

I'm not robot  reCAPTCHA

Continue

Charles Pillet, Antoine Freudur, Audrey Hanson, Thierry Peters
Publié : février 2020
Catégories : Pneumologie
Télécharger le PDF
Partager sur Facebook
Partager sur Twitter
Partager sur LinkedIn
La pneumologie est entrée dans l'ère dite des « 4P », la médecine, c'est-à-dire la médecine préventive, personnalisée, prédictive et participative. Arrêter de fumer et améliorer la qualité de l'air sont essentiels pour prévenir la plupart des maladies respiratoires. Notre revue des innovations dans le traitement de l'asthme, du cancer du poumon et de la pneumopathie interstitielle illustre les concepts de médecine prédictive et personnalisée. La poursuite du traitement tient compte non seulement des caractéristiques observées (asthme avec polypose sinusale, carcinome non à petites cellules), mais aussi des mécanismes impliqués dans leur physiopathologie (éosinophiles dans l'asthme, expression de PD1/PD-L1 dans le carcinome bronchique), endotype. Enfin, le patient se voit proposer un traitement adapté basé sur des biomarqueurs. Nous profitons également des progrès récents de la génétique : en plus de trouver des réarrangements prévisibles en réponse à certains types de chimiothérapie, la découverte de variants génétiques communs associés à la fibrose pulmonaire nous permettra de prédire son développement ou même de prévenir son apparition, soutenant les mesures préventives dans le risque du groupe. Enfin, l'inclusion des patients dans le processus de soins permet d'optimiser l'adhésion aux traitements et le contrôle de la maladie, et dans nos CHU, alimente la recherche pour une meilleure compréhension et des solutions pour demain. Mots clés Pneumologie, médecine dite 4P, lutte antitabac, qualité de l'air
Charles Pilette, Antoine Froidure, Audrey Hanson, Thierry Pieters
Publié : Février 2020
Catégorie : Pneumologie
Télécharger le PDF
Partager sur Facebook
Partager sur Twitter
Partager sur LinkedIn
prospective et participation. L'arrêt du tabac et l'amélioration de la qualité de l'air sont essentiels pour prévenir la plupart des maladies respiratoires. Notre examen des nouvelles découvertes sur l'asthme, le cancer du poumon et la maladie pulmonaire interstitielle illustre les concepts de médecine prédictive et personnalisée. Désormais, la prise en charge prend en compte non seulement les caractéristiques observées (asthme avec polypose sinusale, carcinome non à petites cellules), mais aussi les mécanismes de leur physiopathologie (éosinophiles dans l'asthme, expression de PD1/PD-L1 dans le carcinome bronchique), la concept sous-tendant le concept d'endotype mensonges. Enfin, le patient se voit proposer le traitement approprié basé sur des biomarqueurs. Nous profitons également des avancées récentes de la génétique : en plus de découvrir des changements prédictifs en réponse à certains schémas de chimiothérapie, la découverte de variants génétiques communs associés à la fibrose pulmonaire nous permettra de prédire leur évolution voire de prévenir leur apparition en prenant des mesures préventives. mesures promotionnelles au sein des groupes à risque. Enfin, impliquer les patients dans le processus de soins optimise l'adhésion au traitement et le contrôle de la maladie, et dans nos CHU, alimente la recherche pour une meilleure compréhension et des solutions pour demain. Mots clés : pneumologie, médecine 4P, lutte antitabac, qualité de l'air. L'asthme sévère présente un défi de gestion et a été positivement impacté par les progrès récents de la médecine de précision avec l'avènement des thérapies biologiques ciblées. Immunité de type 2 (T2). Bien que 24 % des patients asthmatiques reçoivent un traitement maximal (niveau GINA 4-5) et que 17 % restent mal contrôlés, seuls 3,7 % sont considérés comme ayant un asthme sévère (1). Les autres patients ont asthme compliqué dont le manque de contrôle peut résulter de plusieurs facteurs, parfois combinés, par exemple : B. autre diagnostic (hyperventilation, dysfonctionnement laryngé), respect des recommandations médicales ou mauvaise technique d'inhalation, exposition prolongée à des allergènes ou irritants (tabac)... L'asthme éosinophile est un bon exemple dans les études de transmission médicale. L'efficacité du traitement par l'interleukine (IL-5) ou son récepteur, une importante voie de cytokines qui recrute et active les éosinophiles, a conduit à la découverte de ce nouveau phénotype de l'asthme. Il diffère de l'asthme allergique en ce qu'il ne soulage pas les allergies, qu'il apparaît plus tard, qu'il s'aggrave souvent rapidement et qu'il est souvent associé à une polypose des sinus paranasaux (SNP) ou moins fréquemment à une hypersensibilité à l'aspirine ou à une vascularite (EGPA, Churg). -Strauss). Actualités 2019
Après l'omalizumab (Xolair, anti-IgE) en 2006, le mepolizumab (Nucala, anti-IL-5) et le benralizumab (Fasenra, anti-récepteur de l'IL-5), la Pharmacopée ©e Belge a reçu un troisième agent biologique antiéosinophile, le reslizumab (Cinqaro). Cependant, l'efficacité de ce médicament biologique à dose fixe sous-cutanée de 110 mg n'a pas été démontrée (2, 3). D'autre part, une étude belge sponsorisée par l'INAMI a montré que de nombreux patients prenant de l'omalizumab n'adhéraient pas à leur IDM, avec une adhérence moyenne de 66 % des jours et la majorité des patients en dessous de la limite acceptable de 75 %. (4). Enfin, des sociétés d'anticorps sous-cutanés (mepolizumab, benralizumab) ont développé des formulations auto-injectables basées sur l'expérience des biologiques en rhumatologie ou en dermatologie. A un impact critique d'experts Il a été démontré que le diagnostic de l'asthme sévère et donc la différenciation de l'asthme sévère nécessite des connaissances spécifiques, qui préconisent précisément une prise en charge biologique « unique » dans un centre spécialisé pour améliorer l'état de l'asthme, patients indépendamment des thérapies prescrites (5). Notre expérience à CZU, où nous avons participé à deux essais de phase III avec ce médicament biologique, a montré que la perfusion de reslizumab est efficace, parfois impressionnante, chez de nombreux patients bien sélectionnés. En pratique clinique, du fait de son mode d'administration, il est réservé en « deuxième ligne » aux patients en échec au traitement par mépolizumab et maintenant une pression artérielle normale. Eosinophilie bronchique (évaluée par la production d'expectorations induite) ou éventuellement SNP sévère qui reste actif malgré le traitement. Les centres universitaires sont bien placés pour identifier et suivre ces patients sur le registre belge de l'asthme sévère ainsi que pour découvrir de nouveaux biomarqueurs afin d'améliorer les décisions spécifiques aux patients et pour mener des essais pragmatiques comparant ces produits biologiques (6). l'aube d'autres anti-T2 biologiques (anti-IL-4R et anti-TSLP). Référence Global Initiative for Asthma (GINA), dernier accès le 31/01/2020. Rabe KF. Nouveaux médicaments biologiques pour l'asthme sévère : quels patients, quels médicaments, quels résultats, à quel prix ? Am J Respir Crit Care Med. 15 février 2019 ; 199(4):406-408. doi : 10.1164/rccm.201810-1974ED. Casale TB, Pacou M, Mesana L, Farge G, Sun SX, Castro M, Reslizumab versus benralizumab chez les patients souffrant d'asthme à éosinophiles : revue systématique de la littérature et méta-analyse en réseau. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019 janvier;7(1):122-130.e1. doi : 10.1016/j.jaip.2018.08.036. Publication en ligne du 11 septembre 2018. Verhamme KMC, Luceet C, Van Meerhaeghe A, Brussels GGO, Lambert ML. L'efficacité dans la vraie vie dans le traitement de l'asthme sévère : une étude de cohorte belge. Résolution ouverte ERI du 25 novembre 2019 ; 5(4). Ven : 00253-2018. doi : 10.1183/23120541.00253-2018. «Collecte de données, octobre 2019 Béreng C, Justet A, Duran C, Talleil C, Expert Center for Severe Asthma Evaluation. Improves Asthma Outcomes Independent of Asthma Management Progress. J Allergy Clinic Immunol Pract. 6 novembre 2019 ven. : S2213-2198(19)30917-1 doi : 10.1016/j.jaip.2019.10.026. Plett S, Brightling S, Lacombe D, Bruxelles G. Besoin urgent de plateformes de recherche pragmatiques sur l'asthme sévère. Lancet Respir Med 2018 ; 6(8) août : 581-583. Maladie pulmonaire infiltrante diffuse Antoine Froidure Maladie pulmonaire infiltrante diffuse (PID) Génétique : vous avez dit MUC5B ? Comme pour d'autres maladies complexes et multifactorielles, plusieurs gènes de susceptibilité sont associés au risque de développer une fibrose pulmonaire. Depuis 2011, une variante du promoteur du gène de la mucine 5B (MUC5B), une protéine présente dans le mucus bronchique, est connue pour augmenter significativement le risque de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) (1). D'autres variantes associées à un risque accru de fibrose pulmonaire comprennent des gènes codant pour des protéines du complexe télomérase, une enzyme impliquée dans le maintien de la longueur et du vieillissement des chromosomes, et des protéines tensioactives (2). En plus de ces variants communs, il existe de rares mutations autosomiques dominantes responsables de formes familiales de fibrose (3). La plupart des études d'association génétique ont été menées chez des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), la forme la plus courante et la plus grave de fibrose pulmonaire. Nous disposons actuellement d'études montrant une association du variant du promoteur MUC5B avec des formes fibrosantes d'hypersensibilité à la pneumonie (4), à l'asbestose (5) et à la fibrose pulmonaire associée. C'est la polyarthrite rhumatoïde (6). excèsDes gènes de télomères ont également été trouvés chez des patients atteints de fibrose pulmonaire liée à l'arthrite (7). Il est à noter que la fibrose associée à une mutation du gène du complexe télomérase est associée à une réduction de la longueur des télomères dans le sang, qui est un marqueur pronostique. La mesure de la longueur des télomères est disponible auprès des Cliniques Universitaires Saint-Luc à partir de janvier 2020. Au-delà du simple lien entre génotype et fibrose, ces études démontrent l'existence de mécanismes liés à la fibrose pulmonaire, qu'elle soit liée ou non au tissu conjonctif, maladie (polyarthrite rhumatoïde), professionnelle (amiante) ou idiopathique. En d'autres termes, certains gènes de susceptibilité influencent la façon dont les poumons d'une personne répondront aux dommages chroniques. Ceci explique pourquoi l'association des variants MUC5B et des gènes télomériques ne se retrouve que dans les formes fibreuses de PID et non dans les PID associées à la sclérose. l'érodermie ou la sarcoïdose (8). Dans le futur, il faudra déterminer si la recherche du variant du promoteur MUC5B peut servir de biomarqueur pronostique ou pronostique dans les groupes à risque. Pour tenter de répondre partiellement à cette question, les services de pneumologie (Pr Antoine Freudur), de rhumatologie (Pr Patrick Durez) et de radiologie (Pr Benoit Gayet) du CHU Saint-Luc ont lancé une étude prospective pour détecter les atteintes. chez les patients récemment diagnostiqués avec une polyarthrite rhumatoïde (étude FIND-RA, NCT04002765). Nous recherchons également la présence du variant MUC5B chez tous les patients (Plateforme CTMA, Pr Jean-Luc Gala). Extension des indications aux antifibrotiques Pirfenidone (Esbriet®. Roche) et nintedanib (Ofev®. Boehringer-Ingelheim) recommandés depuis 2014 dans le traitement de la fibroseidiopathique. Bien qu'ils ne soient pas curatifs, ces médicaments ralentissent le déclin de la fonction respiratoire, préviennent les exacerbations de la fibrose et sont associés à une réduction de la mortalité (9). Depuis la découverte des mécanismes physiopathologiques communs à la plupart des formes de fibrose pulmonaire, les antifibrotiques ont été testés dans d'autres indications que la FPI : dans l'étude SENSISCIS (10), la PD fibrotique liée à la sclérodermie induite par le nintedanib était associée à un déclin plus lent de la fonction pulmonaire par rapport à cela, sur placebo. De même, l'essai INBUILD (11) a démontré l'efficacité de ce médicament dans la fibrose et la MIP progressive quelle qu'en soit la cause sous-jacente à la population étudiée comprenant des patients atteints de pneumopathie d'hypersensibilité, de fibrose inclassable, de fibrose médicamenteuse et de fibrose du tissu conjonctif, fibrose. Enfin, la pirfenidone comme traitement des formes dites inclassables de fibrose pulmonaire avec des indications (12). Les résultats de ces études indiquent l'élargissement des indications des antifibrotiques, ce qui permettra de traiter un plus grand nombre de patients. Références Seibold MA, Wise AL, Speer MC, Steele MP, Brown KK, Lloyd JE, et al. Un polymorphisme commun du promoteur MUC5B et une fibrose pulmonaire. N Engl J Med 2011;364(16):1503-12. Borie R, Kannengiesser C, Sire de Fontbrune F, Guyou L, Nathan N, Crestani B, Traitemen t d'une suspicion de fibrose pulmonaire monogénique dans un centre spécialisé. Eur Respir Rev. 2017;26(144). Plante-Bordeneuve T, Haouas H, Vanderheyde K, Froidure A. Fibrose pulmonaire monogénique associée à la télomérase à début subaigu : rapport de cas et revue de la littérature. Clinique Acta Belgique. 2019;74(6):445-50. B Ley, CA Newton, I Arnold, BM Elicker, TS Henry, E Vittinghoff, et al. Polymorphisme du promoteur MUC5B et longueur des télomères chez les patients atteints dePneumonie: une étude observationnelle de cohorte-contrôle. Lancette Respir Med. 2017;5(8):639-47. Platenburg M, Wiertz IA, van der Vis JJ, Crestani B, Borie R, Dieude P et al. L'allèle de risque du promoteur MUC5B pour la fibrose pulmonaire idiopathique prédispose à l'asbestose. Eur Respir J 2020. Richter PA, Lee JS, Ebstein E, Furukawa H, Dobrinskikh E, Gazal S, et al. Variante du promoteur MUC5B et polyarthrite rhumatoïde avec pneumopathie interstitielle. N Engl J Med 2018;379(23):2209-19. Richter PA, Borie R, Kannengiesser C, Gazal S, Revy P, Wemeau-Stervinoou L, et al. Prédisposition génétique commune dans la polyarthrite rhumatoïde-pneumopathie interstitielle et la fibrose pulmonaire familiale. Eur Respir J 2017;49(5). Stock CJ, Sato H, Fonseca C, Banya WA, Molyneaux PL, Adamali H, et al. Le polymorphisme du promoteur de la mucine 5B est associé à la fibrose pulmonaire idiopathique mais pas au développement de la fibrose pulmonaire dans la sclérose systémique ou la sarcoïdose. Coque. 2013;66(5):436-41. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Fibrose pulmonaire idiopathique. Lancette. 2017. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD et al. Nintedanib pour la maladie pulmonaire interstitielle associée à la sclérodermie systémique. N Anglajs J Med 2019;380(26):2518-28. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Le nintedanib dans la pneumopathie interstitielle fibrosante progressive. N Anglajs J Med 2019;381(18):1718-27. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M et al. Pirfenidone chez des patients atteints d'une maladie pulmonaire interstitielle fibrosante progressive non classée : essai de phase 2 à double insu, randomisé et contrôlé par placebo. Lancet Respir Med. 2019. Traitement ciblé du cancer du poumon : Petits pas pour les gros patients Audrey Hanson, Thierry Pieters Le domaine du traitement du cancer du poumon avancé a radicalement changé au cours des 15 dernières années avec l'introduction de thérapies et d'immunothérapies moléculairement ciblées de deuxième puis de première intention qui ont amélioré la survie etégalité de vie des patients par rapport à la chimiothérapie. Dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique, la présence d'anomalies moléculaires (principalement mutations activatrices de l'EGFR, translocations ALK ou ROS-1) le permet, bien qu'elle ne touche qu'environ 10 % d'entre eux. médicaments oraux ciblés. traitement comme les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK). Ces traitements améliorent la survie sans progression (voire la survie globale) et réduisent la toxicité par rapport à la chimiothérapie. Avec la progression, des mutations de résistance se produisent, ce qui a conduit ces dernières années au développement d'ITK de deuxième et troisième génération, de plus en plus efficaces. La publication récente des résultats actualisés de l'étude FLAURA (1) confirme par exemple le bénéfice de l'osimertinib, un triple EGFR-TKI irréversible de 3ème génération, en termes de survie globale par rapport à la première génération (gefitinib et erlotinib) , avec une médiane de survie de 39 mois versus 32 mois et une survie globale à 3 ans augmentée de 28% versus 9% des patients, sans effets secondaires supplémentaires, suggérant le choix futur de l'osimertinib dans le traitement de première intention du NSCLC avec activateurs. La mutation du gène codant pour l'EGFR (exon 19 del ou L858R) est déterminée dans les métastases cérébrales. Concernant les réarrangements ROS-1, 2019 a vu l'émergence de nouvelles molécules prometteuses telles que le lorlatinib (2) et l'entrectinib (3) qui combattent les mécanismes de résistance acquis avec le traitement standard actuel (crizotinib), même en présence de métastases. En l'absence de mutation oncogénique identifiable, l'immunothérapie repose sur l'inhibition de l'interaction du récepteur PD-1 et de son ligand PD-L1 dans la cellule tumorale par des anticorps monoclonaux (anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) ou anti-PD -1), L1 (atézolizumab,ainsi, la restauration de la fonction cytotoxique des lymphocytes T entraîne également une amélioration de la survie. Actuellement, le traitement de choix en première intention du CBNPC métastatique est-il une monothérapie lorsque PD-L1 est exprimé ? 50 % (pembrolizumab - KEYNOTE 024) ou en association avec une chimiothérapie (pembrolizumab - KEYNOTE 189, KEYNOTE 407) ou en association avec le bevacizumab (anti-VEGFR) (atézolizumab - IMPower 150) dans PD-L1 ou V1 % d'expression en tant qu'adjuvant dans stade III non évolutif après radiochimiothérapie concomitante quelle que soit l'expression de PD-L1 (durvalumab - PACYFIK). En 2019, l'essai KEYNOTE 042 a randomisé 1 274 patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec un bon indice de performance (ECOG 0-1) et positif pour PD-L1 et a montré une efficacité supérieure en première intention du pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie à base de platine. de à niveaux d'expression de PD-L1 (≥ 50 %, ≥ 20 % et ≥ 1 %), avec une survie médiane de 20 vs. 12 mois pour l'expression de PD-L1 ≥ 50 % (HR=0,69 ; p=0,0003) et 17 et 12 mois pour l'expression de PD-L1 ? 1 % (HR = 0,81 ; p = 0,0018) (4). Si l'analyse post-hoc PD-L1 1-49% n'avait pas invalidé ces résultats, et si la surestimation potentielle des résultats due à l'absence de passage au pembrolizumab n'avait pas été prise en compte, ces études auraient vraisemblablement étendu l'indication du pembrolizumab monothérapie chez les patients présentant une expression de PD-L1 -1 %. Récemment, d'autres associations d'immunothérapies ont été évaluées face à une chimiothérapie à base de platine, comme l'association du nivolumab avec un autre inhibiteur de point de contrôle de mécanisme différent (anti-CTLA4), l'ipilimumab, efficace dans le traitement du mélanome et du carcinome à cellules rénales. Cette étude (CHECKMATE 227) montre que l'association du nivolumab et de l'ipilimumab amélioremédiane de survie par rapport à la chimiothérapie seule (17 mois vs 15 mois ; p = 0,007), annulant l'intérêt potentiel du fardeau mutationnel comme biomarqueur prédictif du bénéfice de l'immunothérapie (5). Le défi pour l'avenir sera probablement d'évaluer le rapport coût-bénéfice-risque de différents combinaisons de traitements de première intention et de déterminer ceux qui auront le plus grand bénéfice et une courbe de survie à angle droit. L'immunothérapie fait également partie intégrante du traitement du cancer du poumon à petites cellules (CPPC) dont on sait qu'il est de mauvais pronostic en raison du développement de métastases précoces (survie globale). © Diana, 10 mois). L'essai CASPIAN (6) a complété l'essai IMPower 133 en ajoutant la combinaison de durvalumab et de chimiothérapie comme option de traitement SCLC de première ligne à la combinaison élargie, qui a été associée à une amélioration significative de la survie globale médiane à 13 mois par rapport à 10,3 mois dans l'étude. main en platine. - groupe étoposide (HR=0,73 ; p=0,0047) avec un pourcentage équivalent d'événements indésirables de grade 3 ou 4 dans les 2 groupes (62%). Enfin, au centre du développement actuel se trouve le traitement du cancer oligométastatique. Un essai de phase II randomisé et multicentrique de Gomez (7) a d'abord démontré un bénéfice du traitement de consolidation locale associé à la radiothérapie ou à la chirurgie en termes de survie globale médiane par rapport au traitement d'entretien ou à l'observation dans le CBNPC de stade IV avec jusqu'à 3 métastases non évolutives. après un traitement micro systémique de première intention (41 vs 17 mois). En raison du petit nombre de patients (seulement 49, l'étude a été arrêtée prématurément en raison d'une amélioration significative de la survie sans progression avec la thérapie de consolidation locale) et de l'exclusion des patients traités par immunothérapie (date de l'étude 2012, plusieurs grandes phase 3), des études sont en cours pour confirmer ces résultats, le moins impressionnant. Parallèlement, de nouvelles recommandations européennes pour la caractérisation et la classification des maladies métastatiques rares ont déjà été publiées (8). Références Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Survie globale avec l'osimertinib dans le NSCLC muté par l'EGFR avancé non traité. N Engl J Med 2020;382(1):41-50. Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, et al. Lorlatinib dans le cancer du poumon non à petites cellules ROS1-positif avancé : essai de phase 1-2 multicentrique, ouvert et à un seul bras, étude de phases. Lancet Oncol 2019;20(12):1691-1701. Wall S, Doebele RC, Shaw AT, et al. Efficacité de l'entrectinib chez les patients atteints de tumeurs solides et de métastases du système nerveux central (SNC) : une analyse intégrée de trois essais cliniques. J Clin Oncol 2019;37S:ASCO #3017. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus cancer du poumon non à petites cellules exprimant PD-L1, naïf de chimiothérapie, localement avancé ou métastatique (KEYNOTE-042) : un essai randomisé, ouvert et contrôlé de phase 3. Lancet 2019;393(10183):1819-1830. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus ipilimumab dans le cancer du poumon non à petites cellules avancé. N en anglajs J Med 2019;381(21):2020-2031. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus étoposide de platine versus étoposide de platine dans le traitement de première ligne du cancer du poumon à petites cellules de stade large (CASPIAN) : essai de phase 3 randomisé, contrôlé et ouvert. Lancet 2019;394(10212):1929-1939. Gomez DR, Tang C, Zhang J, et al. Traitement local de consolidation versus traitement d'entretien ou surveillance chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules oligométastatique : résultats à long terme d'un essai de phase II randomisé multi-établissements. J Clin Oncol 2019;37(18):1558-1565. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, et al. Caractérisation et classification de la maladie oligométastatique : recommandations consensuelles de la Société européenne de radiothérapie et d'oncologie et de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer. Lancette2020 ; 21(1):e18-e28. Affiliation Service de Pneumologie, Clinique Universitaire Saint-Luc B-1200 Bruxelles Correspondance Correspondance