

Mise au point

Traitement par anti-IL-5 dans l'asthme sévère : vers la guerre des mabs ?

Anti-IL5 therapy for severe asthma: Towards a MAB war?

A. Le Borgne-Krams^a, L. Guilleminault^{b,c,d}, C. Mailhol^a, A. Didier^{a,*}^a Pôle des voies respiratoires, hôpital Larrey, CHU de Toulouse, 24, chemin de Pouvoirville, 31059 Toulouse cedex 9, France^b Pneumologie, CHU Réunion/GHSR, BP 350, Saint-Pierre, 97448 Saint-Pierre cedex, France^c Inserm, UMR 1188, diabète athérombose thérapies Réunion océan Indien (DéTROI), plateforme CYROI, 97490 Sainte-Clotilde, Réunion^d Université de La Réunion, UMR 1188, 97490 Sainte-Clotilde, Réunion

Reçu le 12 août 2016 ; accepté le 20 août 2016

Disponible sur Internet le 30 septembre 2016

Résumé

La présence d'une inflammation éosinophilique est le phénotype le plus fréquemment rencontré dans l'asthme sévère. L'interleukine-5 (IL-5) est une cytokine pro-inflammatoire qui joue un rôle crucial dans la maturation, le recrutement, la prolifération et la migration vers les tissus de l'éosinophile et est également impliquée dans la survie cellulaire et la prévention de l'apoptose des éosinophiles. Plusieurs anticorps monoclonaux dirigés contre l'IL-5 ou contre son récepteur cellulaire sont actuellement en cours d'évaluation à différentes phases de développement clinique dans la prise en charge de l'asthme sévère. Leur mode d'action respectif et les résultats obtenus dans les essais cliniques récemment publiés sont discutés. Il apparaît que, d'une manière générale, le traitement ciblé par les anti-IL-5 permet une réduction de la fréquence des exacerbations et l'amélioration de paramètres cliniques et fonctionnels chez les patients asthmatiques sévères avec phénotype « éosinophile ». Il s'agit donc d'une nouvelle classe thérapeutique qui devrait indiscutablement présenter un progrès pour le traitement des patients asthmatiques sévères ayant des critères d'inflammation éosinophilique persistante malgré les traitements jusqu'à présent disponibles.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Asthme ; Éosinophile ; IL-5 ; Biothérapies ; Benralizumab ; Mépolizumab ; Reslizumab

Abstract

The presence of eosinophilic inflammation is the most frequent clinical phenotype encountered in patients with severe asthma. Interleukin-5 (IL-5) is a pro-inflammatory cytokine that plays a pivotal pathogenic role in eosinophilic asthma; it is involved in eosinophil differentiation, activation and tissue migration, and it is equally involved in eosinophil survival and the prevention of apoptosis. Several monoclonal antibodies (MABs) targeting IL-5 or its cellular receptor are currently being developed for the treatment of severe asthma. We discuss their mode of action and the results observed in recently published clinical trials. It seems that, generally, anti-IL-5 therapies have as their target a reduction of the frequency of asthma exacerbations and improvement of clinical and lung function parameters in selected patients with severe asthma and an eosinophilic phenotype. This new therapeutic class of drugs should certainly lead to improvement in the management of patients with persistent severe eosinophilic asthma who have not responded to currently available anti-asthmatic treatment.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Asthma; Eosinophil; IL-5; Biotherapies; Benralizumab; Mépolizumab; Reslizumab

1. Introduction

L'asthme est la maladie bronchique chronique la plus fréquente. C'est une maladie hétérogène par sa physiopathologie, son évolutivité et sa sévérité. Même si la mortalité par asthme

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : didier.a@chu-toulouse.fr (A. Didier).

a considérablement diminué ces dernières années, l'asthme reste à l'origine d'une altération de la qualité de vie et a des enjeux médico-économiques importants (recours aux soins, arrêts-maladie, hospitalisations) [1].

L'asthme sévère se définit comme un asthme restant non contrôlé malgré un traitement de fond par corticoïdes inhalés à fortes doses associé à un autre traitement de fond (et éventuellement à des corticoïdes oraux) ou un asthme dont le traitement corticoïde inhalé à forte dose associé au 2^e contrôleur ($\pm$ corticoïdes oraux) ne peut être diminué sans induire une perte de contrôle de la maladie [2]. Ceci correspond donc aux patients recevant un traitement de palier 4 ou 5 selon les recommandations du Global Initiative for Asthma (GINA) [3]. L'absence de contrôle est définie par un score de symptômes correspondant à un mauvais contrôle (score ACQ élevé ou score ACT < 18) ou la survenue de deux exacerbations de l'asthme ou d'une exacerbation grave dans l'année précédente ou la présence d'une obstruction fixée (VEMS < 80 %) [2]. L'évaluation de la fréquence de l'asthme sévère reste imprécise mais il concernerait 3,6 à 13 % des asthmatiques [4,5]. Ceci justifierait, pour certains, de le considérer comme une maladie rare [6].

L'asthme, qu'il soit sévère ou pas, est une maladie hétérogène au plan clinique, fonctionnel et physiopathologique [3]. La classification en différents phénotypes et l'identification de biomarqueurs pour repérer les sous-groupes de patients répondeurs à des thérapies ciblées est un enjeu majeur pour l'avenir de la prise en charge des patients asthmatiques [7], en particulier pour les asthmatiques sévères chez lesquels la réponse aux corticoïdes inhalés est par définition non satisfaisante.

2. Le phénotype « éosinophile » dans l'asthme sévère : un phénotype hétérogène !

L'éosinophile est une cellule à fort tropisme tissulaire issue de la lignée granuleuse produite dans la moelle osseuse et qui ne représente que 1 à 4 % des leucocytes circulants. Il contient des granules intracellulaires composés de médiateurs pro-inflammatoires et cytotoxiques (protéine basique majeure, protéine cationique de l'éosinophile, neurotoxine dérivée de l'éosinophile et la peroxydase de l'éosinophile) et peut également produire des leucotriènes LTC₄ et des métalloprotéases, à l'origine de lésions de l'épithélium bronchique, d'une hyperactivité bronchique et d'un remodelage tissulaire. Cette cellule est également capable de sécréter de nombreuses cytokines pro-inflammatoires et des facteurs de croissance (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13, IL-16, IL-25, TNF, TGF α/β , CCL11 et CCL13) lui permettant de jouer un rôle clé dans le recrutement cellulaire [8]. La présence d'une inflammation éosinophilique est fréquemment rencontrée dans l'asthme sévère. L'éosinophilie peut être mise en évidence directement dans les voies aériennes par les techniques d'endoscopie ou la réalisation d'une expectoration induite ou indirectement par la numération des éosinophiles dans le sang ou par la mesure du monoxyde d'azote (NO) exhalé. L'éosinophilie est classiquement en lien avec l'inflammation allergique déclenchée par la voie Th2 à partir du contact des allergènes avec l'épithélium respiratoire. Néanmoins, dans l'asthme sévère, un sous-groupe

important de patients développe une inflammation éosinophilique sans avoir d'allergie identifiée, ce qui démontre que les mécanismes à l'origine de ce type d'inflammation ne sont pas univoques. Récemment a été identifiée une nouvelle classe de cellules lymphocytaires qui pourraient être le chaînon manquant entre la réponse Th2 allergique classique et l'inflammation éosinophilique chronique sans allergie identifiable. Ces cellules découvertes en 2010 ont finalement été dénommées cellules lymphoïdes innées (ILC, Innate Lymphoid Cells) [9,10]. Les ILC de type 2, une sous-classe des ILC, sont capables de sécréter de grandes quantités d'IL-13 et d'IL-5 mais pas d'IL-4 (à l'inverse des lymphocytes Th2) ce qui en fait d'excellents candidats pour jouer un rôle clé dans l'inflammation éosinophilique non allergique [9,10].

3. Éosinophiles et IL-5

L'interleukine-5 (IL-5), une cytokine pro-inflammatoire, joue un rôle crucial dans la maturation, le recrutement, la prolifération et la migration vers les tissus de l'éosinophile [11,12]. L'IL-5 est également impliquée dans la survie cellulaire et la prévention de l'apoptose des éosinophiles [12]. L'IL-5 est essentiellement produite par les lymphocytes T CD4+ *Helper* activés, engagés dans une voie de différenciation de type 2 (Th2) [13]. Mais, d'autres cellules sont capables de produire de l'IL-5 comme les éosinophiles eux-mêmes, les basophiles et les ILC2 mentionnés au paragraphe précédent [9,10]. L'IL-5 se lie aux cellules effectrices par un récepteur spécifique composé de 2 sous-unités, une fixant le ligand, IL-5R α , et une sous-unité de signalisation, la chaîne β . La liaison de l'IL-5 à la chaîne β du récepteur n'est pas spécifique à cette interleukine puisque l'IL-3 et le GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor), cytokines impliquées plus précocement dans la différenciation des éosinophiles, pourraient également interagir avec ce domaine [13].

Compte tenu de son rôle essentiel dans les différentes fonctionnalités de l'éosinophile, l'IL-5 et son récepteur apparaissent comme une cible potentiellement intéressante pour le traitement de l'asthme, en particulier chez les patients ayant une activation des éosinophiles persistante malgré un traitement corticoïde bien conduit.

4. Anti-IL-5 dans l'asthme sévère

Plusieurs anticorps monoclonaux dirigés contre l'IL-5 ou contre son récepteur sont actuellement en cours d'évaluation à différentes phases de développement clinique après des études précliniques satisfaisantes sur des modèles animaux [14,15].

4.1. Anticorps anti-IL-5

4.1.1. Le mépolizumab

Le mépolizumab (GSK) est l'anticorps monoclonal humanisé dont le développement est le plus avancé puisque ce traitement est déjà commercialisé dans certains pays d'Europe et devrait l'être en France avant la fin de l'année 2016. Cet anticorps monoclonal humanisé se lie à l'IL-5 libre et empêche sa liaison à la sous-unité IL-5R α du récepteur. L'histoire du mépolizumab dans

l'asthme est particulièrement intéressante. En effet, les études initiales réalisées sur une population hétérogène de patients ayant un asthme léger à modéré se sont avérées décevantes sans amélioration clinique ou fonctionnelle de l'hyperréactivité bronchique [16–18]. Cependant, elles mettaient toutes en évidence une réduction significative de l'éosinophilie sanguine ou bronchique. En 2007, un grand essai multicentrique randomisé contrôlé en 3 bras parallèles (placebo versus mépolizumab intraveineux [IV] à 250 mg ou 750 mg une fois par mois pendant 3 mois) fût mené par l'équipe de Flood-Page et al. [19] ; là encore, il ne fut pas observé d'amélioration significative du score des symptômes de l'asthme, de la qualité de vie, du débit expiratoire de pointe (DEP) et du VEMS malgré une diminution du taux d'éosinophiles sanguins et dans les expectorations. Une tendance à une réduction des exacerbations à la dose de 750 mg ($p=0,065$) était cependant signalée. Plus récemment, le mépolizumab a été testé dans un sous-groupe de patients sélectionnés présentant un asthme sévère avec une éosinophilie persistante dans l'expectoration ($>3\%$) malgré des doses élevées de corticostéroïdes administrés par voie inhalée ou orale [20–22]. Le mépolizumab, en perfusion IV mensuelle de 750 mg, réduisait significativement le nombre d'exacerbations ($RR=0,57$; IC95 % [0,32–0,92] ; $p=0,02$) [20], le délai médian de survenue d'une exacerbation ($p=0,003$) [21], le nombre d'hospitalisations. Cet anticorps améliorait également la qualité de vie [20] et diminuait la consommation de corticoïdes oraux [21]. Même à des posologies plus faibles, le mépolizumab (75 mg IV) induisait une réduction significative du nombre d'exacerbation d'asthme dans une population présentant une inflammation à éosinophiles ($>3\%$ dans l'expectoration et/ou $>300/\text{mm}^3$ dans le sang et/ou une fraction expirée de $\text{NO}>50$ ppb) [22]. Cependant, cette réduction des exacerbations n'était pas associée à l'amélioration des symptômes de contrôle de l'asthme ou de la fonction respiratoire.

Enfin en 2014, 2 essais ont évalué le mépolizumab administré par voie IV ou sous-cutanée (SC) toutes les 4 semaines chez des patients soigneusement sélectionnés présentant un phénotype d'asthme sévère éosinophilique sévère corticodépendant [23,24]. Quel que soit le mode d'administration du mépolizumab, il s'avérait efficace sur la réduction de la fréquence des exacerbations, le recours aux urgences ou les hospitalisations. Une amélioration du contrôle de l'asthme évalué par l'ACQ (Asthma Control Questionnaire), de la fonction respiratoire évaluée par le VEMS post-bronchodilatateur, de la qualité de vie et un effet significatif d'épargne cortisonique étaient également observés [23,24]. Il faut noter que la limite inférieure de l'éosinophilie sanguine des patients inclus dans ces essais était de 150 éléments par microlitres, ce qui soulève la question de la définition précise de l'asthme sévère à éosinophiles. Toutes ces études ont, par ailleurs, confirmé le bon profil de tolérance du mépolizumab avec une survenue d'effets secondaires non différente significativement parmi les patients recevant le produit actif par rapport au groupe placebo.

4.1.2. Le reslizumab

Le reslizumab (Teva) est un anticorps monoclonal humanisé de forte affinité dirigé contre l'IL-5, son mode d'action est donc

similaire à celui du mépolizumab. Il a été utilisé dans les essais cliniques par voie IV.

Dans un essai thérapeutique [25], le reslizumab a été testé chez des patients atteints de polyposé nasale, une pathologie souvent associée à l'asthme et caractérisée par une forte infiltration éosinophilique tissulaire. Il a été observé une réduction significative des éosinophiles et de la protéine cationique éosinophile dans les sécrétions nasales et le sang circulant après une seule dose IV. Toutefois, une réduction significative de la taille des polypes était objectivée uniquement dans le sous-groupe de patients qui présentaient initialement une concentration augmentée d'IL-5 dans les sécrétions nasales. Cette étude, certes réalisée sur un petit effectif, met en avant l'intérêt potentiel d'un biomarqueur compagnon pour identifier les patients répondeurs à un anti-IL-5.

Un autre essai clinique a été réalisé dans une population d'enfants et d'adolescents ayant une œsophagite à éosinophiles, une maladie complexe et de physiopathologie encore non complètement élucidée, mais associée à une augmentation intratissulaire d'IL-5 ou d'ARN IL-5 [26]. Par rapport au placebo, le reslizumab, à raison d'une dose toutes les 4 semaines pendant 4 mois, réduisait considérablement l'éosinophilie tissulaire dans l'œsophage. Toutefois, cette réduction ne s'accompagnait pas d'une amélioration clinique significative dans le bras recevant le reslizumab [26].

Dans l'asthme, une première étude de phase II, randomisée et contrôlée contre placebo, a été publiée en 2011 [27]. Il s'agissait d'asthmatiques mal contrôlés, évalués par le score ACQ, et ayant au moins 3% d'éosinophiles dans les expectorations induites. Le reslizumab (3 mg/kg) a été administré par voie IV toutes les 4 semaines pendant 12 semaines. Une tendance à une amélioration du contrôle de l'asthme était observée, statistiquement significative dans le sous-groupe de patients avec un score initial $\text{ACQ}>2$. Fait intéressant, l'amélioration du score ACQ était plus élevée chez les patients atteints de polyposé nasale, un marqueur clinique facilement repérable. Une amélioration significative de la fonction respiratoire ainsi que des taux d'éosinophiles sanguins et dans les expectorations était observée chez les patients traités par reslizumab. L'effet du reslizumab sur la survenue d'exacerbations de l'asthme n'était pas significatif, mais l'étude était de trop courte durée pour espérer démontrer un effet sur ce paramètre. La tolérance et l'innocuité étaient satisfaisantes, sans aucune différence d'événements indésirables entre le groupe placebo et le groupe traité par le reslizumab. Plus récemment, 2 larges essais cliniques multicentriques, en double insu randomisés contre placebo ont été publiés [28]. L'objectif principal était d'évaluer la réduction des exacerbations chez des patients asthmatiques non contrôlés malgré une corticothérapie inhalée à fortes doses éventuellement associée à une corticothérapie orale et ayant présenté au moins une exacerbation nécessitant un traitement corticoïdes *per os* dans l'année précédente, avec un taux d'éosinophile sanguin $\geq 400/\mu\text{L}$. Au total, 953 patients ont été inclus et assignés soit au bras placebo soit au bras traité par reslizumab, 3 mg/kg toutes les 4 semaines pendant 52 semaines. Dans le bras reslizumab, une diminution significative du taux annuel d'exacerbations (de 50 à 59 %) a été observée, associée à un retard de la survenue de la première exacerbation,

une amélioration du contrôle de l'asthme et une diminution de l'éosinophilie sanguine. Fait intéressant, une amélioration significative du VEMS a également été observée dans le bras traité par reslizumab. Dans ces deux études, la fréquence des effets secondaires était similaire dans les deux groupes. Néanmoins, dans une des 2 études, 2 patients sous reslizumab ont présenté un épisode anaphylactique conduisant à leur retrait de l'étude.

L'effet positif sur la fonction ventilatoire a été confirmé dans un essai de phase III évaluant l'effet de deux doses (0,3 et 3 mg/kg) de reslizumab administrées par voie IV chez des asthmatiques non contrôlés sous corticothérapie inhalée et ayant une éosinophilie sanguine $\geq 400/\mu\text{L}$ [29]. Après 16 semaines de traitement, les 2 doses amélioraient significativement le VEMS (de 115 et 160 mL respectivement avec 0,3 et 3 mg/kg). Cependant, la dose de 3 mg/kg améliorait aussi significativement la capacité vitale forcée (CVF) et le débit expiratoire médian (DEM) 25–75. Dans cet essai, l'effet observé sur la baisse des éosinophiles sanguins était significatif pour les deux doses mais plus important dans le groupe recevant la plus forte dose.

Dans le domaine de la fonction ventilatoire, il faut souligner les résultats obtenus dans un essai de phase III ayant inclus 492 patients porteurs d'un asthme non contrôlé mais non sélectionnés à l'inclusion sur la base de leur taux d'éosinophile sanguin [30]. Dans cet essai contre placebo, le reslizumab, à la dose de 3 mg/kg IV toutes les 4 semaines pendant 16 semaines, n'améliorait pas le VEMS de l'ensemble du groupe et du sous-groupe des patients ayant un taux d'éosinophiles $\leq 400/\mu\text{L}$. Par contre, dans le sous-groupe des patients ayant une éosinophilie $\geq 400/\mu\text{L}$ une amélioration significative du VEMS (270 mL en moyenne) était observée.

4.2. Anticorps anti-IL-5R α

Le Benralizumab (AstraZeneca) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la sous-unité α du récepteur IL-5R α et non directement contre l'IL-5. Son originalité est donc de cibler les cellules effectrices de l'IL-5, à savoir les éosinophiles et basophiles, plutôt que l'IL-5 elle-même. La fixation forte de l'anticorps avec le récepteur facilite le phénomène de cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC) aboutissant à la destruction des cellules cibles, en particulier des éosinophiles [31]. Il s'agit donc d'un mode d'action qui peut être considéré comme « actif » et plus ciblé sur l'éosinophile par opposition à celui des anticorps dirigés contre la molécule d'IL-5 qui peut être considéré comme « passif » par blocage ou capture de l'IL-5 empêchant ainsi sa fixation secondaire sur le récepteur (Fig. 1). Ce mode d'action particulier pourrait conduire à une déplétion plus importante en éosinophiles circulants et tissulaires [31].

Dans une étude pilote de phase I, le Benralizumab a permis une réduction significative de l'éosinophilie sanguine et dans les expectorations [32]. Une étude de dose de phase IIb publiée en 2014, a mis en évidence, au sein d'une population d'asthmatiques non contrôlés par une dose forte ou moyenne de corticostéroïdes inhalés et ayant une éosinophilie

sanguine ($>300/\mu\text{L}$), une réduction significative du nombre d'exacerbations dans les groupes traités par 20 mg ou 100 mg de Benralizumab en sous-cutané avec un effet plateau selon la dose [33]. Au terme des 12 mois de l'essai, il existait également une amélioration significative du contrôle de l'asthme et de la fonction ventilatoire. La diminution du taux sanguin d'éosinophiles était significative dès l'administration de la première injection de Benralizumab. Récemment, ont été publiés les résultats d'un essai de phase IIa, randomisé en double insu contre placebo chez des patients asthmatiques d'origine asiatique (Japon et Corée du Sud) [34]. Cent six asthmatiques traités par Béta2-mimétiques longue action et corticoïdes inhalés à dose moyenne ou forte mais non contrôlés ($\text{ACQ} \geq 1,5$) et ayant au moins 2 exacerbations dans l'année précédente, ont été recrutés. Le caractère éosinophilique de l'asthme était défini par une éosinophilie de l'expectoration $\geq 2\%$ ou un NO exhalé ≥ 50 ppb. Trois doses de Benralizumab (2, 20 et 100 mg) ont été testées en administration sous-cutanée toutes les 4 semaines pour les trois premières injections puis toutes les 8 semaines pour les quatre suivantes. À 52 semaines, une diminution de la fréquence des exacerbations était observée pour les trois doses comparative-ment au placebo et celle-ci était particulièrement marquée chez les patients ayant un taux d'éosinophiles sanguins $> 330/\mu\text{L}$ à l'inclusion. Un effet positif sur le VEMS était également observé dans les bras traités comparativement au placebo. La fréquence des effets secondaires et leur nature était comparable dans les 4 groupes.

Une étude conceptuellement originale, réalisée en double insu, contre placebo, a évalué l'effet d'une injection de Benralizumab chez des patients asthmatiques en exacerbation consultant aux urgences [35]. Cette prise en charge réduisait le taux d'exacerbations ultérieures (-49% , $p=0,01$) et leur gravité (-60% d'hospitalisations, $p=0,02$) pendant les 12 semaines suivant l'injection et un effet rémanent était même perceptible jusqu'à 24 semaines.

Plusieurs essais multicentriques internationaux de phase III sont en cours chez les patients non contrôlés sous corticothérapie inhalée ou systémique et chez des patients contrôlés mais corticodépendants.

Le Benralizumab fait aussi l'objet d'un développement dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), une maladie où peut exister une éosinophilie sanguine et/ou dans l'expectoration, notamment en période d'exacerbation sans parler de la possibilité d'un phénotype mixte associant asthme et BPCO connu sous l'appellation anglo-saxonne *chronic obstructive pulmonary disease* (COPD) overlap syndrome (ACOS) [36]. Un essai clinique de phase II d'utilisation du Benralizumab (100 mg par voie sous-cutanée pendant 1 an) chez des patients BPCO de phénotype « exacerbeurs fréquents » avec une éosinophilie $> 3\%$ dans les crachats a été publié [37]. L'objectif principal, qui était la réduction des exacerbations, n'a pas été atteint bien qu'une tendance non statistiquement significative ait été observée dans le sous-groupe des patients ayant un taux d'éosinophiles sanguin $\geq 200/\mu\text{L}$ à l'inclusion. Cependant, une amélioration significative de la fonction ventilatoire a été observée dans le bras traité, associée à une amélioration de la qualité de vie.

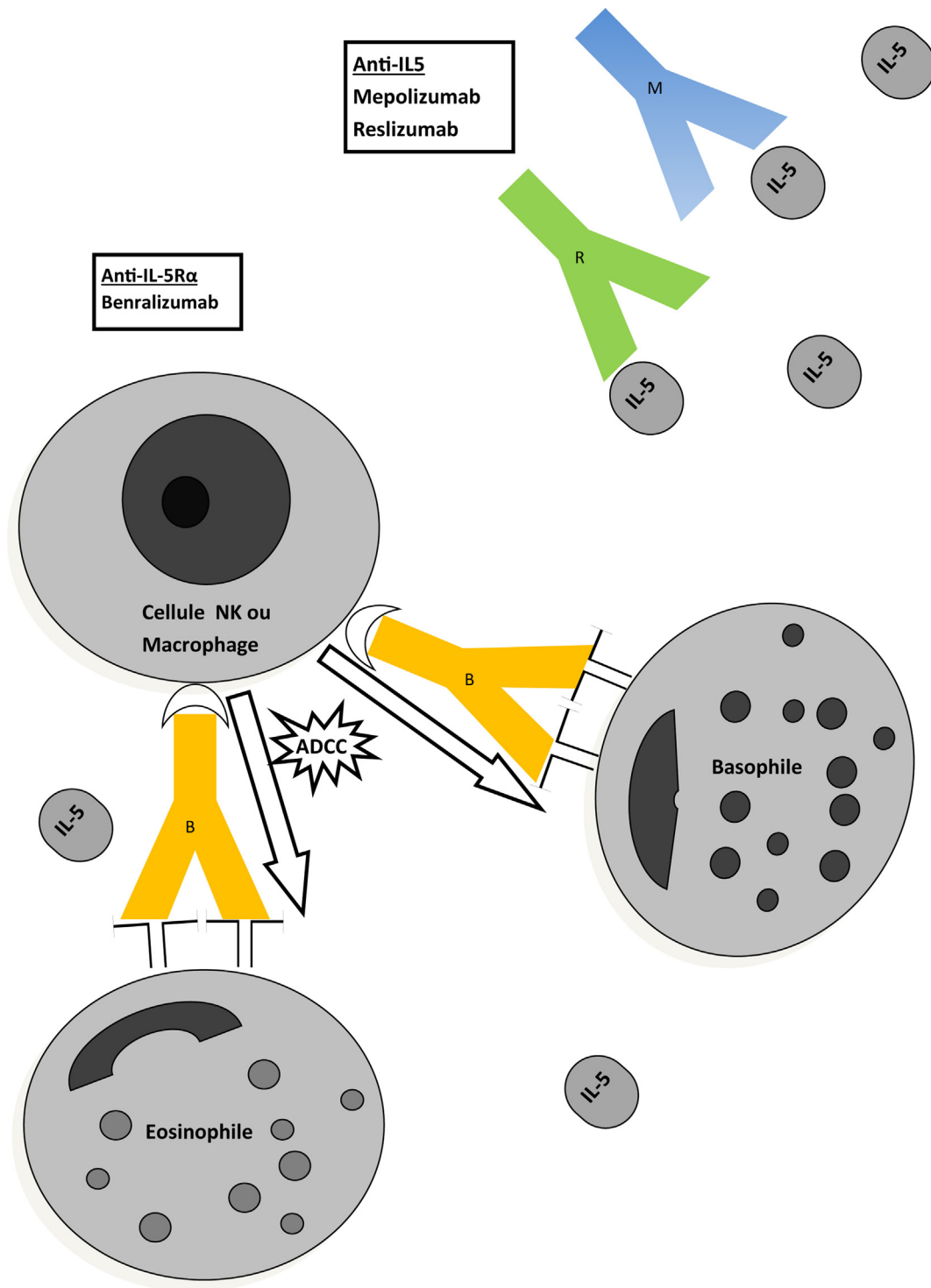


Fig. 1. Les différents traitements ciblant l'IL-5 et leur mode d'action. M : mepolizumab ; R : reslizumab ; B : benralizumab ; ADCC : cytotoxicité dépendante des anticorps ; IL-5R α : sous-unité α du récepteur de l'IL-5 ; NK : *natural killer*.

5. Anti-IL5 et autres biothérapies dans l'asthme sévère

Les essais cliniques effectués avec les traitements ciblant l'IL-5 ont manifestement confirmé l'intérêt de cette option thérapeutique dans l'asthme sévère de phénotype « éosinophile persistant » malgré un traitement corticoïde inhalé associé ou non à une corticothérapie systémique. Pour le clinicien, il reste

à définir quel sera le marqueur, facilement utilisable en pratique quotidienne, qui permettra de sélectionner au mieux les patients susceptibles de répondre à ce type de traitement. Outre la prise en compte des avantages et inconvénients respectifs de chacune des molécules en cours de développement dans cette nouvelle classe thérapeutique, il faudra aussi positionner ces traitements par rapport aux thérapeutiques existantes dont certaines ciblent

déjà l'éosinophile. Il s'agit bien sûr des corticoïdes inhalés ou systémiques mais aussi de l'Omalizumab qui, en empêchant la fixation des IgE sériques sur leurs récepteurs cellulaires, est susceptible de diminuer indirectement l'éosinophilie tissulaire ou circulante [38].

Par ailleurs, même si l'IL-5 a un rôle majeur sur la maturation et les fonctions des éosinophiles, elle n'est manifestement pas la seule cytokine associée à une inflammation éosinophilique impliquée dans l'asthme. Il a ainsi été suggéré que l'éotaxine, une chimiokine connue pour stimuler les cellules progénitrices des éosinophiles dans la moelle osseuse, interagissait avec les éosinophiles dans les voies aériennes indépendamment de l'IL-5 par la voie de son récepteur spécifique, CCR3 [39]. Cela pourrait permettre de comprendre les discordances observées dans les études cliniques ou expérimentales entre l'efficacité des anti-IL-5 sur la réduction de l'éosinophilie sanguine ou bronchique et l'absence de réponse sur les paramètres cliniques ou fonctionnels [16,40].

Par ailleurs, les résultats positifs obtenus dans l'asthme éosinophilique avec d'autres anticorps monoclonaux ciblant l'IL-13 (Lebrikizumab) [41] ou le récepteur de l'IL-4 (Dupilumab) [42] démontrent que d'autres voies que l'IL-5 sont impliqués dans la physiopathologie de ce phénotype d'asthme. Ceci renforce la nécessité d'identifier des marqueurs spécifiques permettant de guider les choix de ces futures biothérapies chez les patients asthmatiques sévères.

Enfin, il faut rappeler que le phénotype éosinophilique, ne résume pas l'ensemble des asthmes sévères et qu'il n'y a, pour l'instant, pas de piste thérapeutique nouvelle clairement identifiée chez les patients asthmatiques sévères ayant un phénotype « non éosinophilique » [43].

6. Conclusion

Les traitements ciblant l'IL-5 dans l'asthme sévère éosinophilique persistant sont efficaces sur la réduction des exacerbations et l'amélioration de certains paramètres cliniques et fonctionnels. Ceci confirme le rôle clé de l'IL-5 dans ce phénotype d'asthme sévère. Il s'agit donc d'une nouvelle classe de biothérapie dont le positionnement au sein des thérapeutiques de l'asthme déjà disponibles devrait progressivement se préciser en association avec l'identification de marqueurs simples, utilisables en pratique quotidienne pour l'identification des malades susceptibles de tirer un bénéfice de ces traitements.

Déclaration de liens d'intérêts

Alain Didier a été investigateur dans des essais cliniques pour AstraZeneca. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

[1] Raheison C, Bourdin A, Bonniaud P, Deslee G, Garcia G, Leroyer C, et al. Updated guidelines (2015) for management and monitoring of adult and adolescent asthmatic patients (from 12 years and older) of the société de

pneumologie de langue française (SPLF) (full length text). *Rev Mal Respir* 2016;33(4):279–325.

[2] Chung KF, Wenzel S, European Respiratory Society/American Thoracic Society Severe Asthma International Guidelines Task Force. From the authors: International European Respiratory Society/American Thoracic Society guidelines on severe asthma. *Eur Respir J* 2014;44(5):1378–9.

[3] Global Initiative for Asthma (GINA), Disponible sur : <http://www.ginasthma.com>.

[4] Hekking PP, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(4):896–902.

[5] Raheison C, Janson C, Jarvis D, Burney P, Cazzoletti L, de Marco R, et al. Evolution of asthma severity in a cohort of young adults: is there any gender difference? *PLoS One* 2009;4(9):e7146.

[6] Wenzel SE. Little orphan asthmas? *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(4):903–4.

[7] Fajt ML, Wenzel SE. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(2):299–310.

[8] Davoine F, Lacy P. Eosinophil cytokines, chemokines, and growth factors: emerging roles in immunity. *Front Immunol* 2014;5:570.

[9] Spits H, Artis D, Colonna M, Dieffenbach A, Di Santo JP, Eberl G, et al. Innate lymphoid cells – a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol* 2013;13(2):145–9.

[10] Brusselle GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophils in the spotlight: eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med* 2013;19(8):977–9.

[11] Stirling RG, van Rensen EL, Barnes PJ, Chung KF. Interleukin-5 induces CD34(+) eosinophil progenitor mobilization and eosinophil CCR3 expression in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(8 Pt 1):1403–9.

[12] Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annu Rev Immunol* 2006;24:147–74.

[13] Pelaia G, Vatrella A, Busceti MT, Gallelli L, Preianò M, Lombardo N, et al. Role of biologics in severe eosinophilic asthma – focus on reslizumab. *Ther Clin Risk Manage* 2016;12:1075–82.

[14] Garlisi CG, Kung TT, Wang P, Minnicozzi M, Umland SP, Chapman RW, et al. Effects of chronic anti-interleukin-5 monoclonal antibody treatment in a murine model of pulmonary inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20(2):248–55.

[15] Mauser PJ, Pitman AM, Fernandez X, Foran SK, Adams GK, Kreutner W, et al. Effects of an antibody to interleukin-5 in a monkey model of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(2):467–72.

[16] Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000;356(9248):2144–8.

[17] Büttner C, Lun A, Spletstoesser T, Kunkel G, Renz H. Monoclonal anti-interleukin-5 treatment suppresses eosinophil but not T-cell functions. *Eur Respir J* 2003;21(5):799–803.

[18] Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, Robinson DS. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(2):199–204.

[19] Flood-Page P, Swenson C, Faierman I, Matthews J, Williams M, Brannick L, 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(11):1062–71.

[20] Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360(10):973–84.

[21] Nair P, Pizzichini MMM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009;360(10):985–93.

[22] Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380(9842):651–9.

[23] Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371(13):1198–207.

- [24] Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371(13):1189–97.
- [25] Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, Stammberger H, Staudinger H, Van Zele T, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(5):1133–41.
- [26] Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, Furuta GT, Markowitz JE, Fuchs G, et al. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(2):456–63 [463e1–3].
- [27] Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet L-P, Xie F, Young J, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184(10):1125–32.
- [28] Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015;3(5):355–66.
- [29] Bjermer L, Lemiére C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study. *Chest* 2016;S0012–3692(16):47551–3.
- [30] Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts. *Chest* 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.03.018> [pii: S0012-3692(16)45715-6].
- [31] Tan LD, Bratt JM, Godor D, Louie S, Kenyon NJ. Benralizumab: a unique IL-5 inhibitor for severe asthma. *J Asthma Allergy* 2016;9:71–81.
- [32] Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, Leigh R, Olivenstein R, Katial R, et al. Effects of Benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(5):1086–9600000.
- [33] Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, Pizzichini E, Kuna P, Busse WW, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med* 2014;2(11):879–90.
- [34] Park HS, Kim MK, Imai N, Nakanishi T, Adachi M, Ohta K, et al. A phase 2a study of Benralizumab for patients with eosinophilic asthma in South Korea and Japan. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;169(3):135–45.
- [35] Nowak RM, Parker JM, Silverman RA, Rowe BH, Smithline H, Khan F, et al. A randomized trial of Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, after acute asthma. *Am J Emerg Med* 2015;33(1):14–20.
- [36] Postma DS, Rabe KF. The asthma-COPD overlap syndrome. *N Engl J Med* 2015;373(13):1241–9.
- [37] Brightling CE, Bleecker ER, Panettieri RA, Bafadhel M, She D, Ward CK, et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Lancet Respir Med* 2014;2(11):891–901.
- [38] Kupryś-Lipińska I, Molińska K, Kuna P. The effect of Omalizumab on eosinophilic inflammation of the respiratory tract in patients with allergic asthma. *Pneumonol Alergol Pol* 2016;84(4):232–43.
- [39] Ahmadi Z, Hassanshahi G, Khorramdelazad H, Zainodini N, Koochakzadeh L. An overlook to the characteristics and roles played by eotaxin network in the pathophysiology of food allergies: allergic asthma and atopic dermatitis. *Inflammation* 2016;39(3):1253–67.
- [40] Leckie MJ. Anti-interleukin-5 monoclonal antibodies: preclinical and clinical evidence in asthma models. *Am J Respir Med* 2003;2(3):245–59.
- [41] Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;365(12):1088–98.
- [42] Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 2016;388(10039):31–44.
- [43] Hilvering B, Pavord ID. What goes up must come down: biomarkers and novel biologicals in severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2015;45(7):1162–9.