



Voie de recherche dans l'asthme

Dorian HASSOUN, MD PhD

Service des explorations fonctionnelles, CHU de Nantes
Equipe 3 Pathologies vasculaires et pulmonaires

UE Biologie et pathologie du Thorax, le 12/10/2023

Lien d'intérêt

Je déclare les liens d'intérêt suivants en lien avec la thématique de l'asthme :

Au cours des 5 dernières années, financements pour participation à des congrès et manifestations scientifiques de la part des laboratoires AstraZeneca, Novartis Pharma SAS et GSK.

Partie 1 :

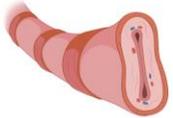
Introduction

L'asthme : Définition

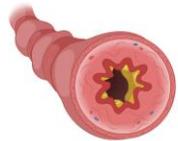
- Maladie respiratoire chronique des voies aériennes



- Symptômes respiratoires **variables** dans le temps et en intensité

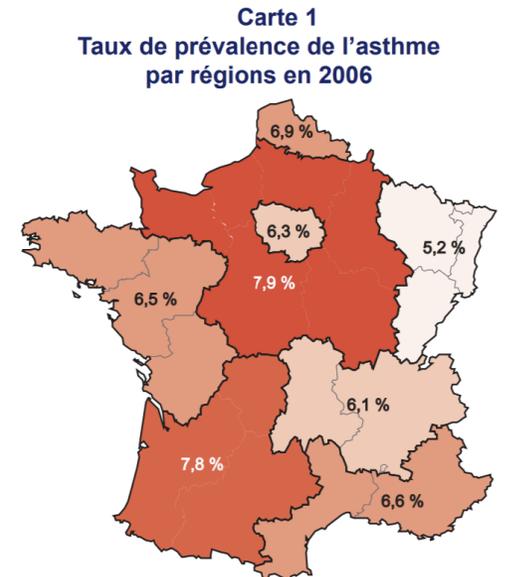


- Une limitation **variable** des débits aériens



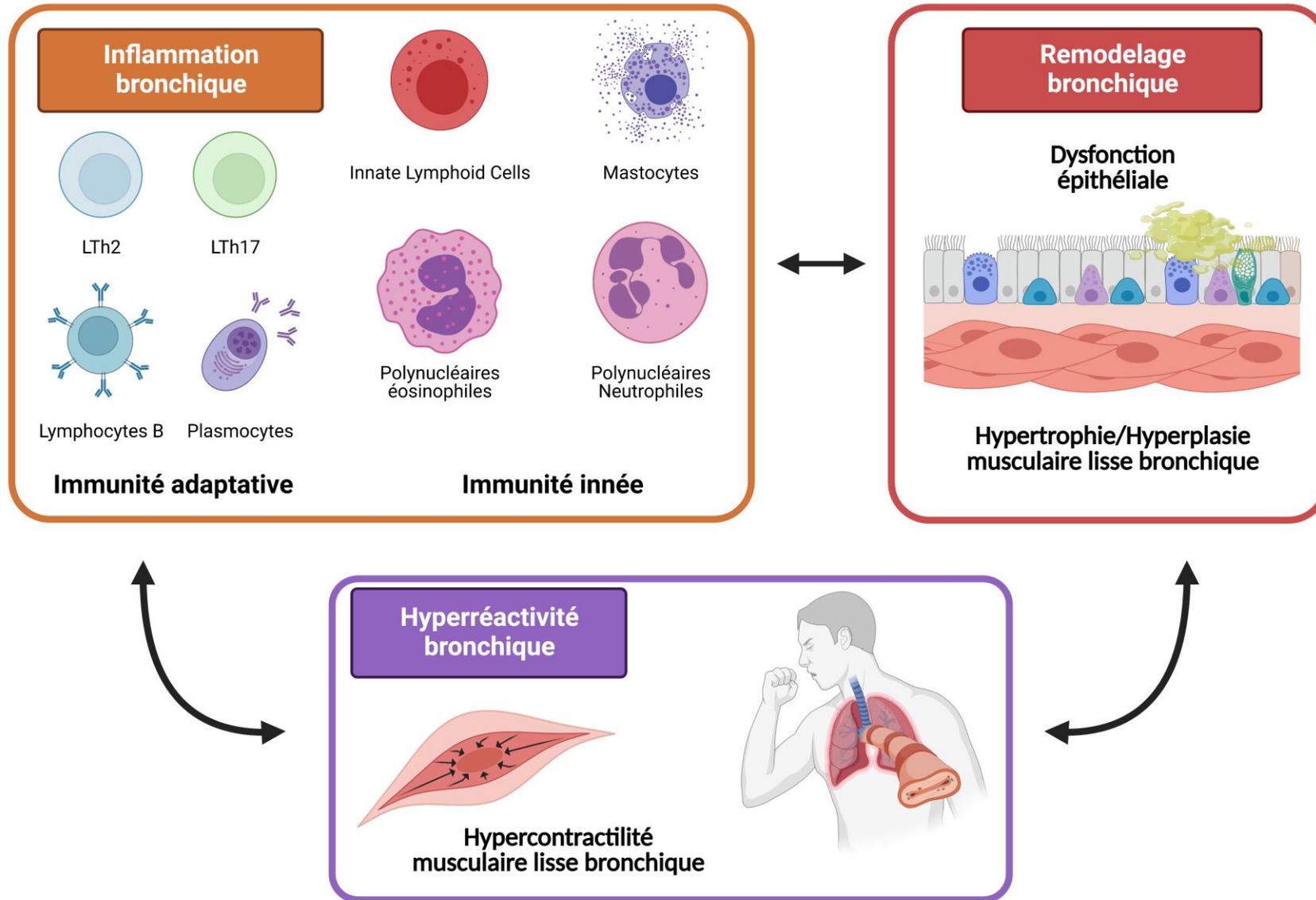
- Une **inflammation bronchique** chronique

- **Prévalence** : 6 à 7% de la population adulte française
- **Mortalité** : entre 900 à 1000 décès chaque année en France

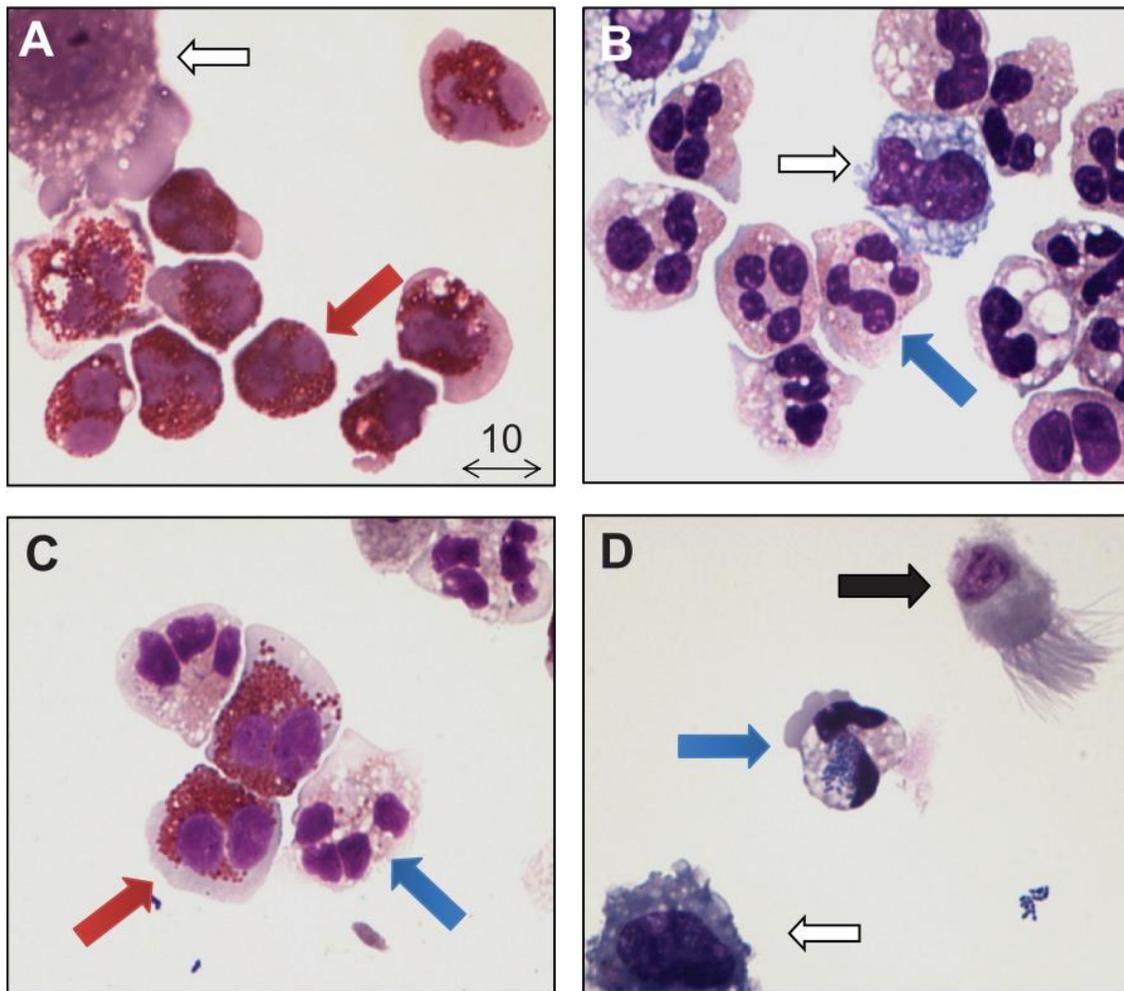


Source : Irdes. Données : Enquête ESPS 2006.

Physiopathologie de l'asthme



L'inflammation bronchique dans l'asthme



- L'inflammation bronchique est **VARIABLE** d'un patient à l'autre
 - Eosinophiles
 - Neutrophiles
 - Mixtes
 - Paucigranulocytaire
- Stable vs Exacerbation
- Complexe à évaluer +++
 - Gold standard : expectoration induite

L'asthme : Prise en charge thérapeutique

- Orienté vers **UN objectif fondamental** : le contrôle de la maladie

Tableau 1 Niveaux de contrôle de l'asthme.

| Évaluer le contrôle | | | |
|------------------------------------|-------------------------------|--|---|
| Critères | Asthme contrôlé | Asthme partiellement contrôlé | Asthme non contrôlé |
| Symptômes diurnes | Aucun (deux ou moins/semaine) | Plus de 2 fois par semaine | |
| Symptômes ou réveils nocturnes | Aucun | Au moins 1 fois par semaine | |
| Fréquence du traitement de secours | Aucun (deux ou moins/semaine) | Plus de 2 fois par semaine | Au moins 3 critères d'asthme partiellement contrôlé |
| Retentissement sur les activités | Aucun | Au moins une fois | |
| Exacerbations | Aucun | Au moins une exacerbation | |
| VEMS ou DEP | Normale | < 80% valeur théorique ou de la meilleure valeur personnelle si connue | |

L'asthme : Prise en charge thérapeutique

- Orienté vers **UN objectif fondamental** : le contrôle de la maladie
- Principale modalité : moduler l'intensité du traitement

Tableau 2 Facteurs de perte de contrôle d'un asthme.

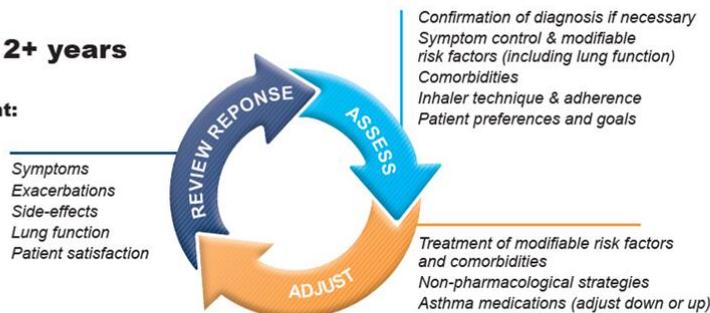
Absence ou interruption d'un traitement corticoïde inhalé
 Infections virales > bactériennes
 Prise d'aspirine ou de bêtabloquants (collyre)
 Facteurs hormonaux avec une recrudescence prémenstruelle chez la femme
 Exposition allergénique (pollens, moisissures...)
 Pollution atmosphérique (ozone, particules fines)
 Pollution domestique (tabac, cannabis)
 Facteurs météorologiques
 Facteurs psychologiques (stress)

Box 3-5A

Adults & adolescents 12+ years

Personalized asthma management:

Assess, Adjust, Review response



Asthma medication options:

Adjust treatment up and down for individual patient needs

PREFERRED CONTROLLER
 to prevent exacerbations and control symptoms

Other controller options

PREFERRED RELIEVER

Other reliever option

| | STEP 1 | STEP 2 | STEP 3 | STEP 4 | STEP 5 |
|-----------------------------|---|--|--|--|---|
| PREFERRED CONTROLLER | As-needed low dose ICS-formoterol * | Daily low dose inhaled corticosteroid (ICS), or as-needed low dose ICS-formoterol * | Low dose ICS-LABA | Medium dose ICS-LABA | High dose ICS-LABA |
| Other controller options | Low dose ICS taken whenever SABA is taken † | Daily leukotriene receptor antagonist (LTRA), or low dose ICS taken whenever SABA is taken † | Medium dose ICS, or low dose ICS+LTRA ‡ | High dose ICS, add-on tiotropium, or add-on LTRA ‡ | Refer for phenotypic assessment ± add-on therapy, e.g. tiotropium, anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R |
| PREFERRED RELIEVER | As-needed low dose ICS-formoterol * | | As-needed low dose ICS-formoterol for patients prescribed maintenance and reliever therapy ‡ | | |
| Other reliever option | As-needed short-acting β ₂ -agonist (SABA) | | | | |

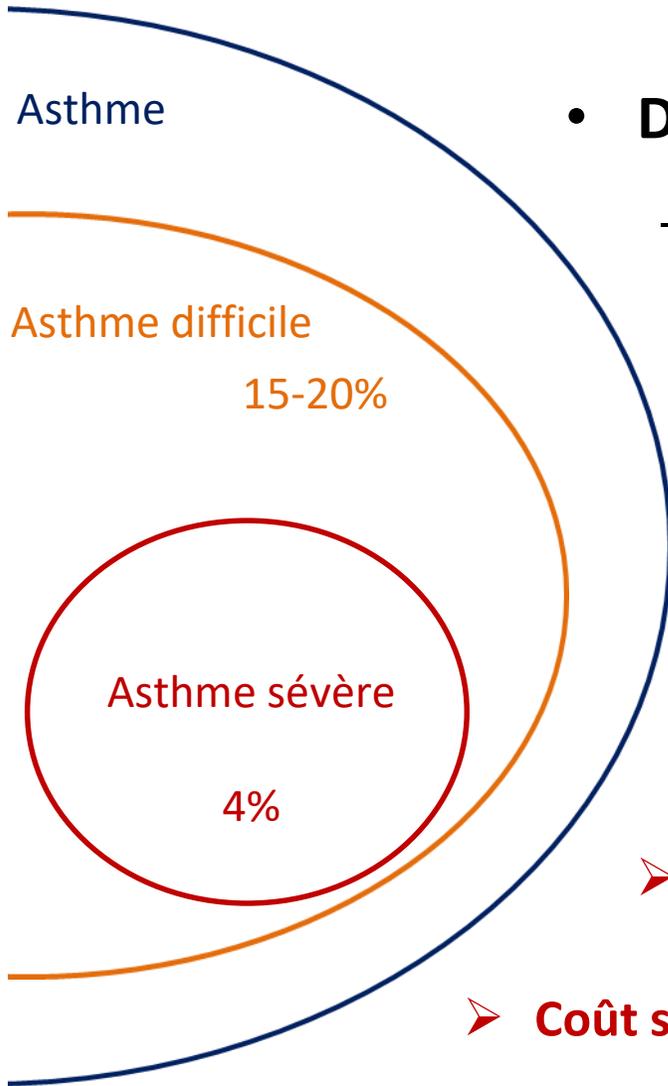
* Data only with budesonide-formoterol (bud-form)

† Separate or combination ICS and SABA inhalers

‡ Low-dose ICS-form is the reliever only for patients prescribed bud-form or BDP-form maintenance and reliever therapy

Consider adding HDM SLIT for sensitized patients with allergic rhinitis and FEV₁ >70% predicted

L'asthme sévère : un enjeu de santé publique !

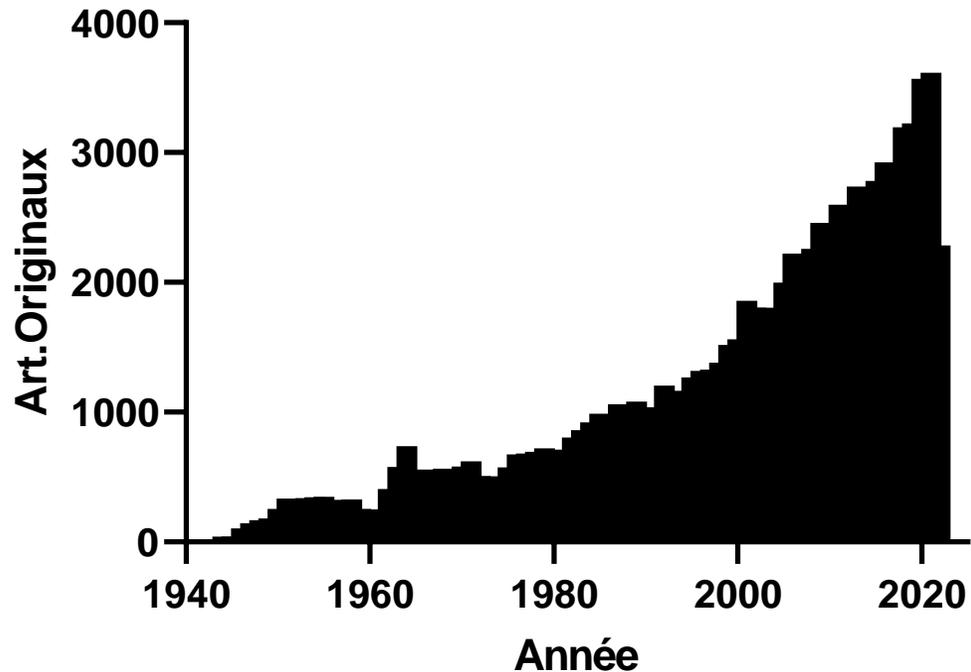


- **Diagnostic d'asthme confirmé, traitement optimisé**
 - Observance thérapeutique correcte, comorbidités prises en charge
- **Pression thérapeutique élevée**
 - Stade 4 and 5 du GINA
 - Corticostéroïdes inhalés à fortes doses associés à un autre contrôleur (Bronchodilatateur de longue durée d'action, anti-leucotriène etc.)
 - Et/ou une corticothérapie systémique de longue durée

➤ **Morbi-mortalité importante**

➤ **Coût socioéconomique élevé (~60% du coût total tout asthme confondu)**

Asthme : une explosion des études cliniques et fondamentales



Augmentation constante des publications sur le domaine de l'asthme depuis le début des années 80

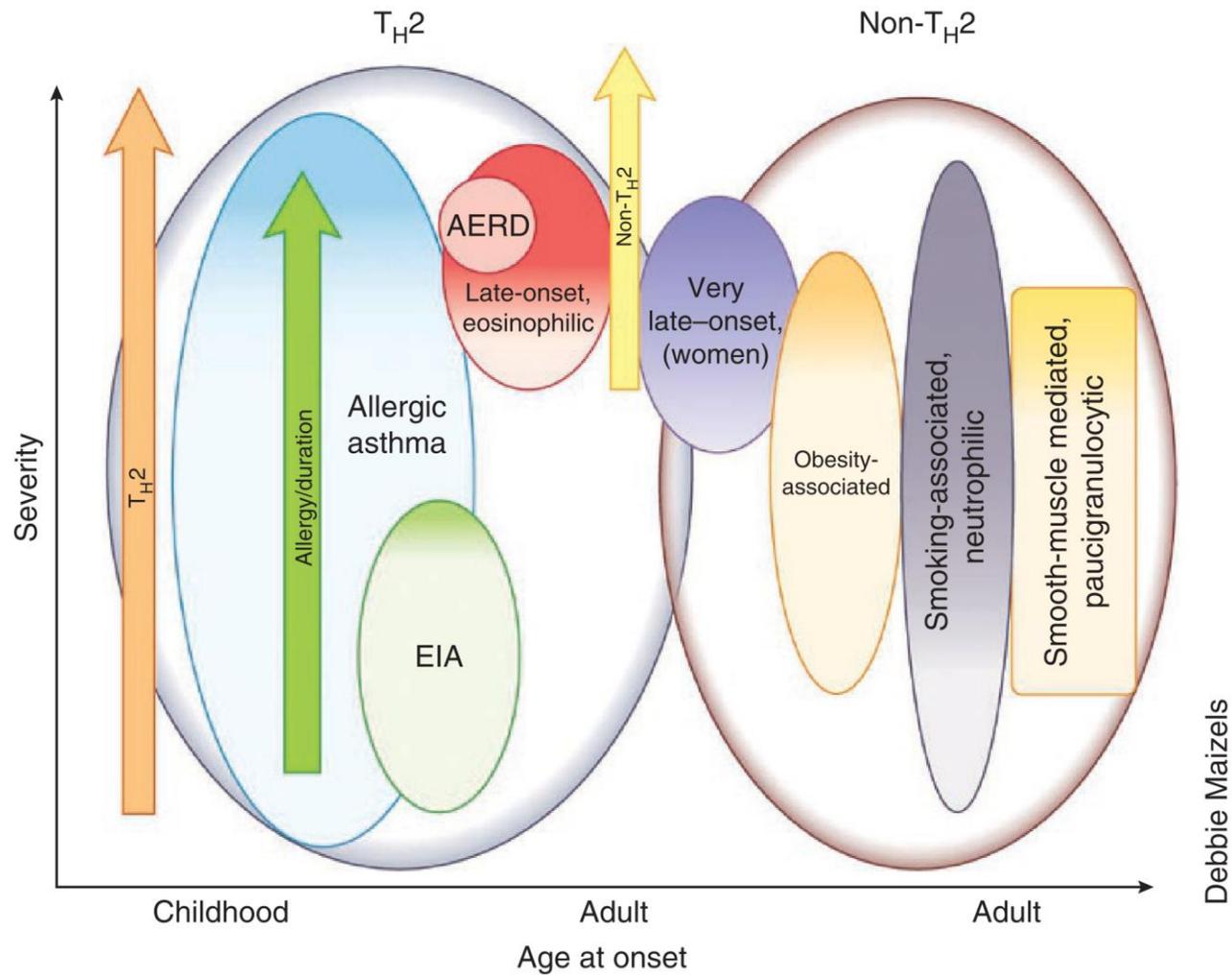
> 3600 publications originales hors revues et essais cliniques (2021)

*("asthma"[MeSH Major Topic] NOT "review"[Publication Type])
NOT ("clinical trial"[Publication Type])*

Partie 2 : les études cliniques observationnelles

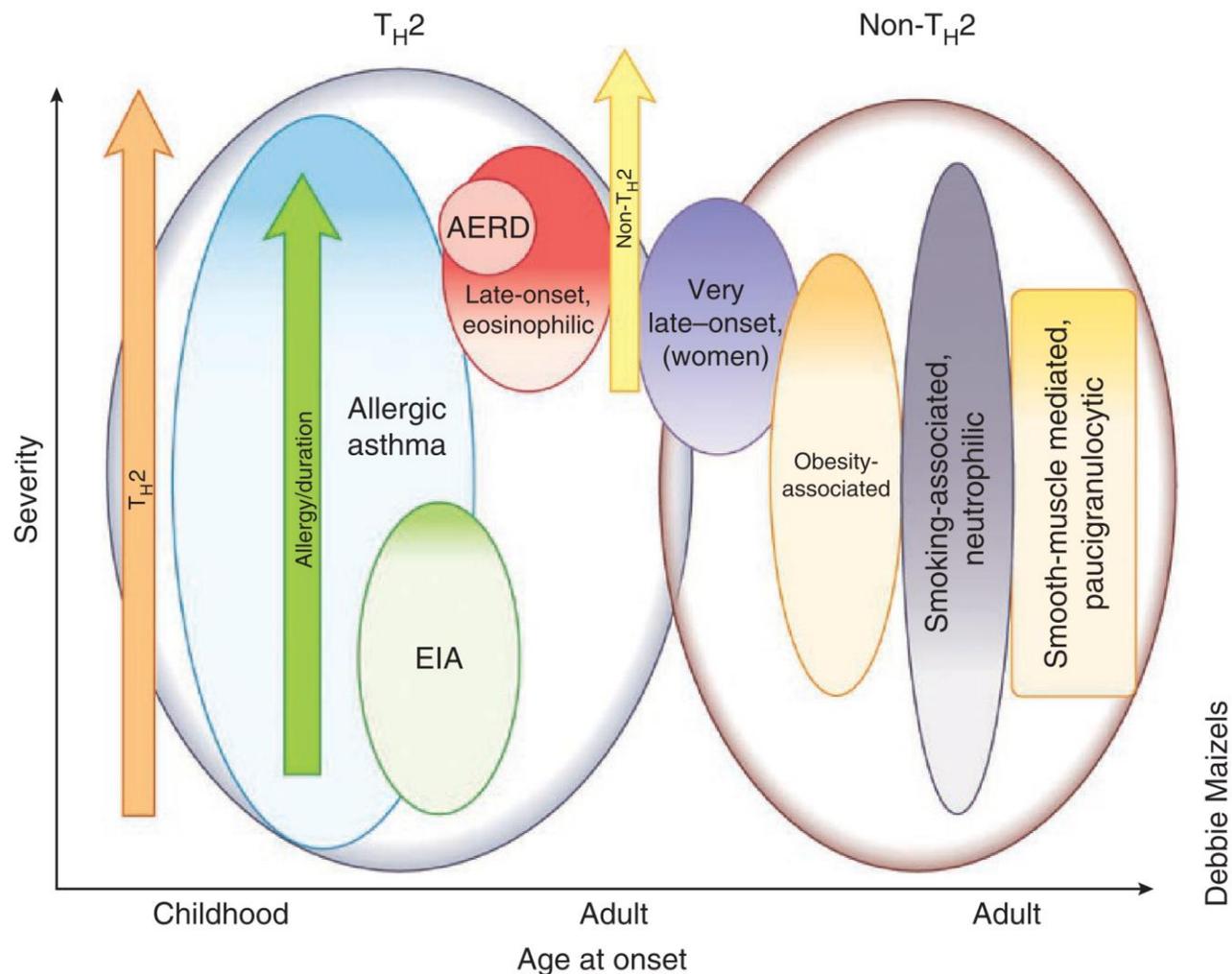
Au service de nouveaux concepts

Un asthme ? Des asthmes ?



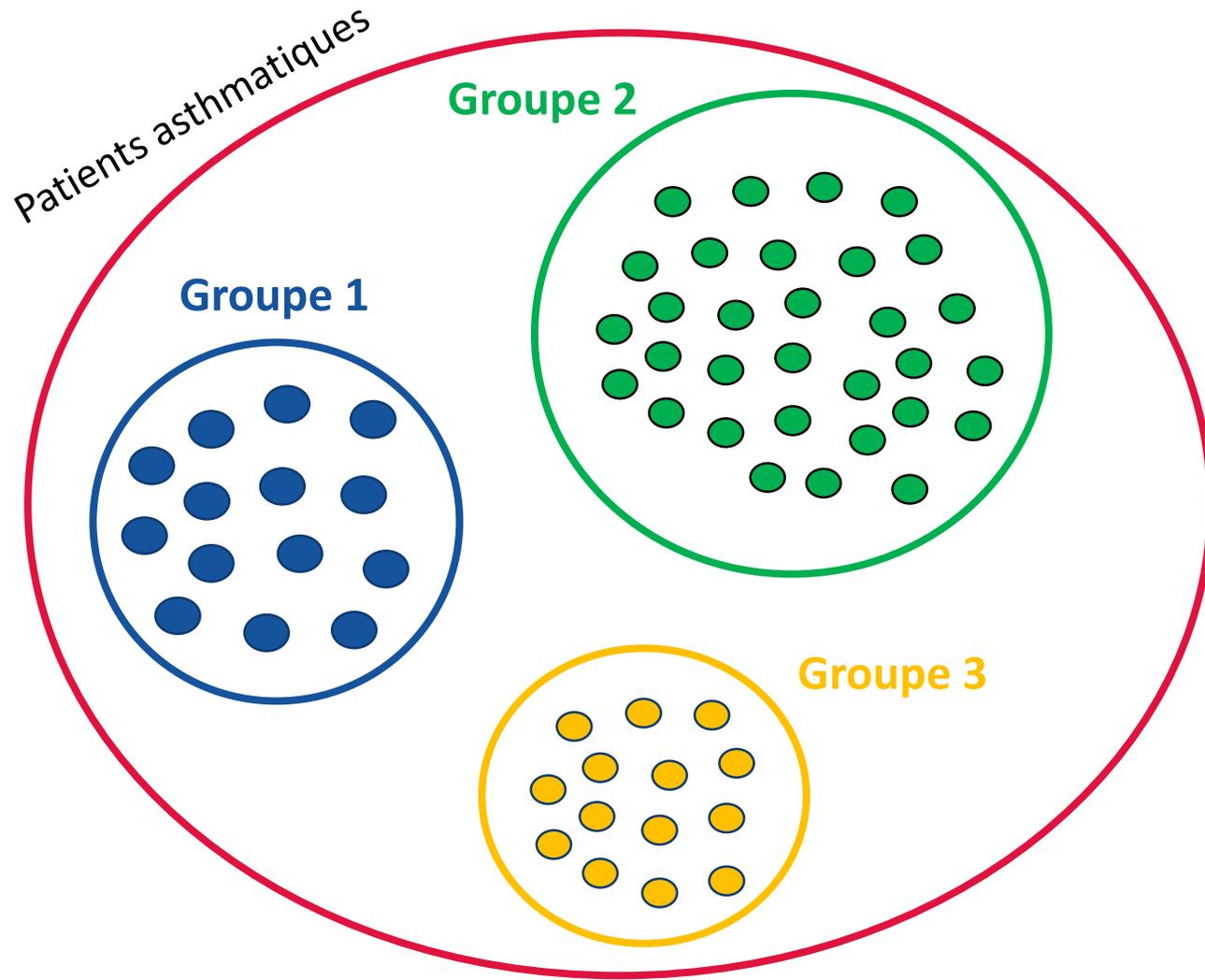
- UNE maladie asthmatique traitée de manière COMMUNE

Un asthme ? Des asthmes ?



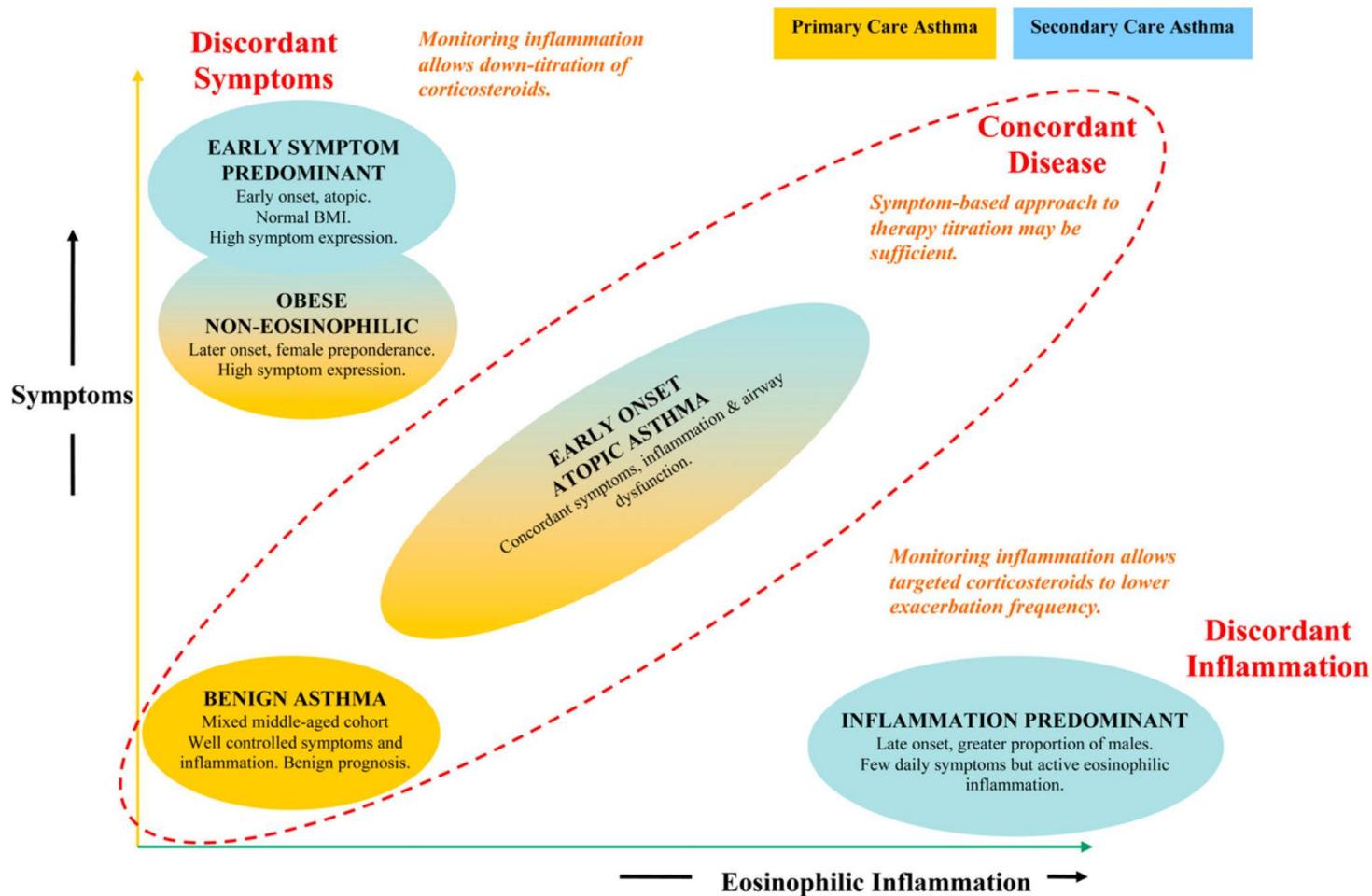
- UNE maladie asthmatique traitée de manière COMMUNE
- MAIS :
 - Présentations cliniques hétérogènes ++
 - Altérations variables de la fonction respiratoire
 - Réponses non homogènes au traitement
- Mécanismes physiopathologiques différents ?

Développement du concept de phénotypes d'asthme



- Travaux issus des grandes cohortes de patients asthmatiques
- Analyses non hiérarchisées
- **Objectif** : constituer des groupes homogènes de patients

Développement du concept de phénotypes d'asthme



• Caractéristiques cliniques clés :

- Age de début
 - Atopie
 - Obésité
 - Atteinte ORL (polypose)
 - Etc.
- Type d'**inflammation bronchique**
 - Corrélation imparfaite inflammation/symptômes

Des phénotypes d'asthme universels ?

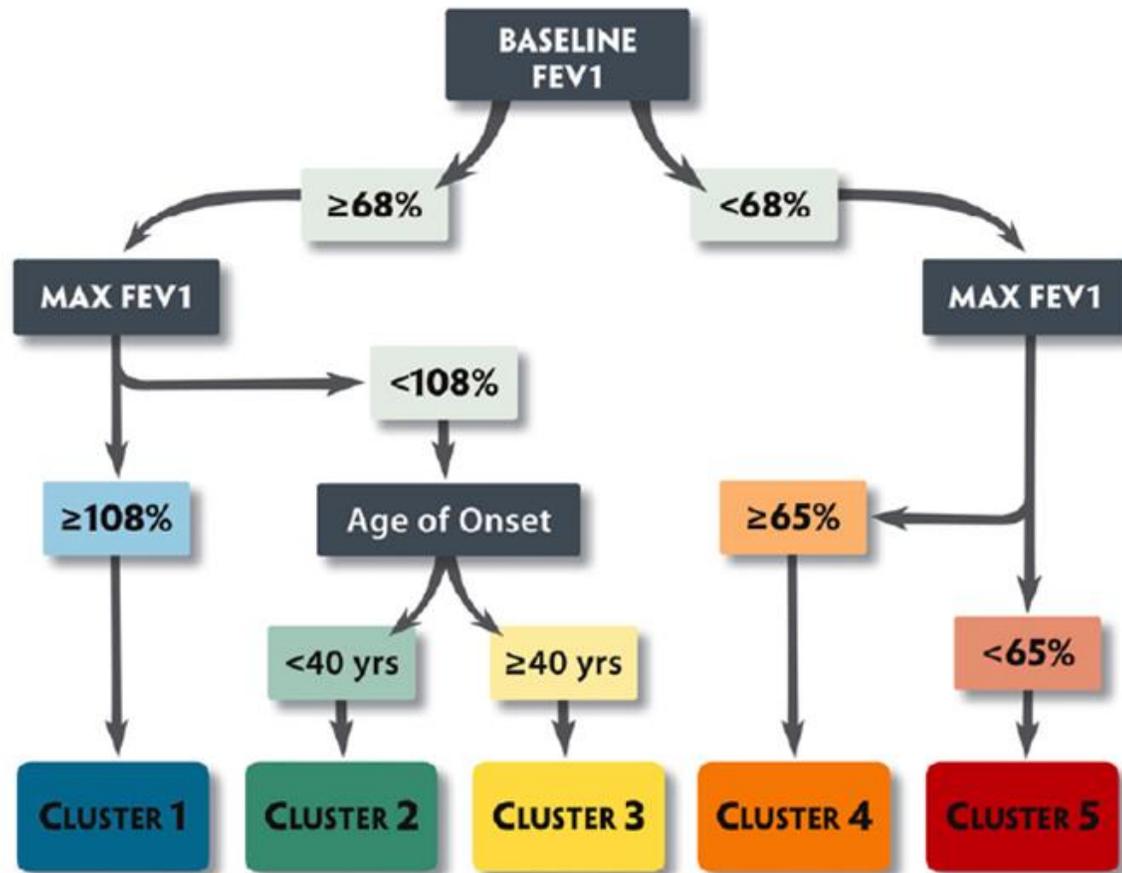
TABLE 1. DEMOGRAPHICS AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF SUBJECTS

| | Total Cohort | Cluster 1 | Cluster 2 | Cluster 3 | Cluster 4 | Cluster 5 | P Value* |
|--|----------------------|------------|------------|------------|------------|------------|----------|
| Number of subjects | 726 | 110 | 321 | 59 | 120 | 116 | |
| Age at enrollment, years | 37 (14) [†] | 27 (8) | 33 (12) | 50 (8) | 38 (13) | 49 (11) | <0.0001 |
| Sex, % female | 66 | 80 | 67 | 71 | 53 | 63 | 0.0006 |
| Race, % White/AA/other | 64/28/8 | 62/29/9 | 63/30/7 | 73/22/5 | 62/33/5 | 68/20/12 | 0.17 |
| Body mass index (BMI) | 29 (8) | 27 (5) | 28 (8) | 33 (9) | 31 (9) | 31 (7) | <0.0001 |
| % with BMI >30 | 37 | 24 | 31 | 58 | 44 | 51 | <0.0001 |
| Age of asthma onset, years | 15 (14) | 11 (10) | 11 (11) | 42 (10) | 8 (10) | 21 (15) | <0.0001 |
| % with onset ≥ 12 years of age | 46 | 39 | 36 | 100 | 28 | 69 | <0.0001 |
| Asthma duration, years | 22 (14) | 15 (9) | 22 (12) | 9 (7) | 30 (14) | 29 (15) | <0.0001 |
| Baseline lung function [‡] | | | | | | | |
| FEV ₁ % predicted | 74 (22) | 102 (11) | 82 (11) | 75 (11) | 57 (12) | 43 (14) | <0.0001 |
| FVC % predicted | 86 (19) | 112 (10) | 93 (9) | 80 (8) | 72 (12) | 60 (13) | <0.0001 |
| FEV ₁ /FVC | 0.70 (0.1) | 0.78 (0.1) | 0.74 (0.1) | 0.74 (0.1) | 0.64 (0.1) | 0.57 (0.1) | <0.0001 |
| Maximal lung function [§] | | | | | | | |
| FEV ₁ % predicted | 87 (20) | 113 (8) | 94 (9) | 84 (9) | 76 (12) | 58 (14) | <0.0001 |
| FVC % predicted | 96 (17) | 117 (10) | 100 (10) | 87 (8) | 89 (12) | 75 (15) | <0.0001 |
| Change in % predicted FEV ₁ | 13 (11) | 11 (9) | 12 (9) | 10 (7) | 19 (15) | 14 (11) | <0.0001 |
| Atopy status | | | | | | | |
| Number of positive SPT | 3.4 (3.0) | 3.9 (3.0) | 3.6 (3.0) | 2.2 (2.5) | 4.0 (3.1) | 2.6 (2.7) | <0.0001 |
| Subjects with ≥ one positive SPT, % | 77 | 85 | 78 | 64 | 83 | 66 | 0.0008 |

- Association de certains traits phénotypiques au sein des groupes

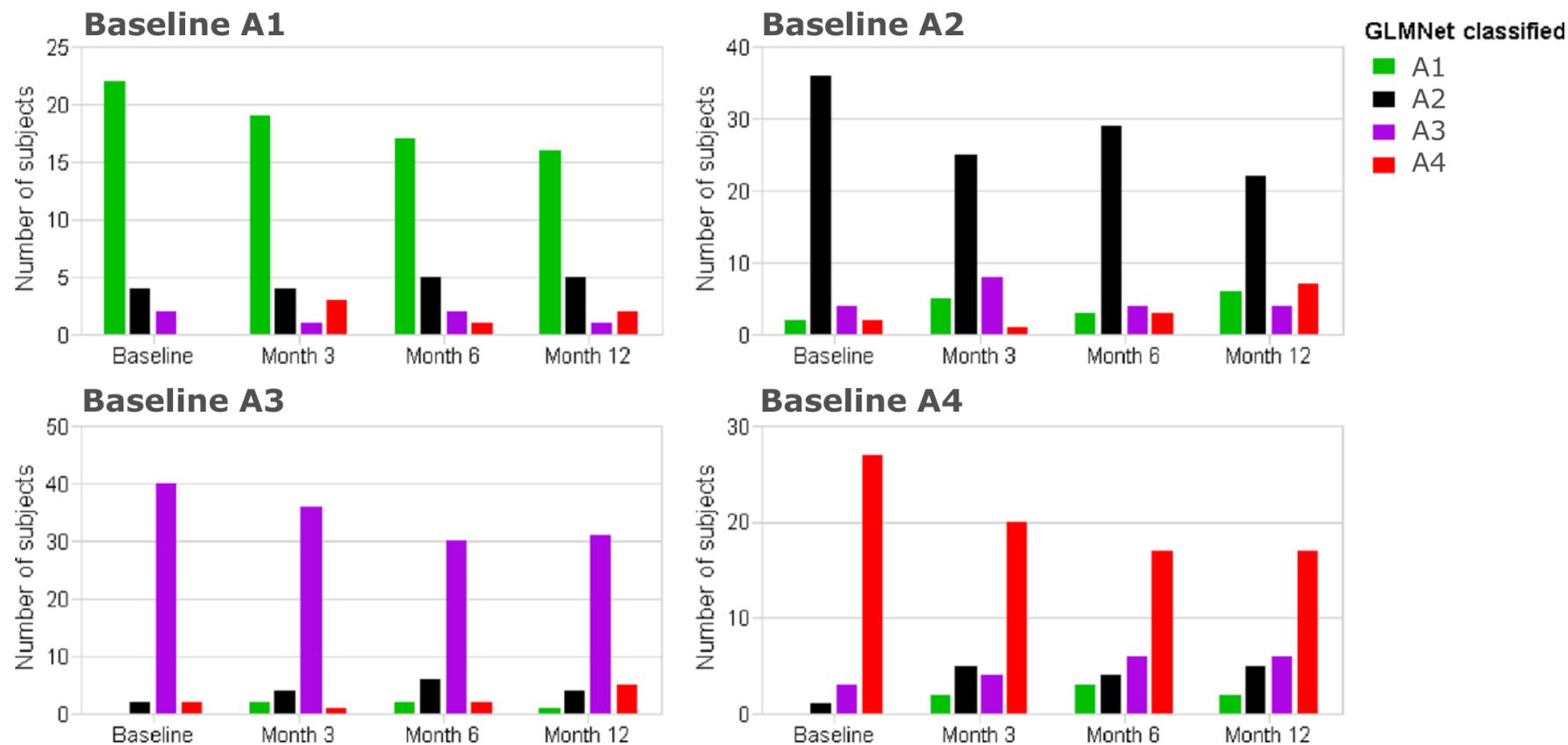
Moore, W.C., et al., *Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program*. Am J Respir Crit Care Med, 2010. **181**(4): p. 315-23.

Des phénotypes d'asthme universels ?



- **Cluster 1** : Sujets jeunes, asthme atopique de début précoce, fonction respiratoire préservée
- **Cluster 2** : Sujets plus âgés, asthme atopique ou début précoce, à fonction respiratoire préservée
- **Cluster 3** : Sujets féminins, asthme de début tardif, associé à une obésité
- **Cluster 4** : Asthme sévère, atopiques ou de début précoce
- **Cluster 5** : Asthme sévère, début tardif, peu atopique

Quelle stabilité pour ces phénotypes au cours du temps ?



Stabilité des clusters phénotypiques à *moyen terme*

Loza, M.J., et al., *Validated and longitudinally stable asthma phenotypes based on cluster analysis of the ADEPT study*. Respir Res, 2016. **17**(1): p. 165.

Impact des phénotypes sur le pronostic ?

TABLE IV. Twelve-month outcomes according to SARP clusters

| SARP clusters | Cluster 1 (n = 11) | Cluster 2 (n = 28) | Cluster 3 (n = 15) | Cluster 4 (n = 37) | Cluster 5 (n = 21) |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Δ No. of exacerbations (ANCOVA estimates \pm SE) | REF | 1.0 \pm 0.6 | 0.9 \pm 0.6 | 0.1 \pm 0.5 | 0.4 \pm 0.6 |
| <i>P</i> value | NA | .07 | .13 | .87 | .46 |
| ACQ-6 score worsens (%) | 50.0 | 40.2 | 53.3 | 30.3 | 16.7 |
| Logistic regression estimates \pm SE | REF | -0.6 \pm 0.7 | 0.3 \pm 0.8 | -0.8 \pm 0.7 | -0.6 \pm 0.9 |
| <i>P</i> value | NA | .44 | .69 | .28 | .06 |
| Δ ACQ-6 scores (ANCOVA estimates \pm SE) | REF | 0.1 \pm 1.0 | 0.6 \pm 1.0 | 0.3 \pm 1.0 | -0.4 \pm 1.1 |
| <i>P</i> value | NA | .96 | .52 | .74 | .69 |
| Δ Baseline FEV ₁ (ANCOVA estimates \pm SE) | REF | 6.4 \pm 42.3 | -8.4 \pm 40.1 | 18.8 \pm 34.0 | -22.3 \pm 32.3 |
| <i>P</i> value | NA | .88 | .83 | .58 | .49 |
| Δ Post-BD FEV ₁ (ANCOVA estimates \pm SE) | REF | -13.7 \pm 41.0 | -50.5 \pm 38.6 | -4.9 \pm 30.4 | -82.5 \pm 30.9 |
| <i>P</i> value | NA | .74 | .19 | .87 | .01 |
| Treatment increase (%) | 40.0 | 23.1 | 46.7 | 32.4 | 26.3 |
| Logistic regression estimates \pm SE | REF | -0.6 \pm 0.8 | 0.4 \pm 0.8 | -0.4 \pm 0.7 | -0.6 \pm 0.8 |
| <i>P</i> value | NA | .45 | .60 | .59 | .46 |

ANCOVA, Analysis of covariance; NA, not applicable; *Post-BD*, postbronchodilator; *REF*, reference group.

- Absence d'impact réel de ces phénotypes à l'état stable...

Impact des phénotypes sur le pronostic ?

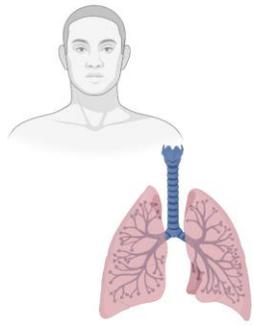
TABLE 2 Associations between cluster-based asthma phenotypes at baseline and different asthma characteristics assessed at follow-up

| Asthma characteristics assessed at follow-up | Cluster-based asthma phenotypes at baseline | | | | | | | Global P value |
|--|--|---|---|---|---|--|--|----------------|
| | Phenotype B "nonallergic, few symptoms, no treatment" | Phenotype A "allergic, few symptoms, no treatment" | Phenotype G "nonallergic, moderate symptoms, no treatment" | Phenotype F "allergic, moderate symptoms, normal LF" | Phenotype E "allergic, moderate symptoms, BHR" | Phenotype C "nonallergic, high symptoms, treatment" | Phenotype D "allergic, high symptoms, treatment, BHR" | |
| Current asthma 12 m, n (%) | 64 (35.0) | 82 (37.8) | 64 (53.3) | 107 (60.1) | 86 (66.1) | 96 (82.8) | 260 (86.1) | <0.0001 |
| OR [95% CI] | 1 | 1.1 [0.7;1.7] | 2.2 [1.3;3.7]* | 3.0 [1.8;4.8]* | 4.2 [2.4;7.2]* | 8.9 [4.9;16.4]* | 13.0 [7.9;21.2]* | |
| Asthma exacerbations 12 m, n (%) | 21 (12.1) | 28 (13.4) | 24 (21.0) | 17 (11.0) | 19 (15.7) | 36 (34.3) | 59 (21.8) | <0.0001 |
| OR [95% CI] | 1 | 1.1 [0.5;2.1] | 2.0 [1.0;4.1]* | 0.8 [0.4;1.8] | 1.4 [0.6;2.9] | 4.0 [2.1;7.7]* | 2.3 [1.3;4.1]* | |
| Asthma control test ≤ 19 | 7 (4.4) | 6 (3.2) | 21 (21.0) | 16 (11.2) | 8 (7.8) | 23 (28.0) | 65 (26.3) | <0.0001 |
| OR [95% CI] | 1 | 0.6 [0.2;2.2] | 6.0 [2.3;15.8]* | 2.8 [1.0;7.7]* | 2.2 [0.7;6.8] | 8.6 [3.3;22.5]* | 8.1 [3.4;19.4]* | |
| AQLQ total score among current asthma, mean \pm SD | 6.4 \pm 0.6 | 6.4 \pm 0.6 | 5.6 \pm 1.1 | 6.2 \pm 0.7 | 6.3 \pm 0.7 | 5.8 \pm 1.1 | 5.9 \pm 0.9 | <0.0001 |
| β [95% CI] | 0 | 0.03 [-0.4;0.5] | -0.8 [-1.2; -0.3]* | -0.1 [-0.6;0.3] | -0.1 [-0.5;0.4] | -0.7 [-1.1; -0.3]* | -0.5 [-0.9; -0.1]* | |
| FEV ₁ % pred at ECRHSIII, mean \pm SD | 90.5 \pm 16.1 | 95.0 \pm 13.8 | 91.6 \pm 16.6 | 92.6 \pm 12.4 | 83.0 \pm 15.9 | 84.3 \pm 19.7 | 83.2 \pm 18.8 | <0.0001 |
| β [95% CI] | 0 | 5.0 [1.2;8.7]* | 0.5 [-3.6;4.5] | 2.5 [-1.4;6.5] | -8.8 [-13.2; -4.4]* | -6.6 [-11.2; -1.9] * | -7.9 [-11.5; -4.3]* | |

*P value < 0.05.

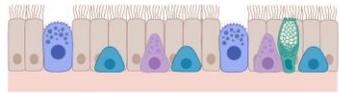
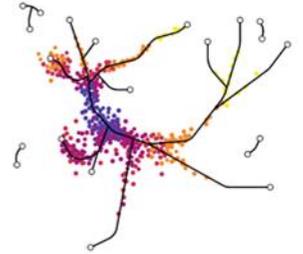
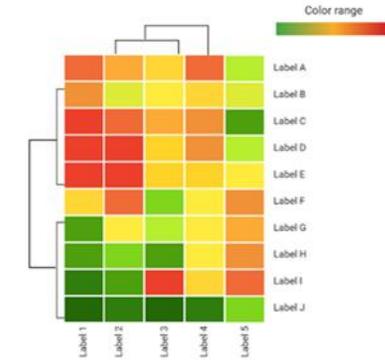
- Mais évolution à long terme différente !

Vers une complexification des données : les omiques



Clinicome

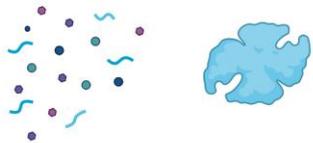
Exhalome



Metabolome



Proteome



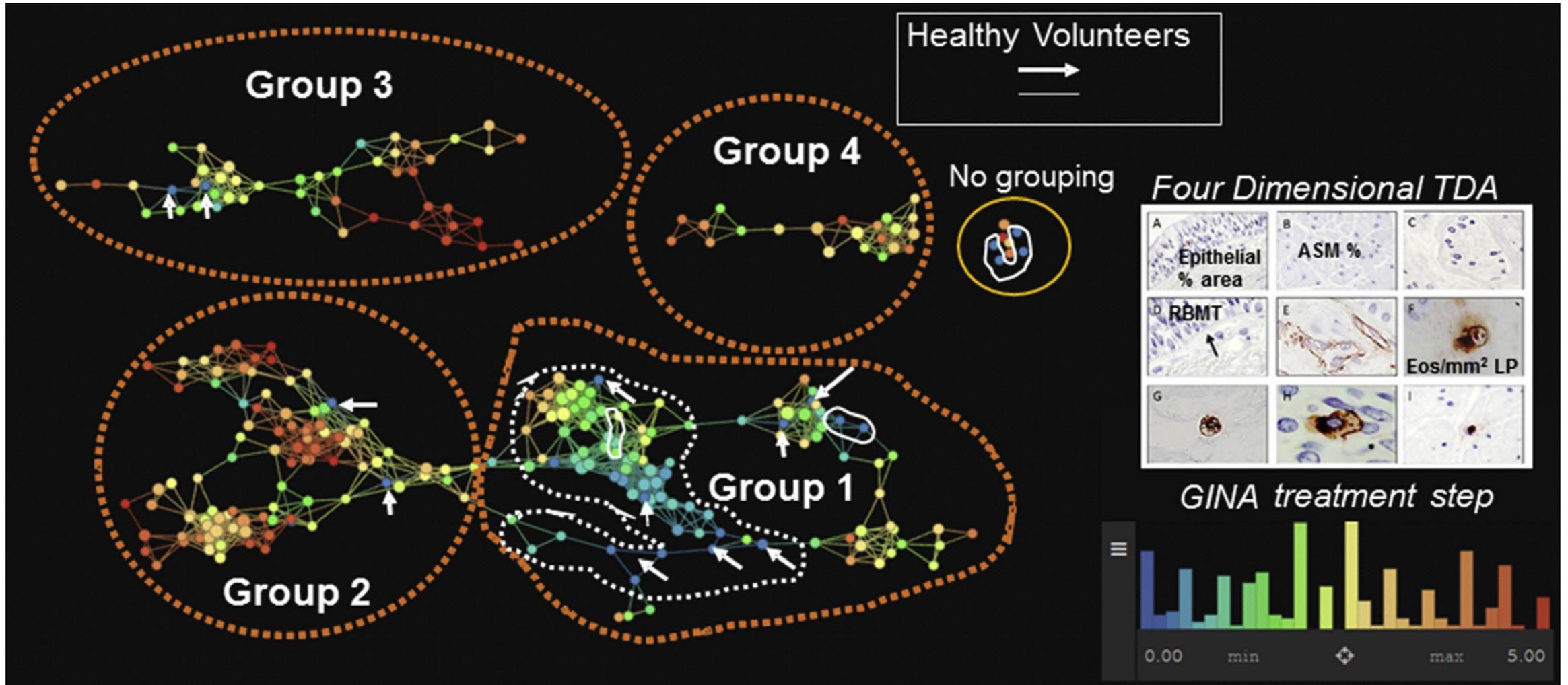
Genome



Transcriptome

- Nouvelles technologies permettent la gestion d'une quantité plus importante de données +++
- Gestion de données issues d'échelles différentes (de l'organisme jusqu'au moléculaire)

Hétérogénéité de l'atteinte structurelle



Siddiqui, S., et al., *Airway pathological heterogeneity in asthma: Visualization of disease microclusters using topological data analysis*. J Allergy Clin Immunol, 2018. **142**(5): p. 1457-1468.

Transcriptomique dans l'asthme : à la recherche de nouvelles signatures

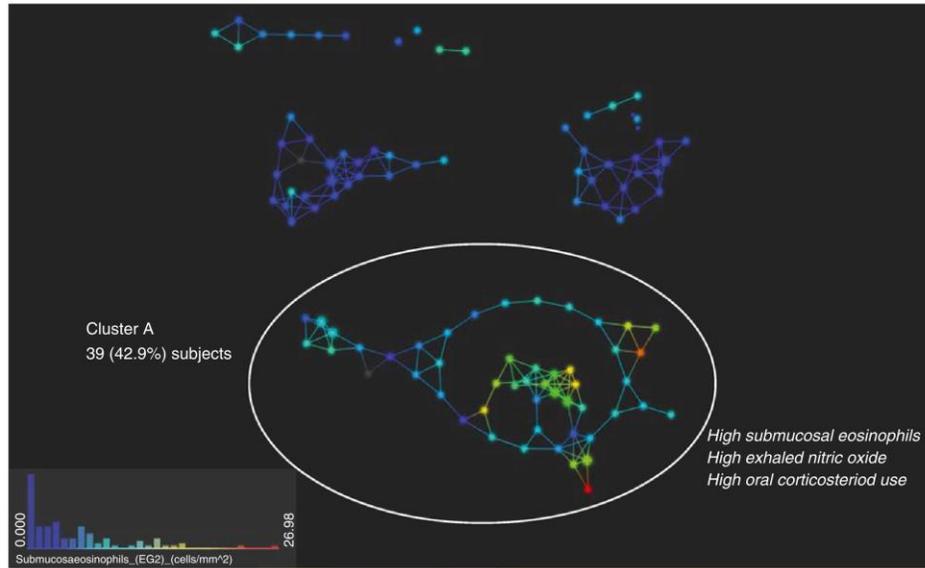
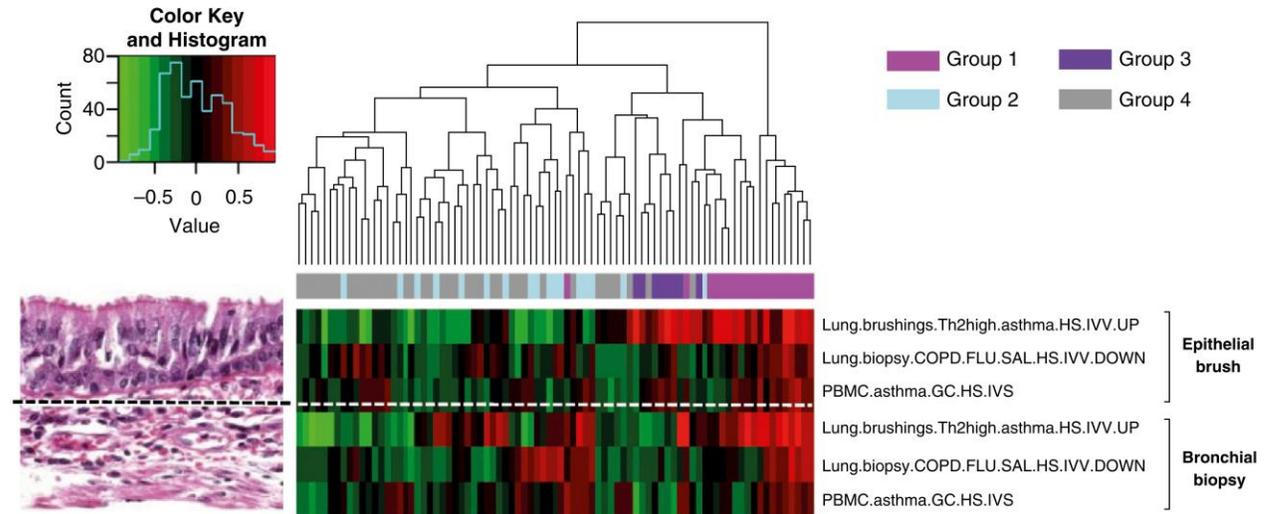


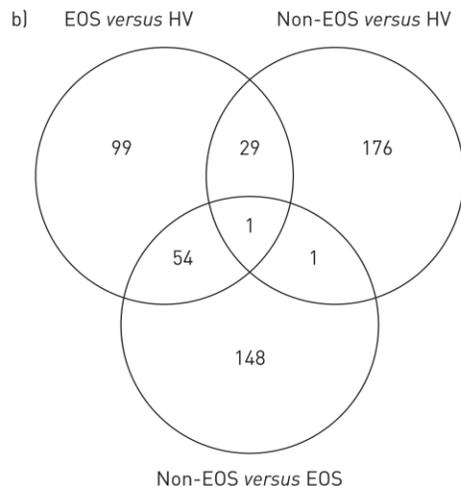
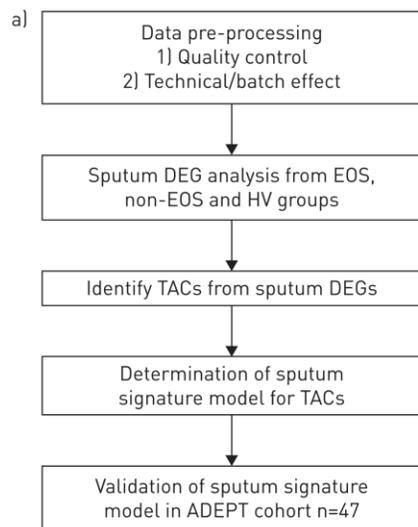
Table 3. Nine Gene Set Variation Analysis Signatures Differentiating Cluster A from the Rest

| GSVA Signature | ES Difference | P Value | FDR |
|--|---------------|-----------------------|----------------------|
| Lung.brushings.Th2high.asthma.HS.IVV.UP | 0.578 | 6.0×10^{-10} | 2.5×10^{-8} |
| Lung.biopsy.COPD.FLU.SAL.HS.IVV.DOWN | 0.308 | 5.3×10^{-6} | 7.4×10^{-5} |
| Lung.biopsy.HDM.Rhesus.IVV.UP | 0.275 | 7.8×10^{-7} | 1.6×10^{-5} |
| PBMC.Systemic immune disorders.HS.IVV.UP | 0.203 | 0.001 | 0.005 |
| Th1.activated.HS.IVS.UP.2 | 0.199 | 7.2×10^{-6} | 7.6×10^{-5} |
| PBMC.asthma.GC.HS.IVS | 0.234 | 8.4×10^{-5} | 7.1×10^{-4} |
| Tcell.activated.HS.IVS | 0.192 | 1.5×10^{-4} | 0.001 |
| Ozone.Air.MM.IVV.Up | 0.157 | 8.9×10^{-4} | 0.004 |
| Ozone.MM.IVV.Down | -0.159 | 2.1×10^{-4} | 0.001 |

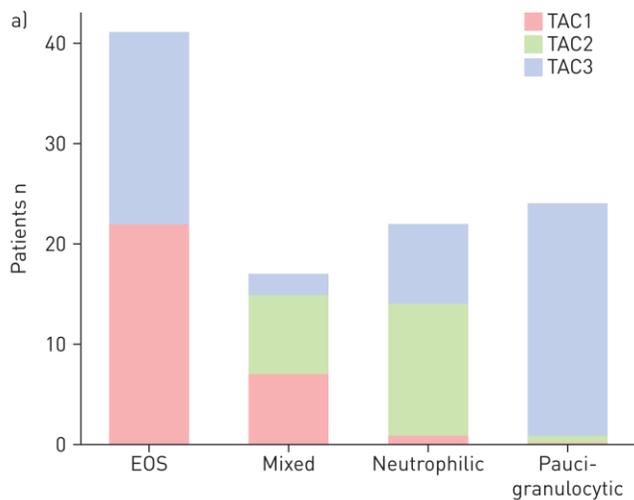
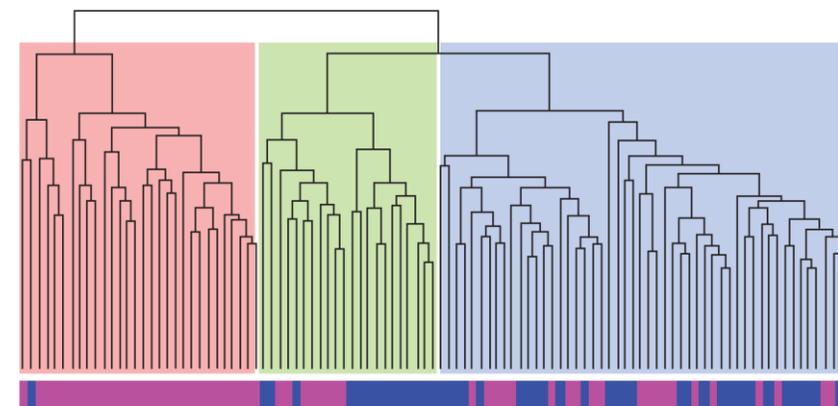
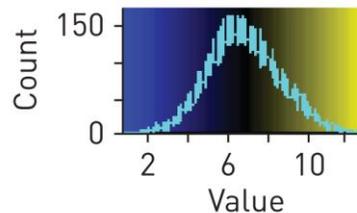


- Cohorte européenne U-BIOPred
- Source : **Biopsies bronchiques et brossages bronchiques** de sujets asthmatiques
- Individualisation d'une **signature T2** associée à la corticorésistance

Transcriptomique dans l'asthme : à la recherche de nouvelles signatures



■ TAC1
■ TAC2
■ TAC3



- Cohorte européenne U-BIOPred+ADEPT
- Source : **Expectorations induites**
- Individualisation de signatures transcriptomiques associées **au type inflammatoire**
- **Caractère non absolu ++**

Kuo, C. S. et al. T-helper cell type 2 (Th2) and non-Th2 molecular phenotypes of asthma using sputum transcriptomics in U-BIOPRED. *Eur Respir J* 49, doi:10.1183/13993003.02135-2016 (2017).

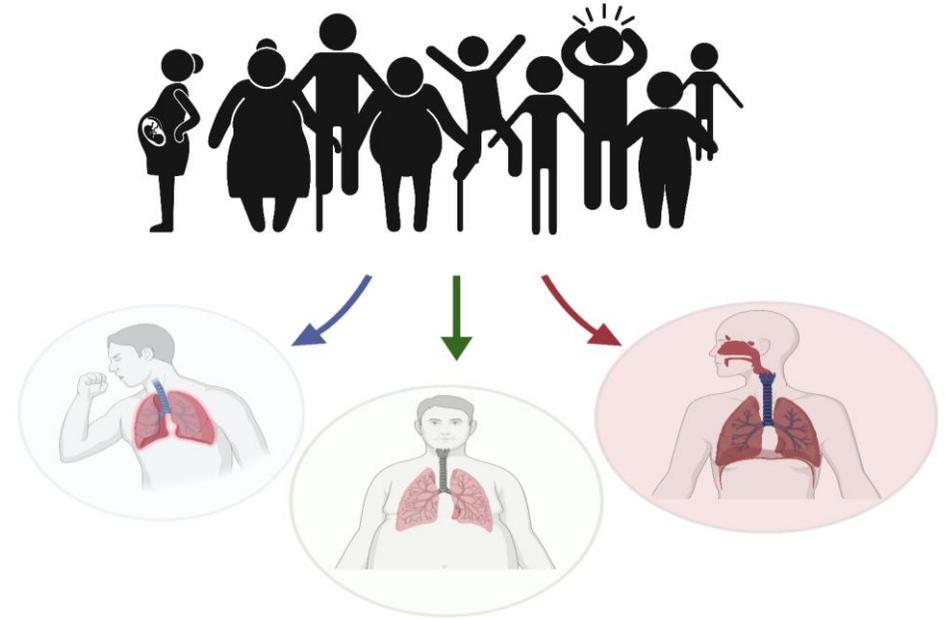
Au total

- Population entière
 - Hétérogénéité +++



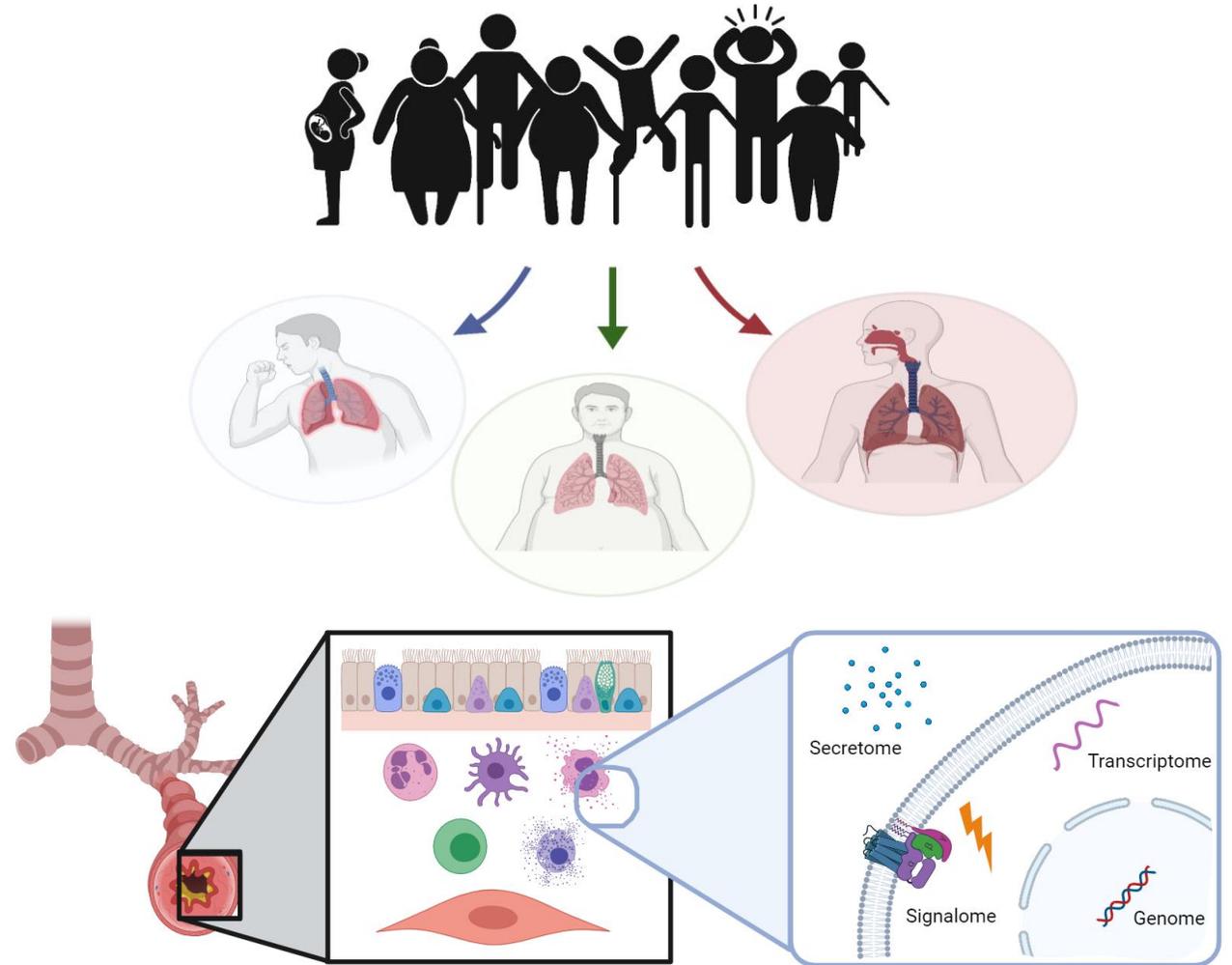
Au total

- Population entière
 - Hétérogénéité +++
- Groupe de patients
 - Phénotypes cliniques et fonctionnels



Au total

- Population entière
 - Hétérogénéité +++
- Groupe de patients
 - Phénotypes cliniques et fonctionnels
- Amélioration de la compréhension de la maladie
 - Découverte de nouveaux acteurs physiopathologiques

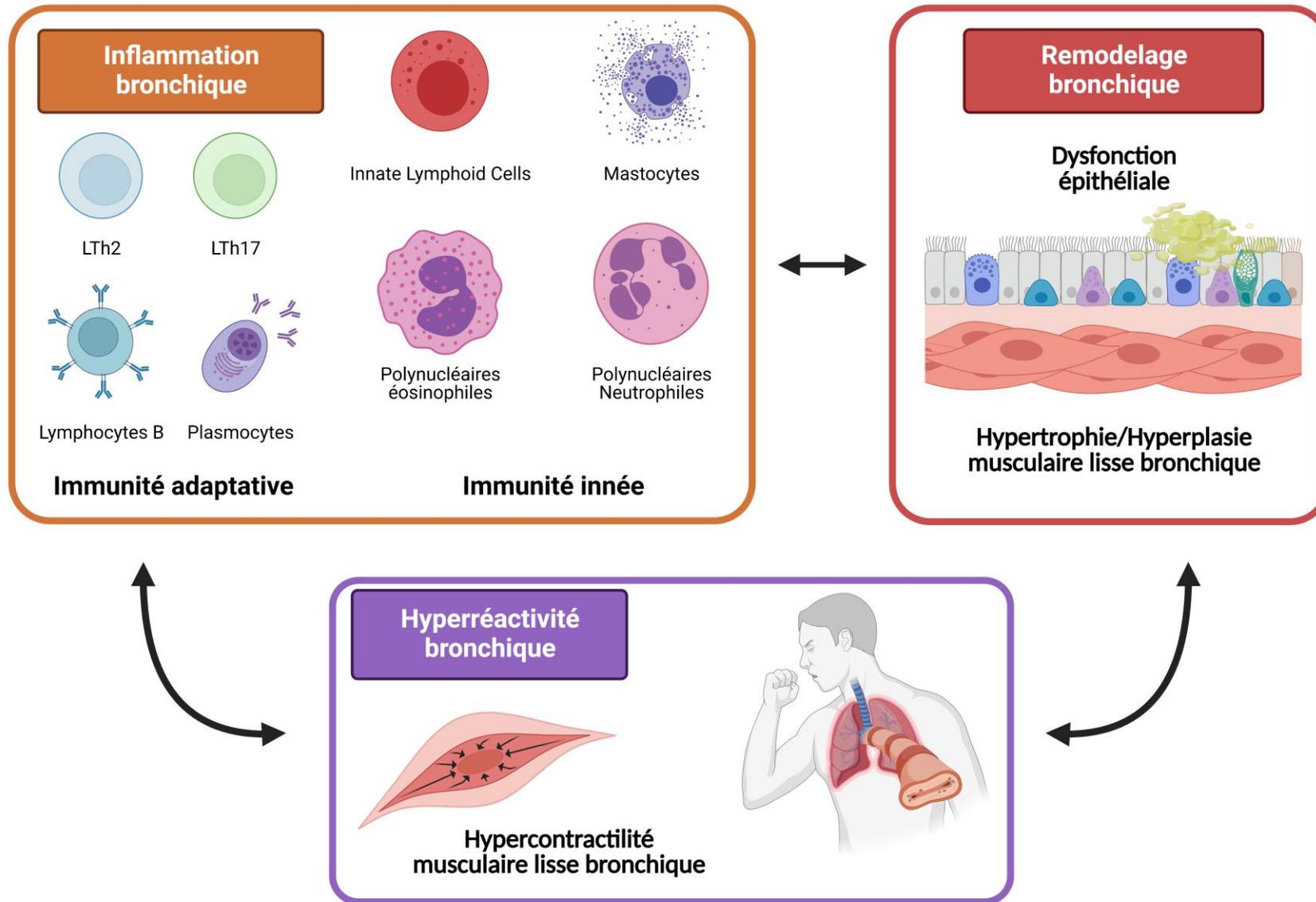


Développement de nouvelles stratégies thérapeutiques

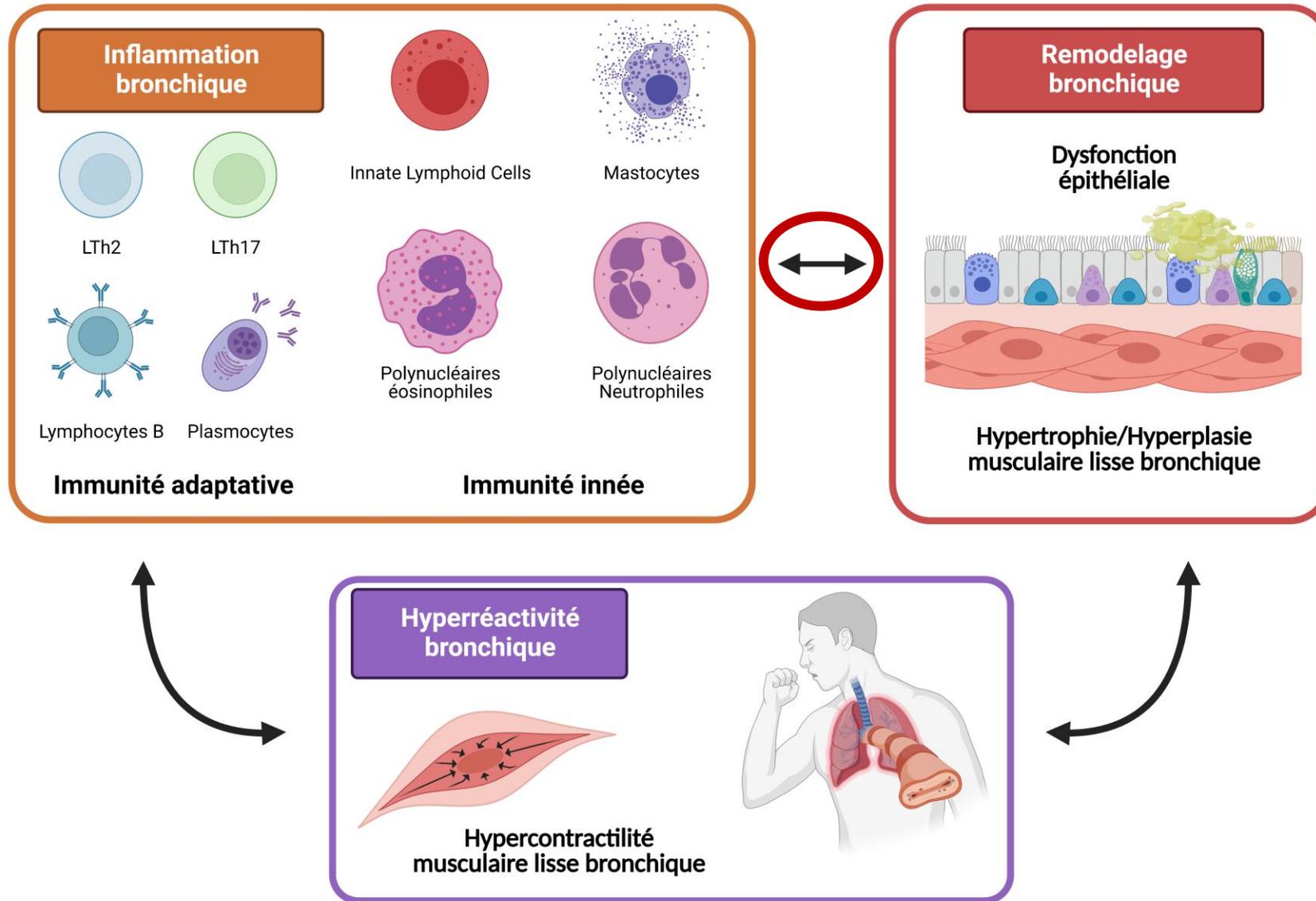
Partie 3 : La recherche interventionnelle et les essais de phase III

Des nouvelles cibles aux traitement du futur !

Les acteurs de la physiopathologie de l'asthme



Les acteurs de la physiopathologie de l'asthme



Rôle de l'épithélium bronchique

- Atteintes de l'épithélium bronchique :
 - Altération de la fonction barrière
 - Diminution de la proportion de cellules ciliées
 - Majoration de la production de mucus

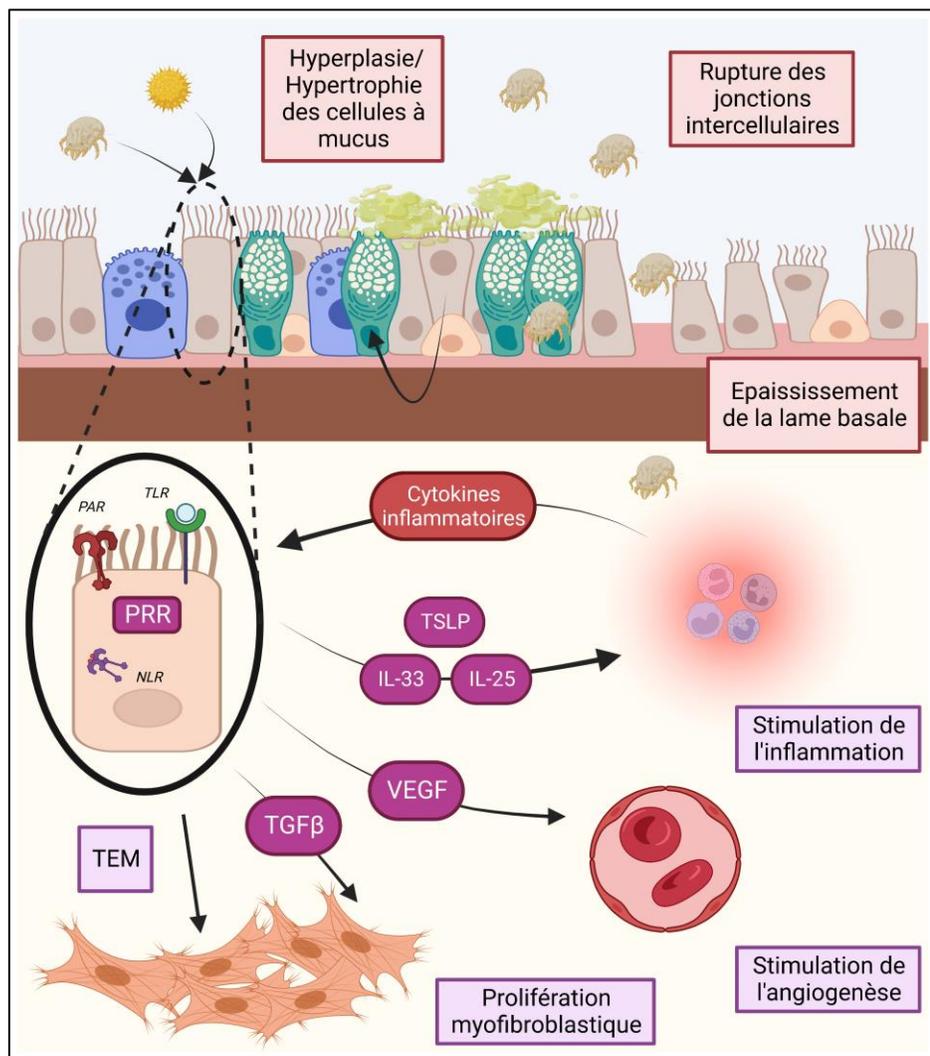


Figure réalisée avec BioRender.com

Rôle de l'épithélium bronchique

- Atteintes de l'épithélium bronchique :
 - Altération de la fonction barrière
 - Diminution de la proportion de cellules ciliées
 - Majoration de la production de mucus
- Epithélium acteur de la réaction inflammatoire
 - Expression de récepteurs de l'immunité innée
 - TLR, NLR et PAR
 - Interaction avec les cellules dendritiques
 - Production d'alarmines

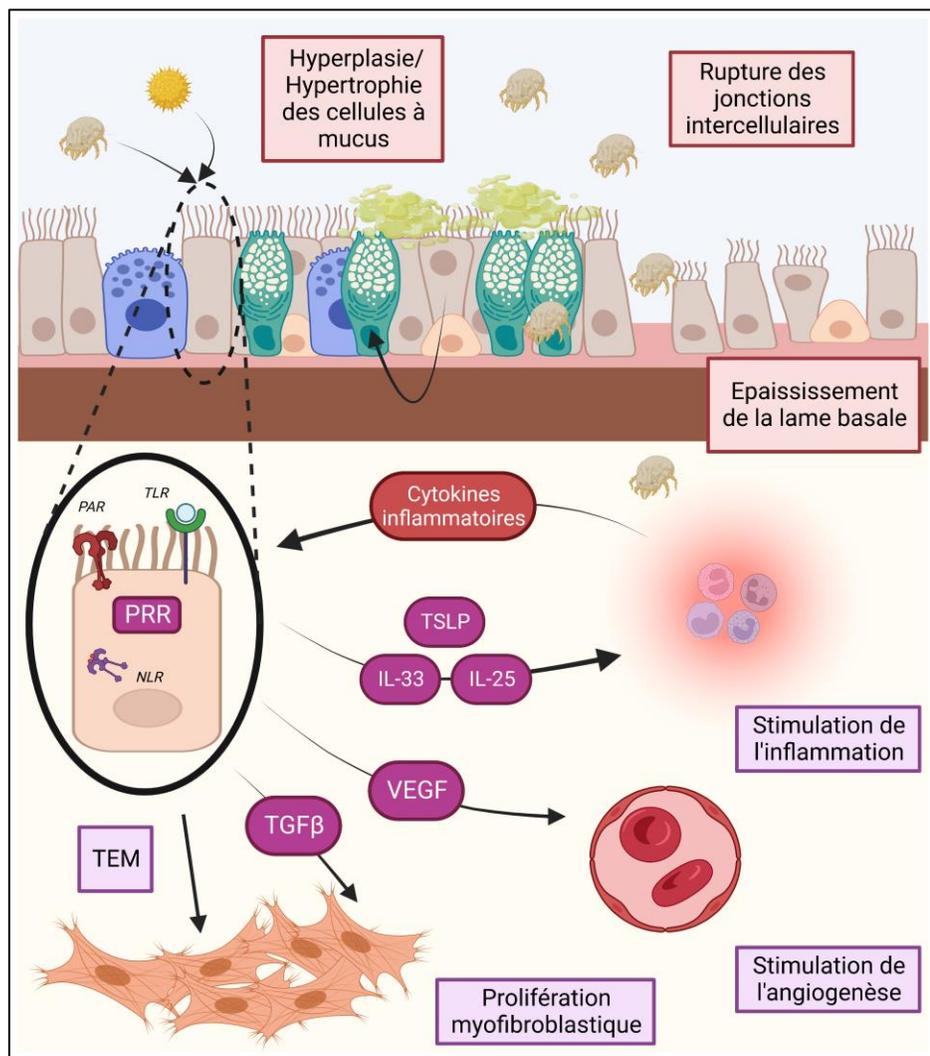
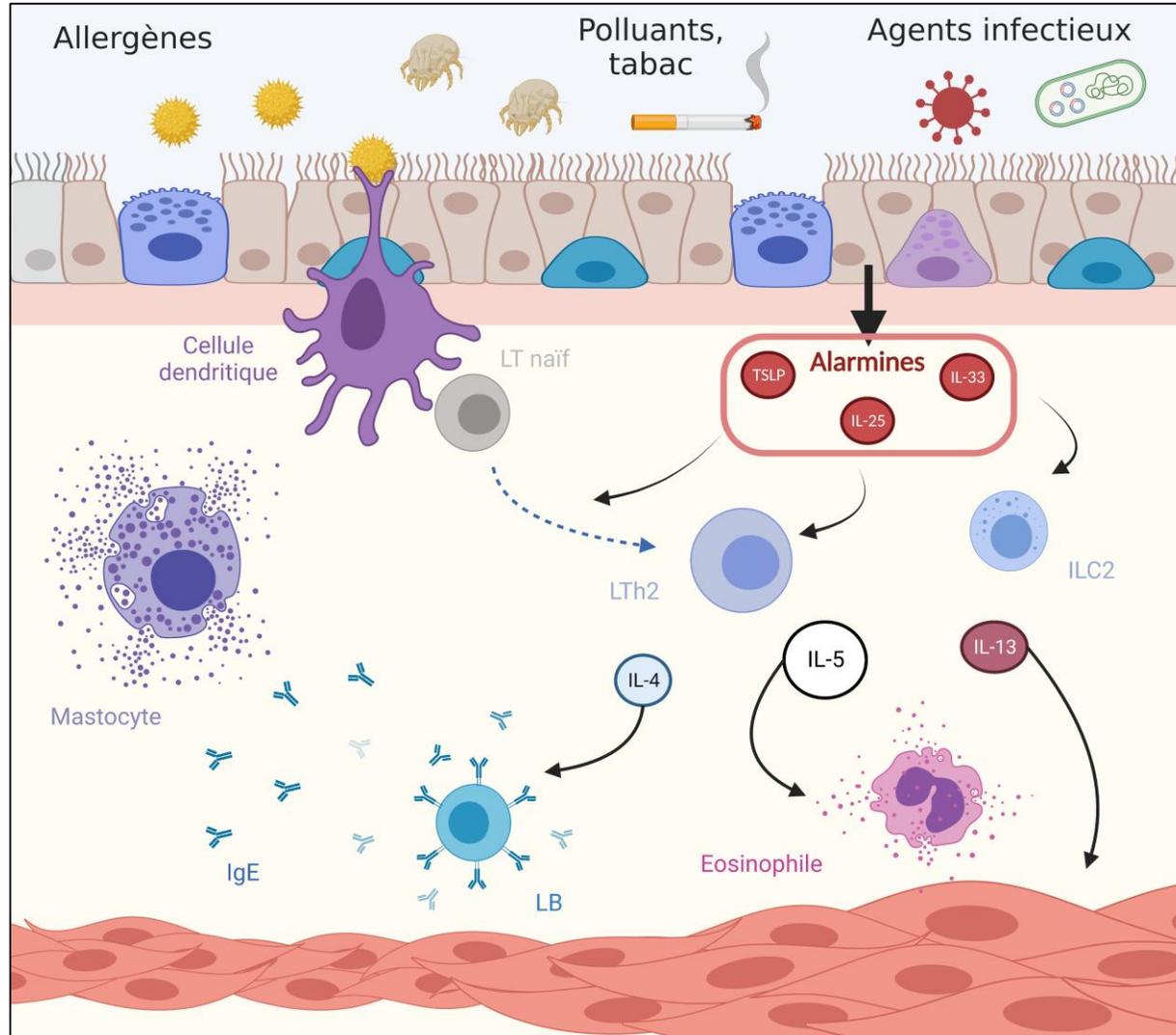


Figure réalisée avec BioRender.com

Alarmines et initiation de l'inflammation éosinophilique

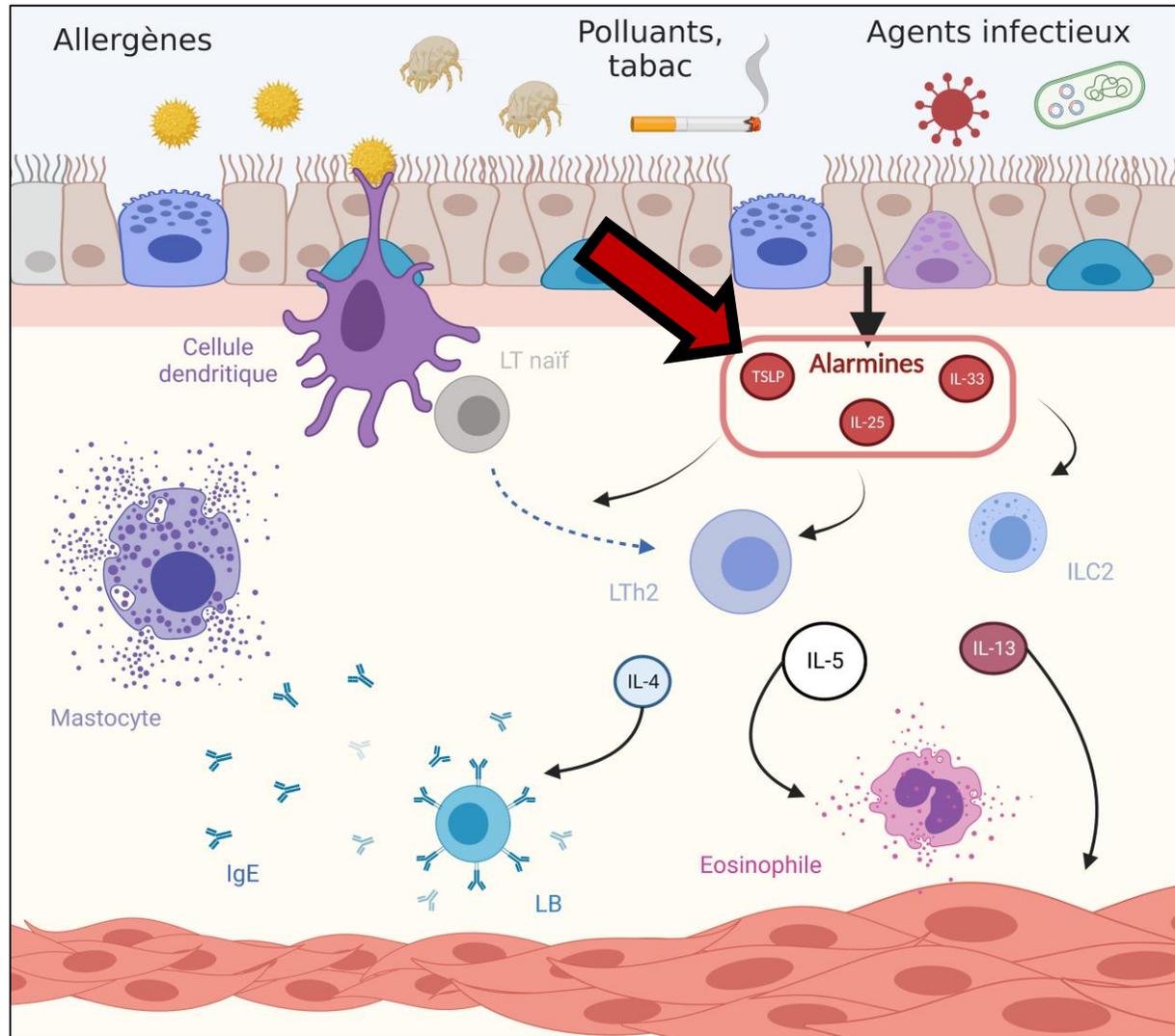


- Production des alarmines
 - TSLP, IL-25, IL-33
- Polarisation de la réponse immunitaire de type 2
 - Via les cellules dendritiques
 - Favorise le développement des LTh2
 - Active les Innate Lymphoid Cell 2
- Action en amont de la réponse

Thymic Stromal Lymphopoietin : TSLP

- Cytokine de la famille de l'IL-7
- Production par de nombreux types cellulaires :
 - Kératinocytes (Soumelis et al., 2002)
 - Cellules épithéliales respiratoires (Allakhverdi et al., 2007)
- Expression et sécrétion induites dans l'asthme
 - Les stimulations répétées par les allergènes augmentent sa production *in situ* (Wang et al., 2018)
 - L'expression de la TSLP est augmentée au sein des bronches de patients asthmatiques sévères (Shikotra et al., 2012)
 - Cercle vicieux : Les cytokines de type 2 et la stimulation des récepteurs de l'immunité innée (TLR3) augmentent la production de la TSLP par les cellules épithéliales (Kato, Favoreto, Avila, & Schleimer, 2007)

Alarmines et initiation de l'inflammation éosinophilique



- Production des alarmines
 - TSLP, IL-25, IL-33
- Polarisation de la réponse immunitaire de type 2
 - Via les cellules dendritiques
 - Favorise le développement des LTh2
 - Active les Innate Lymphoid Cell 2
- Action en amont de la réponse

Quels impacts du ciblage de la voie de la TSLP ?

ORIGINAL ARTICLE

Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma

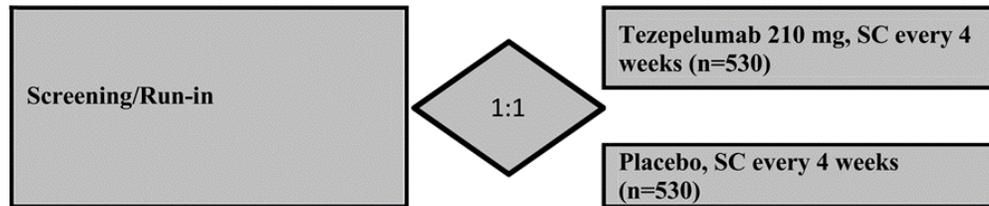
Andrew Menzies-Gow, M.D., Jonathan Corren, M.D., Arnaud Bourdin, M.D.,
Geoffrey Chupp, M.D., Elliot Israel, M.D., Michael E. Wechsler, M.D.,
Christopher E. Brightling, F.Med.Sci., Janet M. Griffiths, Ph.D.,
Åsa Hellqvist, M.Sc., Karin Bowen, M.Sc., Primal Kaur, M.D.,
Gun Almqvist, M.Sc., Sandhia Ponnarambil, M.D., and Gene Colice, M.D.

NAVIGATOR : NCT03347279

Essai de phase 3 (Tezepelumab)

Figure 1 Study design

| V1 | V2-V2a | V3 | V4-V16 | V17 | V18, V19 |
|------------|------------|---------------|-----------------|------------------|-----------|
| Day | Day | Week | Week | Week | Week |
| -42 to -35 | -28 to -25 | 0 | 0 to 48 | 52 | 58, 64 |
| Screening | Run-in | Randomization | Treatment Phase | End of Treatment | Follow-up |



V: Visits

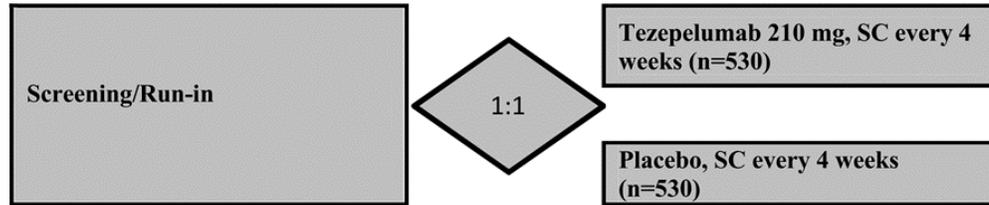
- **Tezepelumab**
 - Anticorps monoclonal entièrement humain
 - Dirigé contre la TSLP

- Essai de phase 3 : **Quel est l'objectif ?**

Essai de phase 3 (Tezepelumab)

Figure 1 Study design

| V1 | V2-V2a | V3 | V4-V16 | V17 | V18, V19 |
|------------|------------|---------------|-----------------|------------------|-----------|
| Day | Day | Week | Week | Week | Week |
| -42 to -35 | -28 to -25 | 0 | 0 to 48 | 52 | 58, 64 |
| Screening | Run-in | Randomization | Treatment Phase | End of Treatment | Follow-up |



V: Visits

- **Tezepelumab**
 - Anticorps monoclonal entièrement humain
 - Dirigé contre la TSLP

- Essai de **phase 3** : **Quel est l'objectif ?**

Prouver le lien de cause à effet entre **l'intervention thérapeutique** et **un bénéfice observé**

Essai de phase 3 (tezepelumab) : critères d'inclusion/exclusion

- **Critères d'inclusion**

- Patients âgé de 12 à 80 ans
- Diagnostic d'asthme confirmé médicalement depuis au moins 12 mois
 - + VEMS < 80% (adulte) ou VEMS < 90% (mineurs)
 - Corticostéroïdes inhalés (CSI) moyennes ou fortes doses + contrôleur depuis 12 mois
- « Réversibilité » aux bêta-2 mimétiques > 12% ET +200mL (VEMS)
- Au moins 2 exacerbations ayant requis l'utilisation de corticoïdes oraux (12 derniers mois) + Maladie non contrôlée

Essai de phase 3 (tezepelumab) : critères d'inclusion/exclusion

- **Critères d'inclusion**

- Patients âgé de 12 à 80 ans
- Diagnostic d'asthme confirmé médicalement depuis au moins 12 mois
 - + VEMS < 80% (adulte) ou VEMS < 90% (mineurs)
 - Corticostéroïdes inhalés (CSI) moyennes ou fortes doses + contrôleur depuis 12 mois
- « Réversibilité » aux bêta-2 mimétiques > 12% ET +200mL (VEMS)
- Au moins 2 exacerbations ayant requis l'utilisation de corticoïdes oraux (12 derniers mois) + Maladie non contrôlée

- **Critères d'exclusion**

- Grossesse, allaitement, cancer actif, toute maladie chronique non contrôlé hors asthme
- Autre biothérapie utilisé il y a moins de 5 demi-vies.

Essai de phase 3 (tezepelumab) : critères d'inclusion/exclusion

- **Critères spécifiques :**

- 20% de patients avec des doses moyennes de CSI medium dose ICS + autre contrôleur
- 40% de patients avec au moins 3 exacerbations par an (exacerbateur fréquent)
- 50% de patients avec une éosinophilie sanguine $> 300/\text{mm}^3$

Pourquoi avoir choisi de tels critères ?

Essai de phase 3 (tezepelumab) : critères d'inclusion/exclusion

- **Critères spécifiques :**

- 20% de patients avec des doses moyennes de CSI medium dose ICS + autre contrôleur
- 40% de patients avec au moins 3 exacerbations par an (exacerbateur fréquent)
- 50% de patients avec une éosinophilie sanguine $> 300/\text{mm}^3$

Pourquoi avoir choisi de tels critères ?

- **Augmentation du spectre** de population représentée par les échantillons choisis
- **Prise en compte dans l'analyse statistique ++**
 - Attention à ne pas réduire la puissance statistique en voulant être trop gourmand ++

Essai de phase 3 (tezepelumab) : critères de jugement

END POINTS

The primary end point was the annualized rate of asthma exacerbations (events per patient-year) over the 52-week treatment period in the overall population. This end point was also assessed in patients with a baseline blood eosinophil count of less than 300 cells per microliter.

- **Critère de jugement principal**
= Objectif principal de l'étude
- Ici, critère « classique » des essais dans l'asthme sévère
 - **Taux d'exacerbation annualisé**

Lors du design de l'étude, à quoi servira ce critère de jugement ?

Essai de phase 3 (tezepelumab) : critères de jugement

END POINTS

The primary end point was the annualized rate of asthma exacerbations (events per patient-year) over the 52-week treatment period in the overall population. This end point was also assessed in patients with a baseline blood eosinophil count of less than 300 cells per microliter.

It was estimated that approximately 530 patients per trial group would confer greater than 99% power to detect a between-group difference in the annualized rate of asthma exacerbations of 50% at a two-sided significance level of 1% in the overall population (primary end point), under the assumption of a rate with placebo of 0.9 per year and a shape parameter of 2.4 (overdispersion).

- **Critère de jugement principal**
= Objectif principal de l'étude
- Ici, critère « classique » des essais dans l'asthme sévère
 - **Taux d'exacerbation annualisé**
- **Calcul du nombre de sujet nécessaire en fonction de ce critère +++**
 - 530 patients par groupe ici
 - Calculé en fonction de la différence attendue, de la puissance nécessaire et du risque α jugé acceptable

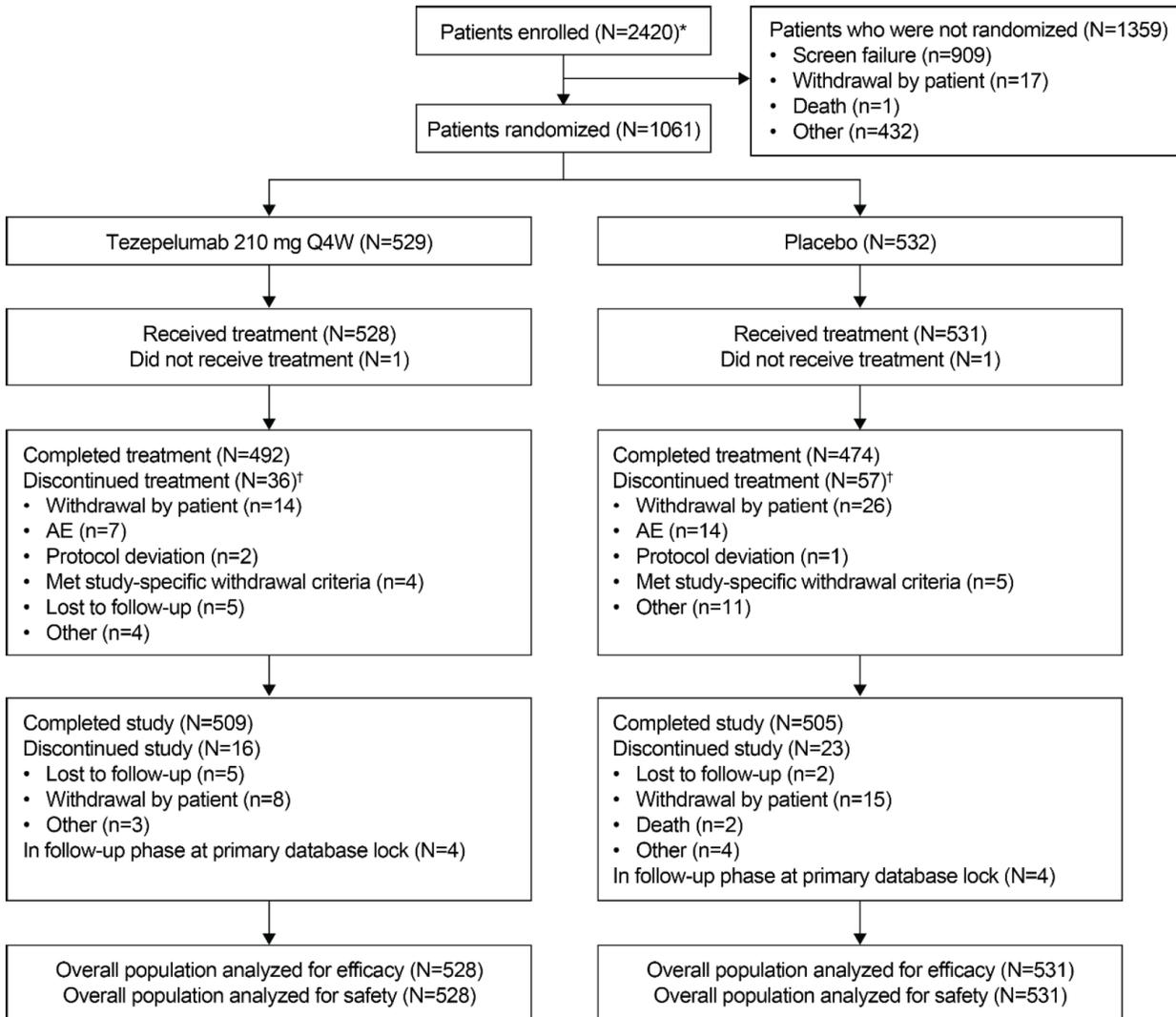
Essai de phase 3 (tezepelumab) : critères de jugement

END POINTS

As part of prespecified analyses, the annualized rate of asthma exacerbations over a period of 52 weeks was assessed in patients grouped according to baseline blood eosinophil count, FENO level, serum-specific IgE status (positive or negative for perennial allergen sensitivity), age, geographic region, dose of inhaled glucocorticoids, use or nonuse of oral glucocorticoids, and age at asthma onset (post hoc).

- **Critère de jugement principal**
= Objectif principal de l'étude
- Ici, critère « classique » des essais dans l'asthme sévère
 - **Taux d'exacerbation annualisé**
- **NB : Analyses en sous-groupe sont prévues en amont de la constitution de la cohorte.**

Essai de phase 3 (tezepelumab) : le flow chart



- Toujours s'assurer de la représentativité de l'échantillon final
- Exclusion fréquente de patients lors de la vérification des critères d'inclusion/exclusion +++

Données démographiques à l'état de base

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*

| Characteristic | Tezepelumab (N = 528) | Placebo (N = 531) | Total (N = 1059) |
|--|--------------------------|----------------------|---------------------|
| Age — yr | 49.9±16.3 | 49.0±15.9 | 49.5±16.1 |
| Male sex — no. (%) | 193 (36.6) | 194 (36.5) | 387 (36.5) |
| White race — no. (%)† | 332 (62.9) | 327 (61.6) | 659 (62.2) |
| Body-mass index‡ | 28.7±7.1 | 28.3±6.9 | 28.5±7.0 |
| Dose of inhaled glucocorticoids — no. (%) | | | |
| Low | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| Medium | 131 (24.8) | 132 (24.9) | 263 (24.8) |
| High | 397 (75.2) | 398 (75.0) | 795 (75.1) |
| Use of oral glucocorticoids — no. (%) | | | |
| Yes | 49 (9.3) | 51 (9.6) | 100 (9.4) |
| No | 479 (90.7) | 480 (90.4) | 959 (90.6) |
| Prebronchodilator FEV ₁ — % of predicted normal value | 62.8±18.0 | 62.7±18.0 | 62.7±18.0 |

- Patients âgés de la 50aine
 - Sexe féminin prédominant
- ¾ sous CSI fortes doses (protocolaire)
- Environ 10% des patients sous corticoïdes oraux au long cours
- Obstruction bronchique moyenne mais variable ++

Données démographiques à l'état de base

| Characteristic | Tezepelumab (N = 528) | Placebo (N = 531) | Total (N = 1059) |
|---------------------------|--------------------------|----------------------|---------------------|
| ACQ-6 score§ | 2.8±0.8 | 2.8±0.8 | 2.8±0.8 |
| AQLQ(S)+12 overall score¶ | | | |
| No. of patients evaluated | 527 | 529 | 1056 |
| Mean | 3.9±1.0 | 3.9±1.0 | 3.9±1.0 |
| F _{ENO} level | | | |
| No. of patients evaluated | 522 | 527 | 1049 |
| Mean — ppb | 41.4±36.3 | 46.3±44.7 | 43.8±40.8 |
| Median (range) — ppb | 31.0 (5.0–235.0) | 30.0 (5.0–265.0) | 30.0 (5.0–265.0) |
| <25 ppb — no. (%) | 213 (40.8) | 220 (41.7) | 433 (41.3) |
| ≥25 ppb — no. (%) | 309 (59.2) | 307 (58.3) | 616 (58.7) |
| Blood eosinophil count | | | |
| Mean — cells/μl | 327±293 | 353±488 | 340±403 |
| Median (range) — cells/μl | 250 (0–3650) | 250 (0–8170) | 250 (0–8170) |
| <300 cells/μl — no. (%) | 309 (58.5) | 309 (58.2) | 618 (58.4) |
| ≥300 cells/μl — no. (%) | 219 (41.5) | 222 (41.8) | 441 (41.6) |

- Maladie globalement **non contrôlée** avec une **altération significative** de la qualité de vie
- Patients avec une inflammation de type 2 et non type 2 :
 - Environ 60% avec une élévation de la FeNO
 - Environ 40% avec une élévation des éosinophiles sanguins

Evaluation du contrôle de l'asthme : Score de Juniper ou ACQ

| | | | |
|--|---|---|--|
| 1. On average, during the past week, how often were you woken by your asthma during the night? | 0 Never 1 Hardly ever 2 A few minutes 3 Several times 4 Many times 5 A great many times 6 Unable to sleep because of asthma | 5. In general, during the past week, how much of the time did you wheeze ? | 0 Not at all 1 Hardly any of the time 2 A little of the time 3 A moderate amount of the time 4 A lot of the time 5 Most of the time 6 All the time |
| 2. On average, during the past week, how bad were your asthma symptoms when you woke up in the morning? | 0 No symptoms 1 Very mild symptoms 2 Mild symptoms 3 Moderate symptoms 4 Quite severe symptoms 5 Severe symptoms 6 Very severe symptoms | 6. On average, during the past week, how many puffs of short-acting bronchodilator (eg. Ventolin) have you used each day? | 0 None 1 1–2 puffs most days 2 3–4 puffs most days 3 5–8 puffs most days 4 9–12 puffs most days 5 13–16 puffs most days 6 More than 16 puffs most days |
| 3. In general, during the past week, how limited were you in your activities because of your asthma? | 0 Not limited at all 1 Very slightly limited 2 Slightly limited 3 Moderately limited 4 Very limited 5 Extremely limited 6 Totally limited | To be completed by a member of the clinic staff | |
| 4. In general, during the past week, how much shortness of breath did you experience because of you asthma? | 0 None 1 A very little 2 A little 3 A moderate amount 4 Quite a lot 5 A great deal 6 A very great deal | 7. FEV1 pre-bronchodilator: FEV1 predicted FEV1 % predicted (Record actual values on the dotted lines and score the FEV1 % predicted in the next column) | 0 >95% predicted 1 95–90% 2 89–80% 3 79–70% 4 69–60% 5 59–50% 6 <50% predicted |

- 6 « auto » questions + 1 question à remplir par l'équipe médicale
- Bon contrôle <1, partiel entre 1 et 1,5, non contrôlé > 1,5

Evaluation du contrôle de l'asthme : Score ACT

TABLE III. Comparison of mean (SDs) ACT scores across groups differing in asthma control

| | Specialist rating of control | | | | | F | P value |
|-------------------|-------------------------------|----------------------------|-------------------------------|---------------------------|--------------------------------|------|---------|
| | Not controlled at all (n = 2) | Poorly controlled (n = 28) | Somewhat controlled (n = 103) | Well controlled (n = 224) | Completely controlled (n = 79) | | |
| ACT sum scoring | 7.5 (0.7) | 15.5 (4.4) | 16.9 (4.7) | 20.8 (3.4) | 21.5 (3.9) | 34.5 | .0000 |
| ACT sum of counts | 0 (0.0) | 1.8 (1.5) | 2.6 (1.7) | 3.9 (1.3) | 4.2 (1.3) | 33.7 | .0000 |

| | Change patient's therapy | | | F | P value | |
|-------------------|--------------------------|---------------------|----------------------|---|---------|-------|
| | Stepped down (n = 52) | No change (n = 269) | Stepped up (n = 115) | | | |
| ACT sum scoring | 20.6 (4.1) | 20.8 (3.6) | 16.6 (5.0) | — | 40.4 | .0000 |
| ACT sum of counts | 3.9 (1.4) | 3.9 (1.4) | 2.4 (1.7) | — | 38.9 | .0000 |

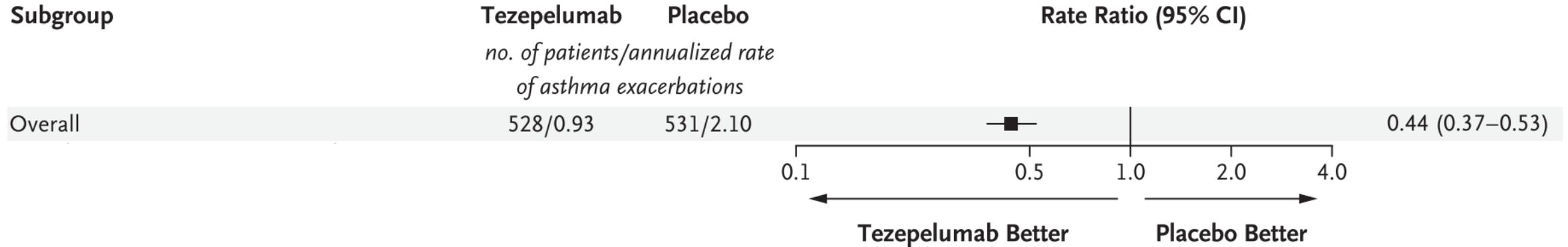
| | % Predicted FEV ₁ values | | | | F | P value | |
|-------------------|-------------------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|---|---------|-------|
| | 30% to 59% (n = 48) | 60% to 79% (n = 113) | 80% to 100% (n = 192) | 101% to 140% (n = 87) | | | |
| ACT sum scoring | 18.3 (4.7) | 19.0 (4.8) | 19.9 (4.4) | 20.9 (3.5) | — | 4.3 | .0052 |
| ACT sum of counts | 3.1 (1.7) | 3.3 (1.7) | 3.5 (1.6) | 4.0 (1.3) | — | 3.8 | .0099 |

- Auto-questionnaire
- Recul demandé : 4 semaines
- Asthme contrôlé si > ou = 20

| | | | | | |
|---|---|---|---|--|----------------|
| 1. Au cours des 4 dernières semaines, votre asthme vous a-t-il empêché(e) de pratiquer vos activités au travail, à l'école/université ou chez vous ? | | | | | |
| <input type="radio"/> Tout le temps | <input type="radio"/> La plupart du temps | <input type="radio"/> Quelques fois | <input type="radio"/> Rarement | <input type="radio"/> Jamais | Score : |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| 2. Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous été essoufflé(e) ? | | | | | |
| <input type="radio"/> Plus d'1 fois par jour | <input type="radio"/> 1 fois par jour | <input type="radio"/> 3 à 6 fois par semaine | <input type="radio"/> 1 ou 2 fois par semaine | <input type="radio"/> Jamais | Score : |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| 3. Au cours des 4 dernières semaines, les symptômes de l'asthme (sifflements dans la poitrine, toux, essoufflement, oppression ou douleur dans la poitrine) vous ont-ils réveillé(e) la nuit ou plus tôt que d'habitude le matin ? | | | | | |
| <input type="radio"/> 4 nuits ou plus par semaine | <input type="radio"/> 2 à 3 nuits par semaine | <input type="radio"/> 1 nuit par semaine | <input type="radio"/> Juste 1 ou 2 fois | <input type="radio"/> Jamais | Score : |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| 4. Au cours des 4 dernières semaines, combien de fois avez-vous utilisé votre inhalateur/aérosol-doseur de secours ? | | | | | |
| <input type="radio"/> 3 fois ou plus par jour | <input type="radio"/> 1 ou 2 fois par jour | <input type="radio"/> 2 ou 3 fois par semaine | <input type="radio"/> 1 fois ou moins par semaine | <input type="radio"/> Jamais | Score : |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| 5. Comment évalueriez-vous votre maîtrise de l'asthme au cours des 4 dernières semaines ? | | | | | |
| <input type="radio"/> Pas maîtrisé du tout | <input type="radio"/> Très peu maîtrisé | <input type="radio"/> Un peu maîtrisé | <input type="radio"/> Bien maîtrisé | <input type="radio"/> Totalemment maîtrisé | Score : |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| Test de Contrôle de l'Asthme (www.asthmacontroltest.com) | | | | | TOTAL : |

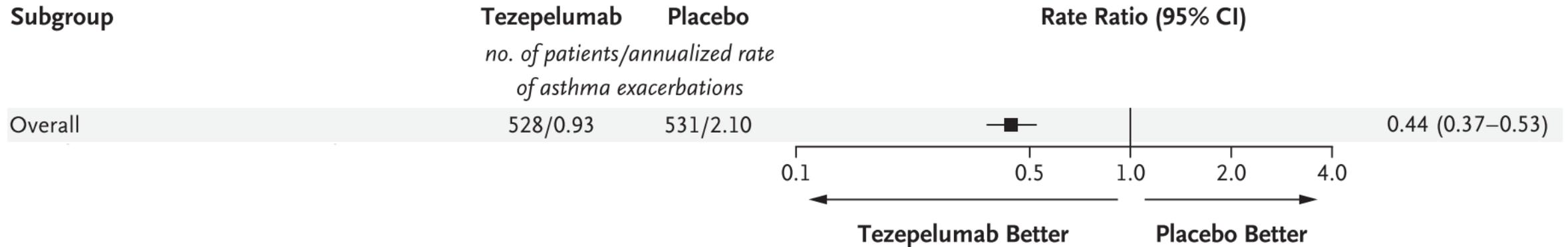
Nathan, R.A., et al., *Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control*. J Allergy Clin Immunol, 2004. **113**(1): p. 59-65.

Critère de jugement principal



Qu'en pensez-vous ?

Critère de jugement principal



Qu'en pensez-vous ?

Objectif principal de l'étude rempli

Réduction de 44% du taux annualisé d'exacerbation d'asthme dans le groupe tezepelumab comparé au groupe placebo

Critère de jugement principal

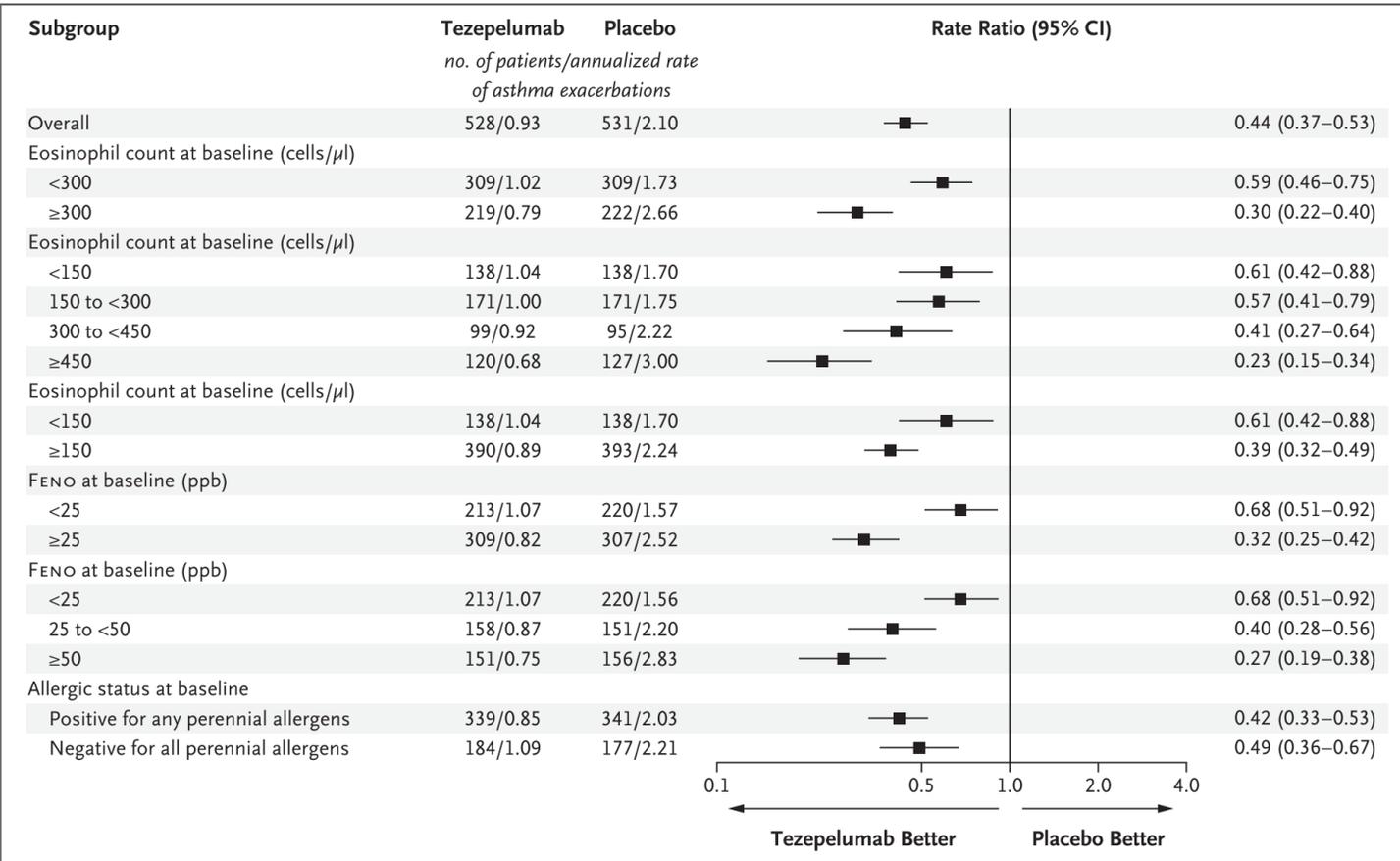


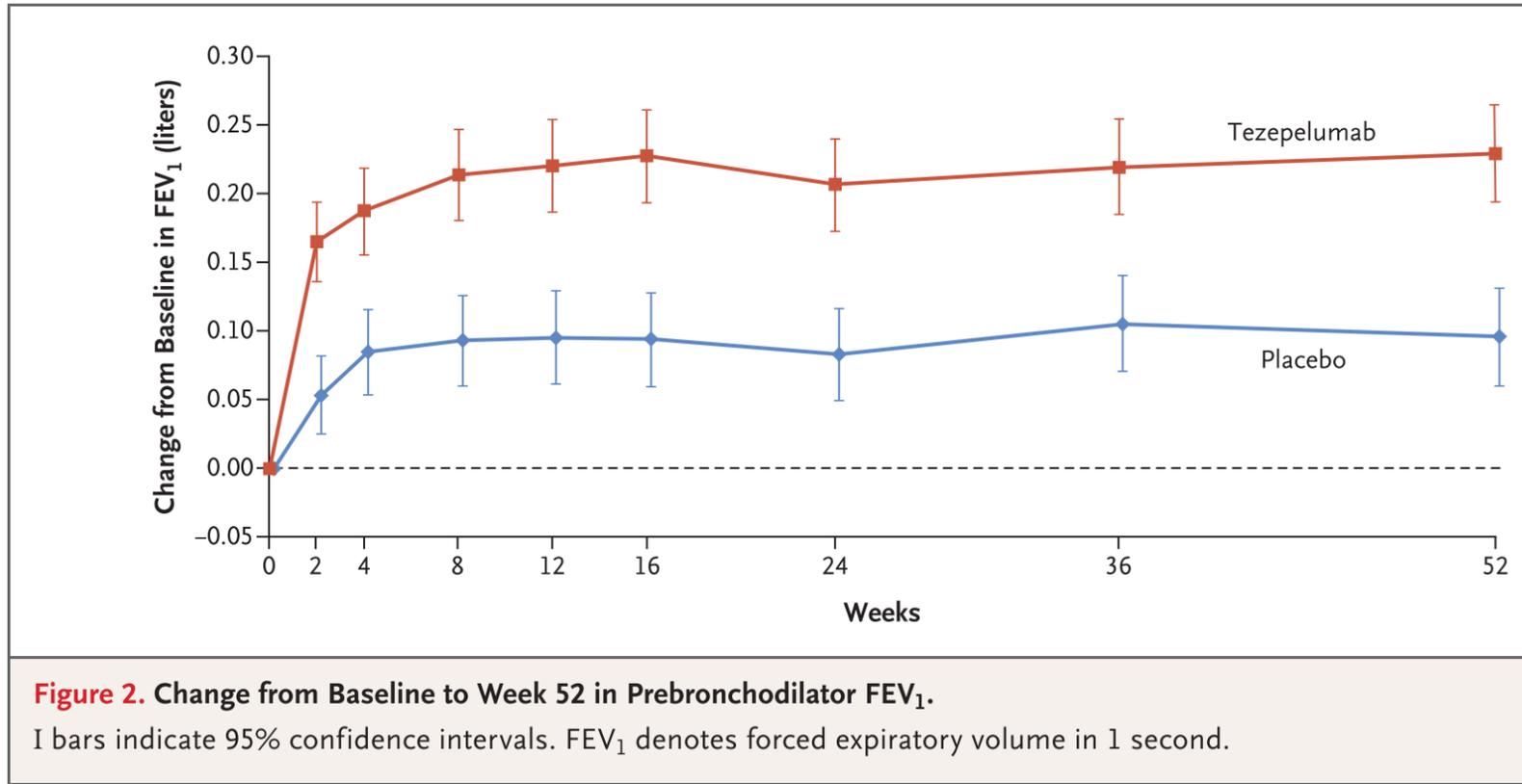
Figure 1. Annualized Rate of Asthma Exacerbations over a Period of 52 Weeks in the Overall Population and According to Baseline Biomarker Category or Allergic Status.
 Allergic status was determined according to fluorescence enzyme immunoassay for specific IgE against various perennial allergens (for details, see the Supplementary Appendix). FeNO denotes fraction of exhaled nitric oxide, and ppb parts per billion.

- **Objectif principal de l'étude rempli**
- **Réduction de 44%** du taux annualisé d'exacerbation d'asthme dans le groupe tezepelumab comparé au groupe placebo
- **Effets significatifs** chez les patients ayant des **marqueurs T2 haut comme bas** (FeNO et éosinophilie sanguine)
- **Effets significatifs quelque soit le statut allergique**



Menzies-Gow, A. *et al.* Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* **384**, 1800-1809, doi:10.1056/NEJMoa2034975 (2021).

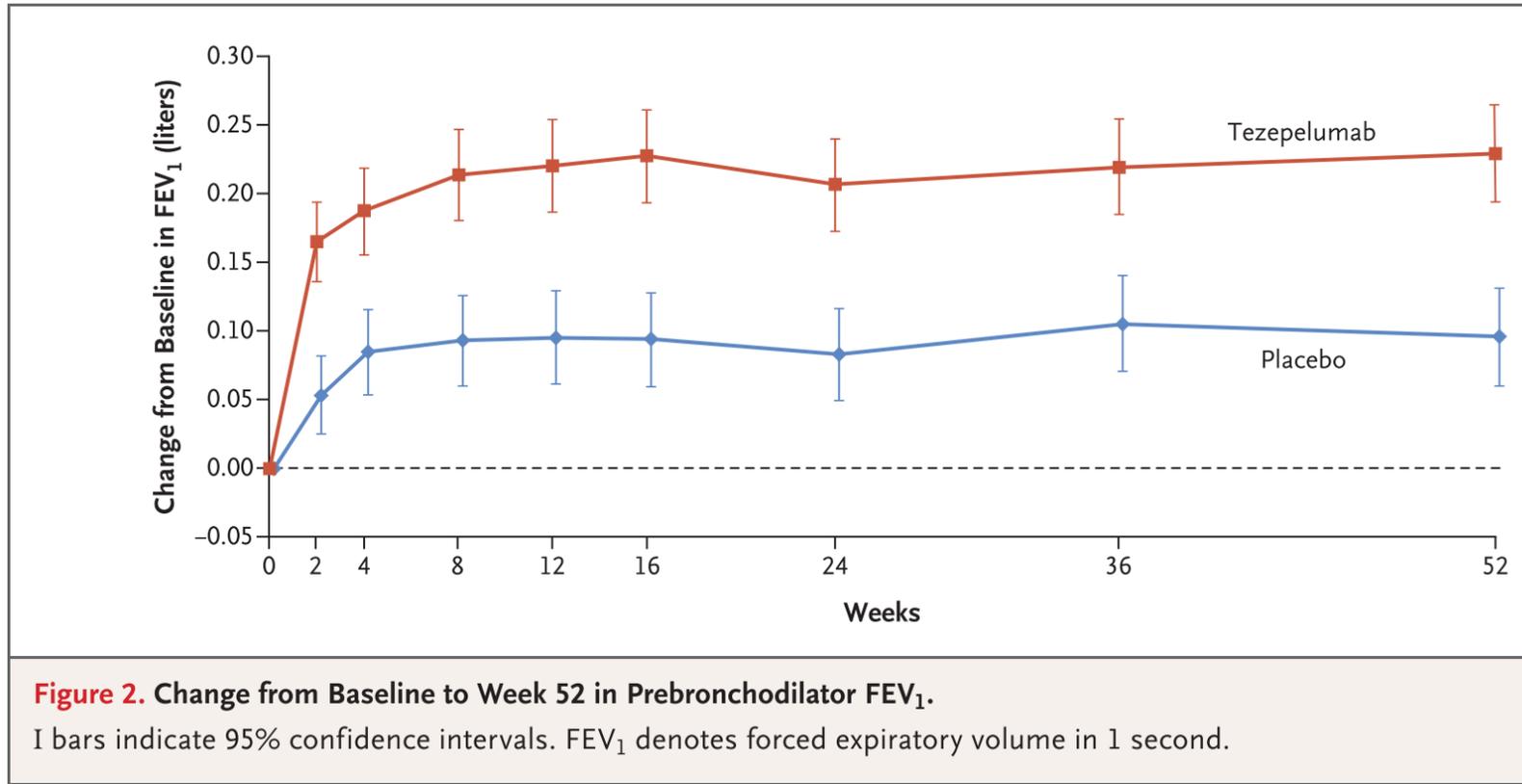
Critères secondaires : fonction respiratoire



- Amélioration statistiquement significative du VEMS préBD sous tezepelumab

Qu'en pensez-vous ?

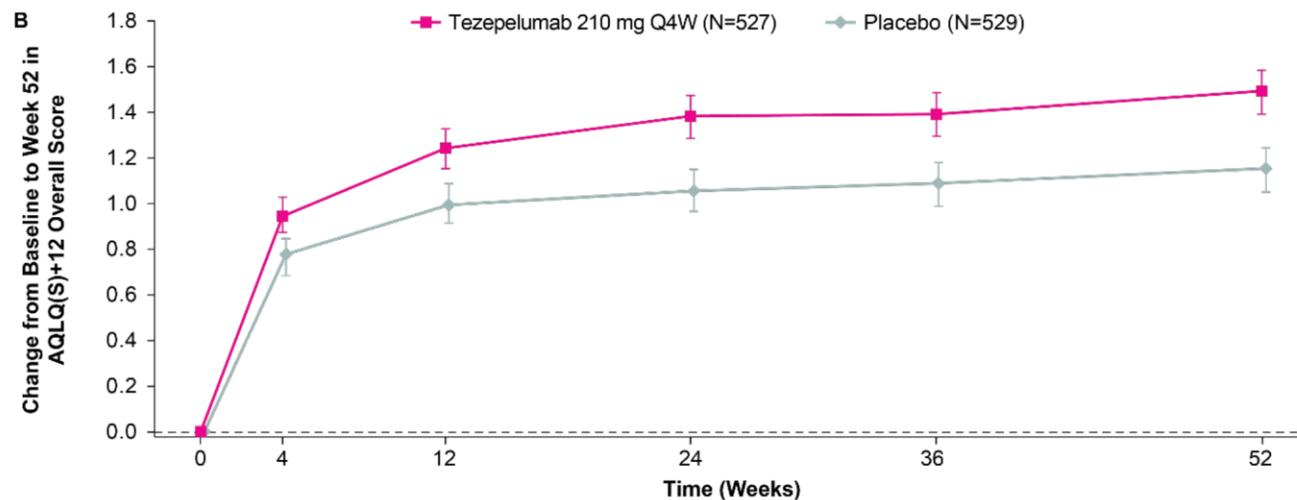
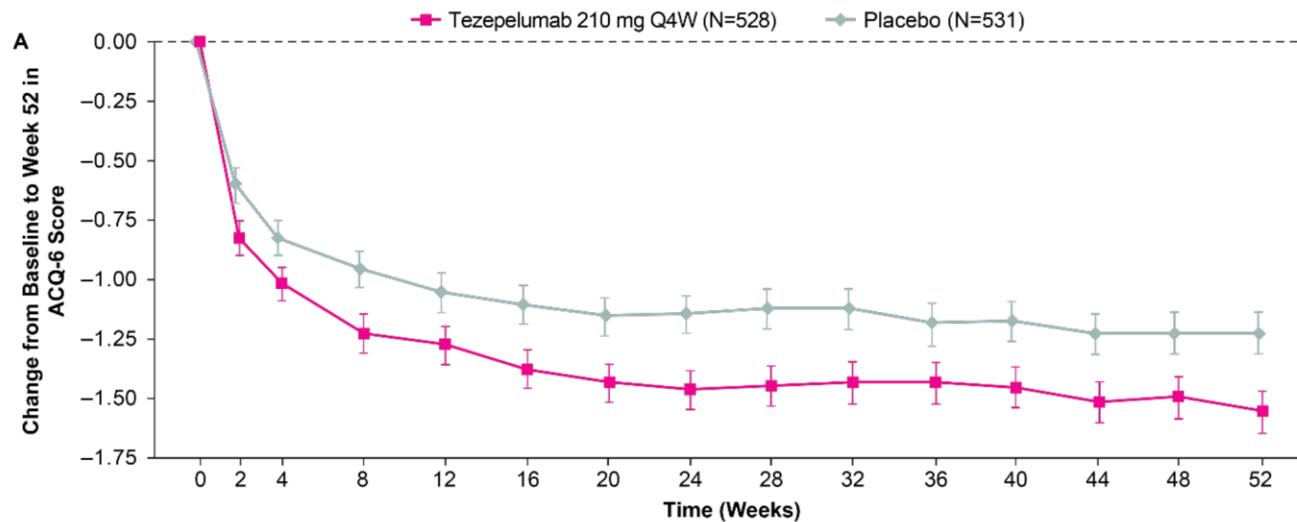
Critères secondaires : fonction respiratoire



- Amélioration statistiquement significative du VEMS préBD sous tezepelumab
- + 130mL (+80 to +180mL) => Signification clinique discutable +++

Menzies-Gow, A. *et al.* Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* **384**, 1800-1809, doi:10.1056/NEJMoa2034975 (2021).

Critères secondaires : contrôle de la maladie et qualité de vie



- Amélioration statistiquement significative des :
 - Score de contrôle(ACQ-6)
- 0,33 (- 0,46 to - 0,20) vs placebo
 - Score de qualité de vie (AQLQ)
+ 0,34 (+ 0,20 to 0,47) vs placebo
- Effets précoces : <4 weeks
- **MAIS n'atteint pas les différences minimales cliniquement significatives (MCID) :**
 - ACQ: -0,5
 - AQLQ: 0,5

MCID: Minimal Clinically Important Difference

Menzies-Gow, A. *et al.* Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* **384**, 1800-1809, doi:10.1056/NEJMoa2034975 (2021).

Pour conclure

Effet du tezepelumab dans l'asthme sévère

- **Efficacité démontrée sur le taux d'exacerbation annualisé**
 - Fonctionne quelque soit le statut FeNO ou le statut allergique
- Absence d'amélioration significative des scores de contrôle et de qualité de vie
 - NB: Fort effet placebo dans les essais thérapeutiques dans l'asthme.
- **Limitations liées au design de l'étude**
 - Sous-population spécifique d'asthmatiques sévères : quelle extrapolation possible dans ce contexte ?

Essai phase III ≠ Vrai vie

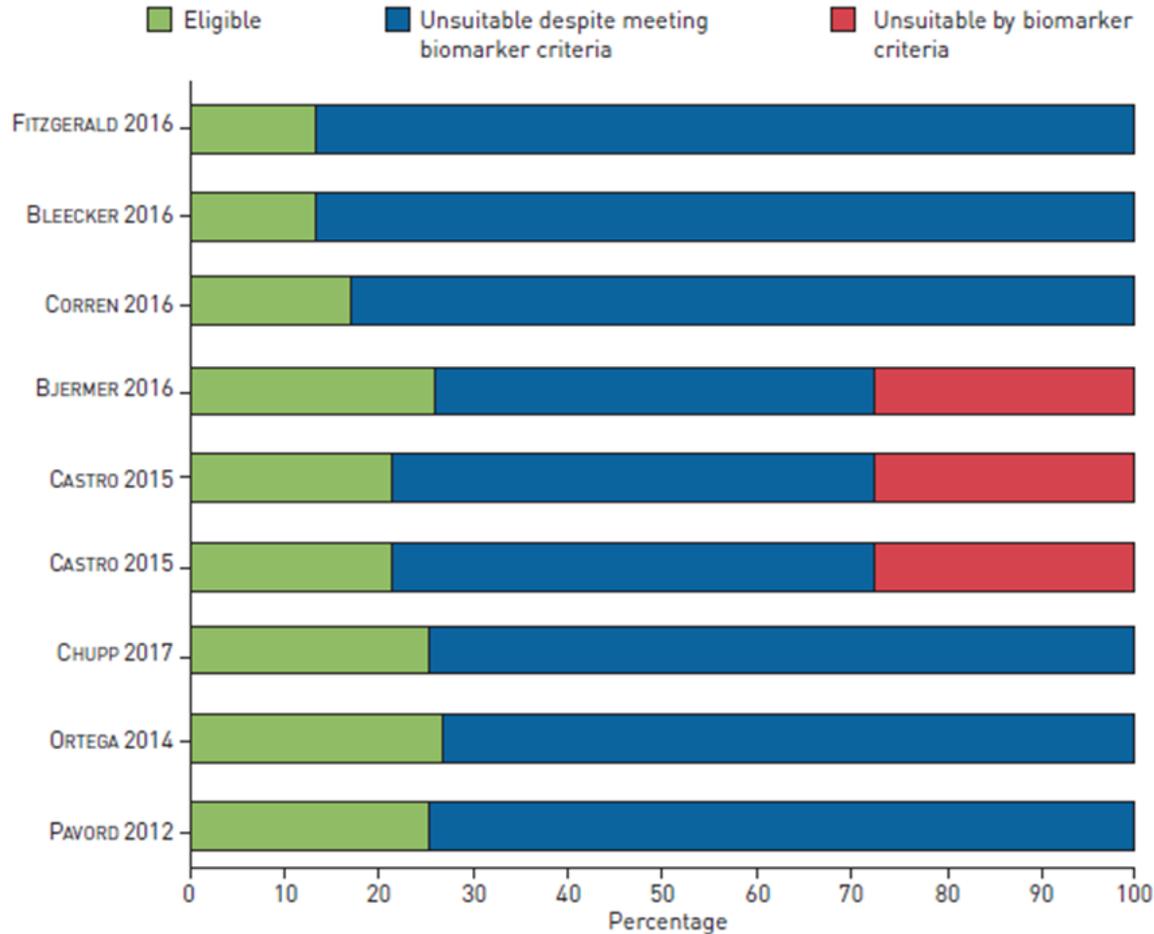


FIGURE 1 Trial eligibility for phase III interleukin (IL)-5 targeted treatments in severe asthmatics with a blood eosinophil count of ≥ 300 cells· μL^{-1}

- **Cohorte britannique**

- Pratique courante

- Eligibilité aux essais de phase III visant le type 2

- **2.1 à 26,9 %**

- Exclusion en lien avec

- Absence de réversibilité
- Absence d'obstruction permanente
- L'intoxication tabagique

Brown, T., et al., *Randomised controlled trials in severe asthma: selection by phenotype or stereotype*. Eur Respir J, 2018. **52**(6).

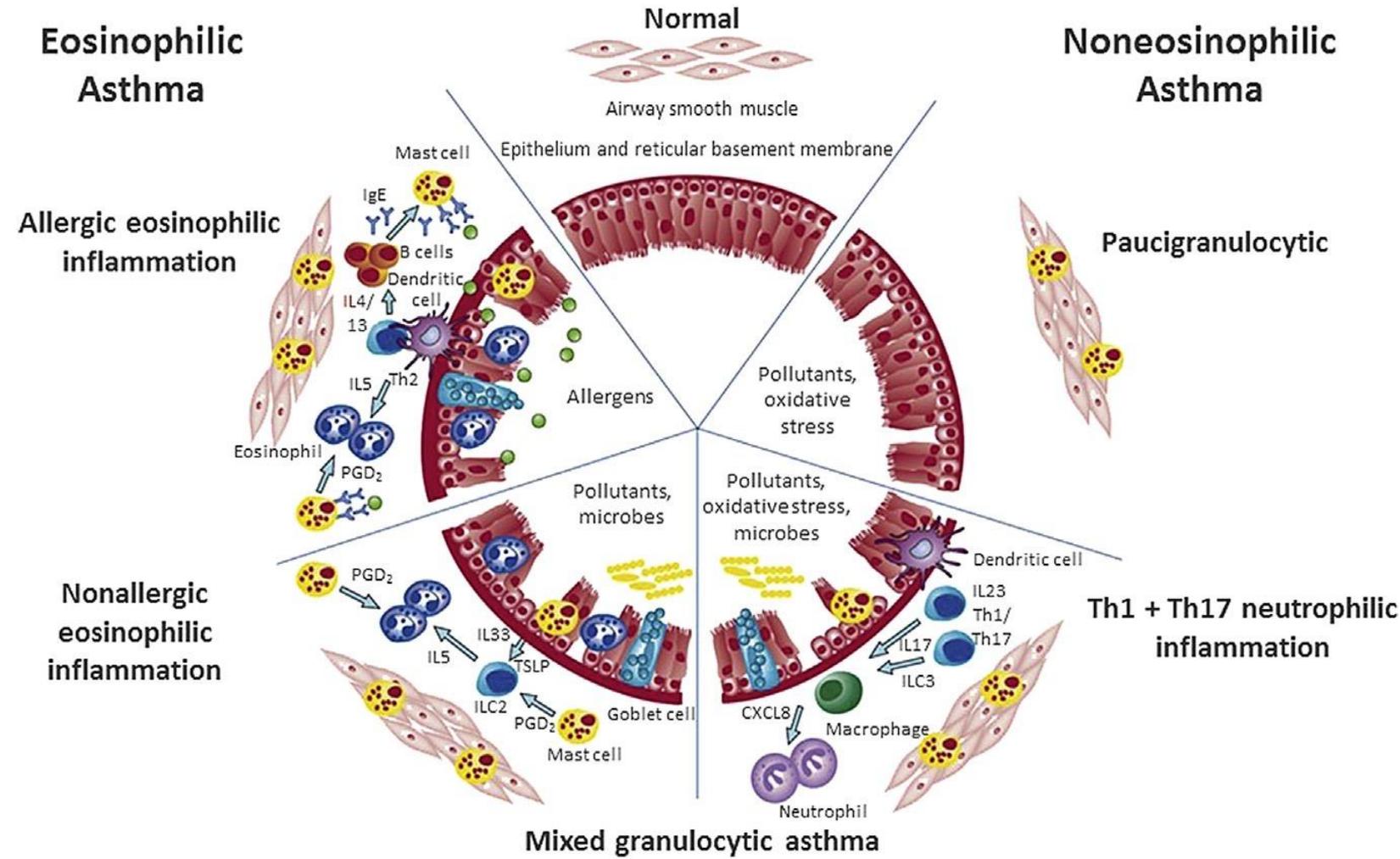
Perspectives

Effets du tezepelumab dans l'asthme sévère

- Quelle efficacité à long terme du tezepelumab ?
 - En attente des résultats des études d'extension (DESTINATION)
- Efficacité concernant la possibilité de réduire les corticoïdes oraux au long cours ?
 - Pas d'apport significatif du TEZEPELUMAB par rapport au placebo
(Wechsler ME et al., Lancet Respir Med. 2022 Jul;10(7))
- L'efficacité en condition de vie réelle devra être confirmée (Phase IV)
 - Importance des études pragmatiques et des études de vie réelle

L'inflammation, une cible de choix

- Conceptualisation de la maladie *dominée* par l'inflammation



L'inflammation, une cible de choix

Dupilumab

Eosinophilic Asthma

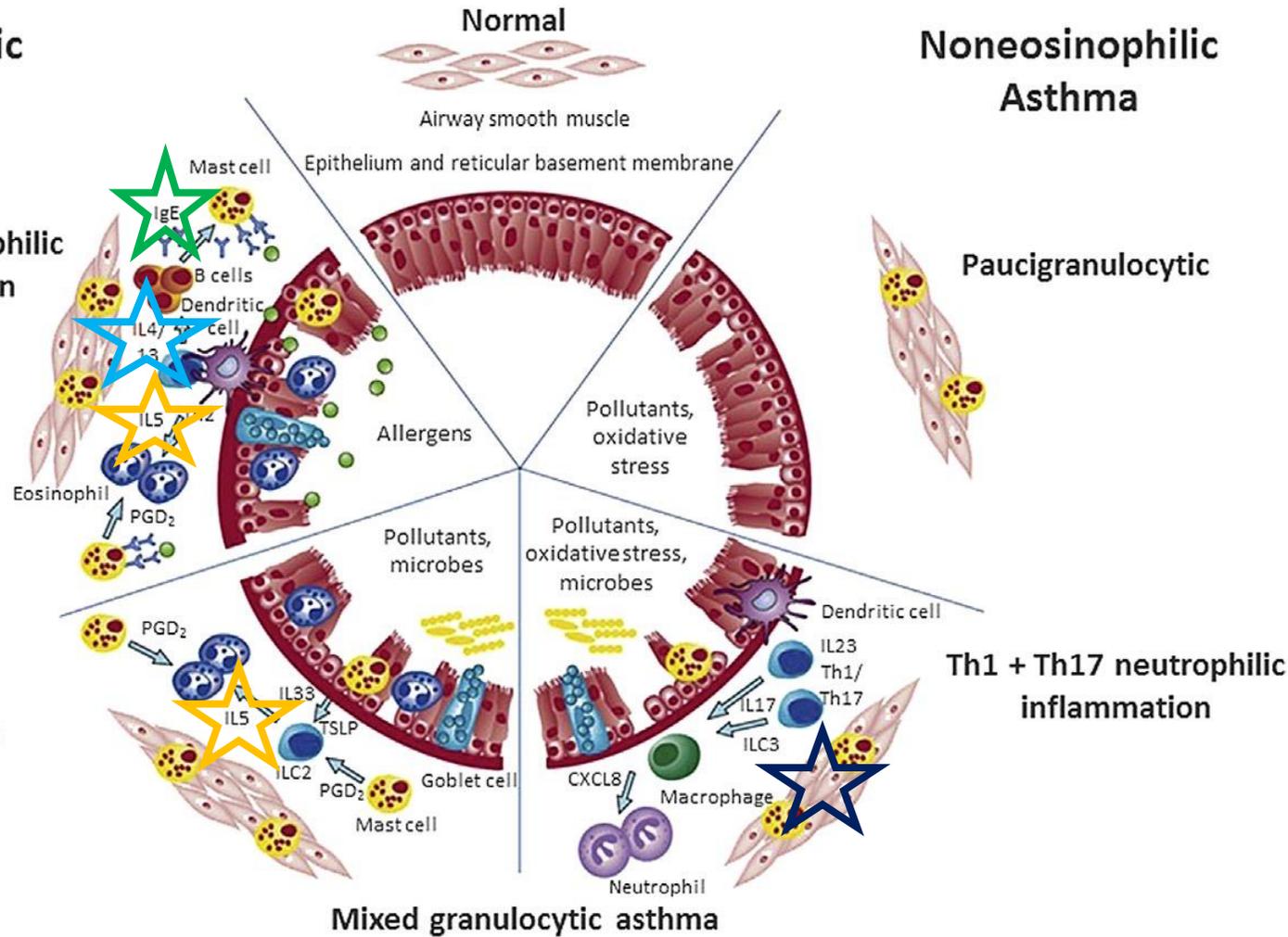
Mepolizumab

Reslizumab

Benralizumab

Allergic eosinophilic inflammation

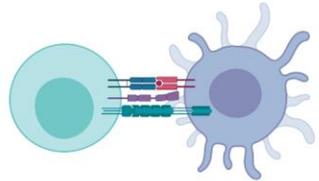
Omalizumab



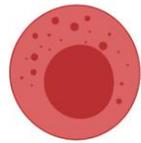
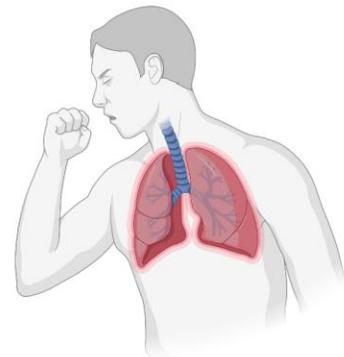
- Conceptualisation de la maladie *dominée* par l'inflammation
- **Nombreux traitements** ciblant les processus inflammatoire

Il n'y a pas que l'inflammation dans la vie !

Inflammation bronchique

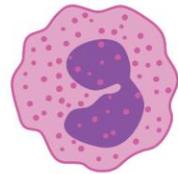


Immunité adaptative

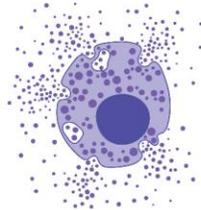


ILC-2

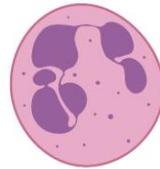
Immunité innée



Polynucléaires éosinophiles



Mastocytes

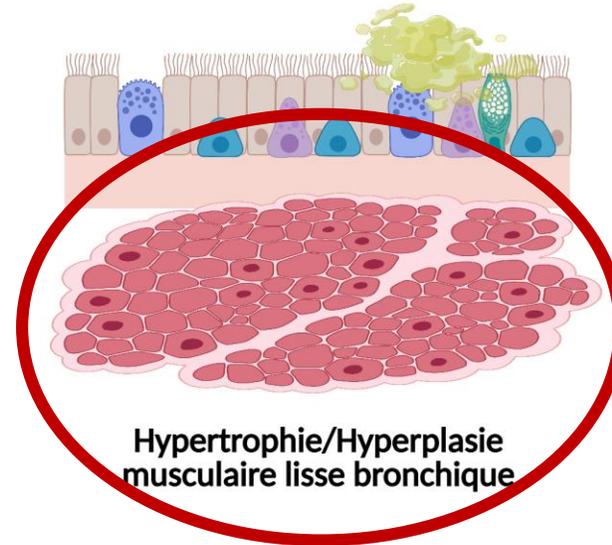


Polynucléaires Neutrophiles

Hyperréactivité bronchique

Remodelage bronchique

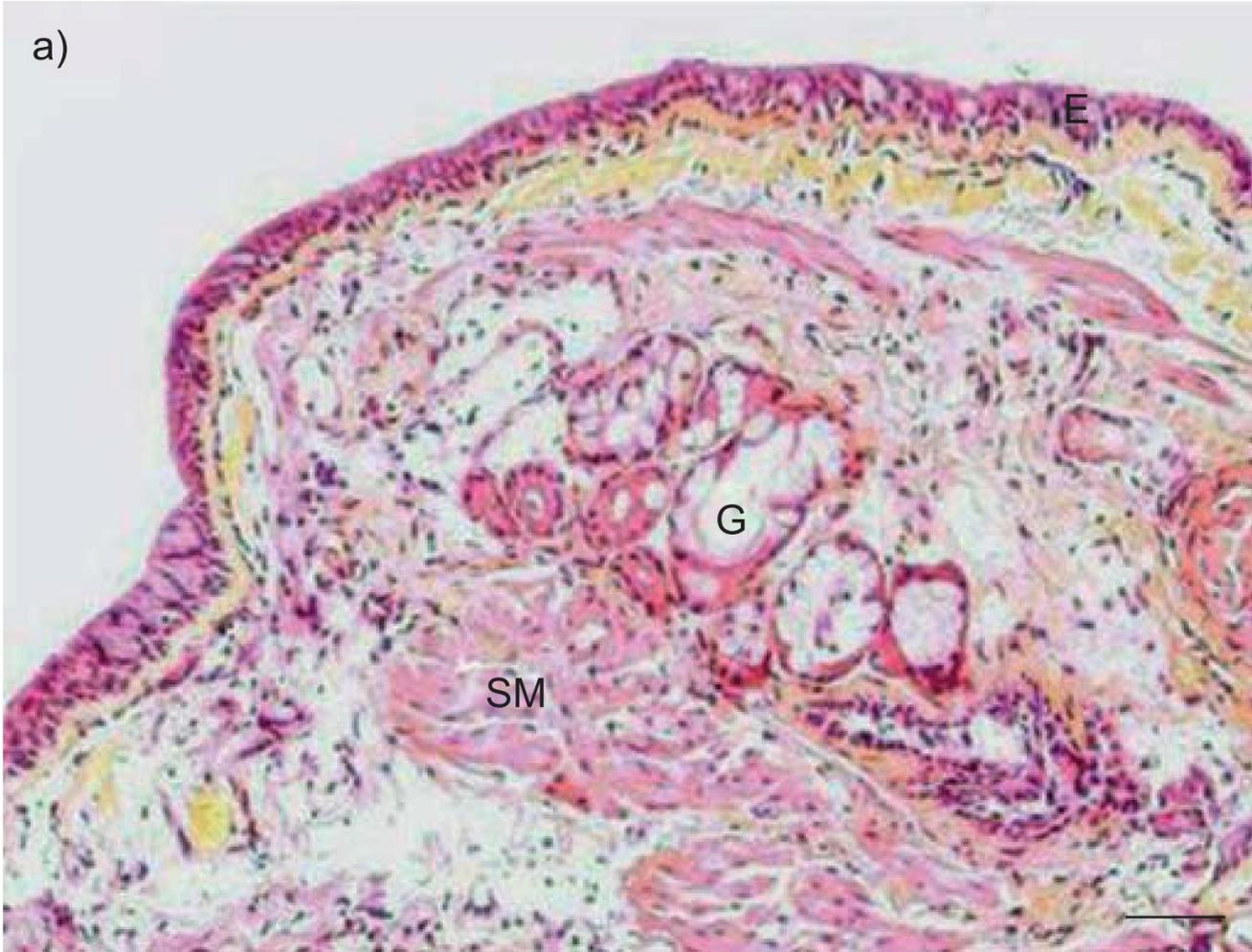
Dysfonction épithéliale



Hypertrophie/Hyperplasie musculaire lisse bronchique

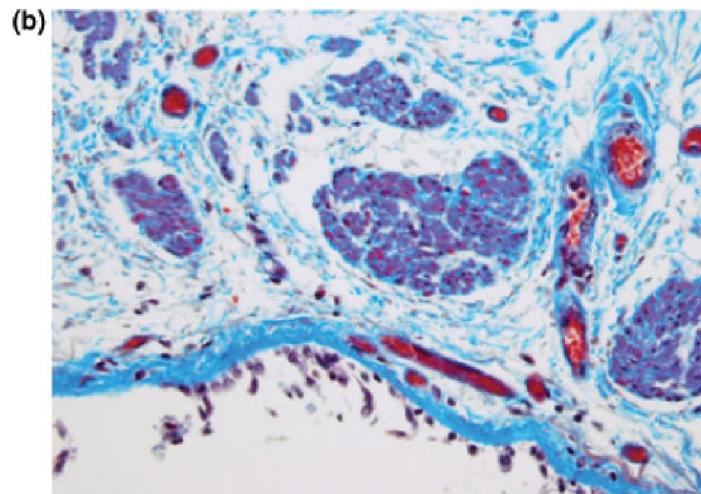
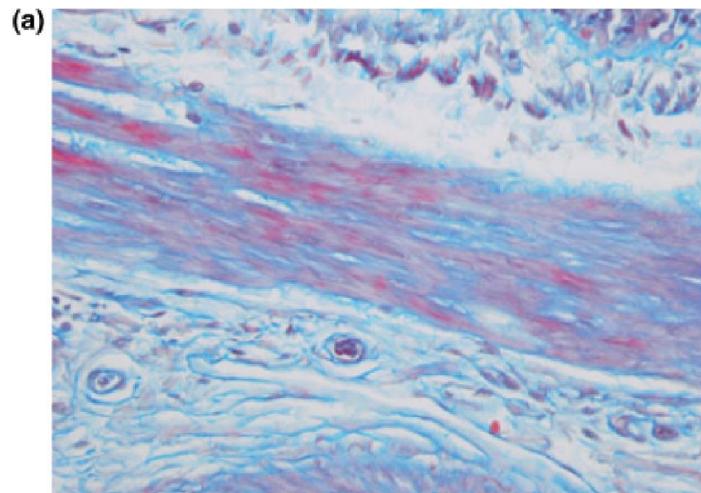
- Conceptualisation de la maladie *dominée* par l'inflammation
- **Nombreux traitements** ciblant les processus inflammatoire
- **Place pour d'autres cibles**
 - **Muscle lisse bronchique**
 - Epithélium bronchique

Le muscle lisse bronchique



- Conservation au cours de l'évolution ++
- Quelle fonction véritable en physiologie ?
 - Développement pré-natal
 - Maintien du tonus bronchique
 - Régulation des rapports ventilation/perfusion
 - Toux
 - Expulsion du mucus
 - Optimisation espace-mort
 - Etc.
- Un *appendice pulmonaire* ?

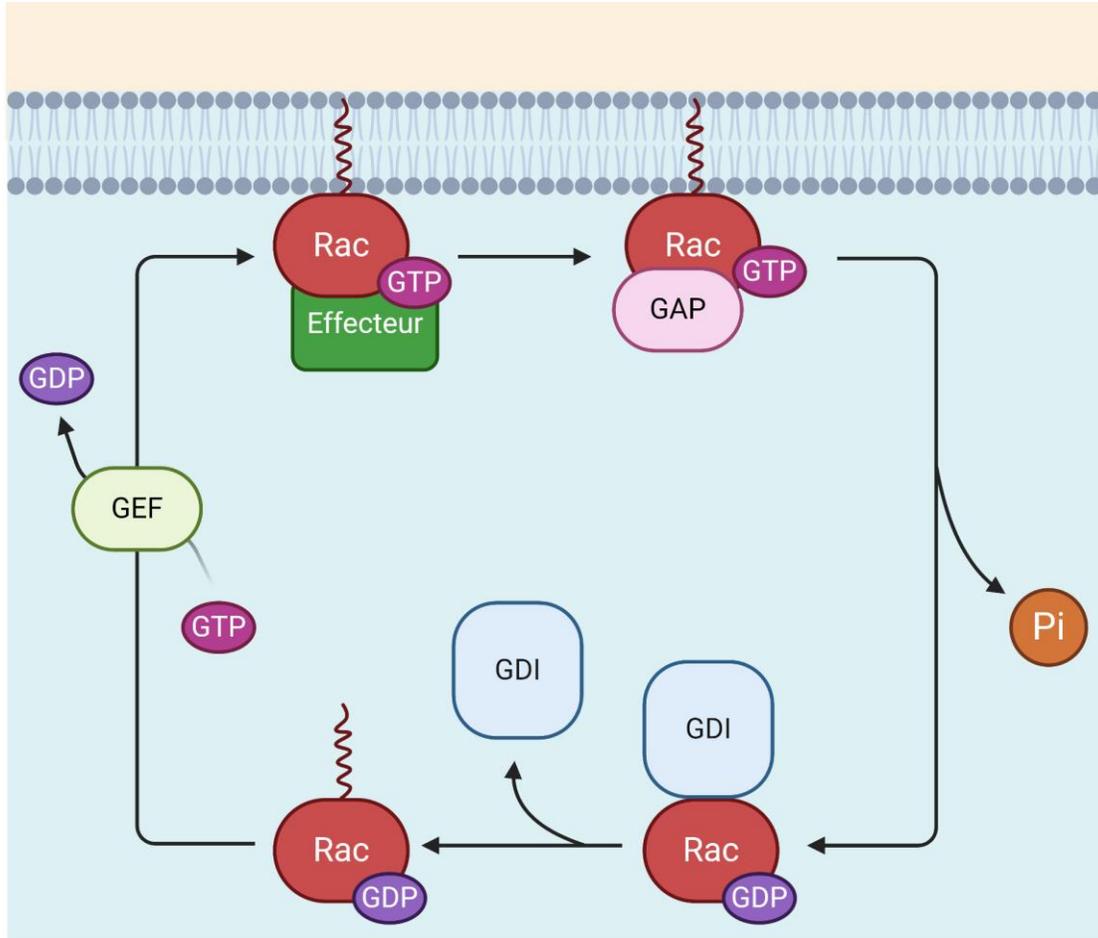
Le muscle lisse bronchique : dysfonction dans l'asthme



- Hypercontractilité des cellules musculaires lisses bronchiques
 - Augmentation de la capacité totale
 - Augmentation de la vitesse maximale de raccourcissement
- Hyperplasie musculaire lisse
 - Prolifération cellulaire/Inhibition apoptose
 - Différenciation des progéniteurs mésenchymateux
- Hypertrophie musculaire lisse
- Activité sécrétoire pro-inflammatoire et pro-remodelage
 - PDGF, FGF, IL-1 β , IL-5, IL-6, IL-8, IL-17
 - TGF- β

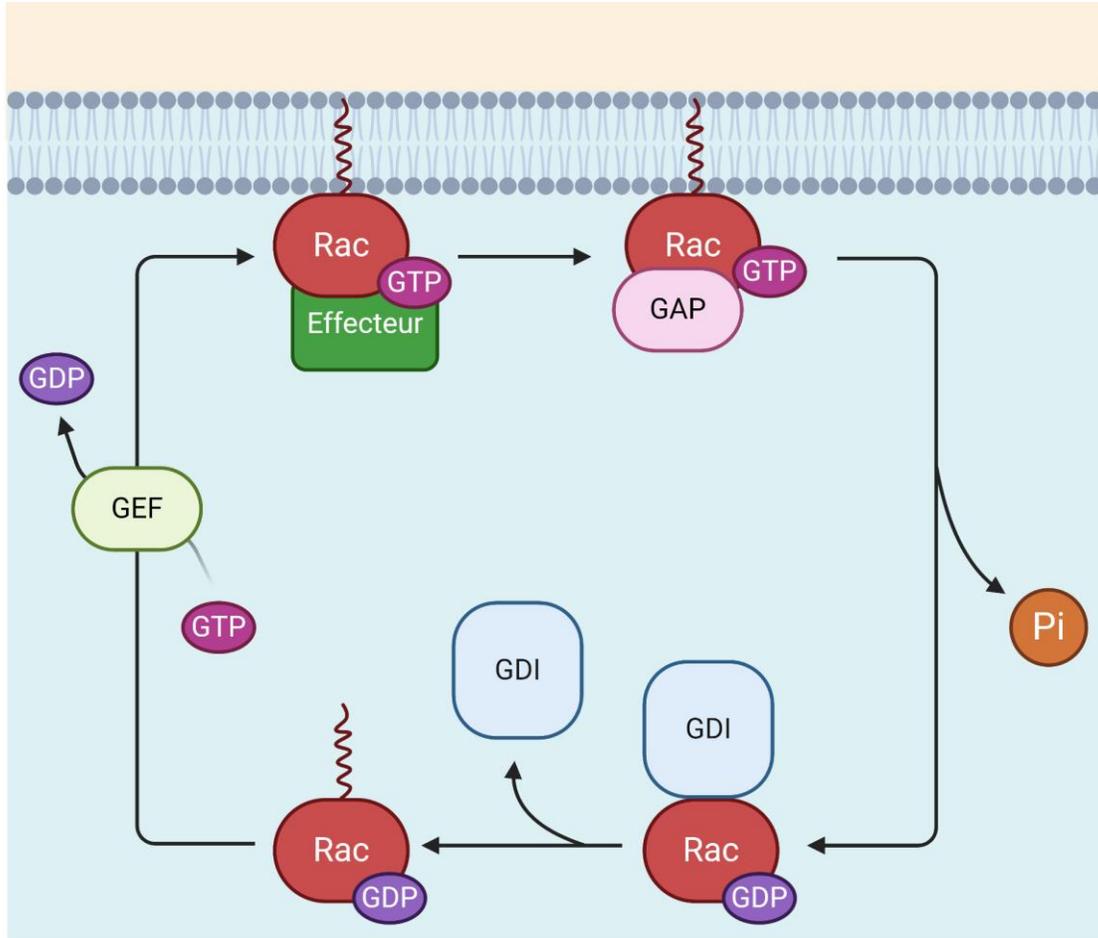
James, A., *Remodelling of airway smooth muscle in asthma: what sort do you have?* Clin Exp Allergy, 2005. **35**(6): p. 703-7.

Un nouvel acteur : la protéine Rac



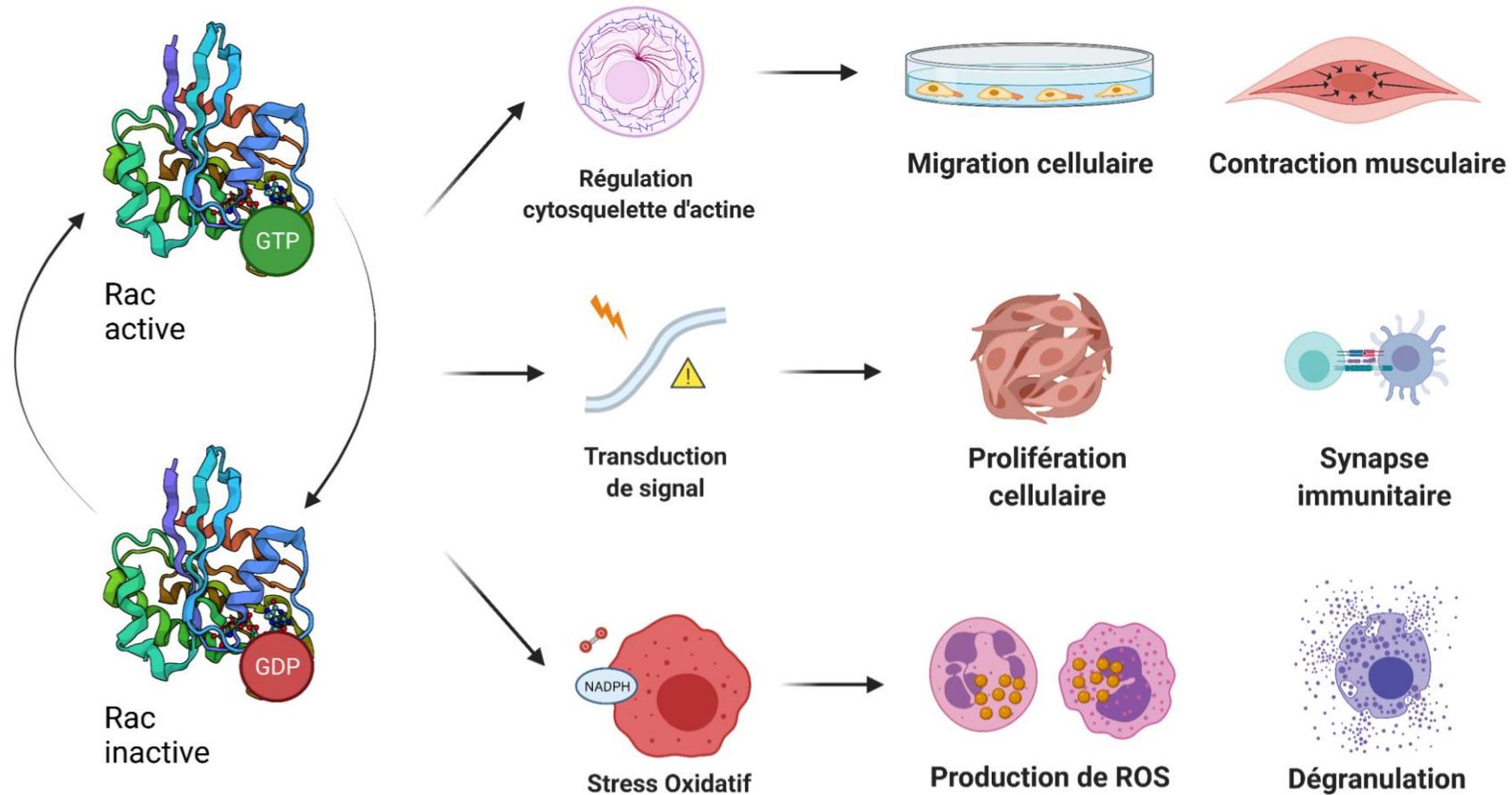
- GTPase de la superfamille Rho
- Interrupteur moléculaire évoluant entre :
 - Une forme active membranaire liée au GTP
 - Une forme inactive cytosolique liée au GDP

Un nouvel acteur : la protéine Rac



- GTPase de la superfamille Rho
- Interrupteur moléculaire évoluant entre :
 - Une forme active membranaire liée au GTP
 - Une forme inactive cytosolique liée au GDP
- Régulation précise
 - GEF: échange le GDP en GTP
 - GAP: hydrolyse du GTP en GDP
 - GDI: Stabilise sous la forme liant le GDP

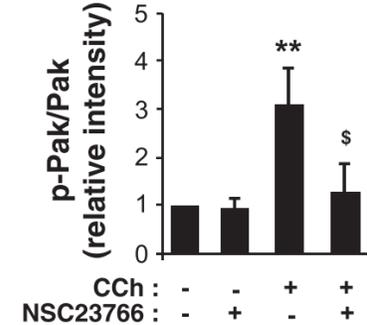
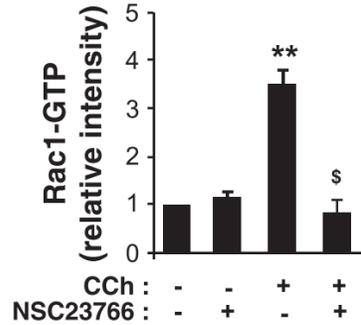
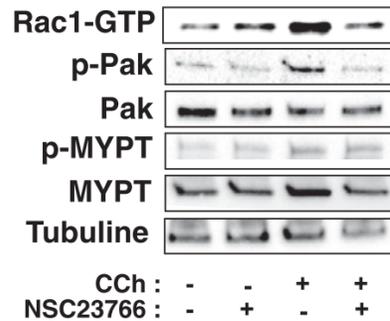
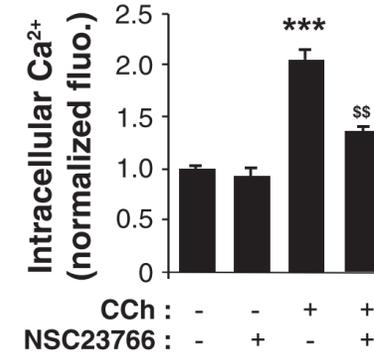
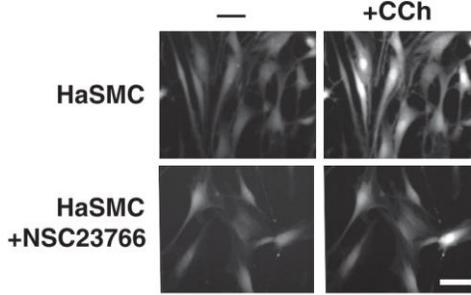
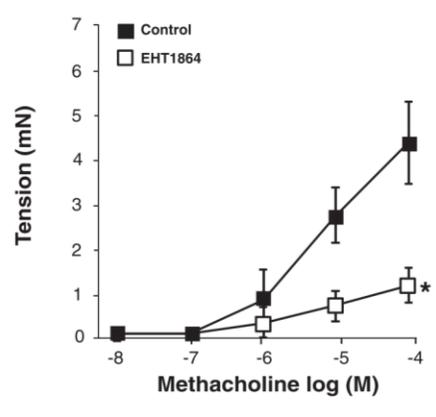
La GTPase Rac : un acteur essentiel de la biologie cellulaire



Rôle de Rac1 dans la biologie de la cellule musculaire lisse bronchique *au cours de l'asthme ?*



Rac1 et contraction des CML



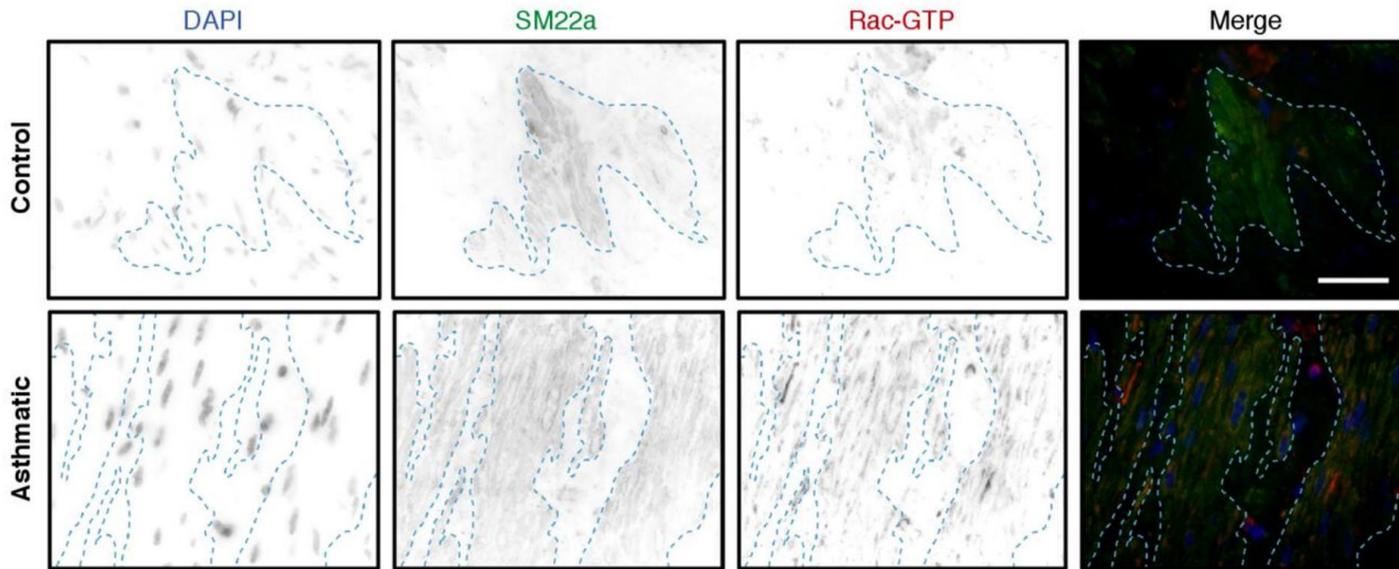
L'activation de Rac1 est **essentielle** à la contraction des CML

Intervention au niveau de la voie calcique

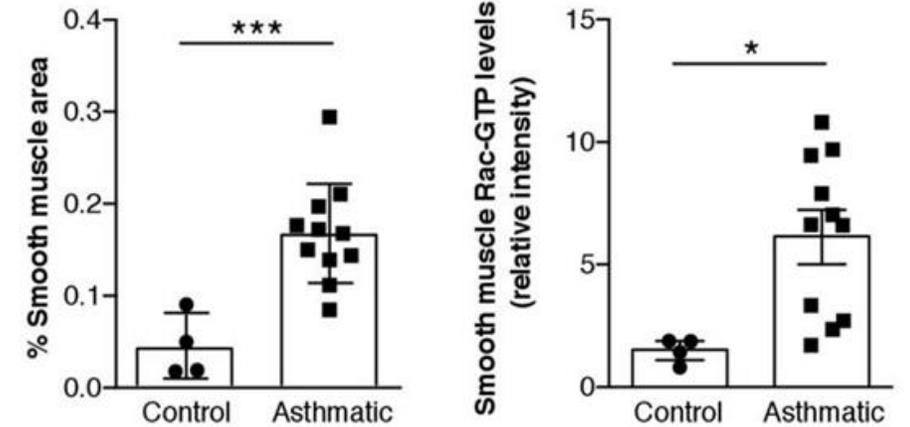
Rac1 et remodelage bronchique



A



B



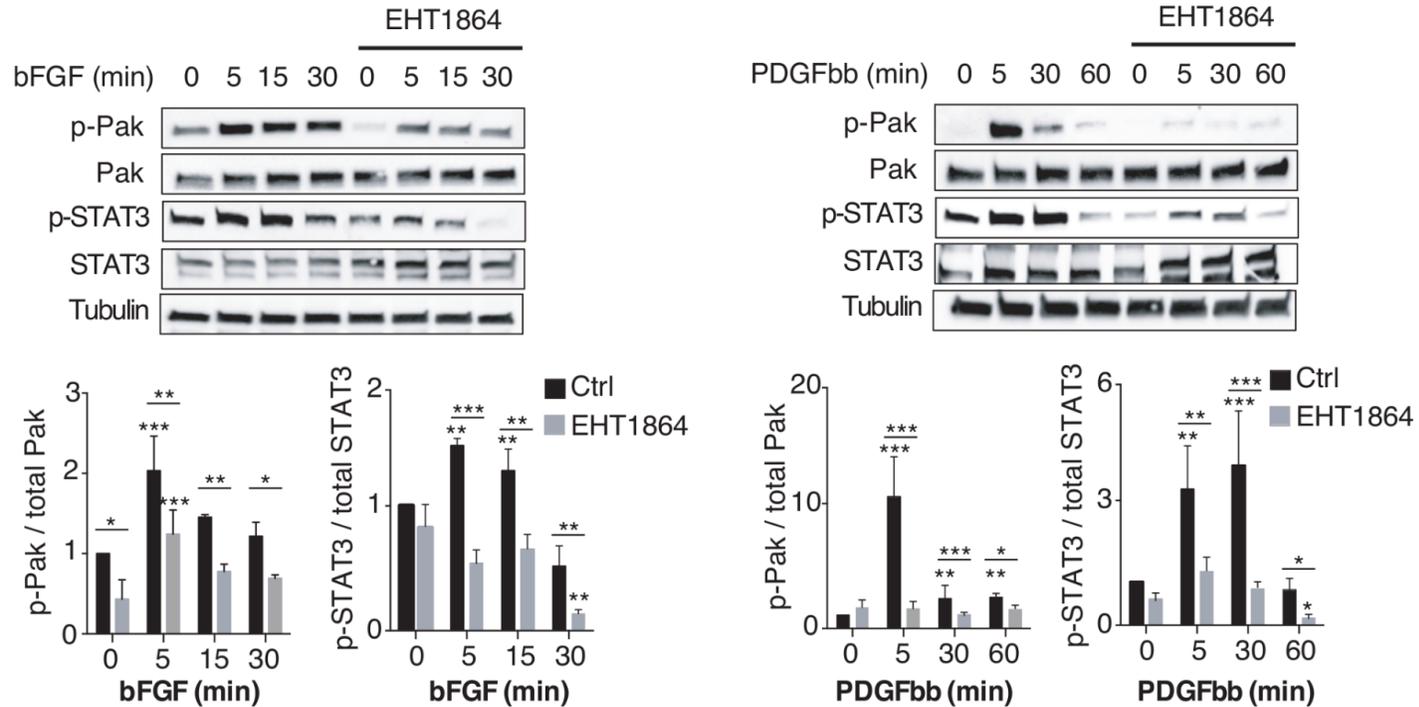
Aire musculaire lisse bronchique **augmentée** chez les patients asthmatiques

Niveaux de Rac-GTP (forme active) **augmentés** chez les patients asthmatiques

Rac1 et remodelage bronchique



A

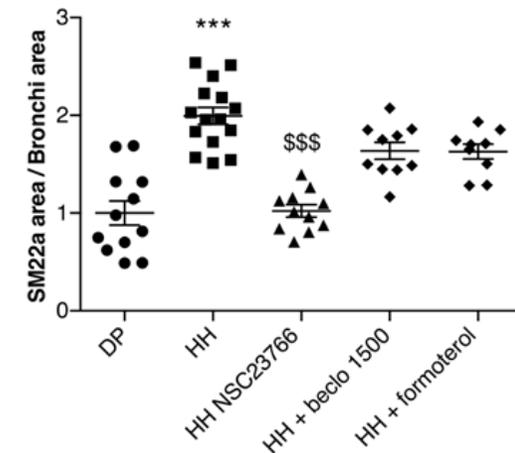
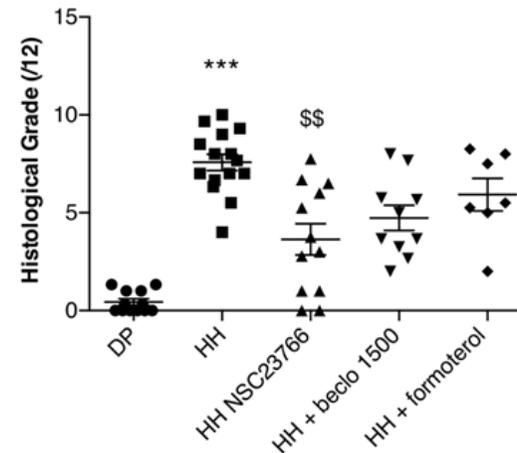
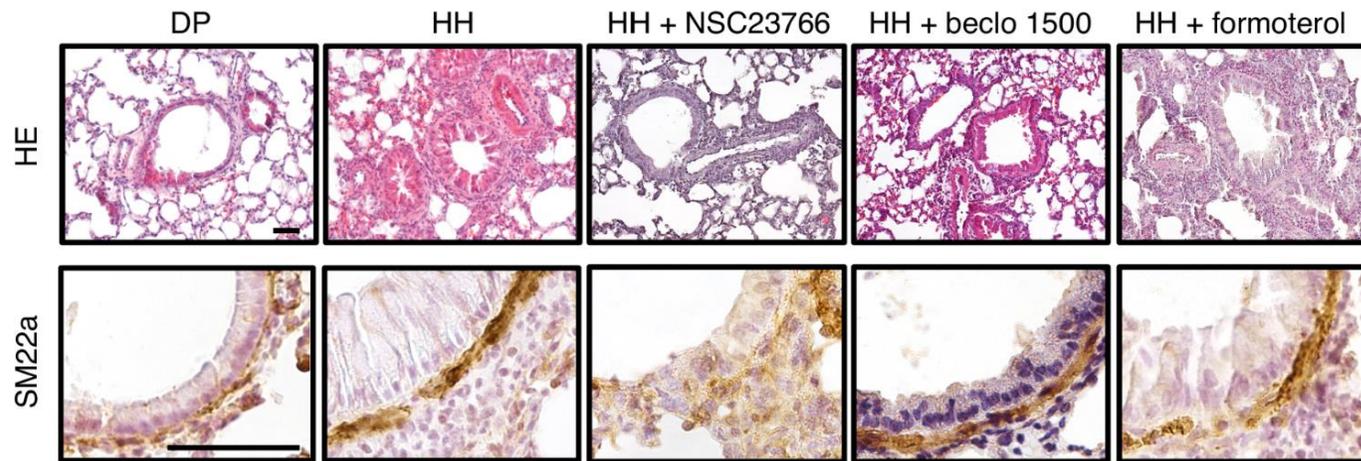


L'activation de Rac1 **participe à la prolifération** des CML humaines en réponse à des **facteurs de croissance** *in vitro*

Rac1 et remodelage bronchique



Modèle sévère

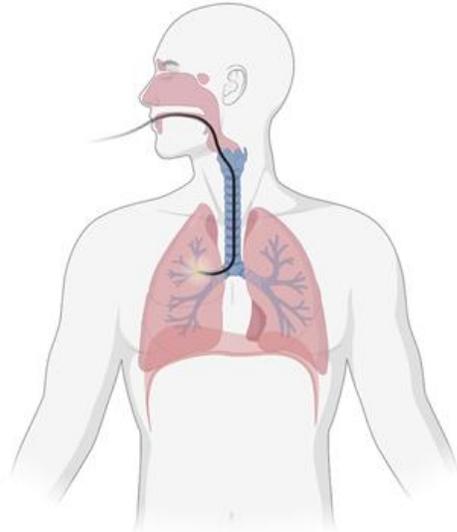


L'inhibition de Rac par voie inhalée (NSC23766) dans un modèle murin d'asthme sévère **diminue le remodelage bronchique** et l'aire occupée par les CML

Cible thérapeutique dans l'asthme : le muscle lisse bronchique



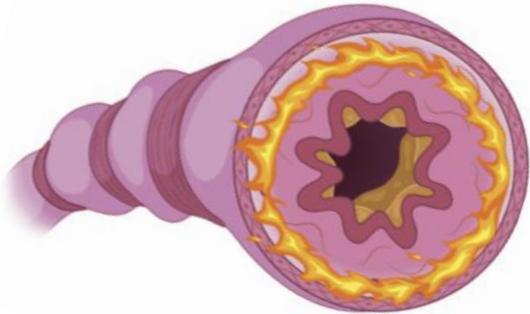
- Bronchodilatateur de courte à longue durée d'action
 - Activation des récepteurs β 2-adrénergiques
 - Activation de la PKA -> Diminution Ca^{2+} intracellulaire + activation de la MLCP
 - Inhibition des récepteurs muscariniques (M3 +++)
- Théophylline
- La thermoplastie bronchique
 - Limitation de l'épaisseur de la paroi bronchique
 - 3 séances d'endoscopie interventionnelle
 - Application d'une énergie thermique de manière circonférentielle
 - Lobes traités séquentiellement sauf lobe moyen
 - Diminution de l'épaisseur musculaire lisse lors de la régénération



Ciblons le muscle lisse bronchique : la thermoplastie bronchique

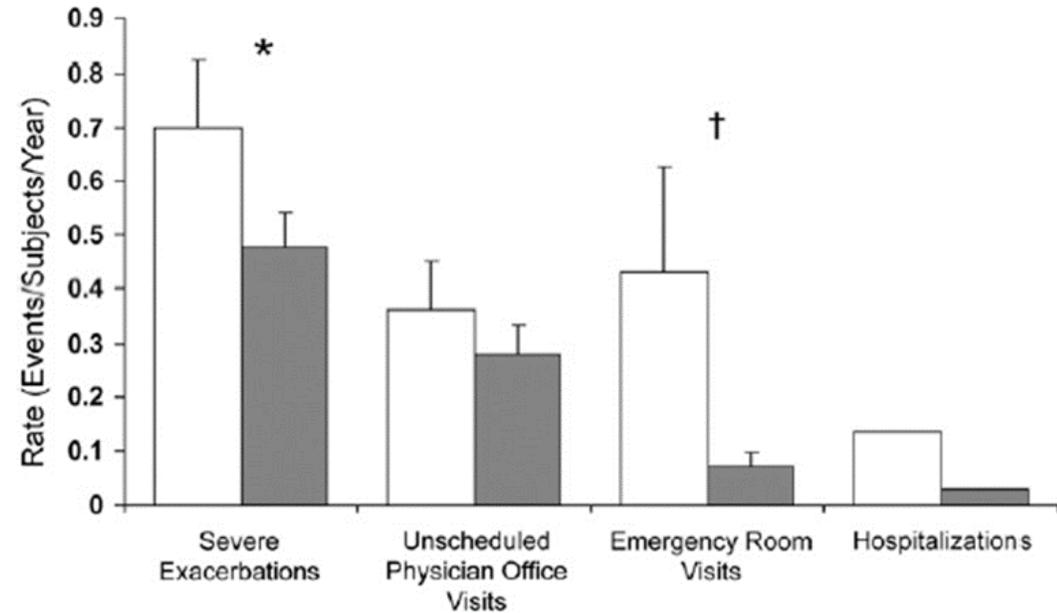
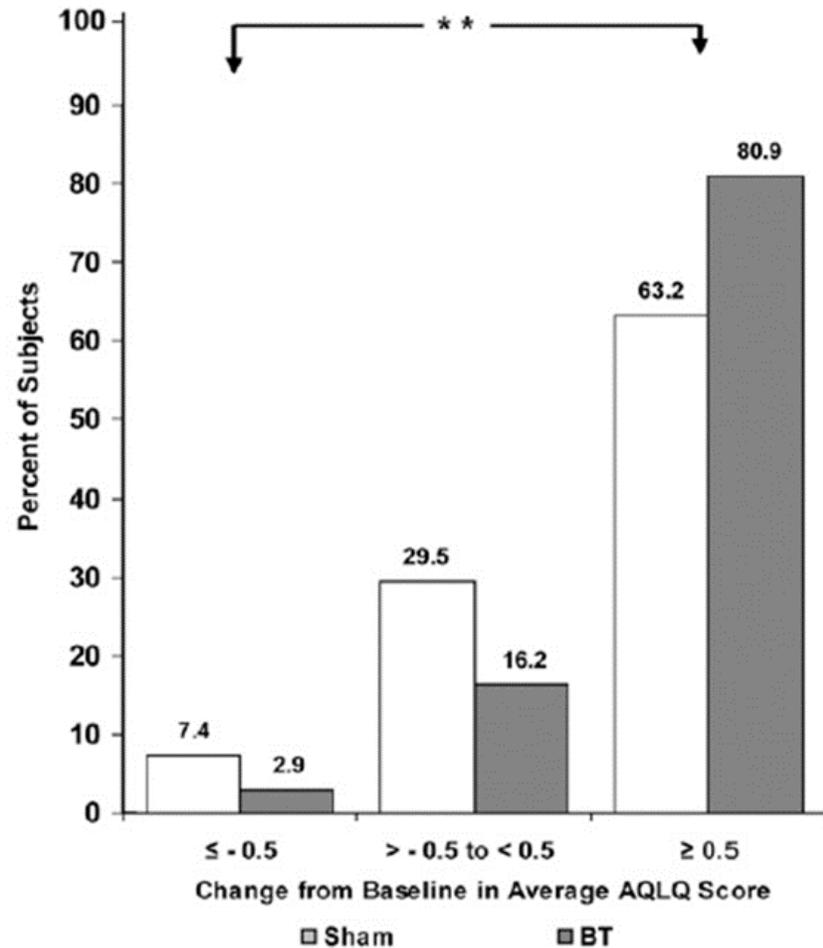


- Asthmatiques sévères exacerbateurs fréquents inéligibles aux biothérapies et aux protocoles
- **Endoscopie interventionnelle**
 - 3 séances à 3 semaines d'intervalle
 - Application de sonde thermique en endobronchique
- **Objectif** : Réduction de l'épaisseur de la paroi bronchique + diminution de l'activité contractile du muscle lisse bronchique



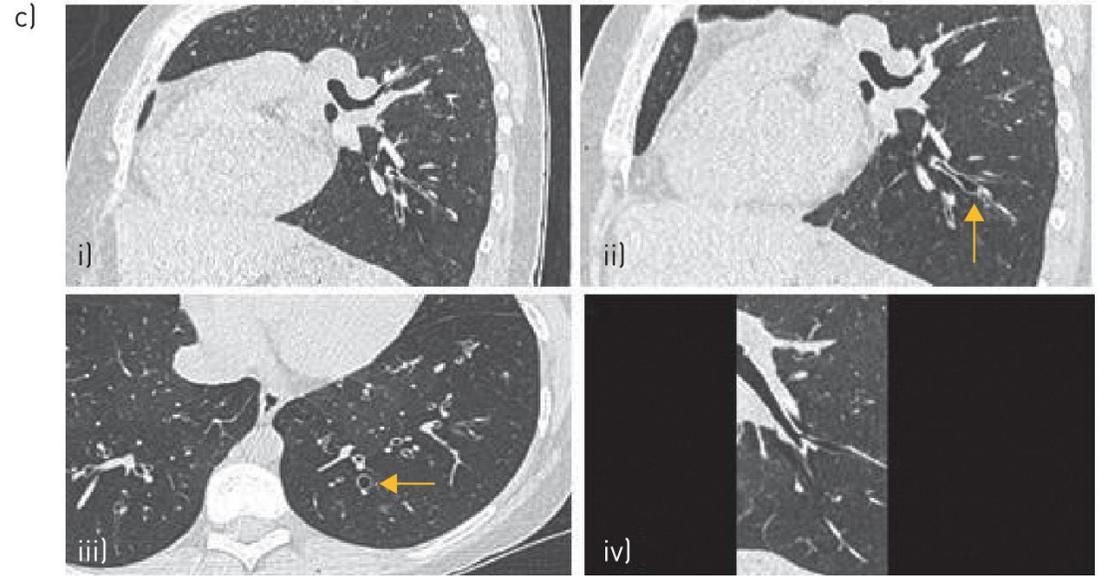
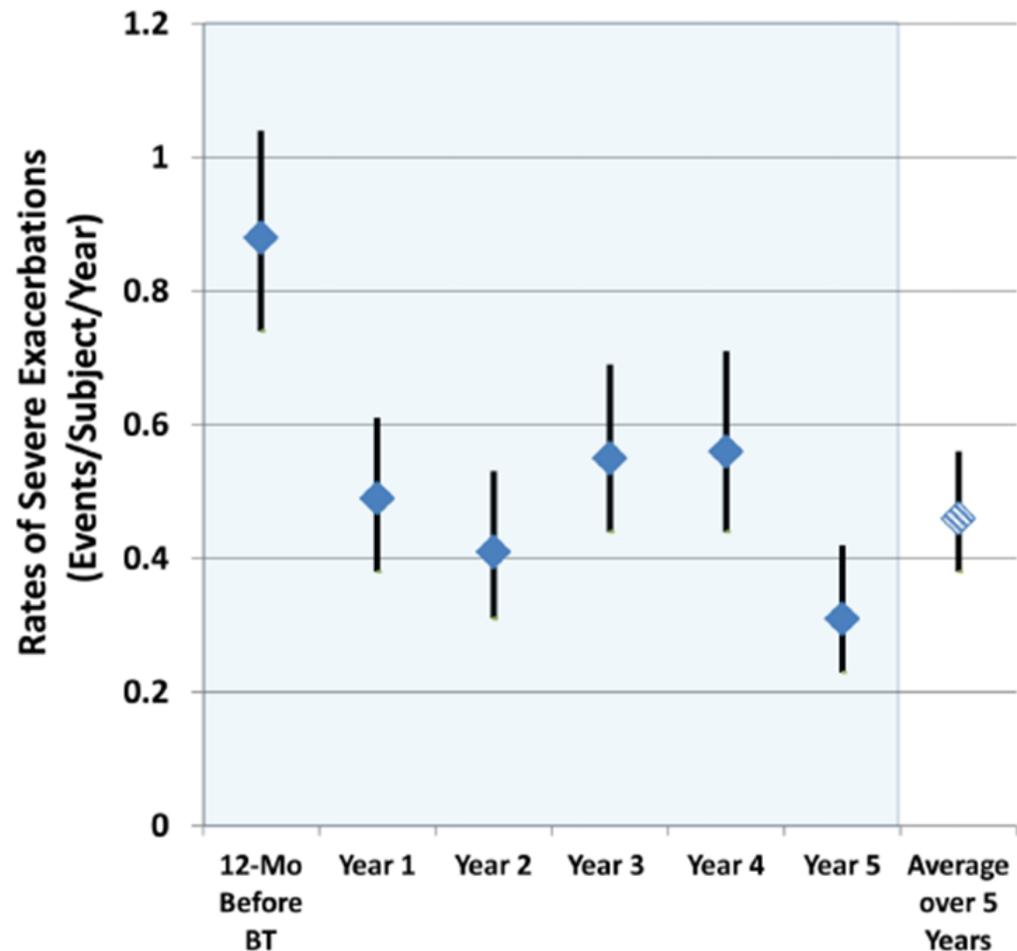
Ciblons le muscle lisse bronchique : la thermoplastie bronchique

B



- Essai clinique avec **procédure sham**
- **Diminution des exacerbations sévères**
- Amélioration sensible de la qualité de vie

Ciblons le muscle lisse bronchique : la thermoplastie bronchique



- Maintenance de l'effet bénéfique (exacerbations) au long cours.
- Description d'atteinte structurelle post thermoplastie : signification ?

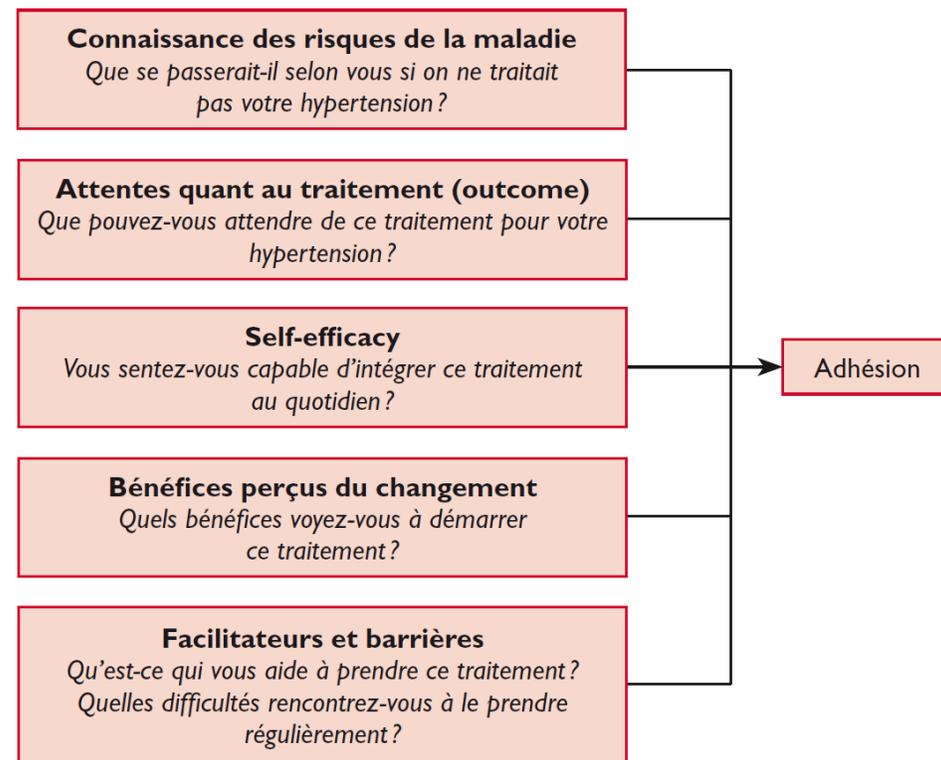
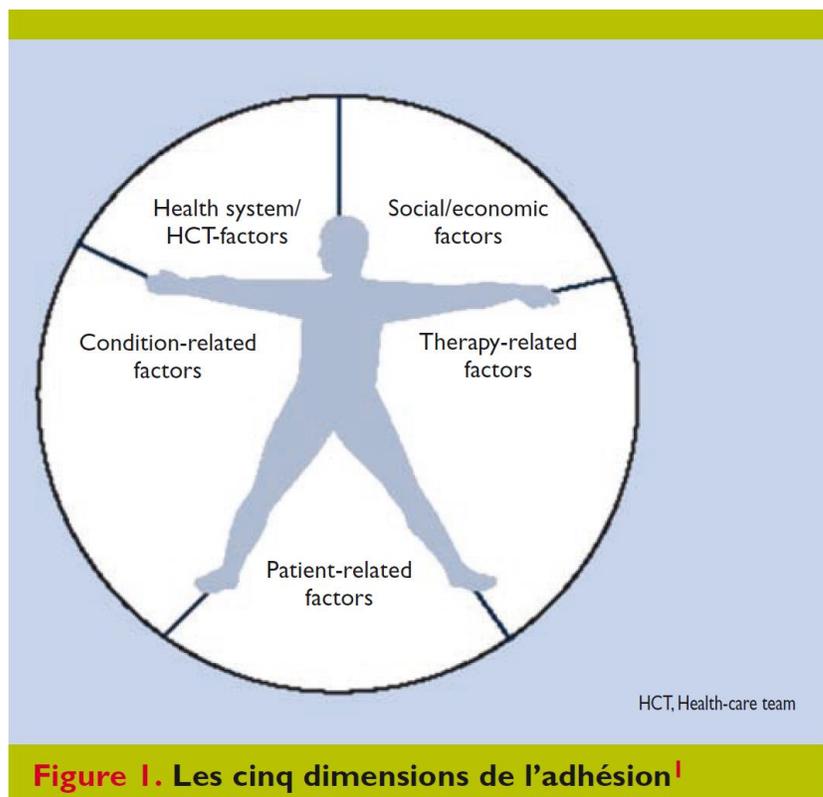
Wechsler, M.E., et al., *Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma*. J Allergy Clin Immunol, 2013. **132**(6): p. 1295-302.

Thibaut de Menonville, C., et al., *Focal bronchial dilatations after thermoplasty for severe asthma*. ERJ Open Res, 2020. **6**(3).

Partie 4 :

Au service de l'amélioration des prises en charge

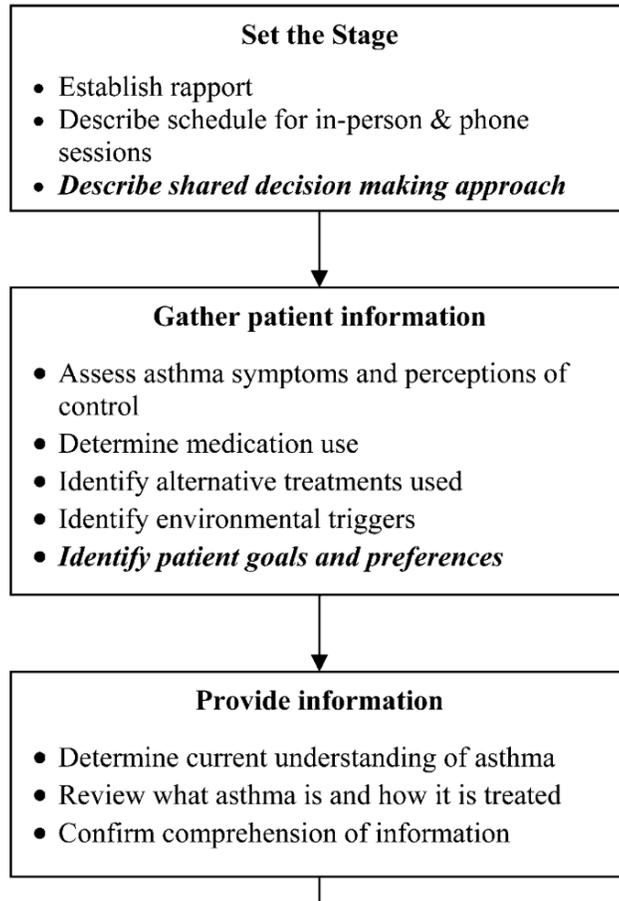
Asthme et maladie chronique : l'adhésion thérapeutique



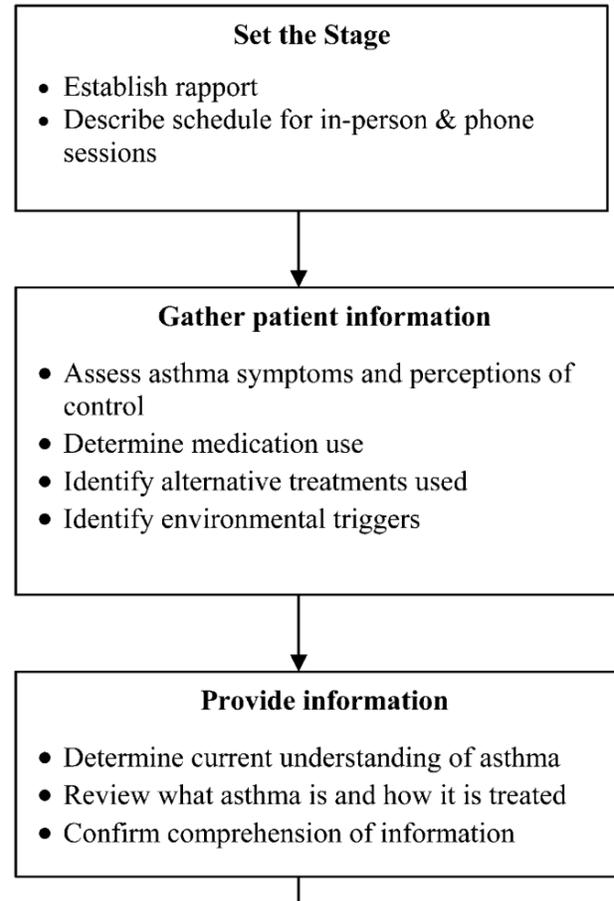
- L'adhésion thérapeutique est **complexe** et **essentielle** aux soins
- **Comment l'améliorer ?**

La décision médicale partagée

Shared Decision Making



Clinician Decision Making



- Explication du principe de décision médicale partagée
- Evaluation de l'attente du patient (personnalisation)

La décision médicale partagée

Shared Decision Making

Negotiation

- *Summarize patient goals and preferences*
- Review spirometry results with patient
- Assess patient's current level of control
- Determine asthma severity from current regimen and control, using GINA guidelines
- Address potential adherence problems
- *Discuss regimen options and their relative merits in terms of patient's goals and preferences*
- *Negotiate a decision about treatment regimen*

Clinician Decision Making

Prescription

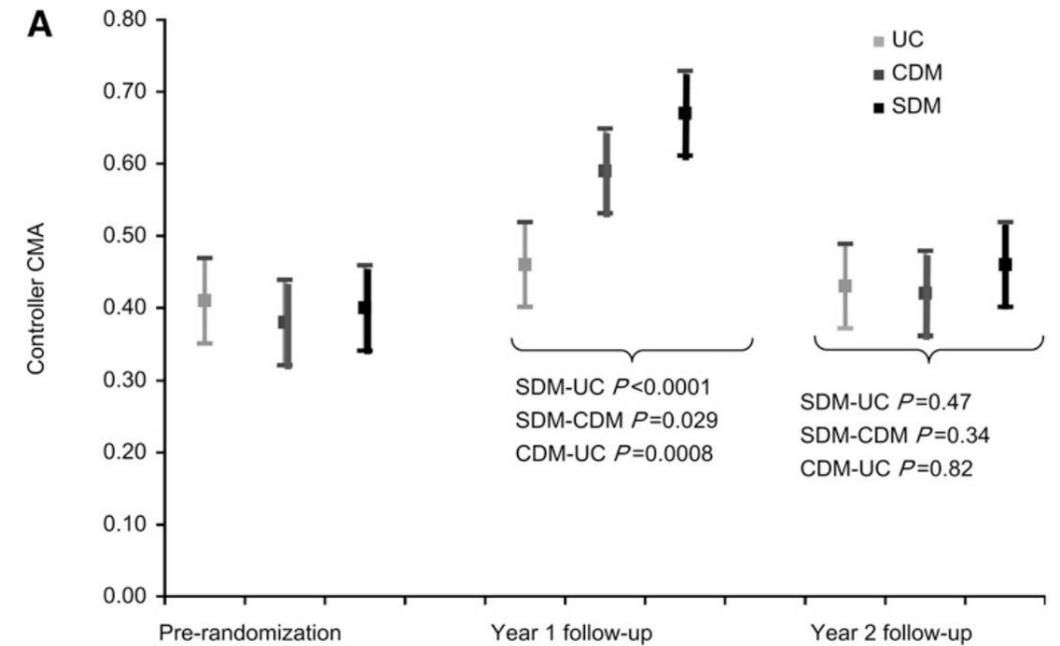
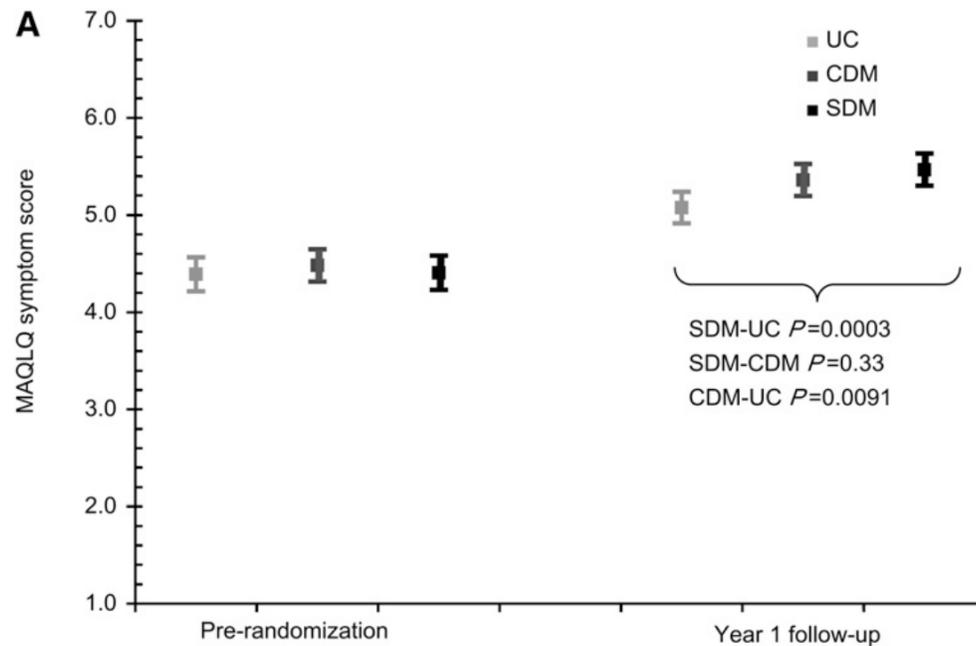
- Review spirometry results with patient
- Assess patient's current level of control
- Determine asthma severity from current regimen and control, using GINA guidelines
- Address potential adherence problems
- *Recommend new regimen based on guidelines*

Wrap Up

- Write prescription
- Give asthma action plan
- Assess and teach proper inhaler technique
- Give asthma diary and instruction
- Set up follow-up appointment
- Document session (after patient leaves)

- Explication du principe de décision médicale partagée
- Evaluation de l'attente du patient (personnalisation)
- S'assurer de la bonne compréhension mutuelle
- Entente sur le traitement à mettre en place

La décision médicale partagée dans l'asthme



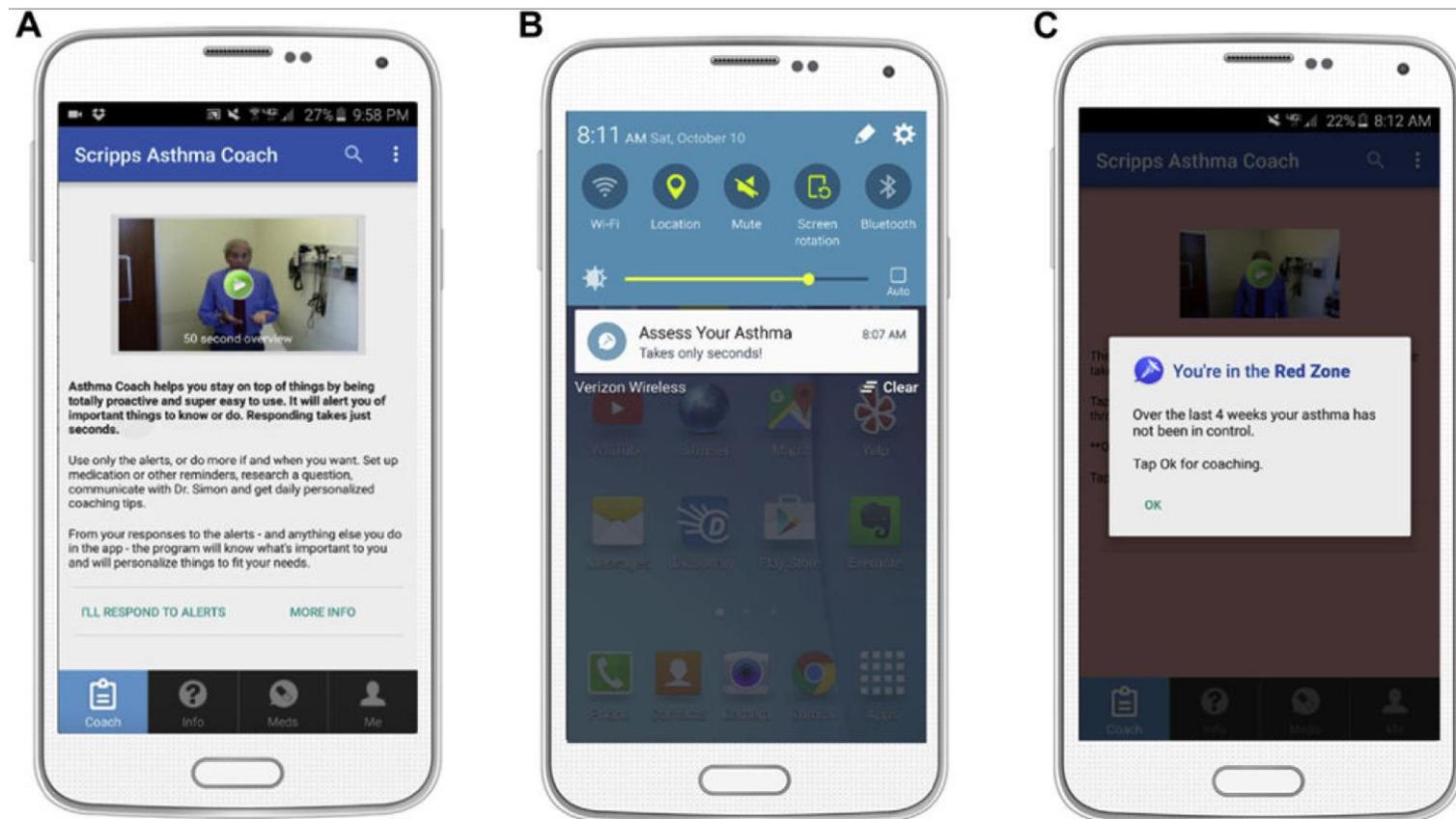
- Amélioration substantielle de la qualité de vie
- Meilleure adhérence au traitement de fond

La décision médicale partagée dans l'asthme

| Outcomes | Anticipated absolute effects* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | No. of participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments | |
|--|--|---|--|-------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--|
| | Risk with usual care | Risk with shared decision-making | | | | | |
| Asthma-related quality of life (follow-up: 6 to 24 months) | AQLQ responders | 556 per 1000 | 704 per 1000 (608 to 784) | OR 1.90 (1.24 to 2.91) | 371 (1 RCT) | ⊕⊕⊕⊕ MODERATE ^a | Participants achieving > 0.5-point improvement (MCID for this scale) |
| | ITG-ASF daytime symptom scale | Mean ITG-ASF daytime symptom score was 12 | MD 4 higher (3.54 lower to 11.54 higher) | - | 53 (1 RCT) | ⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{a,b,c} | Higher score = Better quality of life The same study also reported mean night-time symptom scale and functional limitation scale (see Analysis 1.2). |
| | Mini-AQLQ | Mini-AQLQ score was 5.5 | MD 0.4 higher (0.18 higher to 0.62 higher) | - | 371 (1 RCT) | ⊕⊕⊕⊕ LOW ^{a,c,d} | Higher score = Better quality of life. MCID 0.5 |

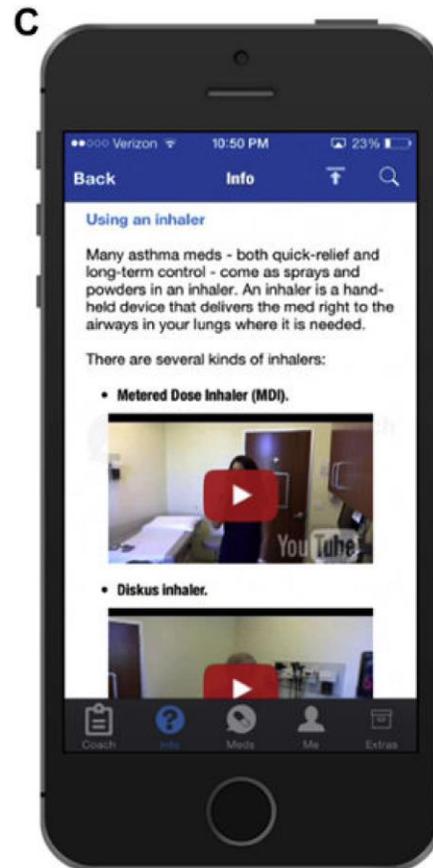
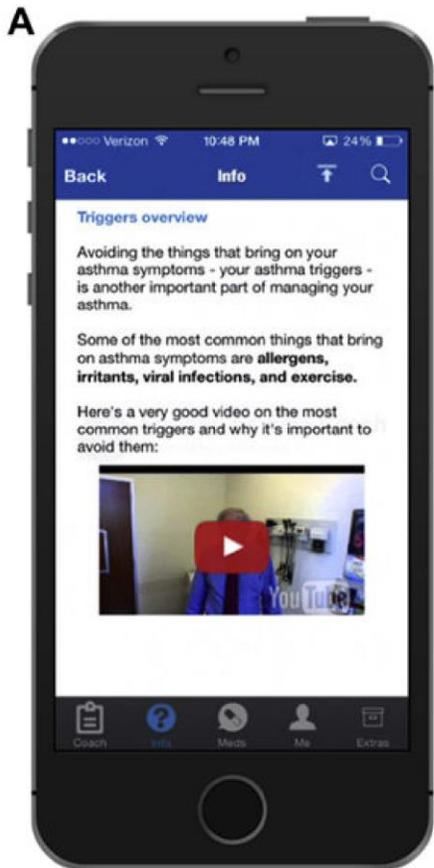
- MAIS faible nombre d'études, méthodologie hétérogène

Prise en charge thérapeutique et nouvelles technologies



- Utilisation d'applications mobiles pour améliorer le suivi de l'asthme
- Questionnaires de contrôle intégrés

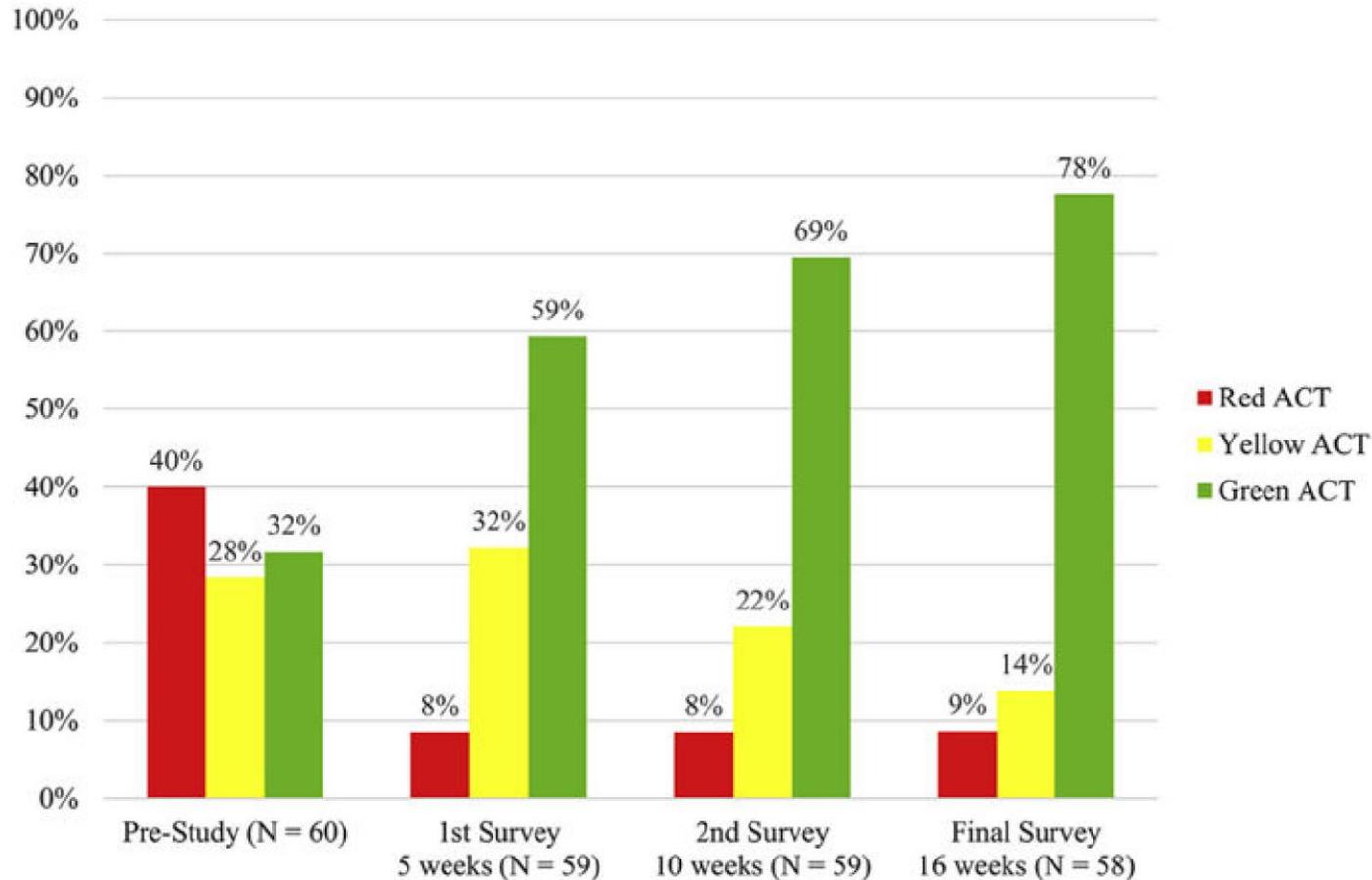
Prise en charge thérapeutique et nouvelles technologies



- Utilisation d'applications mobiles pour améliorer le suivi de l'asthme
- Questionnaires de contrôle intégrés
- Rappel de l'utilisation des traitements
- Démonstration des prises thérapeutiques

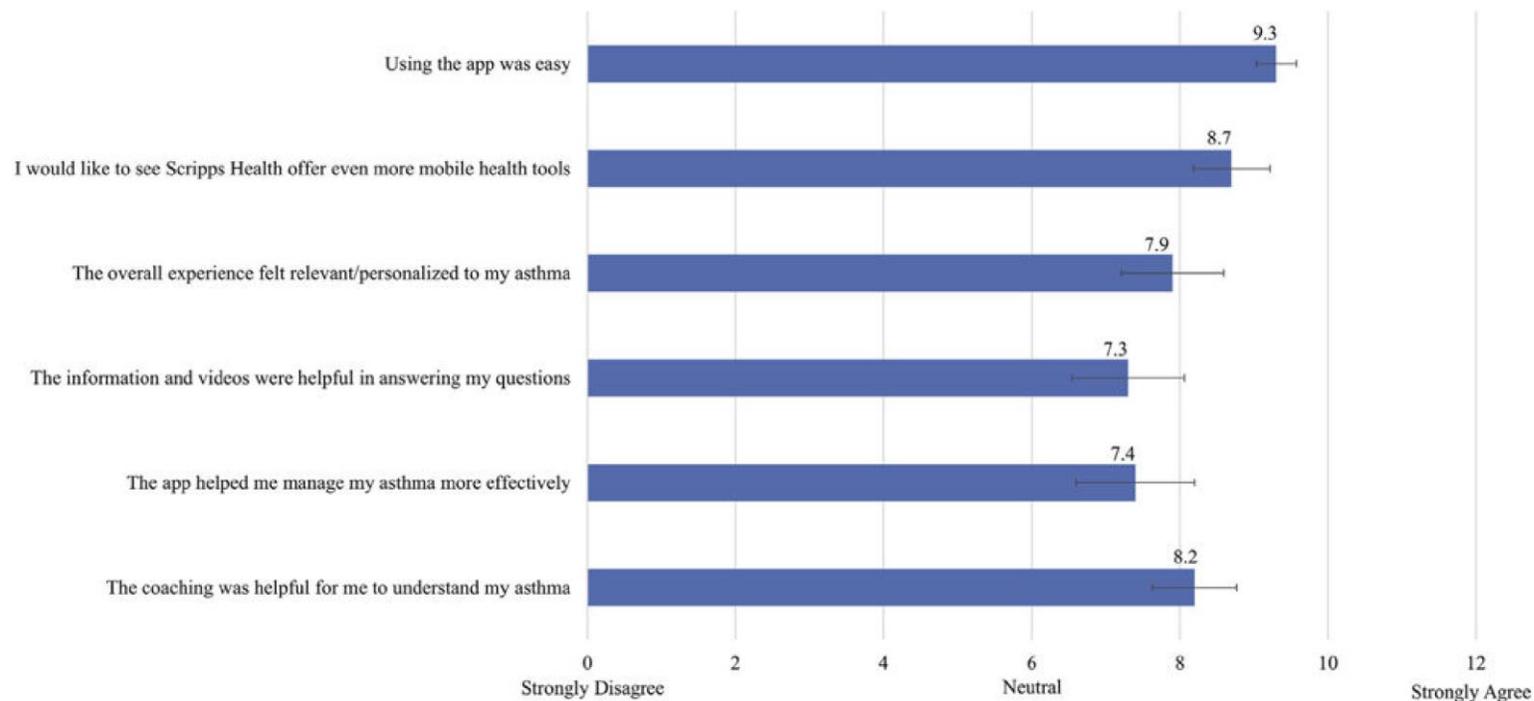
Prise en charge thérapeutique et nouvelles technologies

A



- Patients asthmatiques modérés à sévères
- Asthme insuffisamment contrôlé chez plus des 2/3 des patients
- **Amélioration du contrôle** de l'asthme via l'utilisation de l'application

Prise en charge thérapeutique et nouvelles technologies



- Patients asthmatiques modérés à sévères
- Asthme insuffisamment contrôlé chez plus des 2/3 des patients
- Amélioration du contrôle de l'asthme via l'utilisation de l'application
- Satisfaction des patients

Partie 5 :

Avenir de la recherche dans l'asthme

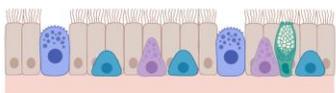
Une nécessité de synthèse des données +++



Clinicome



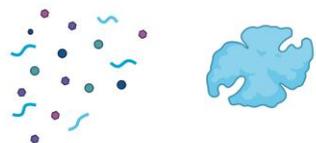
Exhalome



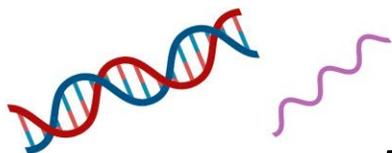
Metabolome



Proteome

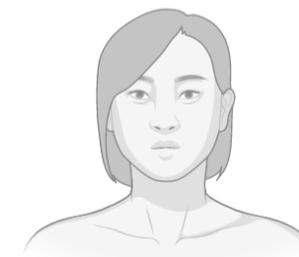


Genome



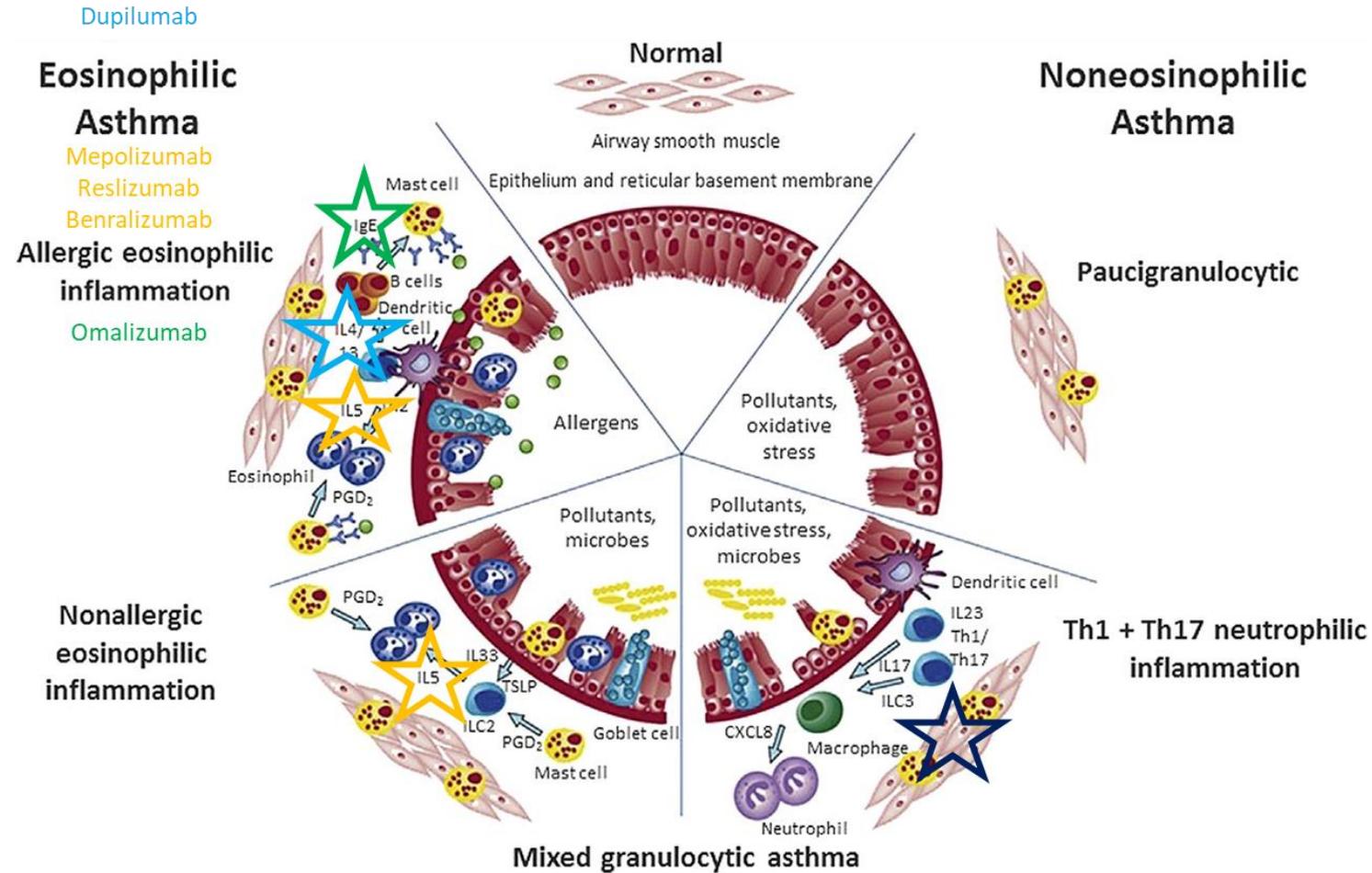
Transcriptome

- Avalanche de nouvelles données issues des analyses à haut débit
- Quelles valeurs réelles de celles-ci ?
- Comment les lier entre elles ?



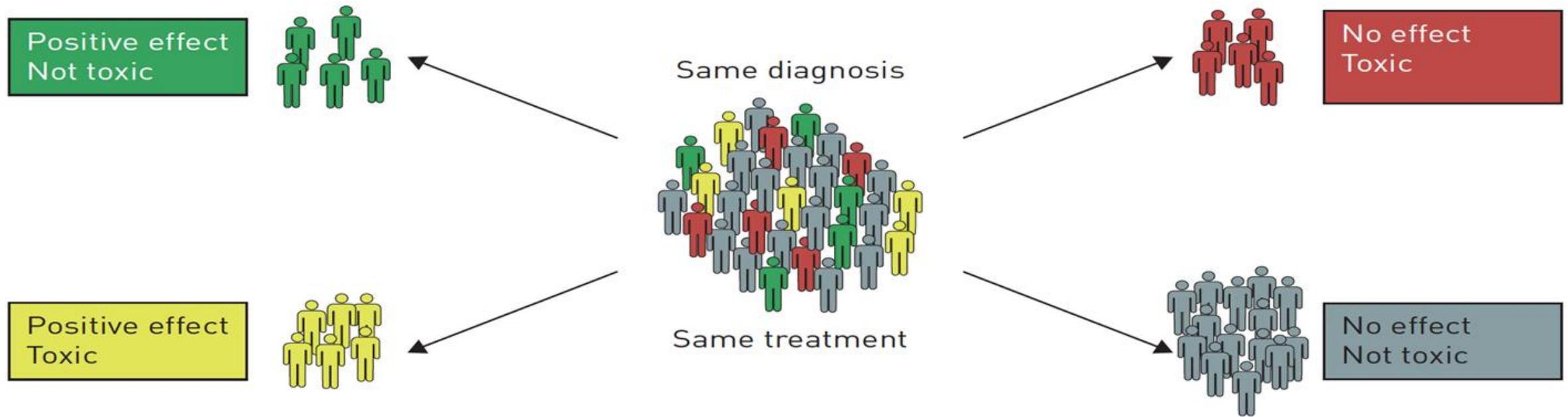
- Quelle application à l'échelle de l'individu ?

Les biothérapies : un enjeu pour le futur !



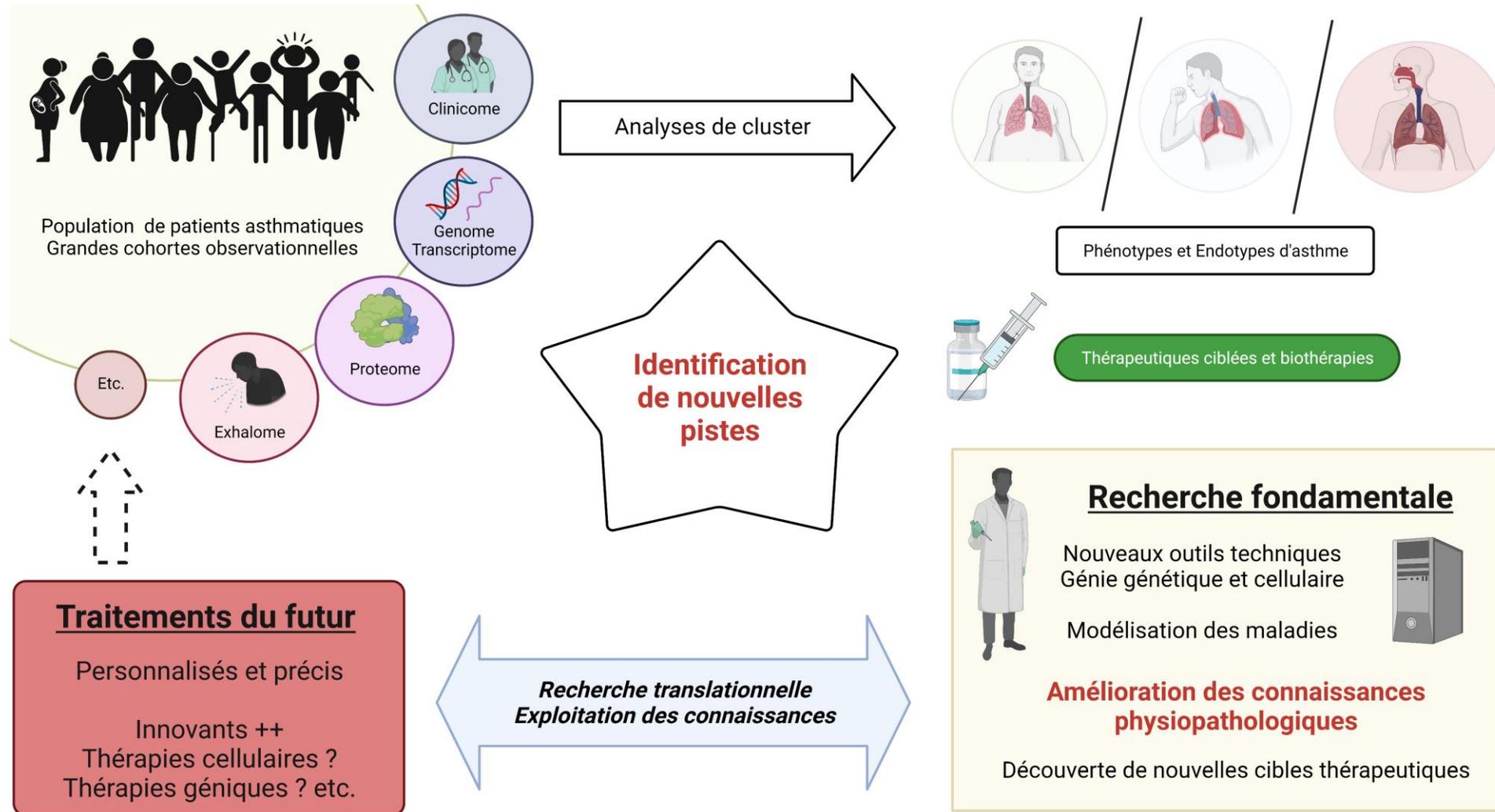
- Nombreuses questions à résoudre
- Quels effets **au long cours** de ces traitements ?
- **Durée** du traitement ?
- Comment traiter les asthmes **non éosinophiliques** ?

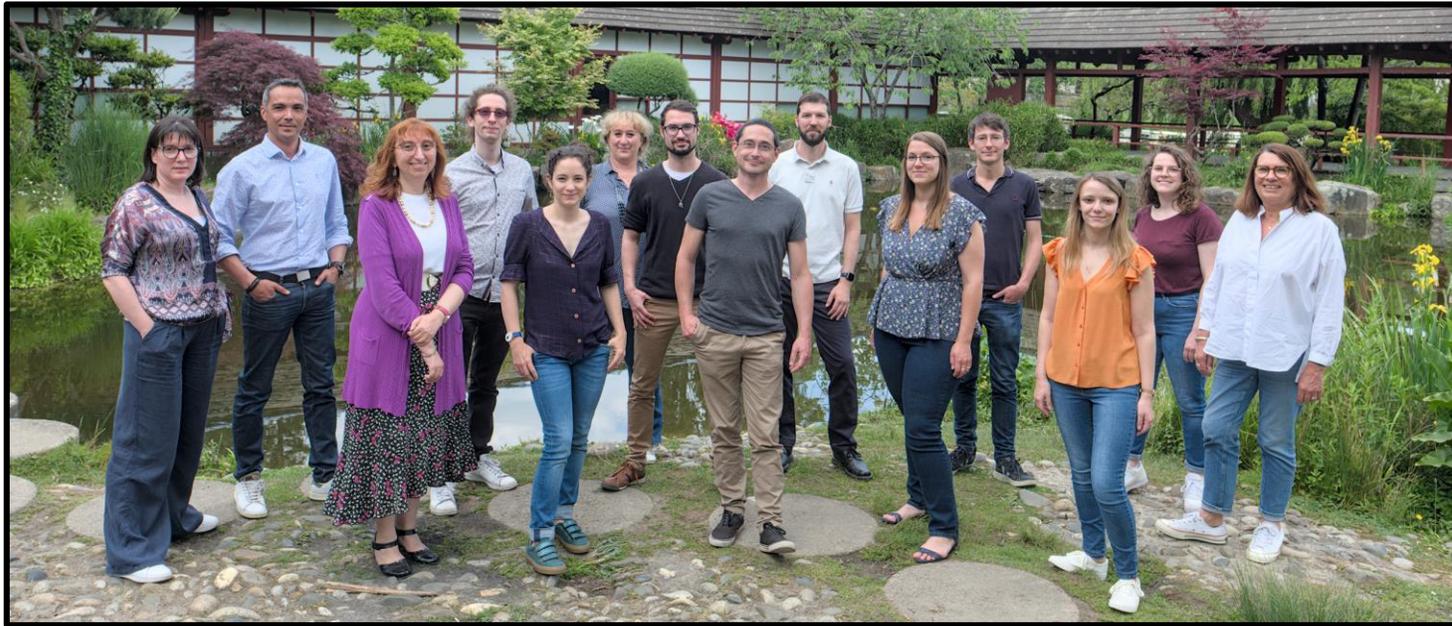
D'un traitement généraliste à un traitement personnalisé



- Quel traitement proposer à quel patient ?
- Comment choisir ? Quel biomarqueur ?

Cercle vertueux de la recherche





Merci pour votre attention !
Place aux questions



Dorian HASSOUN, MD

dorian.hassoun@univ-nantes.fr

L'unité de recherche de l'institut du thorax

Inserm UMR 1087 / CNRS UMR 6291

Nantes, France

umr1087.univ-nantes.fr

