Asthme mal équilibré : nouvelle approche

par le Dr Rudi PECHE*

* Pneumologue
I.S.P.P.C. C.H.U. Charleroi
6110 Montigny-le-Tilleul
secrétariat.pneumologie@chu-charleroi.be

Depuis quelques années, l'arrivée des agents biologiques dans l'asthme sévère a révolutionné la vie des patients asthmatiques sévères allergiques et/ou éosinophiliques, certains d'entre eux parlant d'une deuxième vie. Diminution des exacerbations, amélioration de la qualité de vie et pour certains, sevrages des corticoïdes systémiques sont désormais possibles sous ces thérapies ciblées.

L'auteur déclare avoir des liens d'intérêts avec diverses sociétés pharmaceutiques ou de dispositifs médicaux en ce qui concerne cet article.

ABSTRACT

The classic treatment for asthma is in stages. In case of severe or poorly controlled asthma despite optimal treatment, new molecules have appeared with real added value in terms of asthma control and this with few side effects.

Keywords : asthma, corticosteroids, monoclonal antibodies, uah.

RÉSUMÉ

Le traitement classique de l'asthme se fait par paliers. En cas d'asthme sévère ou mal contrôlé malgré un traitement optimal, de nouvelles molécules sont apparues avec une réelle plus-value au niveau du contrôle de l'asthme et ceci avec peu d'effets secondaires.

Mots-clés : asthme, corticoïdes, anticorps monoclonaux.

De quels patients parlons-nous ?

La première étape sera d'identifier si votre patient présente un asthme « difficile » ou un asthme sévère.
La définition de **l'asthme sévère** proposée en 2014 par l'ATS-ERS[a] fait référence à la prise en charge thérapeutique nécessaire pour tenter d'obtenir (ou non) le contrôle de l'asthme.

L'asthme sévère est :

- un asthme restant non contrôlé malgré un traitement de fond par corticoïdes inhalés à fortes doses associé à un autre traitement de fond (et éventuellement à des corticoïdes oraux) ;
- un asthme dont le contrôle se détériore lors de la diminution du traitement de fond par corticoïde inhalé à forte dose associé au 2e contrôleur (± corticoïdes oraux).

L'absence de contrôle est définie par un score de symptômes correspondant à un mauvais contrôle (ACT < 18), ou la survenue de deux exacerbations de l'asthme ou d'une exacerbation grave dans l'année précédente ou la présence d'une obstruction fixée (VEMS < 80%) (tableau 1).

Par contre, **l'asthme « difficile »** regroupe des patients qui présentent des conditions qui peuvent aggraver la symptomatologie de leur asthme mais qui, une fois corrigées pourraient améliorer le contrôle de leur asthme[2] (cela représente ± 50 % des patients avec un asthme à problème).

Il faut en particulier penser à :

- une mauvaise compliance au traitement de fond. Il faut pour cela interroger son patient, vérifier avec son pharmacien la fréquence de renouvèlement de délivrances des prescriptions, un test d'adhérence aux inhaleurs (TAI) peut également être utilisé ;
- une dose insuffisante de corticoïdes inhalés. En effet, en fonction de la molécule utilisée, il existe un tableau des doses élevées à administrer ;
- une technique d'inhalation incorrecte. Il faut demander au patient de réaliser l'inhalation en direct et l'aider via la demande d'une consultation BUM[b] chez

a. American Thoracic Society – European Respiratory Society
b. Consultation BUM (bon usage du médicament) à prescrire pour le pharmacien qui est honoré pour cela en cas d'asthme : https://www.ssmg.be/wp-content/uploads/RMG/350/RMG350_20-21.pdf

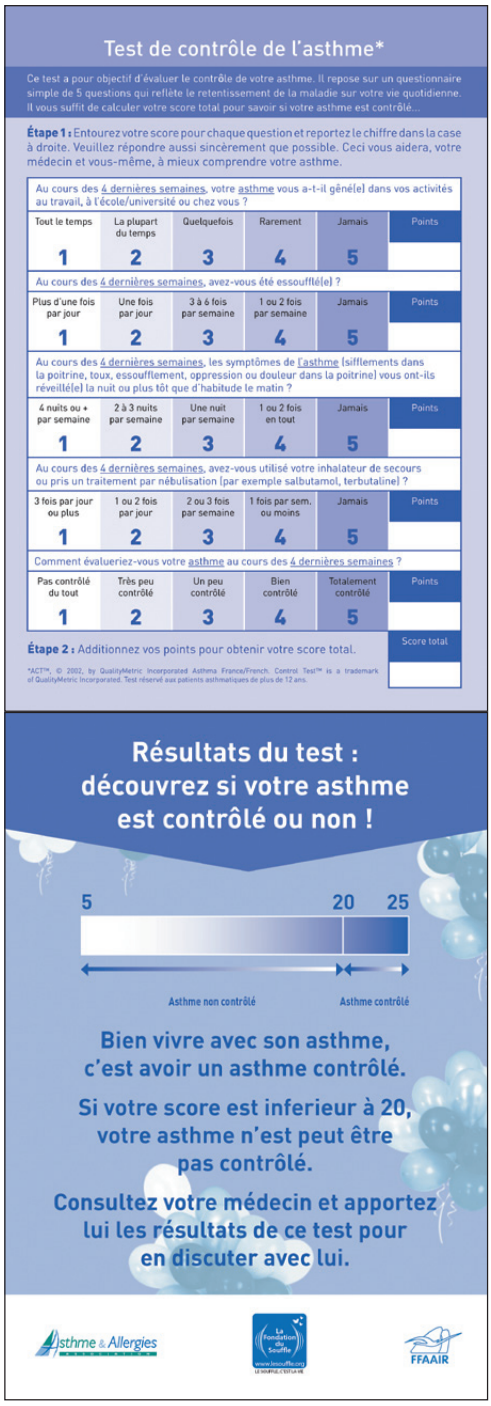

Tableau 1.

le pharmacien et les supports visuels comme l'application « MYPUFF[cc] » à utiliser parfaitement son inhalateur (tableau 2) ;

- une gestion insuffisante des comorbidités, telles rhinite, sinusite, reflux, obésité, hyperventilation et les traiter ;
- la présence de facteurs déclenchant (tabagisme, exposition persistante à des allergènes : animaux domestiques, professionnels) ;

c. Sur Androïd et Appel Store : application créée par la Belgian Respiratory Society.

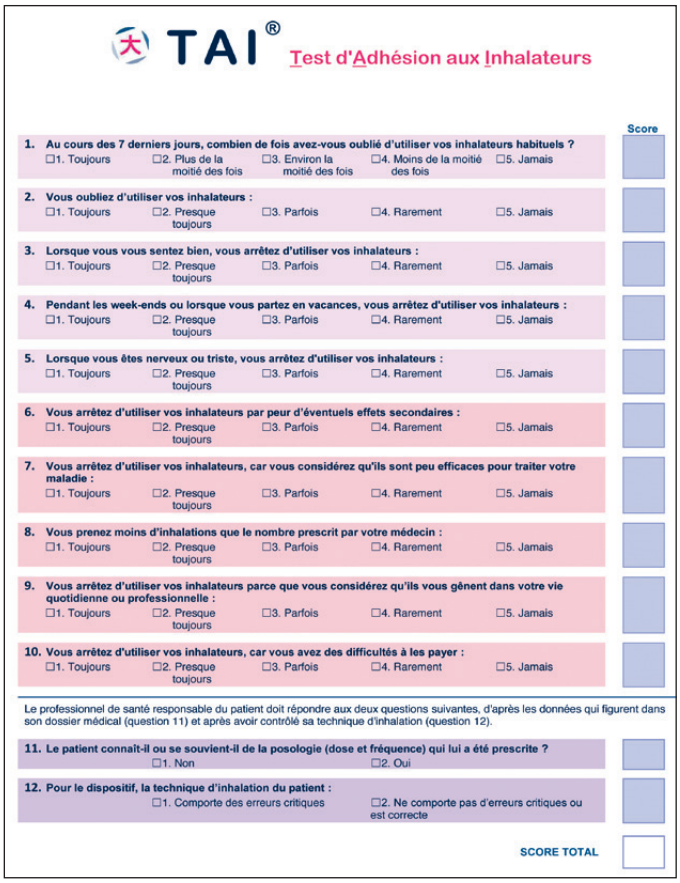

Tableau 2.[d]

- un effet négatif d'autres médications (ex. ß-bloquants, AINS).

Dans l'asthme sévère, tous les éléments précités sont supposés avoir été exclus ou optimisés.
Confirmer un tel diagnostic nécessite du temps, souvent plusieurs mois.

Place des corticoïdes per os ?

Tout doit être entrepris pour éviter le recours aux corticoïdes systémiques : notre réflexe ancré depuis des décennies d'en prescrire doit être modifié, l'automédication du patient doit être évitée.
Les corticoïdes systémiques ont des risques à court terme (hyperglycémie, changement d'humeur, troubles du sommeil, reflux gastro-œsophagien...) et à long terme (ostéoporose, diabète, obésité, maladies cardiovasculaires, cataracte, dépression, anxiété...).[3]
Les patients traités par corticostéroïdes oraux présentent de très nombreuses comorbidités et ce, pas seulement chez ceux qui les prennent au long cours mais aussi chez ceux qui reçoivent des courtes cures de corticothérapie orale de temps en temps. C'est en fait la dose cumulée des corticoïdes oraux reçus qui compte.[4]

d. http://www.taitest.com/docs/Cuestionario_fr.pdf

Une étude récente a révélé que 93 % de 808 patients atteints d'asthme sévère étaient confrontés à au moins une comorbidité associée à la prise de corticoïdes oraux.[5]
Les patients traités par corticoïdes oraux présentent un risque de maladie coronarienne 1.4 fois supérieur, de maladie cérébrovasculaire de 2.7 fois supérieur et d'insuffisance cardiaque 2.14 fois plus élevé. Le risque de développement de complications supplémentaires est en outre dose-dépendant.
En cas d'exacerbation, il faut en tout cas limiter la durée de traitement par corticoïdes oraux à 3-5 jours et ne pas dépasser la dose de 32 mg de méthylprednisolone[e]. Pour des durées si courtes, on peut sans problème arrêter en une fois la corticothérapie
Le recours fréquent à ces cures ou le passage à une corticothérapie orale au long cours ne peut s'envisager que dans des cas extrêmes, de manière transitoire et en adressant son patient à un centre de référence pour envisager une autre stratégie.

Quelle nouvelle stratégie proposer ?

Les agents biologiques ont un meilleur bénéfice thérapeutique et un effet majeur d'épargne des corticoïdes systémiques à la condition d'avoir bien ciblé le patient. Les anticorps monoclonaux actuellement à notre disposition sont en effet très efficaces pour certains phénotypes spécifiques.
D'où l'importance du phénotypage de l'asthme sévère.

Comment procéder ?

Dans une première phase, il faut faire la distinction entre l'asthme de type 2 et l'asthme non de type 2.

L'asthme de type 2 est une forme d'asthme caractérisée par une inflammation de type 2 qui peut entrainer une augmentation des exacerbations de l'asthme et une diminution de la fonction pulmonaire. Les cytokines inflammatoires de type 2 (IL-5, IL-4, IL-13) sont des contributeurs majeurs à la progression de l'inflammation. De plus, des biomarqueurs courants de l'asthme ; éosinophiles, IgE et mesure du NO exhalé élevé (FeNO) sont présents.
Différents agents biologiques ciblent les cellules et les voies qui relient l'inflammation à l'asthme. Certains biologiques ciblent les éosinophiles et les IgE tandis que d'autres ciblent les cytokines, en particulier l'interleukine-4 (IL-4), l'IL-5 et l'IL-13.

L'asthme de type 2 peut être divisé en 2 phénotypes : l'asthme allergique et l'asthme non allergique-éosinophilique.
Nous discuterons des différentes options de traitement pour les différents types d'asthme de type 2.

L'asthme non de type 2 ou Th2-bas est également un groupe hétérogène, avec plusieurs phénotypes identifiés ; comme l'asthme d'apparition tardive, l'asthme provoqué par l'obésité, les polluants, le tabagisme et les infections virales ou bactériennes. Les causes sous-jacentes de l'asthme Th2-bas pourraient être attribuées à plusieurs voies de signalisation cellulaire, y compris le stress oxydatif, l'inflammation neutrophile causée par une dérégulation de la voie Th17 et Th1.

L'asthme de type 2 peut être divisé en 2 phénotypes : l'asthme allergique et l'asthme non allergique-éosinophilique.

L'asthme allergique se caractérise par des antécédents familiaux fréquemment présents, un début précoce (souvent dans l'enfance) et un terrain allergique évocateur (rhinite allergique, eczéma atopique).
Des tests cutanés et/ou le dosage d'IgE spécifiques confirmeront une sensibilisation à un ou plusieurs allergènes courants (acariens, animaux domestiques, pollens, moisissures…).
Il pourra aussi y avoir un certain degré d'élévation des éosinophiles sanguins.
L'omalizumab[f] trouve son indication entre-autre dans l'asthme allergique sévère.
Il s'agit d'un anticorps monoclonal dirigé contre les IgE libres qui prévient l'activation des mastocytes, basophiles et cellules dendritiques et réduit le nombre de récepteurs aux IgE. Il s'administre en sous-cutané, toutes les deux ou quatre semaines en fonction du poids et des IgE totales dans le sérum. Il est indiqué en Belgique chez les enfants à partir de 6 ans

Si ces patients souffrant d'asthme allergique sévère ont également une éosinophilie fortement accrue dans le sang (plus de 300 granulocytes éosinophiles/µl), ils peuvent également être traités avec l'un des anticorps monoclonaux anti-IL-5.

L'asthme éosinophilique non-allergique quant à lui se développe typiquement plus tard (souvent après 30 ans), sans antécédent familial ni terrain allergique (pertinent) mais on rencontre souvent une sinusite chronique fréquemment avec polypose et parfois intolérance à l'aspirine et aux AINS.
L'éosinophilie sanguine est prononcée, supérieure à 300/µl et dépasse même régulièrement la barre des 500 avec cependant une forte variabilité.

e. Medrol®

f. Xolair®

Il est à noter que pour les patients sous corticothérapie orale, le taux d'éosinophiles étant diminué par la corticothérapie, le seuil requis de 300/µl n'est pas toujours obtenu et la réduction temporaire de cette corticothérapie orale est parfois nécessaire pour voir remonter le taux des éosinophiles.

En Belgique trois anticorps monoclonaux sont disponibles pour traiter l'asthme sévère éosinophilique (avec terrain allergique ou non) : **le mépolizumab[g] et le reslizumab[h]** sont dirigés contre l'interleukine-5 (IL-5), cytokine jouant un rôle majeur dans le recrutement des éosinophiles, tandis que le benralizumab[i] se lie aux récepteurs pour l'IL-5 et induit une apoptose active des éosinophiles.
Le mépolizumab[f] s'administre en sous-cutané toutes les 4 semaines. Le benralizumab[h] s'administre en sous-cutané toutes les 4 semaines (les 3 premières injections) puis toutes les 8 semaines. Le reslizumab[g] s'injecte en IV toutes les 4 semaines.
Tous ces agents entrainent une déplétion marquée des éosinophiles, en particulier le benralizumab qui induit une déplétion quasi complète des éosinophiles sanguins endéans les 24 h.
Tous les produits précités sont actuellement correctement remboursés, avec des critères certes stricts eu égard au cout de ces médicaments innovants[6]. Employés à bon escient, les anti-IL-5 améliorent la qualité de vie, réduisent considérablement le nombre d'exacerbations et le recours aux corticoïdes systémiques[7,8].
Les contrindications sont limitées aux femmes enceintes et en période d'allaitement et les effets secondaires sont principalement des possibles réactions minimes au site d'injection,

Comment améliorer notre démarche collaborative ?

Le médecin généraliste a un rôle de premier plan dans la détection des asthmes sévères et les démarches de phénotypage.
Il pourra aider à rechercher les allergies, IgE totaux et RASTS pour les allergènes suspectés et le nombre des éosinophiles dans la biologie.
Il peut ensuite confier son patient au pneumologue expert en asthme sévère de sa région dans la perspective de l'accès à un éventuel agent biologique.
Le médecin généraliste assure le suivi du patient et peut intervenir s'il le désire dans l'administration du biologique d'autant plus que de nouvelles formes apparaissent sur le marché avec des seringues préremplies et auto injecteurs.
Ces médicaments sont en outre bien tolérés, administrés en Belgique depuis 15 ans pour l'omalizumab[e] et de plusieurs années déjà avec les anti-IL5.
Aucun effet secondaire majeur n'a été signalé et paradoxalement le traitement est beaucoup plus sûr que l'utilisation à long terme de stéroïdes oraux.

g. Nucala®
h. Cinqaero®
i. Fasenra®

À quel prix ?

Le cout de ces traitements ciblés est important. Il est donc nécessaire que nous sélectionnions ensemble les patients de manière rigoureuse.
Il s'agit d'une population de patients asthmatiques sévères à haut risque de complications.
Les pneumologues spécialisés dans cette pathologie sont là pour vous aider dans cette démarche et obtenir le remboursement éventuel du traitement pour votre patient.

Conclusion

Dans l'asthme sévère, la corticothérapie orale n'est plus la panacée. Il existe maintenant des anticorps monoclonaux qui permettent une prise en charge des asthmes sévères allergiques et/ou éosinophiliques.

L'amélioration clinique chez les patients correctement sélectionnés est souvent spectaculaire et l'effet cortico-épargnant de cette nouvelle approche leur permet d'éviter des effets secondaires non négligeables.

Bibliographie

1. Chun KF, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. ERJ 2014. 43 : 343-373. https://erj.ersjournals.com/content/43/2/343
2. Global Initiative for Asthma. Difficult-to-treat & Severe Asthma, 2019. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf
3. Médrol®. Résumé des caractéristiques du produit.
4. Sullivan RW, and al. Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients J. Allergy Clin. Immunol 2018 ; 141 : 110-6. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28456623/
5. Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, et al. Thorax2016 ; 71 : 339-346. https://ondpanon.riziv.fgov.be/SSPWebApplicationPublic/fr/Public/ProductSearch
6. Bel E, et al. Oral glucocorticoïd sparing effects of mepolizumab in eosinophilic asthma NEJM 2014 ; 371 : 1189-1197. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1403291
7. Nair P., et al. Oral glucocorticoid sparing effect of benralizumab in severe asthma NJM 2017 ; 376 : 2448-2458 https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1703501