

L'asthme sévère et les co-morbidités associées à l'inflammation de type 2

Louis-Philippe Boulet, MD FRCPC

IUCPQ, Québec
Professeur de médecine, Université Laval



1

Déclaration de conflits d'intérêt potentiels

Bourses de recherche à mon institution pour ma participation à des études multicentriques
AstraZeneca, Boston Scientific, GlaxoSmithKline, Hoffman La Roche, Novartis, Sanofi

Soutien aux projets de recherche proposés par le chercheur

AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, GlaxoSmithKline, Merck, Takeda.

Comités consultatifs

Astra Zeneca, GlaxoSmithKline, Merck, Novartis, Sanofi Regeneron

Subventions éducatives à but non lucratif pour la production de matériel éducatif

AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Covis, GlaxoSmithKline, Merck, Novartis, Teva.

Honoraires pour présentation/participation à des conférences et symposia

AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Merck, Novartis, Takeda, Teva

Autres participations

Membre du comité ATS / ERS sur l'asthme sévère

Président du Comité de direction, Global Initiative for Asthma (GINA)

Membre du Comité Canadien sur les guides de pratique en santé respiratoire (Société Canadienne de Thoracologie)

Titulaire de la Chaire de transfert de connaissances, prévention et éducation en santé respiratoire et cardiovasculaire de l'Université Laval

2

OBJECTIFS

- Démontrer l'hétérogénéité de l'asthme (sévère)
- Comprendre le profil d'inflammation de type 2
- Décrire la marche atopique
- Présenter les traitements de l'asthme sévère dont ceux liés à la voie inflammatoire de type 2

3

Épidémiologie de l'asthme



- Affecte plus de 300 millions de personnes
- Prevalence²: 0.2% to 21.0% des adultes
2.8% to 37.6% chez les enfants
- Sous-diagnostic et surdiagnostic !
Près d'un demi-million de décès attribués à l'asthme



3.8 million
(10.8%)

500 par
100,000

8.4 par
1000

Prévalence

Incidence

Taux de décès

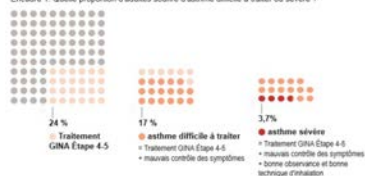
1. GINA 2019 www.ginasthma.org/pdf/GINA_2019_lores.pdf
2. To T et al. doi.org/10.1016/j.pneum.2012.12.004
3. Canadian Chronic Disease Surveillance System Asthma And Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Canada, 2018. Available at: <http://publications.gc.ca/doi/10.24095/240918/publication.html>

4

Prévalence de l'Asthme Sévère

Hecking et al. JACI 2016

Prévalence : combien de personnes souffrent d'asthme sévère ?
Encadré 1. Quelle proportion d'adultes souffre d'asthme difficile à traiter ou sévère ?



5



Définition de l'asthme

L'asthme est une maladie **hétérogène** habituellement caractérisé par une **inflammation chronique des voies aériennes**

Il est défini par une histoire de **symptômes respiratoires** tels les sifflements, la dyspnée, l'oppression thoracique et la toux qui peuvent **varier avec le temps** en fréquence et en intensité associé à une **obstruction bronchique variable**

Global Initiative for Asthma
www.ginasthma.org

6

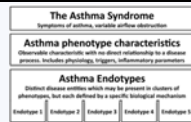
Phénotypes et endotypes d'asthme

"Phénotype"

groupe de caractéristiques observables chez un individu ou dans une population résultant de l'interaction entre leur génotype et l'environnement (ex: hx naturelle, cliniques, physiologiques, radiologiques, inflammatoires, réponse aux Rx usuels...)

"Endotype"

réfère à l'association des caractéristiques cliniques, aux mécanismes physiopathologiques identifiables (+ réponse à des thérapies ciblées...)



Phénotypes de l'asthme selon les différentes catégories phénotypiques

Phénotypes cliniques ou physiologiques, définis en fonction

- De la sévérité
- Du nombre d'exacerbations
- De l'atteinte fonctionnelle
- De la résistance au traitement
- De l'âge de début

Phénotypes liés à des facteurs déclenchants

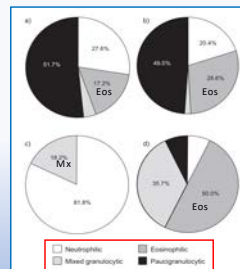
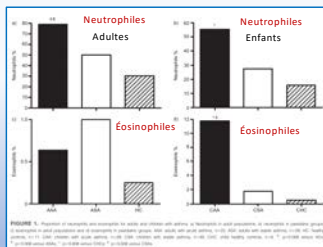
- Aspirine, AINS
- Allergènes environnementaux
- Allergènes ou irritants professionnels
- Menstruations
- Effort

Phénotypes inflammatoires

- Inflammation à éosinophiles
- Inflammation à neutrophiles
- Inflammation peu granulocytaire



Phénotypes asthmatiques (expecto. induite)



Wang...Gibson. ERJ 2011

Phénotype d'asthme après retrait des CSI et après traitement avec fortes doses de fluticasone

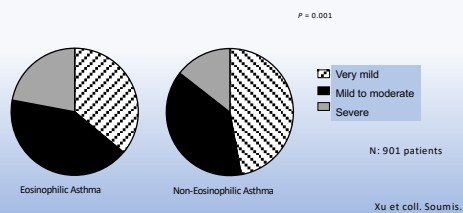
Phénotype vs LDC or 28 days after steroid withdrawal	Phénotype after fluticasone
Eosinophilic	Eosinophilic
Paucigranulocytic	Paucigranulocytic
Mixed	Mixed
Neutrophilic	Neutrophilic
All	All

Results expressed as n (%). Eosinophilic: eosinophils $\geq 2\%$, neutrophils $< 1\%$; Paucigranulocytic: eosinophils $< 2\%$, neutrophils $< 1\%$; Mixed: eosinophils $\geq 2\%$, neutrophils $\geq 1\%$; Neutrophilic: eosinophils $< 2\%$, neutrophils $\geq 1\%$; NA, sputum sample not available after trial of steroid.



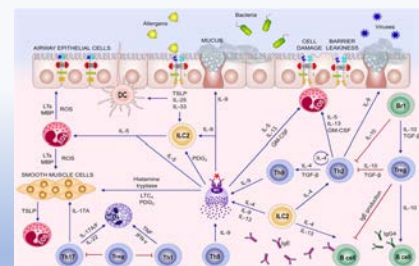
Cowan et al. Thorax 2010;69:384-390. doi:10.1136/thx.2009.126722

Phénotype éosinophilique selon la sévérité de l'asthme (critères GINA)



Xu et coll. Soumis.

Physiopathologie de l'asthme: cibles thérapeutiques



Biomarqueurs de l'inflammation de type 2

19

Question no.1

Lequel des bio-marqueurs suivant n'est pas caractéristique d'une inflammation de type T2 ?

- 1) Éosinophiles
- 2) Neutrophiles
- 3) FeNO
- 4) IgE

20

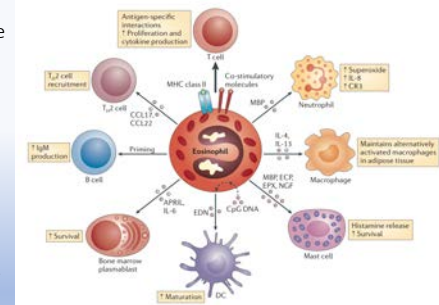
Biomarqueurs de l'inflammation éosinophilique

	Association with treatment response	Invasiveness	Comments
FeNO	Corticosteroids, anti-interleukin 13, anti-interleukin 4 and anti-interleukin 13, anti-IgE	Non-invasive	Easy, quick, not specific, cheap, generally available, loses specificity in smokers ²⁸
Serum IgE	No association	Minimal	Although recommended, no clear association has been identified between IgE or allergy as a biomarker of treatment responses or clinical outcome ²⁹
Serum periostin	Anti-interleukin 13, anti-IgE	Minimal	Effect shown with anti-interleukin 13, poor availability, confounded by growth in childhood, pregnancy, and dental disease ³⁰
Blood eosinophil count	Oral corticosteroids, anti-interleukin 5	Minimal	Generally available, high clinical impact, predicts anti-interleukin 5 response ³¹ and response to inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease ³² associated with increased risk of lung attacks ^{33,34}
Sputum eosinophil count	Corticosteroids, anti-interleukin 5	Moderate	Available at specialist centres, tissue specific, time-consuming, good therapeutic marker for inhaled corticosteroids, oral corticosteroids, and biological drugs; established evidence of value as a monitoring tool

FeNO=fraction of exhaled nitric oxide.

21

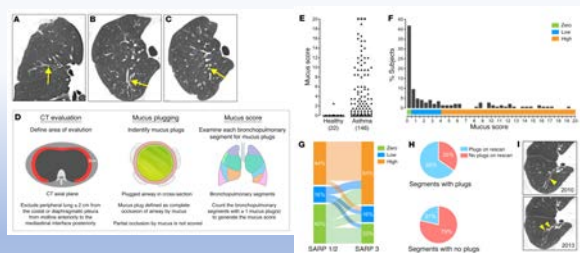
L'éosinophile interactions cellulaires



Rosenberg HF et al.
Nat Rev Immunol 2013

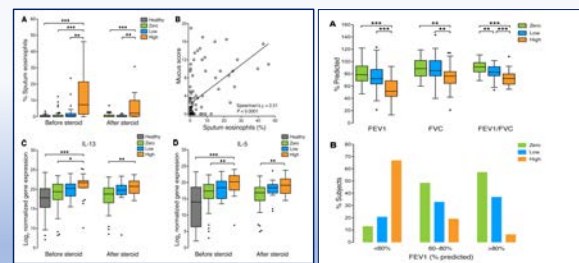
22

Les bouchons muqueux chez les patients asthmatiques sont associés à l'éosinophilie et l'obstruction bronchique. Dunican et coll. J Clin Invest 2018



23

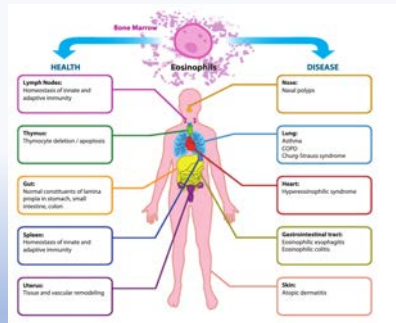
Les bouchons muqueux chez les patients asthmatiques sont associés à l'éosinophilie et l'obstruction bronchique. Dunican et coll. J Clin Invest 2018



24

L'éosinophile est impliqué dans plusieurs pathologies

Moffino et coll.
Clin Exper Allergy 2011



25

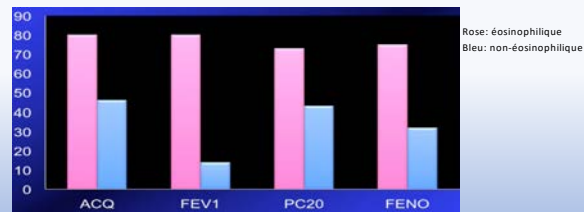
Question no. 2

Laquelle des affirmations suivantes à propos des asthmes de type T2 est fausse ?

- 1) Ils répondent mieux à la corticothérapie que les asthmes non-T2.
- 2) Les agents biologiques disponibles sont efficaces dans ce type d'asthme.
- 3) Ils peuvent être associés à d'autres maladies telles que la dermatite atopique ou la rhinite sévère.
- 4) Ce type d'asthme est rarement sévère.

26

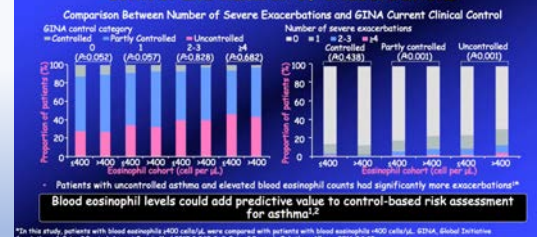
Réponse aux corticostéroïdes inhalés



Cowan et al., Thorax 2010;65:384-390. doi:10.1136/thx.2009.126722

27

Eosinophil levels correlate with level of asthma control and number of exacerbations



*In this study, patients with blood eosinophils >400 cells/µL were compared with patients with blood eosinophils <400 cells/µL. GINA, Global Initiative for Asthma; P, P-value; et al. Lancet Respir Med 2015;3:849-58. P. Price et al. J Allergy Clin Immunol 2016;137:12.

28

Le monoxyde d'azote expiré (Fractional Exhaled Nitric oxide - FeNO)

- Marqueur de l'inflammation de type 2
- L'exposition à IL-4 et IL-13 stimule la production de iNOS, ce qui augmente la production et la libération du NO par les cellules épithéliales: on retrouve alors un NO plus élevé dans l'air expiré
- Peut indiquer une éosinophilie persistante ou une mauvaise adhésion au traitement
- Marqueur de bonne réponse à l'Omalizumab et au Dupilumab



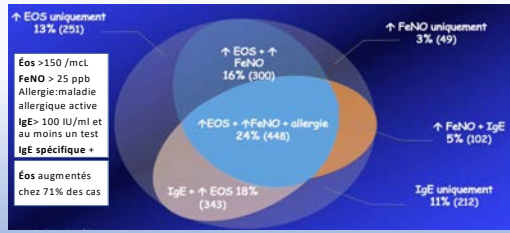
29

IgE totales plasmatiques

- Marqueur de l'asthme allergique
- Plus élevés chez les asthmes sévères si tests cutanés positifs et asthme apparu dans l'enfance
- Nécessaire pour ajuster la posologie de l'omalizumab
- Variabilité importante

30

L'inflammation de type 2 ne peut être définie par un seul biomarqueur



Castro M. et coll. NEJM 2018

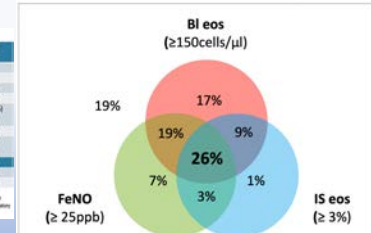
Variabilité des biomarqueurs T2 dans l'asthme

Table 1. Patients characteristics

	Subjects with at least 2 biomarkers	Subjects with 3 biomarkers
Number of subjects	305	120
Sex, females	214 (69)	63 (54)
Age (years)	40.8 (38.9-42.7)	44.3 (40.9-48.0)
Age (years)	27.0 (26.3-27.6)	26.8 (25.7-27.9)
FEV1 (L)	232 (217-247)	205 (190-220)
Smoking status, N (%), n (%)	98 (32)	39 (33)
Duration of asthma (years)	18.3 (16.8-19.9)	20.0 (18.9-21.1)
Asthma severity, WHO (No/Yes)	344 (61/21)	39 (26/13)
Lung function	141 (21/120)	133 (21/112)
FEV1 (%)	84.2 (82.3-85.9)	84.2 (82.3-87.2)
FEV1 (L)	71.6 (70.5-72.8)	71.8 (69.8-73.8)

Results are presented as mean (standard deviation for continuous variables and n (%) for categorical variables. NO, non-smoker; YES, smoker; FEV1, forced expiratory volume in 1 second; WHO, World Health Organization; FEV1, forced expiratory volume in 1 second; FEV1, forced expiratory volume in 1 second.

Marineau et coll. ATS 2021



31

32

Biomarqueurs dans l'asthme T2

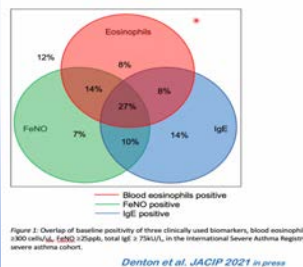


Figure 1. Overlap of baseline positivity of three clinically used biomarkers, blood eosinophils, ≥ 300 cells/ μ L, FeNO ≥ 25 ppb, total IgE ≥ 70 kU/L, in the International Severe Asthma Registry severe asthma cohort. Denton et al. JACIP 2021 in press

33

La marche atopique

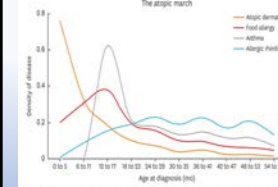
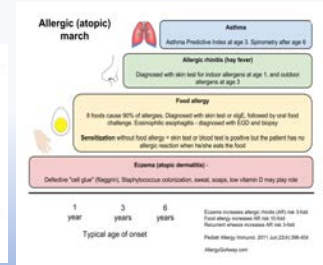


Fig 1. The atopic march. The figure shows the age at diagnosis of each allergic disease. Reproduced with permission from Ann Allergy Asthma Immunol 2016;116:11-17.



34

L'asthme sévère et son traitement

Approche globale de l'asthme: principaux éléments

- Confirmer le diagnostic
- Chercher les co-morbidités
- Évaluer la maîtrise
- Suggérer les mesures non-pharmacologiques appropriées
- Prescrire une pharmacothérapie ajustée
- Référer en éducation
 - généralités et besoins spécifiques
 - information sur la médication et prise des inhalateurs
 - plan d'action
- Assurer un suivi médical et éducatif

35

36

42

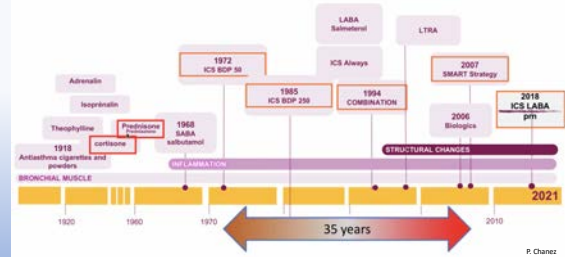
Question no. 3

À propos de l'asthme sévère, laquelle des affirmations suivantes est vraie ?

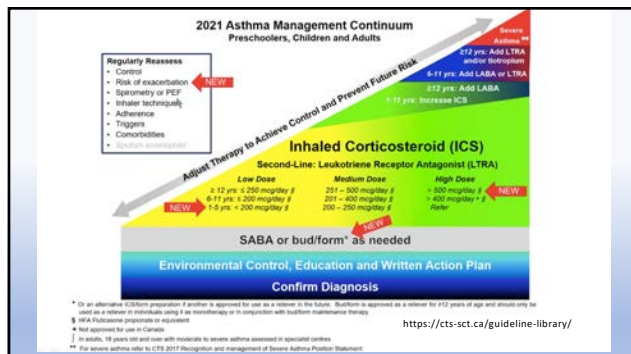
- 1) Son traitement est rarement basé sur le phénotype
- 2) Il se définit par la nécessité de prendre au moins 3 médicaments
- 3) Les traitements présentement disponibles sont surtout pour l'asthme non-T2
- 4) Les agents biologiques pour le traiter ont surtout comme effet de réduire les exacerbations de l'asthme

43

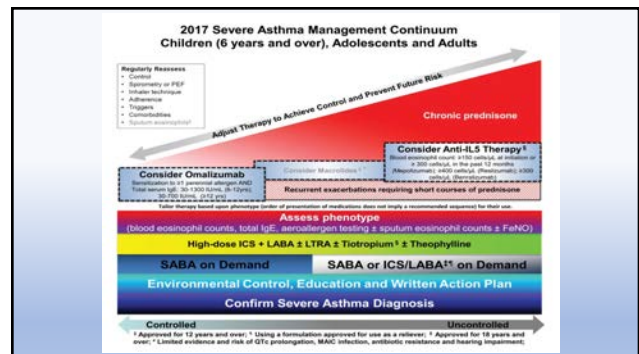
Important steps in the treatment of asthma



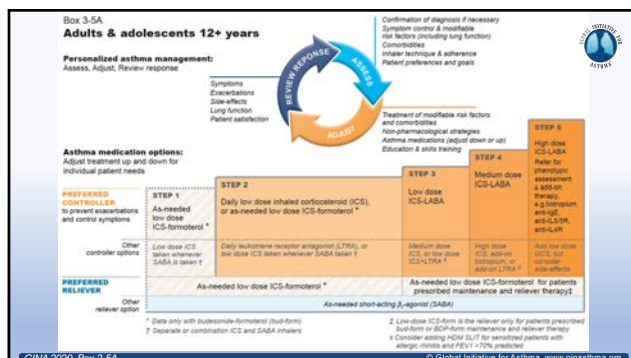
44



45



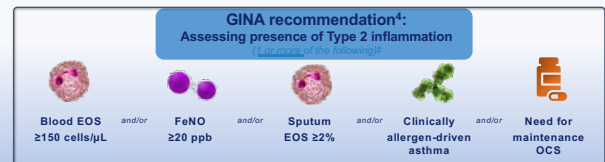
46



47

L'évaluation d'une inflammation de type 2 est importante dans le traitement de l'asthme sévère

Type 2 inflammation is present in approximately 50%-70%¹⁻³ of patients with asthma¹⁻³



48

Tests visant à déterminer le phénotype de l'asthme chez les patients : **L'INFLAMMOMÉTRIE est essentielle**

Patients atteints d'asthme allergique

- Test d'allergie
 - Test cutané
 - Dosage des IgE spécifiques (RAST) - rarement
- Concentration sérique d'IgE

Patients atteints d'asthme de type « éosinophilique »

- Présence d'éosinophiles dans les expectorations + dans le sang
- Monoxyde d'azote expiré (FeNO)
- Olfactométrie (expérimental)



49

Question no. 4

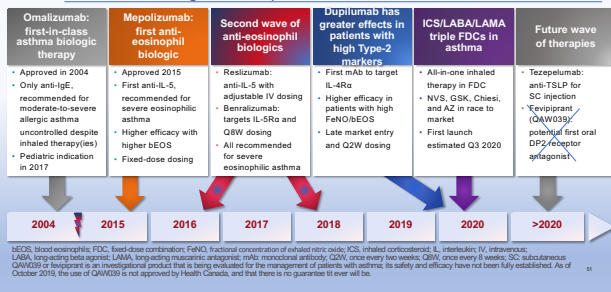
À propos du Dupilumab (anti-IL4R), laquelle des affirmations suivante est **fausse** ?

Le profil des patients pouvant le plus bénéficier de cette médication est caractérisé par :

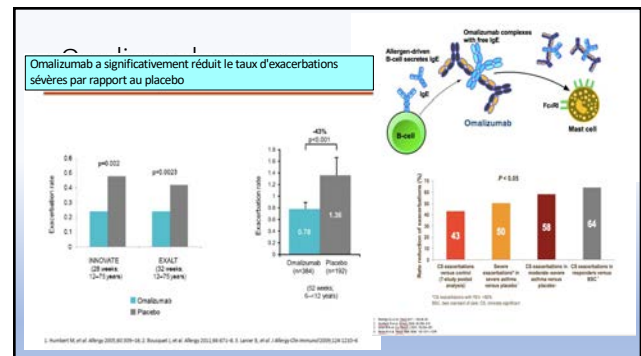
- 1) Un asthme sévère de type T2.
- 2) Une forte éosinophilie sanguine.
- 3) Un FeNO bas.
- 4) Une polyposse nasale associée.

50

Personalized Approaches to the Management of Severe Persistent Asthma: An Evolving Landscape



51



52

Les anti-IL5

	MEPOLIZUMAB (NUCALA)	RESLIZUMAB (CINCAIR)	BENRALIZUMAB (FASENRA)
ADMINISTRATION	SC	IV	SC
DOSE	100mg	3 mg/ kg	30mg
FRÉQUENCE	4 semaines	4 semaines	4 semaines x 3 puis 8 semaines
ÉOSINOPHILES DANS LES EXPECTORATIONS	↓ 55%	↓ 95%	↓ >95%
MÉCANISME D'ACTION	Liaison à l'IL-5	Liaison à l'IL-5	Liaison au récepteur de l'IL-5 et action cytotoxique dépendante de la présence d'anticorps (ADCC)

53

Anti-IL5 - indications

MEPOLIZUMAB (NUCALA)

CSI hautes doses + BALA

Essai LTRA, ACLA ou théophylline

2 exacerbations dans la dernière année ou CSO chroniques

Éosinophiles sanguins $\geq 150/\mu\text{L}$ ou $\geq 300/\mu\text{L}$ dans la dernière année

RESLIZUMAB (CINCAIR)

Asthme sévère

1 exacerbation dans la dernière année \pm CSO

Éosinophiles sanguins $\geq 400/\mu\text{L}$

BENRALIZUMAB (FASENRA)

Asthme sévère

2 exacerbations dans la dernière année ou CSO chroniques

Éosinophiles sanguins $\geq 300/\mu\text{L}$ ou $\geq 150/\mu\text{L}$ si sous CSO

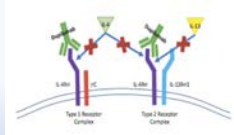
54

Le patient est-il éligible pour **anti-IL4R**:

Dupilumab

- Exacerbations de l'année dernière
- Éosinophiles sanguins $\geq 150 / \mu\text{l}$ ou FeNO ≥ 25 ppb
- ... besoin de maintenance par CSO?

Quels facteurs peuvent prédire une bonne réponse de l'asthme aux anti-IL4R?

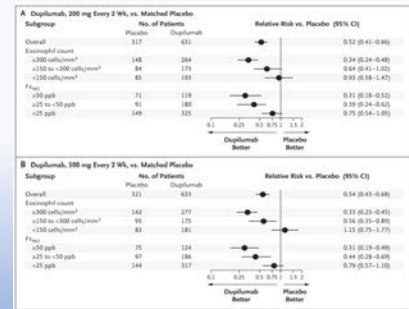


- Éosinophiles sanguins supérieurs +++
- FeNO +++ plus élevé anti-IL4R

Peut aussi être utilisé pour traiter

- Dermatitis atopique modérée à sévère
- Polypose nasale

Castro et coll.
NEJM 2018



55

56

Effets communs des agents biologiques

Biomarkers to Enhance Response					
Trial	Omalizumab reductions	Reslizumab improvements	Benralizumab improvements	Dupilumab improvements	
High eosinophil counts	Improved exacerbation reductions	Improved exacerbation reductions Greater improvement in FEV ₁	Improved exacerbation reductions Greater improvement in FEV ₁	Improved exacerbation reductions Greater improvement in FEV ₁	
High FENO levels	Improved exacerbation reductions			Greater improvement in FEV ₁	

Improvement in FEV₁					
Omalizumab	Benralizumab	Reslizumab	Benralizumab	Dupilumab	
No	Yes/No	Yes (in subgroup)	Yes (for almost all)	Yes	
Improved in both placebo and no significant improvement in biologic	Improved in MENSA but not SIRUS or DREAM	Improved based on treatment stay and maintenance OCS use	Improved at week 26 but not week 28 in ZONDA	Consistent	

Treatment			Rate Ratio (95% CI)	
Omalizumab			0.52	(0.37-0.73)
Mepolizumab			0.45	(0.36-0.55)
Reslizumab			0.43	(0.33-0.55)
Benralizumab			0.59	(0.51-0.68)
Dupilumab 200 mg			0.44	(0.34-0.58)
Dupilumab 300 mg			0.40	(0.31-0.53)

Impact on Symptoms & Quality of Life					
Asthma Control Questionnaire (ACQ)			Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)		
Treatment	Difference (95% CI)	P value	Treatment	Difference (95% CI)	P value
Omalizumab	-0.28 (-0.39,-0.17)	<.001	Omalizumab	0.41 (0.34-0.48)	<.001
Mepolizumab	-0.26 (-0.37,-0.15)	<.001	Mepolizumab	0.37 (0.30-0.43)	<.001
Reslizumab	-0.23 (-0.33,-0.13)	<.001	Reslizumab	0.37 (0.30-0.44)	<.001
Benralizumab	-0.26 (-0.37,-0.15)	<.001	Benralizumab	0.39 (0.32-0.46)	<.001
Dupilumab 300 mg	-0.26 (-0.37,-0.15)	<.001	Dupilumab 300 mg	0.38 (0.31-0.45)	<.001
Dupilumab 200 mg	-0.26 (-0.37,-0.15)	<.001	Dupilumab 200 mg	0.32 (0.25-0.39)	<.001

57

GUIDE DE POCHE GINA SUR L'ASTHME DIFFICILE-À-TRAITER
ET L'ASTHME SÉVÈRE

- Guide pratique pour les soins de première ligne et les soins spécialisés
- Inclut un **arbre décisionnel** concernant l'évaluation et la gestion des adultes et des adolescents asthmatiques non contrôlés ou exacerbés malgré le traitement optimal
- Comprend des **stratégies** pour les environnements cliniques dans lesquels la thérapie biologique n'est pas disponible ou abordable



58

Rechercher des comorbidités/diagnostics différentiels
et traiter/orienter le cas échéant

- Considérer : les NFS, CRP, IgG, IgA, IgM, IgE, précipitines fongiques ; CXR et/ou TDM HRV thoracique ; DLCO
- Tests cutanés aux allergènes courants ou IgE spécifique pour les allergènes pertinents, si cela n'a pas déjà été fait
- Autres tests dirigés (par exemple ANCA, TDM des sinus, BNP, échocardiogramme) sur la base de la suspicion clinique

Considérer le besoin d'un soutien social/psychologique

Impliquer les soins de l'équipe multidisciplinaire (si disponible)

Inviter le patient à s'inscrire au registre (si disponible)
ou à l'essai clinique (le cas échéant)

Évaluer le phénotype de l'asthme sévère et les facteurs contribuant aux symptômes, à la qualité de vie et aux exacerbations

Évaluer le phénotype de l'asthme sévère pendant le traitement par CSI à forte dose (ou la dose la plus faible possible de CSO)

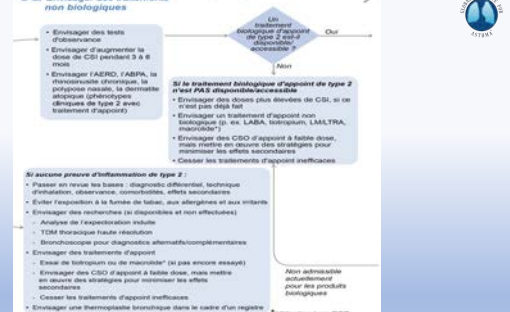
Inflammation de type 2

- Éosinophiles sanguins $\geq 150/\mu\text{l}$ et/ou
- FeNo ≥ 20 ppb et/ou
- Éosinophiles dans les expectorations $\geq 2\%$ et/ou
- L'asthme est d'origine allergique selon l'évaluation clinique
- Besoin de CSO de maintien (répéter la mesure des éosinophiles sanguins et de la FeNo jusqu'à 3 fois, à la plus faible dose possible de CSO)

- Besoin de CSO de maintien (répéter la mesure des éosinophiles sanguins et de la FeNO jusqu'à 3 fois, à la plus faible dose possible de CSO)

© Global Initiative for Asthma, www.ginasthma.org

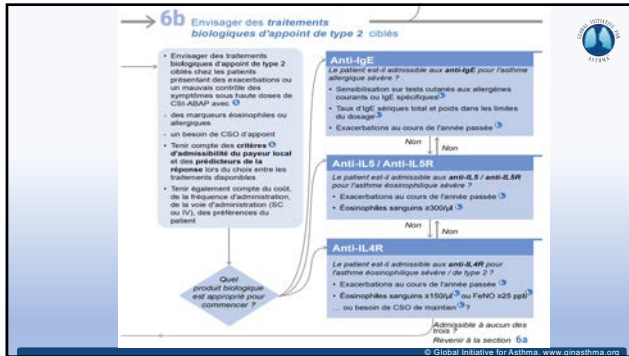
6a Envisager des traitements



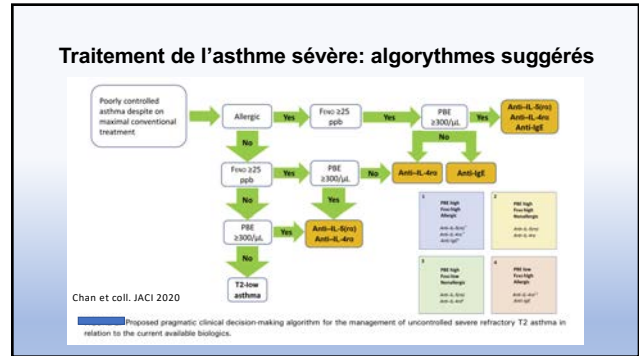
© Global Initiative for Asthma. www.ginaasthma.org

59

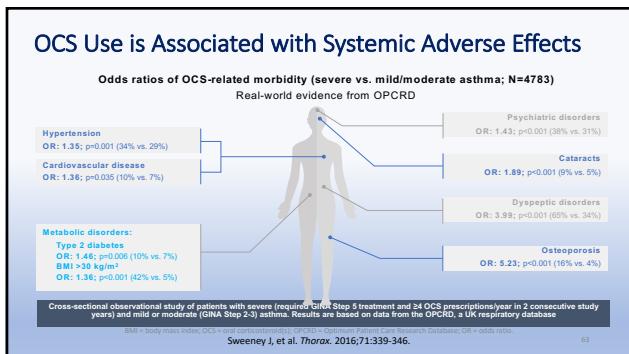
60



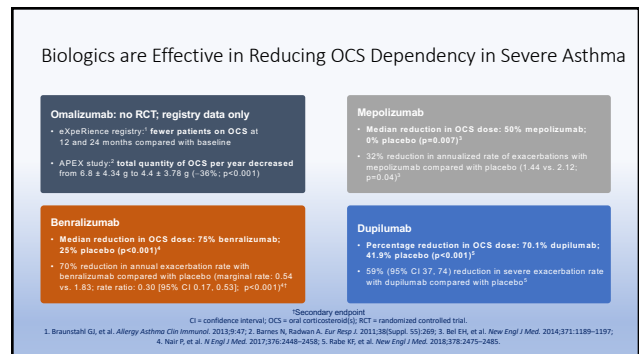
61



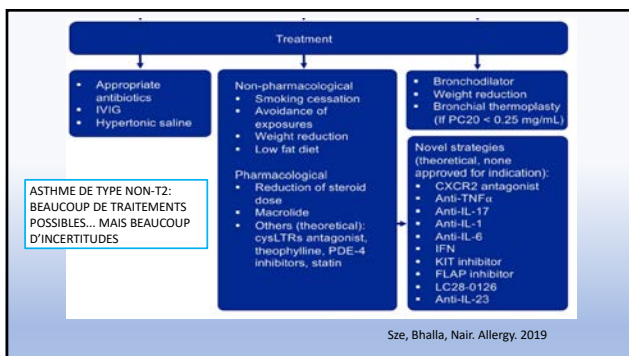
62



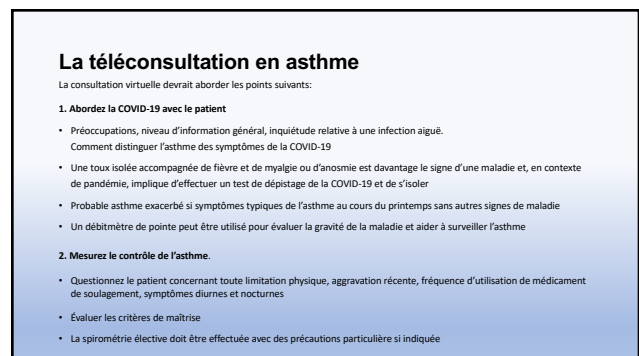
63



64



65



66

Risk for severe COVID-19

Characteristic of asthma subject	No increased risk of COVID-19 (or decreased risk)	Increased risk of COVID-19
Age	Children and adolescents	Older subjects
Asthma phenotype	Type 2-high asthma	Type 2-low asthma
Airway gene expression	Type 2 cytokines (e.g. IL-13)	Interferon-stimulated genes
Systemic inflammation	Low interleukin-6 (IL-6)	High IL-6
Comorbidities	Allergic sensitization	Obesity, diabetes, hypertension
Asthma severity	Mild-to-moderate asthma: GINA steps 1 till 4	Severe asthma: GINA step 5
Lung function	Normal	Impaired
Asthma control	Well-controlled	Uncontrolled
Exacerbation frequency	No exacerbations	Frequent exacerbations
Controller treatment	Inhaled corticosteroids (ICS)	Oral corticosteroids (OCS); repetitive bursts or OCS maintenance treatment

Maes et al. AJRCCSM 2020

67

La téléconsultation en asthme

3. Vérifiez la technique d'inhalation

Plusieurs types d'appareil, ... MDI (aérosol doseur), DPI (inhalateur de poudre sèche), ...

Regarder le patient utiliser son inhalateur pour évaluer sa technique.

À noter que l'utilisation de nébuliseurs génère des aérosols et est donc à proscrire

Faire consulter un site web qui explique la technique.

4. Identifiez les déclencheurs.

Allergènes domestiques ou extérieurs... Au travail ?

Arrêt du tabac - La pandémie actuelle peut être l'occasion de passer à l'action.

Remplacer la nicotine, le bupropion ou la varénicline constituent des options.

68

La téléconsultation en asthme

5. Passez en revue le traitement

Bonne utilisation des médicaments

Pas de bêta-agoniste à courte durée d'action (BACA) en monothérapie

Médication de maintien PRN ou régulier selon sévérité

6. Discuter du plan d'action pour les exacerbations

Accès aux soins de santé plus difficile pendant la pandémie

Expliquer comment éviter les exacerbations et utiliser le plan d'action

7. Gérez les comorbidités

Autres maladies qui peuvent compliquer ou aggraver l'asthme (rhinite, obésité et RGO)

Problèmes d'anxiété et dépression à surveiller

69

CONCLUSIONS

- De nouveaux traitements ont été développés pour ce type d'asthme
- Leurs principaux avantages sont de réduire les exacerbations de l'asthme et de permettre la réduction ou l'élimination des corticostéroïdes oraux
- Le patient doit continuer sa médication de base et discuter avec le médecin si un sevrage additionnel est possible selon son évaluation
- Il est important de diffuser ces informations pour leur intégration aux soins le plus rapidement possible

70