

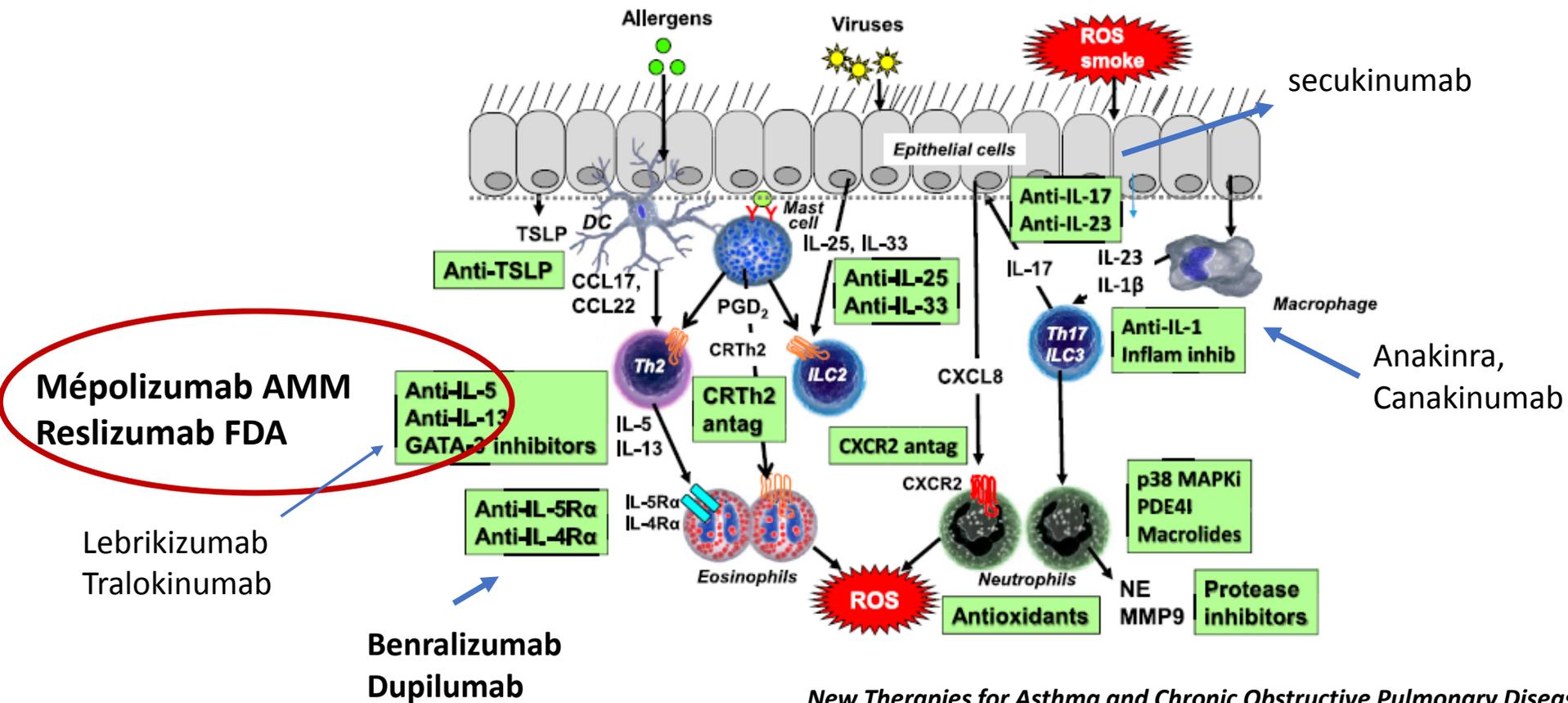
Best of Allergologie 2018: Pneumologie

Aude Pellissier

Fanny Magne

Encadrant: Maud Gaillot-Drevon/ Benjamine Delcasso

Développement de nouvelles thérapeutiques dans l'asthme sévère



New Therapies for Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NJ Gross et al, [Am Respir Crit Care Med 2017](#); 195(2):159-166

ANTAGONISTE DE L'IL-5

Benralizumab: diminue le nombre d'exacerbations dans l'asthme sévère

- Essai Clinique contrôlé vs placebo, multicentrique, phase 3, 48 semaines de suivi,
- N: 1205
- Benralizumab SC 30 mg /4 weeks (Q4W) ou /8 weeks ou placebo Q4W pendant 48 semaines
- Eo >/< 300 cellules/ μ L
- Benralizumab diminue le taux d'exacerbation d'asthme quelque soit le dosage vs placebo
- Amélioration du VEMS et du contrôle des symptômes (AQLQ, ACQ-6)

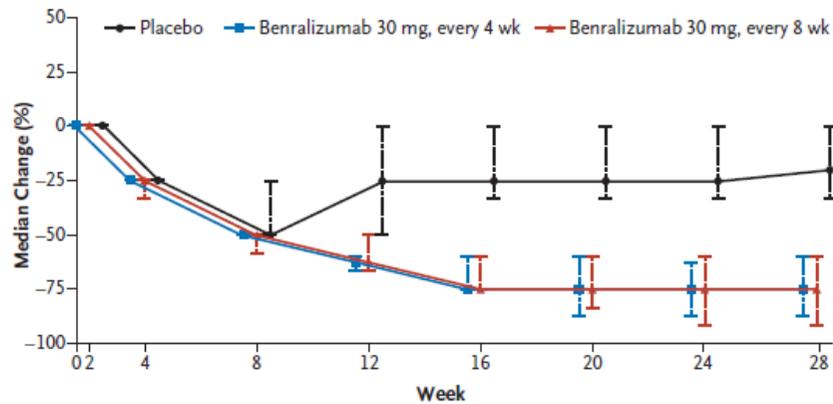
	High-dosage ICS plus LABA with baseline blood eosinophils \geq 300 cells per μ L			High-dosage ICS plus LABA with baseline blood eosinophils < 300 cells per μ L		
	Placebo	Benralizumab 30 mg Q4W	Benralizumab 30 mg Q8W	Placebo	Benralizumab 30 mg Q4W	Benralizumab 30 mg Q8W
Primary endpoint						
Annual asthma exacerbation rate over 48 weeks*						
Number of patients analysed	267	275	267	140	124	131
Rate estimate (95% CI)	1.33 (1.12-1.58)	0.73 (0.60-0.89)	0.65 (0.53-0.80)	1.21 (0.96-1.52)	0.85 (0.65-1.11)	1.00 (0.78-1.28)
Absolute difference estimate (95% CI)	--	-0.60 (-0.87 to -0.33)	-0.68 (-0.95 to -0.42)	--	-0.36 (-0.71 to -0.00)	-0.21 (-0.58 to 0.16)
Rate ratio vs placebo (95% CI; pvalue)	--	0.55 (0.42-0.71; <0.0001)	0.49 (0.37-0.64; <0.0001)	--	0.70 (0.50-1.00; 0.0471)	0.83 (0.59-1.16; 0.2685)

Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO), Eugene R Bleeker et al, Lancet 2016; 388: 2115-27

ANTAGONISTE DE L'IL-5

Benralizumab: un épargneur de corticostéroïdes oraux (CSO) dans l'asthme sévère.

A Change from Baseline in Oral Glucocorticoid Dose



No. at Risk

Benralizumab 30 mg, every 4 wk	72	70	70	69	69	68	66	68
Benralizumab 30 mg, every 8 wk	70	72	67	69	69	66	69	68
Placebo	74	75	73	74	74	73	73	72

- Population: 220 asthmatiques sévères et $Eo > 150$ cellules/ μ L
- Benralizumab **réduit significativement la dose médiane de CSO**
- **baisse de la consommation de CSO de 75% (groupe traité) vs 25% (groupe placebo) ($p < 0.001$).**

Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. P Nair et al, N Engl J Med 2017; 376(25):2448-2458

Mepo- Res- Benra/ lizumab: 3 thérapies ciblant la voie de signalisation IL-5 efficaces dans l'asthme

Objectif: **comparer vs placebo** ces trois molécules dans l'asthme sévère de l'adulte et de l'enfant

Méthode: **Méta-analyse Cochrane**, 13 études (4/4/5)

Résultats: les trois molécules répondent au CJP: **réduction cliniquement significative du nombre d'exacerbation d'asthme**

Seul le Mépolizumab est efficace dans des populations av Eo < 300/ μ L, en attente de données de tolérance (arrêts fréquents)

A venir: études comparant ces molécules anti IL-5 entre elles et vs anti IgE

Primary outcomes

1. 'Clinically significant' asthma exacerbation, as defined by treatment with a course (three days or more) of systemic corticosteroids (with or without hospital admission)

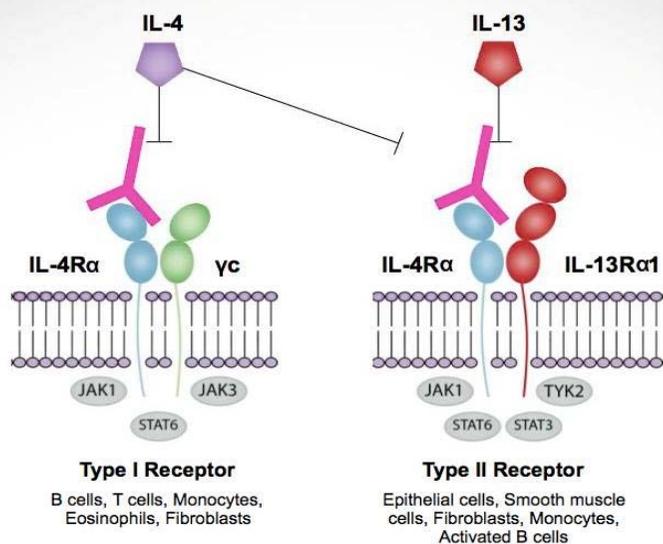
Secondary outcomes

1. Asthma exacerbation requiring hospital admission
 2. HRQoL (as measured by a validated questionnaire e.g. ACQ, AQLQ, SGRQ)
 3. Measures of lung function (e.g. FEV₁)
 4. Serious adverse events
 5. 'Clinically significant' adverse events, as defined by those that prompted discontinuation of the intervention and withdrawal from the study
 6. Eosinophil counts in peripheral blood
- Reporting one or more of the outcomes listed here in the trial was not an inclusion criterion for the review.

Efficacité d'un Anticorps anti récepteur IL-4R α (Dupilumab) chez l'asthmatique

- Ac monoclonal humanisé anti Récepteur de l'IL4. Inhibition de la voie de l'IL4 et de l'IL13
- Essai de phase 2b, randomisé, double aveugle, groupe parallèle, contre placebo, multicentrique.
- Dupilumab (4 différents schémas d'administration/dose) contre placebo.
- Patients asthmatiques traités avec palier 4 (dose modérée/élevée de CSI + β 2 mimétique LDA)
- Analyse en sous groupe Taux d'Eo $\geq 300/\mu L$ ou $< 300/\mu L$

Dupilumab (anti-IL-4R α) blocks the IL-4/IL-13 receptor/ligand system



Résultats:

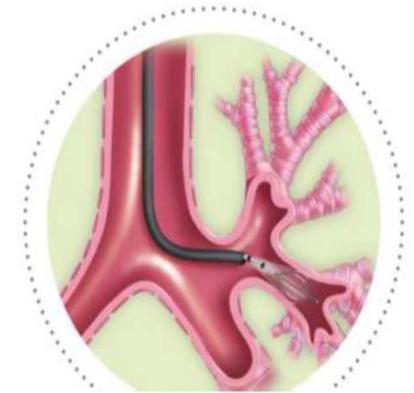
- Amélioration du VEMS à 12 semaines (environ 200mL),
- diminution du nombre d'exacerbation annuelle de 70%

Dose retenue: 300mg/15 jours en SC

[Lancet](#). 2016 Jul 2;388(10039):31-44. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30307-5. Epub 2016 Apr 27. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial.

La thermoplastie bronchique: une option thérapeutique pour l'asthme sévère réfractaire

- Technique endoscopique, 3 sessions (45min), AG, 4 électrodes délivrent via radiofréquence 65°C dans les parois des bronches de moyen calibre (>3mm)
- Réduire le volume et la contractilité du muscle lisse bronchique
- Amélioration Clinique (M3 et M12 de TPB):
contrôle de l'asthme/ qualité de vie/ nombre d'exacerbations sévères/ doses de corticostéroïdes oraux
- Histologique (M3): réduction
surface de muscle lisse bronchique/ épaisseur de la membrane basale / nb nerfs sous muqueux et cellules neuro endocrines épithéliales



Effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe refractory asthma: clinical and histopathologic correlations. M Petrolani et al, [J Allergy Clin Immunol 2017](#); 139(4):1176-1185



GINA 2017

L'ITA sub-linguale dans le traitement de l'asthme allergique de l'adulte

Sensibilisation aux acariens

A partir du palier 3 et 4

Patients asthmatiques/rhinites allergiques avec exacerbations malgré traitement CSI

VEMS > 70% de la théorique

Grade B



GLOBAL
INITIATIVE
FOR ASTHMA

Anticorps anti IgE (Omalizumab) & exacerbations d'asthme viro-induites par Rhinovirus

- Etude de cohorte, prospective, observationnelle
- **28** Enfants asthmatiques traités par Omalizumab versus **133** enfants traités seulement par CSI
- Critère de jugement: La sévérité de l'exacerbation asthmatique viro induite dans les 2 groupes
- Résultats: diminution de **62%** de la consommation de β 2 mimétiques lors de l'exacerbation et diminution de **42%** du temps passé à l'hôpital dans le groupe traité par Omalizumab.
- Limites: Etude observationnelle non randomisée, pas de données pour la responsabilité des autres virus

[Am J Respir Crit Care Med. 2016 Dec 15;194\(12\):1552-1555.](#)

Omalizumab Is Associated with Reduced Acute Severity of Rhinovirus-triggered Asthma Exacerbation.

Antagoniste de IL-5 (Mepolizumab): Bientôt utilisé dans la BPCO?

- 2 études de phase 3, randomisées, multi centriques, contre placebo, en double aveugle et groupes parallèles: **METREX** et **METREO**
- Injection de **MEPOLIZUMAB** toutes les 4 semaines chez patients BPCO exacerbateurs fréquents avec un phénotype Eosinophilique.

METREX

Patients sans Eo et patients avec $>150/\mu L$ d'Eo à l'inclusion ou $> 300/\mu L$ l'année précédente
MEPOLIZUMAB **100mg** ou **placebo**
Taux d'exacerbation de **1,40 EA/an** dans le groupe Eo avec MEPOLIZUMAB contre **1,71** dans le groupe placebo

METREO

Patients avec phénotype Eosinophilique seulement
4 groupes selon le taux d'Eo
MEPOLIZUMAB **100 mg** ou **300 mg** ou **placebo**
Taux annuel d'EA: **1,29** vs **1,27** vs **1,49**

MEPOLIZUMAB 100mg/4 semaines est associé à un taux d'exacerbation annuel plus faible chez les patients BPCO avec phénotype Eosinophilique par rapport au groupe placebo

[N Engl J Med.](#) 2017 Sep 11. doi: 10.1056/NEJMoa1708208.

Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Huile de foie de Morue et grossesse: bénéfique sur les futures allergies?

- Etude randomisée Danoise sur 533 femmes enceintes en 1990, suivi de 24 ans
- AG polyinsaturés n-3 chaîne longue: EPA et DHA
- Probabilité d'avoir un enfant asthmatique significativement diminué dans le groupe de femme enceinte ayant été supplémenté en huile de foie de morue comparé au groupe avec huile d'olive (HR= 0,54, IC 95% □ 0,32-0,90 □, p=0,02)
- De même pour la rhinite allergique (HR=0,31)
- Pas de différence significative avec le groupe contrôle expliqué par un biais d'information selon l'équipe

Registry-based outcomes (n = 396)	No. of cases (%)	Crude HRs (95% CI)
Asthma discharge diagnosis		
Fish oil	8 (3)	0.31 (0.13-0.75)
Olive oil	13 (10)	1.00
		P = .01
Asthma medication		
Fish oil	31 (12)	0.54 (0.32-0.90)
Olive oil	28 (21)	1.00
		P = .02
Allergic rhinitis medication		
Fish oil	57 (22)	0.70 (0.47-1.05)
Olive oil	40 (30)	1.00
		P = .09

Fish oil supplementation during pregnancy and allergic respiratory disease in the adult offspring.
J Allergy Clin Immunol. 2017 Jan;139(1):104-111.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.042. Epub 2016 Apr 25



MERCI

Aude Pellissier

Fanny Magne

Encadrant: Maud Gaillot-Drevon/ Benjamine Delcasso