

# INNOVATIONS 2021 EN PNEUMOLOGIE

L'année 2021 est restée marquée en pneumologie par la progression vers une médecine personnalisée, notamment dans les domaines de l'asthme, des maladies interstitielles ou du cancer broncho-pulmonaire. Dans l'asthme, l'avènement des biologiques anti-IgE et anti-IL-5 (et bientôt anti-IL-4R) permet un sevrage des corticoïdes oraux chez un nombre substantiel de patients, avec des effets bénéfiques additionnels sur les exacerbations ou la fonction pulmonaire (1). Il est dès lors devenu incontournable de référer les patients avec asthme sévère, a fortiori corticodépendant, vers un centre spécialisé (2) ou la prise en charge pourra confirmer/infirmier l'indication d'un biologique (e.a. après exclusion des causes d'asthme difficile) et appliquer, le cas échéant, un protocole de sevrage progressif des corticoïdes oraux (3). Le service participe à une large étude européenne visant à mieux définir les critères de (non)réponse à ces traitements biologiques (4). Dans les maladies interstitielles, une personnalisation de l'approche diagnostique et thérapeutique est également en marche, intégrant l'ensemble des caractéristiques cliniques, radiologiques et biologiques des patients. Un bel exemple est l'identification de mutations des gènes du complexe télomérase, qui a des implications thérapeutiques importantes en termes de réponse aux traitements anti-fibrosants (5) et d'adaptation du traitement immunosuppresseur en cas de transplantation pulmonaire (6). Le service mène aussi des études de phénotypage des maladies interstitielles compliquant les rhumatismes inflammatoires, en collaboration avec le Service de Rhumatologie, ainsi que des explorations fondamentales en immunologie des muqueuses (7). Dans le cancer du poumon, les études cliniques menées en 2021 ont visé à affiner le positionnement de l'immunothérapie anti-PD1/PD-L1 dans le cancer bronchique non à petites cellules, notre service participant à certaines d'entre-elles au sein du centre du cancer. Le service est enfin resté impliqué dans la prise en charge des patients COVID, ainsi que comme centre de référence pour les réactions et contre-indications immuno-allergologiques aux vaccins (8).

*Charles Pilette, Thierry Pieters, Antoine Froidure*

**MOTS-CLÉS** ► Médecine personnalisée, asthme sévère, pathologies interstitielles diffuses, fibrose pulmonaire, cancer du poumon, COVID

## 2021 innovations in pulmonology

In pulmonology, the year 2021 was marked by significant progress towards personalized medicine, particularly in the fields of asthma, interstitial diseases, and bronchopulmonary cancer. In asthma, the advent of anti-IgE and anti-IL-5 (and soon anti-IL-4R) biologics rendered it possible to wean a substantial number of patients off oral corticosteroids, with additional beneficial effects on exacerbations or lung function (1). It has therefore become essential to refer patients with severe asthma, especially those being corticosteroid-dependent, to a specialized center (2), where the management can either confirm or infirm the indication for a biologic agent, meaning after excluding difficult asthma causes, and then implement, as necessary, a progressive weaning protocol of oral corticosteroids (3). The department has been participating to a large European study that is designed to better define the criteria for (non)response to these biological treatments (4). In interstitial diseases, a personalization of the diagnostic and therapeutic approach is currently underway by integrating all the clinical, radiological, and biological patient characteristics. A good example to mention was the identification of mutations in the telomerase complex genes, with relevant therapeutic implications in terms of responses to anti-fibrotic treatments (5) and adaptation of immunosuppressive treatments in the event of lung transplantation (6). The department was and still is involved in conducting phenotyping studies of interstitial diseases complicating inflammatory rheumatism, in collaboration with the rheumatology department, along with fundamental explorations in mucosal immunology (7). In lung cancer, clinical studies conducted in 2021 were aimed at refining the positioning of anti-PD1/PD-L1 immunotherapy in non-small-cell bronchial cancer, with our department participating in some of them in its cancer center. Finally, the department remained involved in the management of COVID patients, and as a reference center for immuno-allergological reactions and contraindications to vaccines, as well (8).

### KEY WORDS

Personalized medicine, severe asthma, interstitial lung diseases, lung fibrosis, lung cancer, COVID

## SOMMAIRE

**Phénotypage des pneumopathies interstitielles diffuses : vers un traitement personnalisé**

*Antoine Froidure*

**Oncologie thoracique : la vague déferlante de l'immunothérapie poursuit sa route**

*Thierry Pieters*

## AFFILIATIONS

Service de pneumologie, Cliniques universitaires Saint-Luc pôle de pneumologie, ORL et dermatologie (PNEU), Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC), UCLouvain

## CORRESPONDANCE

Pr Charles Pilette

Cliniques universitaires Saint-Luc

Service de pneumologie,

Avenue Hippocrate, 10

B-1200 Bruxelles

+ 32 (0)2 764 28 32

charles.pilette@uclouvain.be

1. Graff S, Brusselle G, Hanon S, Sohy C, Dupont L, Peche R, *et al.* Anti-Interleukin-5 Therapy Is Associated with Attenuated Lung Function Decline in Severe Eosinophilic Asthma Patients from the Belgian Severe Asthma Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Sep 23:S2213-2198(21)01015-1.
2. Cataldo D, Louis R, Michils A, Peché R, Pilette C, Schleich F *et al.* Severe asthma: oral corticosteroid alternatives and the need for optimal referral pathways. *J Asthma.* 2021 Apr;58(4):448-458.
3. Suehs CM, Menzies-Gow A, Price D, Bleeker ER, Canonica GW, Gurnell M, Bourdin A. Oral Corticosteroids Tapering Delphi Expert Panel. Expert Consensus on the Tapering of Oral Corticosteroids for the Treatment of Asthma. A Delphi Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 Apr 1;203(7):871-881.
4. Porsbjerg C, Maitland-van der Zee AH, Brusselle G, Canonica GW, Agusti A, Faner R, *et al.* 3TR: a pan-European cross-disease research consortium aimed at improving personalised biological treatment of asthma and COPD. *Eur Respir J.* 2021 Oct 21;58(4):2102168.
5. Justet A, Klay D, Porcher R, Cottin V, Ahmad K, Molina Molina M, *et al.*; OrphaLung Network. Safety and efficacy of pirfenidone and nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and carrying a telomere-related gene mutation. *Eur Respir J.* 2021 Feb 11;57(2):2003198.
6. Phillips-Houlbracq M, Mal H, Cottin V, Gauvain C, Beier F, Sicre de Fontbrune F, *et al.*; OrphaLung Network. Determinants of survival after lung transplantation in telomerase-related gene mutation carriers: A retrospective cohort. *Am J Transplant.* 2021 Dec 1. doi: 10.1111/ajt.16893.
7. Planté-Bordeneuve T, Pilette C, Froidure A. The Epithelial-Immune Crosstalk in Pulmonary Fibrosis. *Front Immunol.* 2021 May 19;12:631235.
8. Tuyls S, Van Der Brempt X, Faber M, Gadiisseur R, Dezfoulan B, Schrijvers R, Froidure A. Allergic reactions to COVID-19 vaccines: statement of the Belgian Society for Allergy and Clinical Immunology (BelSACI). *Acta Clin Belg.* 2021 Apr 1:1-6.

## Phénotypage des pneumopathies interstitielles diffuses : vers un traitement personnalisé

Antoine Froidure

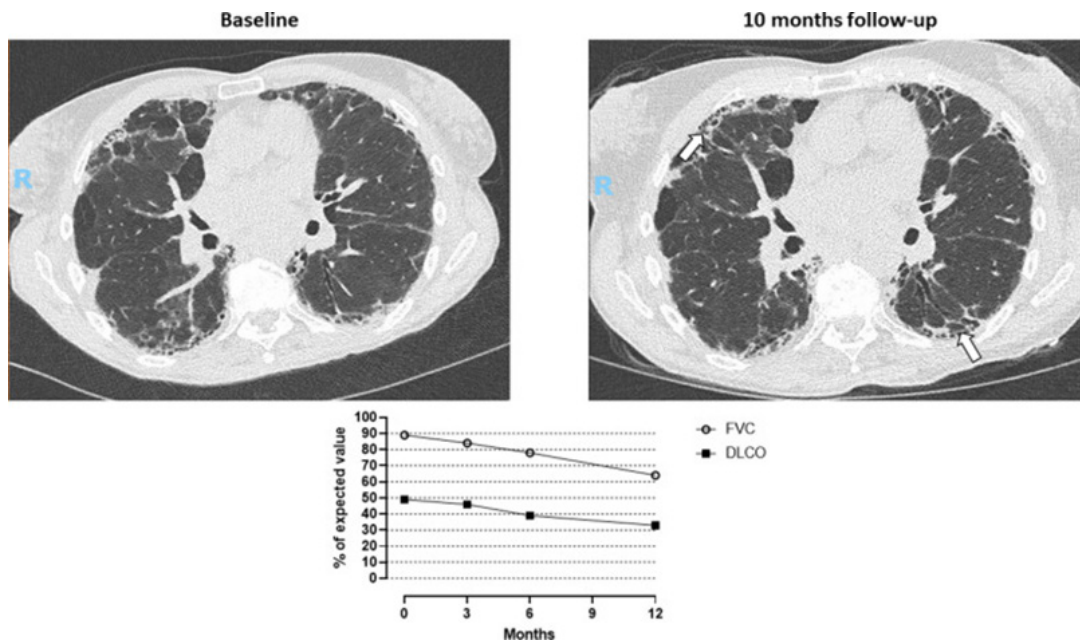
À côté de leur classification par entité nosologique, il est primordial désormais de classer les pneumopathies infiltrantes diffuses (PID) selon leur caractère fibrosant (ou non) et progressif (ou stable). En effet, cela détermine non seulement le pronostic mais aussi le traitement : le nintédanib, un antifibrosant largement utilisé pour traiter la fibrose pulmonaire idiopathique, a désormais démontré son efficacité dans les PID progressives et fibrosantes (PF-PID), qu'importe la cause (1).

Dès lors, nous avons voulu estimer la proportion de PF-PID dans la cohorte de patients discutés en réunion multidisciplinaire à Saint-Luc entre janvier 2017 et décembre 2019. Nous avons également déterminé la proportion de sous-types d'ILD au sein des PF-PID. Les données cliniques, les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) et les images de scanner thoracique à haute résolution (HRCT) ont été examinés de manière centralisée. La fibrose était définie comme la présence de bronchectasies de traction, de réticulations avec/sans

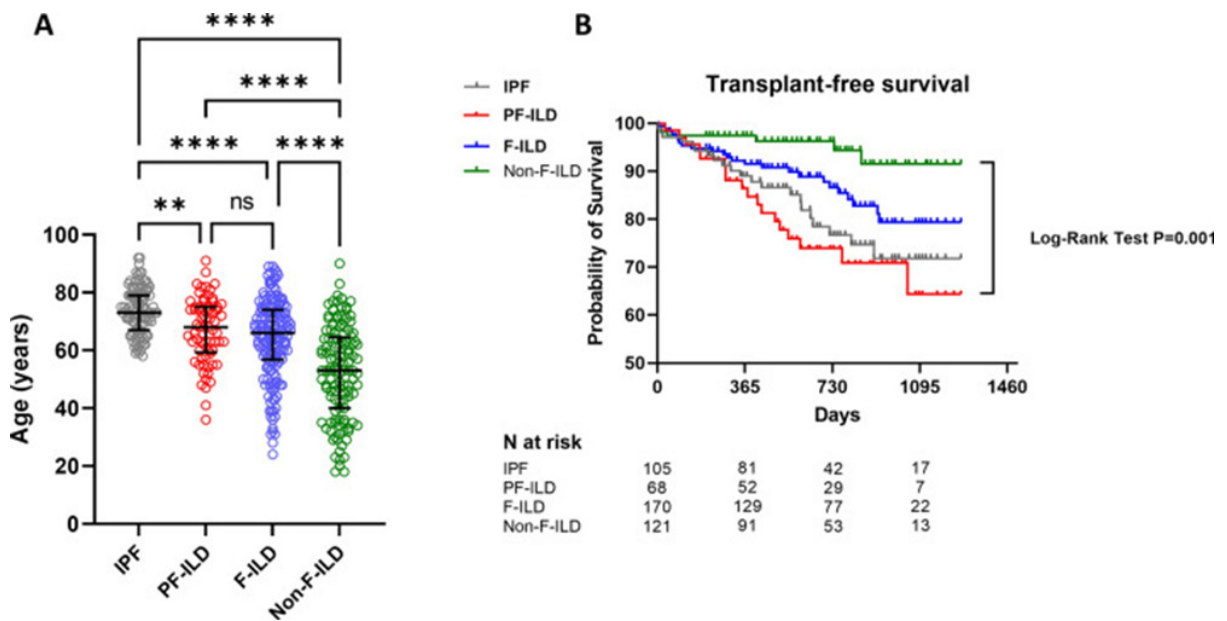
rayon de miel. La progression a été définie comme une diminution relative de la capacité vitale forcée (CVF) de  $\geq 10\%$  en  $\leq 24$  mois ou  $5\% <$  baisse de la CVF  $< 10\%$  et progression de la fibrose sur HRCT en  $\leq 24$  mois.

464 des 490 patients avec une PID discutés en DMD ont été inclus, dont 23% de FPI, 22% de PID associées à une connectivité (CTD-ILD), 13% de pneumopathies d'hypersensibilités, 10% de PID inclassifiables et 8% de sarcoïdose. La présence de signes de fibrose était fréquente (82 % des CTD-ILD, 81 % des HP, 95 % des uILD). Après revue des HRCT et des EFR, 68 patients (19% des ILD en dehors de la FPI) avaient une PF-PID selon nos critères. Les patients atteints de PF-PID étaient significativement plus âgés et leur survie était similaire à la survie de la FPI.

En conclusion, Les PF-PID représentent environ 20 % des PID en dehors de la FPI. Cette étude, publiée dans *Scientific Reports* (2), fournit une estimation de la proportion de patients qui pourraient bénéficier des antifibrosants.



Exemple de PID progressive et fibrosante : patient souffrant d'une pneumopathie d'hypersensibilité. Le contrôle de scanner à 10 mois montre la progression de la fibrose (rayon de miel – flèches blanches), tandis que les épreuves fonctionnelles se dégradent (FVC : forced vital capacity – capacité vitale forcée, DLCO : capacité de diffusion).



Facteurs cliniques associés aux PID. Le panneau A montre une différence d'âge significative entre FPI, PF-PID/F-PID et PID non fibrosantes (statistiques, ANOVA suivies du test de comparaisons multiples de Holm-Sidak. Le panneau B montre la survie sans transplantation des patients avec FPI (ligne grise), PF-PID (ligne rouge) et non-F-PID (ligne bleue) et PID non-fibrosantes (vert). Statistiques : test Log-Rank.

RÉFÉRENCES

1. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. N Engl J Med. 2019;381(18):1718-27.
2. Gagliardi M, Berg DV, Heylen CE, Koenig S, Hoton D, Tamirou F, et al. Real-life prevalence of progressive fibrosing interstitial lung diseases. Sci Rep. 2021;11(1):23988.

L'année 2021 fut riche en études confirmant ou promettant les avantages de l'immunothérapie par inhibition des points de contrôle (ICI) ciblant les protéines de surfaces PD-1 ou PD-L1 dans différentes formes et à différents stades de cancers thoraciques.

Dans les cancers bronchiques non à petites cellules au stade métastatique (mNSCLC) sans mutation actionnable par des thérapies ciblées, la question n'est plus de savoir si l'on ajoute une immunothérapie à la chimiothérapie (CT) mais si cette dernière est pertinente. La survie globale à 5 ans (SG) de ces cancers étaient jusqu'il y a quelques années de l'ordre de 5%. L'ICI en seconde puis en première ligne a drastiquement modifié le pronostic. Les données actualisées à 5 ans de l'étude KEYNOTE-024 ont été publiées en 2021 (1). Cette étude de phase III a enrôlé 305 patients dont les cellules tumorales exprimaient PD-L1 dans au moins 50% d'entre elles et montre une SG médiane de 26.3 mois sous pembrolizumab (un inhibiteur de PD-1) et 13.4 mois sous CT (HR=0.62) avec un taux de survie de 31.9% vs 16.3% (HR=0.50), tenant compte que 66% de les patients sous CT ont reçu une ICI en seconde ligne. Ces données modifient complètement la communication avec le patient. Un patient sur trois peut espérer une guérison. L'ICI ne modifie pas uniquement le pronostic vital. Elle améliore aussi la qualité de vie. Il est à noter que dans le cancer bronchique à petites cellules étendu, l'apport des ICI en association à la CT quoique statistiquement significative pour la survie est plus modeste conférant un avantage de survie médiane de 3 mois.

C'est donc en toute logique que l'ICI a été testée dans les stades plus précoces des NSCLC. Dans les NSCLC localement avancés (stades IIIA) non résécables, un taux de guérison plus important que dans les mNSCLC pouvait être espéré. La survie à 5 ans après radio-chimiothérapie concomitante (CCRT) n'était que de 15 à 30% selon les études. Une ICI adjuvante par durvalumab, un anti-PD-L1, pendant un an a complètement modifié le pronostic. Les données actualisées à 4 ans de l'étude de phase III PACIFIC ont été publiée en 2021 (2). La SG médiane est de 47.5 mois avec ICI versus 29.1 mois dans le groupe placebo (HR=0.71) et le taux de survie globale est de 49.6 vs 36.3%. La différence n'est significative que si l'expression de PD-L1 est d'au moins 1%. Un patient sur deux peut donc actuellement espérer une guérison.

La chirurgie reste le traitement de choix pour le cancer bronchique. Cela représente malheureusement une minorité des indications puisque la majorité des patients est diagnostiquée à un stade localement avancé ou métastatique. Le taux de survie à 5 ans est de l'ordre de 90% pour les stades IA et chute à moins de 40% pour les stades IIIA opérables. La CT adjuvante est devenue ces 20 dernières années le traitement standard bien

que n'apportant un avantage de survie limité à 5%. L'atézolizumab, un autre inhibiteur de PD-L1 a été proposé à 507 patients atteints de NSCLC de stade II à IIIA après CT adjuvante pendant 1 an (3). Après un suivi médian de 32.2 mois, pour les patients exprimant PD-L1  $\geq 1\%$ , la survie sans récurrence (*Disease free survival* ; DFS) est significativement améliorée (HR=0.66). Ces résultats ont rapidement convaincu la FDA d'adopter ce traitement. L'EMA reste prudente et attend les résultats de survie globale. En effet, d'autres études en adjuvant faisant miroiter des survies améliorées sur base d'une DFS très avantageuses ont eu des conclusions négatives.

Pourra-t-on proposer l'ICI plus précocement encore ? Dans l'étude PACIFIC, la survie est meilleure lorsque le premier cycle d'ICI est administré endéans les 14 jours de la fin de la radiothérapie (RT). Une étude sur souris a montré que lorsque l'ICI est administrée pendant la RT la survie est meilleure que si elle est administrée 7 jours après la fin de la RT. Cela conduit au développement d'essais randomisés auxquels le Groupe d'oncologie thoracique des Cliniques Universitaires Saint-Luc participe. L'étude CA20973L en fait partie. Elle compare deux bras expérimentaux (nivolumab + CCRT suivi de nivolumab, un inhibiteur de PD-1, + ipilimumab, un inhibiteur de CTLA-4, ou nivolumab + CCRT suivi de nivolumab) au bras contrôle (CCRT suivi de durvalumab) (4). D'autres essais sont développés en néoadjuvant c-à-d avant chirurgie ou CCRT pour essayer de contrer les mécanismes de résistances à l'ICI de novo ou acquis (5).

En dehors du cancer bronchique, un grand pas a été réalisé dans le mésothéliome pleural malin (MPM). Maladie cancéreuse rare, touchant surtout les hommes, elle est favorisée le plus souvent par l'inhalation de fibres d'amiante et survient après un temps de latence de 20 à 60 ans. Son incidence rapportée à l'âge (ESR et WSR) sera stable en Belgique jusqu'en 2025 selon les estimations du Registre du Cancer (<https://kankerregister.org/default.aspx?lang=FR>). Elle est estimée à 3 et 2/100.000 habitants respectivement. Le pronostic est sombre avec une survie à 5 ans de quelques pourcents. La place de la chirurgie s'est considérablement réduite et réservée à des centres experts dans une prise en charge multimodale. La majorité des patients requiert un traitement systémique. Il y a eu peu d'avancée en 20ans depuis deux études de phase III montrant l'apport des antifolates (pemetrexed et raltitrexed) associé au cisplatine. Récemment, après des résultats encourageant en seconde ligne et au-delà, l'ICI a été testée en première ligne. L'étude de phase III Checkmate 743 a randomisé 605 MPM non résécables entre une double immunothérapie (nivolumab + ipilimumab) pendant 2 ans et la CT conventionnelle (pemetrexed-cisplatine) (6). La survie médiane a été

considérablement améliorée dans le bras expérimental (18.1 vs 14.1 mois ; HR=0.74). Après 3 ans de suivi, 23% des patients sous double immunothérapie sont en vie pour 15% avec la CT. La différence entre les deux traitements est surtout observée dans les histologies non-épithélioïdes en raison de la faible réponse notoire de ces formes à la CT. Ce traitement est devenu le traitement de référence dans les MPM non résecables.

Comme on l'a lu, en oncologie thoracique, chaque année apporte son lot de nouvelles modalités thérapeutiques qui modifient notre pratique. L'immunothérapie ne s'arrête pas au blocage des interactions PD1/PD-L1. D'autres cibles immunitaires sont en développement en phase 2 ou 3 (TIGIT, LAG3, ...) qui offrent de belles perspectives à nos patients.

## RÉFÉRENCES

1. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, *et al.* Five-Year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy for metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer with PD-L1 tumor proportion  $\geq 50$ . *J Clin Oncol.* 2021 ; 39 : 2339-2349.
2. Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata , Planchard D, Paz-Ares L, Vansteenkiste J *et al.* Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-an Update From the PACIFIC Trial. *J Thorac Oncol.* 2021 ; 16 : 860-867.
3. Felip E, Altarki N ,Zhou C, Csósz T, Vynnychenko I, Goloborodko O, *et al.* Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 ; 398 : 1344-1357.
4. A Study of Nivolumab and Ipilimumab in Untreated Participants With Stage 3 Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) That is Unable or Not Planned to be Removed by Surgery (CheckMate73L). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04026412>.
5. Topalian S, Taube J, Pardoll D. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy. *Science.* 2020 ; 367 : eaax0182. doi: 10.1126/science.aax0182.
6. Baas P, Scherpereel A, Nowak A, Fujimoto N, Peters, S, Tasao A, *et al.* First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (Checkmate 743) : a multicenter, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 ; 3