



Actualités en BPCO

Prof Eric MARCHAND

14/01/2022

CHU UCL Namur asbl, Av. Docteur G. Thérasse, 1 - B5530 Yvoir (Belgique)

Dinant • Godinne • Sainte-Elisabeth

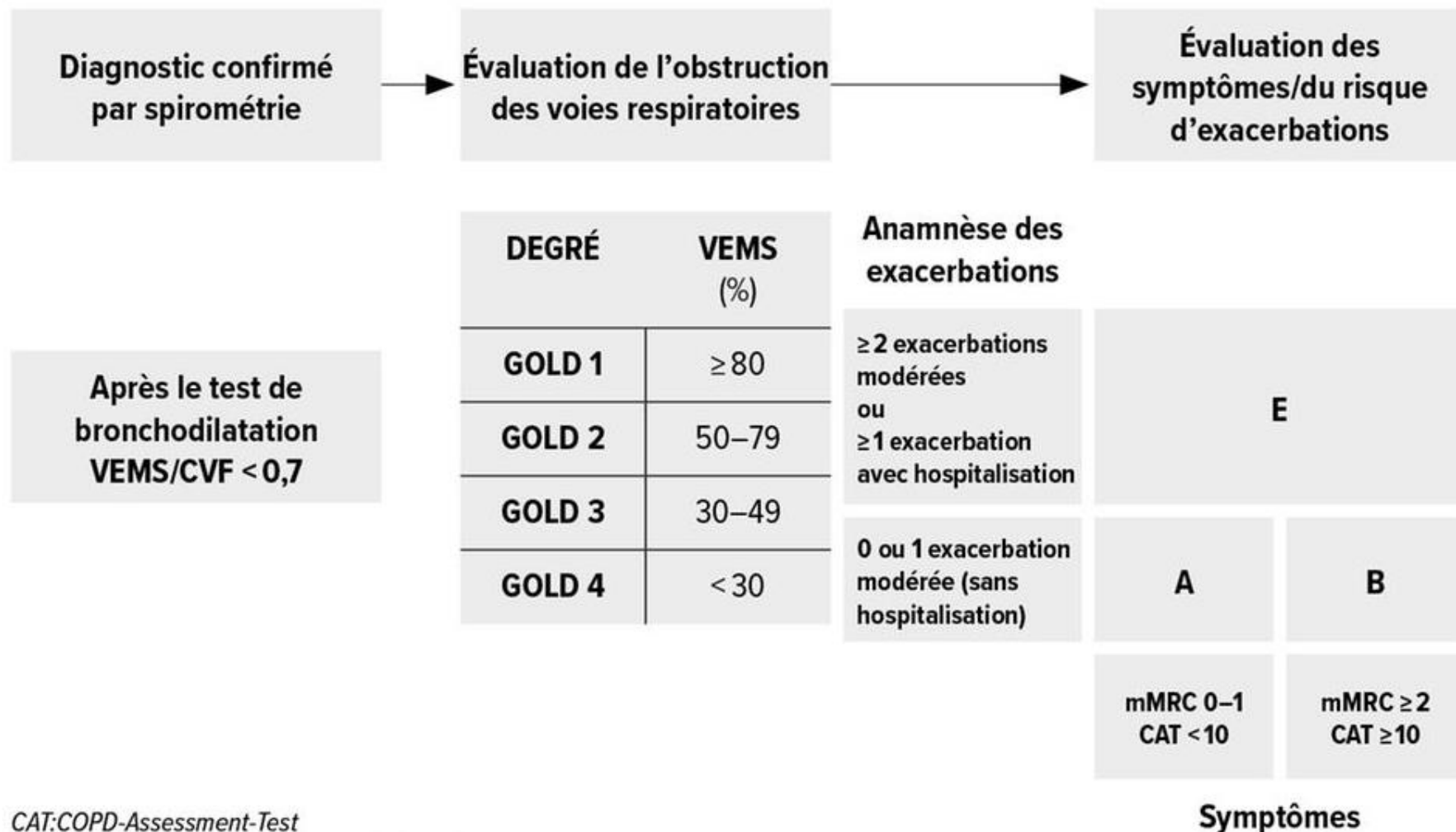
Plan

- **Introduction**
- **Prise en charge de la dyspnée**
 - **Rappels**
 - **Réduction de volume pulmonaire par valves endobronchiques**
- **Prévention des exacerbations**
 - **Importance: complications cardiovasculaires**
 - **Place de la triple thérapie inhalée**
 - **Le virage des biothérapies dans la BPCO**

Introduction

- La **BPCO** est une maladie respiratoire
 - **fréquente**: 560.000 patients en Belgique
 - potentiellement **mortelle**: 5900 décès annuels en Belgique
 - principalement liée au **tabagisme**
- Le symptôme le plus invalidant est une **dyspnée** d'effort d'installation progressive
- Elle se caractérise par une **obstruction permanente et progressive des voies aériennes**
- **Chez certains patients la maladie est également caractérisée par des exacerbations**
- Devant un tableau clinique suggestif, le **diagnostic** requiert la démonstration d'un TVO partiellement irréversible à la spirométrie

BPCO - Classification



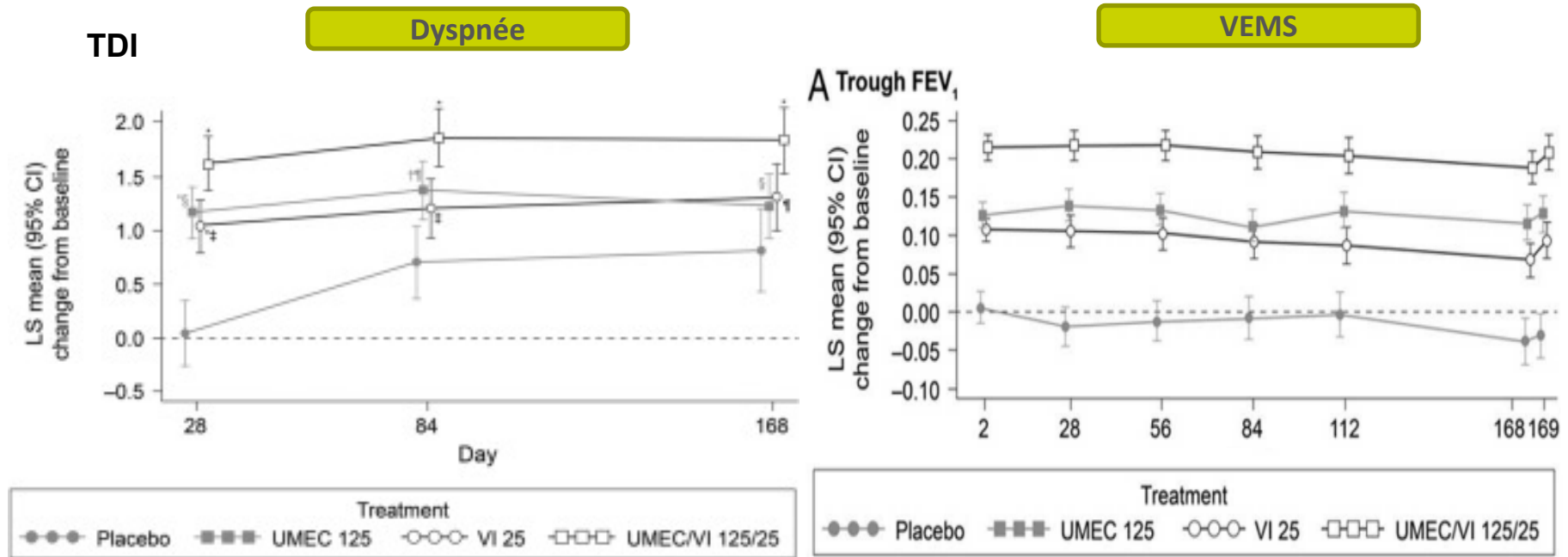
CAT: COPD-Assessment-Test

mMRC: «modified Medical Research Council»

Prise en charge de la dyspnée

Prise en charge des symptômes - Dyspnée

- La bronchodilatation (longue durée d'action) est la base du traitement inhalé pour contrôler les symptômes
- Une double bronchodilatation (LABA-LAMA) est supérieure pour améliorer les symptômes à une bronchodilatation par LABA ou LAMA seuls

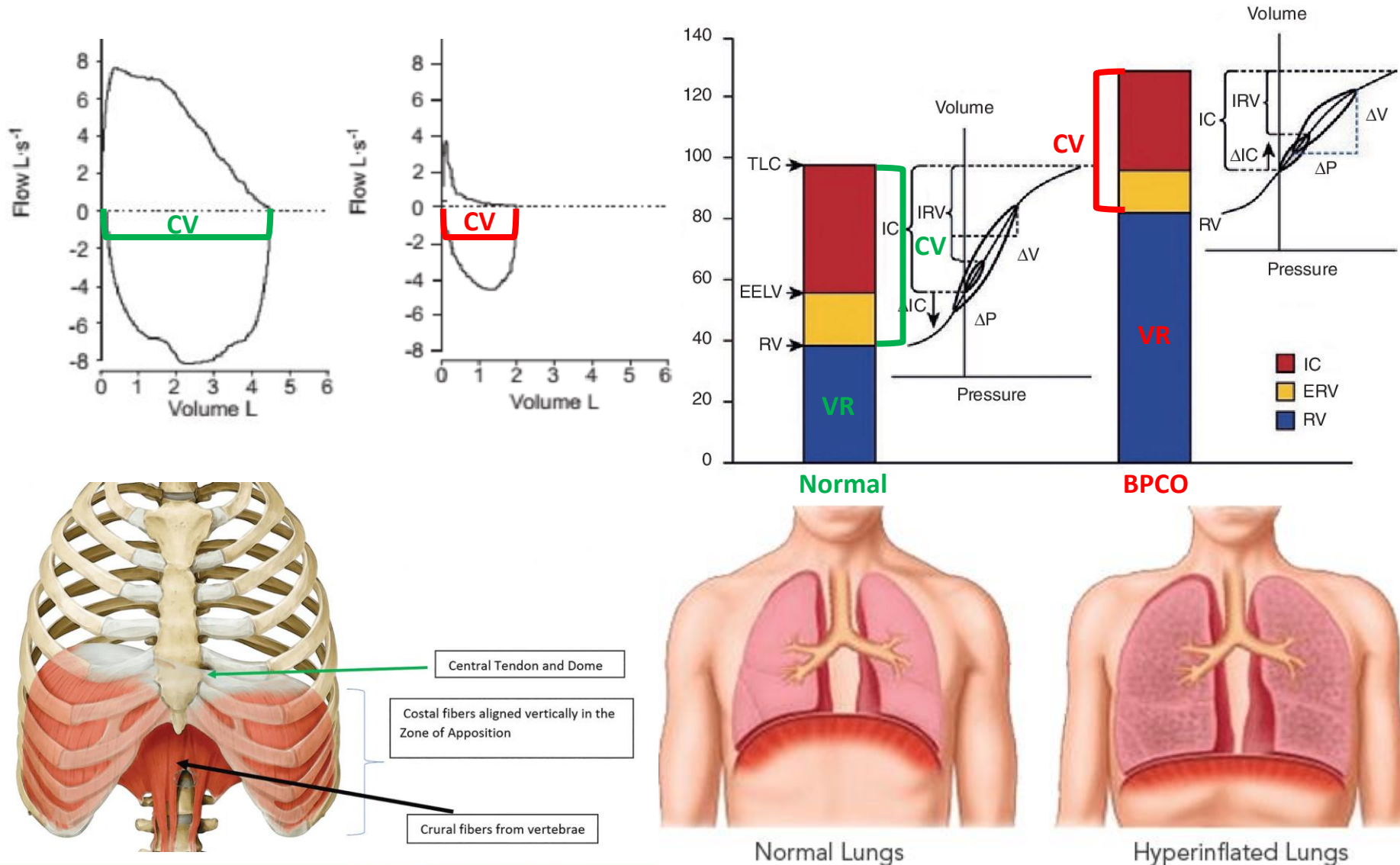


Celli et al. Chest 2014; 145:981–991

Prise en charge des symptômes - Dyspnée

- Malgré une bronchodilatation maximale, de nombreux patients restent handicapés par la dyspnée
- Options thérapeutiques:
 - Réhabilitation respiratoire
 - Réduction de volume pulmonaire

Diaphragme et distension pulmonaire



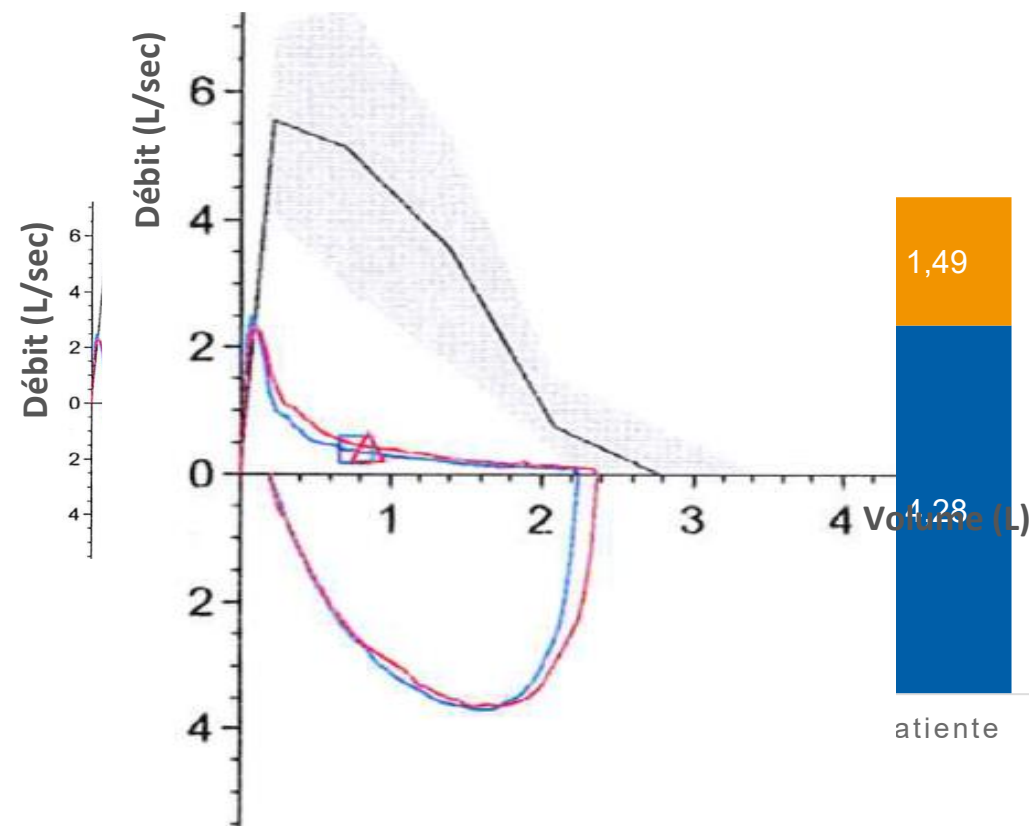
Cas clinique

Patiente de 50 ans

BPCO grade III-IV très invalidée par sa dyspnée

Peu d'exacerbations

Traitement par Trimbrow 2x2b/j



Taille: 148 cm
Poids: 44.0 kg
Sexe: féminin
Ethnie: Caucasion

Opérateur: Evrard Geneviève
Tabagisme: Ex.
Module val.théo: GLI 2017

!!! Attention, pour les patients âgés > 85 ans, les valeurs théoriques de la diffusion sont basées sur les normes ERS2005

	Nor...	LL	Pre	%...	Z	5	4	3	2	1	Théo	2	3	Post	%...	Z	%Chg
Substance																	Ventolin
Dose																	4 Bouffées
Spirometrie forcée GLI 2012																	
VEMS [L]	2.25	1.75	0.48	22	-5.44									0.52	23	-5.36	7
CVF [L]	2.78	2.17	1.69	61	-2.98									1.60	58	-3.26	-6
VEMS % CVF [%]	81.26	69.96	28.58	35	-5.09									32.33	40	-4.93	13
DEM 50 [L/s]	3.54	1.73	0.18	5	-3.05									0.17	5	-3.06	
DEM 25 [L/s]	0.74	0.32	«	13	-3.71									«	13	-3.67	
DEMM 25/75 [L/s]	2.36	1.32	0.16	7	-4.76									0.17	7	-4.72	
Spirometrie forcée ERS 2005																	
DEP [L/s]	5.53	4.05	2.25	41	-3.65									2.54	46	-3.32	13
Résistances par pléthysmographie ERS-1983																	
Ra [cmH2O/(L/s)]	3.06	3.06	10.20	334													
sRaw [cmH2O*s]	9.81	9.81	54.87	560													
sGaw [cmH2O*s]	0.10	0.10	0.02	18													
Volumes Pulmonaires par pléthysmographie ERS 2005																	
CV [L]	2.42	1.73	1.49	62	-2.20												
VGT [L]	2.37	1.54	5.10	216	5.47												
VR [L]	1.48	0.90	4.28	289	8.00												
CPT [L]	3.98	2.99	5.77	145	2.99												
VR % CPT [%]	35.96	26.37	74.14	206	6.55												

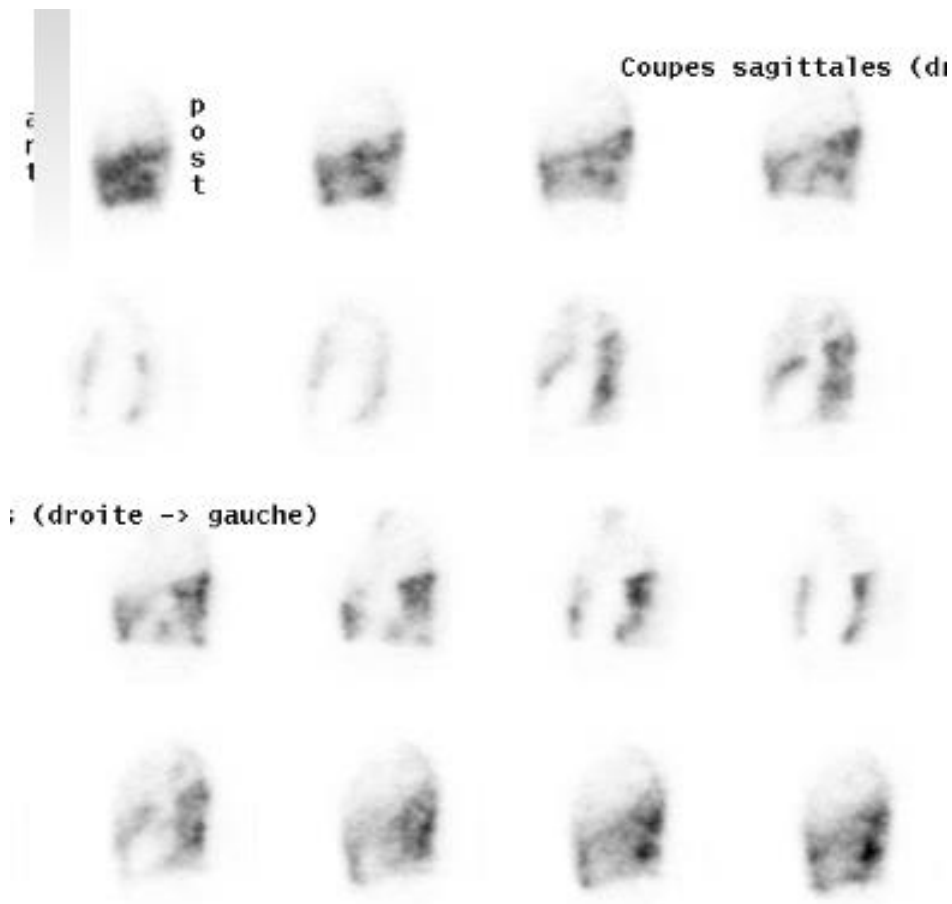
Cas clinique

Patiente de 50 ans

BPCO grade III-IV très invalidée par sa dyspnée

Peu d'exacerbations

Traitement par Trimbow 2x2b/j





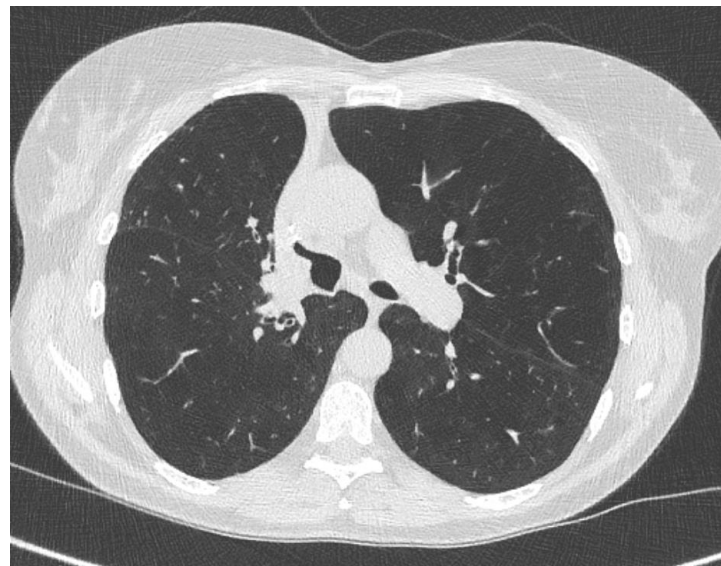
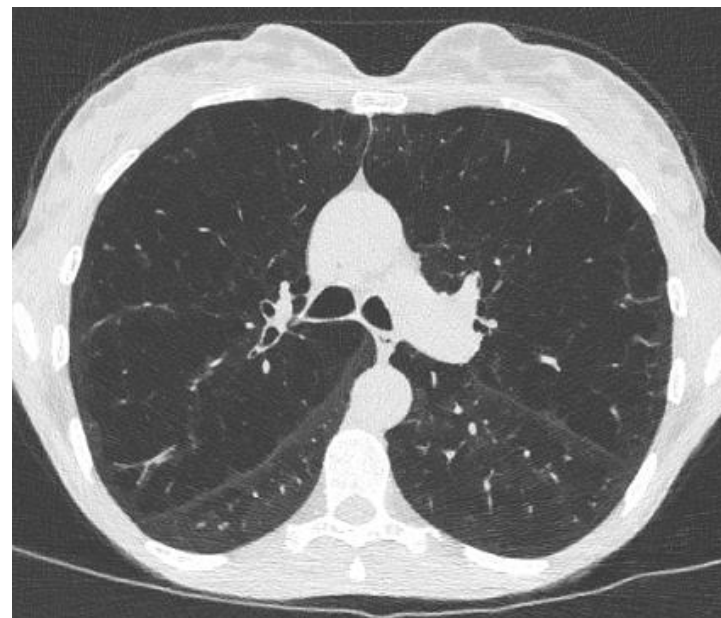
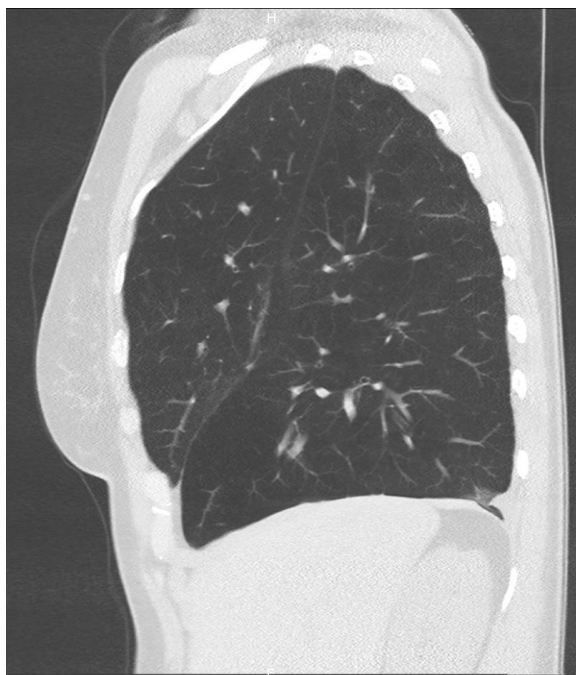
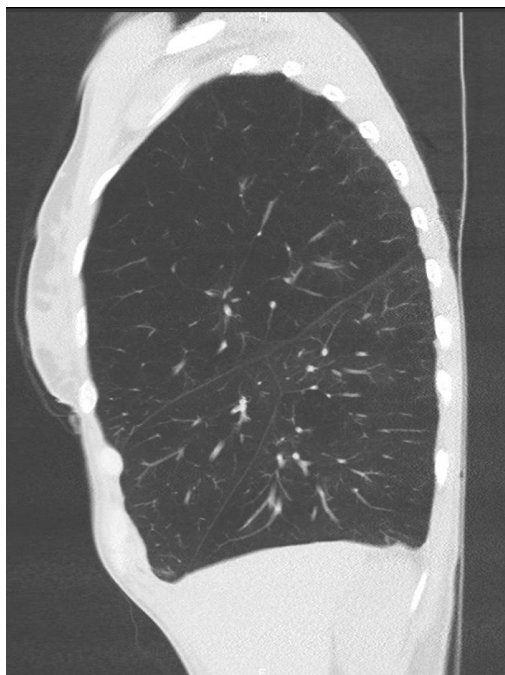
Cas clinique

Patiente de 50 ans

BPCO grade III-IV très invalidée par sa dyspnée

Peu d'exacerbations

Traitement par Trimbow 2x2b/j



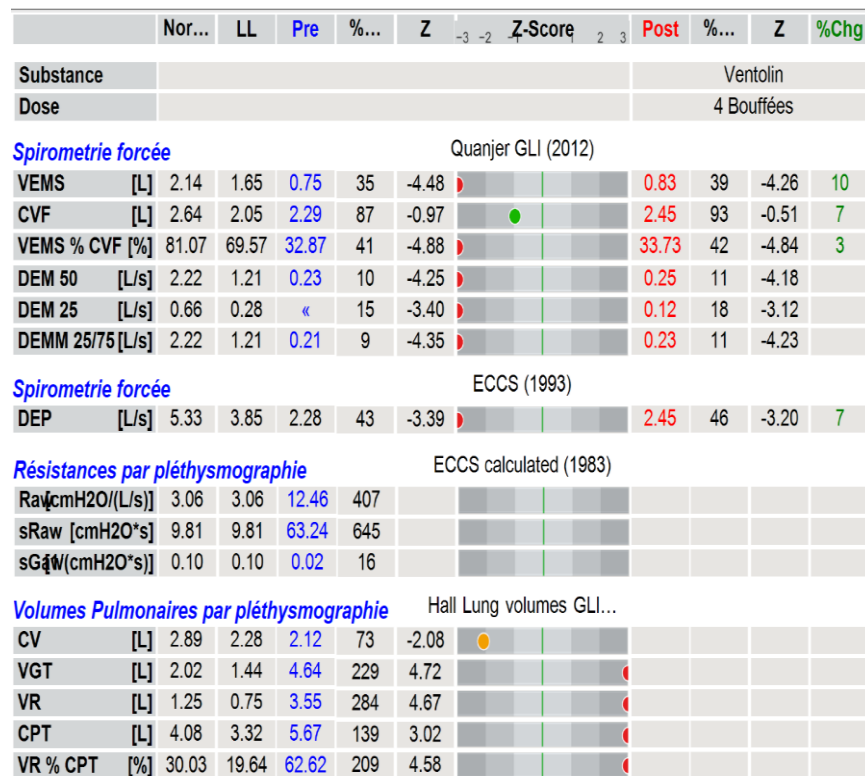
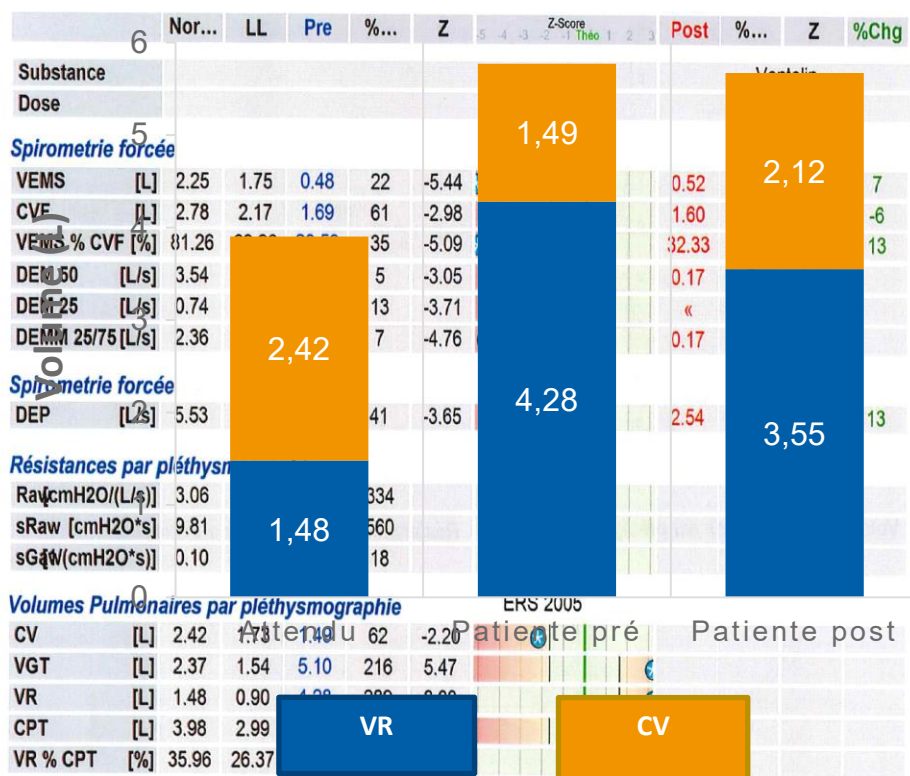
Cas clinique

Patiente de 50 ans

BPCO grade III-IV très invalidée par sa dyspnée

Peu d'exacerbations

Traitement par Trimbaw 2x2b/j



Les études randomisées ont montré...

- Les études randomisées ont montré des améliorations statistiquement et cliniquement significative
 - Du VEMS et de la distension pulmonaire
 - De la dyspnée et de la qualité de vie
 - De la capacité à l'exercice
- La complication principale du traitement par valves endobronchiques est le pneumothorax

Prise en charge des symptômes - Dyspnée

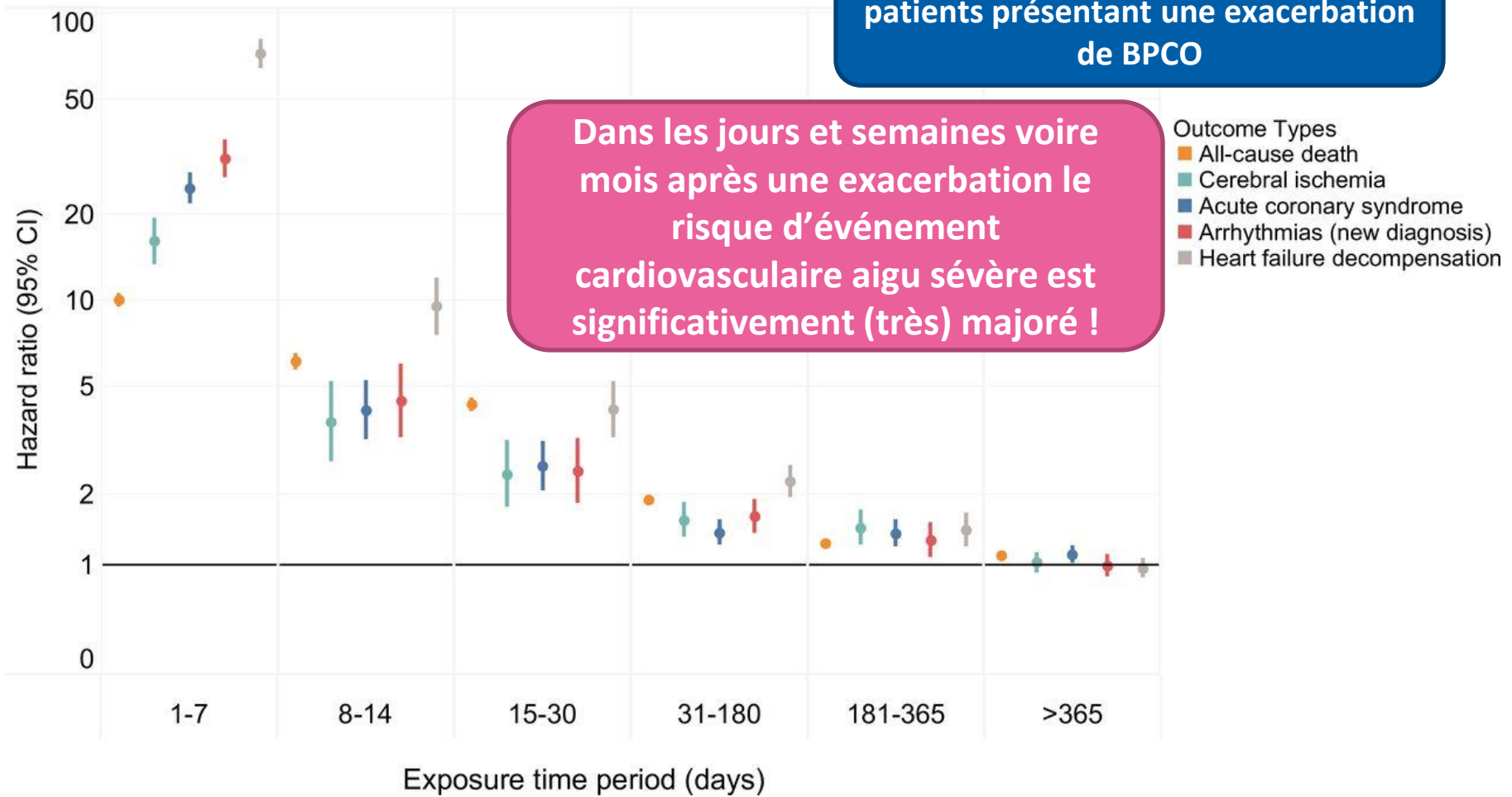
- Les techniques de réduction de volume pulmonaire doivent être envisagées chez les patients BPCO GOLD III ou IV
 - Présentant une distension pulmonaire importante (Volume résiduel > 175% pred. minimum)
 - Surtout si emphysème hétérogène (cible)
 - Sevré du tabac depuis au moins 6 mois
 - Restant dyspnéique malgré prise en charge optimale comprenant une revalidation respiratoire
- Remboursement des valves endobronchiques limité à certains centres (Godinne, CHU Liège, Erasme)
- Evaluation en concertation multidisciplinaire

Prévention des exacerbations

Exacerbations et risque d'événement cardiovasculaire aigu

First individual outcomes

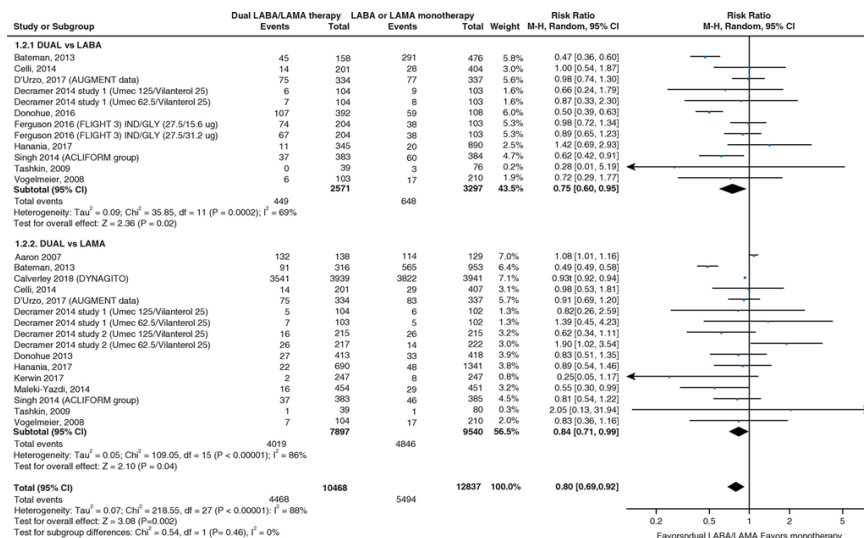
Etude de cohorte canadienne; 61981 patients présentant une exacerbation de BPCO



Hawkins et al. Heart 2024;110:702-709

Prévention des exacerbations – LABA-LAMA

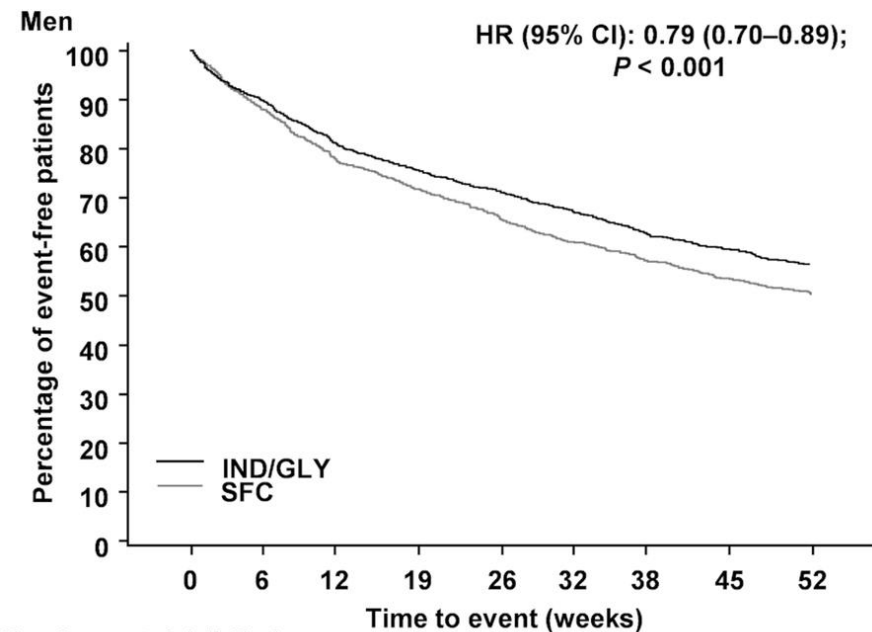
- Les bronchodilatateurs à longue durée d'action permettent une réduction de la fréquence des exacerbations modérées ou sévères
- L'association LABA-LAMA est supérieure aux monocomposés pour la prévention des exacerbations



Mammen et al. *Annals ATS* 2020; 17: 1133-1143

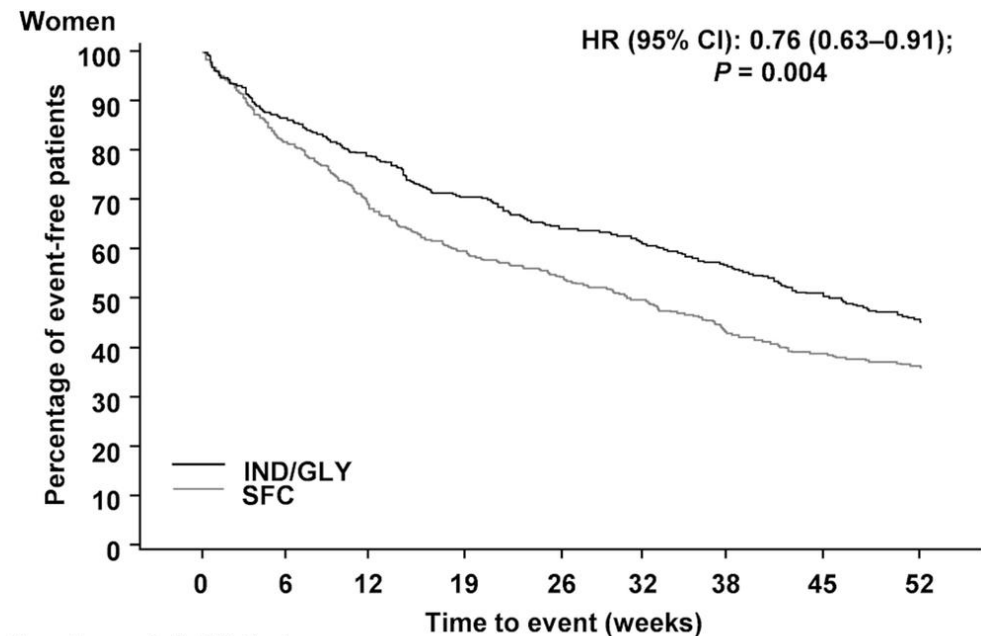
Malgré une double bronchodilatation LABA-LAMA, les exacerbations restent fréquentes

Etude FLAME; temps jusqu'à la première exacerbation modérée ou sévère sous LABA-LAMA vs LABA-CSI



Numbers at risk/failed

IND/GLY	1295	1012/237	862/360	749/460	573/539
SFC	1255	935/267	768/415	658/511	492/589



Numbers at risk/failed

IND/GLY	380	287/78	229/131	199/158	138/197
SFC	424	275/127	207/183	162/226	116/251

Wedzicha et al. *N Engl J Med* 2016;374:2222-34

Wedzicha et al. *Respiratory Research* 2019 20:4

N'oubliez pas les vaccins !

- Pneumocoque: Conjugué 20-valent en première intention
- Grippe (haute dose au-dessus de 75 ans)
- VRS
- SARS-CoV-2

Place de la triple thérapie inhalée

- Quand ajouter un corticostéroïde inhalé à une double bronchodilatation LABA-LAMA ... et donc
- Quand une triple thérapie est-elle indiquée ?
- Jusque récemment, les stéroïdes inhalés étaient indiqués en cas d'exacerbations fréquentes

Études de un an comparant une triple thérapie inhalée à une double bronchodilatation

	ETHOS	IMPACT	TRIBUTE
Bras de l'étude	FOR-GLY vs FOR-GLY-BUDLD vs FOR-GLY-BUDHD	VIL-UME vs VIL-UME-FLU	IND-GLY vs FOR-GLY-BEC
Critères inclusion	VEMS 25-65% ≥ 1 exac mod-sev (ou ≥ 2; ≥ 1 sévère si VEMS > 50%) CAT ≥ 10	VEMS < 80% ≥ 1 exac mod-sev (ou ≥ 2; ≥ 1 sévère si VEMS > 50%) CAT ≥ 10	VEMS < 50% ≥ 1 exac mod-sev CAT ≥ 10
n	6378	6221	1532
Durée	52 sem	52 sem	52 sem
Run-in	SAMA CSI si déjà prescrit	Traitement habituel	IND-GLY (2 sem)

N Engl J Med
2020; 383: 35-48

N Engl J Med
2018; 378: 1671-80

Lancet
2018; 391: 1076-84

Études comparant une triple thérapie inhalée à une double bronchodilatation

	ETHOS	IMPACT	TRIBUTE
Fumeurs actifs	41%	35%	45%
VEMS moyen	43%	46%	NA
GOLD I-II-III-IV	0-29-60-11	<1-36-48-16%	0-0-80-20
CAT	20	20	NA
% avec ≥ 2 exacerbations modérée-sévère/an	57%	55%	19%
% avec ≥ 1 exacerbation sévère/an	22%	26%	NA
Éosinophilie (/mm ³) - médiane	167	170	230 (moy)
% déjà sous CSI inclus	80%	71%	66%
% déjà sous triple thérapie	39%	38%	0%

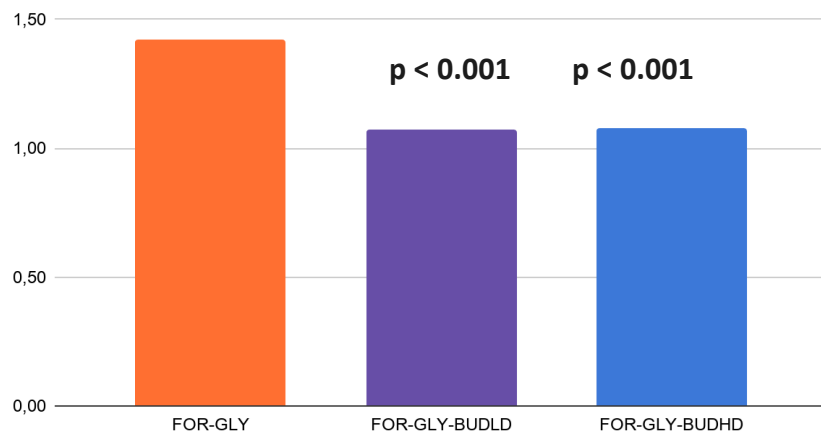
N Engl J Med
2020;383:35-48

N Engl J Med
2018;378:1671-80

Lancet
2018; 391: 1076-84

Etude ETHOS - Exacerbations modérées à sévères

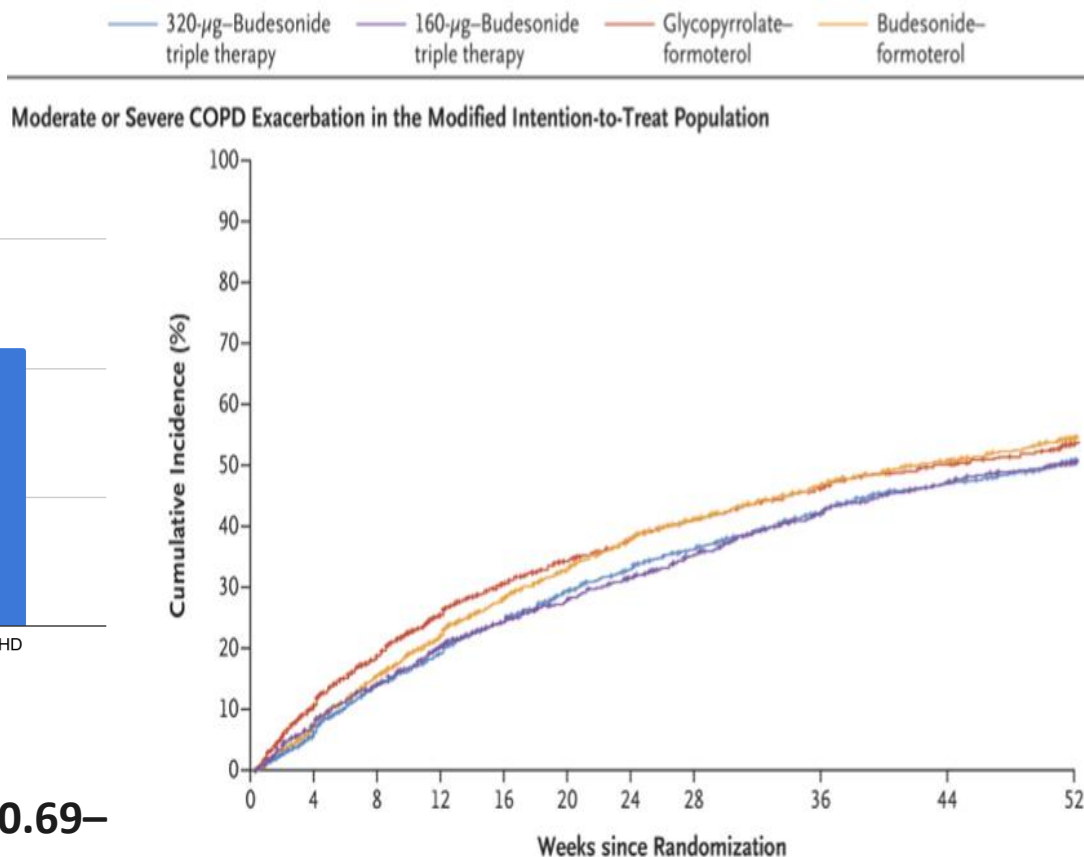
Taux annuel d'exacerbation modérée à sévère



Rate ratio:

FOR-GLY-BUDLD vs FOR-GLY: 0.75 (0.69–0.83)

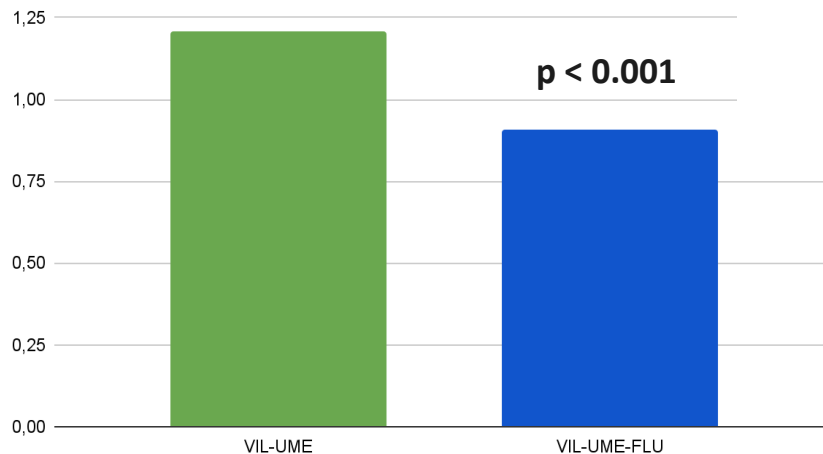
FOR-GLY-BUDHD vs FOR-GLY: 0.76 (0.69–0.83)



N Engl J Med 2020;383:35-48

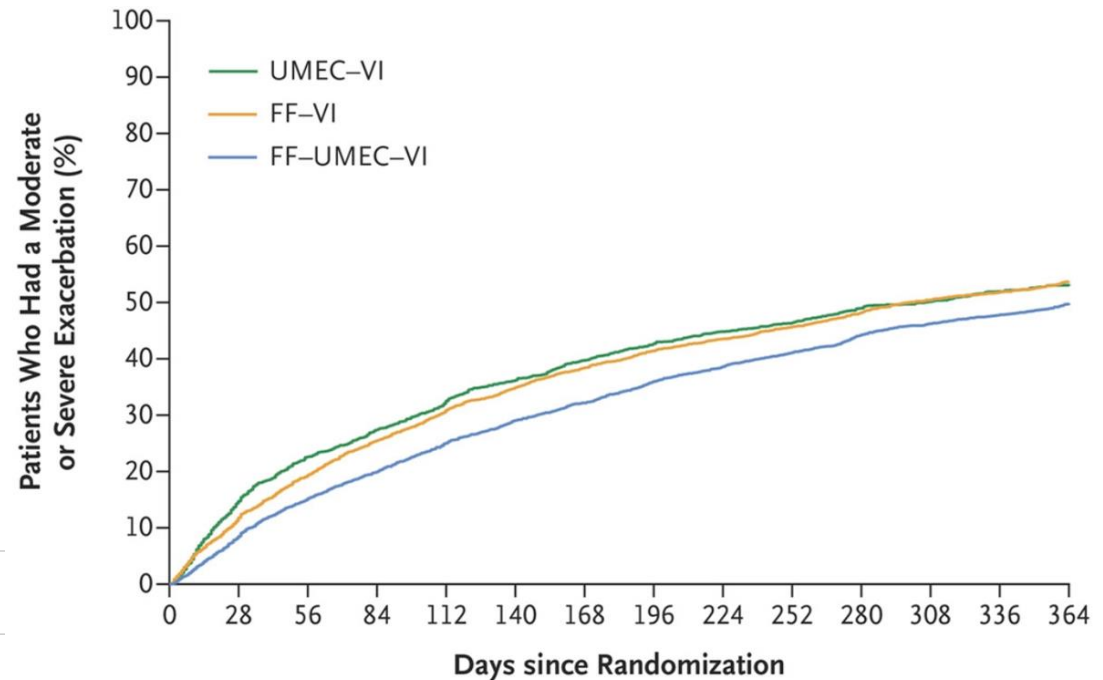
Etude IMPACT - Exacerbations modérées à sévères

Taux annuel d'exacerbation modérée à sévère



Rate ratio:

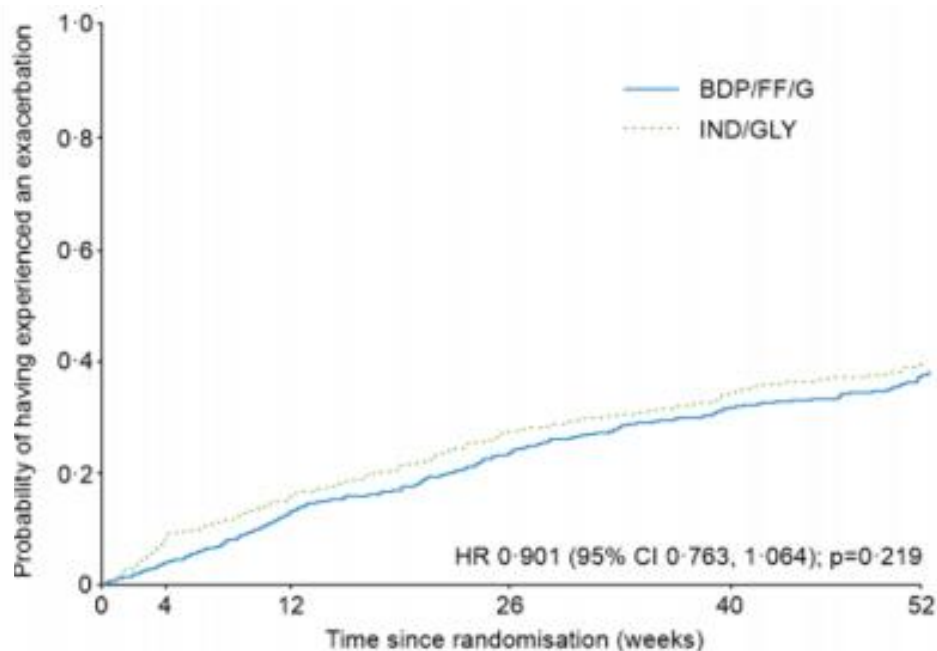
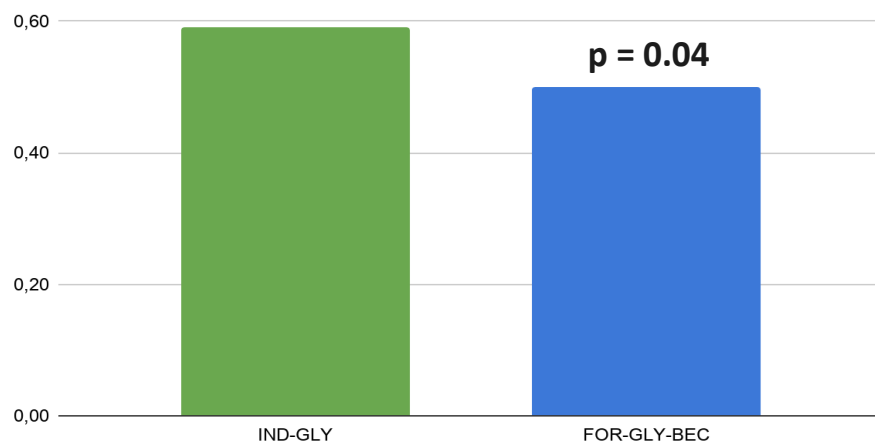
VIL-UME-FLU vs VIL-UME: 0.75 (0.70–0.81)



N Engl J Med 2018;378:1671-80

Etude TRIBUTE - Exacerbations modérées à sévères

Taux annuel d'exacerbation modérée ou sévère

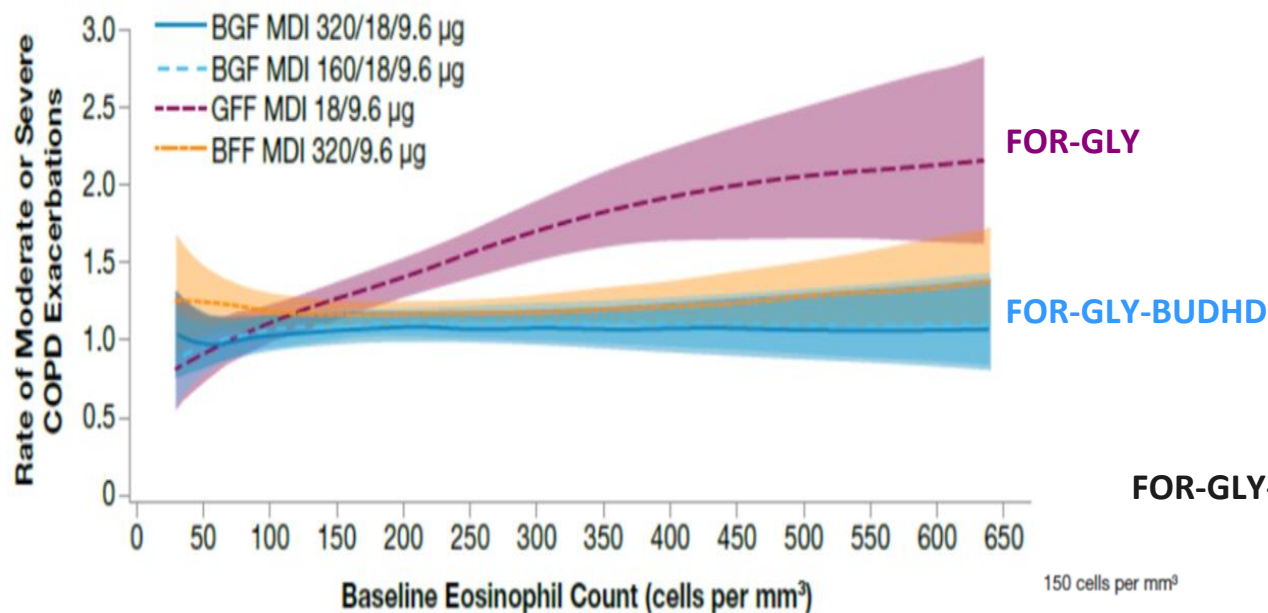


Rate ratio:

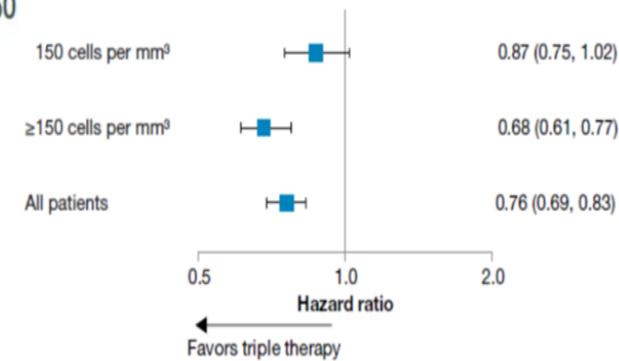
FOR-GLY-BEC vs IND-GLY: 0.85 (0.72–0.99)

Lancet 2018; 391: 1076–84

L'effet protecteur des CSI sur les exacerbations dépend du taux sanguin d'éosinophiles - ETHOS

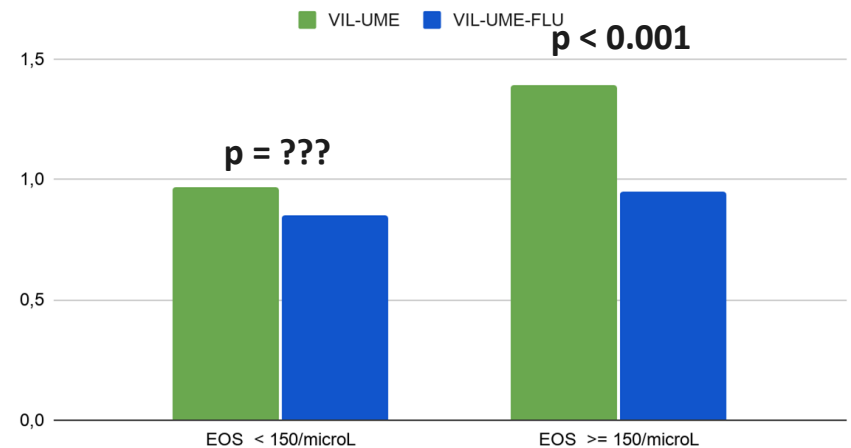
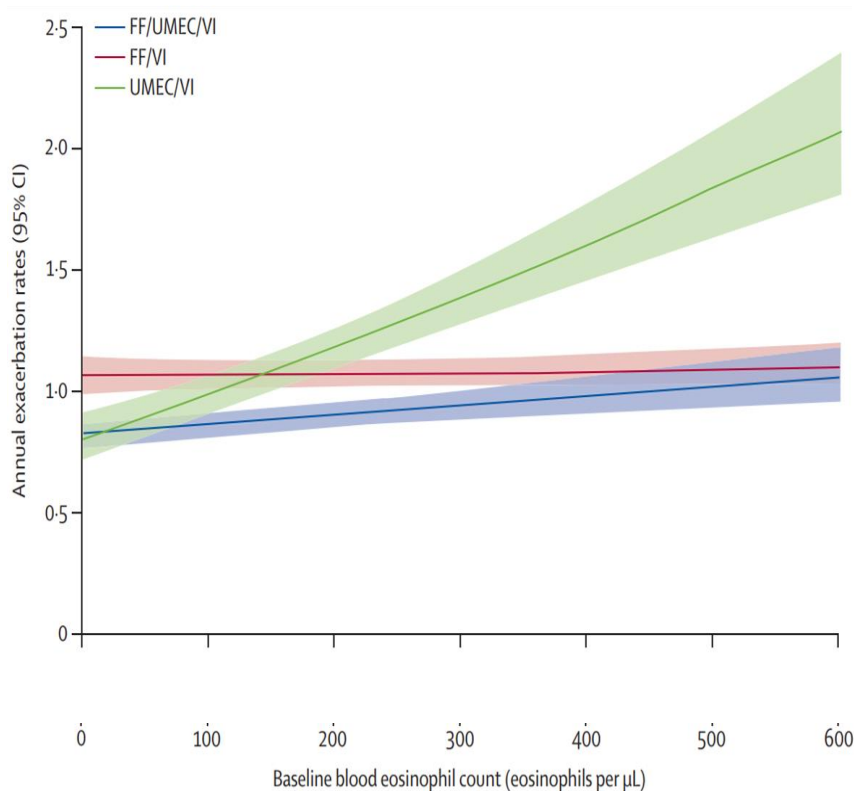


FOR-GLY-BUDHD vs FOR-GLY



N Engl J Med 2020;383:35-48

L'effet protecteur des CSI sur les exacerbations dépend du taux sanguin d'éosinophiles - IMPACT



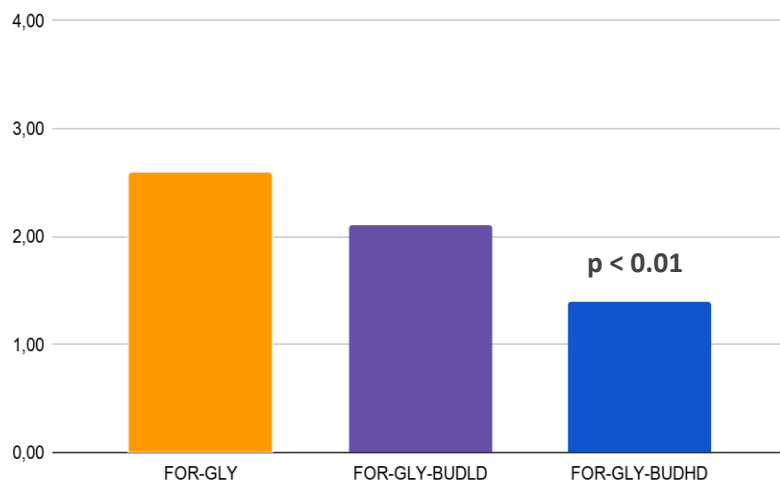
Rate ratio:
VIL-UME-FLU vs VIL-UME:
0.88 (??? - ???)

Rate ratio:
VIL-UME-FLU vs VIL-UME:
0.68 (0.62–0.75)

N Engl J Med 2018;378:1671-80

Effet des CSI ajoutés à une double bronchodilatation sur la mortalité

Taux de décès (%)



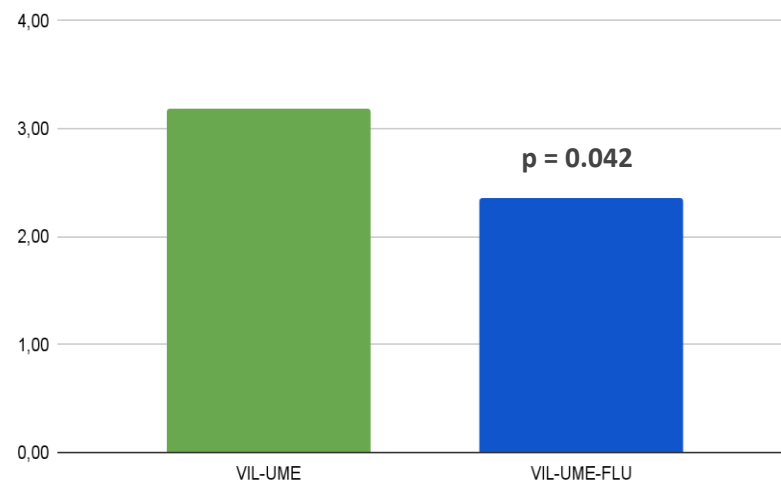
Rate ratio:

FOR-GLY-BUDLD vs FOR-GLY: 0.78 (0.53–1.16)

FOR-GLY-BUDHD vs FOR-GLY: 0.51 (0.32–0.80)

ETHOS

Taux de décès (%)



Rate ratio:

VIL-UME-FLU vs VIL-UME: 0.72 (0.53–0.99)

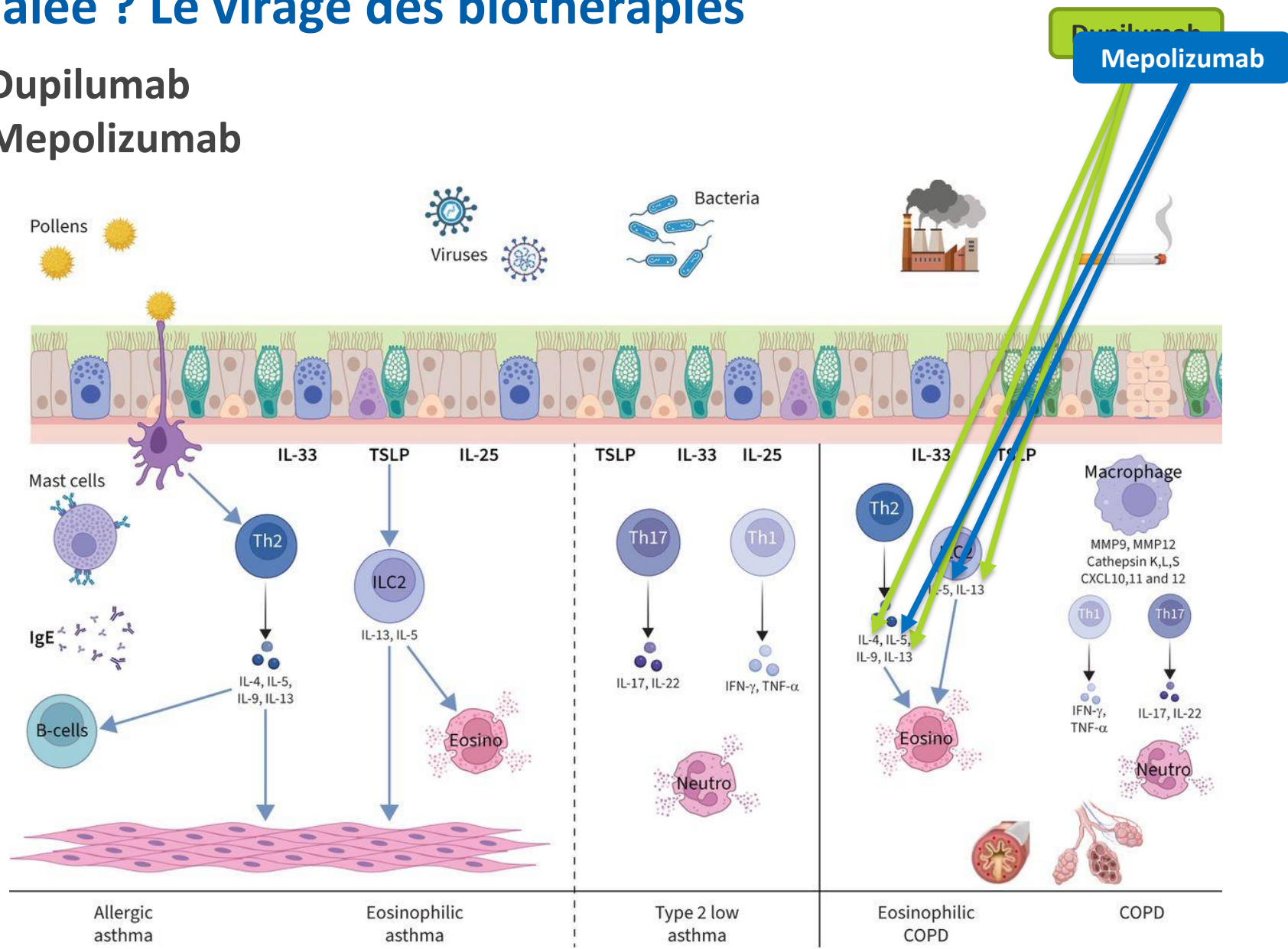
IMPACT

Am J Respir Crit Care Med 2021; 203: 553–564

Am J Respir Crit Care Med 2020; 201: 1508–1516

Et pour ceux qui exacerbent encore sous triple thérapie inhalée ? Le virage des biothérapies

- Dupilumab
- Mepolizumab



Dupilumab dans la BPCO

- Anticorps ciblant une partie commune des récepteurs à l'IL4 et l'IL13
- Les études BOREAS ont évalué l'effet du dupilumab sur la fréquence des exacerbations chez des BPCO
 - Avec VEMS post-BD entre 30 et 70% pred
 - Sous triple thérapie inhalée > 3 mois
 - Au moins 2 exacerbations modérées ou 1 sévère dans l'année écoulée, dont au moins une sous triple thérapie
 - Dyspnée mMRC ≥ 2
 - Symptomatologie de bronchite chronique
 - Eosinophilie sanguine $\geq 300/\text{mm}^3$
- Dupilumab 300 mg sc / 2sem vs Placebo pendant 52 sem
- Critère d'évaluation primaire: Taux annuel d'exacerbation

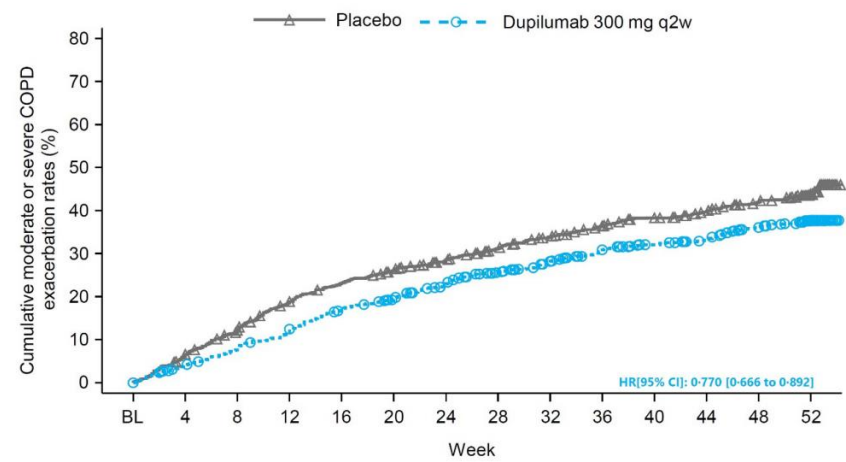
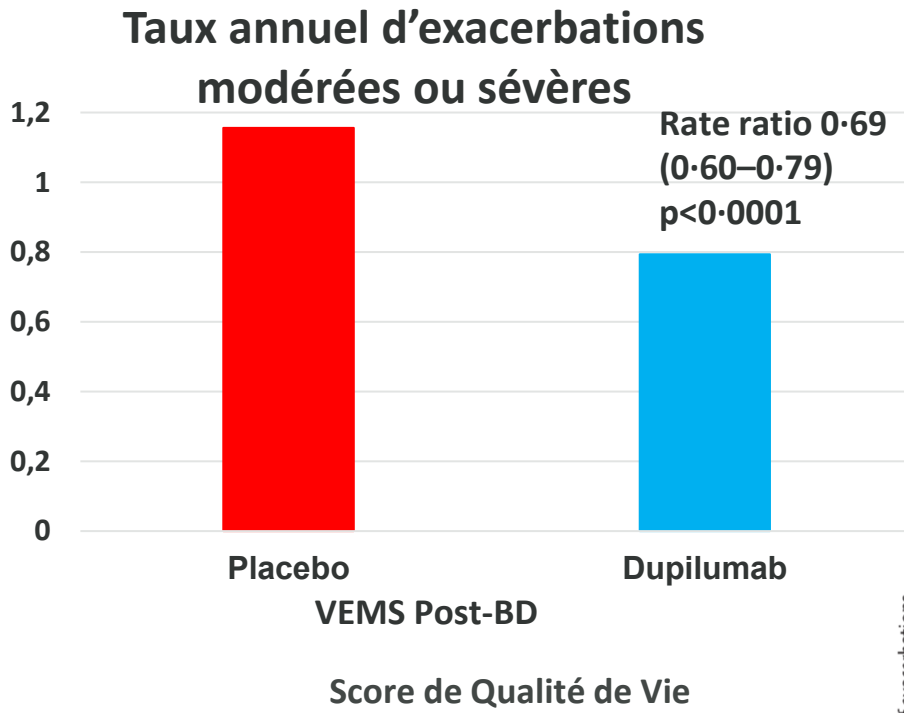
	ETHOS	IMPACT	NOTUS-BOREAS
Fumeurs actifs	41%	35%	30%
VEMS moyen	43%	46%	50%
GOLD I-II-III-IV	0-29-60-11	<1-36-48-16%	0-50-50-0
CAT	20	20	NA
% avec ≥ 2 exacerbations modérée-sévère/an	57%	55%	NA
% avec ≥ 1 exacerbation sévère/an	22%	26%	24%
Éosinophilie (/mm ³) - médiane	167	170	330 (moy)
% déjà sous triple thérapie	39%	38%	98%

N Engl J Med
2020;383:35-48

N Engl J Med
2018;378:1671-80

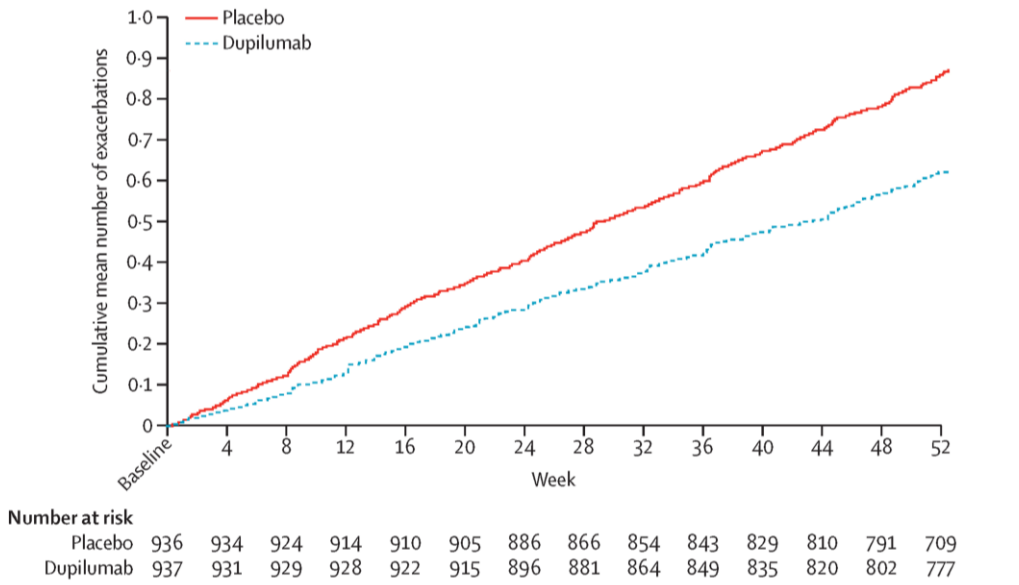
Lancet Respir Med
2025; 13: 234-43

Dupilumab dans la BPCO



Number at Risk

	936	877	819	748	705	672	639	603	572	543	517	494	464	346
Placebo	936	877	819	748	705	672	639	603	572	543	517	494	464	346
Dupilumab 300 mg q2w	938	894	858	819	769	740	700	658	628	593	569	552	516	392



Mepolizumab dans la BPCO

- Anticorps ciblant l'IL5
- L'étude MATINEE a évalué l'effet du mepolizumab sur la fréquence des exacerbations chez des BPCO
 - Avec VEMS post-BD entre 20 et 80% pred
 - Sous triple thérapie inhalée > 3 mois
 - Au moins 2 exacerbations modérées traitées par corticostéroïdes ou 1 sévère dans l'année écoulée, dont au moins une sous triple thérapie
 - Eosinophilie sanguine $\geq 300/\text{mm}^3$ au screening ou dans l'année écoulée (hors période d'exacerbation)
- Mepolizumab 100 mg sc / 4 sem vs Placebo pendant 52 à 104 sem
- Critère d'évaluation primaire: Taux annuel d'exacerbation

	ETHOS	IMPACT	MATINEE
Fumeurs actifs	41%	35%	28%
VEMS moyen	43%	46%	48%
GOLD I-II-III-IV	0-29-60-11	<1-36-48-16%	1-43-42-14
CAT	20	20	19
% avec ≥ 2 exacerbations modérée-sévère/an	57%	55%	NA
% avec ≥ 1 exacerbation sévère/an	22%	26%	21%
Éosinophilie (/mm ³) - médiane	167	170	330 (moy)
% déjà sous triple thérapie	39%	38%	98%

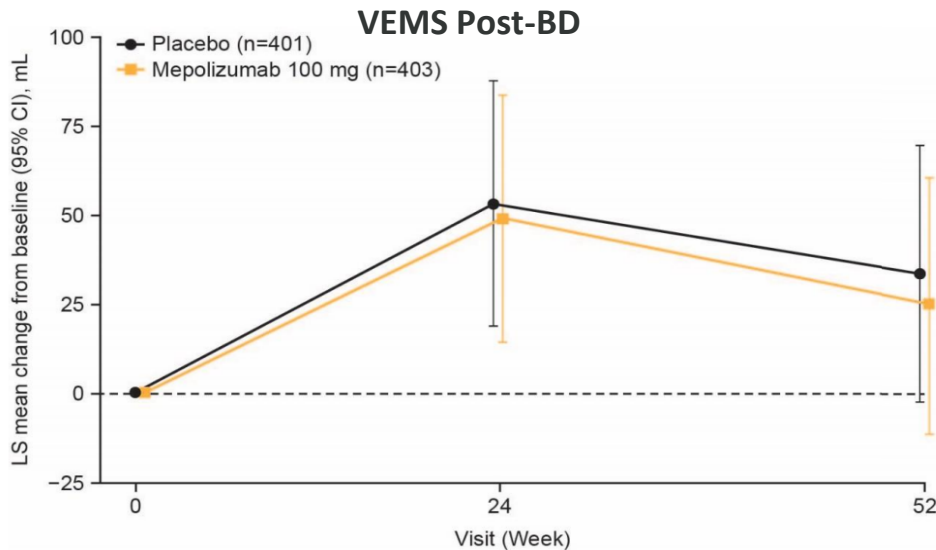
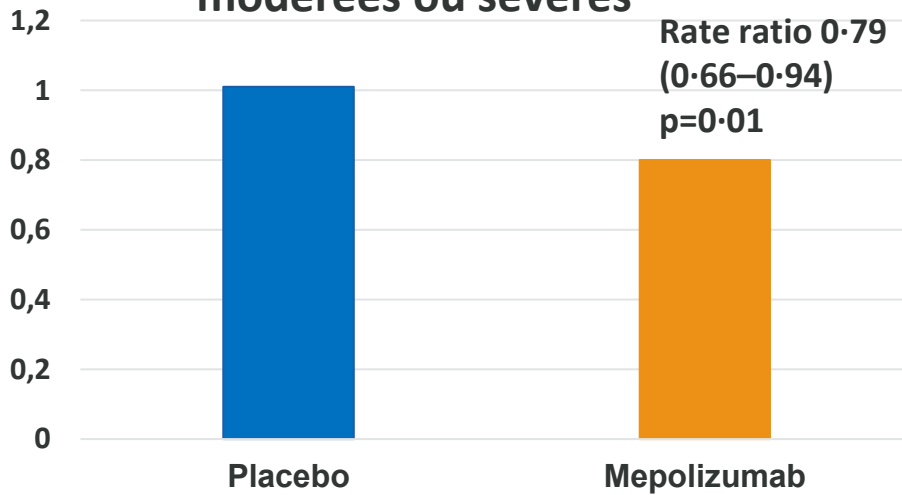
N Engl J Med
2020;383:35-48

N Engl J Med
2018;378:1671-80

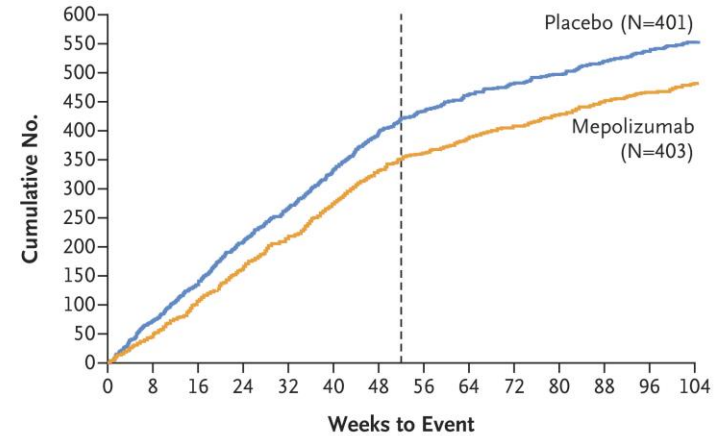
N Engl J Med
2025;392:1710-1720

Mepolizumab dans la BPCO

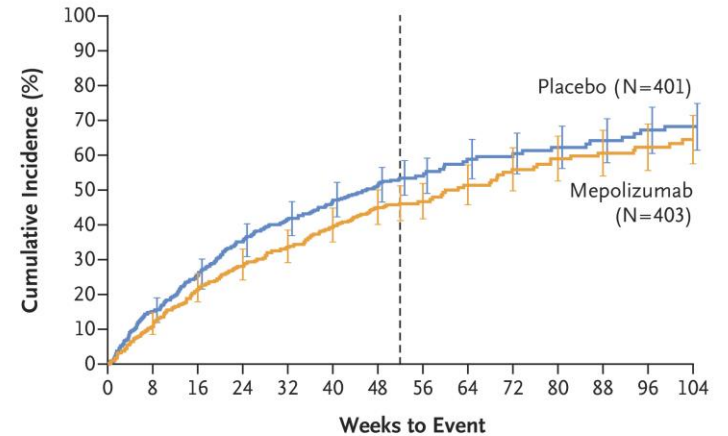
Taux annuel d'exacerbations modérées ou sévères



A Moderate or Severe Exacerbations



B First Moderate or Severe Exacerbation



No. at Risk

Placebo	401	333	292	250	223	203	180	71	56	46	41	37	32	22
Mepolizumab	403	355	309	277	251	222	202	82	69	58	52	48	41	24

Take home messages

- La double bronchodilatation est la base du traitement: réduction de la dyspnée et du risque d'exacerbation
- La réduction de volume pulmonaire doit être envisagée en cas de distension pulmonaire importante et surtout en cas d'emphysème de distribution hétérogène
- La prévention des exacerbations est essentielle afin aussi de prévenir les complications cardiovasculaires
- Les vaccins doivent être promus
- La triple thérapie inhalée est indiquée dès lors qu'il existe des exacerbations sous LABA-LAMA et que l'éosinophilie sanguine est supérieure à $150 /\text{mm}^3$
- Les biothérapies seront utiles à l'avenir pour certains phénotypes dont la prévention des exacerbations est insuffisante avec une triple thérapie inhalée



Dinant • Godinne • Sainte-Elisabeth

www.chuuclnamur.be



CHU UCL Namur asbl, Av. Docteur G. Thérasse, 1 - B5530 Yvoir (Belgique)