



# Pneumologie

## BPCO, asthme et fibrose pulmonaire

Rev Med Suisse 2015; 11: 129-34

**T. Rochat**  
**F. Charbonnier**  
**J. Plojoux**

Pr Thierry Rochat  
Drs Florian Charbonnier  
et Jérôme Plojoux  
Service de pneumologie  
HUG, 1211 Genève 14  
thierry.rochat@hcuge.ch  
florian.charbonnier@hcuge.ch  
jerome.plojoux@hcuge.ch

### New therapeutic approaches in 2014 in pulmonary medicine: COPD, asthma and lung fibrosis

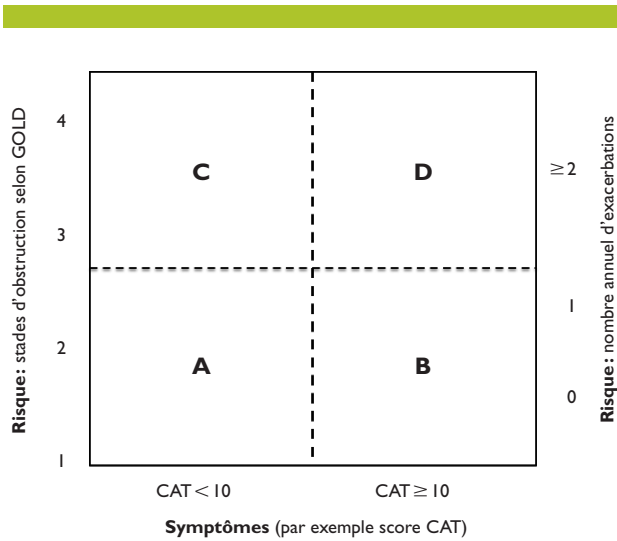
In 2014, among new therapeutic approaches in pulmonary medicine, the role of inhaled corticosteroids has to be reevaluated after the publication of the WISDOM and other studies. Their prescription should no longer be systematic even for «at risk» groups of patients, as defined by the GOLD consensus, but rather be considered on an individual basis. In the field of asthma, two major studies confirm the efficacy of mepolizumab for the treatment of severe, eosinophilic asthma. Finally, for idiopathic pulmonary fibrosis, 2014 has taught us that treatment with N-acetylcysteine is of no proven benefit, while pirfenidone and nintedanib are two new drugs that may attenuate the downhill course of the disease.

Parmi les acquisitions thérapeutiques 2014 dans le domaine de la pneumologie, il faut noter une réévaluation du rôle des corticostéroïdes inhalés dans la BPCO grâce à l'étude WISDOM et d'autres publications. Désormais, leur prescription ne devrait plus se faire automatiquement pour les patients dits «à risque» selon les catégories proposées par le consensus GOLD, mais faire plutôt l'objet d'une décision individuelle. Dans le domaine de l'asthme, deux études majeures confirment l'efficacité du mepolizumab dans le traitement de l'asthme sévère éosinophilique. Enfin, pour la fibrose pulmonaire idiopathique, l'année 2014 nous a appris que la prescription de N-acétylcystéine est inefficace, alors que la pirféridone et le nintédanib sont deux nouveaux médicaments susceptibles de ralentir la progression de la maladie.

### BPCO : LE RÔLE DES CORTICOSTÉROÏDES INHALÉS EST REMIS EN QUESTION

Depuis plusieurs années, la *Global initiative for Obstructive Lung Diseases* (GOLD) recommande de prescrire un corticostéroïde inhalé (CSI) associé à un bronchodilatateur à longue durée d'action aux patients atteints de BPCO qui présentent un degré d'obstruction sévère ou très sévère (VEMS < 50% du prédit) et/ou des exacerbations fréquentes.<sup>1</sup> Par exacerbations fréquentes, il faut entendre la survenue annuelle de  $\geq 2$  exacerbations de degré modéré (définie comme une augmentation de symptômes nécessitant la prescription d'un antibiotique et/ou d'un corticoïde par voie générale) ou de  $\geq 1$  exacerbation de degré sévère (définie par la nécessité d'une hospitalisation). L'initiative GOLD propose aussi une classification de la BPCO en quatre catégories (A, B, C et D – [figure 1 et tableau 1](#)), les catégories C et D, dites «à risque», correspondant précisément aux types de patients susceptibles de tirer un bénéfice des CSI.

En octobre 2014, est parue l'étude WISDOM,<sup>2</sup> multicentrique, qui remet en question la prescription systématique de CSI aux patients des catégories de BPCO mentionnées plus haut. Les auteurs ont recruté plus de 2000 patients avec un VEMS (volume expiratoire maximum seconde) < 50% du prédit et une exacerbation au moins au cours des douze derniers mois (de degré léger, moyen ou sévère). Dans une phase de *run-in* de six semaines, ils ont reçu une triple médication en inhalation de tiotropium 1x/jour, salmétérol 2x/jour et fluticasone 500 µg 2x/jour. A l'issue de cette phase, les patients ont été randomisés en deux bras. Le premier bras a conservé le même traitement, alors que dans le second, on a procédé à un sevrage progressif et complet de la fluticasone sur douze semaines. Les patients ont ensuite été suivis jusqu'à une année pour démontrer la non-infériorité du sevrage de fluticasone. Les auteurs avaient fait l'hypothèse que l'adjonction d'un CSI n'apportait rien à une double association d'un LAMA (*long acting muscarinic antagonist* – ici le tiotropium) avec un LABA (*long acting beta agonist* – ici le salmétérol) en termes de prévention des exacerbations. Les résultats ont confirmé cette hypothèse : à 52 semaines, il n'y avait pas plus d'exacerbations chez les patients sevrés de CSI que chez ceux qui avaient poursuivi la



**Figure 1. Schéma représentant les quatre catégories de BPCO selon GOLD**

(D'après réf.<sup>1</sup>).  
 GOLD: Global initiative for Obstructive Lung Diseases; CAT: COPD Assessment Test.

triple médication. Pour ce qui est des critères de jugement secondaires, on note que les patients sevrés de CSI avaient en moyenne un VEMS de 40 ml inférieur à une année et que leur score de qualité de vie s'était très légèrement aggravé. Si ces deux résultats sont statistiquement significatifs, ils sont en deçà d'une différence minimale cliniquement importante. Enfin, dans une analyse préséparée, les auteurs ont tenté d'identifier des sous-groupes chez lesquels le sevrage des CSI aurait entraîné une augmentation des exacerbations, mais ils n'en ont pas trouvé.

Il faut relever que plusieurs études, de plus faible envergure il est vrai, avaient déjà testé le sevrage des CSI dans la BPCO, mais qu'elles étaient arrivées à des conclusions opposées: la survenue d'exacerbations dans les groupes de patients sevrés était précoce et plus fréquente que dans le groupe traité. Toutefois, dans aucune de ces études,

les patients ne recevaient systématiquement un traitement combiné de LABA et de LAMA. De plus, le sevrage des CSI survenait de manière abrupte. Les auteurs de l'étude WISDOM insistent sur ces deux points qui expliquent, à leurs yeux, la différence de résultats.

L'étude WISDOM survient au moment où arrivent sur le marché plusieurs préparations nouvelles combinant LAMA et LABA: indacatérol/glycopyronium (Ultibro), vilantérol/umclidinium (Anoro), olodatérol/tiotropium (soumis à la Food and drugs administration (FDA), mais pas encore commercialisé). L'étude WISDOM est d'ailleurs financée par une de ces compagnies.

Faut-il dès lors réviser les guidelines? Y a-t-il encore une place pour les CSI dans le traitement de la BPCO?

La prescription de CSI dans les catégories de BPCO «à risque» repose sur de nombreuses études, dont une des plus importantes est l'étude TORCH, publiée en 2007,<sup>3</sup> qui montre que les patients BPCO traités par l'association fluticasone/salmétérol font moins d'exacerbations que ceux qui sont traités par salmétérol seul ou fluticasone seule. A noter que si le traitement combiné réduisait bien le risque d'exacerbation par rapport au placebo (RR: 0,75; IC: 0,69-0,81), le salmétérol seul réduisait aussi ce risque (RR: 0,85; IC: 0,78-0,93), quoique statistiquement de manière plus faible. Dès lors, et en accord avec les recommandations GOLD, de nombreux patients BPCO se sont vus prescrire comme traitement permanent une association fixe de CSI et de bêta-adrénergique à longue durée d'action. En Suisse, une enquête conduite par le groupe de Leuppi, à Bâle, a montré que les généralistes tendent même à surprescrire cette association à toutes les catégories de BPCO.<sup>4</sup>

Il y avait pourtant des raisons de remettre en doute le rapport favorable entre effets bénéfiques et indésirables d'un tel traitement. Dans l'étude TORCH, si l'association fluticasone/salmétérol a diminué effectivement le nombre d'exacerbations de la BPCO, elle allait de pair, paradoxalement, avec une augmentation du risque de pneumonie. La pneumonie est un événement plus rare que l'exacerbation de BPCO, mais dans une analyse critique récente,<sup>5</sup> Suissa, un célèbre épidémiologiste, a calculé que le NNT (*number needed to treat*) pour prévenir une exacerbation de BPCO avec l'association fluticasone/salmétérol est supérieur au NNT nécessaire pour observer une pneumonie comme effet indésirable de ce même traitement! La pneumonie, comme effet indésirable d'un traitement par CSI dans la BPCO, est retrouvée dans deux autres études prospectives, randomisées et contrôlées,<sup>6,7</sup> ainsi que dans des études rétrospectives populationnelles. Elle n'est en revanche pas décrite chez les asthmatiques traités par CSI. Par ailleurs, on sait que les CSI au long cours entraînent une fragilisation de la peau, une diminution de la densité osseuse et peut-être, de manière moins claire, un risque fracturaire augmenté. Il faut aussi se souvenir que l'inhalation de 2x500 µg de propionate de fluticasone cause une inhibition du cortisol plasmatique du même ordre que celle causée par 10 mg de prednisone per os.<sup>8</sup>

Parallèlement à la prise de conscience des effets indésirables des CSI au long cours dans la BPCO, plusieurs travaux ont montré que les LAMA, comme les LABA, ont la capacité de diminuer la fréquence des exacerbations dans

**Tableau 1. Les quatre catégories de BPCO selon GOLD<sup>1</sup>**

**A:** CAT score < 10 avec obstruction degré 1-2 et/ou exacerbation modérée 0-1 par an et/ou hospitalisation pour exacerbation < 1 par an

**B:** CAT score ≥ 10 avec obstruction degré 1-2 et/ou exacerbation modérée 0-1 par an et/ou hospitalisation pour exacerbation < 1 par an

**C:** CAT score < 10 avec obstruction degré 3-4 et/ou exacerbation modérée ≥ 2 par an et/ou hospitalisation pour exacerbation ≥ 1 par an

**D:** CAT score ≥ 10 avec obstruction degré 3-4 et/ou exacerbation modérée ≥ 2 par an et/ou hospitalisation pour exacerbation ≥ 1 par an

Les symptômes sont décrits par le score CAT (COPD Assessment Test).<sup>25</sup>  
 Les catégories correspondent à celles de la figure 1.  
 GOLD: Global initiative for Obstructive Lung Diseases.



la BPCO. En 2008, l'étude INSPIRE<sup>6</sup> a montré que l'inhalation d'un LAMA seul, le tiotropium, pendant deux ans, n'était pas inférieure à l'association salmétérol/fluticasone dans la prévention des exacerbations de BPCO, même si cette dernière gardait un petit avantage statistique, de signification clinique incertaine, sur les indices de qualité de vie. En 2011, un travail a montré que le tiotropium seul était supérieur au salmétérol seul dans la prévention des exacerbations.<sup>9</sup> Finalement, en 2013, dans l'étude SPARK,<sup>10</sup> l'association fixe LABA/LAMA (indacatérol/glycopyronium) est apparue plus efficace qu'un LAMA seul (glycopyronium) dans la prévention des exacerbations de BPCO.

Ainsi, la justification d'une prescription systématique de CSI au long cours dans la BPCO est remise en question non seulement par l'étude WISDOM, mais par plusieurs études qui l'ont précédée. Dès lors que tous les patients BPCO des catégories «à risque» (figure 1) seront bientôt traités par les nouvelles préparations combinées de LABA/LAMA, il conviendra d'identifier ceux chez lesquels ce traitement est insuffisant et qui pourraient bénéficier de l'adjonction ciblée de CSI. Les études qui identifieront ces patients restent à faire, de même qu'une révision de ce point dans les guidelines actuelles.

## MÉPOLIZUMAB DANS LE TRAITEMENT DE L'ASTHME SÉVÈRE ÉOSINOPHILIQUE

L'année 2014 a vu la publication des guidelines internationales sur «la définition, l'évaluation et le traitement de l'asthme sévère».<sup>11</sup> Ce document pose tout d'abord la définition d'un asthme sévère: un asthme qui reste non contrôlé sous un traitement de CSI à haute dose associé à un autre traitement d'entretien (habituellement, un bêta-adrénergique à longue durée d'action – LABA). De même, un asthme qui devient non contrôlé dès que l'on tente de réduire ces médicaments est aussi un asthme sévère. A son tour, l'asthme non contrôlé est défini dans ce document par un des quatre critères rappelés au tableau 2.

La définition d'asthme sévère implique que les problèmes d'observance thérapeutique et d'environnement ont été identifiés et, si possible, résolus. Au-delà, les possibilités pharmacologiques d'affranchir le patient de cet asthme sévère sont assez restreintes. C'est le marché que ciblent les nouveaux «biomédicaments». Depuis quelques années, le plus connu d'entre eux a fait sa place dans la pratique

clinique: c'est l'omalizumab (Xolair), réservé à un phénotype particulier, l'asthme sévère allergique.

Un autre phénotype, l'asthme sévère éosinophilique (allergique ou non), est la cible d'une nouvelle molécule: le mépolizumab. C'est un anticorps monoclonal dirigé contre l'interleukine-5.<sup>12</sup> Cependant, dans une première étude, en 2007, son efficacité n'avait pas pu être démontrée, probablement parce que ces asthmatiques sévères n'avaient pas été sélectionnés selon un phénotype particulier.<sup>13</sup> La mise en évidence d'un sous-groupe particulier de patients, souffrant d'un phénotype caractérisé par un asthme sévère éosinophilique,<sup>14</sup> a permis la poursuite des essais cliniques. Ainsi, en 2009, deux études randomisées ont montré un bénéfice, à la fois sur le nombre des exacerbations<sup>15</sup> et sur la dose minimale nécessaire de corticoïdes systémiques au long cours.<sup>16</sup> La sélection du phénotype éosinophile se basait sur une éosinophilie supérieure à 3% dans les expectorations. Le traitement était administré mensuellement par voie intraveineuse.

Cette année, deux nouveaux essais randomisés et contrôlés sont parus dans le même numéro du *New England Journal of Medicine*.<sup>17,18</sup> Dans ces travaux, la sélection des patients souffrant d'un phénotype éosinophile s'est basée sur la présence de plus de 300 éosinophiles par microlitre (0,3 G/l) au niveau sanguin, ce qui facilite considérablement leur identification par rapport à l'examen cytologique des expectorations. Le traitement a été administré par voie sous-cutanée.

La première de ces deux études, portant l'acronyme SIRIUS,<sup>17</sup> a comparé l'effet du mépolizumab sur la réduction de la dose de glucocorticoïdes par voie orale au long cours par rapport au placebo. Les 135 patients étudiés ont été répartis en deux groupes. Le traitement ou le placebo était administré une fois par mois durant vingt semaines et les critères de jugement mesurés à la semaine 24. Le résultat de cette étude est positif: le pourcentage de réduction de la dose de corticoïdes par rapport à la dose initiale est significativement plus important chez les patients traités par mépolizumab que chez les patients qui ont reçu le placebo. En ce qui concerne les critères de jugement secondaires, le pourcentage médian de réduction de la dose, le pourcentage des patients ayant atteint une dose de prednisone  $\leq 5$  mg/j, le taux d'exacerbations annuel et l'amélioration des scores ACQ-5 et SGRQ (contrôle de l'asthme et qualité de vie respiratoire) étaient tous significativement en faveur du traitement de mépolizumab.

L'étude MENSA<sup>18</sup> a comparé l'effet du mépolizumab par voie intraveineuse à la dose de 75 mg ou par voie sous-cutanée à la dose de 100 mg, par rapport au placebo, sur la fréquence des exacerbations chez des patients souffrant d'asthme éosinophilique. Les 576 patients étudiés ont été répartis en trois groupes. Il s'agissait de patients sous hautes doses de CSI avec au moins deux exacerbations dans l'année précédant l'inclusion. Environ un quart des patients de chaque groupe recevait des corticostéroïdes par voie orale au début de l'étude. Le traitement ou placebo était administré une fois par mois durant 28 semaines et les critères de jugement mesurés à la semaine 32. Le taux d'exacerbations par patient/année était de 1,75 dans le groupe placebo contre 0,91 et 0,83 dans les groupes traités par

**Tableau 2. Les quatre critères d'un asthme non contrôlé selon les guidelines ERS/ATS de 2014**

1. Contrôle insuffisant des symptômes: score ACT\* < 20 ou score ACQ\*\* > 1,5
2. Exacerbations sévères fréquentes:  $\geq 2$  périodes de corticostéroïdes systémiques de plus de 3 jours au cours de l'année écoulée
3. Exacerbation(s) grave(s):  $\geq 1$  hospitalisation au cours de l'année écoulée
4. VEMS < 80% du prédit (avec un rapport VEMS/CVF abaissé) dès l'arrêt des bronchodilatateurs  
(Un seul de ces critères suffit).<sup>11</sup>

\*ACT: Asthma Control Test;<sup>26</sup> \*\*ACQ: Asthma Control Questionnaire; VEMS/CVF: volume expiratoire maximum par seconde/capacité vitale forcée.



mépolizumab intraveineux et sous-cutané respectivement. Ceci correspond à une réduction du risque relatif d'exacerbation par patient/année de 47% (IC 95%: 29-61;  $p < 0,001$ ) et de 53% (IC 95%: 37-65;  $p < 0,001$ ). Les critères de jugement secondaires ont révélé un gain d'environ 100 ml du VEMS avant bronchodilatateurs et 140 ml après bronchodilatateurs ainsi qu'une amélioration significative des scores ACO-5 et SGRQ chez les patients traités.

Finalement, les auteurs d'un essai positif pour le mépolizumab intraveineux en 2009<sup>4</sup> ont publié, cette année, les résultats douze mois après arrêt du traitement chez leurs patients.<sup>19</sup> Cette analyse a montré que l'éosinophilie sanguine réaugmentait rapidement après l'arrêt de l'anti-IL5 pour retrouver des valeurs basales après six mois. Du point de vue clinique, la fréquence des exacerbations augmente également et n'est plus différente par rapport au groupe placebo à douze mois d'arrêt du mépolizumab.

En conclusion, le traitement de mépolizumab est efficace pour diminuer la fréquence des exacerbations et le traitement corticoïde systémique d'entretien chez des patients sélectionnés présentant un asthme sévère avec un phénotype éosinophile. L'éosinophilie sanguine ( $> 300$  éosinophiles/ $\mu$ l) permet de déterminer ce phénotype et l'administration sous-cutanée ou intraveineuse du traitement a une efficacité comparable. Toutefois, on assiste à une recrudescence rapide de l'inflammation éosinophile et de la fréquence des exacerbations à l'arrêt du traitement.

## AVANCÉES THÉRAPEUTIQUES DANS LA FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une maladie à faible prévalence mais à haute mortalité, avec une survie moyenne estimée entre deux et cinq ans au moment du diagnostic. L'année 2014 a été marquée par la publication de trois études cruciales concernant le traitement de cette maladie. La première montre que la N-acétylcystéine (NAC) à haute dose, longtemps prescrite dans cette indication, n'a finalement pas d'efficacité démontrée. La deuxième et la troisième confirment que la pirféridone et le nintédanib sont deux nouvelles molécules capables de ralentir la progression de la maladie.

En 2005, l'étude FIGENIA<sup>20</sup> avait démontré un bénéfice de l'ajout de NAC 600 mg 3x/j à un traitement associant prednisone et azathioprine sur le déclin de la capacité vitale forcée (CVF) et de la diffusion du CO (DLCO). Néanmoins, le rationnel du traitement de prednisone et d'azathioprine dans la FPI reposait sur des mécanismes physiopathologiques supposés, mais sur très peu de données. Ainsi, l'étude PANTHER-IPF<sup>21</sup> avait-elle été lancée quelques années plus tard afin d'éprouver l'efficacité et la sécurité de la triple association azathioprine + prednisone + NAC dans le traitement de la FPI légère à modérée, comparée à un groupe placebo et à un groupe traité par NAC seule. La comparaison entre le traitement combiné et le placebo avait dû être prématurément arrêtée en 2012, suite au constat d'une mortalité augmentée avec le traitement combiné.<sup>21</sup> En 2014, enfin, ont été publiés les résultats de la poursuite de l'étude comparant la NAC seule ( $n = 133$ ) au placebo ( $n = 131$ ):<sup>22</sup> aucune différence n'a été trouvée entre

les deux groupes pour ce qui est de la diminution de la CVF, sur une période de 60 semaines (respectivement -180 ml versus -190 ml;  $p = 0,77$ ). En conclusion, la monothérapie de NAC ne peut plus être proposée comme traitement dans la FPI, pas plus que l'azathioprine ou la prednisone.<sup>22</sup>

La pirféridone est une substance qui inhibe la prolifération des fibroblastes par des mécanismes incomplètement élucidés. Son efficacité sur le ralentissement du déclin de la fonction pulmonaire lors de FPI a été confirmée dans deux études randomisées contrôlées, alors qu'une troisième étude ne parvenait pas à une différence statistiquement significative. Cette inconstance a donc fait réaliser une nouvelle étude, portant l'acronyme de ASCEND,<sup>23</sup> afin de vérifier l'utilité de cette thérapeutique, chez 555 patients atteints de FPI légère à modérée (CVF 50-90%, DLCO 30-90% du prédit et distance parcourue de  $> 150$  m au test de marche de six minutes). A 52 semaines, l'analyse en intention de traiter a confirmé que la proportion de patients avec chute de la CVF  $\geq 10\%$  et/ou décédés était statistiquement plus faible dans le groupe pirféridone que dans le groupe placebo (16,5% versus 31%;  $p < 0,001$ ). Le pourcentage de patients qui ont vu la distance parcourue se raccourcir de  $\geq 50$  mètres au test de marche de six minutes était également diminué dans le groupe intervention (26% vs 36%;  $p = 0,04$ ). Il n'y avait pas de différence sur la mortalité. Les effets secondaires digestifs et cutanés (photosensibilité, rashes) de la pirféridone étaient fréquents, mais généralement modérés, et n'ont mené à un arrêt du traitement que dans 14% des cas.<sup>23</sup>

Le nintédanib est un inhibiteur intracellulaire de plusieurs récepteurs tyrosine-kinase à l'origine de l'activation de multiples cytokines impliquées dans la pathogenèse de la FPI. Deux études parallèles, randomisées, contrôlées et multicentriques (INPULSIS-1,  $n = 513$  et INPULSIS-2,  $n = 548$ )<sup>24</sup> ont observé son efficacité à 150 mg 2x/j versus placebo, sur une durée de 52 semaines, chez des patients de plus de 40 ans présentant une FPI avec CVF  $> 50\%$  et DLCO 30-79% du prédit. L'examen du déclin de la CVF sur 52 semaines comme critère de jugement principal était favorable ( $p < 0,001$ ) dans le groupe intervention des deux études (INPULSIS-1: -114,7 ml vs -239,9 ml; INPULSIS-2: -113,6 ml vs -207,3 ml).<sup>24</sup> De plus, on a observé, dans la deuxième étude, un délai prolongé pour la survenue d'une exacerbation de fibrose dans le groupe nintédanib ( $p = 0,005$ ). Il n'y avait pas d'effet sur la mortalité ni sur la qualité de vie. Les effets secondaires digestifs étaient fréquents, avec diarrhées dans plus de 60% des cas, nausées ( $> 22\%$ ), vomissements ( $> 10\%$ ) et perturbation des tests hépatiques (5%).<sup>24</sup>

En conclusion, il faut rappeler qu'un patient de moins de 65 ans porteur d'une FPI devrait avant tout être rapidement référé pour évaluation de l'indication à une transplantation pulmonaire. Pour ce qui est de la pharmacothérapie, la pirféridone et le nintédanib sont disponibles tous deux en Suisse, sur une base compassionnelle actuellement. Ils ont une certaine efficacité pour autant que la maladie soit encore à un stade léger ou modéré (CVF  $> 50\%$  et DLCO  $> 30\%$ ). Pour les cas plus avancés, il n'y a malheureusement pas de traitement pharmacologique utile à l'heure actuelle. ■



### Conflit d'intérêts

Thierry Rochat a perçu des honoraires comme orateur ou pour sa participation à des comités consultatifs scientifiques (*advisory board*), ou encore disposé de fonds pour l'organisation de cours de formation continue de la part des firmes suivantes: AstraZeneca, Bayer Schering, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Intermune, Novartis, Nycomed, MSD et Pfizer.

### Implications pratiques

- > Les corticostéroïdes inhalés ont un rôle limité dans la BPCO (contrairement à l'asthme). Leur prescription devrait se faire pour des cas sélectionnés en considérant les effets secondaires (risque de pneumonie) et les bénéfices escomptés (diminution de la fréquence des exacerbations)
- > La définition d'un «asthme sévère» est basée sur des critères bien définis. Si les problèmes d'observance et d'environnement sont maîtrisés, un traitement par les nouveaux «biomédicaments» (omalizumab, mépolizumab) peut être envisagé selon le phénotype du patient et avec le concours d'un spécialiste
- > La fibrose pulmonaire idiopathique reste une maladie au pronostic réservé. La transplantation pulmonaire doit être considérée pour les patients de moins de 65 ans. Deux nouveaux médicaments sont capables de ralentir la progression de la maladie

### Bibliographie

- 1 \*\* Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347-65.
- 2 \* Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014;371:1285-94.
- 3 Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
- 4 Jochmann A, Neubauer F, Miedinger D, et al. General practitioner's adherence to the COPD GOLD guidelines: Baseline data of the Swiss COPD cohort study. *Swiss Med Wkly* 2010;PMID 20407960.
- 5 Suissa S. Number needed to treat in COPD: Exacerbations versus pneumonias. *Thorax* 2013;68:540-3.
- 6 Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:19-26.
- 7 Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbation of COPD: Two replicate double-blind, parallel-group, randomized controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013;1:210-23.
- 8 Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy. *Arch Intern Med* 1999;159:941-55.
- 9 Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;364:1093-103.
- 10 Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): A randomized, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:199-209.
- 11 \*\* Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
- 12 Hamblly N, Nair P. Monoclonal antibodies for the treatment of refractory asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2014;20:87-94.
- 13 Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1062-71.
- 14 \* Nair P. What is an «eosinophilic phenotype» of asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:81-3.
- 15 Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973-84.
- 16 Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009;360:985-93.
- 17 Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189-97.
- 18 Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198-207.
- 19 Haldar P, Brightling CE, Singapuri A, et al. Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: A 12-month follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:921-3.
- 20 Demedts M, Behr J, Buhl R, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005;353:2229-42.
- 21 Raghu G, Anstrom KJ, King TE, et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:1968-77.
- 22 Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, et al. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2093-101.
- 23 King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2083-92.
- 24 Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2071-82.
- 25 Mackay AJ, Donaldson GC, Patel ARC, et al. Usefulness of the chronic obstructive pulmonary disease assessment test to evaluate severity of COPD exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1218-24.
- 26 Asthma Control Test. [www.asthmacontroltest.com/](http://www.asthmacontroltest.com/) (consulté 30.12.2014).

\* à lire

\*\* à lire absolument