

# ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN PNEUMOLOGIE

R. LOUIS (1), L. BOSQUÉE (2), B. DUYSINX (2), J.L. CORHAY (2)

**RÉSUMÉ :** Dans cet article, nous passons en revue ce qui nous semble avoir été les grandes avancées thérapeutiques dans le domaine de la pneumologie au cours des dix dernières années. Nous traitons de quatre maladies phares de la pneumologie, à savoir l'asthme, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), le cancer bronchopulmonaire et l'insuffisance respiratoire chronique d'origine restrictive. Les avancées thérapeutiques reposent tantôt sur de nouvelles molécules, tantôt sur de nouveaux concepts et, parfois, sur de nouveaux appareillages médicaux. Elles ont permis une réduction de la mortalité et de la morbidité des maladies concernées.

**MOTS-CLÉS :** *Asthme - BPCO - Cancer - Insuffisance respiratoire restrictive - Actualités thérapeutiques*

## THERAPEUTIC UPDATE IN RESPIRATORY MEDICINE

**SUMMARY :** We review what we think to be the major advances in the field of respiratory medicine over the last ten years. We concentrate here on four major diseases i.e. asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), lung cancer and chronic respiratory insufficiency due to restrictive disorders. Therapeutic advances are based either on new drugs or on new disease management concepts and, in some cases, on new medical devices. These advances have allowed a reduction in mortality and morbidity in aforementioned diseases.

**KEYWORDS :** *Asthma - COPD - Cancer - Restrictive thoracic failure - Therapeutic advances*

## INTRODUCTION

Au cours des dix dernières années, d'importantes innovations thérapeutiques ont vu le jour dans le domaine de la pneumologie. L'objet du présent article est de revoir brièvement ces avancées qui ont permis une amélioration significative de la survie et/ou de la qualité de vie des patients souffrant de maladies respiratoires. Nous nous limiterons ici à 4 grandes maladies respiratoires chroniques, à savoir l'asthme, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), le cancer pulmonaire et l'insuffisance respiratoire restrictive.

## ASTHME

Le bien-fondé de la corticothérapie inhalée comme traitement de base de la maladie asthmatique avait été établi au début des années 90 (1). Très vite avait suivi la démonstration que l'adjonction des  $\beta$ 2-mimétiques à longue durée d'action chez les patients qui restaient mal contrôlés malgré les corticoïdes inhalés procurait une amélioration de la fonction respiratoire et une réduction des symptômes, en particulier des symptômes nocturnes. Les principales avancées thérapeutiques de la dernière décennie doivent autant à des percées conceptuelles et stratégiques qu'à l'émergence de nouvelles classes thérapeutiques.

A la fin des années 90, avec la publication de l'étude FACET, est né le concept d'exacerbation sévère. Celle-ci traduit une situation au

cours de laquelle on observe une chute prolongée des débits expiratoires de  $> 30\%$  par rapport aux valeurs de base ou un état clinique au cours duquel le clinicien juge nécessaire une prescription de corticoïde systémique et, *a fortiori*, une admission hospitalière. Une des grandes avancées dans les concepts thérapeutiques de la dernière décennie a été la démonstration que la combinaison de corticoïdes inhalés et de  $\beta$ 2-mimétiques à longue durée d'action permettait de réduire la fréquence des exacerbations sévères chez les asthmatiques insuffisamment contrôlés par des corticoïdes seuls (2).

A côté de la notion d'exacerbation, la notion de contrôle a récemment été mise en avant comme élément essentiel d'appréciation de l'évolution d'un asthme. La notion de contrôle intègre les symptômes, la consommation de médicaments de secours et le niveau d'obstruction bronchique. Le niveau de contrôle peut être évalué par des questionnaires validés. Une étude essentielle a démontré que la plupart des patients pouvaient atteindre un niveau acceptable de contrôle de la maladie avec une combinaison de corticoïdes inhalés à doses moyennes et  $\beta$ 2-mimétiques à longue durée d'action, moyennant une prise régulière de leurs médicaments (3). Depuis que les cliniciens disposent de la combinaison corticoïdes inhalés/ $\beta$ 2-mimétiques à longue durée d'action dans le même inhalateur {fluticasone/salmétérol (Seretide®) et budésonide/formotérol (Symbicort®)}, cette association est devenue selon le GINA 2006 (Global Initiative for Asthma) le pivot du traitement pharmacologique de l'asthme non contrôlé par des petites doses de corticoïdes inhalés (4).

Au-delà de l'évolution des concepts, la dernière décennie a vu l'arrivée de deux nouvelles classes thérapeutiques ciblées sur des média-

(1) Chef de Service, (2) Chef de Clinique, Service de Pneumologie, CHU Sart Tilman, Liège.

teurs importants de l'asthme. Il s'agit des anti-leucotriènes, d'une part, et de l'anti-IgE, d'autre part.

La première classe thérapeutique repose sur des molécules qui bloquent spécifiquement les récepteurs cyst-LT1 à la surface cellulaire. La propriété la plus remarquable de cette classe pharmacologique représentée par le zafirlukast (Accolate®) et le montelukast (Singulair®) est son effet bronchoprotecteur à l'égard de nombreux stimuli et, en particulier, à l'égard de l'exercice physique et des allergènes (5). L'efficacité clinique des anti-leucotriènes a été bien démontrée par de nombreux essais cliniques, et ils apparaissent aujourd'hui comme une alternative possible aux faibles doses de corticoïdes inhalés dans le deuxième palier de traitement selon les recommandations du GINA 2006 (4). Cependant, toujours selon le GINA 2006, c'est en association aux corticoïdes inhalés ou aux combinaisons corticoïdes inhalés/ $\beta$ 2-mimétiques dans l'asthme modéré à sévère qu'ils trouvent leur plus large indication.

La seconde classe thérapeutique innovante est basée sur le développement d'anticorps monoclonaux («mab») recombinants contre les IgE humaines. L'omalizumab (Xolair®) est le premier «mab» approuvé dans le traitement de l'asthme. Il est administré par voie sous-cutanée en injection mensuelle ou bimensuelle à une dose qui dépend du taux d'IgE sériques totales et du poids du patient. Ce traitement est réservé aux asthmes allergiques sévères persistants malgré la prise d'une combinaison corticoïdes inhalés à forte dose/ $\beta$ 2-mimétiques à longue durée d'action. Dans cette indication, il réduit la fréquence des exacerbations sévères et améliore la qualité de vie des patients. Il permet aussi une épargne en corticoïdes inhalés et une épargne, voire un sevrage, en corticoïdes systémiques chez les patients corticodépendants (6).

## BPCO

Selon le GOLD 2003, les bronchodilatateurs à longue durée d'action sont devenus la «pierre angulaire» du traitement de fond de la BPCO et ce, dès le stade 2 (VEMS < 80% de la valeur prédite et VEMS/CV < 70%). Les corticostéroïdes inhalés peuvent être ajoutés aux bronchodilatateurs à longue durée d'action en cas d'exacerbations fréquentes à partir du stade 3 de la BPCO (7). Il y a 10 ans, les  $\beta$ 2-mimétiques à longue durée d'action (LABA) et les corticostéroïdes inhalés (CSI) n'étaient disponibles que séparément. Maintenant, nous disposons, depuis le début des années 2000, d'associations fixes

(CSI/LABA), facilitant ainsi la compliance au traitement de patients polymédiqués et débilisés. A cet égard, une large étude internationale a confirmé très récemment l'avantage de l'association fixe par rapport aux constituants pris séparément (8). Ces combinaisons agissent au niveau des 3 piliers de la prise en charge de la BPCO, à savoir amélioration de la qualité de vie, amélioration de la fonction respiratoire et diminution des exacerbations.

Nous disposons aussi depuis 2004 du premier anticholinergique à longue durée d'action : le bromure de tiotropium (Spiriva®). Ce dernier est rapidement devenu un des piliers du traitement de la BPCO dès le stade 2 du GOLD, en raison de ses multiples effets cliniques bénéfiques, dont l'amélioration de la capacité à l'effort et la réduction des exacerbations (9).

La revalidation pulmonaire a acquis, ces dix dernières années, ses lettres de noblesse et est devenue une des composantes essentielles dans le traitement de la BPCO (10). Elle est proposée maintenant dans tous les consensus internationaux sur la BPCO, cela au même titre que les aérosols (bronchodilatateurs et anti-inflammatoires) et l'oxygénothérapie. Elle s'inscrit dans une approche multidisciplinaire de la maladie. Elle est basée sur l'entraînement physique à l'effort, l'entraînement des muscles périphériques (surtout les quadriceps), l'ergothérapie, l'éducation du patient, le sevrage tabagique, la diététique et l'accompagnement psychosocial. Ainsi, sans modifier de façon tangible la valeur des débits expiratoires, la revalidation pulmonaire permet de réduire la dyspnée et d'améliorer les capacités physiques à l'effort. Il semble bien qu'elle réduise aussi le nombre d'hospitalisations pour exacerbations.

Si la chirurgie de réduction de volume pulmonaire fait partie du traitement de l'emphysème sévère, l'étude NOTT (11) en a montré les limites (morbidité et mortalité significatives). Aussi sont apparues depuis peu les premières valves unidirectionnelles endobronchiques (placées en endoscopie) dans le traitement palliatif de l'emphysème, avec des résultats prometteurs sur la fonction respiratoire et la capacité à l'effort (12).

En ce qui concerne l'oxygénothérapie, on note l'introduction, en 2002, des petites bonbonnes (0,4 m<sup>3</sup>) avec «valves économiseuses» pour faciliter le déplacement des insuffisants respiratoires en dehors de leur domicile alors qu'ils sont déjà sous oxyconcentrateur (13). Cette modalité d'administration de l'oxygène s'ajoute à l'oxygène liquide qui reste plus pratique à utiliser,

mais s'adresse uniquement aux patients les plus autonomes en raison de son coût élevé.

Enfin, l'apport d'un «coaching» du médecin généraliste basé sur le GOLD 2003, aidé d'une surveillance au domicile par télé-métrie (mesures de paramètres physiologiques tels que le VEMS et la CV, la saturation en O<sub>2</sub> et la fréquence cardiaque) de patients BPCO sévères à très sévères (stades 3-4 selon le GOLD 2003 : VEMS < 50%) a démontré son intérêt dans la réduction des exacerbations nécessitant une hospitalisation, voire sur la durée de l'hospitalisation.

## CANCER BRONCHO-PULMONAIRE

Cette décennie a vu une croissance remarquable d'essais thérapeutiques parmi lesquels de grandes études multicentriques ont marqué formellement le comportement des oncologues pulmonaires. En ce qui concerne le cancer non à petites cellules, nous relevons la confirmation de l'intérêt de la chimiothérapie en traitement adjuvant, l'espoir thérapeutique des médicaments dites «biologiques» soulevé par les inhibiteurs de tyrosine kinase et les anticorps monoclonaux. Nous pointons également la comparaison des divers doublets modernes en chimiothérapie et enfin l'impact des associations de radio- et chimiothérapie dans les stades localement avancés du cancer pulmonaire non à petites cellules (NSCLC). Quant au cancer pulmonaire à petites cellules, nous devons constater que, depuis la description de l'impact de la radiothérapie en mode hyperfractionné en association simultanée à la chimiothérapie dans les stades limités, aucune avancée thérapeutique majeure n'a été décrite.

### LE NSCLC (NON SMALL CELL LUNG CANCER)

#### Les traitements adjuvants

L'étude IALT (14), ayant randomisé plus de 1.800 patients de stade IB à IIIA, a comparé, en postopératoire, un suivi standard à une chimiothérapie basée sur les sels de platine. Le bras chimiothérapie montre une survie significativement supérieure de 4,1% à 5 ans, malgré une diversité importante dans les associations. Cet essai a été suivi de nombreux autres de taille modérément inférieure, allant tous dans le même sens. La méta-analyse reprenant l'ensemble des études randomisées de chimiothérapie adjuvante confirme sans ambiguïté l'intérêt de cette approche.

#### Les inhibiteurs de tyrosine kinase

Au milieu de nombreuses études statistiquement négatives, l'étude Talent (15) démontre l'intérêt de l'erlotinib, petite molécule inhibitrice de la portion interne de l'EGFR (récepteur de l'Epidermal Growth Factor), en seconde ou troisième ligne du traitement du NSCLC de stade IIIB ou IV. L'amélioration de survie est identique à celle obtenue avec des molécules de chimiothérapie classiquement positionnées dans cette fenêtre (docetaxel ou pemetrexed), avec l'avantage d'une toxicité nettement inférieure à celle des antimétabolites. Un des intérêts les plus marquants de ces molécules réside dans l'observation de certaines réponses exquises et de longue durée. Elle a conduit à la définition de mutations sauvages des exons codant pour l'EGFR (chromosome 7, codons 18 à 21). Ces mutations sont bien plus fréquentes chez les non-fumeurs, les patients de sexe féminin, les ethnies de l'Asie de l'Est et chez les patients atteints d'adénocarcinomes, surtout de type broncho-alvéolaire. Cette observation enflamme les espoirs mis dans les thérapies dites biologiques, qu'elles soient basées sur des anticorps monoclonaux ou sur des inhibiteurs de diverses kinases cellulaires ayant pour cible le métabolisme de la cellule tumorale elle-même ou la néoformation vasculaire péri-tumorale.

#### Les diverses associations de chimiothérapie

L'étude de Schiller (16), portant sur plus de 1.200 patients, a comparé plusieurs doublets (Platine-Taxol, Platine-Gemcitabine, Carboplatine-Taxol, Platine-Taxotere) dans le traitement du NSCLC métastatique. Ces doublets «modernes» se sont révélés équivalents entre eux mais supérieurs aux anciennes associations en termes de survie (30-35% de survie à 1 an contre 20-25% pour les associations plus anciennes). Ces améliorations restent toutefois modestes, ce qui pousse les recherches dans d'autres voies comme celles citées plus haut.

#### L'association radio-chimiothérapeutique

Dans le secteur très focalisé des tumeurs du sommet, dites de Pancoast Tobias, la préparation par association de radiothérapie et de chimiothérapie (Platine-VP16) avant le geste chirurgical améliore de façon marquée les possibilités de résection et de survie de ces patients. L'étude Princeps en 2001 (17), revue en 2007 (18), n'est pas randomisée, mais a profondément influencé les conceptions dans ce domaine. Cette association d'agents chimiques et physiques a été étudiée dans d'autres localisations du NSCLC,

notamment les stades IIIB. L'adjonction, en consolidation, de docetaxel ouvre des espoirs révolutionnaires (19). Les études randomisées de confirmation sont en cours. Espérons qu'elles permettent de vaincre la crainte de nombre de cliniciens devant la toxicité plus importante de ces associations.

#### LE SCLC (SMALL CELL LUNG CANCER)

Publication pivot, l'article de Turrisi et coll, publié en 1999 (20), décrit la meilleure réponse et la meilleure survie atteintes dans le traitement des stades limités de cette tumeur. L'application aussi précoce que possible, en 2 fractions quotidiennes, de la radiothérapie en concomitance à la chimiothérapie basée sur le Platine et le Vepesid en est la clé majeure. Depuis cette publication, divers essais basés sur d'autres drogues ont vu le jour. Certains ont suscité un vif intérêt, mais les études confirmatoires parmi des groupes ethniques différents n'ont pas été couronnées de succès. Comme les tumeurs pulmonaires à petites cellules semblent être en diminution relative, nous craignons un certain désintérêt dans la recherche de nouvelles pistes thérapeutiques pour ce type de tumeur bien qu'elle garde un impact numérique certain au vu de la fréquence du cancer du poumon.

#### INSUFFISANCE RESPIRATOIRE RESTRICTIVE

De nombreuses pathologies pulmonaires, pleurales, neuromusculaires ou squelettiques présentent sur le plan fonctionnel une restriction pulmonaire avec, pour conséquence, une insuffisance respiratoire hypoxémique et/ou hypercapnique. En particulier, l'atteinte progressive de la musculature thoracique des maladies neuromusculaires (affections neuro-dégénératives et myopathie) conduit fréquemment à l'insuffisance respiratoire chronique qui, non traitée, constitue la principale cause de décès.

La pharmacopée demeure, encore actuellement, fort démunie pour traiter ces affections restrictives. Si l'almitryl a démontré une certaine efficacité sur l'amélioration oxymétrique dans ces pathologies, ses effets secondaires, notamment en termes de polyneuropathie algique, l'ont fait complètement abandonner. Quant aux dérivés théophylliques, leur action bénéfique sur la contraction diaphragmatique reste à démontrer sur des périodes prolongées.

La ventilation non invasive (VNI) a récemment pris une place importante dans le traitement de l'hypoventilation alvéolaire, que ce soit en période aiguë ou en présence d'une hypoventilation

chronique due à une restriction ventilatoire. Depuis les épidémies de poliomyélite des années 1950, le développement de l'assistance ventilatoire, d'abord en pression négative, puis en pression positive par trachéotomie et, enfin, de manière non invasive, a permis à de nombreux patients, non seulement de survivre à l'insuffisance respiratoire aiguë, mais également de vivre de façon prolongée à leur domicile.

La VNI est proposée soit dans le décours d'une insuffisance respiratoire aiguë quelle qu'en soit l'origine, soit à des patients atteints d'un syndrome restrictif (capacité pulmonaire totale < 80% des valeurs prédites) symptomatique ou d'une hypercapnie chronique (céphalées matinales, somnolence, troubles de concentration...), (PaCO<sub>2</sub> > 45 mmHg), qu'elle soit permanente ou essentiellement nocturne (21-22). Dans ces indications, les bénéfices de la VNI sont clairement établis. Elle permet une régression des symptômes, une amélioration de l'hématose sous et hors ventilation (23-24), une amélioration du sommeil (25) et de l'espérance et de la qualité de vie (4), en particulier chez les patients souffrant de maladie neuromusculaire.

#### CONCLUSION

La pneumologie est une discipline dont les maladies chroniques sont très prévalentes et sont grevées d'une lourde morbidité et mortalité. Il est indéniable que des progrès thérapeutiques substantiels ont été réalisés au cours des dix dernières années, progrès qui ont souvent atténué le caractère débilisant de ces maladies et amélioré la qualité de vie des patients. Toutefois, nous souhaitons réaffirmer que la lutte contre le tabagisme reste le meilleur moyen de prévenir bon nombre de maladies respiratoires chroniques débilitantes dont l'issue peut être fatale.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. Louis R, Bury T, Radermecker M.— Traitement médicamenteux chronique de l'asthme. *Rev Med Liege*, 1994, **49**, 429-430.
2. Pauwels R, Lofdahl CG, Postma D, et al.— Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *New Engl J Med*, 1997, **337**, 1405-1411.
3. Bateman E, Boushey H, Bousquet J, et al. (for the GOAL Investigators Group).— Can Guideline-defined asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, **170**, 836-844.
4. Global initiative for asthma (GINA).— Global strategy for asthma management and prevention; updated 2006 and available at [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).

5. Louis R, Neven I, Quaedvlieg V, et al.— Les cyteinylléucotriènes : des médiateurs importants dans l'asthme. *Rev Med Liège*, 1997, **52**, 598-602.
6. Strunk R, Bloomberg G.— Omalizumab for asthma. *New Engl J Med*, 2006, **354**, 2689-2695.
7. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, et al.— Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive disease : NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop report. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, **163**, 1256-1276 (updated 2003; available at www.goldcopd.com. Accessed December 19, 2003).
8. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. (for the TORCH investigators).— Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2007, **356**, 775-789.
9. Corhay J-L, Louis R.— Le médicament du mois. Le tiotropium (Spiriva®). *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 530-533.
10. Hill HS.— Pulmonary Rehabilitation. *Proc Am Thorac Soc*, 2006, **3**, 66-74.
11. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al.— A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 2059-2073.
12. Hopkinson NS, Toma TP, Hansell DM, et al.— Effect of bronchoscopic lung volume reduction on dynamic hyperinflation and exercise in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, **171**, 453-460.
13. Nguyen Dang M, Royaux Ph, Bury Th.— Oxygénothérapie au long cours à domicile (OLD) chez le patient BPCO. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 401-404.
14. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. (International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group).— Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2004, **350**, 351-360.
15. Sheperd FA, Rodrigues Pereira J, et al. (National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group).— Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2005, **353**, 123-132.
16. Schiller JH, Harrington D, Belani CP (Eastern Cooperative Oncology Group).— Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2002, **346**, 92-98.
17. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al.— Induction chemoradiation and surgical resection for non-small-cell lung carcinomas of the superior sulcus : Initial results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001, **121**, 472-483.
18. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al.— Induction chemoradiation and surgical resection for non-small-cell lung carcinomas of the superior sulcus: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol*, 2007, **25**, 313-318.
19. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. (Southwest Oncology Group).— Consolidation with docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol*, 2003, **21**, 2004-2010.
20. Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, et al.— Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med*, 1999, **340**, 265-271.
21. Clinical indications for NPPV in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD and nocturnal hypoventilation – a consensus conference report. *Chest*, 1999, **116**, 521-534.
22. Ward S, Chatwin M, Heather S, et al.— Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. *Thorax*, 2005, **60**, 1019-1024.
23. Leger P, Bedicam JM, Cornette A, et al.— Nasal intermittent positive pressure ventilation. Long-term follow-up in patients with severe chronic respiratory failure. *Chest*, 1994, **105**, 100-105.
24. Simonds AK, Elliott MW.— Outcome of domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in restrictive and obstructive disorders. *Thorax*, 1995, **50**, 604-609.
25. Melies U, Ragette R, Dohna Schwacke C, et al.— Long term non invasive ventilation in children and adolescents with neuromuscular disorders. *Eur Respir J*, 2003, **22**, 1-6.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. R. Louis, Service de Pneumologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.  
Email : pneumo@chu.ulg.ac.be