



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie xxx (2015) xxx–xxx

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue générale

Asthme : qu'attendre des traitements de demain ?

Asthma: What is expected of future treatments?

A. Magnan*, J. Chesné, L. Castan, G. Bouchaud

L'institut du thorax, Inserm, UMR 1087, service de pneumologie, CHU de Nantes, université de Nantes, 44000 Nantes, France

Reçu le 11 janvier 2015 ; accepté le 12 janvier 2015

Résumé

Depuis quelques années, plusieurs thérapies ciblées sont en développement dans l'asthme sévère. Ces thérapies permettront de répondre partiellement aux besoins non couverts dans l'asthme : l'alternative à la corticothérapie par voie générale et le mauvais contrôle de l'asthme chez les patients pourtant sous une forte dose de traitements inhalés. Les médicaments commercialisés (anti-IgE) ou en développement (anti-IL-5, anti-IL-13, anti-récepteur de l'IL-4 ou de l'IL-5) sont pour la plupart dirigés contre l'asthme dit Th2 au cours duquel prédomine l'inflammation bronchique à éosinophiles et qui sont cortico-sensibles. L'asthme dit non Th2, dans lequel les neutrophiles prédominent parfois, apparaît comme orphelin dans cette dynamique malgré le développement des anti-IL-17. C'est ainsi que des recherches sont encore nécessaires dans l'asthme sévère, d'une part pour découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques chez ces asthmatiques, mais aussi pour détecter des biomarqueurs de la réponse aux thérapies ciblées. Seuls de tels tests compagnons permettront en effet à ces thérapies coûteuses d'accéder au marché. Les nouvelles techniques de séquençage haut débit des acides nucléiques pourraient permettre l'accélération de ces découvertes dans la dynamique du développement de la médecine personnalisée.

© 2015 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Asthme ; Médecine personnalisée ; Cytokines ; Biothérapies

Abstract

Since a few years, several targetted therapies are emerging in the field of severe asthma. They will partly respond to the unmet needs in asthma: an alternative to oral steroids, and the poor asthma control despite high levels of inhaled therapies. The available medications (anti-IgE) or the medications in development (anti-IL-5, anti-IL-13, anti-IL-4 or-IL5 receptors) are mainly targetting the Th2 inflammation in which eosinophils are predominant and which are responsive to oral steroids. The so called non-Th2 asthma in which neutrophils are sometimes predominant appears as orphan in this dynamic despite the development of anti-IL-17 antibodies. Thus, research efforts must be continued in severe asthma, to discover new therapeutic targets but also to discover biomarkers predictive of the response to targetted therapies. Only the discovery of such companion tests will allow the market access to these therapies. New techniques of nucleic acid sequencing could permit the acceleration of these discoveries in the dynamic of the personalized medicine approach.

© 2015 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords : Asthma; Personalized medicine; Cytokines; Biotherapies

1. Introduction

Depuis quelques années, le paysage de la recherche clinique dans l'asthme s'est considérablement modifié au gré des essais évaluant l'efficacité de médicaments innovants ciblés sur des molécules intervenant dans la physiopathologie de la réaction inflammatoire de l'asthmatique [1]. Ces thérapies ciblées sont

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : antoine.magnan@univ-nantes.fr (A. Magnan),
julie.chesne@univ-nantes.fr (J. Chesné), laure.castan@etu.univ-nantes.fr
(L. Castan), gbouchaud@nantes.inra.fr (G. Bouchaud).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2015.01.021>

1877-0320/© 2015 Publié par Elsevier Masson SAS.

d'abord des anticorps monoclonaux dirigés contre les IgE, qui ont vu le jour les premiers et sont commercialisés, et plus récemment des anticorps anti-cytokines ou anti-récepteurs de cytokines, qui viennent enfin faire la preuve de leur efficacité et valider les études de la physiopathologie de l'asthme réalisées au cours des 30 dernières années.

Il convient maintenant de bien analyser ce que l'on doit attendre de ces médicaments pour ne pas risquer en les galvaudant de voir leur accès au marché interdit par une trop large assiette de prescription. En effet ces traitements sont et seront coûteux de sorte que leur usage doit être parfaitement bien codifié.

1.1. *Quels sont les besoins non couverts ?*

Les dernières recommandations internationales du GINA [2] viennent nous rappeler que dans la très grande majorité des cas l'asthme peut être contrôlé par des mesures simples et des traitements inhalés standard. Le mauvais contrôle de l'asthme que l'on continue à retrouver dans les enquêtes épidémiologiques relève très largement d'un accès insuffisant à ces traitements simples ou d'une mauvaise observance, de sorte que la démarche systématique devant un asthme difficile devra rester la règle lorsque les thérapies anti-cytokines seront disponibles, bien avant d'en envisager l'usage.

Cependant, il persiste une proportion de 5 à 10 % des patients asthmatiques qui restent mal contrôlés malgré un traitement inhalé et un contrôle de leur environnement jugé optimal. Ces asthmes sévères relèvent de la corticothérapie par voie générale avec son cortège d'effets délétères parfois insupportables, ou de ces traitements innovants quasiment dépourvus d'effets secondaires significatifs identifiés.

Au gré du développement de larges cohortes d'asthmes sévères ou non, et de l'apparition de l'approche statistique en cluster qui permet de classer de façon systématique les patients à partir des données cliniques fonctionnelles et parfois biologiques, il est apparu que de multiples phénotypes d'asthme existaient, correspondant à des mécanismes physiopathologiques ou endotypes également multiples, pour lesquels on peut penser a priori que les thérapies ciblées ne seront efficaces que dans certains cas [3,4]. C'est ainsi que l'étude de la réponse des patients aux thérapies ciblées permet à son tour de définir de nouveaux phénotypes ou d'affiner ceux qui sont connus en y distinguant les répondeurs des non-répondeurs.

Ainsi le développement de nouvelles approches de classification des patients d'une part, et l'apparition de thérapeutiques autres que le traitement global de l'inflammation assuré par la corticothérapie auxquelles certains répondent et d'autres non d'autre part, font évoluer la conception de l'asthme d'une maladie fréquente à un conglomerat de multiples maladies rares.

1.2. *Quelle efficacité des nouvelles thérapeutiques ?*

L'efficacité des anti-IgE (omalizumab) est bien établie chez l'asthmatique sévère allergique avec une diminution d'environ 50 % du taux annuel d'exacerbations sévères, c'est-à-dire devant être traitées par une cure courte de corticoïdes [5]. Cette

efficacité est reconnue chez les asthmatiques dont les IgE spécifiques d'un allergène per annuel sont présentes dans le sérum, et de façon quasi indépendante du taux circulant d'IgE totales, celui-ci devant être compris entre 30 et 1500 UI/mL pour que le médicament puisse être administré. Peu d'études ont été faites en dehors de cette indication mais certains résultats laissent penser que l'omalizumab pourrait avoir une efficacité aussi dans l'asthme non allergique, au cours duquel le rôle des IgE a été évoqué [6]. En effet, dans les deux types d'asthme, une activation Th2 est fréquemment retrouvée, menant à la synthèse d'IgE et à l'activation des éosinophiles, incriminés dans l'asthme en général.

Les éosinophiles sont la cible des anticorps anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab), ou anti-récepteur de l'IL-5 (benralizumab) pour lesquels une efficacité a tardé à être démontrée jusqu'à ce que la notion de phénotypes et d'asthme « avec éosinophiles » soit prise en compte [7]. En effet la cible de ces anticorps dépasse largement l'asthme hyper-éosinophilique et s'adresse à des asthmatiques dont l'expectoration est riche en éosinophiles mais dont l'éosinophilie périphérique est au-dessus de 300, voire 150/mm³. Chez ces patients lorsqu'ils sont porteurs d'asthme sévère, le nombre d'exacerbation est divisé par trois au bout d'un an de traitement par rapport au placebo.

L'activation Th2 plus globale est ciblée par les anticorps anti-IL-13 (lebrikizumab, tralokinumab) et les anticorps dirigés contre le récepteur de l'IL-4 et de l'IL-13, le dupilumab [8]. Sans rentrer dans les détails et sans risquer la comparaison, ces traitements sont prometteurs avec une efficacité probablement comparable aux autres thérapies ciblées, en diminuant le nombre d'exacerbations sévères et/ou en permettant de diminuer l'usage de la corticothérapie orale... à condition de définir la bonne cible. Ainsi si les essais avec les anti-IL-5 ont été négatifs de façon répétée lorsque l'éosinophilie n'était pas considérée, un essai avec le lebrikizumab s'est avéré complètement négatif dans une population d'asthmatiques sévères non ciblés, mais positif dans le sous-groupe de patients chez lesquels la périostine sérique était élevée. La périostine est une protéine produite par l'épithélium bronchique, produite en excès chez certains asthmatiques, dont la synthèse est inhibée par les corticoïdes et stimulée par l'IL-13 [9]. Cet essai introduit la notion de biomarqueur compagnon dans l'asthme sévère. De tels biomarqueurs en permettant de définir a priori les patients répondeurs, s'ils se présentent eux-mêmes à un prix abordable, devraient permettre d'économiser ces traitements coûteux en les attribuant d'emblée au « bons patients ».

Mais la non-réponse à l'anti-IL-13 des patients asthmatiques sévères vient démontrer que dans de nombreux cas, non Th2, non éosinophiliques, définis de facto en négatif, la cible est ailleurs. Polynucléaires neutrophiles ? Autres ? Chez ces patients minoritaires qui par ailleurs répondent mal à la corticothérapie, de nouveaux médicaments doivent être découverts. L'IL-17 est une cytokine impliquée dans l'inflammation chronique à neutrophiles. Elle a été démontrée comme responsable de l'asthme dans certains modèles, et augmentée dans les bronches des asthmatiques sévères. Un essai avec le brodalumab, un anticorps dirigé contre le récepteur de l'IL-17 n'est efficace que dans un sous-groupe de patients particulièrement réversibles en réponse

au salbutamol, suggérant un effet direct de l'IL-17 sur le muscle lisse bronchique [10,11].

Ainsi les cellules inflammatoires ne sont pas la seule cible dans l'asthme sévère et la cellule musculaire lisse doit aussi être considérée. C'est ce que fait une thérapie innovante endoscopique, la thermoplastie, qui peut être proposée à certains asthmatiques fréquents exacerbateurs. Il faut toutefois considérer le niveau de preuve encore faible de l'efficacité de cette procédure [12].

1.3. Quels sont les développements possibles de nouvelles approches ?

On voit bien à la lecture des paragraphes précédents que de nouveaux traitements doivent être découverts et que des tests compagnons sont nécessaires pour que l'utilisation des thérapies ciblées couvre les besoins en matière d'asthme sévère.

Il est probable que le développement des nouvelles approches de biologie fondées sur le *screening* a priori par analyse du transcriptome ou du protéome permettra de découvrir de nouveaux phénotypes, de nouvelles cibles thérapeutiques, de nouvelles prises en charge. Celles-ci pourraient permettre de répondre à l'asthme non Th2, pour l'heure orphelin. Par ailleurs, ces techniques permettront de mieux caractériser les répondeurs par rapport aux non-répondeurs et de développer les biomarqueurs et les tests compagnons nécessaires pour déterminer les bonnes cibles.

Cette approche n'est pas propre à l'asthme et correspond à la démarche de la médecine 4P (prédictive, préventive, personnalisée et participative) dans les maladies chroniques.

Déclaration d'intérêts

Au cours des 5 dernières années, AM a exercé des fonctions de consultant auprès de Novartis, GSK, Astra-Zeneca, Meda Pharma, Boehringer, Mundipharma, MSD, Takeda et TEVA. Il a participé en tant qu'orateur à des colloques et symposiums organisés par Novartis, GSK, Astra-Zeneca, Meda Pharma, Boehringer, TEVA, MundiPharma, Stallergènes et ALK.

Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements

Société française d'allergologie, Fondation recherche médicale, région Pays-de-La-Loire.

Références

- [1] Blanc FX, Magnan A. La médecine personnalisée dans l'asthme : c'est maintenant. *Rev Mal Respir* 2013;30:601–4.
- [2] <http://www.ginasma.org>
- [3] Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(3):218–24.
- [4] Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(4):315–23.
- [5] Humbert M, Berger W, Rapatz G, Turk F. Add-on omalizumab improves day-to-day symptoms in inadequately controlled severe persistent allergic asthma. *Allergy* 2008;63(5):592–6.
- [6] Garcia G, Magnan A, Chiron R, Contin-Bordes C, Berger P, Taillé C, et al. A proof-of-concept, randomized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult-to-control, nonatopic asthma. *Chest* 2013;144(2):411–9.
- [7] Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. SIRIUS investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189–97.
- [8] Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013;368(26):2455–66.
- [9] Corren J, Lemanske Jr RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;365:1088–98.
- [10] Chesné J, Braza F, Mahay G, Brouard S, Aronica M, Magnan A. IL-17 in severe asthma: where do we stand? *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:1094–101.
- [11] Busse WW, Holgate S, Kerwin E, Chon Y, Feng J, Lin J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1294–302.
- [12] Chanez P, Boulet L, Brillet P, Joos G, Laviolette M, Louis R, et al. La thermoplastie bronchique dans le traitement de l'asthme sévère. *Rev Mal Respir* 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2014.09.009> [pii: S0761-8425(14)01259-5, Epub ahead of print].