



Article scientifique

Article

2017

Published version

Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

---

## Pneumologie : données sur l'asthme, la BPCO et la fibrose pulmonaire

---

Gianella, Pietro; Glatz, Nicolas; Berra, Gregory; Janssens, Jean-Paul

### How to cite

GIANELLA, Pietro et al. Pneumologie : données sur l'asthme, la BPCO et la fibrose pulmonaire. In: Revue médicale suisse, 2017, vol. 13, n° 544-545, p. 96–101.

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:111203>

# Pneumologie

## Données sur l'asthme, la BPCO et la fibrose pulmonaire

Dr<sup>s</sup> PIETRO GIANELLA<sup>a</sup>, NICOLAS GLATZ<sup>a</sup>, GREGORY BERRA<sup>a</sup> et Pr JEAN-PAUL JANSSENS<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2017; 13: 96-101

Nous avons choisi, pour cette mise au point sur les nouveautés en pneumologie en 2016, de commenter les acquisitions thérapeutiques les plus récentes dans 3 pathologies pulmonaires: la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), l'asthme, et la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). Dans la BPCO, la place des corticostéroïdes inhalés et celle du roflumilast sont revisités et les bénéfices de la réduction de volume par voie endoscopique interventionnelle se précisent. Dans l'asthme et dans la FPI, de nouvelles molécules offrent de nouveaux espoirs: meilleur contrôle des exacerbations dans l'asthme et stabilisation ou ralentissement du déclin fonctionnel dans la FPI.

### New therapeutic options in pulmonary diseases in 2016: focus on asthma, COPD and idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)

We chose, for this update on novelties in treatments for pulmonary disorders in 2016, to focus on advances in 3 pulmonary disorders: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma and IPF. For COPD, the contribution of inhaled glucocorticosteroids and roflumilast are revisited and the benefits obtained through endoscopic volume reduction procedures are clarified. In asthma and IPF, new molecules offer new hopes: a better control of exacerbations in asthma and a stabilisation or slowing of disease progression in IPF.

### BPCO: QUOI DE NEUF?

#### Traitements inhalés combinés: qu'en est-il du risque des corticostéroïdes?

L'association bêta-2 mimétique à longue durée d'action (LABA) et corticostéroïde inhalé (CSI) est proposée pour les BPCO sévères avec un taux élevé d'exacerbations (stades C et D) dans les recommandations GOLD (<http://goldcopd.org>). Les experts soulignent toutefois l'augmentation du risque de pneumonies associé à la prescription de CSI au long cours (données des études TORCH, 2009 et INSPIRE, 2011).<sup>1,2</sup> L'étude FLAME, soutenue par Novartis, apporte un éclairage nouveau à ce propos.<sup>3</sup> Il s'agit d'une étude de non-infériorité, dont le critère principal d'évaluation est le taux annuel d'exacerbations: 3362 patients de  $\geq 40$  ans, avec une BPCO sévère et très sévère (VEMS: 25-60% du prédit) et au moins une exacerbation par année, ont été randomisés pour recevoir soit un LABA (indacatérol) associé à un anticholinergique muscarinique à longue demi-vie (LAMA: glycopyrronium), soit un

LABA (salmétérol) associé à un CSI (fluticasone). L'association LABA/LAMA se révèle être significativement supérieure à la combinaison CSI/LABA avec une diminution des exacerbations (surtout modérées à sévères) de 11%. Ces données justifient le recours à une combinaison LABA/LAMA en première ligne lors de BPCO sévère et très sévère avec exacerbations fréquentes, et permettent de n'envisager le recours à une association CSI/LABA qu'en deuxième ligne.

#### Roflumilast

Le roflumilast est un inhibiteur oral de la phosphodiesterase 4, enzyme qui participe à la cascade inflammatoire dans la BPCO. Dans l'étude REACT,<sup>4</sup> étude multicentrique soutenue par la firme Takeda, 1945 patients âgés de  $\geq 40$  ans, fumeurs ( $\geq 20$  UPA) ayant une BPCO sévère (VEMS  $< 50\%$ ) et un profil d'exacerbateurs ( $\geq 2$ /année) ont été randomisés pour recevoir pendant un an soit un placebo, soit du roflumilast (500  $\mu\text{g}/\text{j}$ ) en plus d'un traitement de fond de CSI, LABA avec ou sans LAMA. Le critère principal d'évaluation était le taux d'exacerbations. Ce travail montre une réduction de 14% des exacerbations dans le groupe roflumilast par rapport au groupe placebo; la différence atteint 24% en faveur du roflumilast pour les exacerbations sévères. Le résultat est significatif pour les exacerbations sévères, mais dépend des modalités de l'analyse statistique pour les exacerbations modérées. Les auteurs expliquent ce résultat mitigé à cause d'un taux d'exacerbations globalement inférieur à ce qui avait été prévu avant l'étude. La prise de roflumilast était plus souvent la cause de diarrhées (10 vs 4% pour le placebo), de perte de poids (9 vs 3%, perte moyenne de 2,65 kg) et de divers troubles digestifs, mais le profil de sécurité semble satisfaisant sans augmentation des pneumonies sous roflumilast malgré son effet anti-inflammatoire (qui diminue aussi la réponse immunitaire). Une deuxième étude (RESPOND), cofinancée par Astra Zeneca et Actavis, promoteurs du roflumilast, a inclus 2354 patients avec les mêmes caractéristiques que dans REACT.<sup>5</sup> Le critère principal d'évaluation était le même: taux de survenue d'exacerbations modérées ou sévères. Sous roflumilast, la diminution est cette fois modeste (-8,5%) et non significative. Si REACT suggérait un impact du roflumilast sur les exacerbations modérées ou sévères, RESPOND ne confirme pas ces données. Toutefois, une analyse *post hoc* par sous-groupes suggère que le roflumilast diminuerait de manière significative les exacerbations chez des patients ayant présenté au cours de l'année précédente au moins une exacerbation sévère (-25%) ou 3 exacerbations de tout type (-39%). En résumé, on retiendra un effet peut-être significatif sur les épisodes aigus chez des exacerbateurs sévères, avec le *caveat* d'un risque accru de troubles digestifs et surtout de perte pondérale.

<sup>a</sup> Service de pneumologie, Département des spécialités de médecine, HUG, 1211 Genève 14  
 pietro.gianella@ghol.ch | nicolas.glatz@hcuge.ch | gregory.berra@hcuge.ch  
 jean-paul.janssens@hcuge.ch

## Spirales endobronchiques

La réduction de volume – lors d'emphysème sévère – par mise en place endoscopique de valves ou de « coils » (spirales) connaît un engouement croissant (**figure 1**). Bien que cette approche soit moins traumatique que la chirurgie de réduction de volume, le risque de complications (pneumothorax, infections pulmonaires) n'est pas négligeable et le bénéfice à long terme reste peu documenté. Deux études randomisées et contrôlées, spirales endobronchiques versus traitement standard, apportent des éléments de réponse avec un suivi à 12 mois. Les critères d'inclusion de REVOLENS (100 patients)<sup>6</sup> et RENEW (357 patients)<sup>7</sup> sont similaires: BPCO sévère (VEMS: 20-50%); capacité pulmonaire totale (CPT) > 100%; volume résiduel (VR) > 220% du prédit; emphysème hétérogène et bilatéral; sevrage tabagique depuis > 2 mois, et réhabilitation pulmonaire dans les 12 mois précédant l'inclusion. Dans REVOLENS, l'objectif principal (gain au 6<sup>e</sup> mois > 54 m à l'épreuve de marche de 6 minutes (TDM6)) est atteint de manière significativement plus importante par 18 (36%) des patients du groupe traité vs 9 (18%) des témoins. A 6 mois, l'impact sur les fonctions pulmonaires (VEMS: +11%, CVF: +10%, VR: -7%, VR/CPT: -5,2%) et sur le score de qualité de vie liée à la santé (QVLS: -13,4 points sur le SGRQ: St George Respiratory Questionnaire) est aussi significatif. A 12 mois, il persiste un bénéfice de 21 m sur le TDM6 (non significatif) et un bénéfice cette fois significatif sur la dyspnée, le VEMS, la CVF, le VR et le score de SGRQ. Parmi les effets secondaires, on note la survenue d'un nombre plus important de pneumonies chez les patients avec spirales (18 vs 4%).<sup>6</sup> Ces résultats plutôt encourageants n'ont malheureusement pas été confirmés par l'étude RENEW (n = 357), étude multicentrique nord-américaine et européenne.<sup>7</sup> Dans ce travail, le bénéfice sur le TDM6 12 mois après la procédure est non significatif (14,6 m en faveur du groupe traité). On notera toutefois que 63% des patients du groupe traité vs 42% des témoins améliorent leur TDM6 de plus de 25 m (valeur retenue comme bénéfice minimal cliniquement pertinent). Les gains sur le VEMS (+7%), le VR (-0,3 litre), et le VR/CPT (-3,5%) sont significatifs mais modestes. Par contre, le bénéfice sur la QVLS

(SGRQ) est significatif: -8,9 points, avec une différence de 31% en faveur du groupe traité pour ce qui est du nombre de sujets améliorant leur QVLS de manière significative. Dans cette étude, l'augmentation des complications sévères (34,8 vs 19%), en particulier des pneumonies (20 vs 4,5%) et des pneumothorax (9,7 vs 0,6%) est significative dans le groupe traité par rapport aux sujets témoins.<sup>6</sup> La plupart de ces complications sont précoces. De manière intéressante, les sujets ayant présenté une pneumonie ou un infiltrat inflammatoire associé à la pose des spirales semblent avoir une meilleure réponse à distance: ce processus inflammatoire pourrait augmenter la rétraction parenchymateuse et donc le bénéfice fonctionnel. Plusieurs points sont à relever: l'évaluation subjective (positive) est importante pour juger de l'efficacité du traitement (les résultats du SGRQ sont encourageants); de plus, une meilleure définition de la typologie de patient répondeur est indispensable, notamment la valeur seuil du VR ou du rapport VR/CPT, et la présence ou non de comorbidités. Enfin, un suivi à plus long terme est nécessaire.

## TRAITEMENTS BIOLOGIQUES DE L'ASTHME Plusieurs nouveaux anticorps monoclonaux bientôt disponibles?

L'asthme est une des maladies chroniques les plus répandues: on estime qu'elle touche 300 millions de personnes, dont 5% répondent aux critères d'asthme insuffisamment contrôlé, malgré un traitement associant CSI à haute dose et LABA ou antileukotriènes/théophylline (paliers 4-5 selon les recommandations GINA).<sup>8,9</sup> Depuis quelques années, les traitements biologiques de l'asthme ont fait leur apparition dans l'arsenal thérapeutique avec principalement l'omalizumab (Xolair), anticorps monoclonal (AcM) anti-IgE utilisé surtout dans l'asthme allergique sévère et le mépolizumab (Nucala), AcM anti-IL-5 proposé dans l'asthme sévère éosinophilique, récemment commercialisé en Suisse.

Plusieurs essais cliniques récents de phases 2 et 3 concernant de nouveaux AcM ciblent divers médiateurs de l'inflammation de type II, médiée par les lymphocytes T-helper II, tels que l'interleukine-4 (IL-4), IL-5, IL-9 et IL-13, cytokines ayant toutes un rôle central dans la pathogénie de maladies allergiques telles que l'asthme (**tableau 1**).

### Anti-IL-4 et anti-IL-13

#### Dupilumab

Le dupilumab est un AcM dirigé contre le récepteur  $\alpha$  de l'IL-4. En 2013, une étude contrôlée démontre son efficacité dans une population d'asthmatiques mal contrôlés sous une association de CSI à doses modérées ou élevées (M-HCSI)/LABA comparé au placebo avec une diminution importante du nombre d'exacerbations d'asthme.<sup>10</sup> En 2016, les mêmes auteurs publient un essai clinique multicentrique (174 centres, 16 pays) de phase IIb, randomisé, contrôlé, en double insu: <sup>11</sup> 769 patients, de plus de 18 ans, insuffisamment contrôlés sous une association M-HCSI et LABA sont randomisés en 5 groupes (dupilumab SC 200 ou 300 mg toutes les 2 ou 4 semaines pendant 24 semaines vs placebo). L'impact sur l'augmentation du VEMS par rapport à la valeur initiale (environ 18%) et sur le taux d'exacerbations (baisse de 70%) est

**FIG 1** Radiographie du thorax montrant les spirales endobronchiques

Patient souffrant d'un emphysème sévère avec piégeage important.



**TABLEAU 1** Nouvelles molécules proposées pour une immunothérapie de l'asthme mal contrôlé, et en investigation clinique

VEMS: volume expiratoire maximal en 1 seconde; ACQ7: Asthma Control Questionnaire 7; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; IL: interleukine.

Substances actives	Cibles	Mécanismes	Population	Résultats principaux	Références
<i>Dupilumab</i>	IL-4 et IL-13	Lie la sous-unité $\alpha$ de l'IL-4-R et inhibe les voies de signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13	Asthme éosinophilique sévère non contrôlé	Amélioration du VEMS Réduction du taux d'exacerbations annuel	10; 11
<i>Lebrikizumab</i>	IL-13	Anticorps monoclonal anti-IL-13	Asthme sévère non contrôlé	Chez des sujets avec périostine élevée: diminution du taux d'exacerbations et amélioration du VEMS	12-14
<i>Tralokinumab</i>	IL-13	Anticorps monoclonal anti-IL-13	Asthme sévère non contrôlé	Pas d'amélioration significative du taux d'exacerbations. Toutefois, chez des sujets avec périostine élevée, effet sur VEMS, les exacerbations, et les scores de symptômes	16
<i>Reslizumab</i>	IL-5	Anticorps monoclonal anti-IL-5	Asthme éosinophilique sévère non contrôlé	Réduction du taux d'exacerbations, amélioration significative du VEMS, de l'ACQ7 et de l'AQLQ	17
<i>Benralizumab</i>	IL-5	Anticorps monoclonal liant la sous-unité $\alpha$ de l'IL-5R	Asthme éosinophilique sévère non contrôlé	Réduction du nombre d'éosinophiles dans les voies aériennes Diminution du taux d'exacerbations d'asthme et d'hospitalisations dans une population d'asthmatiques «tout-venant»	19-21

significatif dans tous les groupes traités de manière bimensuelle. Le bénéfice le plus important sur le VEMS est documenté, après 12 semaines, chez les sujets ayant  $> 0,3$  G/l d'éosinophiles, et recevant 200 mg/2 semaines (+430 ml, +260 ml vs placebo; diminution de 71% du risque annuel d'exacerbation) ou 300 mg de dupilumab/2 semaines (+390 ml, +210 ml vs placebo; diminution de 81% du risque annuel d'exacerbation). Ainsi, le dupilumab améliore non seulement les fonctions pulmonaires, mais semble également avoir une incidence favorable sur le taux d'exacerbations chez les patients avec un asthme mal contrôlé, et ce indépendamment du taux d'éosinophiles à l'inclusion. La tolérance globale est bonne, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étant des infections des voies respiratoires supérieures (IVRS) et des réactions cutanées au site d'injection. De plus, le dupilumab peut avoir un effet sur la dermatite atopique et la polyposse nasale, potentiellement associées à l'asthme.

Plusieurs essais de phases 2 et 3 sont actuellement en cours dans l'asthme pour préciser notamment la relation dose-réponse du dupilumab (NCT02414854), et la possibilité d'une diminution des CSI (NCT02528214).

#### Lebrikizumab

Le lebrikizumab, AcM liant avec haute affinité l'IL-13, bloque les voies de signalisation liées à l'hétéro-dimère IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ 1. Dans un précédent essai de phase 2, cet AcM a montré son efficacité sur l'amélioration du VEMS de patients asthmatiques non contrôlés, particulièrement dans un sous-groupe défini par de hautes concentrations sériques de périostine, biomarqueur reflétant l'activité de l'IL-13 dans le poumon.<sup>12,13</sup> Hanania et coll., ont effectué une analyse des données provenant de 2 essais cliniques multicentriques de phase 3 (LUTE et VERSE) randomisés, contrôlés, incluant 463 patients de 18 à 75 ans avec un asthme non contrôlé malgré une bithérapie comprenant un M-HCSI (fluticasone 500-2000  $\mu$ g/jour

ou équivalent), alloués à quatre groupes: lebrikizumab SC 37,5 mg, 125 mg, ou 250 mg/4 semaines vs placebo.<sup>14</sup> L'objectif primaire était le taux d'exacerbations de l'asthme; la randomisation tenait compte des taux de périostine, de la médication, et de la fréquence des exacerbations. Sur une durée médiane de traitement de 24 mois, l'analyse combinée montre que le lebrikizumab – toutes doses confondues – réduit le taux d'exacerbations de 60% dans le sous-groupe «périostine élevée» mais de seulement 5% dans le sous-groupe «périostine basse» par rapport au placebo. Le VEMS augmente de respectivement 9,1 et 2,6% dans les sous-groupes «périostine élevée» et «périostine basse», indépendamment des doses de lebrikizumab, sans amélioration sur les critères de jugement secondaires (symptômes liés à l'asthme ou à la qualité de vie). La tolérance globale au traitement est bonne avec un nombre d'effets indésirables, graves ou non, similaire dans les groupes de traitement. Cette étude comporte toutefois de nombreuses limitations méthodologiques et des travaux de validation et d'exploration complémentaires sont nécessaires.

#### Tralokinumab

Le tralokinumab est un AcM dirigé contre l'IL-13. Il a été étudié dans un premier essai clinique de phase II portant sur 194 patients avec un asthme non contrôlé. Le traitement administré à des doses de 150, 300 et 600 mg SC/2 semaines n'a pas montré d'amélioration significative sur le critère principal de contrôle de l'asthme (Asthma Control Questionnaire: ACQ-6). On note toutefois une tendance à l'amélioration du VEMS dans un sous-groupe de patients chez lesquels l'IL-13 est détecté dans les expectorations à l'inclusion.<sup>15</sup> Un second essai randomisé, contrôlé, en double aveugle, incluant 452 patients avec un asthme sévère non contrôlé recevant du tralokinumab 300 mg SC 1 x/2 semaines ou 1 x/4 semaines pendant 1 an vs placebo, n'a montré d'impact significatif sur les exacerbations, le VEMS et l'ACQ-6 que dans un sous-groupe avec périostine sérique élevée.<sup>16</sup>

## Anti-IL-5

### Reslizumab

Le reslizumab est un AcM dirigé contre l'IL-5 (comme le mepolizumab) qui inhibe son activité et donc la maturation des éosinophiles. Cet AcM a montré son efficacité sur la réduction du taux d'éosinophiles dans les expectorations et sur l'évolution fonctionnelle de patients avec asthme éosinophilique sévère.<sup>17</sup> Deux études identiques multicentriques, randomisées, contrôlées, en double aveugle, ont comparé le reslizumab (3 mg/kg IV) administré tous les 4 mois pendant 1 an à un placebo dans une population d'asthmatiques mal contrôlés sous un traitement de M-HCSI, avec un taux d'éosinophiles sanguins > 0,4 G/l et au moins une exacerbation aiguë au cours des 12 mois précédents. Dans les deux essais, les patients sous reslizumab ont eu une réduction significative du taux d'exacerbations avec un risque relatif de 0,5 (IC 95%: 0,37-0,67) et 0,41 (IC 95%: 0,28-0,59) respectivement dans les 2 études comparé au placebo.<sup>18</sup> Les critères de jugement secondaires (VEMS, «Asthma Control Questionnaire 7» et «Asthma Quality of Life Questionnaire») sont tous significativement améliorés dans le bras reslizumab comparé au placebo. Il y a aussi une tendance à une baisse du nombre d'exacerbations avec admission en milieu hospitalier ou traitement dans un service d'urgences. Les effets indésirables sont comparables dans les groupes traités vs sous placebo, avec cependant 2 réactions anaphylactiques sous reslizumab (soit < 1% du collectif) répondant au traitement usuel. Si l'efficacité du reslizumab sur le nombre d'exacerbations semble confirmée dans cet essai, les données de suivi à long terme disponibles restent insuffisantes; de même, il n'y a pas de données concernant la possibilité d'une réduction du traitement de CSI associé.

### Benralizumab

Le benralizumab est un AcM dirigé contre la chaîne  $\alpha$  du récepteur IL-5 qui est exprimé à la surface cellulaire des éosinophiles et des basophiles et qui aboutit à leur apoptose médiée par une toxicité cellulaire, ce qui confère au benralizumab une efficacité accrue sur la diminution des éosinophiles dans les tissus comparé aux autres anti-IL-5. Dans des travaux précédents, le benralizumab a montré son efficacité dans la réduction des éosinophiles présents dans les voies aériennes, les expectorations, ainsi qu'aux niveaux médullaire et sanguin.<sup>19</sup> On note également une diminution du taux d'exacerbations, des symptômes liés à l'asthme et une amélioration des fonctions pulmonaires avec un bénéfice particulier chez les patients ayant un taux d'éosinophiles sanguins > 0,4 G/l.<sup>20</sup> Un essai clinique randomisé, contrôlé, en double aveugle, a comparé le benralizumab (0,3 mg/kg, n = 36 ou 1 mg/kg, n = 36) au placebo dans une population d'asthmatiques se présentant aux urgences pour une exacerbation aiguë de type «tout-venant».<sup>21</sup> Le traitement n'a pas eu d'impact sur le critère de jugement principal: le taux de survenue d'au moins une crise d'asthme à 12 semaines (33 vs 39% sous placebo; p = 0,67). En revanche, le benralizumab est associé à une diminution de 49% du taux d'exacerbations de l'asthme (3,59 vs 1,82; p = 0,01) et de 60% du nombre d'hospitalisations (1,62 vs 0,65; p = 0,02), sans que l'on n'ait noté une amélioration significative sur le plan fonctionnel, sur l'ACQ ou l'AQLQ. L'originalité de ce travail réside dans l'inclusion d'une population d'asthmatiques «tout-venant»

et exacerbés, sans cibler les patients souffrant d'asthme éosinophilique. On doit toutefois relever la modeste taille de l'échantillon, et une inclusion prédominante de femmes d'origine afro-américaine, limitant la généralisation des conclusions de l'essai.

En résumé, de nombreuses molécules en évaluation clinique vont très probablement renforcer l'arsenal thérapeutique pour mieux cibler l'asthme mal contrôlé et contribuer à une moindre dépendance aux corticostéroïdes systémiques, et à un meilleur contrôle des exacerbations.

## ACQUISITIONS THÉRAPEUTIQUES DANS LA FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une pathologie de l'interstice pulmonaire qui entraîne, par un processus cicatriciel irréversible, la destruction progressive des espaces alvéolaires. Histologiquement, on parle de pneumonie interstitielle usuelle (*Usual Interstitial Pneumonia*).<sup>22</sup> La maladie est caractérisée par une dyspnée progressive et un déclin fonctionnel (syndrome restrictif) évoluant progressivement vers une insuffisance respiratoire: la médiane de survie est de 2-3 ans à partir du diagnostic et de 20-30% 5 ans après.<sup>23</sup> Le décours de la maladie est imprévisible: déclin rapide, parfois périodes de stabilité prolongée entrecoupées d'exacerbations. A ce jour, la transplantation pulmonaire, potentiellement accessible aux patients âgés de moins de 65 ans, reste le seul traitement qui ait un impact sur la mortalité à long terme, et doit être discutée précocement avec un centre expert.

Sur le plan pharmacologique, nous sommes longtemps restés à court de traitements efficaces. L'étude PANTHER (2012) fit tomber le dogme de la trithérapie par azathioprine, prednisone et N-acétyl-cystéine (NAC) qui se révèle non seulement inefficace mais délétère. Au début des années 2010, 2 nouvelles molécules (nintedanib et pirféridone) ont montré, pour la première fois, une efficacité clinique. Leur effet principal est le ralentissement du déclin fonctionnel des patients traités (CV). Le deuxième effet, relativement bien établi (mais inconstant entre les essais INPULSIS), est la diminution du risque d'exacerbation de fibrose. Enfin l'amélioration de la survie reste plus controversée.

Après les grands essais cliniques CAPACITY et ASCEND pour la *pirféridone* et les études TOMORROW et INPULSIS 1 et 2 pour le *nintedanib*, plusieurs travaux récents ont analysé les résultats combinés des essais cliniques cités ci-dessus. Richeldi et coll. ont combiné les résultats des études TOMORROW et d'INPULSIS 1 et 2.<sup>24</sup> Ils ont démontré que le déclin annuel de la CVF est de 112,4 ml/an sous nintedanib vs 223,3 ml/an sous placebo ( $\Delta$ : 110,9 ml/an; p < 0,0001); le temps écoulé jusqu'à survenue d'une exacerbation de la fibrose est augmenté dans le groupe nintedanib (hazard ratio (HR): 0,53; p = 0,005); la proportion des exacerbateurs durant le suivi est diminuée dans le groupe nintedanib (4,6 vs 8,7% sous placebo). De plus, cette étude montre une diminution de la mortalité sous nintedanib vs placebo: -30% pour la mortalité générale (p = 0,09), -43% pour la mortalité globale sous traitement (p = 0,003) et -38% pour la mortalité pour cause respiratoire (p = 0,08).

En parallèle, Noble and coll. ont publié les analyses groupées des essais CAPACITY et ASCEND sur la pirfénidone (n = 1247 patients).<sup>25</sup> Les résultats de ces analyses confirment clairement l'impact sur le ralentissement du déclin fonctionnel: augmentation de 59% du nombre de sujets sans déclin fonctionnel à 12 mois, différence de 148 ml dans le déclin annuel de la CVF en faveur de la pirfénidone. Les auteurs notent aussi un bénéfice significatif sur la survie sans progression de la maladie, de la dyspnée, de la diminution du TDM6 et une diminution de la mortalité de 25%.

Une façon d'optimiser l'efficacité des traitements consiste à analyser leur impact par sous-groupes. C'était l'objectif de Costabel et coll. sur la base des données combinées des essais cliniques INPULSIS 1 et 2.<sup>26</sup> Dans leur étude, les patients (n = 1061; nintedanib, n = 638; placebo, n = 423) ont été analysés en fonction du sexe, de l'âge (> ou < 65 ans), de l'origine ethnique, de la CVF au début du traitement (CVF > ou < 70% du prédit), du résultat du SGRQ (> ou < 40), du status tabagique, et de l'utilisation ou non de corticostéroïdes systémiques. L'effet sur le déclin fonctionnel est constant à travers tous les sous-groupes. *Un message important de cette observation est que, quel que soit le degré de sévérité de l'atteinte de la CV, il y a un bénéfice à introduire un traitement spécifique.* Noble et coll. font le même constat pour la pirfénidone.

Toujours dans l'intention d'optimiser l'usage des outils thérapeutiques à disposition, une étude clinique multicentrique de phase II, randomisée, en double aveugle vs placebo, a évalué l'association *pirfénidone-nintedanib* sur le plan de la pharmacocinétique et des effets indésirables.<sup>27</sup> Les deux molécules partagent un certain nombre d'effets secondaires (notamment l'intolérance digestive), mais sont très différentes en termes de métabolisme. Cette étude a mis en lumière une interaction pharmacocinétique provoquant une diminution des taux sanguins de *nintedanib* lorsqu'il est associé à la *pirfénidone*. Des effets secondaires ont été rapportés chez 9/17 (53%) des patients sous *nintedanib* seul vs 10/21 (48%) des sujets du groupe bithérapie. Ils étaient légers à modérés pour la plupart, se manifestant le plus souvent sous forme d'intolérance digestive. Sur la base de cette étude, il n'est actuellement *pas* recommandé de traiter des patients atteints de FPI avec une bithérapie. Des études prospectives et de plus longue durée sont nécessaires pour confirmer l'innocuité de cette approche et d'hypothétiques bénéfices.

La littérature récente souligne le besoin de mieux phénotyper les patients atteints de FPI pour mieux cibler ceux susceptibles de bénéficier des différents traitements. Une étude de sous-groupes de l'étude PANTHER suggère qu'un polymorphisme du gène *TOLLIP* pouvait avoir un impact sur la réponse clinique à la NAC dans la FPI.<sup>28</sup> La NAC pourrait avoir un effet favorable chez les patients avec un génotype TT mais délétère lors de génotype CC. Ces observations nécessitent d'être validées prospectivement avant de pouvoir être implémentées dans la prise en charge de nos patients.

Enfin, dans l'optique d'une approche holistique du patient, une étude originale menée en Grande-Bretagne rapporte l'effet positif sur les symptômes et la qualité de vie de l'implémentation précoce d'un concept de soins intégrés à domicile (*Hospital2Home*).<sup>29</sup> Les patients qui bénéficient d'un accès

rapide à ce programme voient leurs symptômes (évalués sur l'échelle POS – *Palliative Care Outcome Scale*) plus rapidement contrôlés que ceux faisant l'objet d'un suivi «standard». Ainsi, l'intégration précoce d'une équipe de soins palliatifs dans le projet thérapeutique lors de FPI paraît utile.

## CONCLUSIONS

Lors de BPCO sévère ou très sévère, le recours à une association LABA/LAMA (indacatérol-glycopyrronium) permettra dorénavant de limiter le recours aux corticostéroïdes inhalés, et donc le risque de pneumonie qui y est associé, sans perte d'efficacité. Le traitement du piégeage par spirales endobronchiques, efficace à court terme, demande à être mieux exploré sur le long terme, en particulier pour ce qui est de son bénéfice sur les symptômes et la qualité de vie liée à la santé. L'espoir de pouvoir mieux prendre en charge à brève échéance les asthmes mal contrôlés avec le recours aux différents anticorps monoclonaux nouvellement proposés est un réel progrès pour la pratique ambulatoire et la qualité de vie de ces patients. Enfin, la disponibilité de traitements validés pour la FPI, qui confirment leurs bénéfices, est une contribution majeure pour une maladie jusqu'ici au pronostic le plus souvent très sombre.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- Pour la prévention des exacerbations, une combinaison LAMA/LABA (anticholinergique muscarinique à longue demi-vie/bêta-2 mimétique à longue durée d'action) peut remplacer avantageusement la prescription de LABA/CSI (corticostéroïde inhalé) lors de BPCO sévère et très sévère
- Lors de BPCO, le traitement de l'hyperinflation par des spirales endobronchiques a un effet favorable sur les fonctions pulmonaires, le test de marche et les scores de qualité de vie à court terme. Les effets à long terme doivent être explorés notamment en ciblant l'impact sur la qualité de vie liée à la santé
- Le roflumilast a un effet sur les exacerbations de BPCO chez des exacerbateurs réguliers, avec toutefois le caveat d'effets indésirables digestifs et d'un risque de perte pondérale
- Lors de fibrose pulmonaire idiopathique, le nintedanib et la pirfénidone confirment leur impact sur le déclin des fonctions pulmonaires et la fréquence des exacerbations, et ce à tous les stades de la maladie
- L'asthme mal contrôlé pourra être mieux pris en charge grâce à la mise sur le marché de plusieurs anticorps monoclonaux, qui viennent compléter la contribution de l'omalizumab et du mépolizumab déjà commercialisés

- 1 Calverley PM, Stockley RA, Seemungal TA, et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest* 2011;139:505-12.
- 2 Crim C, Calverley PM, Anderson JA, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009;34:641-7.
- 3 Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016;374:2222-34.
- 4 \* Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, et al. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:857-66.
- 5 \* Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, et al. Effect of Roflumilast and inhaled corticosteroid/long-acting beta2-agonist on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (RE(2)SPOND). A randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:559-67.
- 6 Sciruba FC, Criner GJ, Strange C, et al. Effect of endobronchial coils vs usual care on exercise tolerance in patients with severe emphysema: the RENEW randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:2178-89.
- 7 Deslee G, Mal H, Dutau H, et al. Lung volume reduction coil treatment vs usual care in patients with severe emphysema: the REVOLENS randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:175-84.
- 8 Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Global Initiative for Asthma P. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59:469-78.
- 9 Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
- 10 Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013;368:2455-66.
- 11 \* Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting beta2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 2016;388:31-44.
- 12 Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:388-95.
- 13 Corren J, Lemanske RF, Hania NA, et al. Lebrizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;365:1088-98.
- 14 Hania NA, Noonan M, Corren J, et al. Lebrizumab in moderate-to-severe asthma: pooled data from two randomised placebo-controlled studies. *Thorax* 2015;70:748-56.
- 15 Piper E, Brightling C, Niven R, et al. A phase II placebo-controlled study of tralokinumab in moderate-to-severe asthma. *Eur Respir J* 2013;41:330-8.
- 16 Brightling CE, Chaney P, Leigh R, et al. Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2015;3:692-701.
- 17 Castro M, Mathur S, Hargreave F, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1125-32.
- 18 \* Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:355-66.
- 19 Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1086-96 e5.
- 20 Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor alpha monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med* 2014;2:879-90.
- 21 Nowak RM, Parker JM, Silverman RA, et al. A randomized trial of benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor alpha monoclonal antibody, after acute asthma. *Am J Emerg Med* 2015;33:14-20.
- 22 Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788-824.
- 23 Ley B, Collard HR, King TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:431-40.
- 24 \* Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS((R)) trials. *Respir Med* 2016;113:74-9.
- 25 \* Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J* 2016;47:243-53.
- 26 Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, et al. Efficacy of Nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis across prespecified subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:178-85.
- 27 Ogura T, Taniguchi H, Azuma A, et al. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015;45:1382-92.
- 28 Oldham JM, Ma SF, Martinez FJ, et al. TOLLIP, MUC5B, and the Response to N-Acetylcysteine among Individuals with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:1475-82.
- 29 Bajwah S, Ross JR, Wells AU, et al. Palliative care for patients with advanced fibrotic lung disease: a randomised controlled phase II and feasibility trial of a community case conference intervention. *Thorax* 2015;70:830-9.

\* à lire

\*\* à lire absolutement