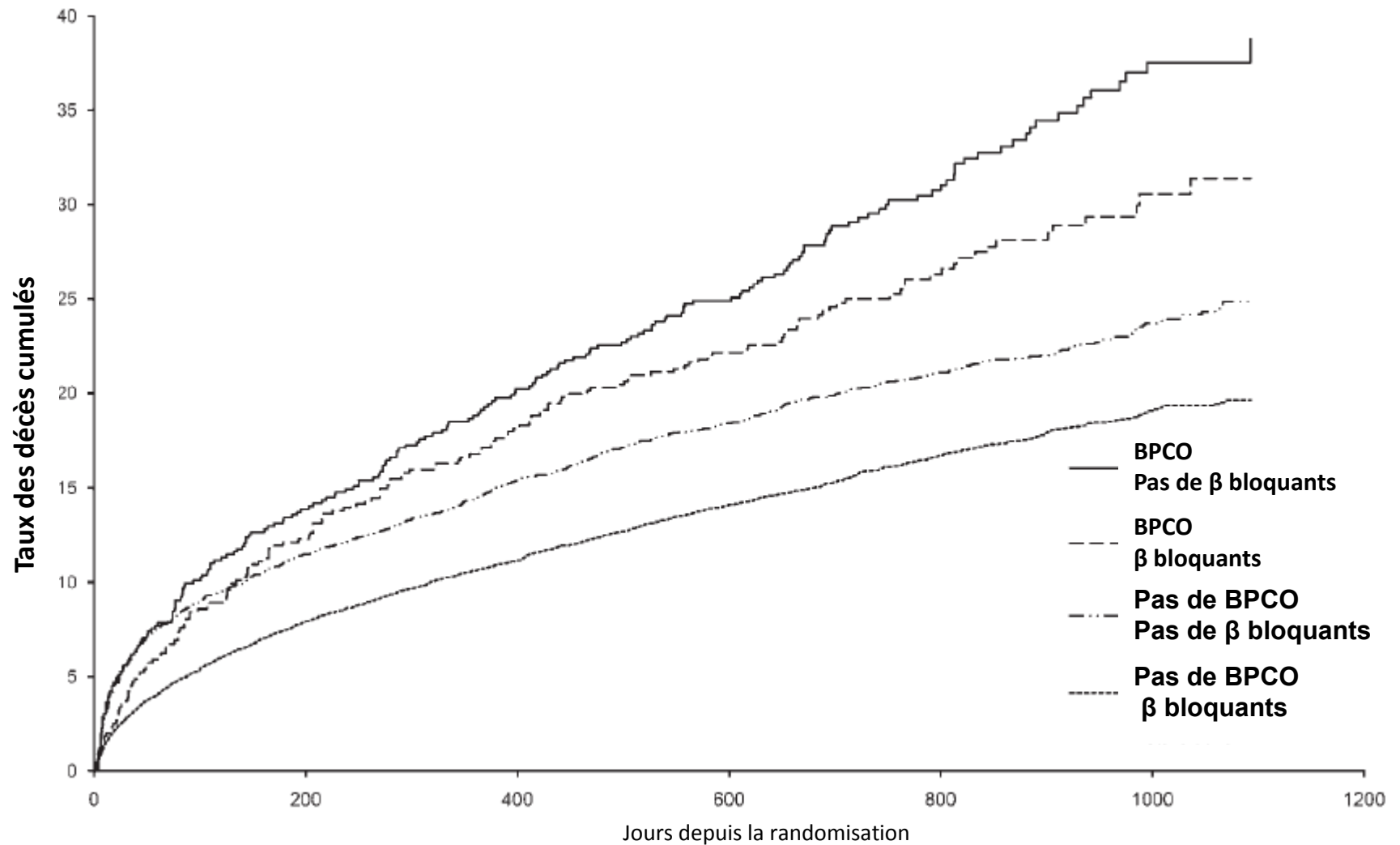
New Combinations of Inhaled Bronchodilators and Steroids

Statins

Mucolytics

Lung Regeneration

BPCO, bêta-bloquants et pronostic post-syndrome coronarien aigu



Conclusion

- Les classes pharmacologiques ne changent pas
- De nouvelles molécules et associations apparaissent
- Les stratégies diffèrent fondamentalement entre asthme et BPCO
- Un diagnostic précis est indispensable
- Les critères de choix peuvent être amenés à évoluer
- La prise en compte de données supplémentaires peut devenir nécessaire