

## Congrès international de 2015 de l'European Respiratory Society (ERS)

### Mesures concrètes prises pour fonder le traitement des formes graves d'asthme sur les phénotypes moléculaires plutôt que sur les phénotypes cliniques

**Amsterdam** - Selon une série d'études présentées lors du congrès international de 2015 de l'ERS, il est à prévoir que le classement des patients en fonction de la composition de leurs expectorations en cellules immunitaires révolutionnera la prise en charge des formes graves d'asthme. On sait depuis longtemps que l'asthme est une maladie hétérogène. Or le recours aux expectorations pour classer les patients d'après leur phénotype moléculaire et orienter le traitement a récemment fait un bond en avant. Une étude donne en effet à penser que la composition des expectorations en cellules inflammatoires pourrait orienter directement le choix d'un traitement, tandis que deux études de dernière heure ayant porté sur de nouveaux agents ont révélé que le nombre d'éosinophiles dans le sang et les expectorations permettrait de prédire une réaction favorable au traitement.

L'asthme est généralement diagnostiqué d'après les signes et les symptômes manifestés par le patient, une méthode qui pourrait bien être inefficace et contre-productive, de nouvelles données probantes ayant démontré l'hétérogénéité de sa physiopathologie sous-jacente. Des travaux de recherche concertés intitulés U-BIOPRED (*Unbiased BIOMarkers in PREDiction of respiratory disease outcomes*) ont fait ressortir trois phénotypes stables, grâce essentiellement à la composition des expectorations en cellules immunitaires.

#### Dans l'attente de traitements antiasthmiques personnalisés

« Nous sommes convaincus que notre travail, qui consiste à répartir les patients atteints d'asthme grave en catégories significatives, est la première étape qui nous permettra d'offrir à chacun d'eux un traitement personnalisé optimal », ont rapporté des cliniciens-chercheurs de l'Institut européen pour la biologie des systèmes et la médecine, de Lyon, en France. Diane Lefaudeux, ingénieure chercheuse à l'Institut, a présenté leurs observations lors du congrès international de l'ERS de 2015. Le Dr Ian Adcock, Chef du Groupe de biologie cellulaire et moléculaire, à l'Institut national de cardiologie et de pneumologie du Collège impérial de Londres, au Royaume-Uni, était l'un des principaux auteurs de ce rapport.

Au cours de l'étude U-BIOPRED, qui a bénéficié d'un financement public et privé, des échantillons d'expectorations ont été recueillis chez des adultes et des enfants atteints d'une forme grave d'asthme. Ils ont ensuite été soumis à une batterie d'analyses portant entre autres, sur l'expression génique et la protéomique, en lien avec les manifestations de la maladie. Or parmi les variables les plus utiles aux fins de classement des patients en sous-types pertinents sur le plan clinique, la composition des expectorations en cellules immunitaires s'est démarquée comme la plus valable. Se fondant essentiellement sur cette dernière, les auteurs ont défini trois groupes de patients, étiquetés C1, C2 et C3, au

moyen de caractéristiques susceptibles d'être utiles pour orienter le traitement.

« Le phénotype du groupe C1 est plus riche en Th2 [lymphocytes T auxiliaires de type 2] que celui des groupes C2 et C3, comme l'ont démontré le pourcentage d'éosinophiles et les concentrations plus élevées de périostine », a affirmé M<sup>me</sup> Lefaudeux. En revanche, le nombre d'éosinophiles du groupe C2, dont la maladie est de gravité similaire d'après le VEMS théorique exprimé en pourcentage et le rapport VEMS/CVF, est faible alors que le nombre de neutrophiles est très élevé (Tableau 1). Quant au phénotype C3, il « se manifeste de façon plus bénigne sur le plan clinique, le VEMS théorique exprimé en pourcentage et le rapport VEMS/CVF étant plus élevés », selon M<sup>me</sup> Lefaudeux.

**TABLEAU 1 | Étude U-BIOPRED : Phénotypes distincts découverts**

Variables/ groupes (n)	C1 (21)	C2 (21)	C3 (31)	Valeur de p
VEMS théorique (%)	65 ± 23	61 ± 21	78 ± 21	1,7E-2
VEMS/CVF	0,58 ± 0,10	0,57 ± 0,15	0,66 ± 0,11	1,4E-2
Neutrophiles %	33 ± 19	76 ± 18	51 ± 18	6,7E-10
Éosinophiles %	31 ± 26	7,9 ± 10	3,4 ± 5,3	3,2E-08
Macrophages %	34 ± 22	16 ± 16	44 ± 18	5,1E-06
Périostine (ng/mL)	57 ± 21	56 ± 18	42 ± 9	7,0E-3

D'après Lefaudeux, D. et al. Tel qu'il a été présenté lors du congrès international de 2015 de l'ERS, résumé OA3490.

#### Études de dernière heure sur les anticorps monoclonaux

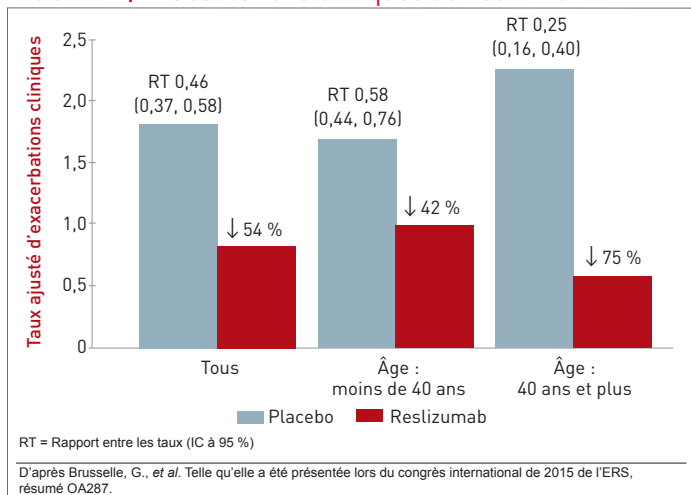
Ces données cadrent avec les données d'efficacité issues de deux études sur l'utilisation de nouveaux anticorps monoclonaux dans le traitement de l'asthme. Elles

ont toutes les deux été présentées à titre d'études de dernière heure. L'une d'elles a porté sur le reslizumab, un agent qui cible l'interleukine-5 (IL-5). Les données de deux études ont été regroupées, l'accent ayant été mis sur l'asthme d'apparition tardive (après l'âge de 40 ans). L'agent expérimental évalué pendant l'autre étude était le dupilumab, qui cible le récepteur alpha de l'interleukine-4 (IL-4R $\alpha$ ). Dans le cadre de cette étude de Phase IIb, les patients recrutés étaient aux prises avec un asthme non maîtrisé malgré un traitement optimisé reposant sur des médicaments administrés par inhalation, dont des corticostéroïdes.

Au cours des études contrôlées par placebo menées sur le reslizumab, les patients admissibles devaient avoir au moins 400 éosinophiles par microlitre de sang. Selon le clinicien-chercheur principal, le Dr Guy Brusselle, du Service de pneumologie de l'Hôpital universitaire de Ghent, en Belgique, il s'agirait d'un « phénotype particulièrement difficile à traiter ». Les deux études ont servi à évaluer des doses de 3 mg/kg de reslizumab, administrées toutes les quatre semaines. L'une d'elles a compté 476 patients et l'autre 477, qui ont tous été répartis aléatoirement.

Bien que le principe actif ait considérablement raréfié les exacerbations chez tous les patients comparativement au placebo, les baisses objectivées étaient plus prononcées chez les sujets dont l'asthme était apparu tardivement (Figure 1). En outre, ces observations viennent étayer les données probantes issues de l'étude U-BIOPRED voulant que la régulation positive des éosinophiles puisse être un facteur distinctif pertinent sur le plan clinique.

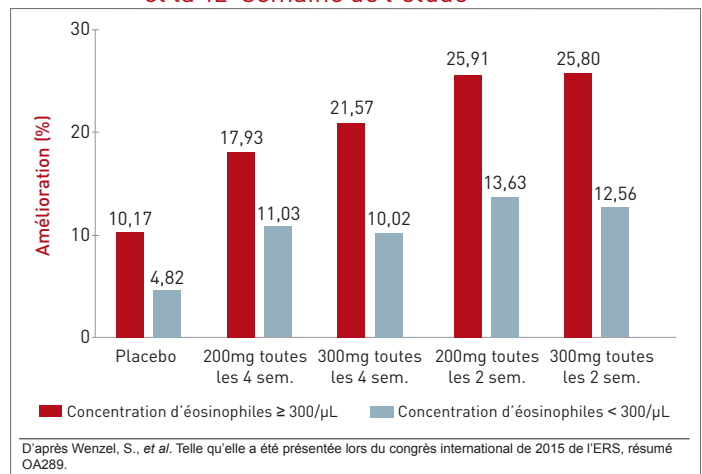
**FIGURE 1 | Exacerbations cliniques de l'asthme**



Au cours de l'étude contrôlée par placebo réalisée avec le dupilumab, 776 patients dont l'asthme n'était pas maîtrisé ont été répartis aléatoirement de manière à

recevoir un traitement d'appoint avec soit 200 soit 300 mg de dupilumab administré toutes les 2 ou 4 semaines. Le paramètre d'évaluation principal était la variation du VEMS entre le début et la 12<sup>e</sup> semaine de l'étude, quoique la période de post observation se soit étendue jusqu'à la 24<sup>e</sup> semaine. Ce sont les patients dont les expectorations contenaient une concentration élevée d'éosinophiles (au moins 300/ $\mu$ L) qui ont le plus tiré avantage du traitement comparativement à ceux dont les expectorations renfermaient une concentration plus faible (Figure 2).

**FIGURE 2 | Variation moyenne (%) du VEMS entre le début et la 12<sup>e</sup> semaine de l'étude**



Bien que la majorité des patients asthmatiques réagissent favorablement aux traitements anti-inflammatoires, qui sont souvent jumelés à des bronchodilatateurs, il n'en demeure pas moins que la minorité, quoique importante sur le plan clinique, de ceux qui n'y réagissent pas de façon satisfaisante a stimulé la recherche d'agents ciblant des voies moléculaires précises. Or les inhibiteurs de l'IL-5 et de l'IL-4 sont des médiateurs connus des Th2 et de la régulation positive des éosinophiles. Ces agents font l'objet de travaux de recherche axés sur la mise au point de médicaments mieux ciblés et plus personnalisés pour maîtriser l'asthme.

### Conclusion

Le projet de l'étude U-BIOPRED visant à « prendre les empreintes » des expectorations a été mis sur pied en partant du principe que les médicaments dirigés contre l'asthme, qu'ils soient commercialisés ou expérimentaux, « ne fonctionnent pas chez toutes les personnes atteintes de cette maladie », a affirmé M<sup>me</sup> Lefaudeux. Laisant entendre qu'il faudra recueillir plus de données pour pouvoir mettre au point des outils pratiques permettant de déterminer les phénotypes, M<sup>me</sup> Lefaudeux a toute de même ajouté que les données tirées des études de dernière heure sur le reslizumab et le dupilumab justifient ces efforts. ●

## NE PAS DISTRIBUER

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport de conférence a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2015. Tous droits réservés. The Medical Xchange<sup>MC</sup>