

Asthme et BPCO: le souffle de la personnalisation

Valérie Kokoszka



En 2016, pharma.be, l'Association générale de l'industrie du médicament, fête ses 50 ans. A cette occasion, nous revenons dans cette série d'articles sur les grandes avancées que le traitement de certaines pathologies a connu ces 50 dernières années, notamment grâce à la recherche de nouveaux médicaments. Dans cette rétrospective, le rôle qu'a joué notre pays, en tant que pionnier de la recherche pharmaceutique, ne peut qu'être souligné. Mais nous nous tournons également vers l'avenir, vers les futurs traitements, médicaments et vaccins qui sont actuellement testés et développés en Belgique, grâce à la collaboration unique entre les entreprises innovantes et les nombreux centres scientifiques de notre pays.

Les affections respiratoires sont très fréquentes. Près d'un million de Belges seraient atteints d'asthme, soit entre 6 à 7% des adultes entre 20 et 45 ans, et 8 à 10% des moins de 18 ans. Affection chronique, la prise en charge de l'asthme a été révolutionnée ces dernières décennies grâce à une meilleure compréhension de ses mécanismes et à l'arrivée de nouvelles thérapies combinées et des biothérapies. Les avancées thérapeutiques ont permis une nette baisse de la mortalité liée à l'asthme et une amélioration considérable de la qualité de vie, et cela en dépit d'une faible observance aux traitements. Quels rôles y jouent une meilleure caractérisation des types d'asthme et le développement d'une médecine personnalisée qui doit s'appuyer sur l'éducation des patients? Et quels progrès a-t-on enregistrés dans le domaine de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), cette autre pathologie obstructive, malheureusement irréversible?

L'asthme: causes et symptômes

Deux types d'asthme sont habituellement distingués: «l'asthme d'effort» qui survient après l'effort physique et l'«asthme allergique», provoqué par de nombreux allergisants tels que les acariens, les poils d'animaux, les moisissures, la fumée de tabac, les particules fines etc. En pénétrant dans l'appareil respiratoire, ces substances irritent les cellules qui tapissent les bronches. Elles entraînent leur contraction et leur rétrécissement, ainsi qu'une inflammation, qui contribue encore à réduire le diamètre des bronches. Résultat? Une obstruction bronchique qui se traduit par de la toux, une difficulté à respirer, voire dans les cas plus sévères, de l'oppression qui peut aller jusqu'à l'impression d'étouffer.

L'asthme se présente le plus souvent comme une maladie chronique qui nécessite un suivi et un traitement au long cours. De ce fait, si l'efficacité des traitements est évidemment primordiale dans la prise en charge des exacerbations asthmatiques et de l'asthme sévère, une attention particulière est réservée aux aspects liés à la minimisation des effets secondaires, à l'amélioration de la qualité de vie et à la facilité d'utilisation. L'innovation thérapeutique s'allie ainsi aux innovations technologiques (inhalateurs, applications), aux innovations cliniques (cliniques spécialisées de l'asthme), et aux innovations sociétales (suivi global et éducation thérapeutique des patients) pour dessiner les contours d'une prise en charge optimale de la maladie.

Les corticoïdes inhalés: première révolution dans le traitement de l'asthme

Les premières armes pour lutter contre les effets délétères de l'asthme ont été les bronchodilatateurs (bêta-2-mimétiques), qui, en dilatant les bronches, permettent à l'air de circuler, et les corticoïdes, réputés pour leurs puissantes propriétés anti-inflammatoires. Mais ces derniers, administrés à long terme par voie systémique (comprimés ou injection), pouvaient avoir des effets secondaires. Dans cette perspective, explique le Professeur Renaud Louis, Chef du service de pneumologie au CHU de Liège et membre du *board* de la Société Belge de Pneumologie, «*la première grande révolution dans la prise en charge de l'asthme a eu lieu au début des années 1990, avec l'apparition de la corticothérapie inhalée, plus efficace et avec peu d'effets secondaires. Sur le plan clinique, les résultats ne se sont pas fait attendre. Les études pharmaco-épidémiologiques ont démontré dans les années qui ont suivi une réduction très nette de la mortalité liée à l'asthme et une amélioration de l'état de contrôle. Il s'agit donc vraiment d'un développement majeur dans le traitement de l'asthme. Peu de temps après est arrivée la démonstration qu'on pouvait encore améliorer le contrôle de l'asthme en combinant, dans le même aérosol, corticothérapie inhalée et bêta-2-mimétiques à longue durée d'action. Cette combinaison constitue encore aujourd'hui le gold standard du traitement de l'asthme.*»

«Une alternative à la corticothérapie inhalée est ensuite apparue en 1995 avec les antileucotriènes, que l'on utilise dans certains cas spécifiques. Les leucotriènes sont des substances produites par les bronches des patients asthmatiques, substances qui augmentent la contraction des muscles bronchiques et accroissent l'inflammation. Le mode opératoire de ces nouveaux médicaments fut donc d'empêcher ces substances d'agir pour réduire le bronchospasme et, dans une moindre mesure, l'inflammation. Cette aptitude qu'ils ont à réduire le bronchospasme lié à l'effort physique ou l'inhalation d'allergènes font d'eux de bons bronchoprotecteurs. Ils ont aussi très peu d'effets secondaires et ne demande aucune surveillance des taux sanguins»

La révolution des phénotypes: le souffle nouveau de la recherche et des biothérapies

La seconde grande révolution dans le traitement de l'asthme s'inscrit dans une percée scientifique majeure, explique le Professeur Louis. «Pendant longtemps, on a considéré l'asthme comme une maladie inflammatoire des bronches. Si l'affirmation est exacte, encore convient-il de voir que l'inflammation elle-même est assez hétérogène et varie d'un patient à l'autre. On distingue aujourd'hui deux phénotypes inflammatoires selon la variété de globules blancs impliquée: le phénotype éosinophilique, qui se manifeste par la forte présence d'éosinophiles (une variété de globules blancs) dans les voies aériennes, et le phénotype neutrophilique où les neutrophiles prédominent. Selon le phénotype, l'efficacité des

corticoïdes inhalés varie: elle se révèle excellente si l'on est face à un asthme éosinophilique et bien plus faible, voire absente, s'il s'agit d'un asthme neutrophilique. La découverte de ces phénotypes a ainsi conduit à personnaliser les traitements des patients asthmatiques, de même que des patients atteints de BPCO». Notons à cet égard que c'est pour affiner encore la personnalisation des traitements et optimiser la recherche clinique que le Professeur Renaud Louis et le Professeur Guy Joos, spécialiste de l'asthme de l'Université de Gand, ont créé en 2008 un registre belge de l'asthme sévère (SAR), destiné à recueillir les données cliniques utiles au suivi et à l'évaluation des traitements.

La mise au jour des phénotypes de l'asthme a ouvert la porte aux thérapies personnalisées. «Greffées sur le concept de phénotypes inflammatoires, sont apparues les biothérapies, avec la mise à disposition des premiers anticorps monoclonaux, les anti-IgE, en 2007.» Dans leur principe, les biothérapies sont des thérapies ciblées qui visent un dysfonctionnement particulier. Dans le cas de l'asthme, le premier anticorps monoclonal à avoir fait son apparition est l'omalizumab, un anticorps qui s'attaque à l'immunoglobuline E, responsable des réactions allergiques. «Ces biomédicaments améliorent considérablement la qualité de vie des patients et réduisent la fréquence des exacerbations des patients qui ont un asthme allergique réfractaire à la combinaison corticothérapie inhalée et bêta-2-mimétiques.»

«La dernière grande innovation», s'enthousiasme le Professeur Louis, «est l'anti-interleukine 5 qui a

été approuvée au niveau européen, et devrait sans doute bientôt être disponible en Belgique». L'interleukine 5, une protéine codée par des gènes sur le chromosome 5, stimule le développement médullaire et la survie tissulaire des éosinophiles, et par là, le phénomène inflammatoire éosinophilique. L'anti-interleukine 5 vise à freiner la sur-stimulation qu'on observe dans les asthmes éosinophiliques. Selon les observations cliniques, les améliorations du contrôle de l'asthme et, dans certains cas, de la fonction respiratoire sont notables.

L'asthme neutrophilique: un cas à part

Les asthmes éosinophiliques, les plus fréquents paraissent donc être les premiers bénéficiaires de l'innovation thérapeutique. Mais qu'en est-il des asthmes neutrophiliques? *«Le problème de la neutrophilie tient au fait qu'il est difficile de savoir si la présence de neutrophiles est bénéfique et traduit la lutte de l'organisme contre une infection silencieuse, ou s'il s'agit d'une sur-réaction du système immunitaire inné qu'il faudrait maîtriser. Des études semblent indiquer que les macrolides, utilisés par ailleurs comme antibiotique, pourraient être efficaces»*. Récemment, le Professeur Guy Brusselle, spécialiste de l'université de Gand, a mené une étude multicentrique qui démontre que l'administration d'un macrolide réduit les exacerbations asthmatiques dans un sous-groupe de patients présentant peu d'éosinophiles. (1) Une caractérisation plus précise des phénotypes inflammatoires devrait donc permettre d'étayer les stratégies thérapeutiques selon les profils des patients asthmatiques et atteints de BCPO.

La BPCO: établir un profil global du patient pour mieux le traiter?

«Comme l'asthme, la BCPO est une maladie obstructive. Mais à la différence de l'asthme, c'est une pathologie irréversible largement liée à la consommation de tabac. Il faudrait donc tout d'abord veiller à la prévenir en développant encore davantage la pharmacologie de l'arrêt du tabac. Lorsque la maladie est installée, l'objectif des cliniciens consiste essentiellement à améliorer la qualité de vie des patients, notamment la performance à l'effort, et soulager les symptômes, en utilisant des bronchodilatateurs ou des anticholinergiques à longue durée d'action qui agissent au niveau des récepteurs des muscles bronchiques pour permettre une dilatation du muscle et libérer le passage de l'air».

La découverte des phénotypes de l'asthme a également eu une incidence sur le traitement de la BPCO, notamment parce qu'un certain nombre de patients cumulent les deux pathologies. *«Et de manière très conséquente, la corticothérapie inhalée s'avère bénéfique pour les patients éosinophiliques, tandis qu'elle pourrait indûment augmenter les risques d'infections pulmonaires chez les patients neutrophiliques lorsqu'elle est prise à hautes doses»*.

Si le traitement de la BPCO n'a pas connu les mêmes révolutions que ceux de l'asthme, le suivi rigoureux des patients a toutefois permis de faire chuter la mortalité à trois ans et d'améliorer fortement la qualité de vie.

Mais justement, le suivi personnalisé des patients, tant asthmatiques que souffrant de BCPO, pourrait connaître une nouvelle extension et prendre

Les chiffres de l'observance médicamenteuse:
45% des patients asthmatiques et **49%** des patients atteints de maladies pulmonaires obstructives chroniques ne prennent pas correctement leur traitement médicamenteux.

Source: <https://www.lachambre.be/kvvcr/showpage.cfm?section=qrva&language=fr&cfm=qrvaXml.cfm?legislat=52&dossierID=52-b064-340-0370-2008200908733.xml>.

en compte des données plus détaillées. Dans un article paru dans l'*European Respiratory Journal* en 2016, une équipe d'experts, parmi lesquels le Professeur Guy Brusselle, suggérait d'établir la stratégie thérapeutique en prenant en considération tous les éléments qui, chez un malade respiratoire chronique, peuvent influencer le pronostic, mais d'origine non respiratoire. Et d'inclure dans les données pertinentes, toutes les données, y compris psychosociales, susceptibles d'influer sur l'évolution de la maladie, telles que adhérence au traitement, l'éducation du patient, ou l'utilisation des inhalateurs. L'introduction de ces données pour personnaliser davantage le suivi des patients et l'apport très positif de la revalidation axée sur la nutrition et la kinésithérapie pourraient contribuer à ralentir encore la progression de la maladie.

Education thérapeutique et «patient support programmes»: le défi des maladies chroniques

Si l'éducation thérapeutique et l'empowerment des patients sont des facteurs essentiels à la gestion de la santé, ils constituent dans le cadre des maladies respiratoires chroniques, les ingrédients indispensables à une prise en charge réussie. En effet, la corticothérapie inhalée est largement tributaire de la facilité d'usage des dispositifs, et de la manière dont le patient aura appris, par exemple, à se servir de son inhalateur. De ce point de vue, les programmes de support patients destinés à s'assurer de la bonne maîtrise des devices sont les compléments nécessaires à l'innovation thérapeutique. Un produit innovant, dont une partie seulement serait inhalée ou prise perd largement en efficacité.

Or, dans le domaine de l'observance, de nombreux efforts sont aussi à accomplir. «L'observance thérapeutique est mauvaise chez les patients asthmatiques. En dehors des crises, les gens se sentent bien et ne voient donc pas la nécessité de poursuivre le traitement. Des études pharmaco-épidémiologiques menées en Bavière ont montré que les patients ne retiraient à la pharmacie leurs médicaments de maintenance que pour une durée équivalente à un traitement de deux à trois mois sur douze. Une meilleure éducation thérapeutique, prodiguée par des médecins, des kinésithérapeutes ou des infirmières, dans des centres spécialisés ou dans une clinique de l'asthme, nous ferait considérablement gagner en efficacité et profiter pleinement du potentiel des médicaments.»

Note

Nous remercions le Pr Renaud Louis (Chef du service de pneumologie au CHU de Liège et membre du *board* de la Société Belge de Pneumologie) pour son aimable contribution.

1. Voir à ce sujet, l'interview du Pr. Renaud Louis, «Vers une caractérisation plus poussée des différents phénotypes de maladies obstructives», in VCP, <http://www.vcp-bhl.be/fr/actualite/vers-une-caracterisation-plus-poussee-des-differents-phenotypes-de-maladies-obstructives>.
2. Alvar Agusti et al., Treatable traits: towards a precision medicine of chronic airway diseases, *European Respiratory Journal* (2/2016), <http://erj.ersjournals.com/content/47/2/410>.

**En 2030,
la BPCO pourrait devenir la
troisième cause de mortalité
mondiale (OMS)**