



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com


Mise au point

Les anticorps monoclonaux à disposition des allergologues pour traiter l'asthme sévère

Monoclonal antibodies for allergists to treat severe asthma

M. Tabardel^a, E. Clark^a, P. Demoly^{a,b}, D. Caimmi^{a,*,b}
^a Unité d'exploration des allergies, département de pneumologie et addictologie, CHU de Montpellier, université de Montpellier, 371, avenue du Doyen-Gaston-Giraud, 34090 Montpellier, France

^b IDESP, UMR UA11, université de Montpellier - INSERM, Montpellier, France


INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 14 février 2022

Accepté le 20 février 2022

Disponible sur Internet le 10 mars 2022

Mots clés :

Anticorps monoclonaux

Asthme

Biothérapie

Dermatite atopique

Urticaire chronique

Polypose nasosinusienne

RÉSUMÉ

Pour traiter l'asthme sévère, il est parfois nécessaire d'avoir recours aux nouvelles thérapies, qui incluent les anticorps monoclonaux. Certains de ces produits ont des indications pour d'autres pathologies, telles que la dermatite atopique, l'urticaire chronique et la polypose nasosinusienne. Depuis peu, en France, cette prescription peut être faite par les allergologues hospitaliers et renouvelée aussi par les allergologues libéraux. Le manque d'expérience pratique, jusqu'à ce jour, avec ce type de prescription pourrait limiter certains professionnels. Pour cette raison, nous avons décidé de partager des indications pratiques sur l'utilisation de ces molécules, après un rappel de leur mécanisme d'action. Notre focus sera bien sûr sur les 4 produits disponibles à ce jour sur le marché français : l'omalizumab, le mepolizumab, le benralizumab, et le dupilumab. Nous allons aussi parler du tézépelumab, qui viendra bientôt à enrichir ce groupe d'option thérapeutiques à disposition des allergologues.

© 2022 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

To treat severe asthma, it is sometimes necessary to prescribe targeted therapies, which include monoclonal antibodies. Some products, in addition, are authorized even for other diseases, such as atopic dermatitis, chronic urticaria and nasal polyposis. Recently, in France, this prescription may be made by hospital allergists and renewed by allergists working in private practices as well. The lack of practical experience, to date, with this type of prescription could limit some professionals. For this reason, we decided to share practical indications on the use of these molecules, after a reminder of their mechanism of action. Our focus will of course be on the 4 products currently available on the French market: omalizumab, mepolizumab, benralizumab, and dupilumab. We are also going to talk about tezepelumab, which will soon be added to this group of therapeutic options available to allergists.

© 2022 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords:

Monoclonal antibodies

Asthma

Biotherapies

Atopic dermatitis

Chronic urticaria

Sinusitis polyposis

1. Introduction

Au cours des dernières décennies, la prévalence des maladies allergiques a augmenté significativement engendrant un fardeau sanitaire important [1,2]. À l'heure de la médecine personnalisée, la meilleure compréhension de la physiopathologie des maladies allergiques, et l'identification d'endotypes ont permis le développe-

ment de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblées et spécifiques pour le traitement de ces pathologies. Ces traitements biologiques représentent une nouvelle approche par rapport aux stratégies thérapeutiques conventionnelles, et constituent des options thérapeutiques prometteuses.

En France, en octobre 2021, l'ANSM a accordé aux allergologues le droit à la prescription de ces biothérapies : seuls les allergologues hospitaliers pourront initier ce type de traitement, et les allergologues libéraux pourront réaliser leur renouvellement avec une limite d'un an. Il s'agit d'une belle évolution dans les possibilités thérapeutiques de la spécialité d'allergologie clinique.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : davide.caimmi@gmail.com (D. Caimmi).

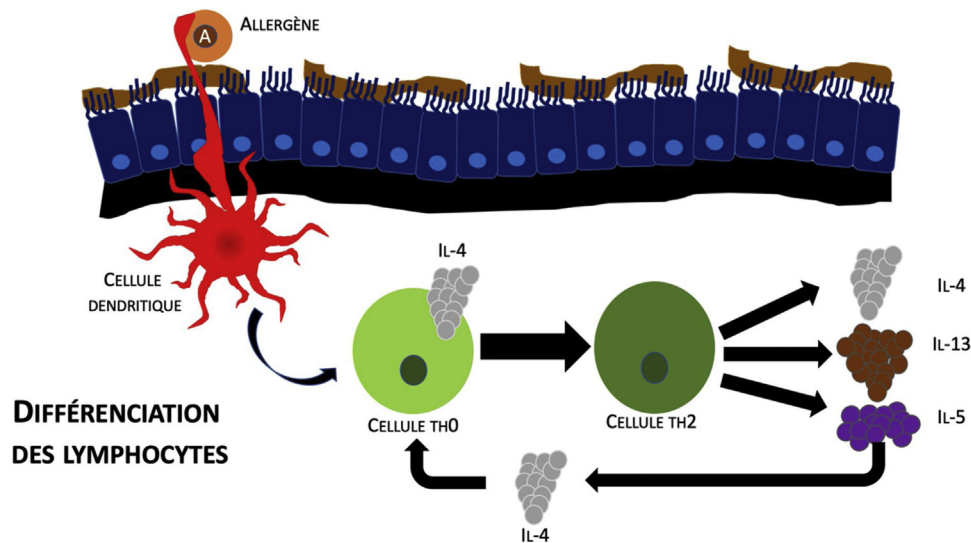


Figure 1. Différenciation des lymphocytes.

Actuellement, en France, quatre produits biologiques sont disponibles sur le marché; l'omalizumab, anticorps anti-immunoglobuline E (IgE), le mépilizumab, anticorps anti-interleukine (IL)-5, le benralizumab, anticorps anti-récepteur alpha de l'IL-5, le dupilumab, anticorps anti-récepteur alpha de l'IL-4 (dupilumab). Le tézépelumab, un anti-lymphopoïétine thymique stromale (TSLP) devrait arriver sur le marché français d'ici peu. Par la présente revue, nous souhaitons donc présenter ces différentes biothérapies pour aider la gestion des maladies allergiques et la prescription par les allergologues. Nous débuterons cette revue par quelques rappels sur les mécanismes immunologiques qui sous-tendent l'efficacité de ces traitements.

2. Rappels des mécanismes immunologiques

L'introduction de ces nouveaux traitements a permis de révolutionner la prise en charge de l'asthme sévère [3]. Afin d'identifier le traitement individuel le plus approprié, il faut prendre en compte le phénotype/endotype de chaque sujet, et ainsi distinguer l'asthme de type 2 de l'asthme non de type 2 [4]. L'inflammation T2 est le phénotype prédominant dans l'asthme, en effet on estime que 50 à 70 % des patients asthmatiques ont un asthme caractérisé par ce type d'inflammation [5,6]. Les biomarqueurs principaux de l'inflammation de type 2 sont les cytokines IL-4, IL-5, IL-13, l'éosinophilie périphérique, la mesure du monoxyde d'azote dans les gaz expirés (ou FENO pour fraction expirée du NO), et les IgE totales et spécifiques [7]. Par conséquent, les critères actuels caractérisant cet asthme sont un taux d'éosinophiles dans le sang périphérique $\geq 0,15$ giga/L (150/ μ L), et/ou une augmentation du FENO ≥ 20 ppb et/ou La présence d'éosinophiles dans les expectorations (≥ 2 %) et/ou un asthme d'origine allergique selon l'évaluation clinique et/ou un asthme corticodépendant [8]. L'asthme allergique, est couramment caractérisé par une hyperréactivité bronchique et une inflammation, induites par des allergènes. Il représente 50 % des asthmes de type 2 dans les grands essais cliniques du développement de ces biothérapies. Cette réaction immunitaire et inflammatoire spécifique va se dérouler en plusieurs temps. Premièrement, l'antigène va être capté par des cellules présentatrices d'antigènes (CPA), préférentiellement par des cellules dendritiques. Ces cellules sont capables d'apprêter et de présenter ces antigènes sous forme de peptides hautement immunogènes associés à des molécules du complexe majeur

d'histocompatibilité (CMH) aux cellules T naïves, permettant leur différenciation Th2 fonctionnelle.

Ces lymphocytes vont produire alors de l'IL-4, 5 et 13, permettant la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'IgE. Par un rétrocontrôle positif, l'IL-4 stimulera à son tour la différenciation Th2 des cellules T naïves (Fig. 1) et la commutation isotypique des lymphocytes B quiescents en plasmocytes sécréteurs d'IgE. Ces IgE vont alors armer les cellules de l'immunité innée, y compris les basophiles et les mastocytes en se fixant à leur récepteur de haute affinité (Fc ϵ RI). Ces mastocytes et basophiles vont sécréter à leur tour des cytokines IL-4, 5 et 13. C'est la phase de sensibilisation (Fig. 2). Dans un deuxième temps, pendant la phase effectrice, l'allergène va être reconnu par les IgE entraînant la dégranulation de la cellule, et la libération de divers médiateurs, cytokines et chimiokines. Cette dégranulation va permettre de stimuler les éosinophiles, d'amplifier la synthèse IgE, qui peut s'autonomiser par la coopération des cellules dendritiques, des lymphocytes mémoires et des mastocytes (Fig. 3). De part ce phénomène sont induits l'hypersécrétion de mucus, la bronchoconstriction, la vasodilatation, l'augmentation de la perméabilité capillaire l'œdème de la muqueuse, et à plus long terme le remodelage bronchique [9–14].

Au total, l'asthme allergique peut être caractérisé par l'hypertrophie des cellules musculaires lisses, le remodelage et la fibrose de la paroi des voies respiratoires, à une obstruction des voies respiratoires et une hyperréactivité bronchique. Les cellules clefs sont ainsi les mastocytes et les basophiles. Dans l'asthme non allergique par inflammation T2, les mêmes effecteurs sont en place, mais le stimulus causal n'est pas connu.

3. Omalizumab, anti-IgE

L'omalizumab est le premier traitement biologique approuvé pour le traitement de l'asthme sévère, et il est commercialisé dans le monde depuis 2003 et en France depuis 2006. C'est un anticorps monoclonal humanisé recombinant produit sur une lignée cellulaire ovarienne d'hamster chinois, dirigés contre la partie de l'IgE (Fc ϵ 3) se fixant avec une très forte affinité au Fc ϵ RI qui empêche ainsi l'interaction entre les IgE et ce récepteur présent sur les mastocytes, les basophiles et les cellules dendritiques, permettant de diminuer la signalisation des IgE et des IgE circulantes ; il entraîne de plus une réduction de l'expression du récepteur Fc ϵ RI au niveau des cellules inflammatoires [15,16].

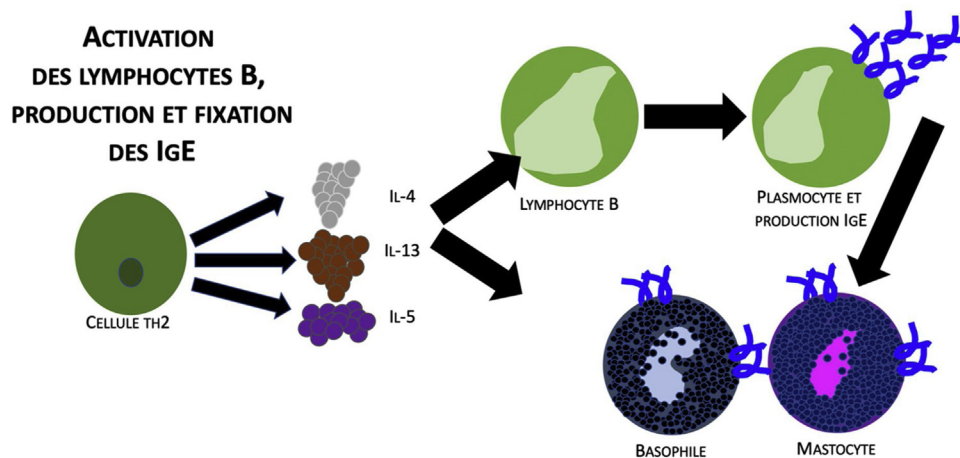


Figure 2. Activation des lymphocytes B, production et fixation des IgE.

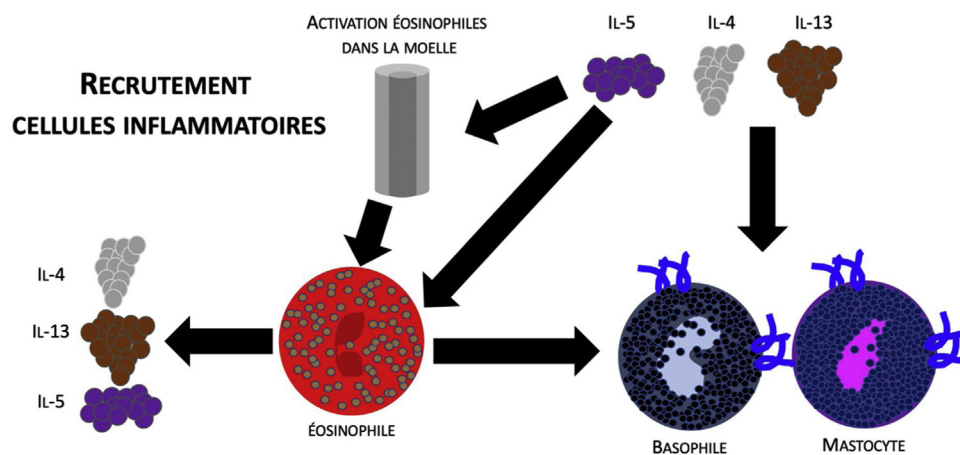


Figure 3. Recrutement des cellules inflammatoires.

Les biomarqueurs à rechercher, prédictors d'une réponse à l'omalizumab sont l'augmentation de la mesure FENO, et la présence d'une éosinophilie périphérique. L'augmentation du taux de périostine prédirait une meilleure réponse thérapeutique, mais ce biomarqueur est actuellement indisponible en test de routine [17]. Enfin, le taux d'IgE totales initial avant l'instauration du traitement reste un mauvais prédicteur de la réponse clinique à ce traitement, ainsi que la présence d'IgE spécifiques [18]. Il est important de mentionner qu'il n'est pas recommandé de doser les IgE totales au cours du traitement, qui peuvent être augmentées de façon temporaire par réduction de leur catabolisme [19].

L'omalizumab est autorisé en traitement additionnel dès l'âge de 6 ans pour les patients souffrant d'asthme allergique persistant sévère avec sensibilisation à un pneumallergène par annuel, non contrôlé malgré un traitement associant bêta-2-mimétiques à longue durée d'action (LABA) et corticostéroïdes inhalés (CSI) de forte dose, et avec altération de la fonction respiratoire (VEMS < 80 %) si le patient a plus de 12 ans [20]. Il est administré au long court par voie sous-cutanée toutes les deux ou quatre semaines à une dose déterminée en fonction du poids corporel du patient et des taux sériques d'IgE totales (30 à 1500 UI/mL) allant de 75 mg à 600 mg. Depuis 2015, il a été approuvé pour le traitement de l'urticaire chronique spontanée (UCS) résistant aux antihistaminiques, dès l'âge de 12 ans, à la dose fixe de 300 mg toutes les 4 semaines. Les mécanismes qui sous-tendent son efficacité dans l'UCS ne sont pas entièrement élucidés. Le traitement doit être réévalué au bout de 6 mois. Par ailleurs, il peut être prescrit en

traitement additionnel aux corticostéroïdes nasaux à partir de 18 ans dans la polypose nasosinusienne sévère non contrôlée, mais demeure non remboursable actuellement dans cette indication. Dans ce cas, son utilisation doit être réévaluée après 4 semaines de traitement. Il est disponible en seringue pré-remplie de 75 mg et de 150 mg.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont les céphalées, les réactions au point d'injection (œdème, rougeur, douleur et prurit). Chez les enfants de moins de 12 ans, il a été décrit des céphalées, de la fièvre et des douleurs abdominales hautes. Les réactions restent d'intensité légère à modérée [21,22]. Les anaphylaxies sont exceptionnelles.

4. Mépolizumab, anti-IL-5

Le mépolizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois, qui se lie sélectivement à l'IL-5 circulante empêchant son interaction avec la chaîne alpha de son récepteur. Il entraîne une déplétion rapide (dès le premier mois) mais incomplète des éosinophiles. Il est commercialisé en France depuis 2015.

Le biomarqueur prédicteur d'une bonne réponse thérapeutique est l'éosinophilie circulante, et plus particulièrement si celle-ci est supérieure à $0,3 \times 10^9/L$ [23].

Il est indiqué à partir de 6 ans comme traitement additionnel pour les patients souffrant d'asthme éosinophilique sévère réfractaire ($>0,3 \times 10^9/L$), ayant présenté dans les 12 derniers mois au

moins deux épisodes d'exacerbations asthmatique malgré un traitement LABA et CSI de forte dose, ou ayant nécessité d'un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.

La posologie recommandée est de 100 mg toutes les quatre semaines à partir de 12 ans et de 40 mg toutes les quatre semaines chez les enfants âgés de six à 11 ans, sous forme d'injection sous-cutanée [24]. Il a aussi une AMM pour la polypose nasosinusienne, et une autorisation européenne de mise sur le marché dans le syndrome hyperéosinophilique, et la granulomatose à éosinophiles avec polyangéite. Il est disponible en stylo auto-injectable de 100 mg ou en poudre pour solution injectable de 100 mg.

Les effets indésirables les plus rapportés incluent des céphalées, des réactions locales au site d'injection, et des dorsalgies, les réactions restent d'intensité légère à modérée.

5. Benralizumab, anti-IL5Ra

Le benralizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois, dirigé contre le récepteur alpha de l'IL-5, entraînant une déplétion rapide et presque complète des éosinophiles, grâce à une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps [25,26]. Il est commercialisé en France depuis 2019.

Il est autorisé comme traitement additionnel en sous-cutanée à 30 mg toutes les 4 semaines les 3 premières doses, puis toutes les 8 semaines, chez les adultes (≥ 18 ans) chez les patients souffrant d'asthme éosinophilique sévère réfractaire ($>0,3 \times 10^9/L$), ayant présenté dans les 12 derniers mois au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatique malgré un traitement LABA et CSI de forte dose, ou ayant nécessité d'un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois [27,28]. Il est disponible en stylo auto-injectable de 30 mg et en seringue pré-remplie de 30 mg.

Des céphalées, des pharyngites ainsi que de rares cas d'anaphylaxies ont été reportées [29].

6. Dupilumab, anti-IL4Ra

Le dupilumab est un anticorps monoclonal entièrement humain recombinant produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois, dirigé contre le récepteur alpha de l'IL-4 bloquant les voies de transduction du signal activées par l'IL-4 et IL-13. Ainsi, il inhibe la cascade inflammatoire médiée par ces deux interleukines. Comme vu précédemment, l'IL-4 est une des cytokines clefs activant les cellules inflammatoires, permettant la sécrétion des cytokines de type 2 ainsi que la production des IgE par les lymphocytes [10,30,31]. L'IL-13 est un médiateur essentiel dans la physiopathologie du remodelage bronchique, l'augmentation du FENO, cette cytokine participe à l'hyperproduction de mucus, l'hyperplasie des cellules caliciformes, et l'altération du muscle lisse bronchique [10,32–36]. Il est commercialisé en France depuis 2018 dans la dermatite atopique modérée à sévère, 2020 dans l'asthme sévère et la polypose nasosinusienne.

Il est approuvé pour le traitement des patients adultes et adolescents de plus de 12 ans souffrant d'asthme sévère avec inflammation de type 2 caractérisé par une éosinophilie circulante ($>150 \times 10^9/L$) et/ou un FeNO élevé, non contrôlé malgré un traitement associant CSI de forte dose et un autre traitement de fond [37]. Il est aussi recommandé chez l'adulte dans la polypose nasosinusienne sévère insuffisamment contrôlée par les corticoïdes nasaux et la chirurgie, le traitement doit être réévalué à 24 semaines [38]. Enfin, c'est le premier traitement biologique approuvé pour la dermatite modérée à sévère de l'adolescent et de l'adulte, ainsi que pour la dermatite atopique sévère de l'enfant de 6 à 11 ans [39].

En ce qui concerne la posologie, il s'agit d'un traitement s'administrant par voie sous-cutanée. Dans l'asthme, pour les patients (adulte et adolescent) souffrant d'asthme corticodépendant ou avec une comorbidité de dermatite atopique ou de polypose nasosinusienne, le schéma est le suivant : une première dose d'attaque de 600 mg, puis 300 mg toutes les deux semaines (Schéma 600/300 mg). En l'absence de ces conditions, le schéma est de 400/200 mg. Pour la polypose nasosinusienne, le traitement est pris toutes les 2 semaines à 300 mg, sans dose de charge. Pour la dermatite atopique, les schémas diffèrent selon l'âge et le poids du patient, ainsi pour les adultes, ou les enfants avec un poids de plus de 60 kg le schéma est 600/300 mg toutes les 2 semaines, pour les adolescents de 12 à 17 ans avec un poids de moins de 60 kilos 400/200 mg toutes les 2 semaines, et enfin pour les enfants de 6 à 11 ans avec un poids de moins de 60 kg 600 mg en dose de charge, puis 300 mg toutes les 4 semaines (ou 200 mg toutes les 2 semaines). Il a récemment obtenu une autorisation européenne de mise sur le marché pour l'œsophagite à éosinophiles. Il est disponible en stylo auto-injectable et en seringue pré-remplie de 200 et 300 mg.

Dans les effets indésirables, des réactions locales, des arthralgies, herpès buccal et éosinophilie sont décrites, ainsi que des conjonctivites notamment chez les patients suivis pour une dermatite atopique [40,41]. Plus rarement, il a été rapporté des maladies sériques, des anaphylaxies et kératite ulcéraire [42].

7. Tézépelumab

Le tézépelumab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre le TSLP, empêchant son interaction avec le récepteur TSLP hétérodimérique [43]. Le TSLP est une cytokine dérivée de l'épithélium, une alarmine produite en réponse à des agressions environnementales tels que les allergènes, la fumée de cigarette, les polluants atmosphériques, les virus, les irritants chimiques et physiques, et joue un rôle clé dans le déclenchement et la persistance de l'inflammation des voies respiratoires dans l'asthme [44]. Sa surexpression est corrélée à la sévérité de l'asthme et la diminution des débits bronchiques. Elle favorise la résistance aux corticoïdes [45]. Les cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC-2) figurent parmi les cibles cellulaires les plus pertinentes de la TSLP, elle prolonge leur survie, et stimule par conséquent la sécrétion des IL-4, IL-5, IL-9 et IL-13, impliquées dans la synthèse des IgE, inflammation éosinophilique, l'hyperproduction du mucus, l'hyperréactivité bronchique et le remodelage des voies respiratoires [46] (Fig. 4).

8. Conclusion

La meilleure compréhension de la physiopathologie des maladies allergiques a permis sur les dernières années le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques, pour aider au contrôle de ces pathologies, via l'identification phéno-endotypique. Depuis fin 2021, les allergologues peuvent prescrire ces molécules, sollicitant leur bonne connaissance (Tableau 1).

Enfin, plusieurs études essaient d'identifier des candidats idéaux, des patients-types pour chaque biothérapie, nous vous en proposons un exemple dans les prochaines lignes. Il reste essentiel de poursuivre les études dans l'identification de biomarqueurs pour mieux guider la prescription [47].

Pour l'omalizumab, dans l'asthme, il s'agit du patient âgé de plus de 6 ans présentant un asthme allergique sévère, sensibilisé à un allergène perannuel, avec des IgE augmentées entre 30 et 1500 KU/L. Pour le mépolizumab, il s'agit du patient âgé de plus de 6 ans souffrant d'un asthme sévère avec des éosinophiles augmentés à au moins $300/mm^3$ au cours des 12 mois précédents (ou 150 dans les 6 semaines selon les recommandations internationales). Pour le benralizumab, il s'agit du patient âgé de plus

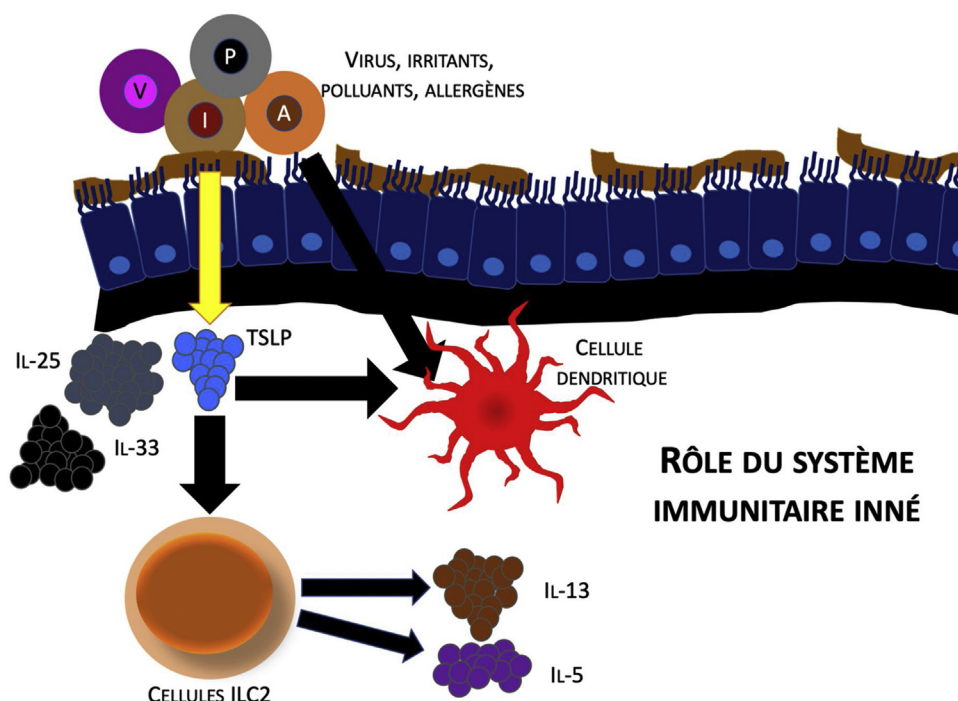


Figure 4. Rôle du système immunitaire inné.

Tableau 1

Anticorps monoclonaux pour l'asthme commercialisés ce jour en France : cible thérapeutique, pathologies pour lesquelles le produit a une AMM, systèmes d'administration du médicament.

	Cible	AMM				Système d'administration		
		Asthme sévère	Dermatite atopique	Urticaire chronique	Polypose nasosinusienne	Stylo auto-injectable	Seringue pré-remplie	Poudre pour injection
Omalizumab	IgE	✓		✓	✓		✓	
Mepolizumab	IL-5	✓			✓	✓		✓
Benralizumab	IL-5R	✓				✓	✓	
Deupilumab	IL-4α-R	✓	✓		✓	✓	✓	

de 12 ans (selon les recommandations internationales) souffrant d'un asthme sévère avec des éosinophiles augmentés à au moins 300/mm³, et ayant présenté une exacerbation dans les 12 derniers mois. Pour le dupilumab, il s'agit du patient âgé de plus de 12 ans souffrant d'un asthme sévère avec un FENO augmenté à 25 ppb ou corticodépendant. Enfin, l'omalizumab est prescrit pour l'urticaire chronique spontanée non contrôlé par les antihistaminiques, le dupilumab dans la dermatite atopique sévère dès 6 ans, et la polypose nasosinusienne non contrôlée.

Déclaration de liens d'intérêts

D.C. Essais cliniques : en qualité de co-investigateur, pour Astra Zeneca. Conférences : invitations en qualité d'intervenant pour Sanofi Genzyme.

Les auteurs, M.T., E.C., P.D., déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733–43.
- [2] Sánchez-Borges M, Martin BL, Muraro AM, Wood RA, Agache IO, Ansotegui IJ, et al. The importance of allergic disease in public health: an iCAALL statement. *World Allergy Organ J* 2018;11:8.
- [3] Pocket Guide for Asthma Management and Prevention - Global Initiative for Asthma - GINA [Internet], 2021. [cited 2022 Jan 26]. Available from: <https://ginasthma.org/pocket-guide-for-asthma-management-and-prevention/>.
- [4] Agache I, Rogozza L. Asthma biomarkers: do they bring precision medicine closer to the clinic? *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9:466.
- [5] Seys SF, Scheers H, Van den Brande P, Marijsse G, Dilissen E, Van Den Bergh A, et al. Cluster analysis of sputum cytokine-high profiles reveals diversity in T(H)2-high asthma patients. *Respir Res* 2017;18:39.
- [6] Peters MC, Mekonnen ZK, Yuan S, Bhakta NR, Woodruff PG, Fahy JV. Measures of gene expression in sputum cells can identify TH2-high and TH2-low subtypes of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:388–94.
- [7] Wangberg H, Woessner K. Choice of biologics in asthma endotypes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2021;21:79–85.
- [8] GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf [Internet], 2019. [cited 2022 Jan 26]. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>.
- [9] Fajt ML, Wenzel SE. Development of new therapies for severe asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9:3–14.
- [10] Gandhi NA, Bennett BL, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15:35–50.
- [11] Brusselle GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophils in the spotlight: eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med* 2013;19:977–9.
- [12] Santini G, Mores N, Malerba M, Mondino C, Anzivino R, Macis G, et al. Dupilumab for the treatment of asthma. *Expert Opin Investig Drugs* 2017;26:357–66.
- [13] Paul WE, Zhu J. How are T(H)2-type immune responses initiated and amplified? *Nat Rev Immunol* 2010;10:225–35.
- [14] Israel E, Reddel HK. Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *N Engl J Med* 2017;377:965–76.
- [15] Hearn AP, Kent BD, Jackson DJ. Biologic treatment options for severe asthma. *Curr Opin Immunol* 2020;66:151–60.

- [16] Braido F, Corsico A, Rogkakou A, Ronzoni V, Baiardini I, Canonica GW. The relationship between allergen immunotherapy and omalizumab for treating asthma. *Expert Rev Respir Med* 2015;9:129–34.
- [17] Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh H-J, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:804–11.
- [18] Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S, Wenzel S, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005;60:302–8.
- [19] Hamilton RG, MacGlashan DW, Saini SS. IgE antibody-specific activity in human allergic disease. *Immunol Res* 2010;47:273–84.
- [20] Humbert M, Tonnel A-B. Traitement par anticorps anti-IgE de l'asthme allergique difficile à contrôler. *Rev Mal Respir* 2005;22:983–90.
- [21] Agache I, Beltran J, Akdis C, Akdis M, Canelo-Aybar C, Canonica GW, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy* 2020;75:1023–42.
- [22] Agache I, Rocha C, Pereira A, Song Y, Alonso-Coello P, Solà I, et al. Efficacy and safety of treatment with omalizumab for chronic spontaneous urticaria: a systematic review for the EAACI Biologicals Guidelines. *Allergy* 2021;76:59–70.
- [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;371:1198–207.
- [24] Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. [cited 2022 Jan 25]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&applno=20125526>.
- [25] Pham TH, Damera G, Newbold P, Ranade K. Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. *Respir Med* 2016;111:21–9.
- [26] Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, Peng L, Andersson CK, Damschroder MM, et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor α mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1344–53.
- [27] fasenra-epar-product-information.en.pdf [Internet]. 2018. [cited 2022 Jan 25]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasenra-epar-product-information.en.pdf>.
- [28] 761070s000lbl.pdf [Internet]. [cited 2022 Jan 25]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761070s000lbl.pdf.
- [29] Bleecker ER, FitzGerald JM, Chaney P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2115–27.
- [30] Robinson D, Humbert M, Buhl R, Cruz AA, Inoue H, Korom S, et al. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy* 2017;47:161–75.
- [31] Bal SM, Bernink JH, Nagasawa M, Groot J, Shikhagaie MM, Golebski K, et al. IL-1 β , IL-4 and IL-12 control the fate of group 2 innate lymphoid cells in human airway inflammation in the lungs. *Nat Immunol* 2016;17:636–45.
- [32] Vatrella A, Fabbiozi I, Calabrese C, Maselli R, Pelaia G. Dupilumab: a novel treatment for asthma. *J Asthma Allergy* 2014;7:123–30.
- [33] Mummadi SR, Hahn PY. Update on exhaled nitric oxide in clinical practice. *Chest* 2016;149:1340–4.
- [34] Grunstein MM, Hakonarson H, Leiter J, Chen M, Whelan R, Grunstein JS, et al. IL-13-dependent autocrine signaling mediates altered responsiveness of IgE-sensitized airway smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;282:L520–8.
- [35] Black JL, Panettieri RA, Banerjee A, Berger P. Airway smooth muscle in asthma: just a target for bronchodilation? *Clin Chest Med* 2012;33:543–58.
- [36] Robinson D, Humbert M, Buhl R, Cruz AA, Inoue H, Korom S, et al. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy* 2017;47:161–75.
- [37] Corren J, Castro M, O'Riordan T, Hanania NA, Pavord ID, Quirce S, et al. Dupilumab efficacy in patients with uncontrolled, moderate-to-severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:516–26.
- [38] Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet* 2019;394:1638–50.
- [39] Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, Suárez-Fariñas M, Ardeleanu M, Esaki H, et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:155–72.
- [40] Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M, Simpson EI, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol* 2019;181:459–73.
- [41] Treister AD, Kraff-Cooper C, Lio PA. Risk factors for dupilumab-associated conjunctivitis in patients with atopic dermatitis. *JAMA Dermatol* 2018;154:1208.
- [42] Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, Pavord ID, Papi A, Bourdin A, et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study. *Lancet Respir Med* 2022;10:11–25.
- [43] Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2017;377:936–46.
- [44] Ziegler SF, Roan F, Bell BD, Stoklasek TA, Kitajima M, Han H. The biology of thymic stromal lymphopoietin (TSLP). *Adv Pharmacol* 2013;66:129–55.
- [45] Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, Griffiths JM. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert Opin Ther Targets* 2020;24:777–92.
- [46] Pelaia C, Pelaia G, Longhini F, Crimi C, Calabrese C, Gallelli L, et al. Monoclonal antibodies targeting alarmins: a new perspective for biological therapies of severe asthma. *Biomedicines* 2021;9:1108.
- [47] Struß N, Hohlfield JM. Biologics in asthma management – Are we out of breath yet? *Allergol Sel* 2021;5:96–102.