

Rencontres genevoises de pneumologie 2009

Revue de l'année 2008: asthme

29.04.2009

J. Pralong

Revue de l'année 2008

Asthme en 2008

=

Asthme en 30 minutes??

Plan

Prise en charge thérapeutique de fond chez l'adulte:

1. Prise en charge globale: bref rappel
 2. Améliorer la compliance
 3. Controverse: LABA et mortalité
 4. Asthme résistant: quoi de neuf?
 5. Développements futurs
-

Prise en charge thérapeutique de fond chez l'adulte:

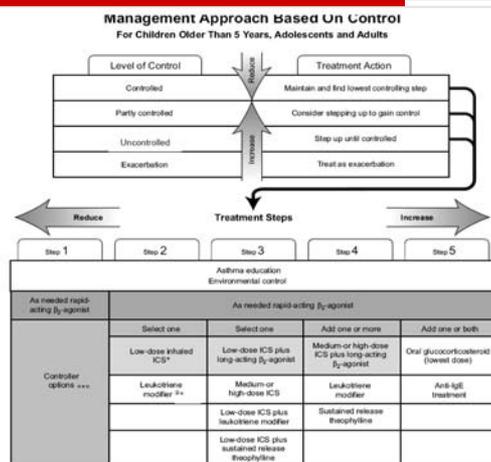
- 1. Prise en charge globale: bref rappel**
 2. Améliorer la compliance
 3. Controverse: LABA et mortalité
 4. Asthme résistant: quoi de neuf?
 5. Développements futurs
-

1. Prise en charge globale

- ❑ Déterminer la sévérité de l'asthme
- ❑ Choisir le traitement de fond
- ❑ Evaluer le contrôle de l'asthme
- ❑ Adapter le traitement (step up ou step down)

Guidelines: GINA, ATS, BTS...

1. Prise en charge globale



* ICS=inhaled glucocorticosteroids
** leukotriene antagonist or synthesis inhibitors
*** Preferred controller options are shown in shaded boxes

1. Prise en charge globale

- Validé
 - Efficace dans la majorité des cas
 - Bien toléré

 - Stop...
-

Prise en charge thérapeutique de fond chez l'adulte:

1. Prise en charge globale: bref rappel
 - 2. Améliorer la compliance**
 3. Controverse: LABA et mortalité
 4. Asthme résistant: quoi de neuf?
 5. Développements futurs
-

2. Améliorer la compliance

- a. Augmenter la demi-vie des principes actifs
 - b. Augmenter l'efficacité des traitements actuels
 - c. Diminuer les effets secondaires
-

2. Améliorer la compliance

- a. Augmenter la demi-vie des principes actifs
 - CSI
 - LABA
 - CSI+LABA
-

CSI

- Budésonide (Pulmicort®), ciclesonide (Alvesco®) et mométasone (Asmanex®) peuvent être utilisés 1x/j dans les asthmes légers à modérés bien contrôlés (GINA 2008)
 - !!! CSI 1x/j: inflammation moins bien contrôlée (FeNO augmentée)
Hasegawa et al. Pulm Pharm and Ther 2008;21: 663-7
 - Autres molécules en développement
-

LABA

- 2x/j
 - Jamais seul
 - Indacaterol: 1x/j, effet rapide
 - Autres molécules en développement
-

Indacaterol provides sustained 24 h bronchodilation on once-daily dosing in asthma: a 7-day dose-ranging study

C. LaForce¹, M. Alexander²,
R. Deckelmann³, L. M. Fabbri⁴,
Z. Aisanov⁵, R. Cameron⁶, R. Owen⁶,
M. Higgins⁵

- But: tester l'efficacité de l'indacaterol 1x/j
- Méthode:
 - RCT Indacaterol contre placebo
 - 436 pts avec asthme modéré à sévère sous CSI
 - 7j de ttt (Indacaterol à différentes doses vs placebo)
 - VEMS: mesures à j1 et j7: pré-dose, 5-10-15-30 min et 1-2-3-4-8-12-22-23-24h post-dose

Indacaterol provides sustained 24 h bronchodilation on once-daily dosing in asthma: a 7-day dose-ranging study

C. LaForce¹, M. Alexander²,
R. Deckelmann³, L. M. Fabbri⁴,
Z. Aisanov⁵, R. Cameron⁶, R. Owen⁶,
M. Higgins⁵

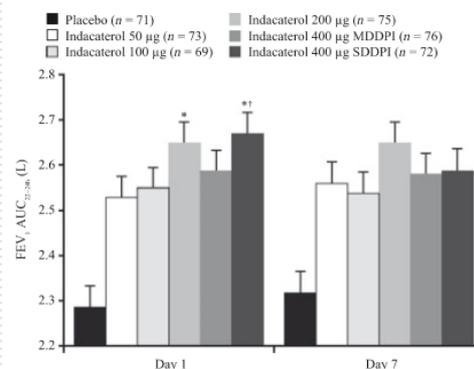


Fig 1: VEMS 22-24h post dose à j1 et j7

Indacaterol provides sustained 24 h bronchodilation on once-daily dosing in asthma: a 7-day dose-ranging study

C. LaForce¹, M. Alexander²,
R. Deckelmann³, L. M. Fabbri⁴,
Z. Aisanov⁵, R. Cameron⁶, R. Owen⁶,
M. Higgins⁵

□ Résultats:

- Efficace après 5 minutes à j1 et j7
- Efficace durant 24h à j1 et j7 (amélioration du VEMS: environ 300 ml)
- Pas d'effets secondaires majeurs

□ Conclusions:

- Effet bronchodilatateur rapide
- Efficacité prolongée
- Dose la plus efficace: 200ug
- Etudes futures: évaluer l'effet de l'indacaterol sur les symptômes et le contrôle de l'asthme

□ Résultats similaires dans l'étude de Kanniess et al.

J Asthma 2008; 45(10): 887-92

CSI+LABA

□ Posologie 1x/j:

- Pas validé dans les guidelines
- Efficace lorsque asthme bien contrôlé

Kerwin et al. Respir Med 2008; 102: 495-504

Peters et al. NEJM 2007; 356: 2027-39

Kuna et al. Respir Med 2006; 100: 2151-9

Résumé: $\frac{1}{2}$ vie des principes actifs

- CSI approuvés 1x/j
 - CSI+LABA 1x/j semblent efficaces
 - Si insuffisant: « step up »
 - Arrivée sur le marché de molécules avec $\frac{1}{2}$ vie = 24h
-

2. Améliorer la compliance

- a. Augmenter la demi-vie des principes actifs
 - b. Augmenter l'efficacité des traitements actuels
-

Concepts importants

- CSI + LABA > CSI seuls (ou LABA seuls)
 - Ajouter LABA à CSI > augmenter CSI
-

CSI + LABA > CSI seuls (ou LABA seuls)

- Concept connu et inclus dans les recommandations
 - Explications:
 - LABA augmente l'efficacité du corticostéroïde
 - LABA agit comme un récepteur aux CS
 - **Explication de l'augmentation de mortalité respiratoire lors de l'utilisation des LABA sans CSI (étude SMART)?**
 - Corticostéroïde à long cours: tolérance et désensibilisation des β_2 -AR
 - LABA prévient ou réverse la désensibilisation
 - Effet synergiste
-

Steroids combined with long-acting beta₂-agonists in human small airways

Phillips, Jr, MD Philadelphia, Pa J Allergy Clin Immunol 2008;122:724-40

Ajouter LABA à CSI > augmenter CSI

- Diminution des symptômes
- Amélioration VEMS, PEF
- Diminution des exacerbations
- Meilleur contrôle global

GINA 2008

NAEPP 2007

O'Byrne et al. Chest 2008; 134: 1192-99

Bateman et al. AJRCC 2004; 170: 836-44

Gibson et al. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 344-50

2. Améliorer la compliance

- a. Augmenter la demi-vie des principes actifs
 - b. Augmenter l'efficacité des traitements actuels
- c. Diminuer les effets secondaires**
-

L'exemple du ciclesonide (Alvesco®)

- Pro-médicament converti en forme active dans les VA
 - Effet dirigé
 - Diminution des effets secondaires locaux (dysphonie, toux, candidose oropharyngée) et systémiques (rares)
- Possibilité de l'utiliser 1x/j dans les asthmes légers à modérés bien contrôlés

GINA 2008

Prise en charge thérapeutique de fond chez l'adulte:

1. Prise en charge globale: bref rappel
 2. Améliorer la compliance
 - 3. Controverse: LABA et mortalité**
 4. Asthme résistant: quoi de neuf?
 5. Développements futurs
-

Point de départ: étude SMART

- Effet du Salmeterol vs placebo dans la prise en charge de l'asthme
- Résultats: augmentation de la mortalité respiratoire (RR 2.16) et de la mortalité liée à l'asthme (RR 4.37) dans le groupe Salmeterol
- Effet marqué c/o les Afro-Américains

Nelson et al. Chest 2006; 129: 15-26

Critiques de SMART

- Mortalité augmentée surtout chez les sujets recevant Salmeterol sans CSI (analyse sous-groupe)
- Afro-Américains avec un asthme plus sévère que Blancs et moins de CSI prescrits
- Pas de suivi médical durant les 6 mois de l'étude SMART

Wijesinghe et al. Postgrad Med J 2008; 84: 467-72
O'Byrne et Adelroth Chest 2006; 129: 3-5

Meta-analysis: Effects of Adding Salmeterol to Inhaled Corticosteroids on Serious Asthma-Related Events

Eric Bateman, MD; Harold Nelson, MD; Jean Bousquet, MD; Kenneth Kral, MS; Laura Sutton, PharmD; Hector Ortega, MD, ScD; and Steven Yancey, MS

- But: évaluer les effets indésirables et la mortalité liés au Salmeterol chez des patients utilisant des CSI
- Méthode:
 - Méta-analyse: 66 RCT comparant Salmeterol + CSI vs CSI seul = 20966 patients
- Résultats:
 - Pas de différences sur le nombre d'hospitalisation ni sur la mortalité liée à l'asthme
 - Diminution du nombre d'exacerbations dans le groupe Salmeterol + CSI

Recommandations (FDA, GINA)

- Ne pas utiliser LABA seuls dans le traitement de l'asthme
- LABA + CSI: association semble sûre
- Favoriser les traitements combinés (LABA + CSI dans un seul système d'inhalation)

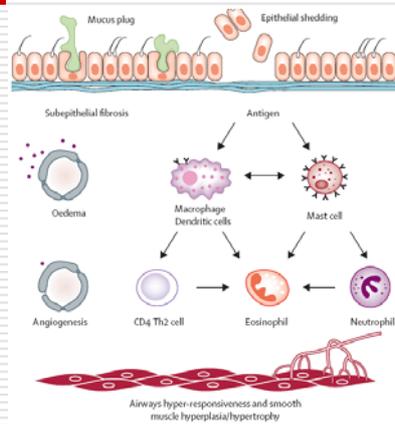
Prise en charge thérapeutique de fond chez l'adulte:

1. Prise en charge globale: bref rappel
2. Améliorer la compliance
3. Controverse: LABA et mortalité
4. **Asthme résistant: quoi de neuf?**
5. Développements futurs

-
- ❑ Asthme résistant: mal contrôlé par CSI à hautes doses + LABA +/- CS po
 - ❑ Perspectives de traitement: cibler des phénotypes particuliers
-

Asthme allergique

- IgE contre des allergènes communs
- IgE se fixent à la surface des cellules inflammatoires (mastocytes, basophiles)
- Lien allergènes-IgE cause la dégranulation de médiateurs de l'inflammation
- Cytokines activent et recrutent de nouvelles cellules inflammatoires (LTh2, éosinophiles)



Omalizumab (Xolair®)



- Anti-IgE
- Indiqué dans asthme mal contrôlé malgré CSI à hautes doses + LABA +/- CS po
- Asthme allergique avec mise en évidence d'un allergène per annuel
- IgE 30-700 U/ml
- Injection s.c/2 semaines
- Dose calculée en f/o du poids et des IgE

Omalizumab (Xolair®)



□ Effets (RCT):

- Diminution des exacerbations: 38%
- Diminution des consultations aux urgences: 61%
- Diminution des hospitalisations: 52%
- Diminution des CSI (voire sevrage complet)

Solèr et al. Eur Respir J 2001; 18:254-61
Busse et al. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 184-90
Holgate et al. Clin Exp Allergy 2004; 34:632-38
Humbert et al. Allergy 2005; 60:309-16
Bousquet et al. Allergy 2005; 60: 302-8

Omalizumab (Xolair®)



□ Questions:

- Effets en conditions réelles?
 - Effets au quotidien?
 - Durée du traitement?
 - Suivi?
-

Effectiveness of omalizumab (Xolair[®]) in the first patients treated in real-life practice in France

Mathieu Molimard^{a,*}, Frédéric de Blay^b, Alain Didier^c, Vincent Le Gros^d

Respiratory Medicine (2008) 102, 71–76

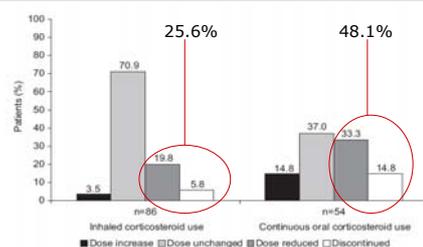
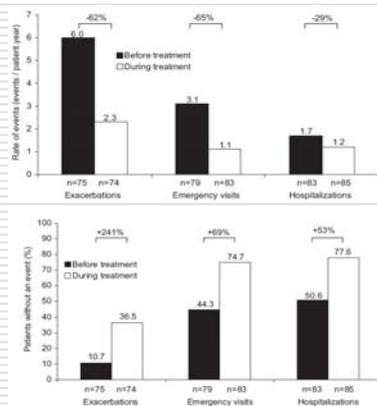
- But: évaluer l'efficacité de l'Omalizumab dans la vie réelle
- Méthode:
 - Etude historique: 2003-2006, 146 patients
 - Questionnaires avant/après ttt
- Outcomes cliniques:
 - Exacerbations
 - Consultations aux urgences
 - Hospitalisations
 - Dose de CS
- Outcomes Omalizumab:
 - Dosage
 - Effets indésirables

Effectiveness of omalizumab (Xolair[®]) in the first patients treated in real-life practice in France

Mathieu Molimard^{a,*}, Frédéric de Blay^b, Alain Didier^c, Vincent Le Gros^d

Respiratory Medicine (2008) 102, 71–76

□ Résultats



□ Conclusions:

- Efficacité de l'Omalizumab validée dans la vie réelle

Add-on omalizumab improves day-to-day symptoms in inadequately controlled severe persistent allergic asthma

M. Humbert¹, W. Berger², G. Rapatz³,
F. Turk⁴

Allergy 2008; 63: 592–596

- But: évaluer l'effet de l'Omalizumab sur les symptômes quotidiens c/o patients avec un asthme sévère persistant
- Méthode:
 - Analyse post hoc de l'étude INNOVATE
(Humbert et al. *Allergy* 2005;60:309-16)
 - Comparaison des jours sans symptôme et des jours avec contrôle des symptômes dans 3 groupes:
 - Groupe Omalizumab
 - Sous-groupe Omalizumab-répondeurs
 - Groupe placebo

Add-on omalizumab improves day-to-day symptoms in inadequately controlled severe persistent allergic asthma

M. Humbert¹, W. Berger², G. Rapatz³,
F. Turk⁴

Allergy 2008; 63: 592–596

□ Résultats

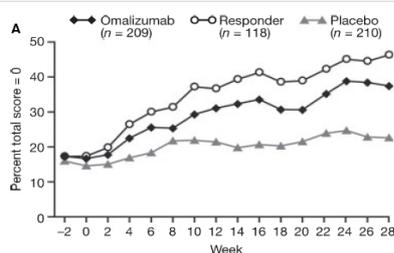


Figure 1. Total symptom-free days

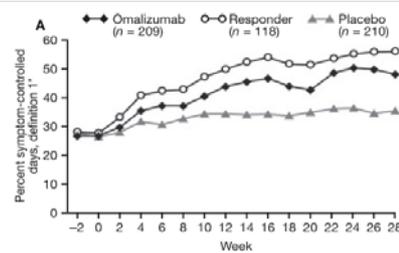


Figure 2. Symptom-controlled days

- Conclusions: Omalizumab améliore le contrôle des symptômes quotidiens c/o patients avec un asthme sévère persistant

Asthma symptom re-emergence after omalizumab withdrawal correlates well with increasing IgE and decreasing pharmacokinetic concentrations

Raymond G. Slavin, MD,^a Caterina Ferioli, BSc,^b Stacey J. Tannenbaum, PhD,^c Carmen Martin, PhD,^d Martin Blogg, BSc,^d and Philip J. Lowe, PhD^b *St Louis, Mo, Basel, Switzerland, East Hanover, NJ, and Horsham, United Kingdom*

- But: évaluer le lien entre Omalizumab, IgE et symptômes cliniques c/o patients asthmatiques
- Méthode:
 - Etude pharmacocinétique-pharmacodynamique pour calculer [Omalizumab], [IgE libres] et [IgE totales] dans 2 études:
 - INNOVATE: RCT, 476 sujets (*Humbert et al. Allergy 2005; 60: 309-16*)
 - Etude de bioéquivalence: étude parallèle : Omalizumab 300mg vs 150mg, 152 sujets (*Novartis*)
 - Corrélation entre [Omalizumab], [IgE libres] et paramètres cliniques (symptômes, PEF, ttt de secours)

Asthma symptom re-emergence after omalizumab withdrawal correlates well with increasing IgE and decreasing pharmacokinetic concentrations

Raymond G. Slavin, MD,^a Caterina Ferioli, BSc,^b Stacey J. Tannenbaum, PhD,^c Carmen Martin, PhD,^d Martin Blogg, BSc,^d and Philip J. Lowe, PhD^b *St Louis, Mo, Basel, Switzerland, East Hanover, NJ, and Horsham, United Kingdom*

□ Résultats

From ^athe St Louis University School of Medicine; ^bModeling and Simulation, Novartis Pharma AG, Basel; ^cNovartis Pharmaceuticals Corp, East Hanover; and ^dNovartis Horsham Research Center.

Supported by Novartis Pharma AG.



FIG 4. The change from baseline in (A) value of the total symptom score, morning PEF (L/min), and rescue medication use (y-axis) and (B) free IgE (y-axis) concentrations in the overall omalizumab-treated population (x-axis). To allow comparison across many different dosing levels, omalizumab is expressed as a percentage of each individual patient's steady state average concentration.

On ne peut pas conclure à l'efficacité de la dose d'Omaï.
 On ne peut pas conclure à l'efficacité de la dose d'Omaï.
 On ne peut pas conclure à l'efficacité de la dose d'Omaï.

Asthme non éosinophile (NEA)

- Phénotype reconnu et difficile à différencier de EA
 - NEA: IL-8 et neutrophiles augmentés dans les VA
 - CSI moins efficaces
-

Am J Respir Crit Care Med Vol 177, pp 148–155, 2008

Clarithromycin Targets Neutrophilic Airway Inflammation in Refractory Asthma

Jodie L. Simpson^{1,2}, Heather Powell², Michael J. Boyle³, Rodney J. Scott⁴, and Peter G. Gibson^{1,2}

- RCT Clarithromycine contre placebo, 46 pts durant 8 semaines
 - Asthme réfractaire sous CSI+/-LABA et sous type d'asthme non éosinophile (NEA)
 - Résultats:
 - Diminution IL-8 et neutrophiles dans expectorations NEA>EA
 - Amélioration de AQLQ NEA>EA
 - Pas de changements dans VEMS, HRB (mais design pas adapté)
 - Futur: évaluer la place de la Clarithromycine dans le ttt des asthmes réfractaires, s/t NEA
-

Asthme et sensibilisation aux champignons

- ❑ Champignons ubiquitaires dans l'environnement
 - ❑ Sensibilisation aux champignons fréquente
 - ❑ Lien entre sensibilisation aux champignons et asthme difficile à prouver
-

Randomized Controlled Trial of Oral Antifungal Treatment for Severe Asthma with Fungal Sensitization

The Fungal Asthma Sensitization Trial (FAST) Study

David W. Denning^{1,2}, B. Ronan O'Driscoll³, Georgina Powell^{1,2}, Fiona Chew^{1,2}, Graham T. Atherton^{1,2}, Aashish Vyas⁴, John Miles⁵, Julie Morris⁶, and Robert M. Niven^{1,2}

Am J Respir Crit Care Med Vol 179. pp 11–18, 2009

- ❑ But: évaluer l'effet de l'Itraconazole dans l'asthme sévère avec sensibilisation aux champignons
 - ❑ Méthode:
 - RCT, Itraconazole vs placebo, 32 semaines
 - 58 patients avec asthme sévère sous CSI et/ou CS po
 - Sensibilisation aux champignons
 - Endpoint 1^e: AQLQ
 - Endpoints 2^e: VEMS, IgE sanguins
-

Randomized Controlled Trial of Oral Antifungal Treatment for Severe Asthma with Fungal Sensitization The Fungal Asthma Sensitization Trial (FAST) Study

David W. Denning^{1,2}, B. Ronan O'Driscoll³, Georgina Powell^{1,2}, Fiona Chew^{1,2}, Graham T. Atherton^{1,2}, Aashish Vyas⁴, John Miles⁵, Julie Morris⁶, and Robert M. Niven^{1,2}

Am J Respir Crit Care Med Vol 179, pp 11–18, 2009

□ Résultats

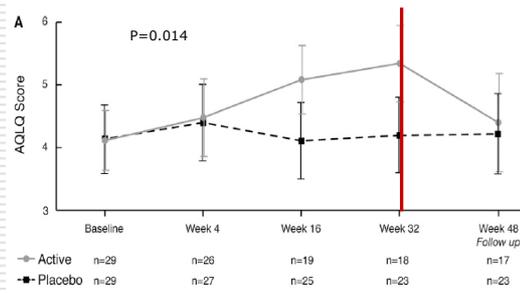


Fig 2: Changement score AQLQ

Randomized Controlled Trial of Oral Antifungal Treatment for Severe Asthma with Fungal Sensitization The Fungal Asthma Sensitization Trial (FAST) Study

David W. Denning^{1,2}, B. Ronan O'Driscoll³, Georgina Powell^{1,2}, Fiona Chew^{1,2}, Graham T. Atherton^{1,2}, Aashish Vyas⁴, John Miles⁵, Julie Morris⁶, and Robert M. Niven^{1,2}

Am J Respir Crit Care Med Vol 179, pp 11–18, 2009

TABLE 2. RESPONSE TO THERAPY AT 32 WEEKS: MITT GROUP

	Mean (95% CI) or Percentage (n)		P Value*
	Active	Placebo	
Change in AQLQ score	+0.85 (0.28, 1.41)	-0.01 (-0.43, 0.42)	0.014
Improvement in AQLQ score of ≥ 0.5	54% (14)	32% (9)	0.18 [†]
Improvement in AQLQ score of ≥ 0.75	54% (14)	18% (5)	0.013 [†]
Percentage change in total IgE, IU/ml [†]	-27% (-14%, -38%)	+12% (-5%, +31%)	0.001
Change in FEV ₁ , L	-0.22 (-0.56, 0.11)	-0.02 (-0.16, 0.11)	0.22
Change in FEV ₁ , % predicted	-3.66 (-9.39, 2.08)	0.13 (-3.67, 3.93)	0.24
Change in average PEF (A.M.), L/min	20.8 (3.5, 38.1)	-5.5 (-21.6, 10.7)	0.028
Change in average PEF (P.M.), L/min	16.8 (1.5, 35.2)	8.9 (-33.9, 51.8)	0.74

□ Conclusions

- Asthme sévère avec sensibilisation aux champignons répond favorablement à l'Itraconazole
- Lien entre sensibilisation aux champignons et asthme très probable
- Nouvelle arme thérapeutique? À préciser dans d'autres études

Prise en charge thérapeutique de fond chez l'adulte:

1. Prise en charge globale: bref rappel
2. Améliorer la compliance
3. Controverse: LABA et mortalité
4. Asthme résistant: quoi de neuf?
5. **Développements futurs**

But des nouveaux traitements

Contrener l'inflammation

- Cibler des molécules particulières
 - Cytokines
 - Récepteurs
 - Chémokines
 - Molécules d'adhésion
 - Voies de signalisation intracellulaires
 - Facteurs de transcription nucléaires
 - ...

Daclizumab Improves Asthma Control in Patients with Moderate to Severe Persistent Asthma

A Randomized, Controlled Trial

William W. Busse¹, Elliot Israel², Harold S. Nelson³, James W. Baker⁴, B. Lauren Charous⁵, Donald Y. Young⁶, Vladimir Vexler⁶, Richard S. Shames⁶, and the Daclizumab Asthma Study Group*

- RCT Daclizumab contre placebo, 115 pts, 20 semaines
 - AC monoclonal humanisé contre CD 25
 - Empêche lien IL-2/LT
 - Approuvé par la FDA dans la prophylaxie du rejet c/o les greffés rénaux
- Asthme modéré à sévère mal contrôlé par CSI
- Résultats:
 - Amélioration du VEMS
 - Diminution des symptômes
 - Diminution de l'utilisation du ttt de secours
 - Allongement du temps entre exacerbations

ORIGINAL ARTICLE

Mepolizumab and Exacerbations of Refractory Eosinophilic Asthma

Pranabashis Halder, M.R.C.P., Christopher E. Brightling, Ph.D., F.R.C.P., Beverley Hargadon, R.G.N., Sumit Gupta, M.R.C.P., William Monteiro, M.Sc., Ana Sousa, Ph.D., Richard P. Marshall, Ph.D., M.R.C.P., Peter Bradling, D.M., F.R.C.P., Ruth H. Green, M.D., F.R.C.P., Andrew J. Wardlaw, Ph.D., F.R.C.P., and Ian D. Pavord, D.M., F.R.C.P.

ORIGINAL ARTICLE

Mepolizumab for Prednisone-Dependent Asthma with Sputum Eosinophilia

Parameswaran Nair, M.D., Ph.D., Marcia M.M. Pizzichini, M.D., Ph.D., Melanie Kjarsgaard, R.R.T., Mark D. Inman, M.D., Ph.D., Ann Efthimiadis, M.L.T., Emilio Pizzichini, M.D., Ph.D., Frederick E. Hargreave, M.D., and Paul M. O'Byrne, M.B.

- RCTs Mepolizumab contre placebo, 61 pts/20 pts
 - AC monoclonal contre IL-5

Limitations:

- petits groupes de patients
- aucun effet sur symptômes, FP ou marqueurs inflammatoires
- asthme résistant éosinophile: environ 5% des asthmes sévères
- résultats ne peuvent être extrapolés pour d'autres patients

d'éosinophiles (sang et expectorations)

- Aucun effet sur la clinique ou les FP

Targeting TNF- α : A novel therapeutic approach for asthma

Christopher Brightling, PhD, MRCP,^a Mike Berry, MD, MRCP,^b and Yassine Amrani, PhD^a *Leicester and Birmingham, United Kingdom*

- Revue: 5 études, 4x Etanercept, 1x Infliximab
- TNF- α : rôle central probable dans l'asthme

TABLE 1. Summary of clinical trials of anti-TNF- α therapy in asthma

No./severity	Design	Treatment	Outcome	Result
Howarth et al ² 15GINA V	Open label uncontrolled	Etanercept 12 wk	1 ^o ACQ	Improvement ACQ, FEV ₁ , AHR
Berry et al ⁶ 107 GINA V, 3 GINA IV	Randomized placebo controlled crossover	Etanercept 10 wk	2 ^o FEV ₁ , AHR 1 ^o AHR and AQLQ	Improvement AQLQ, FEV ₁ , AHR
Mojaria et al ¹¹ 3921 GINA V, 18 GINA IV	Randomized placebo controlled parallel group	Etanercept 12 wk	2 ^o FEV ₁ , eNO, sputum cell counts 1 ^o AQLQ	↓ sputum histamine No benefit compared with placebo
Erin et al ¹⁰ 38 inhaled corticosteroids only	Randomized placebo controlled parallel group	Infliximab 6 wk	2 ^o ACQ, FEV ₁ , PEF, AHR, exacerbations 1 ^o morning PEF	No change in morning PEF
Roushani et al ¹² 2193-agonist only	Segmental allergen challenge	Etanercept 2 wk	2 ^o FEV ₁ , exacerbations, sputum markers Markers of inflammation AHR	↓ PEF variability ↓ exacerbations Increased TNF α in BAL, no change in AHR

- Thérapie anti-TNF- α :
 - Effets hétérogènes
 - Effets secondaires non négligeables (BPN, néoplasie)

Ce qui ne marche pas...

- En 2007...

Simvastatin does not exhibit therapeutic anti-inflammatory effects in asthma

Daniel Menzies, MBChB,^a Arun Nair, MBBS,^a Karen T. Meldrum, BSc,^a Dawn Fleming, MBChB,^b Martyn Barnes, MBBS,^a and Brian J. Lipworth, MD^a *Dundee, United Kingdom*

- Ne marche pas en 2008...

Effects of atorvastatin added to inhaled

In conclusion, we have shown that short-term treatment with statins does not improve lung function or other indices of asthma control in patients with mild to moderate atopic asthma

New targets for drug development in asthma

Ian M Adcock, Gaetano Caramori, K Fan Chung

Lancet 2008; 372: 1073-87

□ En développement...

	Function	Drug and stage of development
β_2 adrenergic receptor	Ultra-long bronchodilation	Indacaterol (phase II), ciclesonide (phase II), GSK35797 (phase II)
Glucocorticoid receptor	Anti-inflammatory	GSK35689 (phase II), GSK370086 (phase II), AL-438 (phase I), ZK 216348 (phase I)
PDZ/CXCR2 inhibitors	Th2 cell recruitment and activation	TRJ0089, GSK3801 (phase II), AZD1201 (phase II), semotroban (phase II)
BLT1 antagonist	Monocyte/macrophage recruitment	CP-105696 (phase II), LY293111 (phase II, no effect against allergen challenge)
CC11	Blocks eosinophil recruitment/activation	GAT-211 (preclinical)
CCR3	Blocks eosinophil recruitment/activation	Mer-RANTES (phase II, moderate/severe asthma)
CCR4	Blocks Th2 activation	AM0070, AMD3100, SP0A (all preclinical for asthma, all phase II HIV, AM03100 phase III for multiple myeloma)
CXCR1/2	Blocks neutrophil recruitment/activation	Reslizumab (preclinical phase II for graft vs host disease)
Interleukin 5	Blocks eosinophil recruitment/activation	MBX-553 (phase I, severe asthma), mepolizumab (phase II)
Interleukin 12	-	Interleukin 12 (phase II, no effect on lung function, adverse side effects, not developed further)
Interleukin 10	Endogenous anti-inflammatory agent	Interleukin 10 (preclinical for asthma, approved for psoriasis/Crohn's disease, rescaled to 3959 for asthma)
Interferon γ	-	Interferon γ (phase II, no effect on lung function in severe asthma, not developed further)
Interleukin 13	Key driver of asthma: inflammation	Pitrakinra (interleukin-4/13 mAb), CAT-354, BM-438 (both in phase II)
VLA4 antagonist	Adhesion molecule blocker	GW-559956, IVZ-05, COP323 (COP323 phase II, not developed)
FGF4	Anti-inflammatory	GSK256566 (phase II)
p38-MAFK	Anti-inflammatory	GK45122, GK35653, VV-746, 889-795, Ro-320-1195, Sio-459 (all in phase II), SB-419661, RW-47657
JNK	Anti-inflammatory	SP600125, CC-401, CH-1493 (dual JNK/p38 MAPK) (all in preclinical for asthma, CC-401 and CH-1493 in phase II in rheumatoid arthritis and Crohn's disease)
SYK	Mast cell degranulation, T-cell and B-cell function	Ambesone (preclinical), BAY61-3606 (preclinical), R343 (phase I)
HK2	Anti-inflammatory	AJ306838, SC514, BM34054L, TPCA-1 (all preclinical, MVA-405 (phase II))
CD23	Anti-IgE	Lumiliximab (phase I)
Sphingosine-1 phosphate receptor	Prevents dendritic cell activity	FTV720 (preclinical for asthma, phase II for multiple sclerosis and transplant rejection)
DPI1	Prevents dendritic cell activity	BW245C (preclinical)
VER	Increased interleukin-10 expression in Treg cells	Vitamin D2 (phase II, thyroid sparing)

Table. Summary of some of the compounds in development for asthma

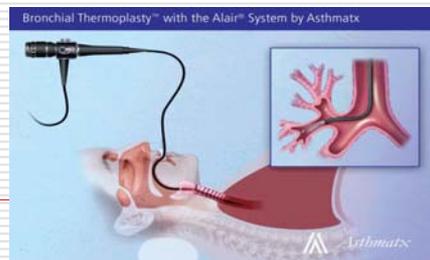
But des nouveaux traitements

Diminuer l'obstruction bronchique:

Thermoplastie bronchique

Thermoplastie bronchique

- ❑ Principe: énergie délivrée par radiofréquence via un bronchoscope (3 procédures)
- ❑ Effet: lésion thermique sur les voies aériennes avec reconstitution de tous les types cellulaires en quelques semaines, hormis pour les cellules musculaires dont la masse est réduite
- ❑ But: diminuer la bronchoconstriction



Thermoplastie bronchique

- ❑ Etudes:
 - RCT mais pas en double-aveugle
- ❑ Approche intéressante
- ❑ Potentiel réel
- ❑ Complications non négligeables
- ❑ Nécessité de RCT avec « sham bronchoscopy »
 - Augmentation transitoire des symptômes dans les jours qui suivent le geste: hospitalisations plus fréquentes

Reduction in asthma-related emergency department visits after implementation of a smoke-free law

Mary Kay Rayens, PhD,^{a,b} Patricia V. Burkhardt, PhD, RN,^a Mei Zhang, MPH, RN,^a Seongjik Lee, EdS,^a Debra K. Moser, DNSc, RN,^a David Mannino, MD,^c and Ellen J. Hahn, DNS, RN^{a,b} Lexington, Ky

- But: effet d'une loi interdisant la fumée dans les lieux publics sur les consultations aux urgences pour des crises d'asthme
- Méthode:
 - Lexington-Fayette County, Ky, USA
 - Loi anti-tabac: 27.4.2004
 - 5 hôpitaux publics
 - Diagnostics de sortie entre 2001 et 2006: asthme

Reduction in asthma-related emergency department visits after implementation of a smoke-free law

Mary Kay Rayens, PhD,^{a,b} Patricia V. Burkhardt, PhD, RN,^a Mei Zhang, MPH, RN,^a Seongjik Lee, EdS,^a Debra K. Moser, DNSc, RN,^a David Mannino, MD,^c and Ellen J. Hahn, DNS, RN^{a,b} Lexington, Ky

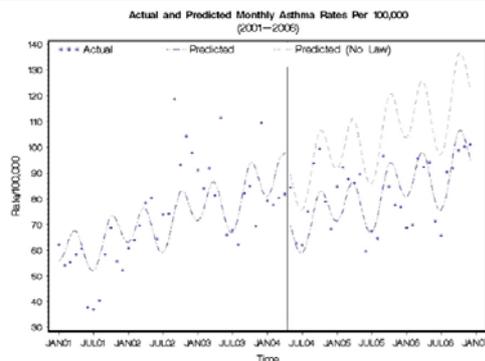


FIG 1. Actual and predicted monthly rates of asthma ED admissions per 100,000 population in Lexington Fayette County, 2001-2006; the vertical line indicates the division between prelaw and postlaw periods.

Reduction in asthma-related emergency department visits after implementation of a smoke-free law

Mary Kay Rayens, PhD,^{a,b} Patricia V. Burkhardt, PhD, RN,^a Mei Zhang, MPH, RN,^a Seongjik Lee, EdS,^a Debra K. Moser, DNSc, RN,^a David Mannino, MD,^c and Ellen J. Hahn, DNS, RN^{a,b} *Lexington, Ky*

□ Résultats:

- Augmentation des visites aux urgences avec les années
- Loi: diminution des visites aux urgences: 22% (RR 0.78)

□ Conclusion:

Association (≠ lien causal) entre loi interdisant la fumée dans les lieux publics et la diminution des consultations aux urgences pour un dx d'asthme

MESSAGES

- Utilité des guidelines
- Asthme mal contrôlé sous CSI seuls:
ajouter LABA
 - Efficace
 - Sûr
- Nouvelles molécules:
 - ½ vie de 24h
 - Moins d'effets secondaires
 - Cibler des phénotypes particuliers (asthme résistant)

La solution du Dr Batty...

