

Démystifier les endotypes pour la sélection de traitements dans l'asthme sévère de type 2



Clause de non-responsabilité

- *Les produits non approuvés ou les utilisations non approuvées de produits approuvés peuvent être discutés par la faculté ; ces situations peuvent refléter le statut d'approbation dans une ou plusieurs juridictions.*
- *USF Health et touchIME ont demandé à la faculté responsable de la présentation de veiller à communiquer toute référence faite à une utilisation sans étiquette ou non approuvée.*
- *USF Health et touchIME ne cautionnent explicitement ou implicitement aucun produit non approuvé ni les utilisations non approuvées faites en mentionnant ces produits ni les utilisations dans les activités USF Health et touchIME.*
- *USF Health et touchIME déclinent toute responsabilité pour toute erreur ou omission.*

Panel d'experts



Dr Katharine Woessner (présidente)

Scripps Clinic Medical Group,
San Diego, Californie, États-Unis



Prof. Louis-Philippe Boulet

Université Laval,
Ville de Québec, Canada



Prof. Arnaud Bourdin

Hôpital Arnaud-de-Villeneuve,
Montpellier, France



Ordre du jour

Quelles sont les conséquences graves de l'asthme sévère de type 2 ?

Comment le génotypage et les biomarqueurs guident-ils la sélection du traitement de l'asthme sévère de type 2 ?

Comment les données récentes et les directives cliniques éclairent-elles la prise en charge à long terme des patients souffrant d'asthme sévère de type 2 ?

Quelles sont les conséquences graves de l'asthme sévère de type 2 ?

Dr Katharine Woessner

Scripps Clinic Medical Group,
San Diego, Californie, États-Unis

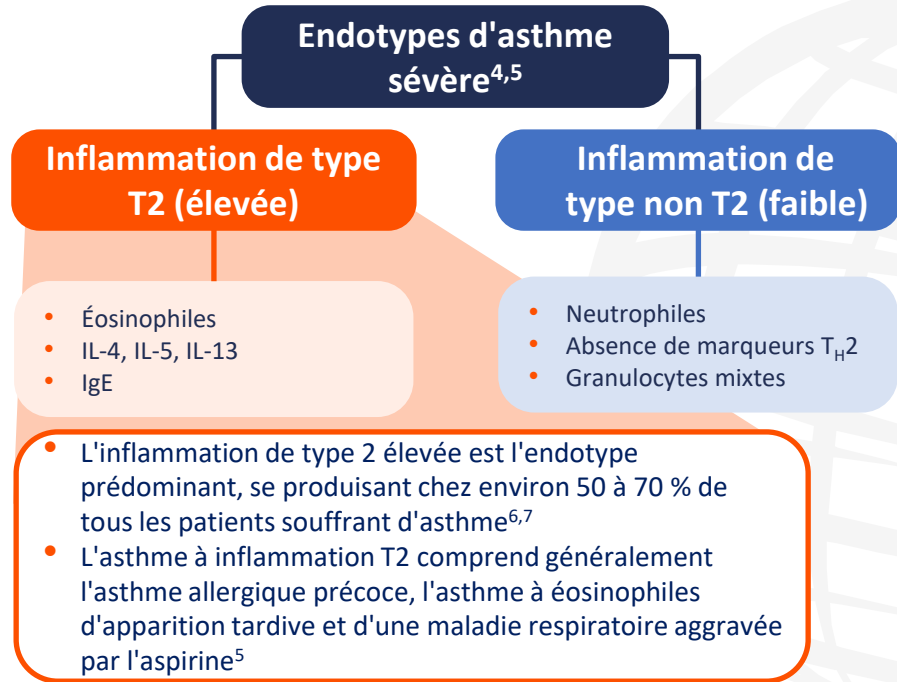


L'asthme sévère et ses endotypes

- La **définition de l'asthme sévère** utilisée par les directives ERS/ATS¹ et GINA² peut être résumées comme suit :

L'asthme qui n'est pas contrôlé malgré une bonne observance avec l'utilisation optimisée d'ICS-BAAP à haute dose et le traitement des facteurs contributifs ; ou l'asthme qui s'aggrave lorsque le traitement à haute dose est réduit²

- Environ 4 à 10 % des patients souffrant d'asthme présentent une forme sévère^{1,3}



ATS, American Thoracic Society ; BAAP, bêta-2 agonistes d'action prolongée ; ERS, European Respiratory Society ; GINA, Global Initiative for Asthma ; ICS, corticostéroïde inhalé ; IgE, immunoglobuline E ; IL, interleukine ; T2, type 2 ; T_H2, lymphocytes T auxiliaires 2.

1. Chung KF, et al. *Eur Respir J*. 2014;43:343–73; 2. GINA. 2021. Disponible à l'adresse : www.ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/08/SA-Pocket-guide-v3.0-SCREEN-WMS.pdf

(consulté le 27 octobre 2021) ; 3. Hekking P-PW, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:896–902; 4. Godar M, et al. *MAbs*. 2018;10:34–45; 5. Kuruvilla ME, et al. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56:219–33;

6. Seys SF, et al. *Respir Res*. 2017;18:39; 7. Peters MC, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:388–94.

Le fardeau clinique et socio-économique de l'asthme sévère



Symptômes et fonctionnement physique

- 89 % mentionnent une respiration sifflante quotidienne, 56 % la toux et 39 % l'essoufflement¹
- Jusqu'à 94 % signalent de la fatigue et un sommeil de mauvaise qualité¹
- 69 % signalent des limitations de l'activité physique¹
- Comorbidités plus fréquentes dans l'asthme sévère par rapport à l'asthme léger-modéré²



Fardeau social et économique rapporté par les patients

- Taux d'emploi plus faibles en cas d'asthme sévère par rapport à l'asthme modéré²
- Changement de poste fréquent²
- 73 % signalent une baisse de leur productivité au travail¹
- Restrictions sociales importantes³



Charge des traitements

- Peut nécessiter une auto-prise en charge d'un schéma thérapeutique complexe avec plusieurs appareils¹
- Les premières améliorations de la QdV avec des OCS à longue durée d'action peuvent être réduites par les effets secondaires⁴



Charge sur le système de santé

- Environ 0,6 à 2,0 de visites aux services des urgences et 0,5 à 0,6 hospitalisations par an²
- Frais d'hospitalisation > 10 000 € par patient/an²

OCS, corticoïdes oraux ; QdV, qualité de vie ; SU, services d'urgences.

1. McDonald VM, et al. *Med J Aust.* 2018;209(Suppl. 2):S28-33; 2. Chen S, et al. *Curr Med Res Opin.* 2018;34:2075-88; 3. Foster JM, et al. *Eur Respir J.* 2017;50:1700765;

4. Volmer T, et al. *Eur Respir J.* 2018;52:1800703.

Comment le endotyping et les biomarqueurs guident-ils la sélection du traitement de l'asthme sévère de type 2 ?

Dr Katharine Woessner

Scripps Clinic Medical Group,
San Diego, Californie, États-Unis



Phénotypes dans l'endotype de l'asthme de T2

Asthme de T2



Asthme allergique précoce^{1,2}

- Forme prédominante chez les enfants
- Tests positifs d'allergie cutanée
- Cytokines de T2 et IgE élevés
- Réactif à l'ICS



Asthme à éosinophiles à apparition tardive¹

- Importante éosinophilie réfractaire aux CS
- Généralement non atopique
- Niveaux élevés de cytokines de T2 et FeNO
- La CRSwNP comorbide est courante



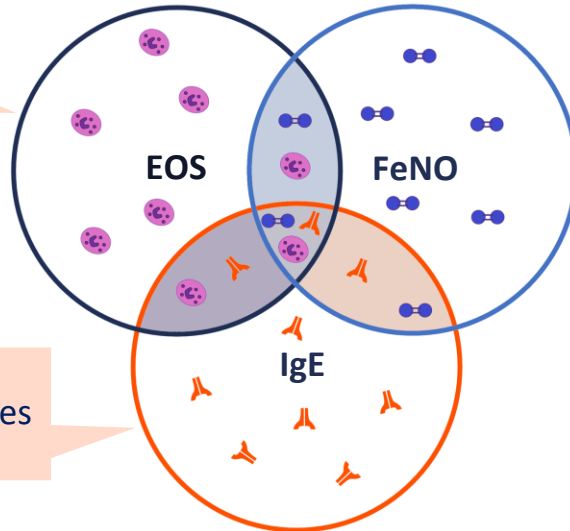
Maladie respiratoire exacerbée par l'aspirine¹

- Sous-ensemble d'asthme à éosinophiles d'apparition tardive
- Se présente souvent comme un asthme avec des réactions induites par la CRSwNP et les inhibiteurs de COX-1
- PN réfractaires

Biomarqueurs pour l'asthme de T2¹⁻³

L'inflammation de T2 peut être détectée par des biomarqueurs individuels ou combinés

- EOS sanguins $\geq 150/\mu\text{L}$
- Expectoration EOS $\geq 2\%$



- FeNO ≥ 20 ppb

- Prick-test cutané
- IgE spécifique pour les allergènes pertinents



Les biomarqueurs peuvent avoir besoin d'être évalués jusqu'à 3 fois, avec la dose d'OCS la plus basse possible

EOS, éosinophiles ; FeNO, fraction expirée de monoxyde d'azote ; GINA, Global Initiative for Asthma ; IgE, immunoglobuline E ; OCS, corticoïdes oraux ; ppb, parties par milliard ; T2, type 2.

1. GINA. 2021. Disponible à l'adresse : www.ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/08/SA-Pocket-guide-v3.0-SCREEN-WMS.pdf (consulté le 27 octobre 2021) ;

2. Ray A, et al. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015;308:L130-40; 3. Brusselle GG, et al. *Nat Med*. 2013;19:977-9.

Cas d'une patiente



- Femme de 40 ans souffrant d'asthme sévère
- Prend actuellement des ICS à dose élevée
- Subit des exacerbations récurrentes et des symptômes persistants
- Aucune analyse/endotypage de biomarqueur à ce jour

Quels tests de biomarqueurs organiseriez-vous pour cette patiente, et comment les résultats éclaireront-ils votre choix de traitement ?

Comment les données récentes et les directives cliniques éclairent-elles la prise en charge à long terme des patients souffrant d'asthme sévère de type 2 ?

Dr Katharine Woessner

Scripps Clinic Medical Group,
San Diego, Californie, États-Unis



Approche systématique de la gestion de l'asthme sévère de T2

- **Directives internationales ERS/ATS** – recommandations pour la gestion de l'asthme sévère¹
- **Guide de poche GINA 2021 pour les asthmes difficiles à traiter et sévères** – résumé de la pratique clinique²
- **Directives de l'EAACI** – recommandations sur l'utilisation des agents biologiques³

Les recommandations incluent :

- **Importance de l'évaluation** des phénotypes dans l'asthme sévère²
- **Prise en compte du traitement biologique ciblé** chez les patients souffrant d'asthme sévère³
- **Arbre de décision** pour l'évaluation et le traitement de l'asthme sévère²

Guide de poche de la GINA 2021 : étapes générales pour la gestion de l'asthme sévère²

1 **Enquêter et gérer**
les adultes et les adolescents
souffrant d'asthme difficile
à traiter



2 **Évaluer et traiter**
les phénotypes graves
*Envisager des traitements d'appoint
non biologiques et des traitements
d'appoint biologiques ciblant le T2*



3 **Surveiller/gérer**
le traitement

Données récentes sur les agents biologiques chez les patients souffrant d'asthme sévère

Agent biologique	Indication ¹	Détails de l'étude	Population de l'étude	Résultats
Benralizumab (anti-IL-5Rα)²	<ul style="list-style-type: none"> Traitement d'appoint, asthme à éosinophiles sévère 	<ul style="list-style-type: none"> Essai ouvert à un seul bras PONENTE (NCT03557307) Algorithme de réduction de la stéroïde après l'initiation du benralizumab 	Adultes atteints d'asthme à éosinophiles sévère avec OCS en entretien	<ul style="list-style-type: none"> 63 % ont arrêté les OCS ; 82 % ont arrêté les OCS ou ont atteint un dosage ≤ 5 mg 75 % n'ont eu aucune exacerbation pendant la période de réduction des OCS
Dupilumab (anti-IL-4Rα)³	<ul style="list-style-type: none"> Traitement d'appoint, asthme de T2/à éosinophiles, dépendant aux OCS/sévère CRSwNP 	<ul style="list-style-type: none"> OLE de phase III TRAVERSE (NCT02134028)⁴ Innocuité/efficacité à long terme 	Patients issus d'études parents avec un asthme sévère modéré-sévère ou dépendant aux OCS	<ul style="list-style-type: none"> Innocuité/efficacité similaires aux études parents Les résultats du sous-groupe d'inflammation de T2 sur 148 semaines : <ul style="list-style-type: none"> - AER diminué progressivement - Amélioration durable de la fonction pulmonaire
Mepolizumab (anti-IL-5)⁵	<ul style="list-style-type: none"> Asthme sévère à éosinophiles EGPA 	<ul style="list-style-type: none"> Étude de cohorte par observation REALITI-A Efficacité/innocuité 	Patients souffrant d'asthme sévère	<ul style="list-style-type: none"> À 1 an de suivi : <ul style="list-style-type: none"> • 69 % de réduction des exacerbations cliniquement significatives • 77 % de réduction des hospitalisations ou des visites aux services des urgences
Itepekimab (anti-IL-33)⁶	<ul style="list-style-type: none"> Recherche expérimentale 	<ul style="list-style-type: none"> Essai de phase II (NCT03387852) Itepekimab vs itepekimab + dupilumab vs dupilumab vs PBO 	Adultes atteints d'asthme modéré-sévère recevant l'ICS + LABA	<ul style="list-style-type: none"> Itepekimab a amélioré le contrôle de l'asthme par rapport à PBO Monothérapie par itepekimab : 22 % manquaient de contrôle de l'asthme Itepekimab + dupilumab : 27 % ne contrôlent pas leur asthme
Tezepelumab (anti-TSLP)⁷	<ul style="list-style-type: none"> Recherche expérimentale 	<ul style="list-style-type: none"> Essai NAVIGATOR de phase III (NCT03347279) Efficacité/innocuité 	Adultes souffrant d'asthme sévère et non contrôlé	<ul style="list-style-type: none"> Amélioration significative de l'AER par rapport au PBO plus NS* à 1 an (p<0,001)

*Les NS incluent des corticostéroïdes inhalés à dose moyenne ou élevée, ainsi qu'au moins un médicament contrôleur supplémentaire avec ou sans OCS. AER, taux d'exacerbation annualisé ; BAAP, bêta-agonistes à longue durée d'action ; CRSwNP, rhinosinusite chronique avec polypes nasaux ; EGPA, granulomatose éosinophilique avec polyangéite ; ICS, corticostéroïdes inhalés ; IL, interleukine ; NS, normes de soins ; OCS, corticostéroïdes oraux ; OLE, prolongation ouverte ; PBO, placebo ; Rα, sous-unité alpha du récepteur ; SU, services d'urgences ; T2, type 2 ; TSLP, lymphopoïétine stromale thymique.

1. GINA. 2021. Disponible à l'adresse : www.ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf (consulté le 11 novembre 2021);

2. Menzies-Gow A, et al. *Lancet Respir Med*. 2021. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00352-0; 3. Wechsler ME, et al. *Lancet Respir Med*. 2021. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00322-2;

4. NCT02134028. Disponible à l'adresse : www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02134028 (consulté le 9 novembre 2021); 5. Harrison T, et al. *Eur Respir J*. 2020;56:2000151;

6. Wechsler ME, et al. *N Engl J Med*. 2021;385:1656-68; 7. Menzies-Gow A, et al. *N Engl J Med*. 2021;384:1800-9.

Cas d'un patient



- Patient de 52 ans
- Actuellement soigné avec une thérapie biologique après un traitement prolongé avec une thérapie conventionnelle
- La thérapie conventionnelle a conduit à une exposition cumulée aux ICS, qui n'a pas contrôlé les symptômes et a nui à la QdV du patient
- Biomarqueurs : éosinophiles sanguins 200 cellules/ μ L et FeNO 25 ppb

Selon vous, quels effets les nouvelles thérapies biologiques auront-elles sur la QdV et la prise en charge à long terme de ce patient souffrant d'asthme de type 2 ?