

Allergologie-immunologie

Facteurs d'échec du traitement de l'asthme et nouveautés thérapeutiques

Drs ALICE HORISBERGER^a, RIMA MAHDI ALJEDANI^a, Pr FRANÇOIS SPERTINI^a et Dr CAMILLO RIBI^a

Rev Med Suisse 2019; 15: 23-6

L'asthme est une maladie chronique encore souvent mal contrôlée, et ce, malgré les récents progrès concernant la compréhension de sa physiopathologie. Une mauvaise adhésion aux traitements et une technique d'inhalation inefficace restent les causes principales d'échecs thérapeutiques. Les comorbidités associées à l'asthme, telles que l'obésité et la rhinosinusite chronique, sont d'autres éléments à considérer dans la prise en charge des patients. Lors d'exacerbations asthmatiques récurrentes, malgré une prise en charge optimale, des traitements biologiques ciblant les promoteurs de l'inflammation montrent des résultats encourageants. Leur bénéfice reste toutefois limité à certains patients, ce qui impose à l'avenir l'étude de biomarqueurs prédictifs de réponse à ces traitements ciblés.

Risk of treatment failure and therapeutic novelties in asthma

Asthma is a chronic disease that is still frequently poorly controlled, despite recent advances in understanding its pathophysiology. Poor compliance and ineffective inhalation technique remain the main causes of treatment failure. The comorbidities associated with asthma, such as obesity and chronic rhinosinusitis, are other elements to consider in the management of patients. Biological treatments targeting inflammation mediators show encouraging results in recurrent asthma exacerbations despite optimal management. However, their benefit remains limited to certain patients, thus requiring the study of predictive biomarkers to better delineate their indication.

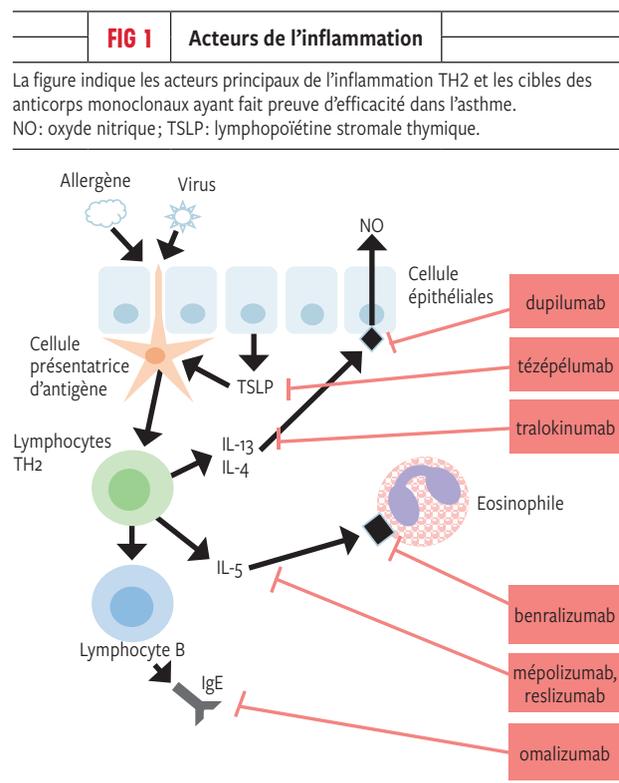
INTRODUCTION

Près d'un patient asthmatique sur cinq ne répond pas aux modalités thérapeutiques usuelles. Ces échecs sont liés en grande partie à une mauvaise adhésion au traitement ou à une mauvaise technique d'inhalation. Cependant, une part substantielle des patients qui prennent correctement leur traitement continue à présenter des symptômes d'asthme accompagnés d'exacerbations, menant parfois à leur hospitalisation. Grâce aux connaissances acquises ces dernières décennies sur les mécanismes physiopathologiques de l'asthme, une variété de nouveaux traitements ont été développés. Nous disposons aujourd'hui d'anticorps monoclonaux (figure 1) ciblant les IgE (omalizumab) et l'interleukine-5 (benralizumab, mépolizumab, reslizumab), ainsi que le récepteur de l'interleukine-5 (ben-

ralizumab). Les agents ayant fait preuve d'efficacité dans des études de phase II et III ciblent l'interleukine 13 (tralokinumab), l'unité alpha du récepteur à l'interleukine 4 (dupilumab) et la lymphopoïétine stromale thymique (TSLP; tézépélumab). Si les traitements biologiques ont clairement démontré leur supériorité par rapport au placebo, ils ne permettent pas de prévenir toutes les exacerbations asthmatiques. Les coûts de ces traitements sont par ailleurs très élevés. Avant de décrire ces nouvelles molécules, qui restent à l'heure actuelle réservées à une minorité de patients asthmatiques, nous rappellerons dans le présent article les règles de base du traitement de l'asthme.

EFFICACITÉ ET SÛRETÉ DES TRAITEMENTS COMBINÉS EN INHALATION (ICS ET LABA)

Les bêta-2-mimétiques à longue durée d'action (LABA) ont longtemps été soupçonnés d'entraîner une mortalité accrue chez les asthmatiques traités. En 2010, la Food and Drug Administration (FDA) américaine a mandaté les principaux producteurs de LABA à réaliser des études de sûreté. Quatre



^a Service d'immunologie et allergie, Département de médecine interne, CHUV, 1001 Lausanne
alice.horisberger@chuv.ch | rima.mahdi-aljedani@chuv.ch
francois.spertini@chuv.ch | camillo.ribi@chuv.ch

études ont ainsi comparé un traitement combiné de corticostéroïdes inhalés (ICS) + LABA à un traitement d'ICS seuls. Les quelque 36 000 participants souffraient d'un asthme modéré à sévère, pour lequel la grande majorité avait déjà reçu des corticostéroïdes systémiques. Les résultats de ces études aux méthodes harmonisées ont fait l'objet d'une évaluation par une commission indépendante.¹ Les événements sévères liés à l'asthme (hospitalisation, intubation et/ou décès) ne différaient pas entre les deux groupes et les cas de décès se sont avérés exceptionnels. Les patients sous traitement combiné ont présenté moins d'épisodes d'exacerbations (diminution du risque relatif de 17%). Deux autres études ont comparé un traitement par ICS + LABA à la demande au traitement par ICS en continu dans l'asthme modéré. Concernant le contrôle des symptômes d'asthme au quotidien, le traitement d'ICS + LABA pris à la demande a démontré un léger bénéfice par rapport à un traitement de bêta-2-mimétique à courte durée d'action à la demande, la première modalité restant néanmoins un traitement d'ICS en continu.² La réduction du risque d'exacerbations asthmatiques est par contre du même ordre entre le traitement combiné à la demande et celui par ICS en continu.² Ceci a été confirmé par une autre étude indépendante. Dans ces deux études, le taux d'exacerbations sous traitement d'inhalation maximal était de 10%. Sur la base de ces études, nous pouvons déduire que la combinaison ICS + LABA n'est pas associée à un risque augmenté de complications graves par rapport au traitement d'ICS en continu et qu'elle peut être envisagée comme traitement à la demande chez les patients souffrant d'un asthme modéré.

ANTAGONISTES MUSCARINIQUES À LONGUE DURÉE D'ACTION (LAMA) COMME ALTERNATIVE AUX LABA

Une revue systématique de 15 études regroupant plus de 7 000 participants avec un asthme persistant et mal contrôlé indique que l'adjonction d'antagonistes muscariniques à longue durée d'action (LAMA) aux ICS permet une réduction significative des exacerbations par rapport à ICS + placebo, avec une efficacité similaire à celle d'ICS + LABA.³ L'adjonction de LAMA au traitement d'ICS + LABA améliore discrètement la spirométrie, mais n'a pas d'effet sur le risque d'exacerbations. Ces données suggèrent que chez les patients avec un asthme modéré mal contrôlé sous ICS + LABA, il vaut mieux substituer les LABA par des LAMA.

L'IMPORTANCE CRUCIALE DE LA TECHNIQUE D'INHALATION

Des études récentes montrent que la plupart des asthmatiques ne maîtrisent pas la technique d'inhalation appropriée. Une étude multicentrique européenne et australienne a analysé de manière standardisée la technique d'inhalation de plus de 5 000 asthmatiques.⁴ Les participants avaient au moins 16 ans, étaient tous traités par ICS + LABA et avaient été regroupés en fonction du type d'inhalateur utilisé. L'objectif principal était de rechercher une association entre les erreurs d'inhalation et un mauvais contrôle de l'asthme. Les résultats de cette étude sont consternants: moins de 30% des participants utilisent correctement le Diskus, moins de 20% le système Turbuhaler et moins de 15% l'aérosol-doseur. Un effort inspi-

ratoire insuffisant constituait l'erreur la plus fréquente avec les inhalateurs en poudre (Diskus et Turbuhaler). Sans surprise, l'erreur la plus fréquente avec l'aérosol-doseur était le manque de coordination entre push et inhalation. Ces erreurs d'inhalation étaient significativement associées au non-contrôle de l'asthme.

Une étude anglaise s'est intéressée aux chambres d'inhalation conçues afin d'améliorer l'efficacité des ICS administrés par aérosol-doseur.⁵ Cette étude a comparé l'efficacité du traitement d'ICS en fonction de la prescription ou non d'une chambre d'inhalation chez plusieurs milliers de sujets asthmatiques âgés de 12 ans et plus. Aucune réduction des exacerbations d'asthme n'a été observée dans le groupe équipé d'une chambre d'inhalation, quelle que soit la taille des particules (fines-ultrafines) contenues dans l'aérosol-doseur. Ceci remet en question l'utilité de la chambre d'inhalation chez les asthmatiques adolescents et adultes traités par ICS en aérosol-doseur.

Une étude belge a examiné l'impact d'une instruction de dix minutes donnée par une infirmière spécialisée sur le traitement de l'asthme et la technique d'inhalation.⁶ Les patients étaient des adultes atteints d'un asthme persistant et traités par ICS depuis au moins une année. Tous les 147 participants ont été soumis à une évaluation de la technique d'inhalation à l'inclusion. La moitié a ensuite été randomisée pour recevoir une instruction sur la technique d'inhalation correcte. Les participants ont ensuite été réévalués à trois mois. Le contrôle de l'asthme et la technique d'inhalation se sont significativement améliorés dans le groupe «instruit», comparé au groupe contrôle. Plus de 97% des participants de l'étude (pourtant déjà traités au préalable) ne maîtrisaient pas la technique d'inhalation à l'inclusion. Ainsi, il suffirait d'une intervention de dix minutes par un professionnel de la santé pour améliorer le contrôle d'un asthme à trois mois.

L'OBÉSITÉ, UN FACTEUR AGGRAVANT ET CONFONDANT DE L'ASTHME

L'obésité est un facteur de risque important de l'asthme chez les enfants et les adultes. Les asthmatiques obèses présentent un risque accru d'exacerbations. Ces patients répondent moins bien au traitement et subissent une détérioration plus importante des fonctions pulmonaires, accompagnée d'une hyper-réactivité bronchique accrue par rapport aux asthmatiques de poids normal. Les asthmatiques obèses expriment également plus d'interleukine-6 et présentent des valeurs d'oxyde nitrique exhalé (FENO) plus basses. Toutes ces altérations sont réversibles à la perte de poids.⁷ Une étude américaine portant sur plus de 600 asthmatiques a utilisé le taux d'éosinophiles dans les expectorations pour déterminer le phénotype de l'asthme.⁸ Sur cette base, la performance des marqueurs d'asthme les plus fréquemment utilisés, tels que le taux d'éosinophiles circulants, la FENO et les IgE sériques totaux, a été étudiée en fonction du poids des participants. Le taux d'éosinophiles dans les expectorations ne variait pas en fonction du poids. De plus, chez les patients obèses, aucun des marqueurs étudiés n'a permis de prédire la présence d'une éosinophilie bronchique. Il faut donc se méfier de la FENO et des autres marqueurs habituels chez le sujet obèse qui ne sont, a priori, pas indicatifs d'un asthme éosinophilique.

LE TABAC DANS L'ASTHME: CHASSER LE DIABLE AVEC BÉLZÉBUTH

Malgré les méfaits bien documentés du tabac, une proportion considérable de patients asthmatiques poursuit une consommation tabagique. Ceci est bien documenté en Suisse par l'étude de cohorte SAPALDIA, qui avait recruté plus de 9500 adultes en 1991 dans diverses régions du pays et les avait suivis sur 20 ans. Cette étude était axée sur l'influence de la pollution sur les maladies des voies respiratoires. Le pourcentage de fumeurs dans l'étude est passé de 26% en 2002 à 19% en 2011.⁹ Les facteurs associés à un non-arrêt du tabac étaient: un nombre élevé de cigarettes fumées, la consommation régulière d'alcool, un état dépressif et de manière particulièrement significative la présence d'un asthme. Ceci suggère que la fumée de tabac entraîne un certain bénéfice sur les symptômes de l'asthme. En effet, la fumée du tabac réduit l'inflammation éosinophilique, ce qui se traduit par des taux de FENO abaissés.¹⁰ Dans divers modèles murins d'asthme allergique, l'administration de nicotine prévient de manière significative l'inflammation induite par les allergènes, en réduisant les cytokines Th2 et le recrutement d'éosinophiles dans les voies aériennes.¹¹ Il apparaît important de mieux étudier d'éventuels effets anti-inflammatoires de la nicotine chez les asthmatiques, afin de proposer des méthodes de sevrage tabagique efficaces.

TRAITEMENT DE L'ASTHME PAR L'ANTICORPS MONOCLONAL ANTI-IL-4R-ALPHA DUPILUMAB

Environ 50% de la population asthmatique présentent un profil Th2 caractérisé par une éosinophilie, ainsi que par une élévation des interleukines-4 et -13.¹² Après l'arrivée sur le marché des anti-interleukine-5 (voir notre revue récente),¹³ le dupilumab, un anticorps monoclonal dirigé contre la sous-unité alpha du récepteur de l'IL-4, agit en inhibant les voies de signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13. Ce traitement a déjà montré son efficacité chez les adultes avec dermatite atopique modérée à sévère et il est approuvé en Suisse depuis 2018 dans cette indication en cas de non-réponse aux corticostéroïdes topiques.¹⁴ Le profil de sécurité est rassurant à court terme. Des études récentes ont démontré son efficacité dans le traitement de l'asthme modéré à sévère et son potentiel d'épargne stéroïdienne en cas d'asthme corticodépendant.^{15,16} La présence d'une éosinophilie sanguine et d'une FENO élevée est associée à une meilleure réponse au dupilumab. Cette thérapie ciblée permet une amélioration du contrôle de l'asthme, avec une augmentation significative du VEMS (volume expiratoire maximum par seconde), ainsi qu'une diminution de près de la moitié des taux d'exacerbations. Enfin, la stabilité du VEMS à une année de traitement par dupilumab fait évoquer un effet positif sur le remodelage des voies aériennes, contrairement au placebo sous lequel une perte de volumes pulmonaires est observée. Un des effets secondaires principaux rapportés est le développement d'une éosinophilie sanguine chez 14% des participants avec un asthme corticodépendant, qui peut s'expliquer par le fait que l'inhibition des interleukines-4 et -13 empêche la migration tissulaire des éosinophiles, sans en freiner la prolifération médullaire. A l'heure où cet article est rédigé, la FDA a approuvé l'utilisation du dupilumab dans l'asthme éosinophilique modéré à sévère dès l'âge de 12 ans, et dans l'asthme corticodépendant, et ce, indépendamment du phénotype.

BLOCAGE DE LA LYMPHOPOIÉTINE STROMALE THYMIQUE (TSLP)

La cytokine TSLP est relarguée par les cellules épithéliales des voies respiratoires en cas d'agressions diverses (infections, traumatismes, allergènes). Elle intervient en amont du processus inflammatoire, ce qui entraîne un remaniement des voies respiratoires. La TSLP active en particulier les cellules présentatrices d'antigène et lymphocytes T. Le tézépélumab est un agent monoclonal bloquant la cytokine TSLP. Cet anticorps réduit de manière significative les épisodes d'exacerbations chez des patients atteints d'asthme modéré à sévère non contrôlé par corticostéroïdes inhalés et LABA. Dans une étude de phase II, le tézépélumab a démontré une amélioration du VEMS par rapport au placebo. Par ailleurs, il est le premier biologique à démontrer un impact significatif sur deux marqueurs inflammatoires classiques de l'asthme: le taux d'éosinophiles circulants et le taux d'oxyde nitrique exhalé qui est quant à lui corrélé à l'éosinophilie de la muqueuse respiratoire. Par rapport à la sûreté du produit, on déplore cependant un syndrome de Guillain-Barré et une pneumonie compliquée d'un AVC chez deux patients du groupe traité. Le blocage de cytokines intervenant en amont des mécanismes inflammatoires de l'asthme est donc une avancée prometteuse, mais potentiellement grevée de rares effets indésirables graves.

TRAITEMENT DE LA RHINOSINUSITE CHRONIQUE SÉVÈRE

Jusqu'à 85% des asthmatiques souffrent également d'une atteinte inflammatoire des voies respiratoires supérieures. Malgré sa forte prévalence et son impact important sur la qualité de vie, la rhinosinusite chronique (RSC) est facilement banalisée en comparaison de l'asthme. Elle affecte notamment le sommeil, en occasionnant des réveils nocturnes fréquents et une somnolence diurne.¹⁷ Les coûts directs et indirects (liés en grande partie à l'absentéisme professionnel) de la RSC sont importants. D'autre part, elle impacte négativement sur le contrôle de l'asthme. Malgré cela, 60% des patients avec ou sans asthme ne reçoivent pas de traitement adéquat, à savoir un traitement de corticoïdes topiques par voie intranasale.¹⁸ L'adhésion au traitement prescrit et le recours fréquent à des sprays décongestionnants néfastes en vente libre sont d'autres problèmes majeurs que l'organisme ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) souhaite améliorer, en responsabilisant les patients par le biais d'une application mobile *Allergy Diary*.¹⁹ Par analogie à l'asthme, certains patients atteints de RSC restent symptomatiques, malgré un traitement standard optimal. Ces cas réfractaires, en particulier ceux associés à une polyposse nasale, pourraient bénéficier des mêmes traitements biologiques que ceux développés pour l'asthme. En effet, les mécanismes inflammatoires chroniques des muqueuses du nez et des sinus sont similaires à ceux des bronches. Dans certaines situations, en particulier lors de récurrence après intervention chirurgicale, l'inflammation est principalement de type Th2, avec une forte éosinophilie tissulaire (qui peut s'observer sur les pièces opératoires). Les traitements biologiques mentionnés précédemment ciblant les anticorps IgE et le mastocyte (omalizumab), l'activation éosinophilique (omalizumab), ainsi que l'IL-4 et -13 (dupilumab) ont

également été étudiés dans la RSC de forme polypeuse.²⁰ De façon générale cette revue soutient l'efficacité de ces différents agents monoclonaux; l'omalizumab semble efficace en cas de polypose associée à un asthme sévère, tandis que les résultats dans la polypose isolée sont mitigés. Le mépolizumab et le dupilumab ont démontré un bénéfice sur les scores subjectifs de rhinite, ainsi que sur ses éléments radiologiques et endoscopiques. Cependant, comme dans l'asthme, seule une fraction des patients répond à ces agents. Le mépolizumab est actuellement en cours d'étude de phase III dans la RSC avec polypose réfractaire. Les mêmes agents biologiques utilisés dans l'asthme pourraient donc bénéficier à des patients atteints de RSC sévère réfractaire, pour autant qu'un accord de prise en charge puisse être établi avec la caisse maladie.

CONCLUSION

L'association de corticostéroïdes inhalés et de LABA dans l'asthme modéré à sévère est efficace et sûre. Chez les patients avec un asthme modéré ne répondant pas ou intolérants aux LABA, l'association ICS + LAMA peut s'avérer une alternative précieuse. L'instruction à l'utilisation correcte des inhalateurs est cruciale. L'obésité aggrave l'asthme, réduit la réponse au traitement et semble masquer les marqueurs traditionnels d'asthme éosinophilique. De nombreux asthmatiques continuent à fumer malgré les méfaits avérés du tabac. Ceci pourrait être dû à un effet anti-inflammatoire de la nicotine ou d'autres facteurs dans la fumée de cigarette. Une meilleure compréhension de ce phénomène permettrait l'élaboration de méthodes de sevrage tabagique efficaces. Chez

les asthmatiques sévères, de nouveaux traitements bloquant les médiateurs de l'inflammation en amont des cibles traditionnelles s'avèrent prometteurs, en particulier le dupilumab (anti-IL-4 récepteur) et le tézépélumab (anti-TSLP). Les mécanismes immunologiques qui entraînent une rhinosinusite chronique avec polypose sont semblables à ceux de l'asthme éosinophilique et devraient répondre à des agents comme le mépolizumab. Le coût des traitements biologiques de l'asthme est très élevé. Devant la panoplie d'agents biologiques disponibles, le défi à relever sera l'identification de biomarqueurs fiables permettant d'indiquer le traitement le plus approprié pour un patient donné, et ce, dans le sens d'une médecine personnalisée.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La prise en charge d'un asthme mal contrôlé impose en premier lieu le dépistage d'une mauvaise adhésion thérapeutique, d'une technique d'inhalation erronée, d'une prise de poids et d'une rhinosinusite chronique associée mal contrôlée
- La combinaison corticostéroïdes inhalés + bêta-2-mimétiques à longue durée d'action n'est pas associée à un risque augmenté de complications et peut être utilisée à la demande lors d'asthme modéré
- Dans les cas d'asthme non contrôlé malgré un traitement standard optimal, un traitement biologique ciblant la réponse inflammatoire TH2 doit être discuté

1 Busse WW, Bateman ED, Caplan AL, et al. Combined analysis of asthma safety trials of long-acting beta2-agonists. *N Engl J Med* 2018;378:2497-505.
 2 *O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1865-76.
 3 Buhl R, FitzGerald JM, Busse WW. Tiotropium add-on to inhaled corticosteroids versus addition of long-acting beta2-agonists for adults with asthma. *Respir Med* 2018;143:82-90.
 4 *Price DB, Roman-Rodriguez M, McQueen RB, et al. Inhaler errors in the CRITIKAL study: type, frequency, and association with asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1071-81 e9.
 5 Guilbert TW, Colice G, Grigg J, et al. Real-life outcomes for patients with asthma prescribed spacers for use with either extrafine- or fine-particle inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol Pract*

2017;5:1040-9e4.
 6 Schuermans D, Hanon S, Wauters J, et al. Impact of a single 10 min education session on asthma control as measured by ACT. *Respir Med* 2018;143:14-7.
 7 Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1169-79.
 8 Lugogo N, Green CL, Agada N, et al. Obesity's effect on asthma extends to diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1096-104.
 9 *Ayala-Bernal D, Probst-Hensch N, Roachat T, et al. Factors associated with cessation of smoking among Swiss adults between 1991 and 2011: results from the SAPALDIA cohort. *Swiss Med Wkly* 2017;147:w14502.
 10 Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Active cigarette smoking and asthma. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1471-5.
 11 Mazloomi E, Ilkhanizadeh B, Zare A, et al. Evaluation of the efficacy of nicotine in

treatment of allergic asthma in BALB/c mice. *Int Immunopharmacol* 2018;63:239-45.
 12 Sastre J, Davila I. Dupilumab: a new paradigm for the treatment of allergic diseases. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2018;28:139-50.
 13 Buss G, Spertini F. Innovations in the treatment of severe asthma. *Rev Med Suisse* 2017;13:18-9.
 14 Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2016;375:2335-48.
 15 **Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2486-96.
 16 Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2475-85.
 17 Alt JA, Ramakrishnan VR, Platt MP, et al. Impact of chronic rhinosinusitis on sleep:

a controlled clinical study. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018, epub ahead of print.
 18 Belhassen M, Demoly P, Bloch-Morot E, et al. Costs of perennial allergic rhinitis and allergic asthma increase with severity and poor disease control. *Allergy* 2017;72:948-58.
 19 Bousquet J, Caimmi DP, Bedbrook A, et al. Pilot study of mobile phone technology in allergic rhinitis in European countries: the MASK-rhinitis study. *Allergy* 2017;72:857-65.
 20 Tsetos N, Goudakos JK, Daskalakis D, et al. Monoclonal antibodies for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review. *Rhinology* 2018;56:11-21.

* à lire
 ** à lire absolument