



# Perspectives thérapeutiques futures dans l'asthme

Abeforcal

Le 22 mars 2019

Dr Aline Bodlet - CSL Arlon

# Plan

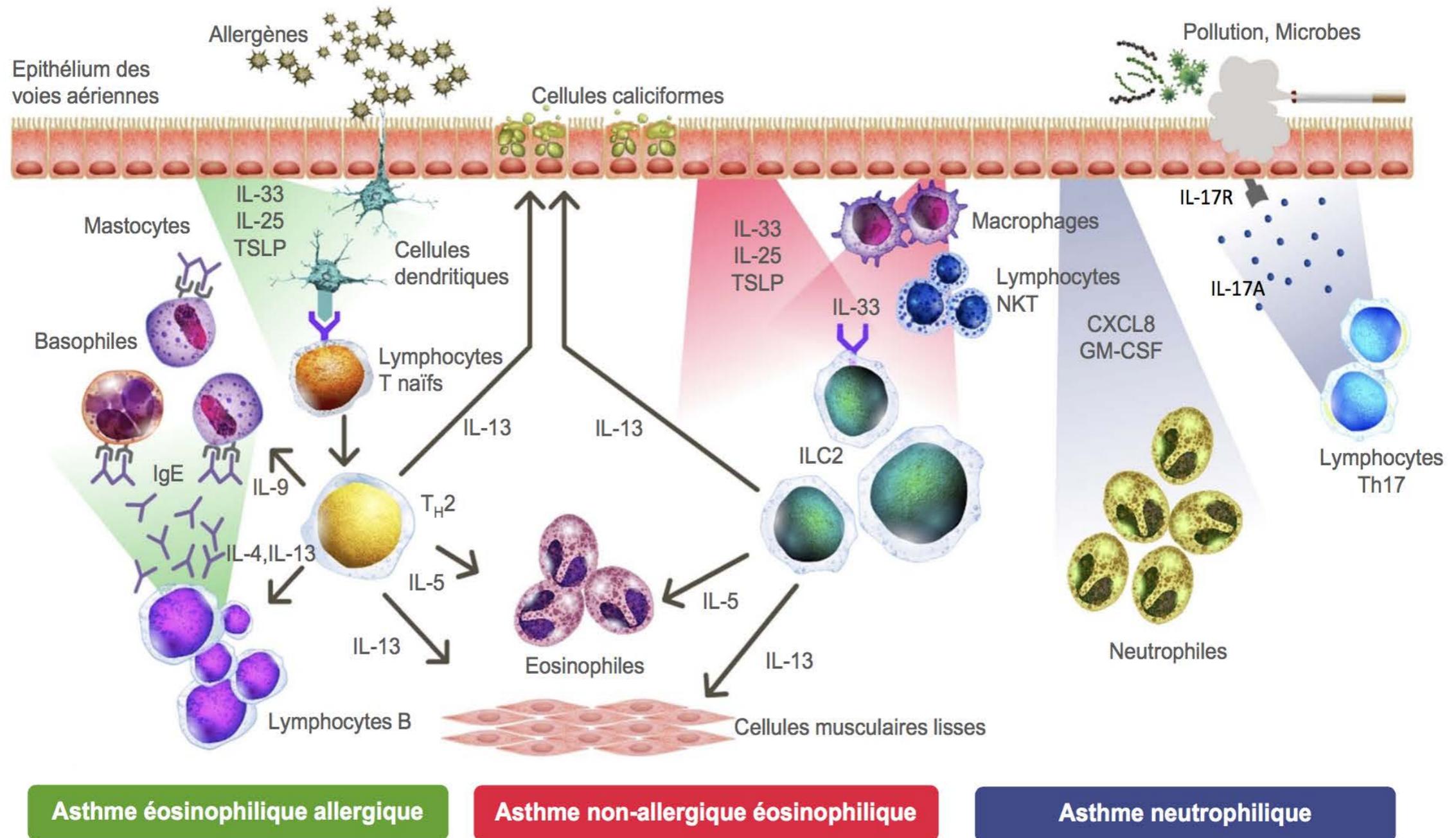
- **Rappel : Physiopathologie de l'asthme et acteurs**
- **Traitements ciblés**
- **Traitements « multi-cibles »**
- **Conclusions**



# Physiopathologie de l'asthme et acteurs

# L'inflammation dans l'asthme

## Pathophysiologie des différents phénotypes et endotypes d'asthme



Adapted from Brusselle *et al.* 2014

Brusselle G, *et al.* *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11;S322-S328.

Ig = immunoglobuline; IL = interleukine; NKT = natural killer T; TSLP = thymic stromal lymphopoietin; TSLPR = thymic stromal lymphopoietin receptor



# Traitements ciblés

# Plan

- **Traitements ciblés**

- Agents biologiques, biothérapies (anticorps monoclonaux)
- Antagoniste du récepteur des prostaglandines
- « Nouveau corticoïde » : agoniste du récepteur des GC

# Les clés de l'efficacité

- Identifier la voie physiopathologique concernée
- Cible « haut » située dans cette voie physiopathologique concernée
- Pouvoir identifier les patients concernés par la voie physiopathologique visée
  - Phénotypage (clinico-biologique)
  - Endotypage
  - Biomarqueurs

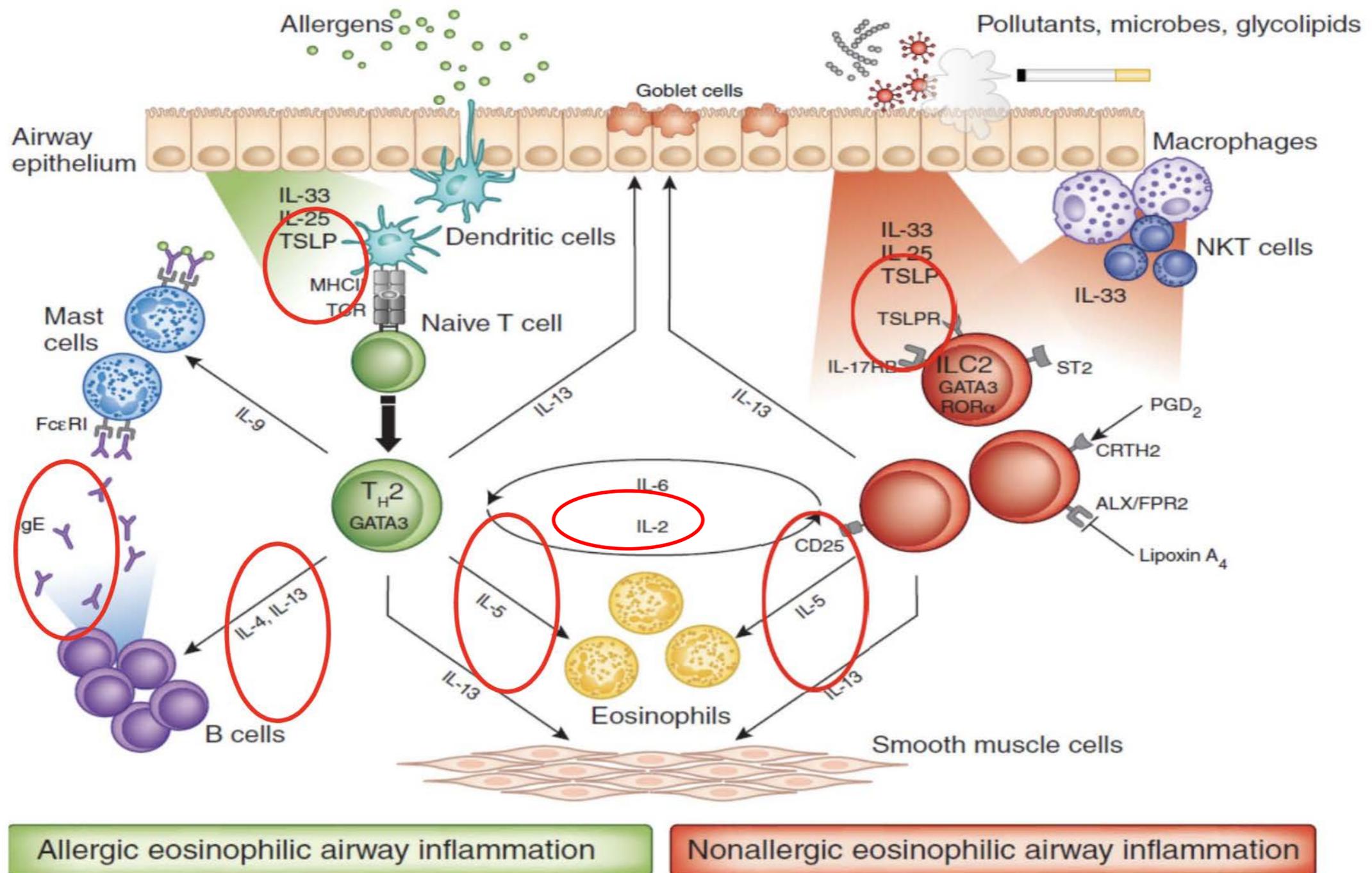
# Agents biologiques

- Biothérapies
- Ac monoclonaux
- Cibles = cytokines (ou récepteurs) impliqué(e)s à différents niveaux dans la cascade inflammatoire de l'asthme
- But = Réduire l'inflammation, rôle central dans l'asthme chronique

# Agents biologiques

- ANTI -
  - (IgE)
  - (IL-5 et IL-5R)
  - IL-2R
  - IL-13
  - IL-4R
  - TSLP

# Physiopathologie de l'éosinophilie des voies aériennes



# Agents biologiques

- **Ac anti-IL-2R**

- Activation Ly Th2 => production IL2 et IL-2R
- Une des sous-unités de IL-2R = CD25
- Ac monoclonal **anti-CD25 = Daclizumab**
  - Inhibition prolifération Ly Th2 et production cytokines

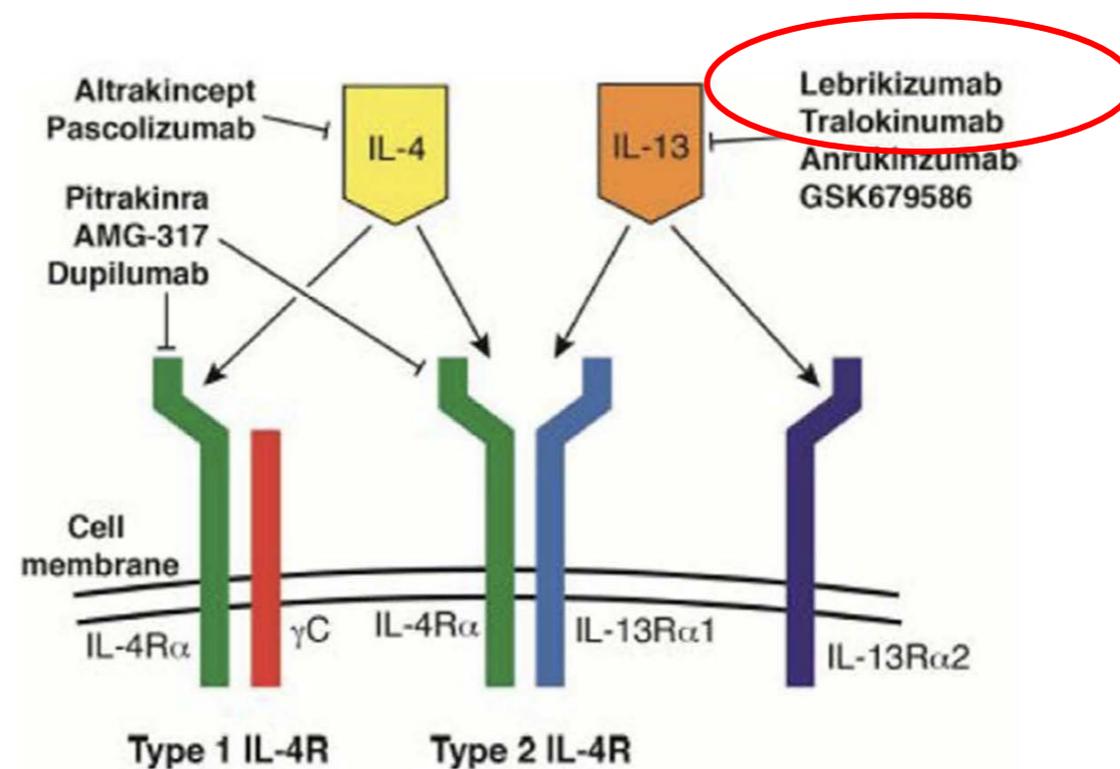
- **Etude**

- Busse WW. Et al. Daclizumab improves asthma control in patients with moderate to severe persistent asthma: a randomized, controlled trial. *AJRCCM* 2008.
  - Asthme modéré à sévère, non contrôlé par ICS haute dose, 115 patients randomisés
  - Daclizumab IV 1x/2semaines vs placebo, durée : 12 semaines
  - Bénéfices : légère ↑ fonction respiratoire, VEMS (p=0.05) et léger ↑ contrôle de l'asthme (symptômes diurnes p 0.018 et SABA p = 0.009)
  - ES majeurs liés à l'immunosuppression (5 Daclizumab vs 1 Placebo) : anaphylaxie grade 4, myélite et méningite à HZV, exacerbation colite ulcéreuse...

# Agents biologiques

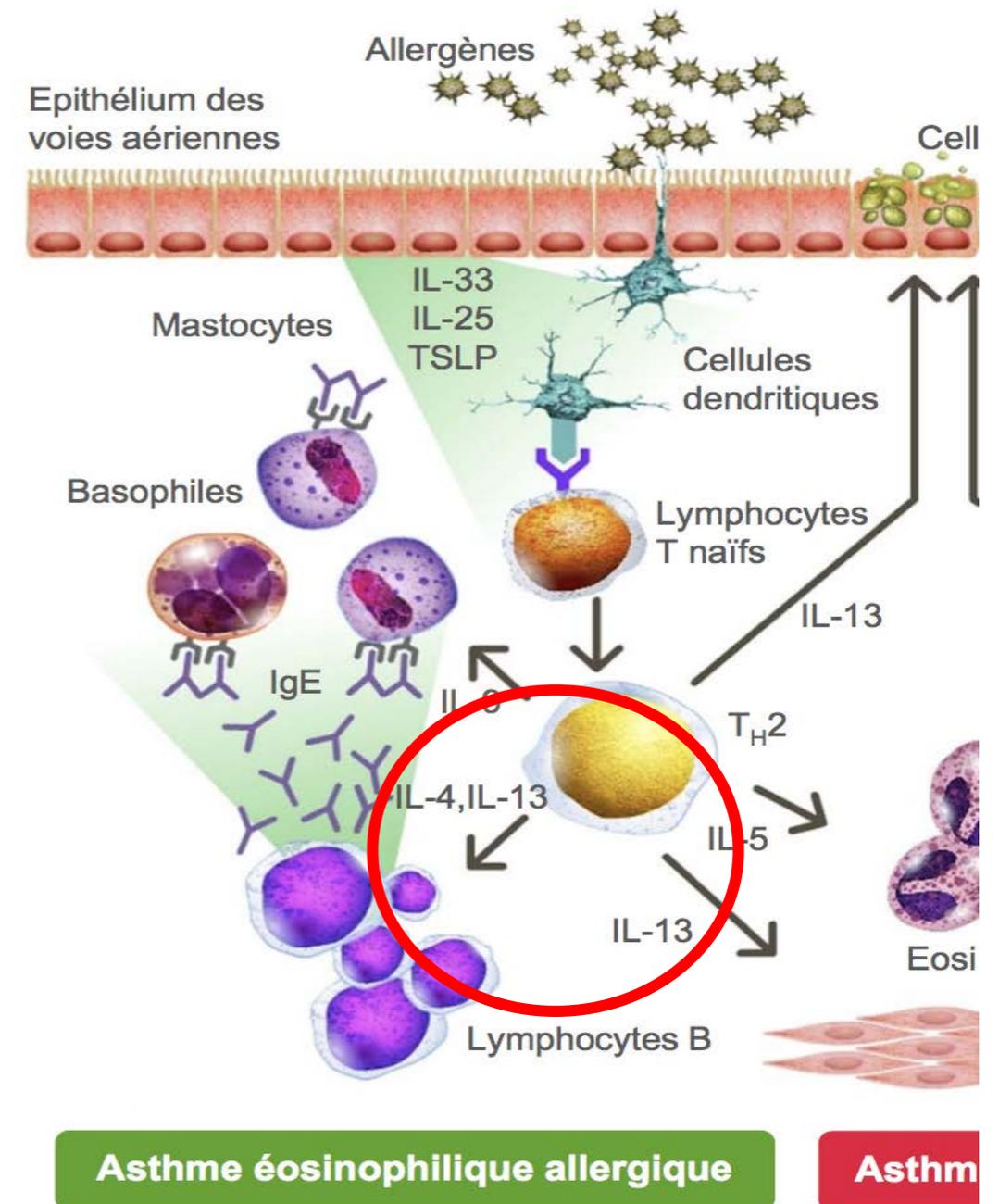
- **Anti-IL13**

Anti IL-13, anti IL-4/13R



# Agents biologiques

- **Anti-IL13**
  - Rôles de IL13
    - Production IgE par Ly B
    - Production de « chémoattractants » des éosinophiles
    - Bronchoconstriction
  - Plusieurs études



Adapted from Brusselle *et al.* 2014

Brusselle G, *et al.* *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11;S322-S328.



- **Anti-IL13 (suite)**

- **Lebrikizumab** (Ac monoclonal IgG4 humanisé)

=> 3 études randomisées

- >< placebo, DA, 219 patients, asthme non contrôlé par ICS moyenne ou forte dose
  - ↑ VEMS à sem 12 mais effet non maintenu à sem 24
  - Pas d'effet >24 sem (exacerbations, symptômes et utilisation SABA)

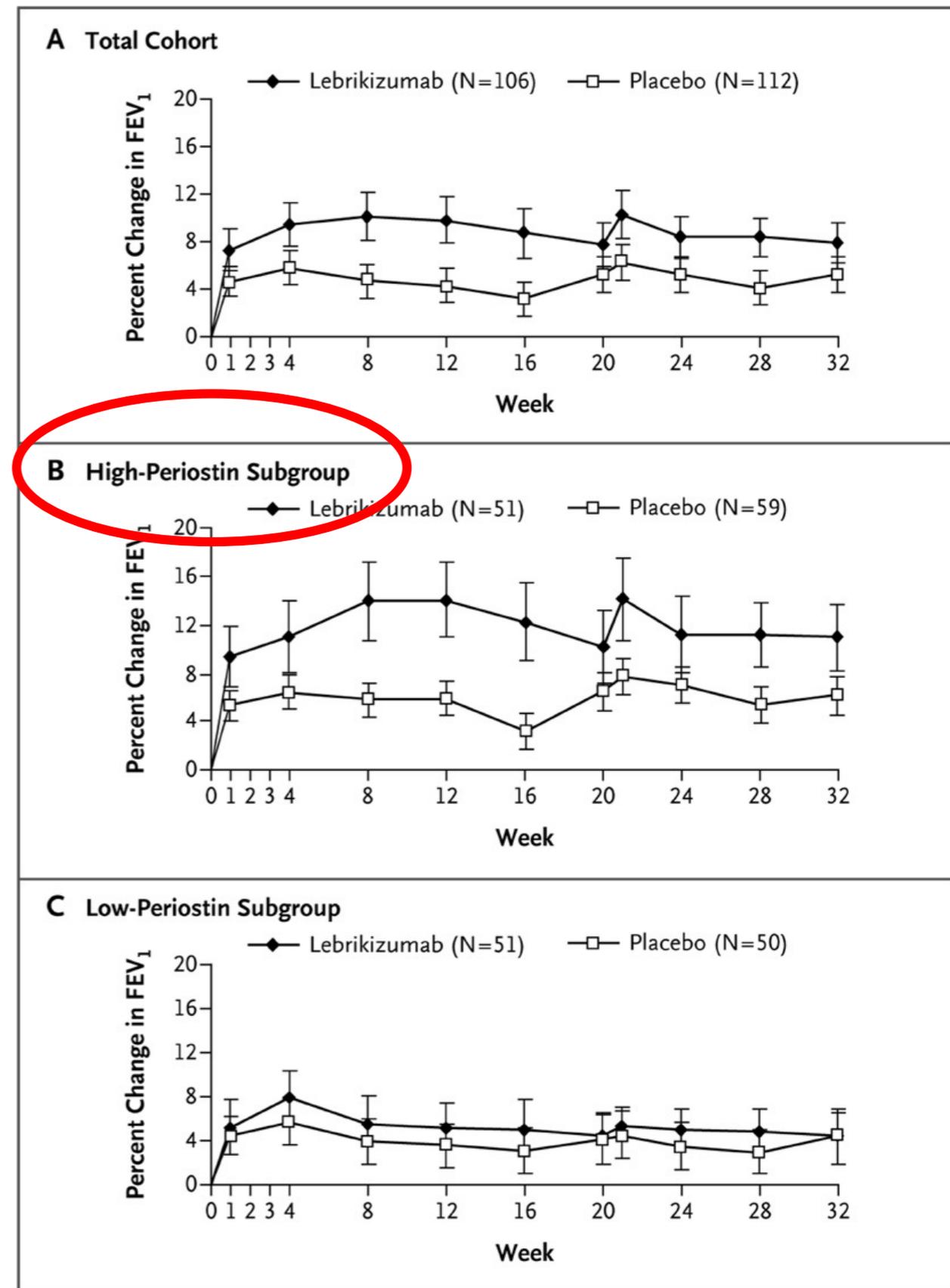
Corren et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. NEJM 2011.

Relative Change in Forced Expiratory Volume in 1 Second (FEV<sub>1</sub>) in the Intention-to-Treat Population. At week 12, the increase from baseline in FEV<sub>1</sub> was higher by 5.5 percentage points (95% CI, 0.8 to 10.2) in the lebrikizumab group than in the placebo group (mean [ $\pm$ SE] change, 9.8 $\pm$ 1.9% vs. 4.3 $\pm$ 1.5%; P=0.02) (Panel A).

In the subgroup of patients with high periostin levels, the relative increase from baseline FEV<sub>1</sub> was higher by 8.2 percentage points (95% CI, 1.0 to 15.4) in the lebrikizumab group than in the placebo group (mean change, 14.0 $\pm$ 3.1% vs. 5.8 $\pm$ 2.1%; P=0.03) (Panel B).

Among patients in the low-periostin subgroup, the relative increase from baseline FEV<sub>1</sub> was higher by 1.6 percentage points (95% CI, -4.5 to 7.7) in the lebrikizumab group than in the placebo group (mean change, 5.1 $\pm$ 2.4% vs. 3.5 $\pm$ 2.1%; P=0.61) (Panel C)

*Corren et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. NEJM 2011.*



## Anti-IL13 (suite)

- **Lebrikizumab** (Ac monoclonal IgG4 humanisé)

=> 2 autres études randomisées

- Noonan et al. Dose-ranging study of lebrikizumab in asthmatic patients not receiving inhaled steroids. JACI 2013.
  - Pas d'effet + (VEMS, ACQ scores, SABA) par rapport à placebo même dans sous-groupe avec taux élevé de périostine (pour VEMS).
- Hanania et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. Lancet Respir Med 2016.
  - Pas d'effet +, 6 ES majeurs : anémie par aplasie (x1), hyperéosinophilie (x5)

# Lebrikizumab (Ac Anti IL-13)

**Table 1** Studies of lebrikizumab in asthma

Study	Study design	Number of patients	Population	Regimen	Results
Corren et al (2011) <sup>24</sup>	Randomized, double-blind, multicenter	219	Uncontrolled asthmatics despite ICS, 80% using LABA	Lebrikizumab 5 mg/kg SQ monthly for 4 months or placebo	Overall improvement of pulmonary function; response was more pronounced in patients with high periostin levels. Patients with a Th2 inflammatory profile had a decrease in exacerbation rates
Noonan et al (2013) <sup>25</sup>	Randomized, double-blind	212	Uncontrolled asthmatics despite ICS and a second controller	Lebrikizumab 125 mg, 250 mg, 500 mg, or placebo SQ monthly for 3 months	No significant difference in the FEV <sub>1</sub> between groups. There was a reduction in the rate of protocol-defined treatment failure compared to placebo
Scheerens et al (2014) <sup>26</sup>	Randomized, double-blind, multicenter	463	Mild asthmatics	Lebrikizumab 5 mg/kg SQ monthly for 4 months or placebo	Overall, there was no significant reduction in the LAR. Patients with a Th2 inflammatory profile had a greater reduction in LAR
Wenzel et al (2015) <sup>27</sup>	Randomized, double-blind, multicenter	463	Uncontrolled asthmatics despite ICS and a second controller	Lebrikizumab 37.5 mg, 125 mg, 250 mg, or placebo SQ monthly for an average of 6 months	Treatment reduced the exacerbation rate and increased FEV <sub>1</sub> , particularly in those with high periostin levels

Développement interrompu en juin 2016

## ○ Anti-IL13 (suite)

### • **Tralokinumab**

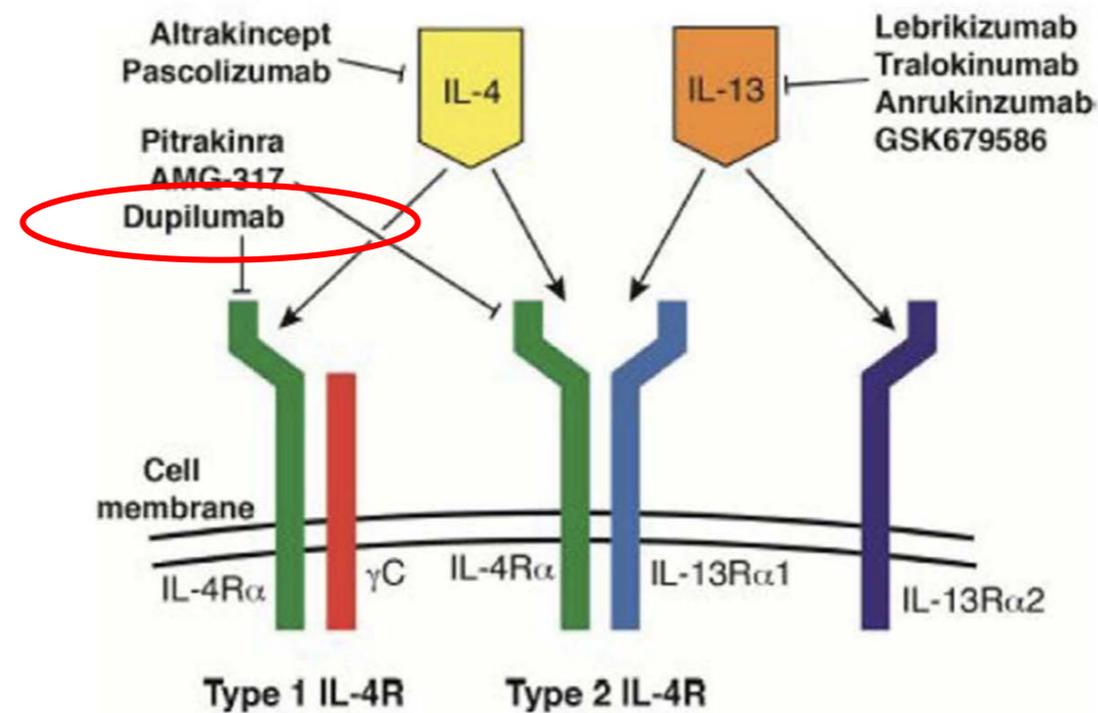
- Piper et al. A phase II placebo-controlled study of tralokinumab in moderate-to-severe asthma. ERJ 2013.
  - Pas d'effet significativement + en terme de ACQ score et de VEMS.
- Panettieri et al. Tralokinumab for severe, uncontrolled asthma (STRATOS 1 and STRATOS 2): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 clinical trials. Lancet Respir Med 2018.
  - Pas d'effet + en terme de réduction des exacerbations dans l'asthme sévère.
- Russell et al. Effect of tralokinumab, an interleukin-13 neutralising monoclonal antibody, on eosinophilic airway inflammation in uncontrolled moderate-to-severe asthma (MESOS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Respir Med 2018.
  - Pas d'effet sur le taux d'éosinophiles (sang et expecto : NS) mais réduction IgE (p 0.014) et FeNO (p 0.023).
  - => IL13 ne joue pas un rôle crucial dans le contrôle de l'inflammation eosinophilique dans asthme modéré à sévère.

**=> Plusieurs études : Pas d'effet +**

# Agents biologiques

- **Anti-IL4R** (sous-unité alpha) = Dupilumab (Dupixent<sup>®</sup>)

Anti IL-13, anti IL-4/13R



# Agents biologiques

- **Anti-IL4R** (sous-unité alpha) = **Dupilumab (Dupixent<sup>®</sup>)**
  - Ac monoclonal humain
  - Inhibe activité de IL4 et IL13
  - M. Castro et al. *A Randomized, Controlled Phase 3 Study, LIBERTY ASTHMA QUEST, Evaluating the Efficacy and Safety of Dupilumab in Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma A7700*. ATS 2018.
    - 1902 patients
    - Effets : ↓ exacerbations, ↓ GC oraux, ↑ fct respi ( $p < 0.0001$ )
    - Dans toute la population de l'étude mais plus marqués chez les patients avec hyperéosinophilie ( $>300/\mu\text{l}$ ).

# Agents biologiques

- **Dupilumab (Dupixent®)**
  - Approuvé par la FDA
    - $\geq$  12 ans, en SC, 200mg ou 300mg, 1x/2 semaines (dose de charge)
    - Seul agent biologique approuvé pour le traitement de l'asthme corticodépendant, indépendamment du phénotype
    - Seul antiasthmatique biologique que les patients peuvent s'administrer eux-mêmes, à domicile
    - Seul médicament biologique également approuvé dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte - une maladie inflammatoire de type 2 modulée par la voie IL-4 et IL-13

# Agents biologiques

- **Anti-TSLP (thymic stromal lymphopoietin)**
  - Cytokine qui participe à l'initiation de la réaction inflammatoire allergique
  - **Tezepelumab**
    - Ac monoclonal humain anti-TSLP (AMG 157) >< liaison au récepteur de TSLP
    - 2 études

# Agents biologiques

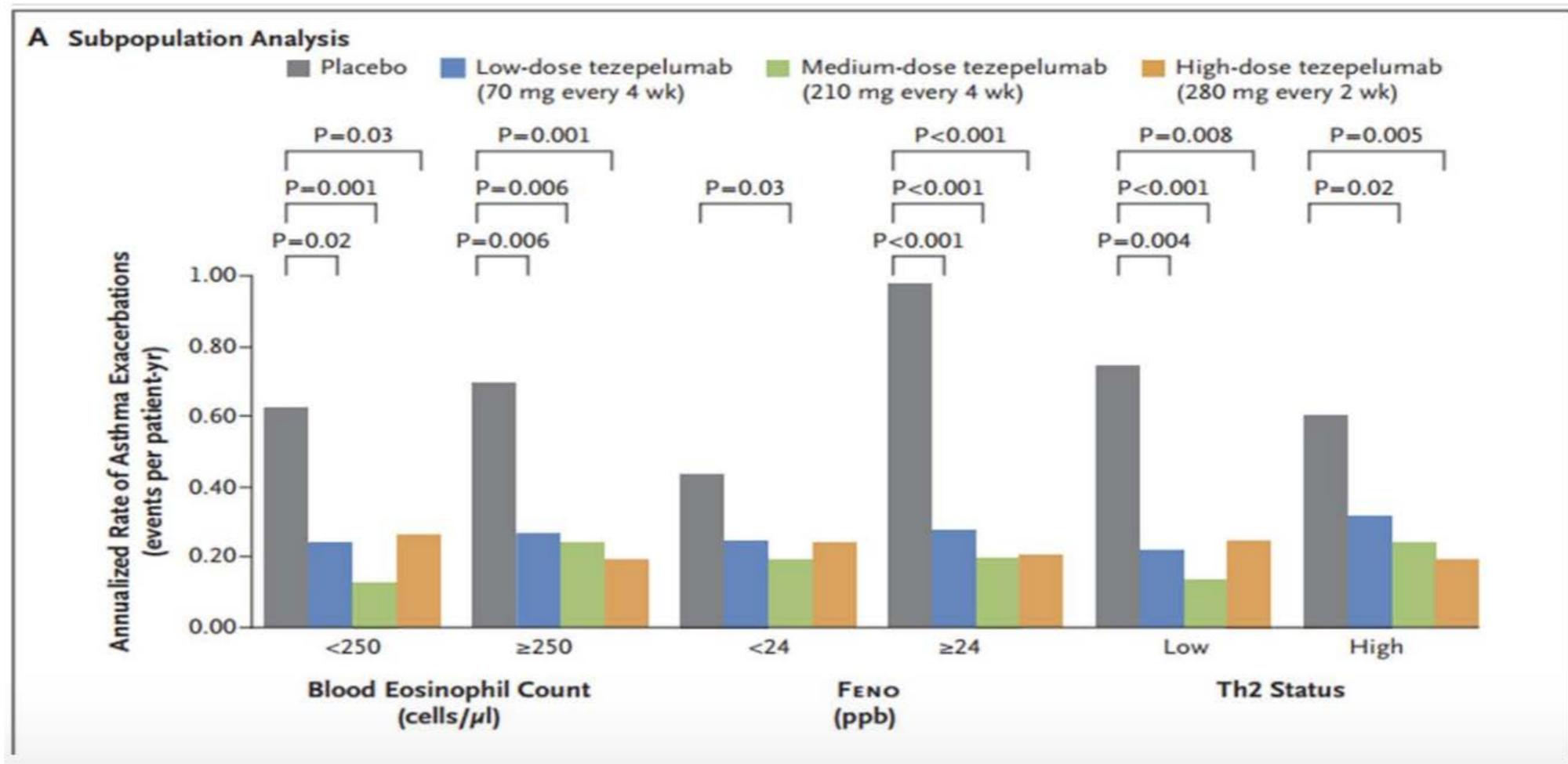
- Anti-TSLP : **Tezepelumab** => 2 études
  - Gauvreau et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. NEJM 2014.
    - Randomisée, DA, 31 patients, asthme léger, AMG 157 >< placebo
    - Réduction de la chute du VEMS = significative à J84 (et pas après J42) après «allergen challenge ».
    - Réduction inflammation allergique (↓FeNO, eosino...) dans groupe AMG.
    - Pas d'ES sévère

# Agents biologiques

- Anti-TSLP : Tezepelumab => 2 études
  - Corren et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. NEJM 2017.
    - Randomisée, phase 2, 584 patients, asthme modéré à sévère
    - 4 bras (70mg 1x/4W, 210mg 1x/4W, 280mg 1x/2W et placebo)
    - ↓ significative du taux d'exacerbation dans les 3 bras Tezepelumab
    - ES: pneumonie, AVC, Guillain-Barré

# Agents biologiques

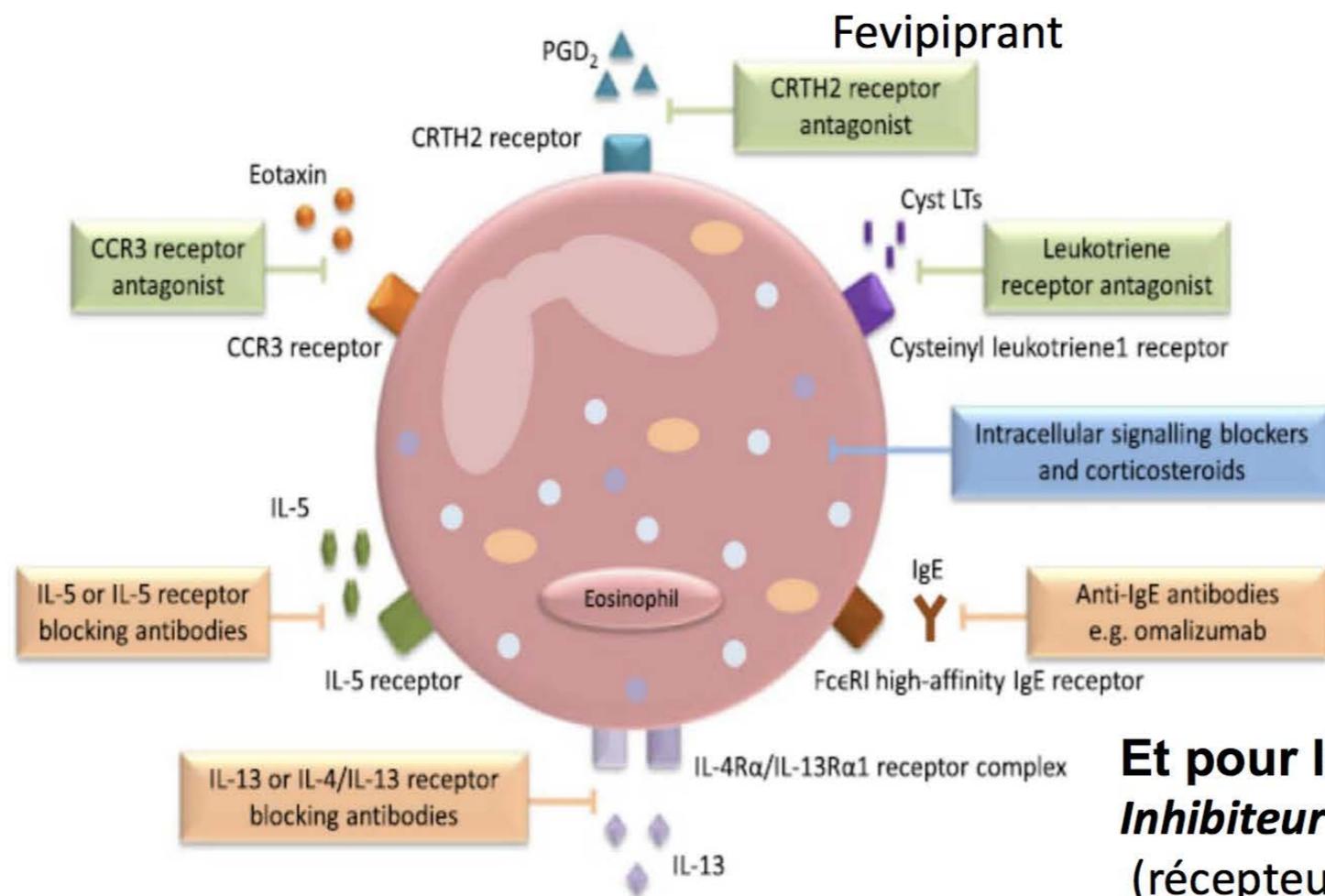
## Anti-TSLP : Tezepelumab



Corren et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. NEJM 2017.

⇒ Autres études nécessaires

# Au delà des biothérapies: d'autres cibles potentielles



**Et pour les non TH2 ???**

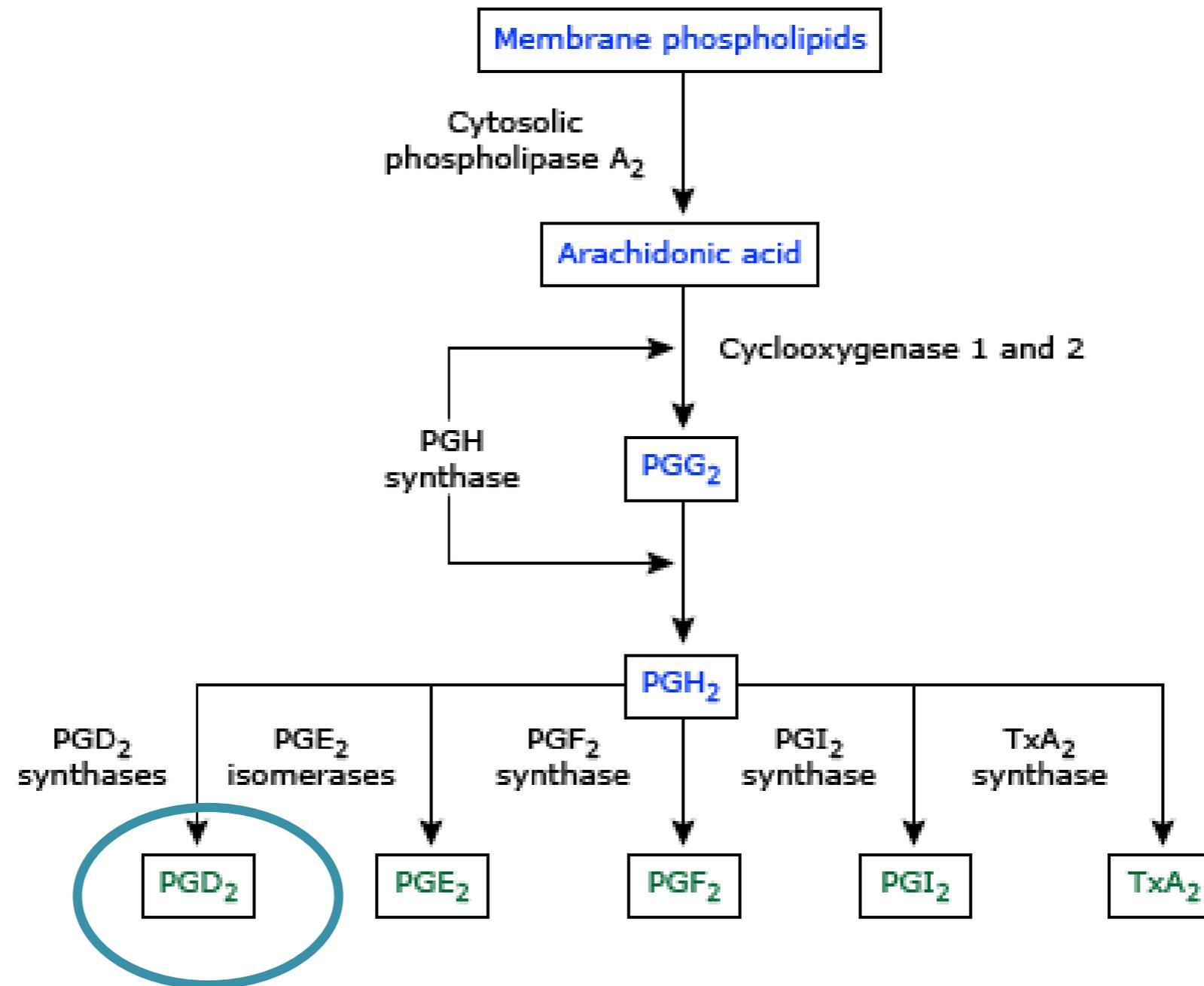
***Inhibiteur du CXCR2 ?***

(récepteur de l'IL8 = recrutement PN)

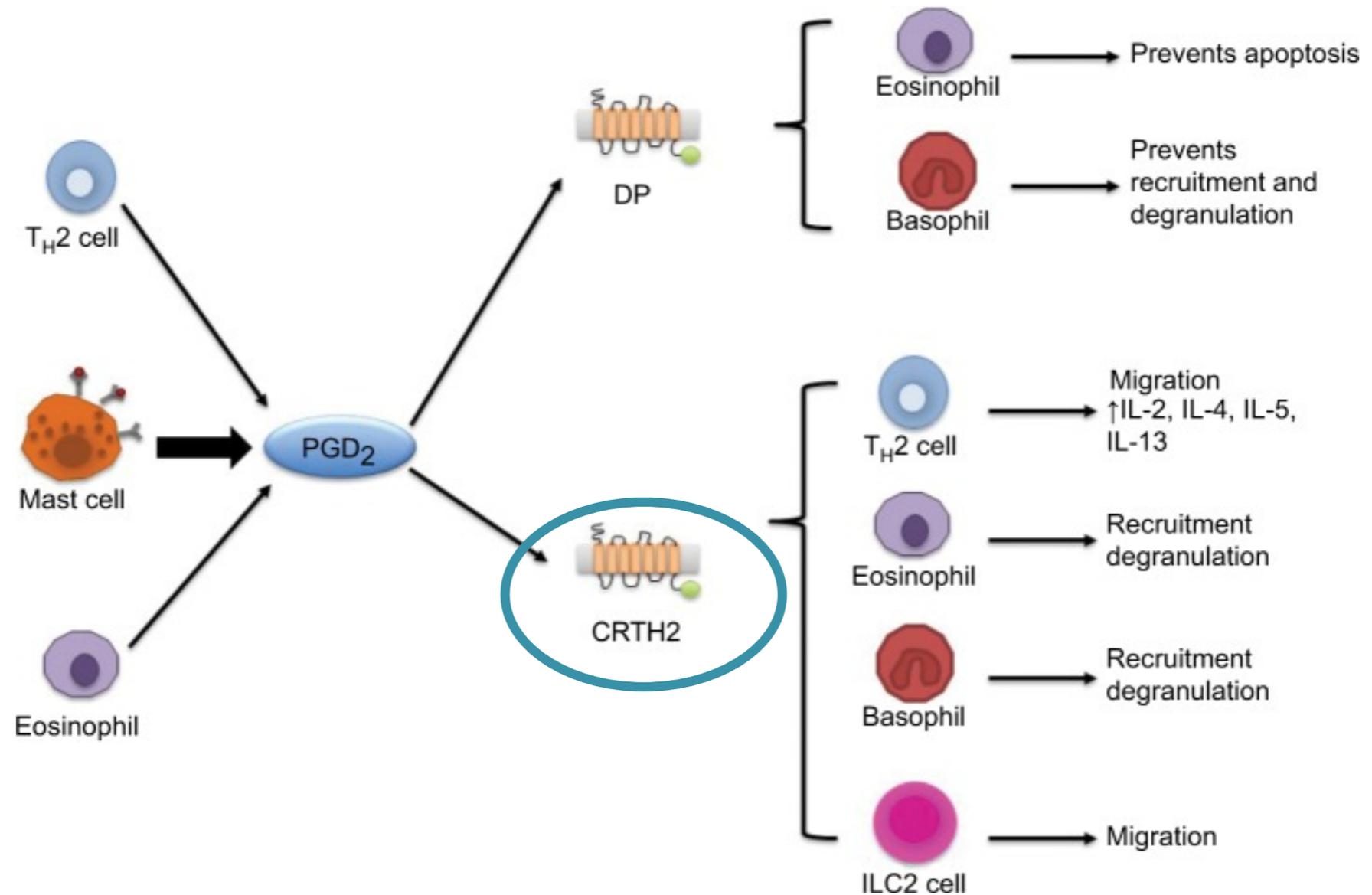
***Macrolides ?***

***Thermoplastie ?***

# Antagoniste du récepteur des prostaglandines



# Antagoniste du récepteur des prostaglandines



# Antagoniste du récepteur des prostaglandines

- **Effets PGD2:**

- Bronchoconstriction
- Effets chemotactiques (>< eosino)
- PGD2 réc (LyTh2, mastocytes, eosino et baso)
  - Migration Ly Th2 et ILC2
  - Post-pose apoptose Ly Th2
  - Stimulation Th2 => production IL4, IL5 et IL13
  - Recrutement et dégranulation des eosino et baso

=> Th2 inflammation par liaison à “G-protein-coupled receptor chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells” (CRTH2).

# Antagoniste du récepteur des prostaglandines

- **FEVIPRIPANT** : antagoniste oral compétitif et réversible de CRTH2

**Table I** Phase II clinical studies of fevipiprant in patients with asthma

Author	Fevipiprant dose	Type of study	Patients	Outcomes	Biomarkers identifying response
Erpenbeck et al (2016) <sup>27</sup>	500 mg once daily × 28 days	Phase II RCT	170 patients with mild-to-moderate asthma with a positive skin prick test to local allergens	No difference in trough FEV <sub>1</sub> or symptom scores	Improvement in trough FEV <sub>1</sub> in patient with baseline FEV <sub>1</sub> < 70% predicted
Gonem et al (2016) <sup>28</sup>	Fevipiprant 225 mg orally twice daily versus placebo	Single center RCT	61 patients with moderate-to-severe asthma and sputum eosinophil count of ≥ 2%	↓ in sputum eosinophil counts Improvement in post-bronchodilator FEV <sub>1</sub>	
Bateman et al (2017) <sup>29</sup>	Fevipiprant once or twice daily, montelukast, or placebo × 12 weeks	Phase IIb RCT	1058 patients with allergic asthma inadequately controlled with ICS	Improvement in FEV <sub>1</sub> No difference in asthma symptom control	No difference based on blood eosinophils

**Abbreviations:** FEV<sub>1</sub> – forced expiratory volume in 1 second; RCT – randomized control trial.

# Antagoniste du récepteur des prostaglandines

- **Etudes de phase 2** : sécurité et efficacité potentielle (amélioration VEMS et inflammation éosinophilique des VA)
- MAIS pas de biomarqueur clairement identifié pour les patients pouvant bénéficier de Fevipiprant
  - Plutôt asthme modéré à sévère, non contrôlé
  - Plutôt pour inflammation Th2, hyperéosinophilique
- Etudes supplémentaires afin de déterminer
  - Efficacité : symptômes (scores), contrôle de l'asthme, risque d'exacerbations, EFR, taux éosino dans expecto...
  - Population cible

# Antagoniste du récepteur des prostaglandines

- **Plusieurs études de phase 3** en cours...
  - LUSTER 1 et 2 (ClinicalTrials.gov, NCT02555683 and NCT02563067) : sécurité et efficacité sur exacerbations dans asthme sévère non contrôlé.
  - ZEAL1 et ZEAL2 (ClinicalTrials.gov, NCT03215758 and NCT03226392) : efficacité et sécurité asthme modéré et non contrôlé, recevant ICS.
  - NCT03052517 : sécurité sur le long-terme, asthme modéré à sévère.
- **Autres antagonistes CRTH2** avec études en cours...
  - AZD1981, OC000459, setipiprant, BI671800 et AMG853 (antagoniste CRTH2 et récepteur DP)
  - Bénéfices (EFR, QoL) pour certaines (OC000459, BI671800)
  - Et d'autres pas (AZD1981, AMG853) ...

# Nouvel agoniste du récepteur des GC

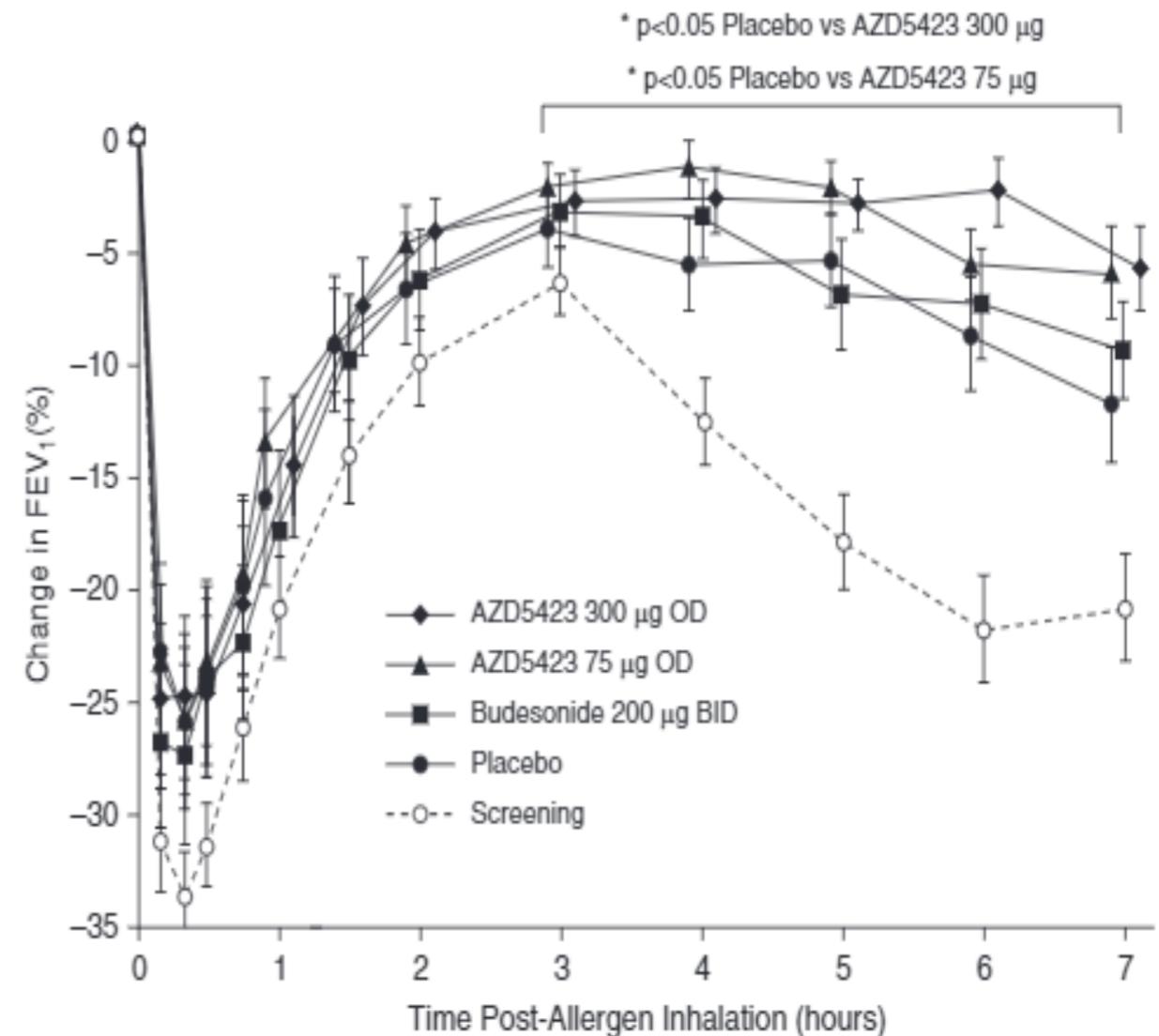
## ◦ AZD5423

- Composant non-stéroïdien qui se fixe de manière différente et plus sélective aux récepteurs (GR) >< aux GC traditionnels
- Effet : Supprime production des protéines proinflammatoires
- But : Moins d'ES systémiques
- **Etude randomisée**
  - Gauvreau et al. A nonsteroidal glucocorticoid receptor agonist inhibits allergen-induced late asthmatic responses. AJRCCM. 2015.
    - 20 patients, asthme **léger**
    - Prétraitement : AZD5423 (75 ou 300 mcg 1x/j, sous forme de poudre sèche inhalée) vs budésonide (200 mcg 2x/j) vs placebo => puis bronchoprovocation par allergène

# Nouvel agoniste du récepteur des GC

## ○ AZD5423

- Etude randomisée (suite)
  - AZD5423 réduit de manière significative la chute du VEMS en phase tardive  $><$  placebo ( $p < 0.05$ )
  - NS en phase précoce
  - NS en phase tardive budésonide vs placebo ( $p > 0.05$ )
  - AZD5423 diminue eosino dans sputum (à 7h et 24h) et HRB (à 24h)  $><$  placebo ( $p < 0.05$ )
  - Bien toléré mais étude de courte durée



**Figure 2.** The effect of inhaled treatment on mean ( $\pm$ SEM) percentage change in FEV<sub>1</sub> during allergen-induced early- and late-phase asthmatic responses. \* $P < 0.05$  for maximum percentage fall in FEV<sub>1</sub> versus placebo.

=> Autres études nécessaires pour déterminer sécurité et efficacité sur le long terme par rapport aux ICS.



# Traitements « multi-cibles »

# Plan

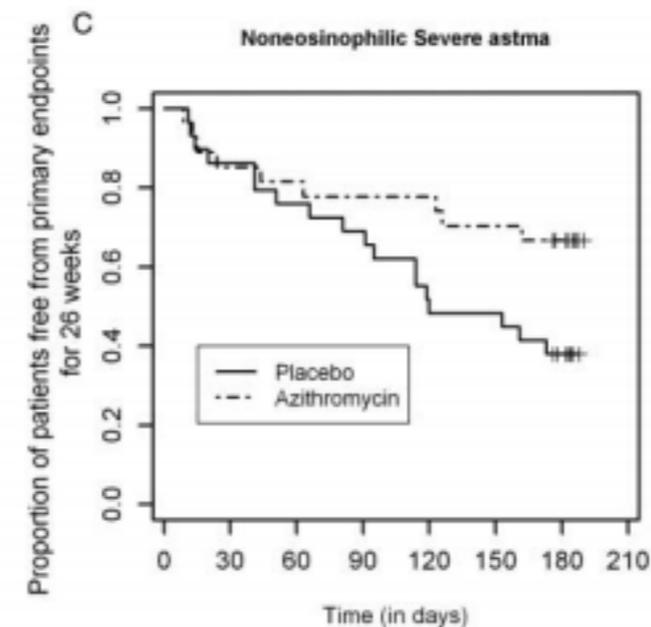
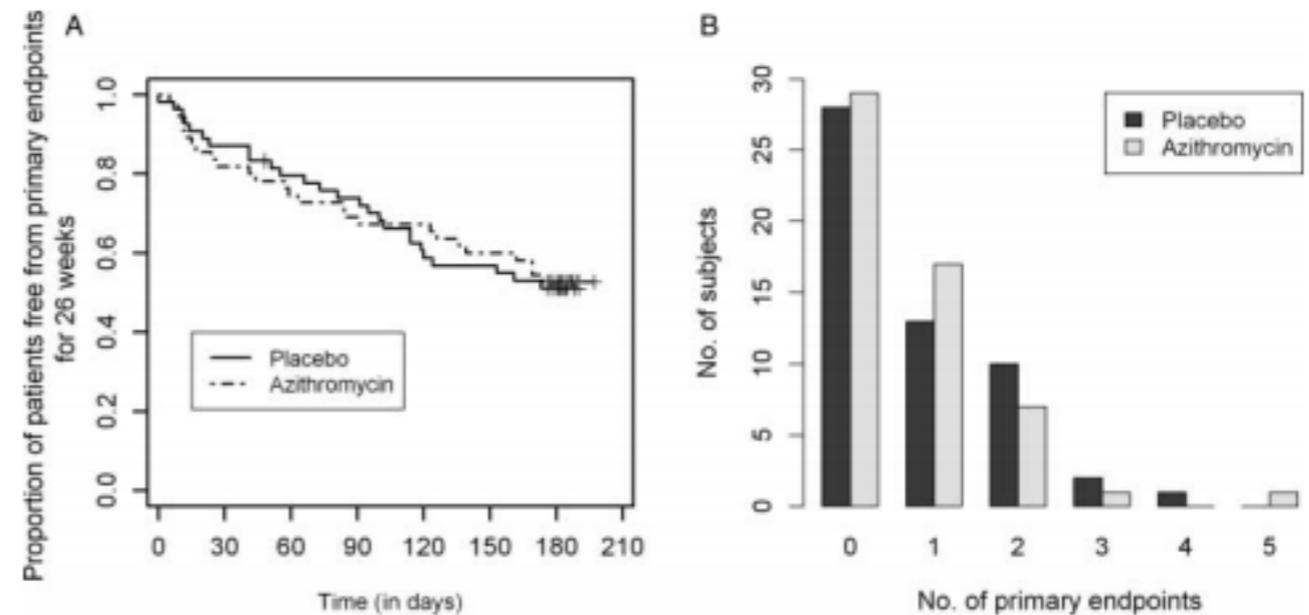
- **Traitements « multi-cibles »**
  - Immunomodulateurs : Macrolides...
  - Thermoplastie bronchique
  - ICS/LABA dans asthme léger

# Agents immunomodulateurs

## ○ Macrolides

### • Etude AZISAST

- Randomisée, DA, 109 patients
- Contre placebo
- « Primary endpoints »:
  - Taux d'exacerbations
  - Taux infections VA inférieures nécessitant antibiotiques



Brusselle GG et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. Thorax 2013.

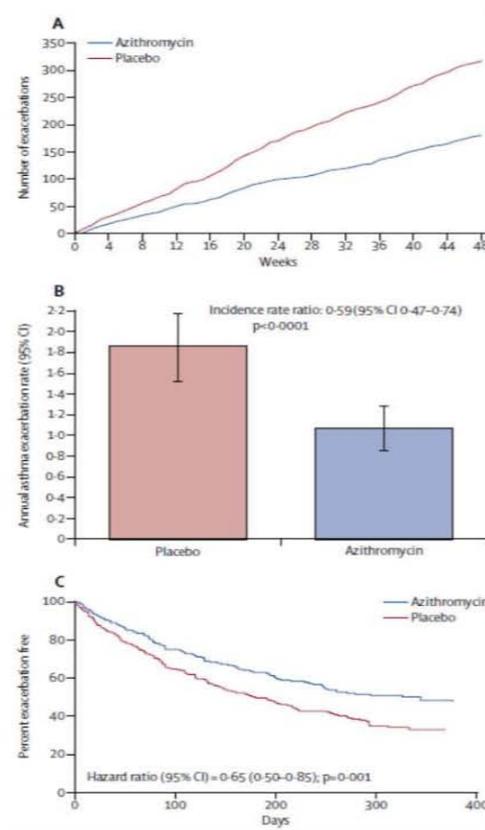
# Agents immunomodulateurs

- Macrolides
  - **Etude AMAZES** : 420 patients

Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial 

Lancet 2017

Peter G Gibson, Ian A Yang, John W Upham, Paul N Reynolds, Sandra Hodge, Alan L James, Christine Jenkins, Matthew J Peters, Guy B Marks, Melissa Baraket, Heather Powell, Steven L Taylor, Lex E X Leong, Geraint B Rogers, Jodie L Simpson



	Number	Exacerbations per person-year		Incidence rate ratio (95% CI)
		Placebo	Azithromycin	
Non-eosinophilic asthma	224	1.74	1.15	0.66 (0.47-0.93)
Eosinophilic asthma	196	1.98	0.96	0.52 (0.29-0.94)
Inhaled corticosteroid dose adjustment	420	1.86	1.07	0.58 (0.46-0.74)
Frequent exacerbators	140	2.79	1.47	0.55 (0.41-0.73)
Cough and sputum VAS	48	1.72	0.79	0.49 (0.26-0.95)
Bacteria-negative	188	1.85	1.18	0.61 (0.52-0.72)*
Bacteria-positive	48	2.64	1.11	0.39 (0.22-0.69)*

0 0.2 0.4 0.6 0.8 1.0 1.2 1.4

← Favours azithromycin Favours placebo →

Azithromycine 500 mg 3 fois/semaine versus placebo

Asthme non contrôlé sous CI (dose moyenne ou forte)+ Béta 2 LA

# Agents immunomodulateurs

## ○ **Macrolides**

- Méta-analyse (2015)
  - 23 études
  - Pas de bénéfice significatif à plusieurs niveaux : taux d'hospitalisations pour exacerbation, prise OCS, VEMS...
  - Nombreux biais et imprécisions dans les études
  - Bénéfice possible dans asthme non-hyperéosinophilique => études supplémentaires!
- **Pas recommandés pour l'instant dans asthme sévère**
  - SAUF si infection spécifique
    - Mycoplasma pn., chlamydia pn. : inflammation neutrophilique... !! Résistances

# Agents immunomodulateurs

- **AUTRES : Peu de bénéfices cliniques!**
  - **Anti-TNF alpha**
  - **Methotrexate**
  - **Colchicine**
  - **(Hydroxy)chloroquine**
  - **Immunoglobulines**
  - **Dapsone**

# Thermoplastie bronchique

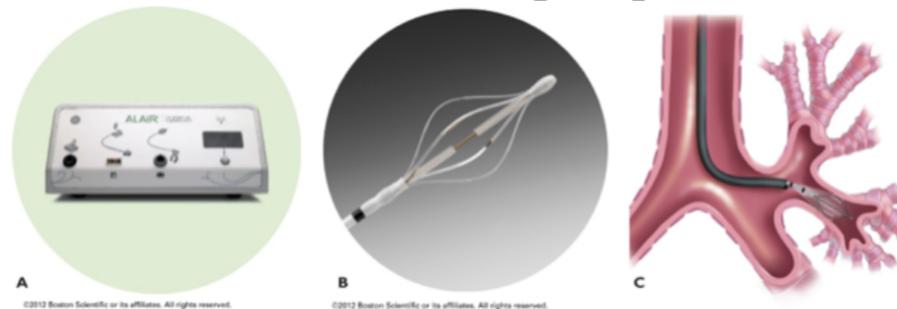
- Un traitement ciblé sur le muscle lisse bronchique (ondes localisées par radiofréquence), 3 bronchoscopies à 3 semaines d'intervalle
- Dans asthme sévère non contrôlé
- Bénéfices limités
- Pour un nombre restreint de patients :
  - Haute dose ICS/LABA, non fumeur  $\geq 1$  an, VEMS  $\geq 60\%$  vp,  $< 3$  hospitalisations pour exacerbation l'année antérieure...

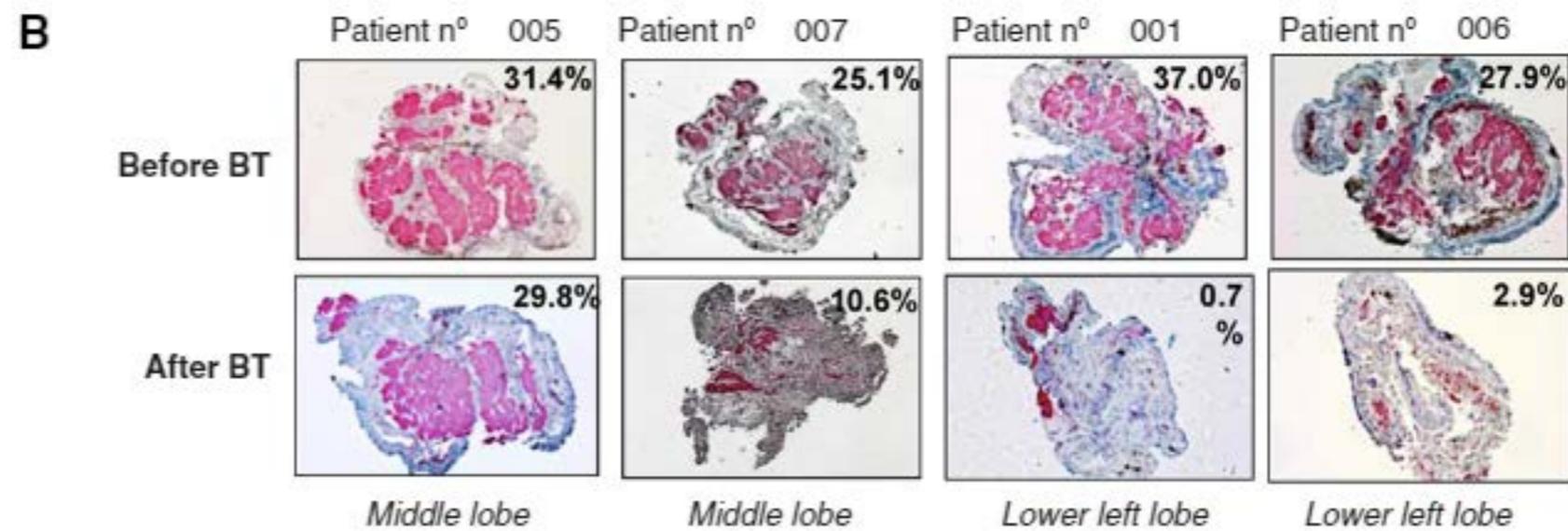
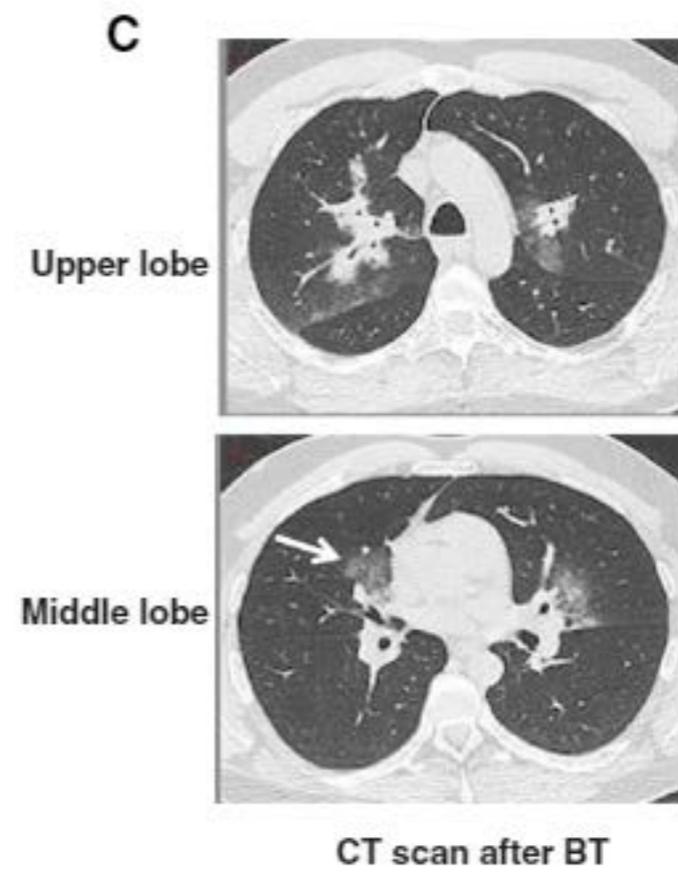
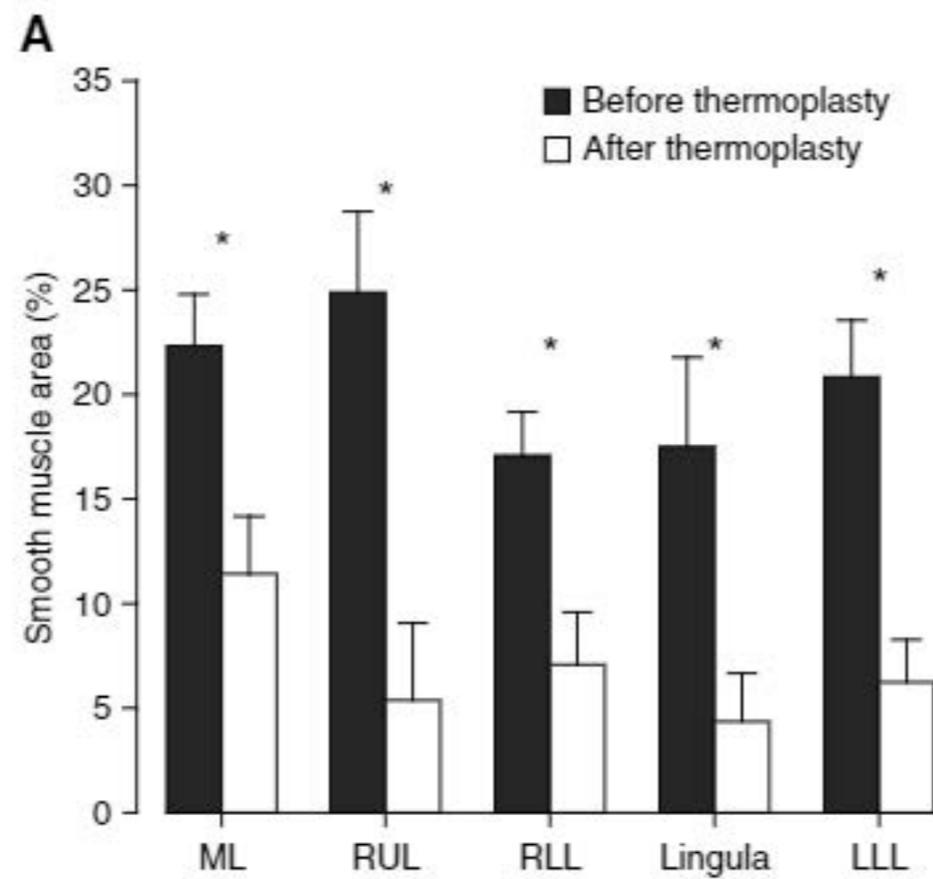
# Thermoplastie bronchique

- FDA a approuvé “Alair Bronchial Thermoplasty System” ( $\geq 18$  ans) (Boston Scientific, Natick, MA, Etats-Unis)

## Figure 1.

Technique de la thermoplastie bronchique A. Système de délivrance de radiofréquence. L'appareil est composé d'un boîtier de contrôle dans lequel se connectent l'électrode de traitement à insérer dans l'endoscope et l'électrode de retour collée sur la peau du patient. B. Extrémité du cathéter de traitement : une partie est dénudée et se déploie en panier lors de la pression sur une poignée. Lorsque les brins sont en contact avec la muqueuse bronchique, l'énergie peut être délivrée par le contrôleur. C. Cathéter en place dans le bronchoscope inséré dans les voies aériennes, prêt pour le traitement.

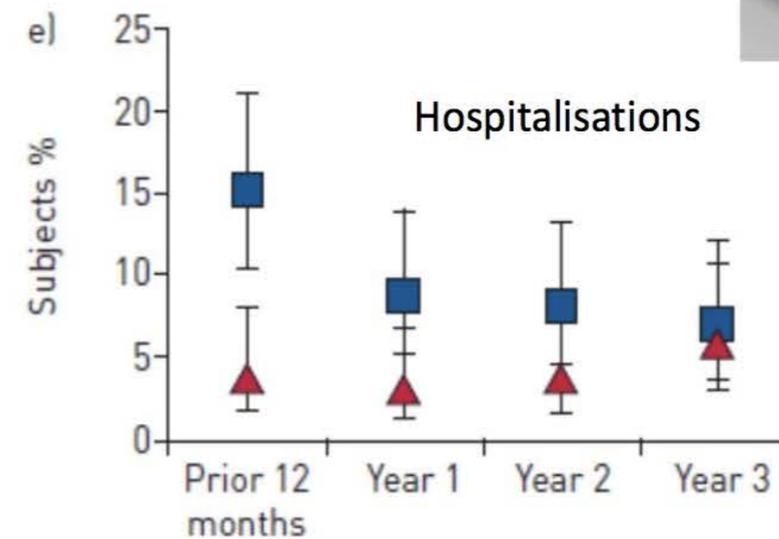
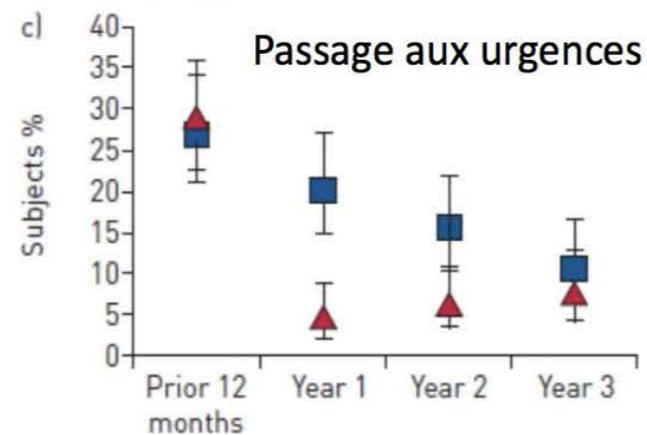
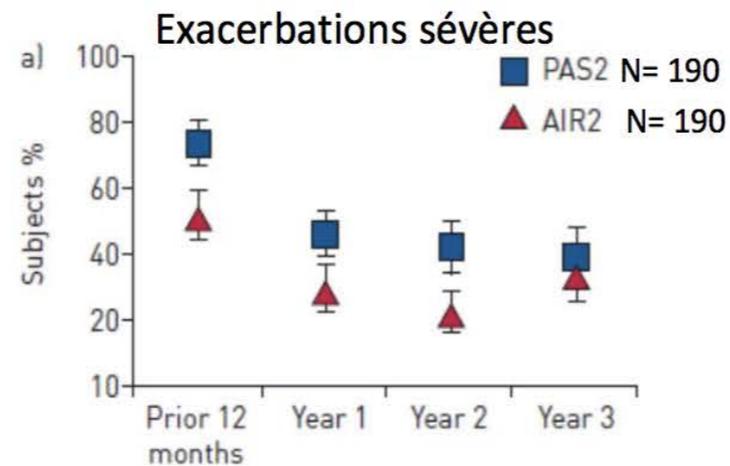
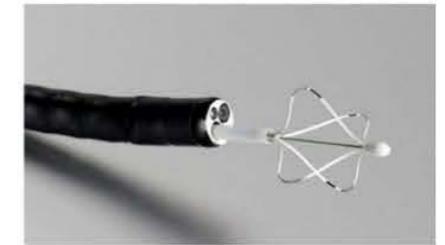
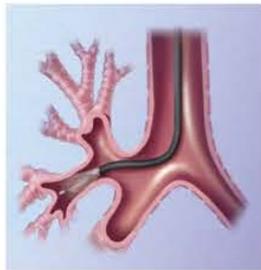




# Thermoplastie bronchique

- Torrego A et al. Bronchial thermoplasty for moderate or severe persistent asthma in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2014.
  - 3 études cliniques contrôlées et randomisées (429 patients), asthme modéré à sévère
  - Biais
  - Bénéfice léger QoL, taux d'exacerbations
  - Score contrôle asthme: NS
  - Risque ES durant la procédure mais tolérance correcte après

# Long-term outcomes of bronchial thermoplasty in subjects with severe asthma: a comparison of 3-year follow-up results from two prospective multicentre studies.



*Chupp G et al. ERJ 2017*

Sujets de l'étude PAS2 ("real-world" study) : + âgés, + obèses, dose ICS + élevées, + d'exacerbations

# Thermoplastie bronchique

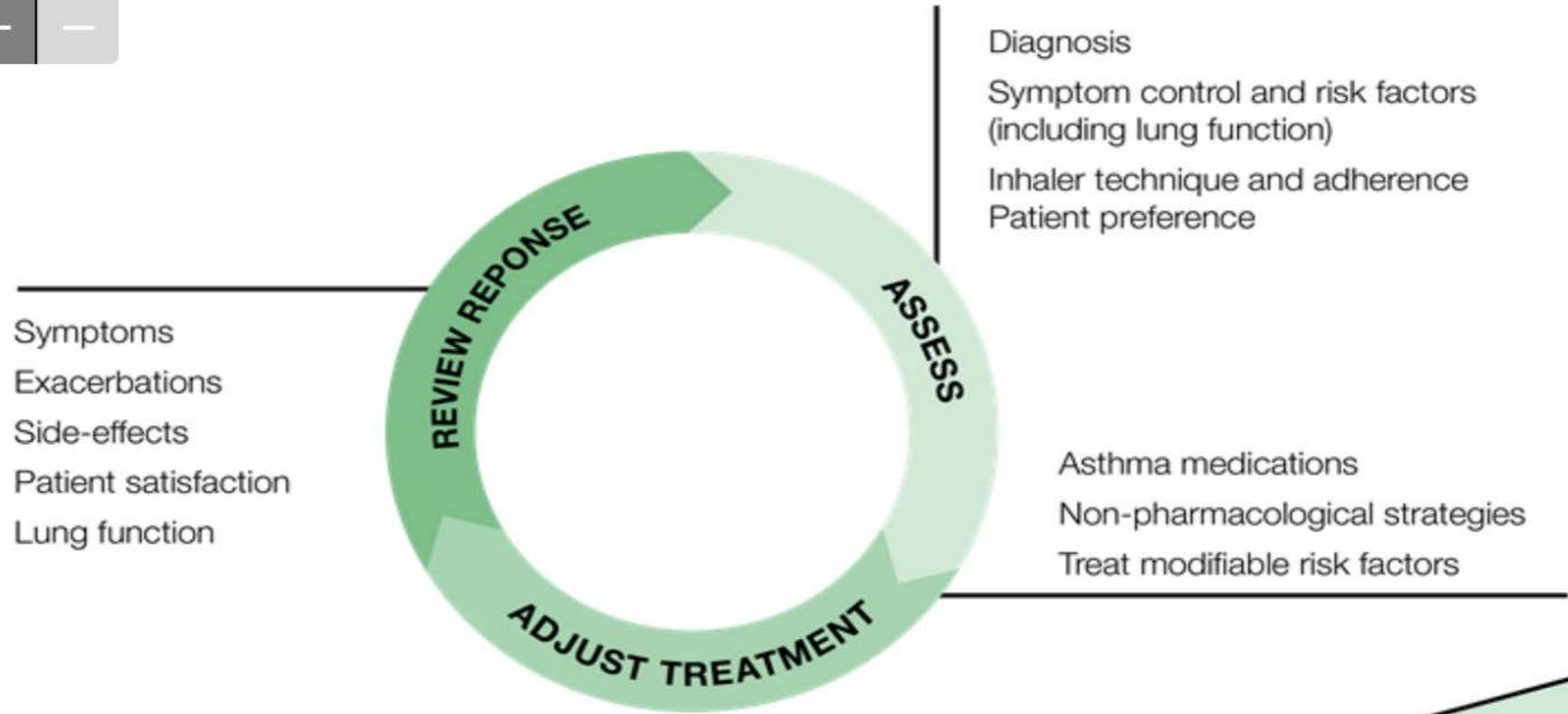
- Etudes ont exclu
  - Patients  $> 3$  exacerbations/an
  - VEMS  $\leq 50\%vp \Rightarrow$  tolérance et efficacité non connues pour ces patients
- Les mécanismes d'action et le phénotype des patients candidats nécessitent des **études scientifiques rigoureuses et complémentaires.**

# ICS/LABA dans asthme léger

- En cas d'aggravation des symptômes : utilisation excessive de SABA et diminution de la compliance au Tt de fond (ICS +/- LABA)
- Au détriment d'une approche efficace,
- Et au risque d'une majoration des exacerbations.
- Pourquoi cette attitude?
- **5 paradoxes...**

**Tableau 1. Paradoxes dans l'approche thérapeutique de l'asthme et impact sur le patient.<sup>3</sup>**

Paradoxe	Description
1	<p>Lors de la première étape du traitement, un bronchodilatateur SABA est recommandé en monothérapie, bien que l'asthme soit une inflammation chronique des voies respiratoires avec augmentation de l'inflammation au moment des exacerbations.</p> <p>➔ <i>Dès le début de leur traitement, les patients ont l'impression que le seul traitement des symptômes (avec des SABA) est suffisant faisant abstraction du risque lié à l'inflammation.</i></p>
2	<p>Lors de la première étape du traitement, les patients bénéficient d'une autonomie totale. Le patient a dès lors l'impression que le traitement des symptômes à lui seul est acceptable. Ce n'est que lors d'étapes thérapeutiques ultérieures que le patient apprend qu'il est nécessaire d'utiliser des doses fixes de corticostéroïdes inhalés en traitement d'entretien.</p> <p>➔ <i>Lors de la première étape du traitement, les patients apprennent qu'il est possible de contrôler les symptômes asthmatiques au moyen d'un bronchodilatateur SABA. Il est donc plus difficile d'en réduire l'utilisation lors d'étapes de traitement ultérieures.</i></p>
3	<p>Lors de la deuxième étape du traitement et des étapes ultérieures, le traitement d'entretien que le patient doit prendre tous les jours n'est pas celui qui le soulage.</p>
4	<p>Lors de la troisième étape du traitement, des informations divergentes sont fournies concernant le profil de sécurité des SABA et LABA. Les SABA pouvaient être pris dès le début du traitement en monothérapie. Par contre, les LABA ne peuvent pas être pris en monothérapie, mais doivent toujours être combinés à des corticostéroïdes inhalés.</p>
5	<p>Il existe une perception totalement différente du concept du « contrôle de l'asthme » et de la fréquence, de l'impact et de la gravité des symptômes asthmatiques par le patient, d'une part, et par le médecin traitant, d'autre part.</p>



	Step 1	Step 2	Step 3	Step 4	Step 5
<b>Preferred controller choice</b>		Low dose ICS	Low dose ICS/LABA <sup>†</sup>	Medium/high ICS/LABA	Refer for add-on treatment e.g. tiotropium, <sup>‡</sup> Anti-IgE, Anti-IL5 <sup>*</sup>
<i>Other controller options</i>	Consider low dose ICS	Leukotriene receptor antagonists (LTRA) Low dose theophylline <sup>*</sup>	Medium/high dose ICS Low dose ICS+LTRA (or + theophylline <sup>*</sup> )	Add tiotropium <sup>‡</sup> Medium/high dose ICS + LTRA (or + theophylline <sup>*</sup> )	Add low dose OCS
<b>Reliever</b>	As-needed short-acting beta <sub>2</sub> -agonist		As-needed SABA or low dose ICS/formoterol <sup>§</sup>		

# ICS/LABA dans asthme léger

- **Quelles solutions à ces paradoxes?**
  - Introduire un traitement anti-inflammatoire (ICS) dès la stade précoce mais reste toujours le problème des SABA (paradoxe 2)...
  - Associer ICS et LABA à effet rapide (ou ICS + SABA)
    - A utiliser comme tt d'entretien + crise (sy fréquents) : protocole « SMART »
    - Ou à utiliser uniquement en cas de crise (sy périodiques: asthme « léger »)
    - **But: atténuer les symptômes ET contrôler l'inflammation bronchique**

# ICS/LABA dans asthme léger

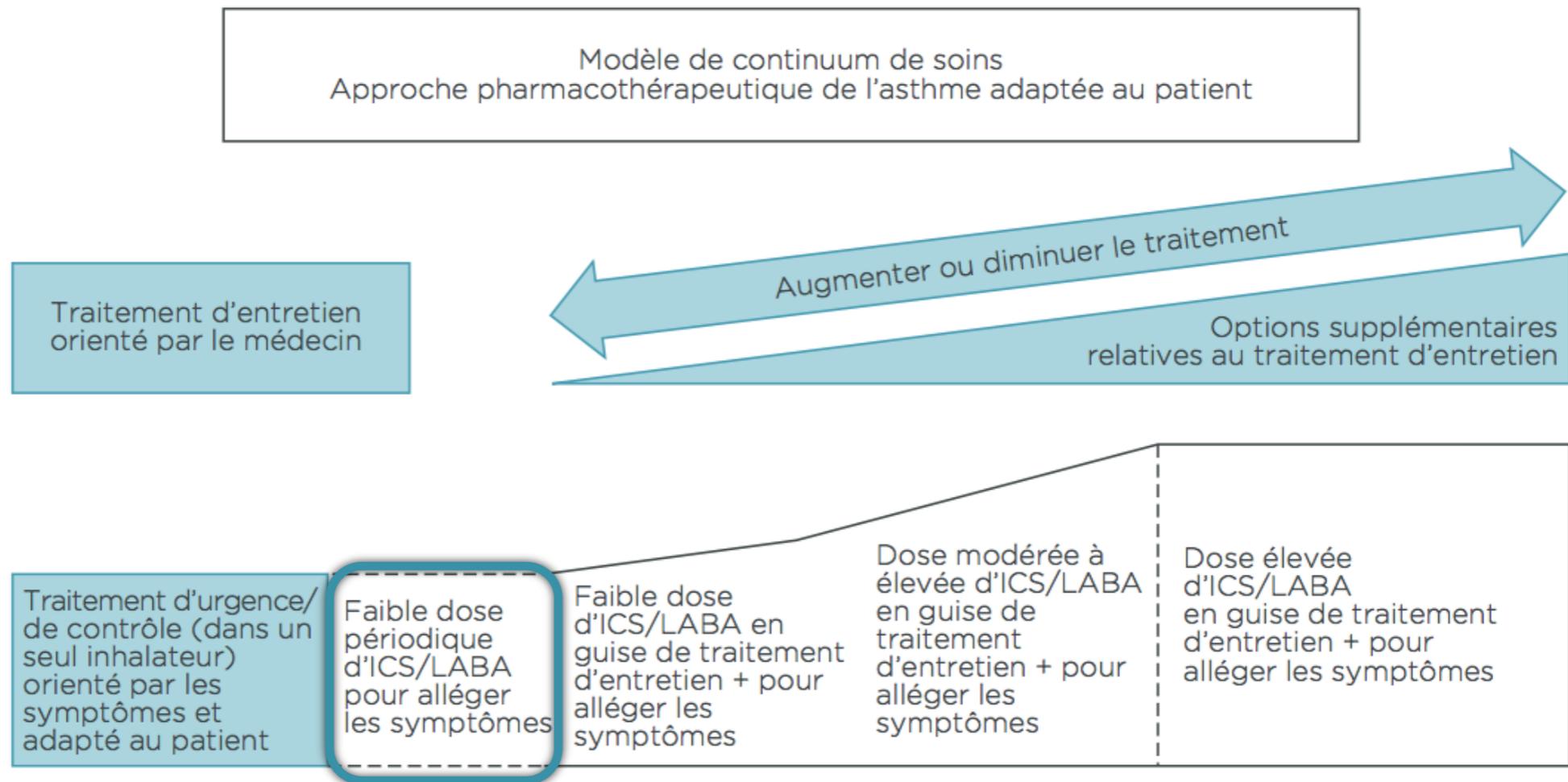


Figure 2. Continuum de soins : approche progressive de l'approche pharmacothérapeutique de l'asthme orientée par le médecin et adaptée au patient.<sup>3</sup>

# ICS/LABA dans asthme léger

- Etudes complémentaires
  - Etudes SYGMA 2018 : O'Byrne, Bateman...

# *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 17, 2018

VOL. 378 NO. 20

## Inhaled Combined Budesonide–Formoterol as Needed in Mild Asthma

Paul M. O’Byrne, M.B., J. Mark FitzGerald, M.D., Eric D. Bateman, M.D., Peter J. Barnes, M.D., Nanshan Zhong, Ph.D.,  
Christina Keen, M.D., Carin Jorup, M.D., Rosa Lamarca, Ph.D., Stefan Ivanov, M.D., Ph.D., and Helen K. Reddel, M.B., B.S., Ph.D.

### ABSTRACT

#### BACKGROUND

In patients with mild asthma, as-needed use of an inhaled glucocorticoid plus a fast-acting  $\beta_2$ -agonist may be an alternative to conventional treatment strategies.

From the Firestone Institute for Respiratory Health, St. Joseph’s Healthcare and Department of Medicine, Michael G. De

*The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

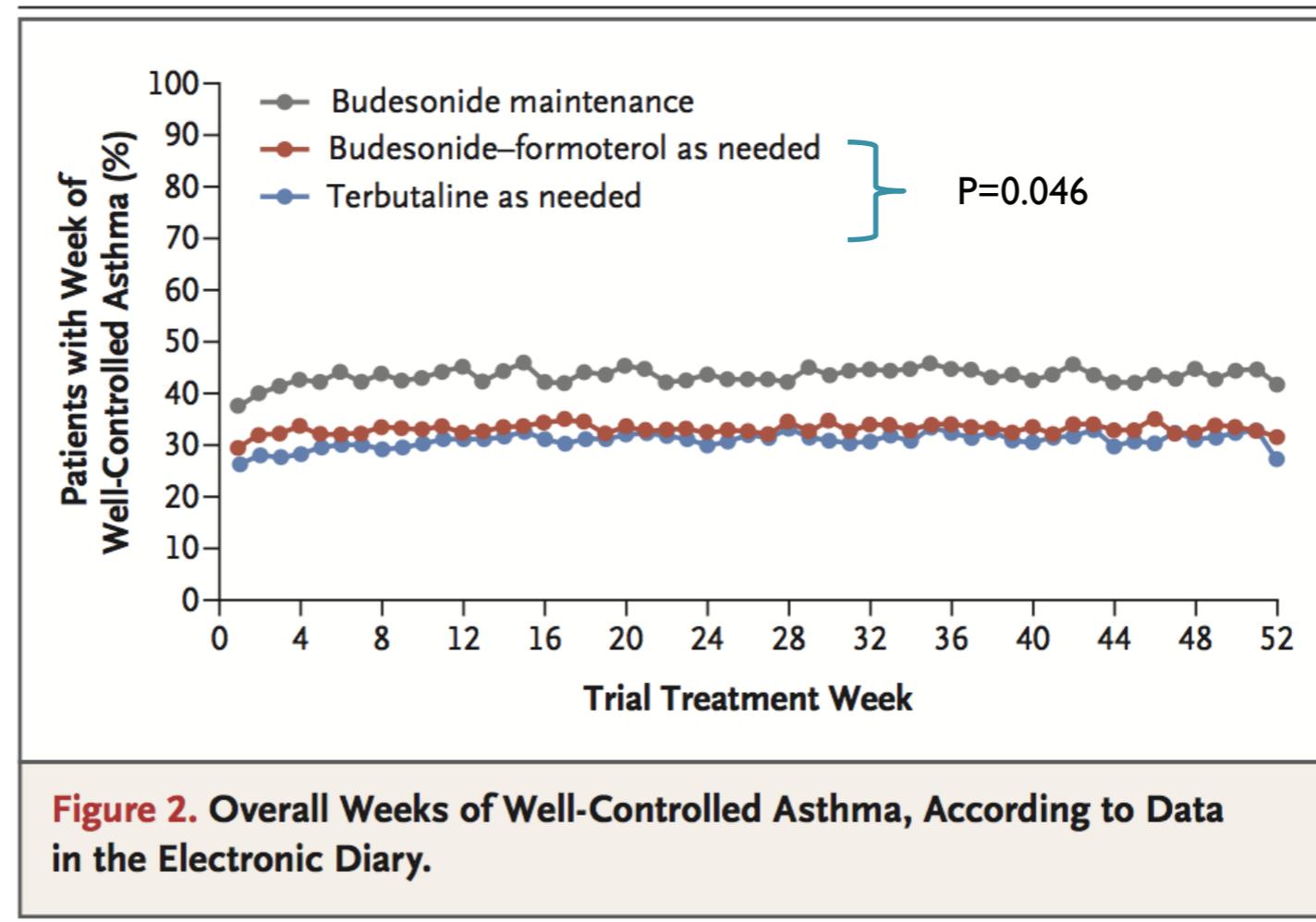
### ORIGINAL ARTICLE

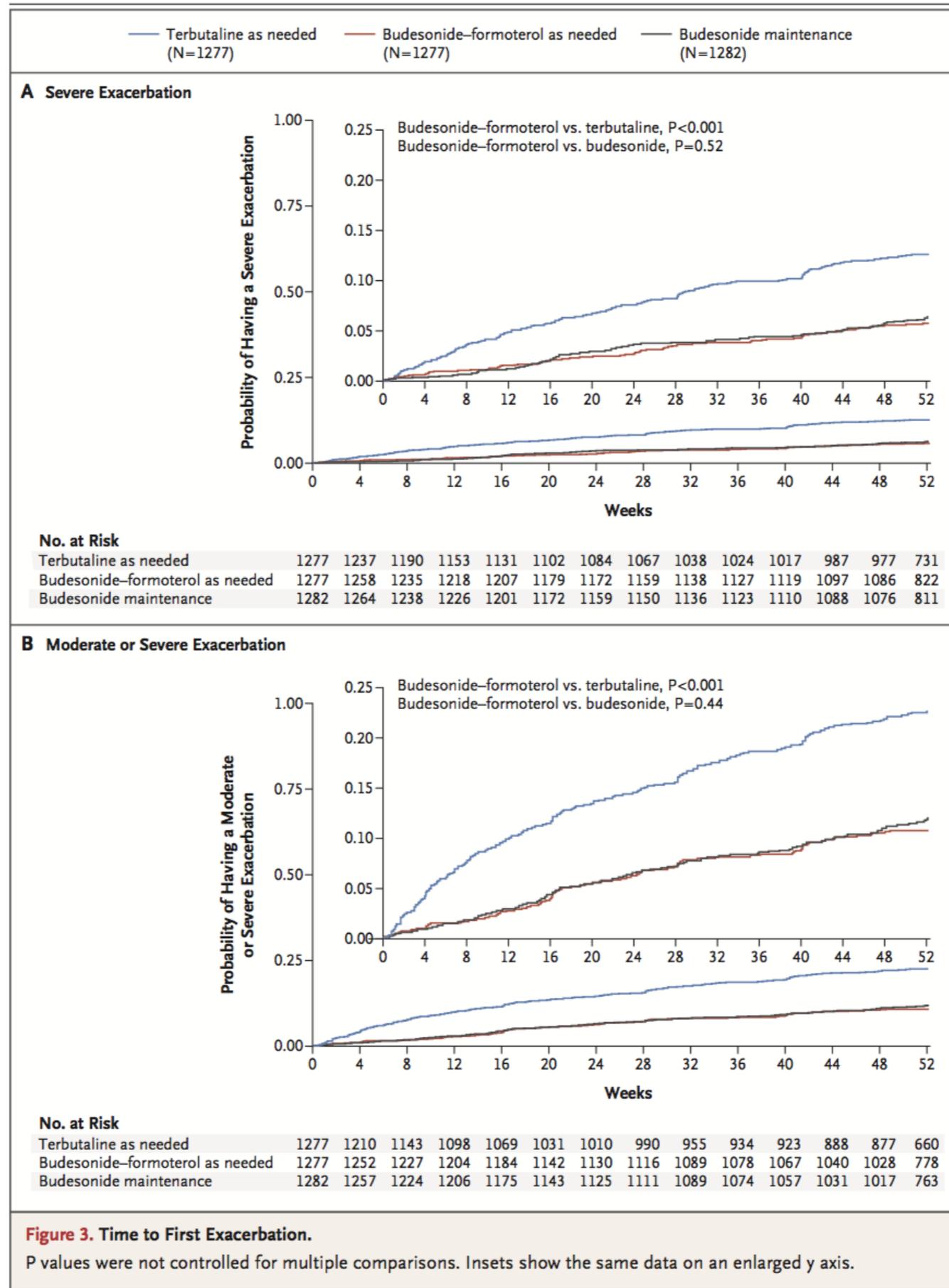
## As-Needed Budesonide–Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma

Eric D. Bateman, M.D., Helen K. Reddel, M.B., B.S., Ph.D.,  
Paul M. O’Byrne, M.B., Peter J. Barnes, M.D., Nanshan Zhong, Ph.D.,  
Christina Keen, M.D., Carin Jorup, M.D., Rosa Lamarca, Ph.D.,  
Agnieszka Siwek-Posluszna, M.D., and J. Mark FitzGerald, M.D.

# ICS/LABA dans asthme léger

- Etude SYGMA I : O'Byrne
  - Etude randomisée, DA, 3836 patients, asthme léger



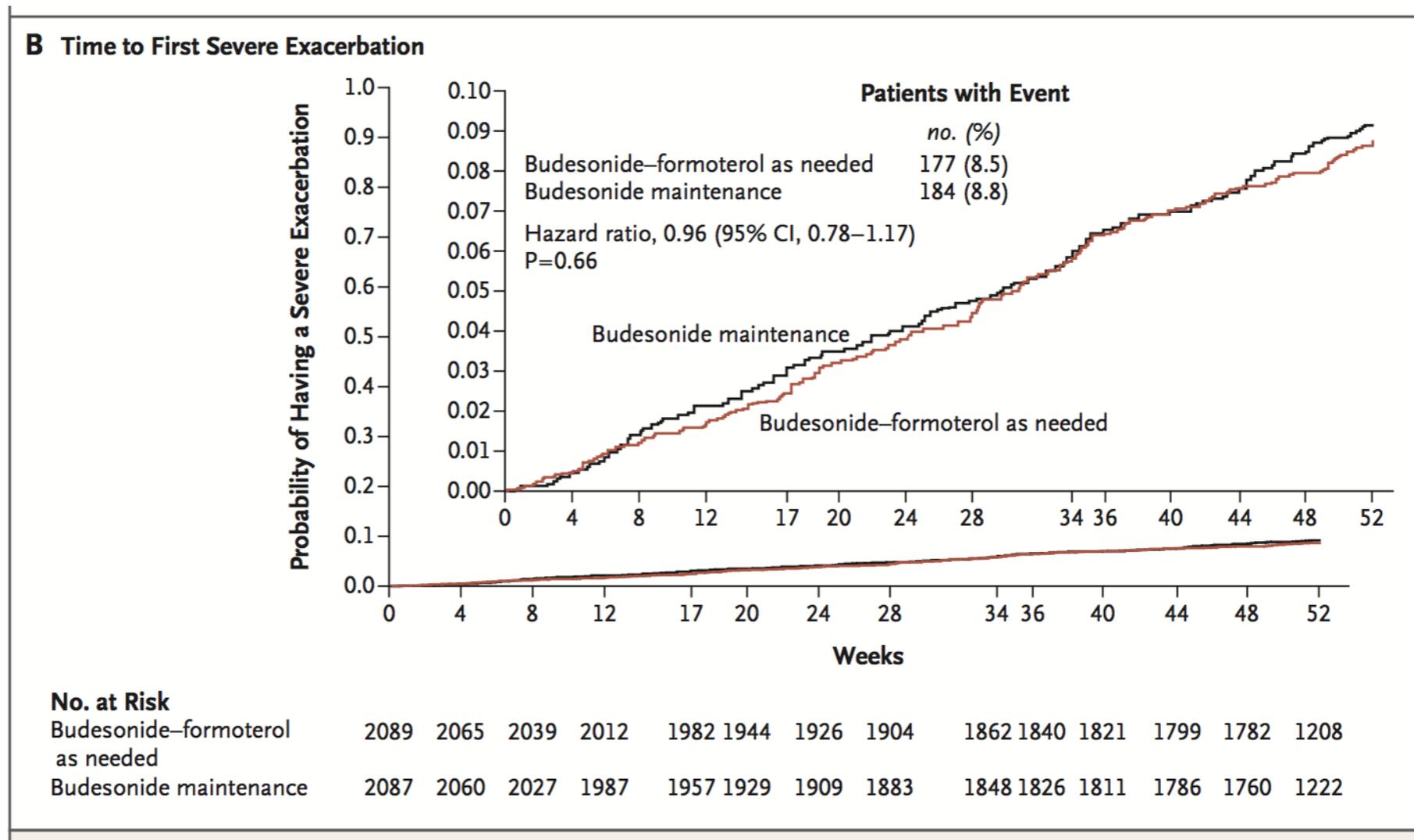


**Figure 3. Time to First Exacerbation.**

P values were not controlled for multiple comparisons. Insets show the same data on an enlarged y axis.

# ICS/LABA dans asthme léger

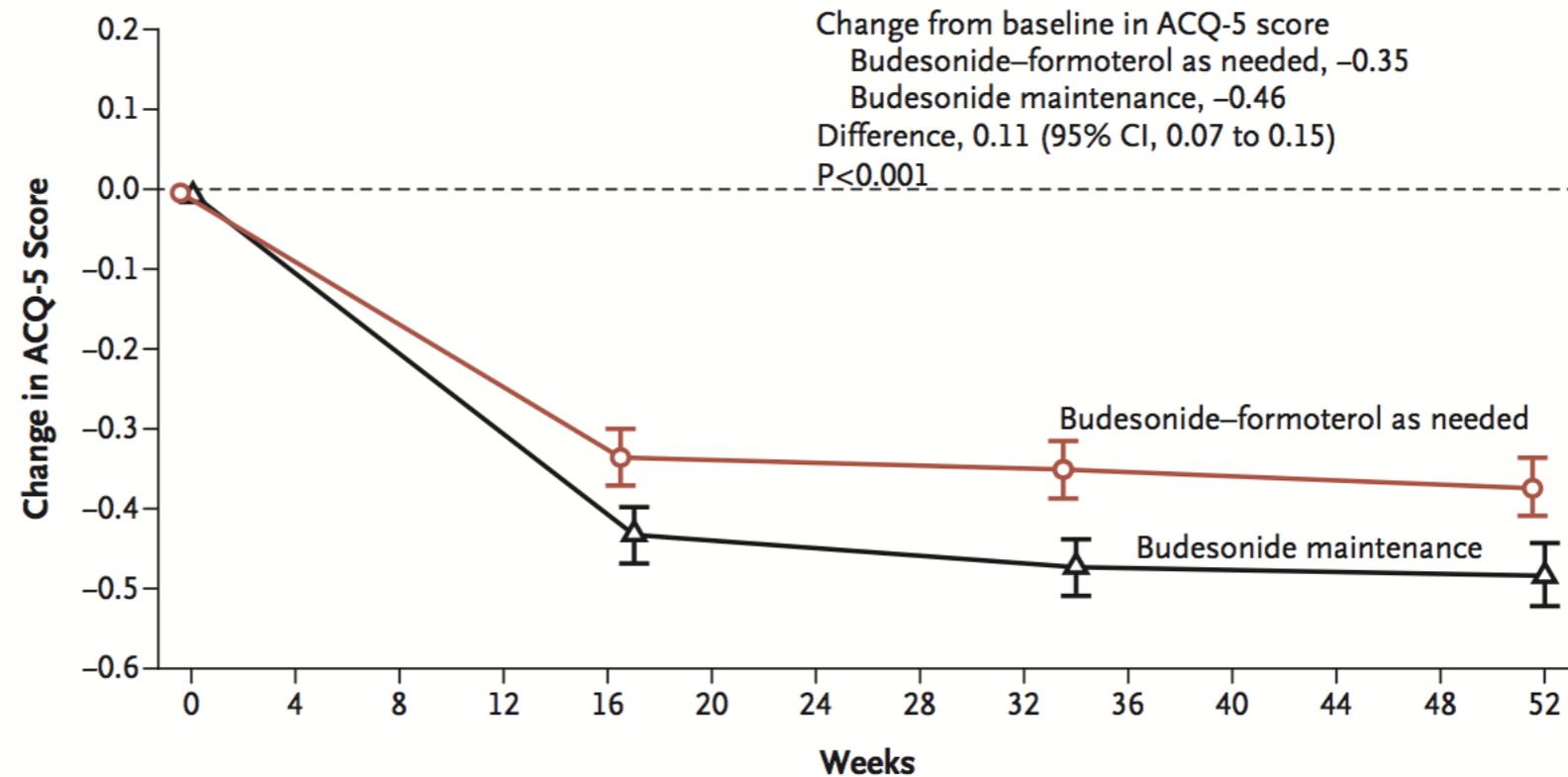
- Etude SYGMA 2 : Bateman
  - Etude randomisée, 4176 patients, DA, asthme léger



# ICS/LABA dans asthme léger

- Etude SYGMA 2 : Bateman

**B** Change in ACQ-5 Score from Baseline



**No. of Patients**

Budesonide-formoterol as needed  
Budesonide maintenance

1941  
1919

1898  
1887

1862  
1840

# ICS/LABA dans asthme léger

- ICS/LABA (Budésonide-Formotérol) « as-needed » dans asthme léger
  - Réduction du taux d'exacerbations (dont sévères) > SABA
  - Exposition taux ICS moindre
  - Contrôle clinique > SABA
  - MAIS moindre que si ICS en maintenance



# Conclusions

# Conclusions

- De (trop?) nombreuses cibles thérapeutiques potentielles
- Confirmation du caractère hétérogène de l'asthme
  - Au niveau des caractéristiques cliniques (phénotypes)
  - A l'échelon moléculaire (endotypes)
- Avancées simultanées
  - Dans le domaine de la compréhension des mécanismes immunopathologiques
  - ET de la thérapeutique

# Conclusions

- Concerne surtout le phénotype Th2
- Nécessité d'identifier des biomarqueurs spécifiques
- Evolution possible des concepts de prise en charge de l'asthme à tous les stades



**Merci pour votre attention**