European Reference Network
for rare or low prevalence complex diseases

Network Respiratory Diseases (ERN-LUNG)

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Hôpital Marie Lannelongue

Les nouveaux traitements de l'asthme
Cheminement clinique pour la sélection des traitements (biologiques) en asthme sévère réfractaire

Pr Marc HUMBERT

Service de Pneumologie, Hôpital Bicêtre
Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay
Le Kremlin-Bicêtre
France

Instituts thématiques

Inserm
Institut national de la santé et de la recherche médicale

UNIVERSITÉ PARIS SUD
Comprendre le monde, construire l'avenir

université PARIS-SACLAY

Liens d'intérêt – Pr Marc Humbert

Au cours des cinq dernières années, j'ai été consultant ou j'ai participé à des essais thérapeutiques avec :

- Astrazeneca
- GSK
- Merck
- Novartis
- Roche/Genentech
- Sanofi/Regeneron
- Teva

Objectifs de la présentation

Cheminement clinique pour la sélection des traitements (biologiques) en asthme sévère réfractaire.

Objectifs :

1. Comprendre les mécanismes inflammatoires pour améliorer la sélection des biologiques et l'approche personnalisée

2. Comprendre l'approche personnalisée en asthme pour améliorer le diagnostic (phénotype et endotype)

3. Comprendre l'efficacité et l'innocuité des biologiques pour un cheminement thérapeutique éclairé.

4. Un mot sur la thermoplastie bronchique

MISE AU POINT

Phénotypes de l'asthme : quelles applications pratiques pour la prise en charge de l'asthme sévère ?

Asthma phenotypes: translating research into clinical practice for severe asthma management

G. Garcia[1], D. Dusser[2], M. Humbert[3], G. Mangiapan[4], C. Maurer[5], N. Roche[2], S. Salmeron[6], P. Terrioux[7], C. Taillé[8]

Garcia et al. Lette du Pneumologue 2017

Plan: Les phénotypes en pratique

- Les bases du concept
  - Pourquoi parle-t-on des phénotypes dans l'asthme ?
- Des phénotypes cliniques aux endotypes
  - Comment identifier un phénotype / un endotype ?
- Est-ce utile en pratique ?
  - Applications en vie réelle

Les bases du concept

- L'asthme est une maladie (un syndrome ??) hétérogène :
  - Clinique (présentation, histoire naturelle…)
  - Pronostique
  - Physiologique (atteinte proximale/distale, réactivité, distension…)
  - Physiopathologique
- Les mécanismes en jeu sont complexes, intriqués et leur implication varie d'un sujet à l'autre
- La prise en charge ne peut être optimale si elle est monomorphe

Définition de l'asthme selon le GINA 2015: une affection ***hétérogène***

- L'asthme est une condition clinique hétérogène caractérisée par une inflammation chronique des voies aériennes.
- L'asthme est défini par des symptômes respiratoires : sifflement, essoufflement, oppression thoracique et toux qui varient en intensité et au cours du temps, et associés à une limitation variable du débit expiratoire.

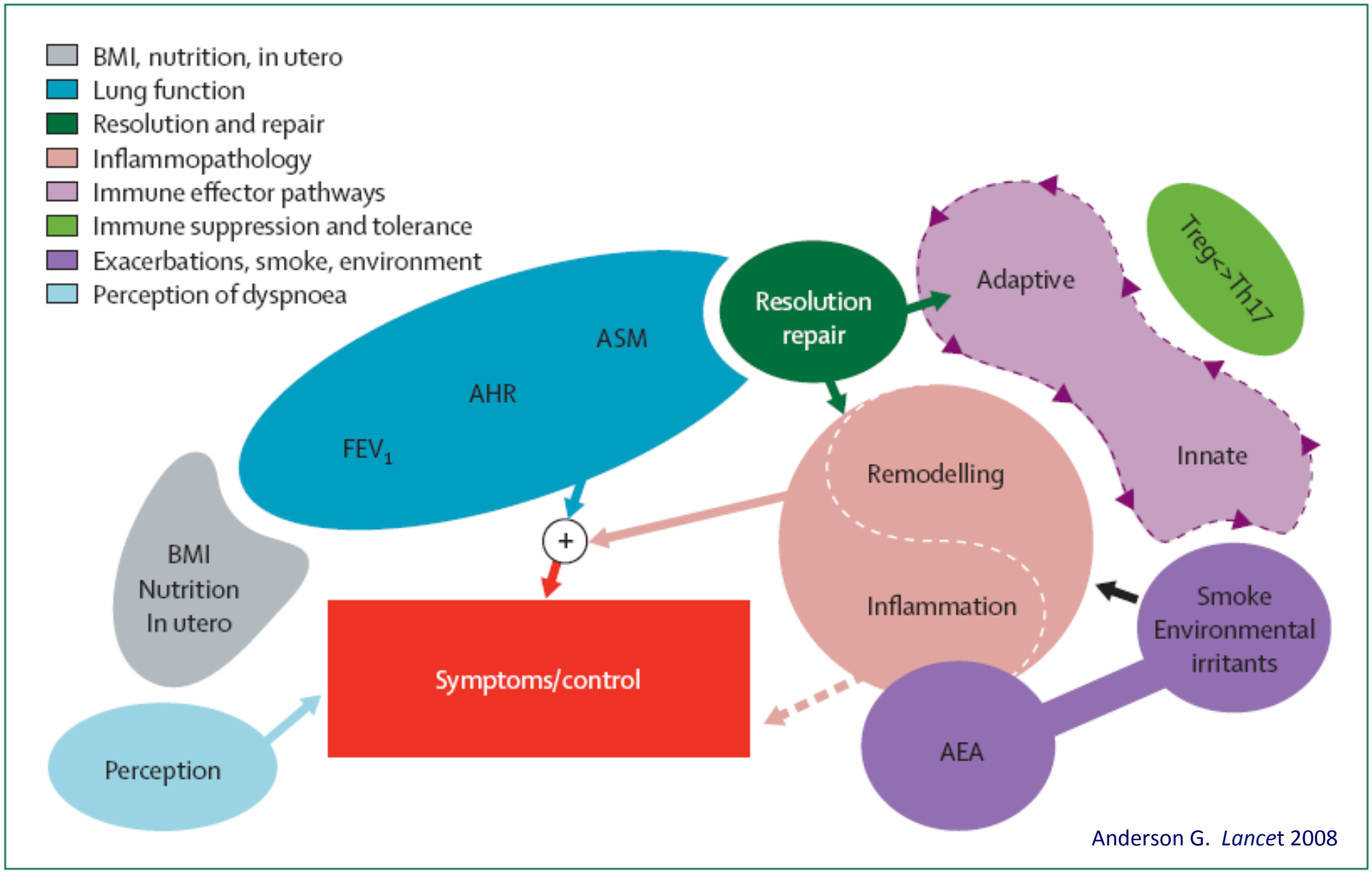
Hétérogénéité

Phénotypes

Global INitiative for Asthma. GINA 2015

Reddel et al. Eur Respir J 2015

Physiopathologie de l'asthme: des mécanismes complexes et intriqués



Anderson G. *Lancet* 2008

Pourquoi reconnaitre la complexité de la maladie asthmatique ?

- Pour éviter une prise en charge sous-optimale qui ne prendrait pas en compte certaines caractéristiques (phénotypes, endotypes)
- Pour adapter la stratégie thérapeutique : médecine personnalisée
- Pour permettre le développement de thérapies ciblées
- Pour aider à la réalisation et à l'interprétation des essais cliniques et leur transposition en pratique clinique

Treatable traits : toward precision medecine of chronic airway diseases. Agusti et al Eur Respir J 2016

Des phénotypes cliniques aux endotypes

- Phénotypes cliniques : observation
- Phénotypes moléculaires et biomarqueurs : fibroscopie / expectoration induite / biopsie …
- Endotype : mécanismes moléculaires qui gouvernent la maladie

Future treatment for asthma Charriot et al. Eur Respir Rev 2016

Asthme, Phénotypes et Endotypes

Syndrome Asthme
Symptômes d'asthme, obstruction bronchique variable…

Phénotypes d'asthme
Caractéristiques observables
Ex : paramètres physiologiques ou inflammatoires, agents déclenchants….

Endotypes d'asthme
Entités distinctes, présentes dans plusieurs phénotypes, définies par un mécanisme biologique spécifique

Endotype 1 | **Endotype 2** | **Endotype 3** | **Endotype 4** | **Endotype 5**

D'après Lötvall J. J Allergy Clin Immunol 2011

Transition vers l'endotype

Phénotypes

Caractéristiques cliniques

Phénotypes moléculaires

Marqueurs moléculaires associés aux caractéristiques cliniques

Endotypes

Confirmation du rôle d'un processus moléculaire dans le développement des caractéristiques cliniques associées à un marqueur moléculaire

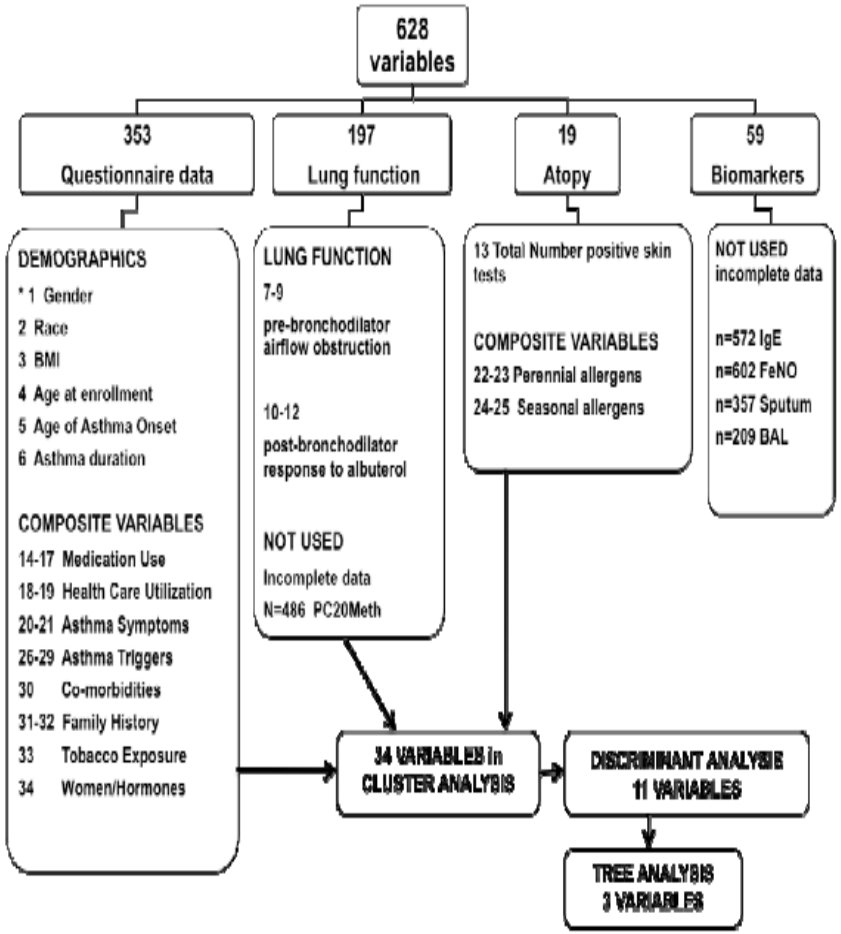
Emerging molecular phenotypes of asthma Am J Physiol Cell Mol Physiol 2014

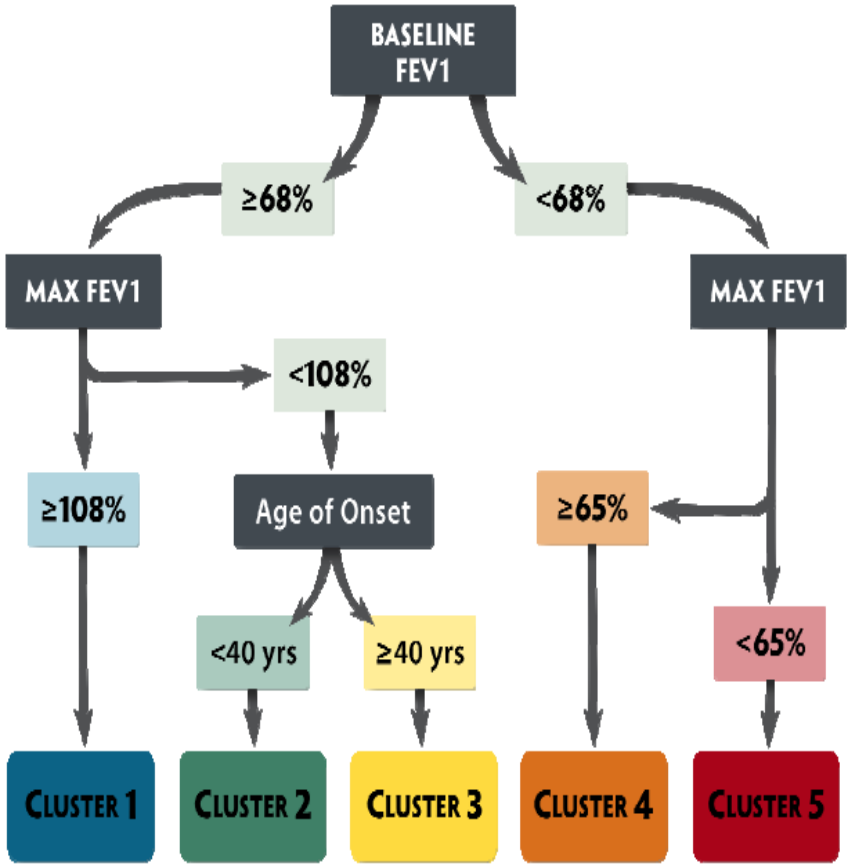
De quels phénotypes cliniques parle-t-on ?

- Statut atopique / allergique
- VEMS
- Eosinophilie
- Obstruction bronchique fixée
- Toux chronique
- Sensibilité à l'aspirine
- Obésité
- « Mauvais percepteur » de l'obstruction
- Fumeur
- Précoce / tardif
- Exacerbateur fréquent

Future treatment for asthma Charriot et al. Eur Respir Rev 2016

Les phénotypes cliniques

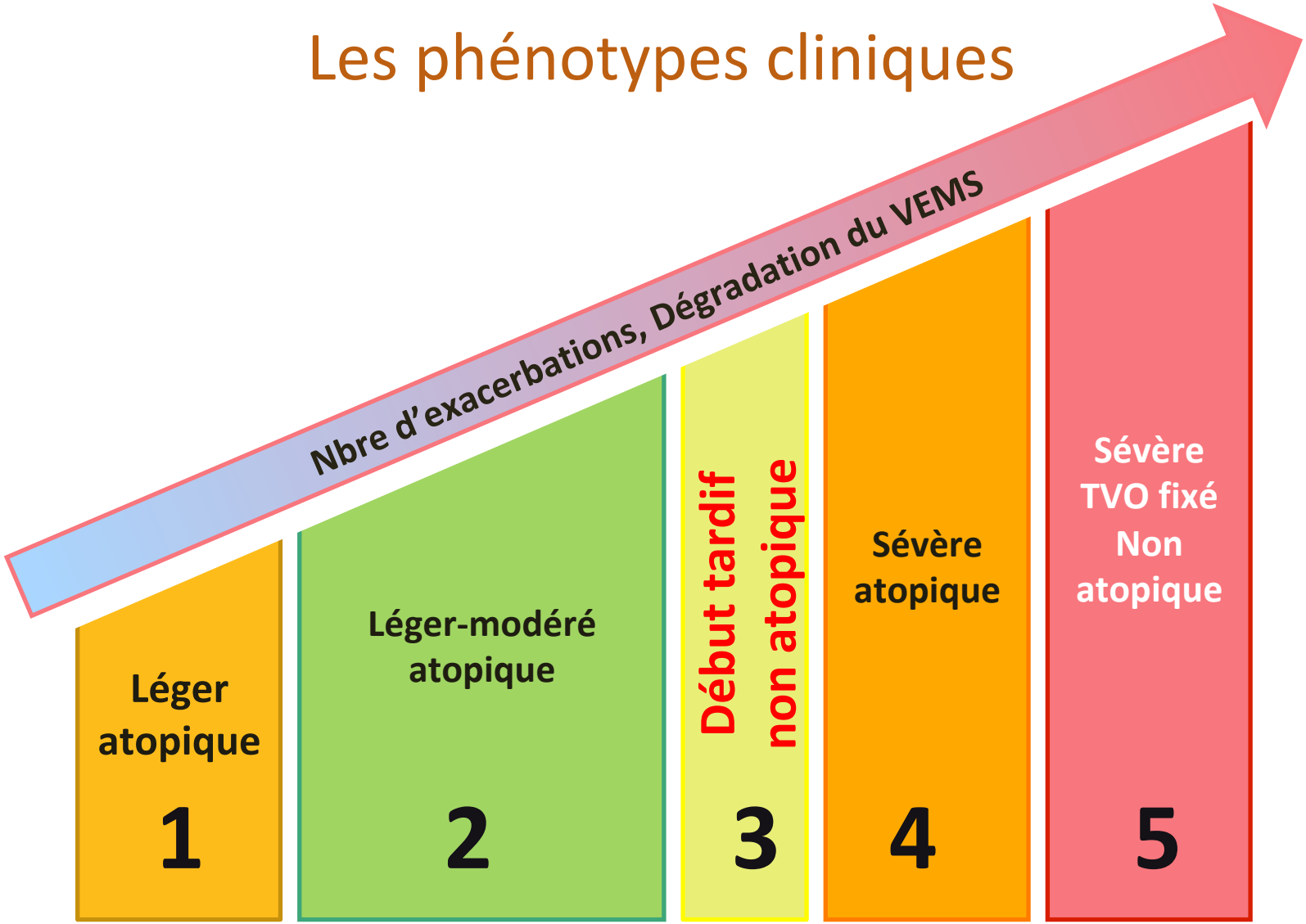




Cohorte SARP : 726 patients

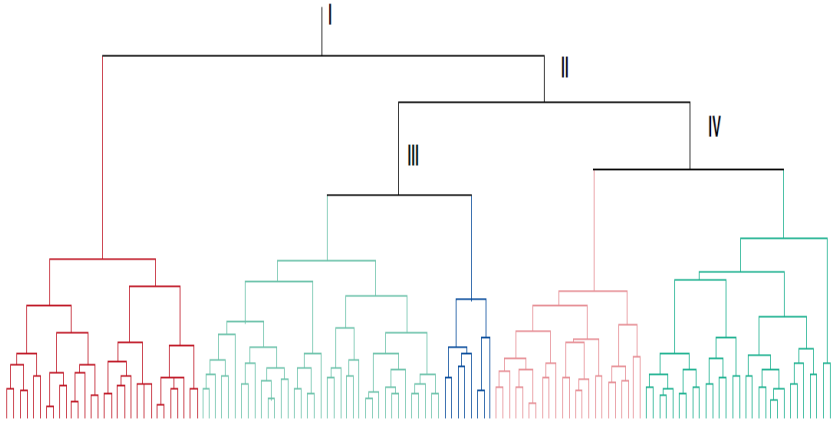
Moore WC. Am J Respir Crit Care Med 2009

Les phénotypes cliniques



Moore WC. Am J Respir Crit Care Med 2009

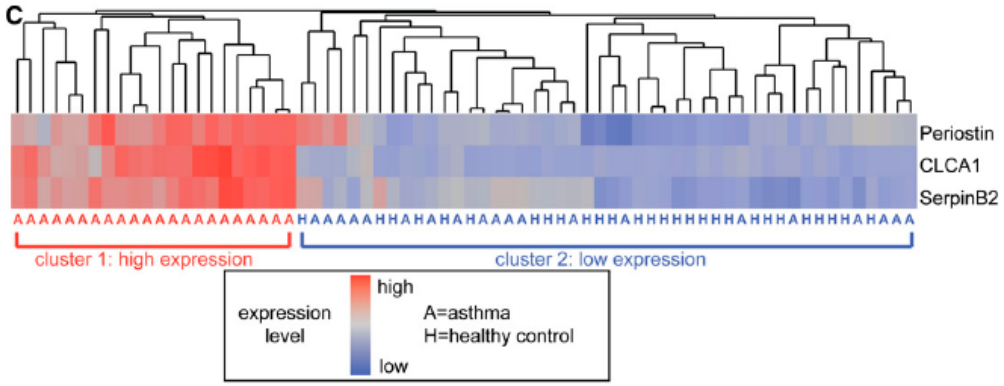
Comment identifier les endotypes ?

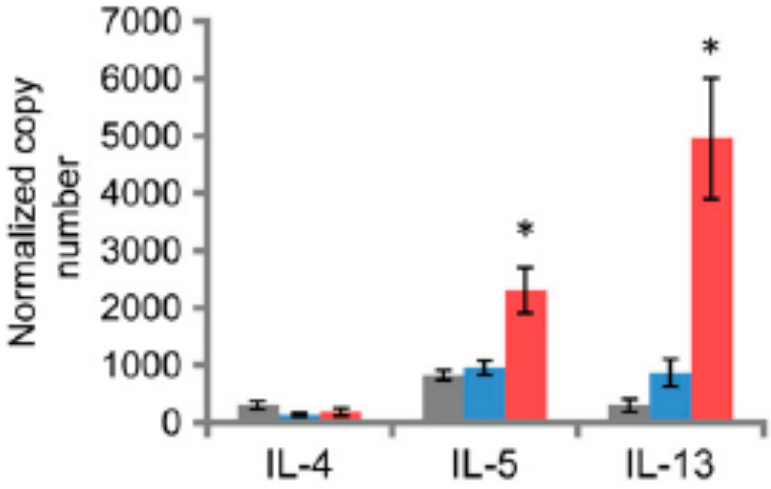


- Analyses factorielles
- Clusters
- Collection de données aussi multiples et diverses que possible
- Etude des associations et regroupements
  - De variables
  - De patients selon ces variables
- Approche moins supervisée que les analyses multivariées classiques
- Mais l'absence totale d'a priori est impossible

Phénotypage moléculaire

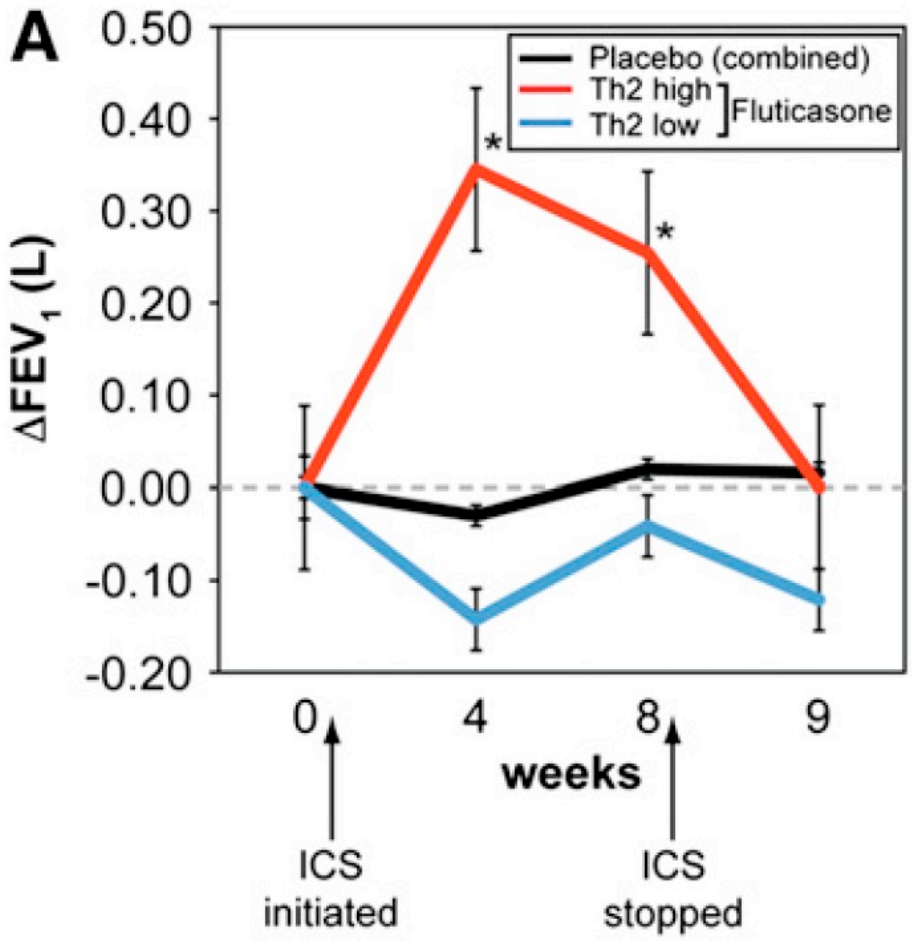
28 sujets sains, 42 asthmatiques
PCR sur produit de brossage bronchique





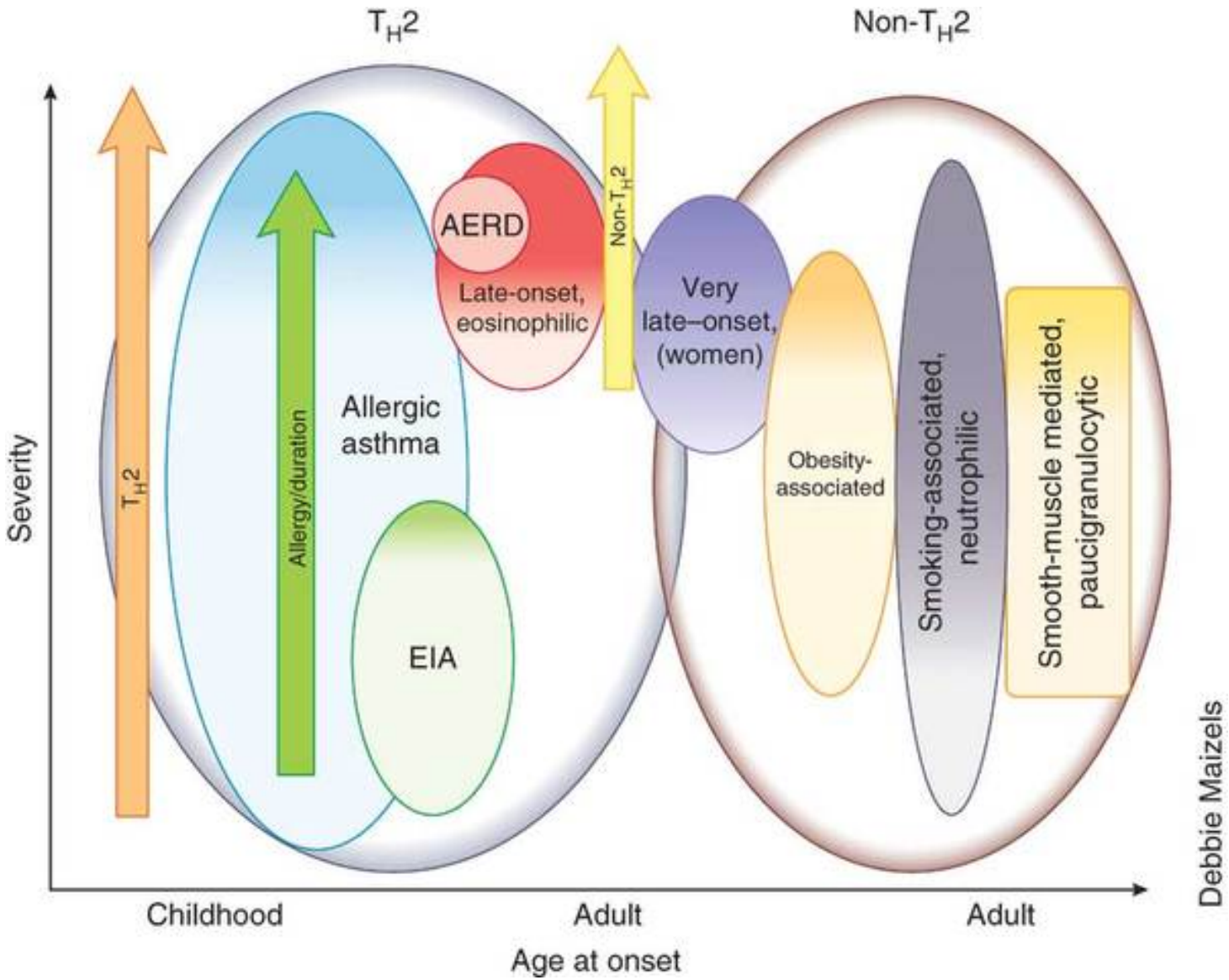
Woodruf PG. Am J Respir Crit Care Med 2009

Un profil de type 2 qui prédit la réponse aux corticoïdes inhalés



Woodruf PG. Am J Respir Crit Care Med 2009

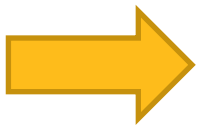
Profils de type versus non type 2



Wenzel S. Nat Medicine 2012

En pratique clinique: des biomarqueurs aux biothérapies

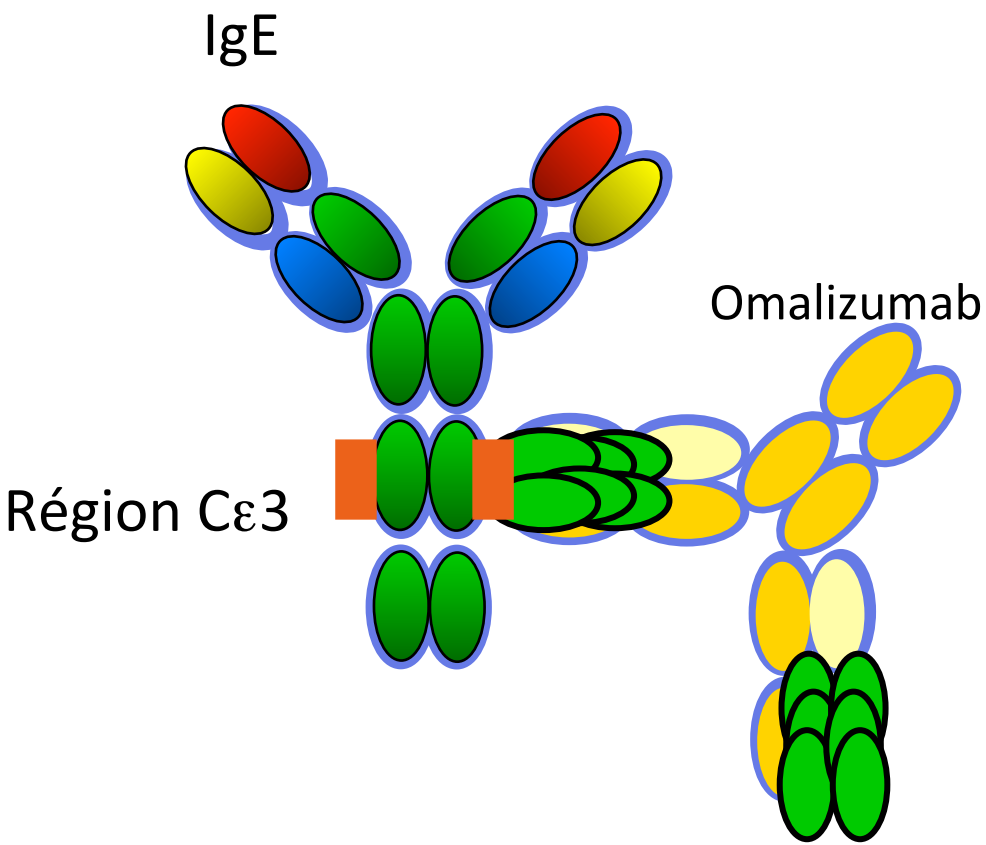
Pathway	Biologic Agents Approved or in Trials	Biomarkers Predicting Response to Therapy	Biomarkers Modulated by Therapy	Reference(s)
IgE	Omalizumab	FE_{NO} Blood eosinophils Periostin	FE_{NO} Sputum eosinophils	Hanania *et al.*, 2013 (63)
IL-4/IL-13	Pitrakinra (competitive antagonist) Dupilumab (receptor antibody)	FE_{NO} Sputum eosinophils Blood eosinophils	FE_{NO}	Wenzel *et al.*, 2007 (81) Wenzel *et al.*, 2013 (60)
IL-13	Lebrikizumab Tralokinomab	Periostin FE_{NO} Eosinophils Sputum IL-13 (periostin surrogate)	FE_{NO}	Corren *et al.*, 2011 (61) Piper *et al.*, 2013 (62)
IL-5	Mepolizumab Reslizumab Benralizumab	Sputum eosinophils Blood eosinophils	Sputum eosinophils Blood eosinophils	Flood-Page *et al.*, 2007 (25) Haldar *et al.*, 2009 (57) Pavord *et al.*, 2012 (58) Bel *et al.*, 2014 (59) Nair *et al.*, 2009 (66) Ortega *et al.*, 2014 (74) Castro *et al.*, 2011 (75) Castro *et al.*, 2014 (76)



Médecine personnalisée

Wenzel S. Am J Respir Crit Care Med 2015

Application en médecine respiratoire
Ciblage du phénotype allergique: anti-Ig E (omalizumab)



Autorisation de mise sur le marché (Europe):

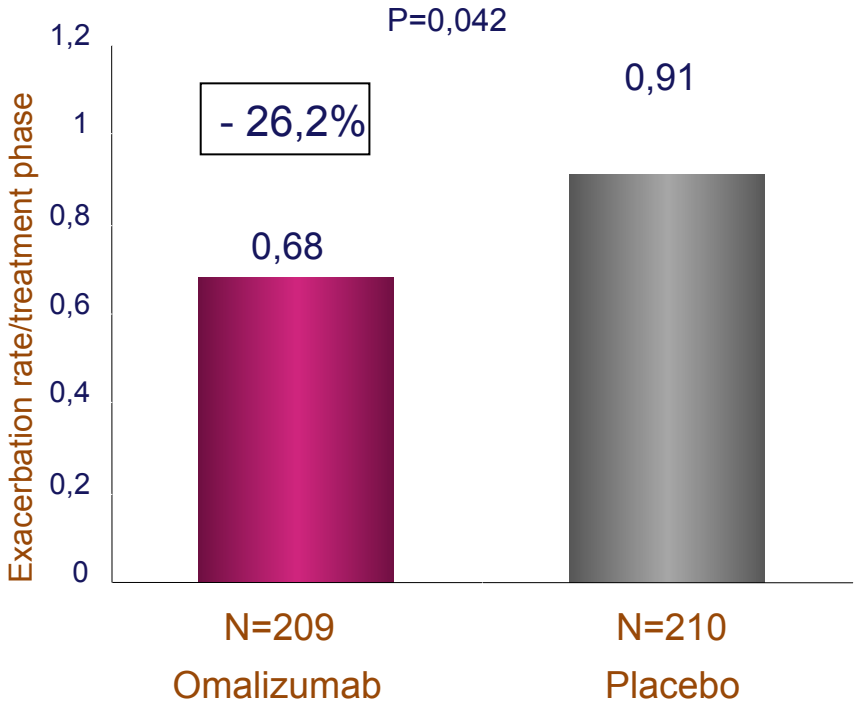
- Asthme persistant sévère mal contrôlé malgré un traitement optimal (CSI, B2LDA…)
- IgE totales 30 à 1500 UI/l
- Sensibilisation à un allergène per-annuel
- VEMS<80%

- Evaluation de la réponse après 16 semaines

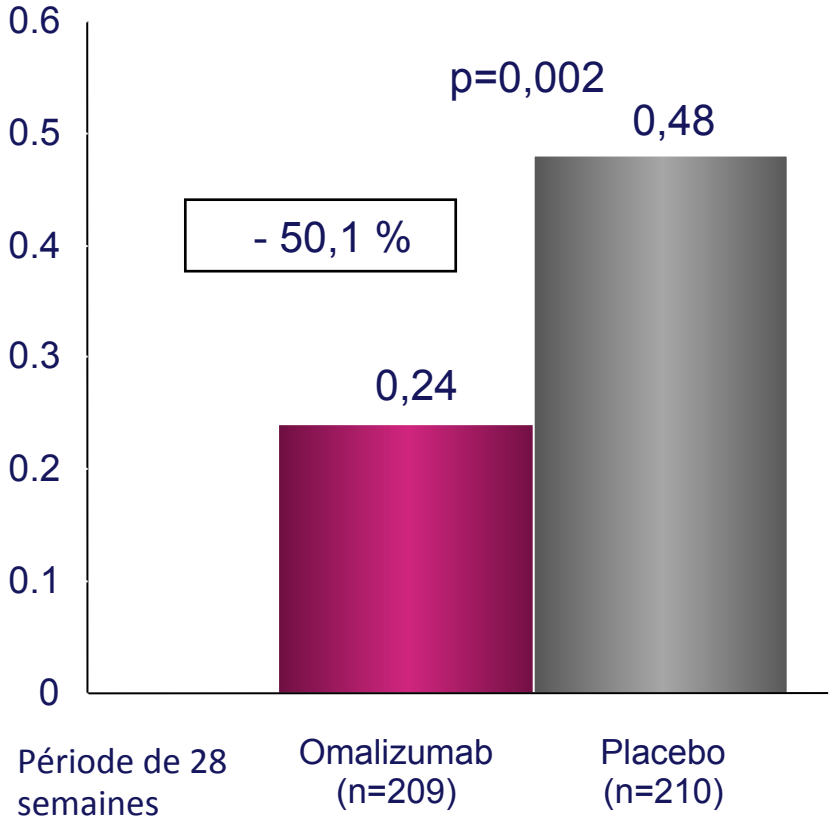
Schulman ES. Am J Respir Crit Care Med 2001

Application en médecine respiratoire
Ciblage du phénotype allergique: anti-Ig E (omalizumab)

Analyse principale
sur les exacerbations

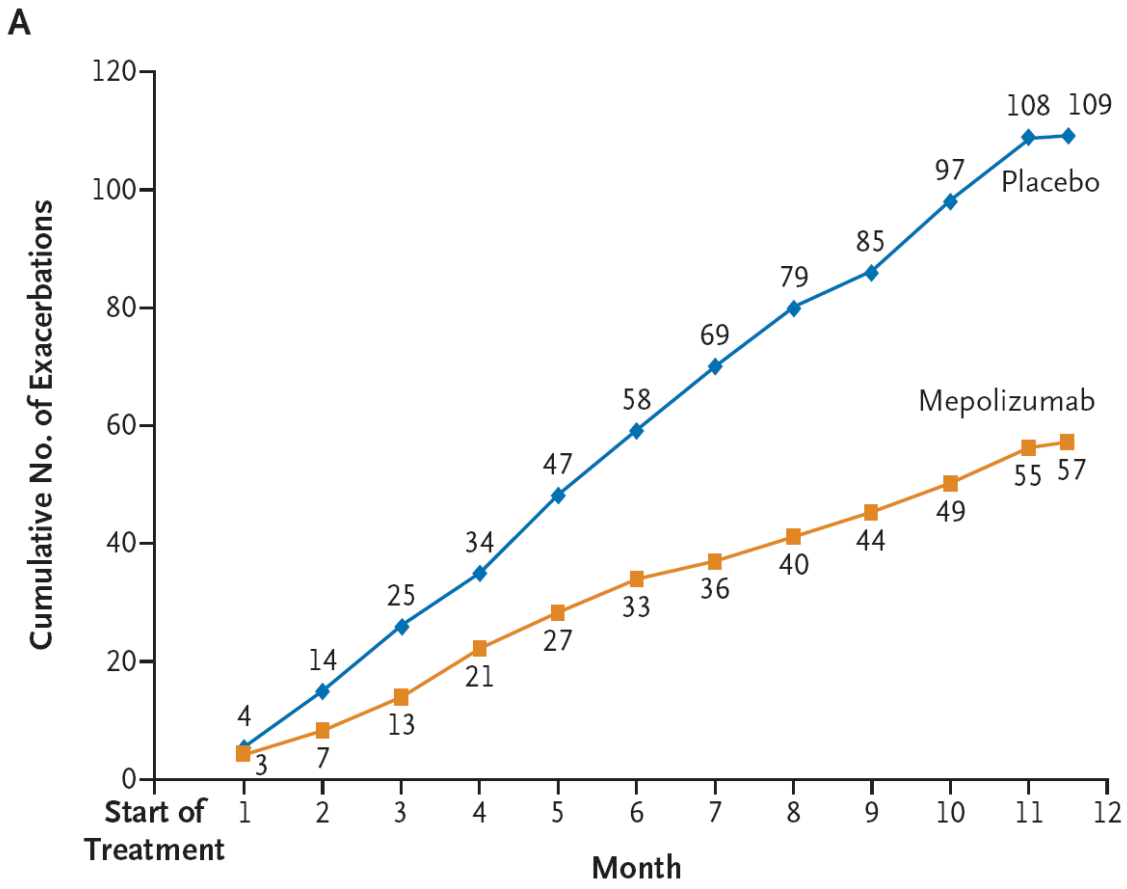


Taux d'exacerbations sévères *



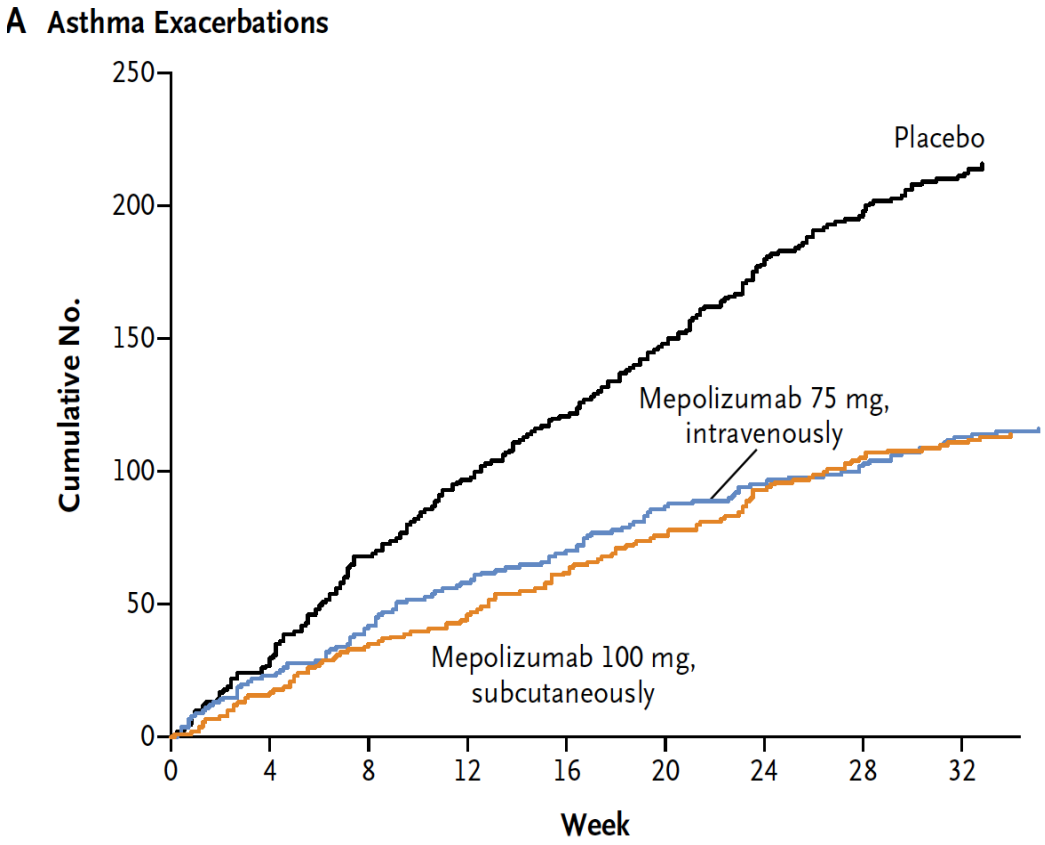
Humbert M et al. Allergy 2005

Application en médecine respiratoire
Ciblage du phénotype éosinophile:
anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab)



Haldar. N Engl J Med 2009

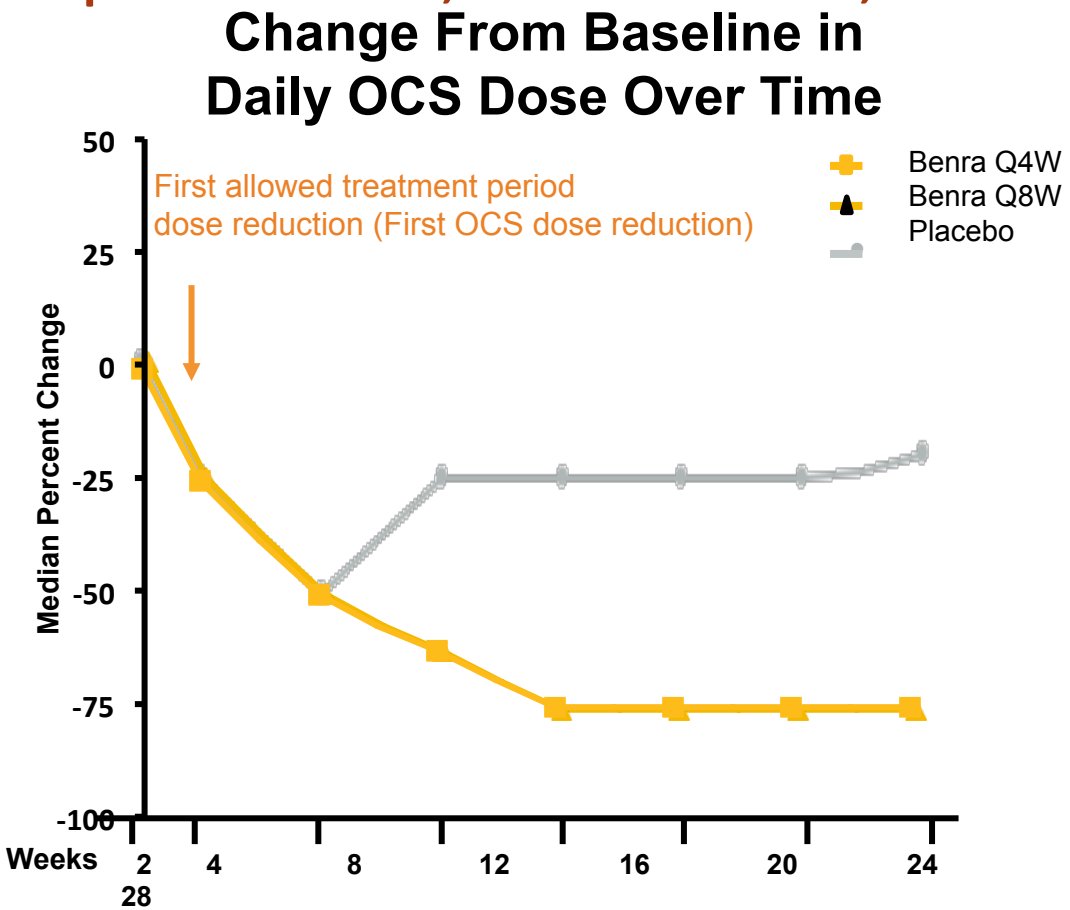
Application en médecine respiratoire
Ciblage du phénotype éosinophile:
anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab)



N = 576
32 semaines
190 patients par groupe
Réduction de 50% du risque d'exacerbations
NEJM 2014 : 371: 1198-207

Ortega. N Engl J Med 2015

Application en médecine respiratoire
Ciblage du phénotype éosinophile:
anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab)



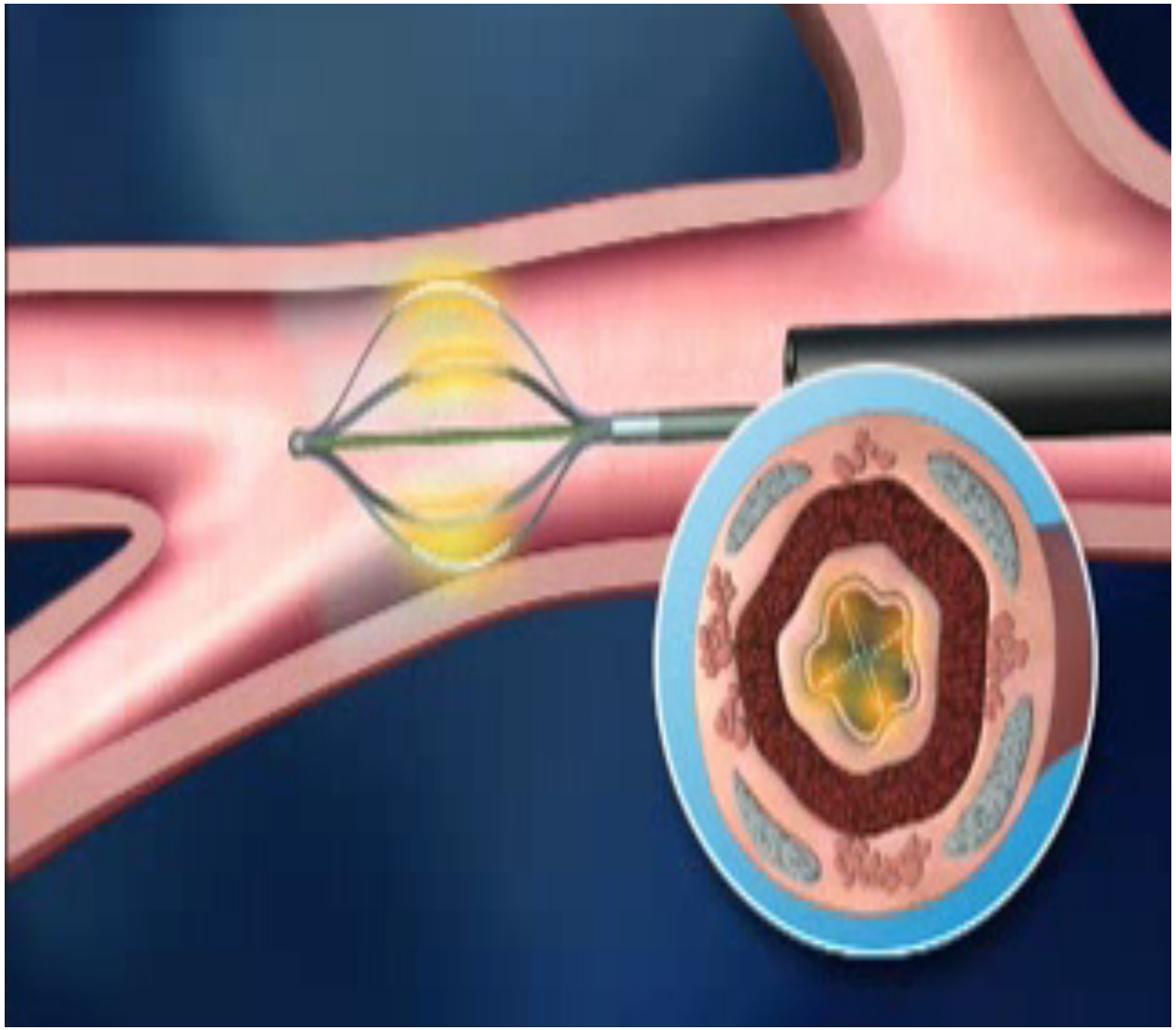
- Error bars represent 95% CI.
- Benra = benralizumab; Q4W = every 4 weeks; Q8W = every 8 weeks.
- Nair P et al. Online ahead of print. *N Engl J Med*. 2017.

Biothérapies ciblant les phénotypes Th2 en phase II ou III (ou ayant une AMM)

- Anti-IL5
  - Mepolizumab
  - Reslizumab
  - Benralizumab*
- Anti IL4/IL13
  - Dupilumab*
- Anti-IgE
  - Omalizumab
- CRTH2
  - Feviviprant*

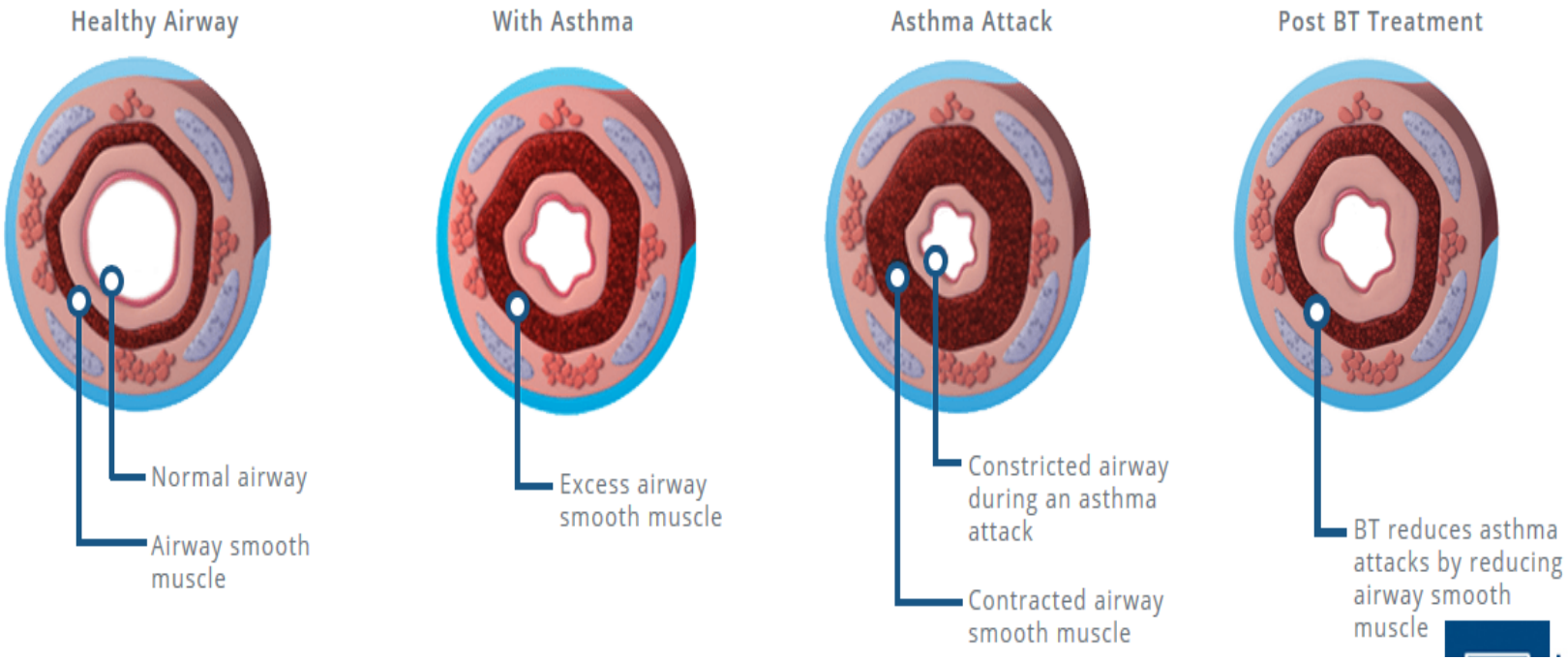
* Pas d'AMM actuellement

La thermoplastie bronchique



Quel(s) mécanisme(s) d'action ?

- Diminution de l'épaisseur du muscle lisse et réduction de l'hyperréactivité bronchique ?

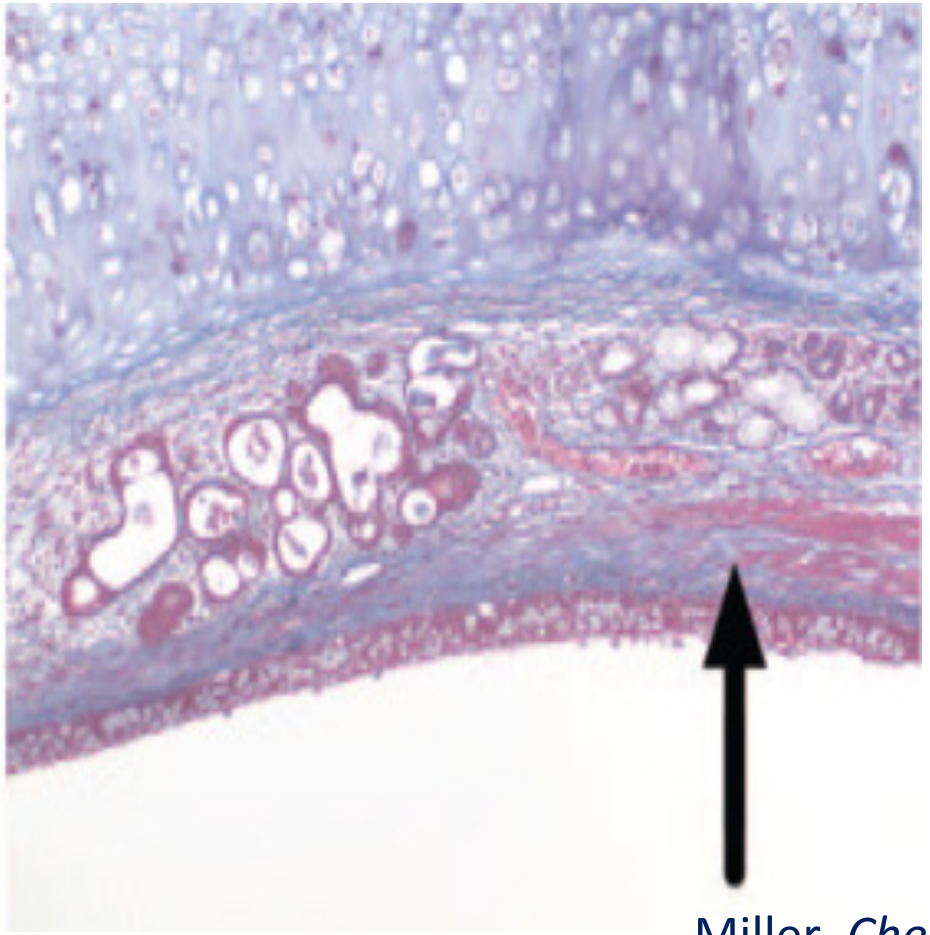


Source : https://btforasthma.com/how-it-works

Quel(s) mécanisme(s) d'action ?

- Diminution du muscle lisse bronchique

• 8 patients opérés
• Thermoplastie 1-3 semaines avant dans la zone à opérer.
• Réduction de 50% de la masse de muscle lisse



Miller, *Chest, 2005*

Données en résumé

- La thermoplastie modifie d'autres structures bronchiques que le muscle, notamment les terminaisons nerveuses.

- Il n' y a pas d'effet clair sur l'inflammation bronchique.

- La réduction de la taille du muscle lisse et du nombre de structures nerveuses après traitement semble associée à une meilleure réponse au traitement.

Encore beaucoup de questions en suspens

- Comment sélectionner les patients qui vont répondre au traitement ?
- Sur la taille du muscle ? Sur quelle mesure ? (biopsies ? épaisseur de la paroi ? VEMS ? ..)
- Peut-on choisir les zones à traiter ?
- Peut-on améliorer la technique pour réduire davantage le muscle ?
- Est-ce que la thermoplastie modifie les fonctions cellulaires (capacité de prolifération, de sécrétion de molécules pro-inflammatoires….) ?
- Quels effets sur l'histoire de la maladie ?
- Effets secondaires à long terme (dilatation des bronches, sténoses) ?

CONCLUSION

- Meilleure définition des différents phénotypes et endotypes d'asthme sévère
- Cibles thérapeutiques identifiées (IgE, IL-5, IL-4R…) pour une réelle médecine personnalisée +++
- Développement de médicaments destinés à des patients bien caractérisés en terme de sévérité et de mécanismes physiopathologiques
- Relative richesse des traitements pour les phénotypes Th2 (caractérisés par des mécanismes inflammatoires médiés par IL-4, IL-5, IL-13, IgE et éosinophiles)
- Les asthmes sévères non Th2 constituent une priorité de recherche clinique