

## stratégie soignante

# Asthme allergique persistant sévère mal contrôlé : un nouveau traitement additionnel

NOÉMIE LEGENDRE

■ L'asthme est une cause majeure de morbidité et de mortalité dans le monde. ■ Désormais, les patients atteints d'asthme allergique sévère peuvent bénéficier d'un traitement injectable additionnel qui permet de traiter la maladie mal contrôlée par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta-2-agoniste inhalé à longue durée d'action.

**S**elon la définition du GINA (*Global Initiative for Asthma*)<sup>1</sup> « L'asthme est une maladie chronique des voies aériennes. Cette inflammation sous-tend l'hyper-réactivité bronchique responsable d'épisodes de dyspnée aiguë sibilante, de toux et de gênes thoraciques, variables et souvent réversibles, associés à une obstruction bronchique variable et réversible ».

Dans le monde, 300 millions de personnes souffrent d'asthme, dont 3,5 millions en France. Un décès sur 250 dans le monde est attribué à la maladie. En France, on compte 2000 décès chaque année<sup>2</sup>.

Souvent sous-estimé, l'asthme voit sa prévalence augmenter constamment.

## PHYSIOPATHOLOGIE

■ **Plusieurs termes décrivent l'asthme**, selon les critères des recommandations du GINA.

• **Autrefois appelée attaque d'asthme**, l'« exacerbation » est un épisode de dégradation progressive,

sur quelques jours, d'un ou plusieurs signes cliniques, ainsi que des paramètres fonctionnels d'obstruction bronchique.

• La «**sévérité**» correspond à l'histoire de la maladie sur une période longue (6 à 12 mois).

• La «**gravité**» apprécie l'intensité d'un événement aigu qui est, soit l'exacerbation grave, soit l'asthme aigu grave (autrefois appelé état de mal asthmatique).

■ **On distingue des facteurs de risque :**

• **intrinsèques** : atopie, sexe, race, hyper-réactivité bronchique ;

• **extrinsèques** : allergènes, pollution, tabagisme... L'asthme est principalement d'origine allergique, soit 70 à 80 % des cas chez l'adulte et 95 % des cas chez l'enfant<sup>2</sup>.

La production d'immunoglobulines E (IgE) est une réponse physiologique à la présence d'allergènes environnementaux. Une production anormale d'IgE est identifiée comme le facteur le plus important prédisposant au développement d'un asthme<sup>1</sup>.

TABLEAU 1

### Classification et évaluation de la sévérité de l'asthme du patient avant traitement

	STADE I intermittent	STADE II persistant léger	STADE III persistant modéré	STADE IV persistant sévère
SYMPTÔMES	<ul style="list-style-type: none"> <li>• symptômes présents moins d'une fois par semaine</li> <li>• exacerbations brèves</li> <li>• symptômes nocturnes pas plus de 2 fois par mois</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• symptômes présents plus d'une fois par semaine mais moins d'1 fois par jour</li> <li>• exacerbations pouvant affecter les activités et le sommeil</li> <li>• symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• symptômes présents quotidiennement</li> <li>• exacerbations pouvant affecter les activités et le sommeil</li> <li>• symptômes nocturnes présents plus d'une fois par semaine</li> <li>• utilisation quotidienne de β2 agoniste de courte durée d'action</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• symptômes présents quotidiennement</li> <li>• exacerbations fréquentes</li> <li>• symptômes nocturnes fréquents</li> <li>• limitation des activités physiques</li> </ul>
SPiROMÉTRIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DEP ou VEMS ≥ 80 % de la valeur prédite</li> <li>• variabilité de DEP ou VEMS &lt; 20 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DEP ou VEMS ≥ 80 % de la valeur prédite</li> <li>• variabilité de DEP ou VEMS 20-30 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DEP ou VEMS 60-80 % de la valeur prédite</li> <li>• variabilité de DEP ou VEMS &gt; 30 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DEP ou VEMS ≤ 60 % de la valeur prédite</li> <li>• variabilité de DEP ou VEMS &gt; 30 %</li> </ul>

DEP, débit expiratoire de pointe ; VEMS, volume expiratoire maximal par seconde.

## OBJECTIFS DES TRAITEMENTS

■ **À partir de ces critères, le GINA a défini des objectifs** pour une bonne prise en charge de l'asthme :

- **atteindre et maintenir** le contrôle des symptômes ;
- **prévenir les exacerbations** de l'asthme ;
- **maintenir une fonction respiratoire** aussi proche que possible des valeurs normales ;
- **maintenir un niveau d'activité normal**, incluant l'activité physique ;
- **éviter les effets indésirables** des traitements anti-asthmatiques ;
- **prévenir la mort** par asphyxie, lors d'une crise.

■ **Malheureusement, ces objectifs sont loin d'être atteints**, puisqu'une étude européenne<sup>3</sup> conduite dans sept pays rapporte que chez les 2803 patients asthmatiques interrogés, 50,1 % avaient des symptômes diurnes au moins une fois par semaine, un sommeil perturbé au moins une fois par semaine dans 30,5 % des cas, des consultations en urgence, non programmées, au cours des 12 derniers mois dans 27,9 % des cas.

Certains patients s'en accommodent comme si ces symptômes étaient une fatalité, alors que leurs effets ont un impact délétère à la fois physique, psychologique et social. D'autres patients négligent la bonne prise de leur traitement par peur des effets indésirables. Les  $\beta_2$  agonistes de courte et longue durée d'action entraînent des tremblements et palpitations ; les fortes doses de corticoïdes inhalés sont causes de voix rauque, mycose buccale, fragilité capillaire, et les corticoïdes oraux ont un effet sur les os, le diabète, le surpoids, l'insomnie, etc.

Or, une bonne observance des traitements est indispensable, afin d'éviter le déclin accéléré de la fonction respiratoire.

## L'ASTHME ALLERGIQUE SÉVÈRE

L'asthme est une maladie inflammatoire principalement d'origine allergique<sup>2</sup>. En réponse à des allergènes environnementaux, l'organisme produit des IgE en quantité anormalement élevée. Le taux d'IgE est directement corrélé avec la prévalence de l'asthme<sup>1</sup> : les IgE sont à la racine de l'asthme. Malgré l'observance des traitements de référence, certains patients souffrant d'asthme allergique sévère posent un problème clinique important avec des symptômes persistants qui mènent jusqu'à l'hospitalisation. Ces patients qui prennent déjà un corticoïde inhalé à forte dose et un  $\beta_2$  agoniste inhalé à longue durée d'action, avec un test cutané positif à un aéro-allergène perannuel ou qui présentent une réactivité *in vitro* présentent par ailleurs :

- **une réduction de la fonction respiratoire** (VEMS < 80 % de la valeur théorique) ;
- **des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents** ;
- **des exacerbations sévères**, multiples et documentées de l'asthme.

Chez eux, la mortalité est significativement plus élevée.

Lorsque, chez ces patients asthmatiques la dépendance aux IgE est établie sur des critères probants, il existe, depuis janvier 2006, un traitement additionnel, disponible dans le cadre de l'AMM.

## UN NOUVEAU TRAITEMENT : XOLAIR®

Proposé par Novartis Pharma, Xolair® (omalizumab) permet de contrôler la maladie chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans. C'est le premier anticorps monoclonal anti-IgE, inaugurant ainsi une nouvelle classe thérapeutique.

Le mode d'action de Xolair® lui permet de se fixer spécifiquement aux IgE circulant librement dans le sang. Xolair® diminue ainsi la quantité d'IgE pouvant se fixer sur les cellules inflammatoires, tels les mastocytes, et réduit, de ce fait, la densité des récepteurs à IgE situés sur ces cellules. En prévenant la libération des médiateurs chimiques, le médicament agit à plusieurs niveaux de la cascade inflammatoire à l'origine des symptômes de l'asthme, quel que soit l'allergène. Xolair® diminue les événements liés à l'asthme tels que les exacerbations, les consultations en urgence et les hospitalisations. Il améliore significativement la qualité de vie des patients.

Parallèlement, les traitements concomitants de l'asthme, en particulier la corticothérapie orale continue, responsables d'effets mal tolérés, peuvent être diminués ou arrêtés chez un nombre significatif de patients.

## PRESCRIPTION

La prescription initiale de Xolair® doit être réalisée par un pneumologue ou un pédiatre exerçant à l'hôpital ou en clinique. Le renouvellement de la prescription et le suivi peuvent être ensuite réalisés par tout pneumologue ou pédiatre. Cependant, le renouvellement à l'hôpital ou en clinique est nécessaire tous les 12 mois.

## POSOLOGIE INDIVIDUALISÉE

La dose et la fréquence d'administration appropriées de Xolair® sont déterminées par le prescripteur avant le début du traitement en fonction du taux initial d'IgE (UI/ml) et du poids corporel du patient (kg). En fonction de ces mesures,

## RÉFÉRENCES

1. **Le GINA** a été créé pour améliorer les connaissances sur l'asthme parmi les professionnels de la santé, les représentants de la santé et le grand public, et pour améliorer la prévention et la prise en charge grâce à une concertation mondiale.

2. **Programme d'actions, de prévention et de prise en charge** de l'asthme 2002-2005. Ministère de la solidarité, de la santé et de la famille).

3. **Rabe KF et al.** Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000;16:802-807.

## Le médicament devra être administré par un professionnel de santé

### 1. Reconstitution de la dose à injecter



Prélever 1,4 ml d'eau pour préparations injectables dans l'ampoule à l'aide d'une seringue munie d'une aiguille de calibre 18.



Insérer l'aiguille et transférer l'eau pour préparations injectables dans le flacon.



Agiter énergiquement le flacon, par rotation (ne pas secouer) jusqu'à l'obtention d'une solution limpide ou légèrement opaque.

**Le produit reconstitué a un aspect limpide ou légèrement opaque**



Ne pas utiliser le produit en présence de particules solides.



Retourner le flacon pendant au moins 15 secondes afin de permettre à la solution de s'écouler vers le bouchon.

### 3. Injection de Xolair®



Remplacer l'aiguille 18 par une aiguille de calibre 25 pour l'injection sous-cutanée



Expulser l'air, les grosses bulles et tout excédent éventuel de solution afin d'obtenir la dose requise de 1,2 ml. Les injections sont administrées par voie sous-cutanée dans le région deltoïde du bras ou dans la cuisse.

Figure 2 : Reconstitution et administration du produit

Xolair® pourra être administré à une dose comprise entre 75 et 375 mg, en 1 à 3 injections, toutes les 2 ou 4 semaines.

#### DÉLIVRANCE

Xolair® est disponible en pharmacie de ville depuis le 28 novembre 2006.

#### ADMINISTRATION

L'administration de Xolair® peut être réalisée par tout professionnel de santé.

Xolair® nécessite une reconstitution avant administration (figure 2) : le lyophilisat doit être dilué dans le solvant (agitation régulière par rotation) pour obtenir une solution limpide ou légèrement opaque.

Le produit s'administre en prélevant la dose prescrite, injectée ensuite en sous-cutanée, lentement car le produit est visqueux. Les sites d'injections sont à varier (haut des bras, cuisses).

#### EVALUATION DU TRAITEMENT

L'évaluation de l'efficacité du traitement se fait par le spécialiste après 16 semaines de traitement. La décision de poursuivre Xolair® se fonde sur l'observation d'une amélioration significative du

contrôle de l'asthme, c'est-à-dire fonction de la diminution des exacerbations, du recours ou non à un traitement de secours, du DEP (débit expiratoire de pointe), des symptômes diurnes et nocturnes... Après stabilisation du patient sous Xolair®, une diminution progressive de la corticothérapie orale voire inhalée par le médecin prescripteur peut être envisagée.

#### LE RÔLE DE L'INFIRMIÈRE

Dans le traitement de l'asthme, l'infirmière joue un rôle éducatif et thérapeutique majeur. C'est pourquoi des infirmières participent activement aux études sur l'efficacité de Xolair® menées en hôpital de jour à l'hôpital Bécclère de Clamart (92), dans le service de pneumologie. La durée des études varient de 16 à 52 semaines (étude Innovate<sup>4</sup> : 6 mois). Les patients concernés présentent une maladie chronique et sévère, dont les symptômes sont persistants malgré le traitement de référence. Certains souffrent d'une altération majeure de leur qualité de vie.

Peu d'effets indésirables sont rapportés à ce jour chez les patients traités. Le traitement est bien toléré et bien accepté par ces patients, malgré des injections sous-cutanées toutes les 2 à 4 semaines ■

#### L'AUTEUR

Noémie Legendre, d'après les interventions de Marie-Pascale Verpillieu, médecin recherche et développement clinique Novartis et Karine Ballouard, cadre infirmier, Service de pneumologie. Hôpital Antoine Bécclère, Clamart (92), Symposium, Salon infirmier 2006 Paris.