

Biothérapies dans l'asthme, comment s'y retrouver ?

en pédiatrie



JPAP 23



Hôpital des Enfants

Dr Marine MICHELET, Service de pneumo-allergologie pédiatrique, CHU de Toulouse

Liens d'intérêt

- J'ai actuellement, ou j'ai eu au cours des 3 dernières années, une affiliation ou des intérêts financiers ou intérêt de tout ordre avec les sociétés commerciales suivantes en lien avec la santé :
 - AstraZeneca
 - GSK
 - Novartis
 - Sanofi

Biothérapie... **KéZaKo?**

- Désigne essentiellement les **médicaments issus des biotechnologies**
- par exemple :
 - hormones et facteurs de croissance
 - des modulateurs de la réaction immunitaire
 - des substances destinées à lutter contre les cancers ou des maladies chroniques (anticorps monoclonaux)



Un
« mab »

Dans l'asthme, qui est candidat à une biothérapie ?

Asthme sévère
Non contrôlé

« Profil d'asthme
compatible »
Phénotype, endotype



Bonne observance

Exacerbations
récurrentes

Dans l'asthme, qui est candidat à une biothérapie ?

Asthme sévère
Non contrôlé



Comorbidités prises en charge

- Rhinite allergique/allergie alimentaire
- RGO
- Dyskinésies cordes vocale
- Syndrome d'hyperventilation
- Obésité
- SAOS
- Rhino-sinusite

Diagnostiques différentiels éliminés

Asthme sévère

- Définitions diverses
- Asthme mal contrôlé + exacerbations + traitement par CSI fortes doses

RECOMMANDATIONS

Mise à jour des recommandations (2021) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adolescents (de 12 ans et plus) sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et de la Société pédiatrique de pneumologie et allergologie (SP2A). Version longue[☆]

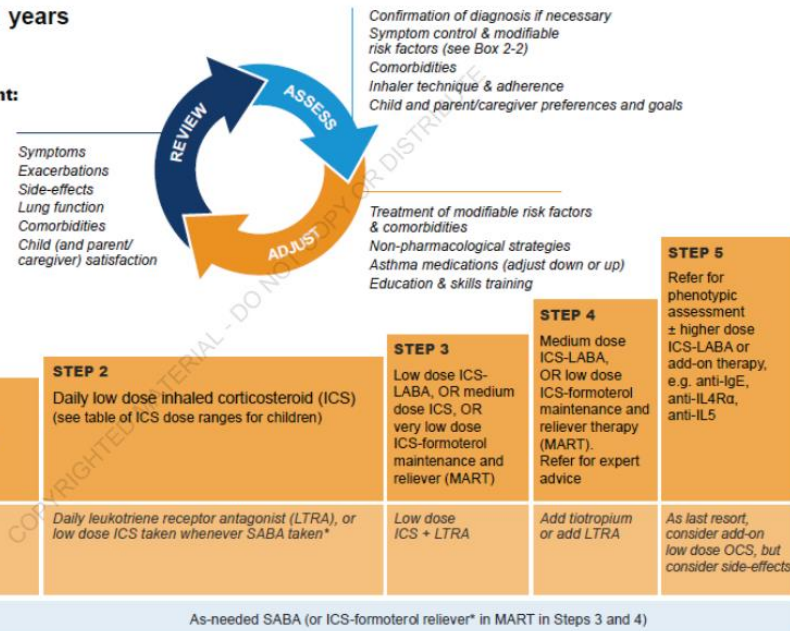
Update of the 2021 Recommendations for the management of and follow-up of adolescent asthmatic patients (over 12 years) under the guidance of the French Society of Pulmonology and the Paediatric Society of Pulmonology and Allergology. Long version

A. Deschildre^{a,*,b}, R. Abou-Taam^c, D. Drummond^c, L. Giovannini-Chami^d, G. Labouret^g, S. Lejeune^{a,b}, G. Lezmi^c, M.T. Lecam^h, C. Marguet^{e,f}, H. Petat^{e,f}, C. Taillé^j, S. Wanin^{i,k}, H. Corvol^l, R. Epaud^{m,n,o}

GINA 2023 – Children 6–11 years

Personalized asthma management:

Assess, Adjust, Review



*Anti-inflammatory relievers (AIR)

See list of abbreviations (p.10). For initial asthma treatment in children aged 6–11 years, see Box 3-4C (p.62) and Box 3-4D (p.63) See Box 3-14, p.67 for low, medium and high ICS doses in children. See Box 3-15 for MART doses for children 6–11 years.

	Education thérapeutique, contrôle de l'environnement, traitement des comorbidités				
	Palier 1	Palier 2	Palier 3	Palier 4	Palier 5
Traitement de fond : 1 ^{ère} intention		CSI dose faible	CSI dose faible +BDLA	CSI dose moyenne +BDLA	Consultation spécialisée ou évaluation en centre expert CSI dose forte +BDLA +/- tiotropium ou +/- azithromycine ou +/- biothérapie: - Omalizumab - Mepolizumab - Dupilumab
Traitement de fond : alternative		ALT	CSI dose moyenne CSI dose faible +ALT	CSI dose forte CSI dose moyenne +ALT	
Traitement associé	Ajout ITA si allergie aux acariens ou pollens (asthme peu symptomatique, VEMS > 70%)*				
Traitement de secours	BDCA à la demande CSI-formotérol à la demande, si en traitement de fond (technique d'inhalation du système poudre maîtrisée; budésonide=100, 160 ou 200 µg/dose; traitement des symptômes mais pas de la crise)				

Figure 2. Traitement de l'asthme de l'adolescent.

En pratique, CSI forte doses

6-11 ans (GINA 23 - sp2A en cours de rédac)

- SERETIDE (fluticasone propionate) $>200 \mu\text{g}/\text{j}$
- SYMBICORT (budesonide) $>400\mu\text{g}/\text{j}$
- Budesonide nébulisé $>1000 \mu\text{g}/\text{j}$
- QVAR (beclomethasone dipropionate) $>200\mu\text{g}/\text{j}$



12-18 ans (sp2a)

- SERETIDE (fluticasone propionate) $\geq 500\mu\text{g}/\text{j}$
- SYMBICORT (budesonide) $\geq 800\mu\text{g}/\text{j}$
- RELVAR (fluticasone furoate) $184\mu\text{g}/\text{j}$
- QVAR (beclomethasone dipropionate) $\geq 400\mu\text{g}/\text{j}$

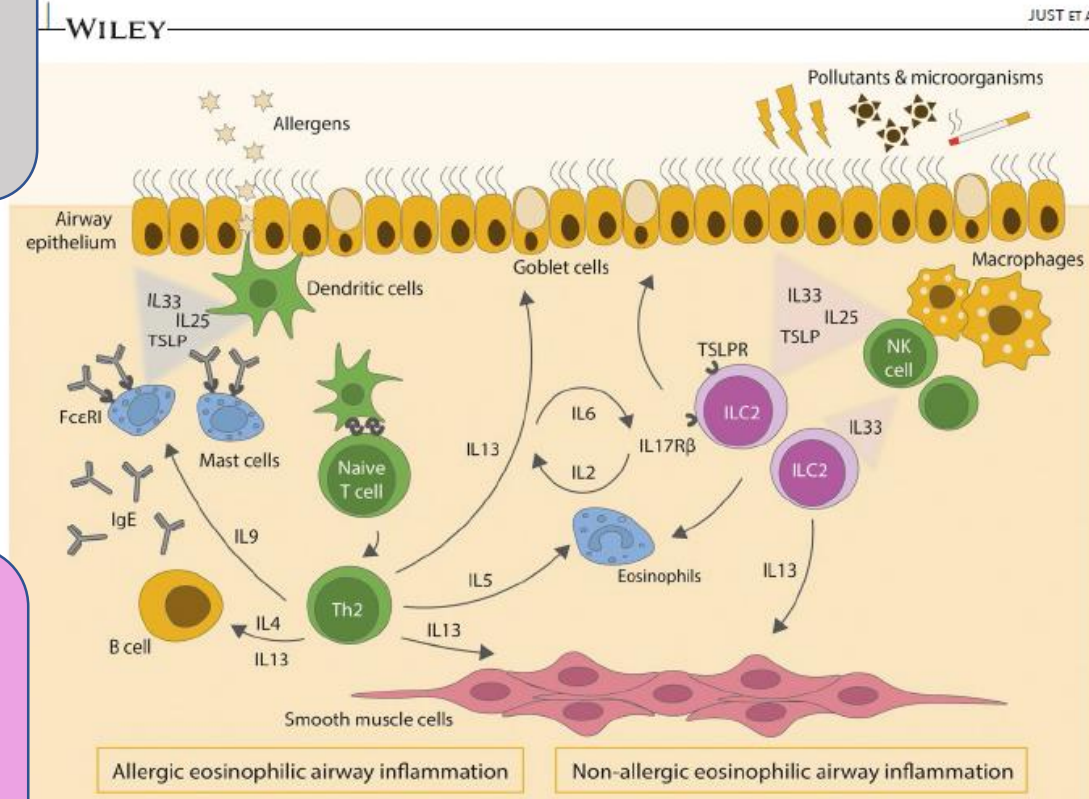


Mode d'action

Inflammation type 2

Omalizumab
Anti IgE
IgE circulantes
Empêche leur liaison au FCεRI-1 et donc activation mastocytes, PNB, CD, PNE

Dupilumab
Anti Rα IL4 IL13
Production des IgE par lympho B
upregule synthèse NO
Et développement Th2



Tezepelumab
Anti TSLP
Upregule production cytokines T2 et non T2

Mepolizumab
Anti IL 5
Liaison à I15 circulante
Diminution dans développement, circulation, différenciation des PNE

AMM

Anti-IgE Omalizumab

- ≥ 6 ans
- Asthme **allergique** sévère
- Sensibilisation allergène perannuel
- VEMS <80% chez ≥ 12 ans
- **30 <IgE totales< 1500 UI/mL**

Anti-IL5 Mepolizumab

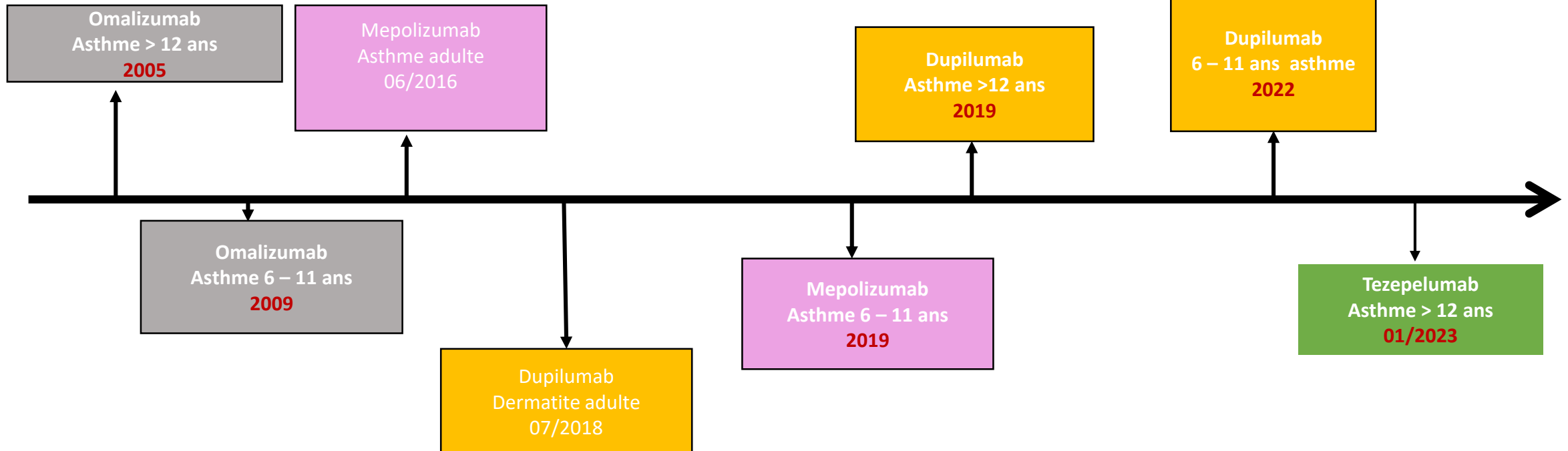
- ≥ 6 ans
- Asthme sévère
- **Eosinophilique (>300/mm³)**
- Exacerbateur fréquent (≥ 2 exa. sévères 12 mois)

Anti IL4-R Dupilumab

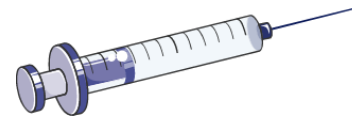
- Enfants ≥ 6 ans
- Asthme sévère
- **Eosinophilique (≥ 150 /mm³),**
et/ou FeNO ≥20 ppb

Anti TSLP Tézépelumab

- Enfants ≥12 ans
- Asthme sévère
- Non contrôlé



Mode d'administration



Anti-IgE
Omalizumab

Anti-IL5
Mepolizumab

Anti IL4-R
Dupilumab

Anti TSLP
Tézépelumab

**Entre 1 et 4 injections
toutes les 2 à 4
semaines**
Fonction du :
✓ Poids
✓ IgE totales

1 injection / 4 sem

**1 injection toutes les 2
à 4 semaines**
Fonction du :
✓ âge
✓ Poids

1 injection / 4 sem

VIDAL

- ✓ *Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.*
 - ✓ *Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en pneumologie, en pédiatrie, en ORL, en dermatologie, en médecine interne ou en allergologie*
- Pas d'auto injection chez < 12 ans*

Effets indésirables

Anti-IgE Omalizumab

- ✓ Céphalées
- ✓ réactions locales
- ✓ Fièvre
- ✓ douleurs abdominales
- ✓ anaphylaxies sont exceptionnelles

- ✓ Long terme : aucun

Anti-IL5 Mepolizumab

- ✓ Céphalées
- ✓ réactions locales
- ✓ Dorsalgies
- ✓ herpès

Anti IL4-R Dupilumab

- ✓ réactions locales
- ✓ arthralgies
- ✓ herpès buccal
- ✓ éosinophilie
- ✓ Conjonctivites (DA)

- ✓ maladies sériques
- ✓ anaphylaxies
- ✓ kératite ulcérate

Anti TSLP Tézépelumab

- ✓ Réactions locales
- ✓ Céphalées
- ✓ Arthralgies
- ✓ hypersensibilité

Cohorte pédiatrique CHU de Toulouse

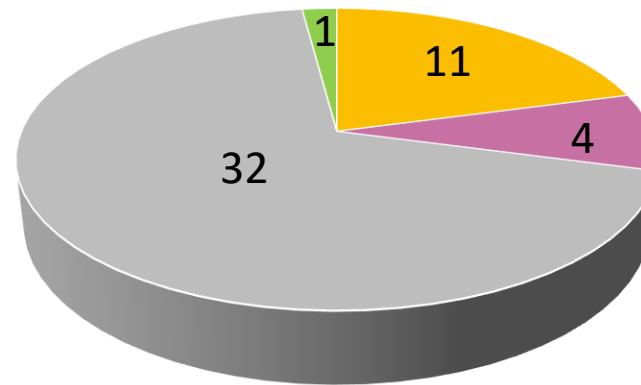
Anti-IgE
Omalizumab

Anti-IL5
Mepolizumab

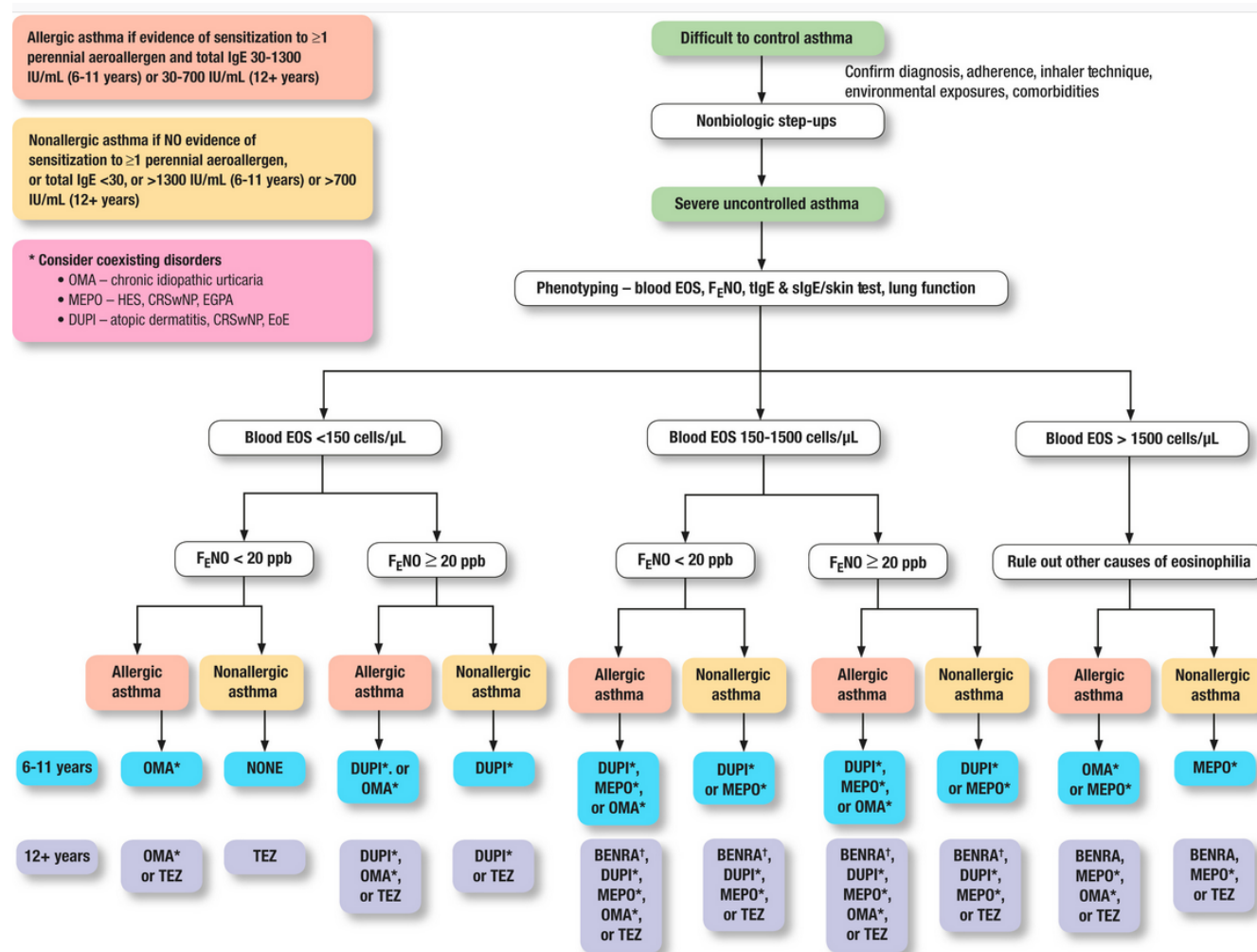
Anti IL4-R
Dupilumab

Anti TSLP
Tézépelumab

Cohorte pédiatrie CHU de Toulouse



Biothérapies dans l'asthme sévère de l'enfant : comment s'y retrouver?



Biothérapies dans l'asthme sévère en pédiatrie

Anti-IgE
Omalizumab

- ≥ 6 ans
- Asthme **allergique** sévère
- Sensibilisation allergène perannuel
- VEMS $< 80\%$ chez ≥ 12 ans
- **$30 < \text{IgE totales} < 1500 \text{ UI/mL}$**



Asthme sévère allergique, avec TVO
chez adolescent

Anti-IL5
Mepolizumab

- ≥ 6 ans
- Asthme sévère
- **Eosinophilique ($> 300/\text{mm}^3$)**
- Exacerbateur fréquent (≥ 2
exa. sévères 12 mois)



Asthme sévère hyperéosinophilique
exacerbateurs fréquents

Anti IL4-R
Dupilumab

- Enfants ≥ 6 ans
- Asthme sévère
- **Eosinophilique ($\geq 150/\text{mm}^3$)**,
et/ou FeNO ≥ 20 ppb



Asthme sévère hyperéosinophilique avec
DA modérée à sévère/polypose

Anti TSLP
Tézépelumab

- Enfants ≥ 12 ans
- Asthme sévère
- Non contrôlé



Asthme sévère allergique et
viro-induit?



En dehors de l'omalizumab et du dupilumab, peu de patients < 18 ans sont inclus dans les études

Remerciements: Dr Lezmi G

A. Deschildre, R. Abou-Taam, D. Drummond et al., Mise à jour des recommandations (2021) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adolescents (de 12 ans et plus) sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF)..., Revue des Maladies Respiratoires, <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2021.08>.

Et en vraie vie ?

12 ans

Asthme sévère allergique et Rhino-conjonctivite (acariens)

- ✓ 1 hospitalisation 2 exacerbations avec CSO dans l'année
 - ✓ IgE 741 kUI/L, PNE 800/mm³
 - ✓ VEMS 71%

A quelle(s) biothérapie(s) est-elle éligible ?

- A. Dupilumab
- B. Mepolizumab
- C. Omalizumab
- D. Tezepelumab

Et en vraie vie ?

12 ans

Asthme sévère allergique et Rhino-conjonctivite (acariens)

- ✓ 1 hospitalisation 2 exacerbations avec CSO dans l'année
 - ✓ IgE 741 kUI/L, PNE 800/mm³
 - ✓ VEMS 71%

A quelle(s) biothérapie(s) est-elle éligible ?

- A. Dupilumab
- B. Mepolizumab
- C. Omalizumab
- D. Tezepelumab

Et en vraie vie ?

12 ans

Asthme sévère allergique et Rhino-conjonctivite (acariens)

- ✓ 1 hospitalisation 2 exacerbations avec CSO dans l'année
- ✓ IgE 741 kUI/L, PNE 800/mm³
- ✓ VEMS 71%

Introduction d'omalizumab (12 ans en 2015), asthme contrôlé, arrêt en 2019

En 2021, asthme non contrôlé, >3 exacerbations/an avec CSO

- ✓ EFR pathologiques
- ✓ IgE 2697 PNE 400/mm³

Eligible a toutes les biothérapies=> Décision d'introduire du dupilumab en 2022
Evolution favorable

Et dans la littérature ?

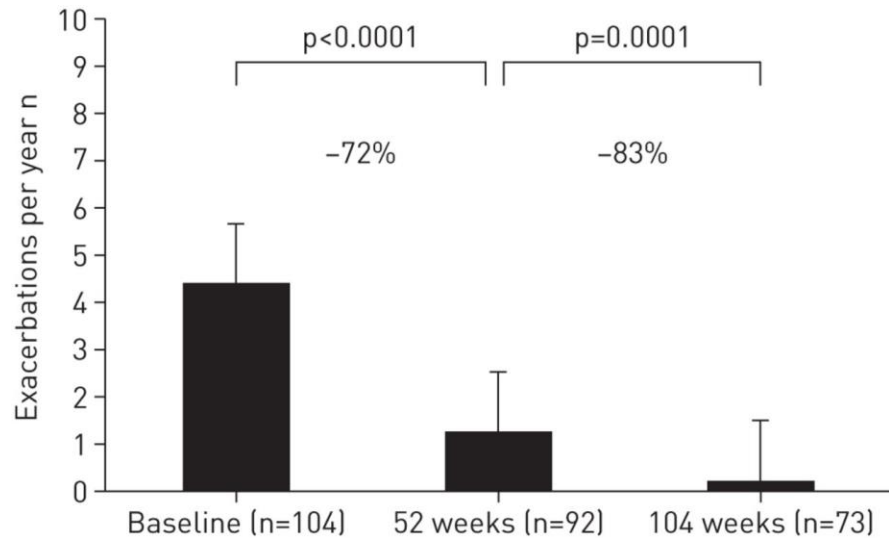
- 4 Biothérapies : **efficacité** dans la diminution des exacerbations



(Certaines surtout chez adultes)

Omalizumab

- 4 Biothérapies : **efficacité** dans la diminution des exacerbations



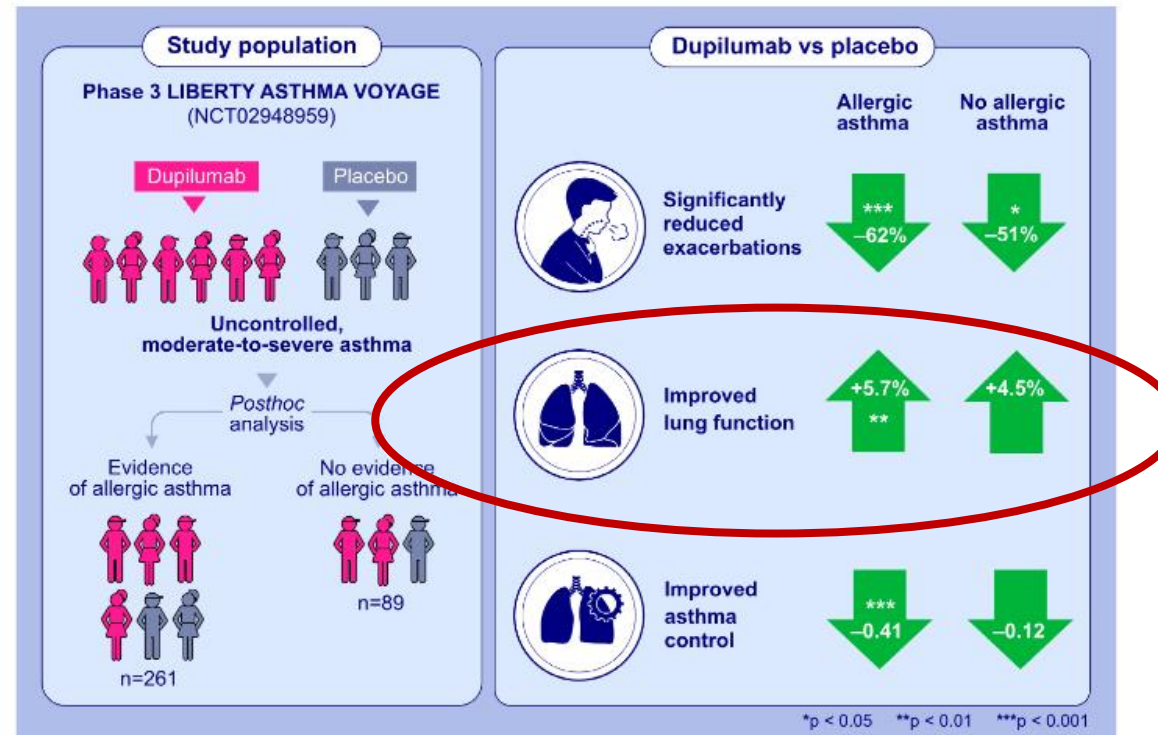
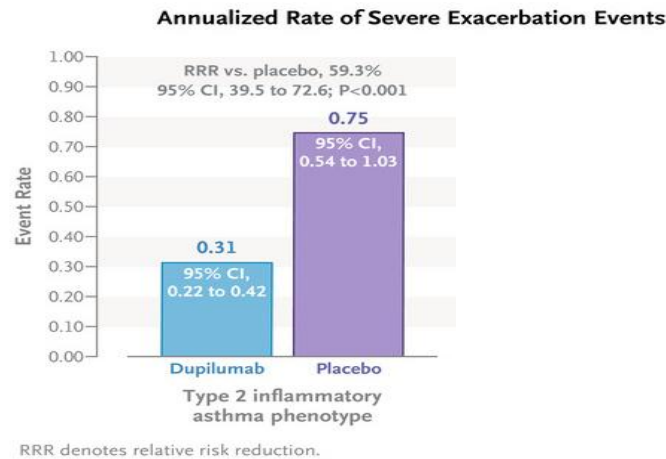
*N = 104 enfants

*A 1 an, 8% non contrôlé vs 82% au début de l'étude

*Diminution des CSI de 30% en moyenne

Dupilumab

- 4 Biothérapies : **efficacité** dans la diminution des exacerbations



Mepolizumab

- 4 Biothérapies : **efficacité** dans la diminution des exacerbations

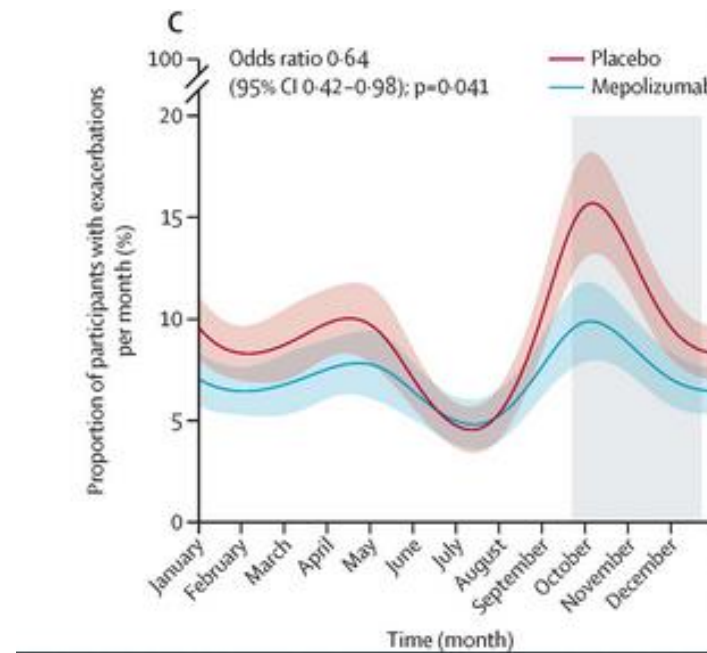
Etude ouverte, non contrôlée

30 patients dans étude de PK/PD

52 semaines de traitement

*Amélioration du contrôle de l'asthme

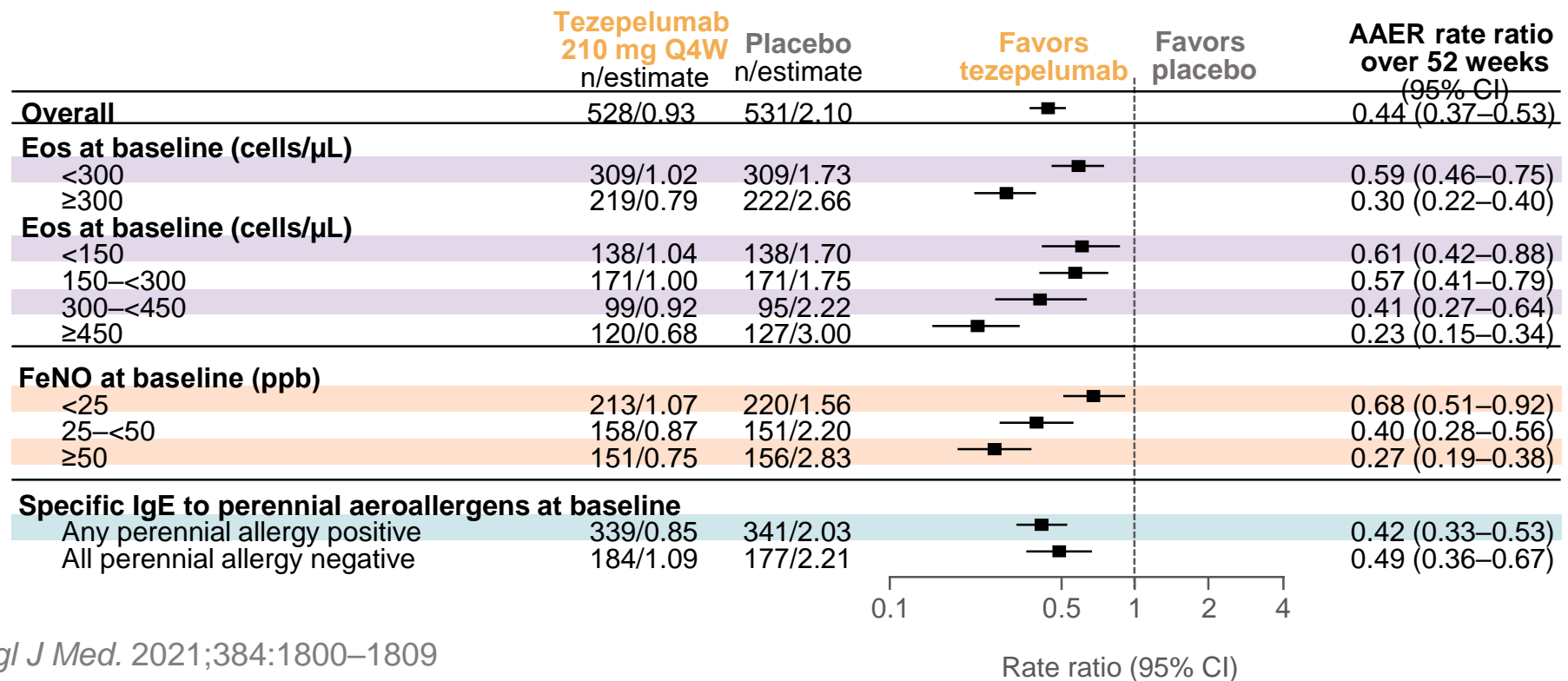
*80 % des sujets ont présenté une réduction ≥ 50 % du taux d'exacerbations par rapport à l'année précédant l'inclusion.



Etude MUPPITS-2
N= 290 enfants
USA, socio
économique
défavorisé

Tezepelumab

- 4 Biothérapies : **efficacité** dans la diminution des exacerbations



With or without
elevated
eos



With or without
elevated FeNO

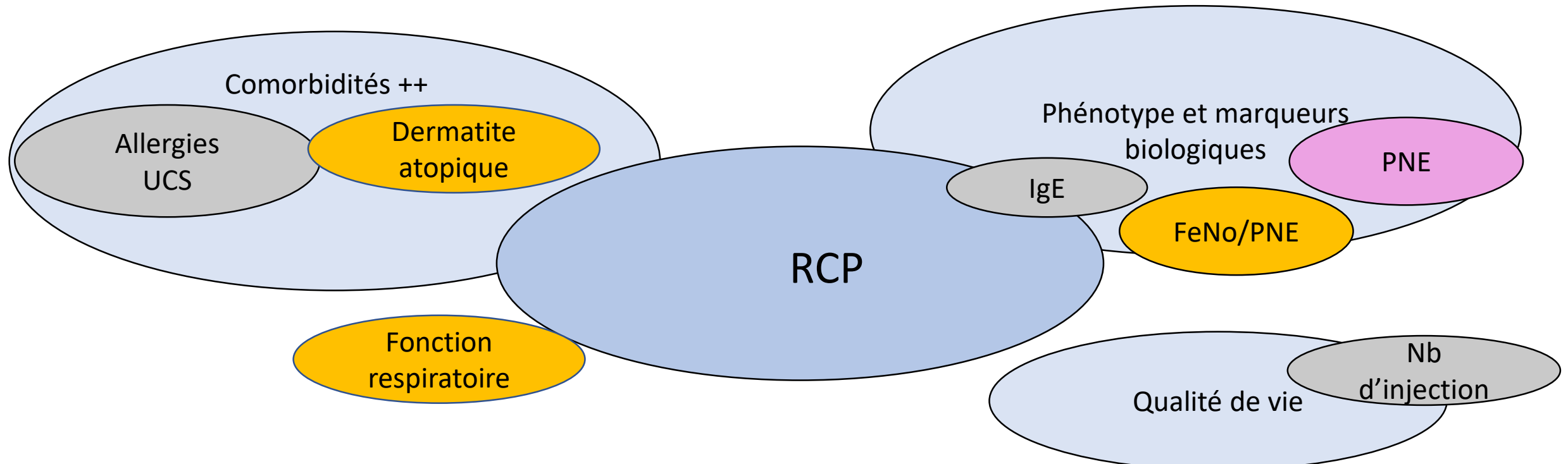


Regardless of
allergic status



Et en vraie vie ?

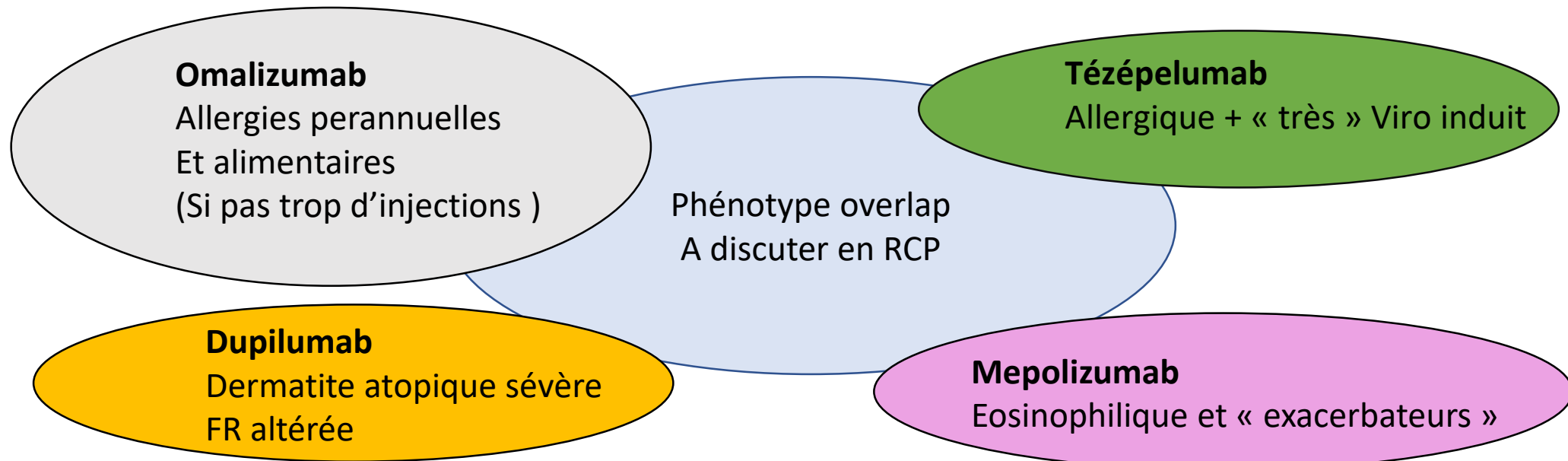
- 4 Biothérapies : **efficacité** dans la diminution des exacerbations
- Patients souvent éligibles à plusieurs biothérapies
- Difficile d'avoir un algorithme clair



Take home message



1. Savoir diagnostiquer un Asthme sévère
2. Adresser en centre spécialisé
3. Efficacité démontrée pour toutes les biothérapies mais peu d'études en vraie vie
4. RCP
 - ✓ Larrey + visio 4/an lundi soir 20h => Pr Guilleminault
 - ✓ HE + visio 1/mois mardi soir 18h-18h45 => Dr Sigur





Arrêt et Durée : absence de recommandation



Arrêt possible si :

- ✓ maintien prolongé du **contrôle**
- ✓ **absence d'exacerbation**
- ✓ **fonction respiratoire préservée**
- ✓ surveillance médicale
- ✓ **observance** du traitement de fond inhalé
- ✓ Environnement contrôlé

Durée:

- ✓ Souvent 3 ou 4 ans
- ✓ Reprise possible

- Cohorte Toulousaine:
34 patients sous biothérapie
passé en
pneumologie « adulte »
- ✓ Durée moyenne 4,2 ans
 - ✓ 18 arrêt
 - ✓ 8 perdus de vue
 - ✓ 1 décès dans la cohorte

(Thèse Clara Ladoux)

Coût

Anti-IgE
Omalizumab

Entre 169 euros et
2688 euros/mois

Anti-IL5
Mepolizumab

947 Euros/mois

Anti IL4-R
Dupilumab

Entre 641 euros et
1282 Euros / mois

Anti TSLP
Tézépelumab

1007 Euros/mois