

L'ASTHME GRAVE :  
CARACTÉRISATION  
AUX FINS DE  
PERSONNALISATION  
DU TRAITEMENT

L'asthme grave et ses phénotypes

**Richard Leigh, M.D., Ph. D.**

Professeur de médecine  
Université de Calgary  
Calgary, Alberta

Endotypes de l'asthme grave

**Harold Kim, M.D., FRCPC**

Division de l'immunologie et  
de l'allergologie cliniques  
Université Western Ontario et  
université McMaster  
London et Hamilton, Ontario

L'asthme grave hyperéosinophilique :  
son portrait clinique

**Catherine Lemièrre, M.D., M.Sc.**

Professeure  
Département de médecine  
Université of Montréal  
Montréal, Québec

Les agents anti-IL-5 et les autres  
agents biologiques opposés  
à l'asthme grave

**J. Mark FitzGerald, M.D., FRCPC**

Professeur  
Division de pneumologie  
Université de Colombie-Britannique  
Vancouver, Colombie-Britannique

# L'ASTHME GRAVE : CARACTÉRISATION AUX FINS DE PERSONNALISATION DU TRAITEMENT

## L'asthme grave et ses phénotypes

**Richard Leigh, M.D., Ph. D.**

Professeur de médecine  
Université de Calgary  
Calgary, Alberta

## Endotypes de l'asthme grave

**Harold Kim, M.D., FRCPC**

Division de l'immunologie et de l'allergologie cliniques  
Université Western Ontario et université McMaster  
London et Hamilton, Ontario

## L'asthme grave hyperéosinophilique : son portrait clinique

**Catherine Lemièrre, M.D., M.Sc.**

Professeure  
Département de médecine  
Université of Montréal  
Montréal, Québec

## Les agents anti-IL-5 et les autres agents biologiques opposés à l'asthme grave

**J. Mark FitzGerald, M.D., FRCPC**

Professeur  
Division de pneumologie  
Université de Colombie-Britannique  
Vancouver, Colombie-Britannique

The Medical Xchange<sup>MC</sup> offre des activités de formation médicale continue aux professionnels de la santé. Nos services comprennent, entre autres, des programmes de FMC en ligne, des articles publiés dans des revues médicales évaluées par des comités de lecture, ainsi que des actualités médicales issues de conférences données dans le cadre de congrès scientifiques agréés tenus partout dans le monde.

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 cette synthèse clinique 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. © 2018. Tous droits réservés.

Cette synthèse clinique et les diapositives qui s'y rattachent se trouvent sur le site Web suivant : [www.TheMedicalXchange.com](http://www.TheMedicalXchange.com).

**Richard Leigh, M.D., Ph. D.**

Professeur de médecine  
Université de Calgary  
Calgary, Alberta

## L'asthme grave et ses phénotypes

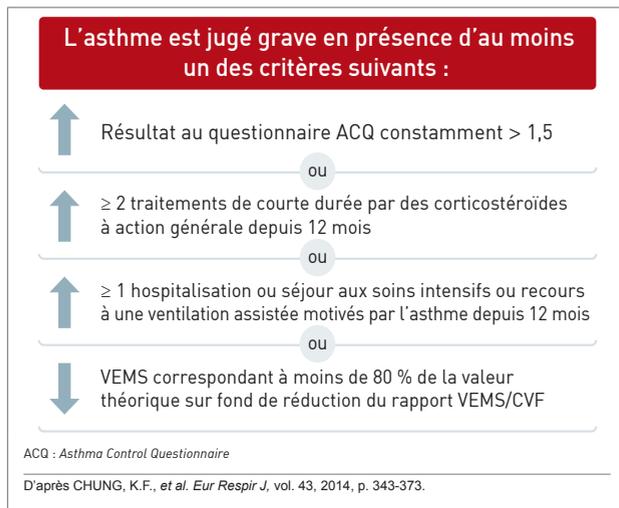
C'est un fait reconnu aujourd'hui que l'inflammation des voies aériennes propre à l'asthme est le fruit de processus moléculaires pluriels et distincts. Les phénotypes, qui sont des catégories fondées sur des observations empiriques, témoignent de cette hétérogénéité. Les différences enregistrées au chapitre des éléments déclencheurs, de la réaction au traitement, de l'âge à l'apparition de la maladie et autres caractéristiques étayent l'hypothèse selon laquelle l'asthme ne serait pas une entité pathologique unique, mais bien un ensemble de syndromes cliniques. L'utilisation du phénotypage dans le diagnostic et le traitement de l'asthme grave constitue un virage profond par rapport à la thèse voulant qu'un algorithme de traitement séquentiel puisse s'appliquer à tous les cas d'asthme. Le phénotypage a permis de mieux cerner l'hétérogénéité de l'asthme grave réfractaire aux traitements types et a été le point de départ de la recherche de moyens pour personnaliser le traitement. Dernièrement, il a catalysé les efforts visant à déceler les différences entre les immunomodulateurs qui entrent en jeu dans la médiation de l'inflammation des voies aériennes. Le nombre croissant de traitements opposés à cette maladie grave peut être attribué aux progrès réalisés dans ce domaine.

## L'asthme grave : définition et caractéristiques épidémiologiques

Selon les lignes directrices, l'asthme grave se définit comme un asthme réfractaire aux traitements types.

Dans leurs toutes dernières lignes directrices, l'European Respiratory Society et l'American Thoracic Society (ERS/ATS) stipulent que le critère qui signe l'asthme grave est la persistance, ou la récurrence, de symptômes incontrôlables depuis un an en dépit de l'utilisation de fortes doses d'un corticostéroïde pour inhalation (CSI) allié à un  $\beta$ -agoniste à longue durée d'action (BALA) ou à un antagoniste des récepteurs de leucotriènes<sup>1</sup>. Un asthme impossible à maîtriser sans une corticothérapie à action générale administrée sans interruption pendant au moins la moitié de l'année précédente constitue un autre critère définissant un asthme grave selon l'ERS/ATS. Par définition, on entend par asthme *non maîtrisé* une maladie ponctuée d'exacerbations fréquentes (au moins 2 traitements de courte durée par des corticostéroïdes à action générale depuis un an), d'exacerbations graves (au moins 1 hospitalisation ou séjour aux soins intensifs depuis un an) ou accompagnée d'une obstruction des voies aériennes (VEMS correspondant à moins de 80 % de la valeur théorique) malgré un traitement bien conduit par des agents bronchodilatateurs (Figure 1).

FIGURE 1 | Définition de l'asthme grave

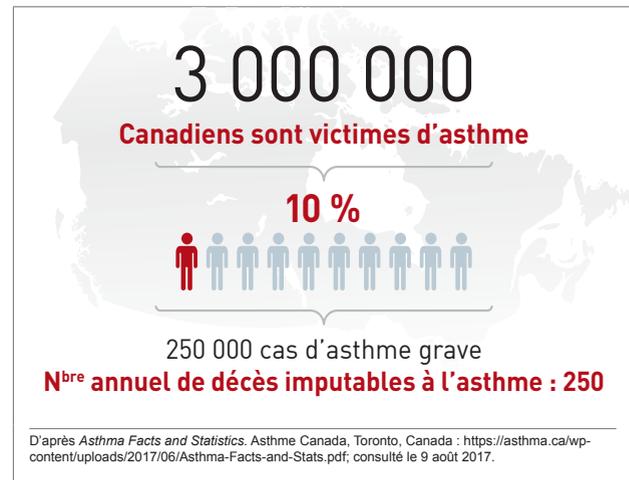


Selon les estimations, environ 10 % des patients atteints d'asthme sont aux prises avec une forme grave de la maladie<sup>2</sup>. Au Canada, où la prévalence de l'asthme se chiffrait entre 7 et 10 %<sup>3</sup>, 250 000 personnes seraient donc victimes d'asthme grave, d'après les données citées par Asthme Canada<sup>4</sup>. L'asthme grave prélève un lourd tribut au pays, 250 personnes environ y succombant chaque année (Figure 2). Il monopolise également une part disproportionnée des coûts engagés pour le traitement de l'asthme. Une étude étatsunienne

## NE PAS DISTRIBUER

a en effet révélé que sur une période de 2 ans, les coûts étaient deux fois plus élevés chez les patients atteints d'un asthme difficilement maîtrisable que chez ceux dont la maladie était bien maîtrisée<sup>5</sup>. Compte tenu de la persistance des symptômes et de la multiplication des consultations médicales, la corrélation entre un asthme de plus en plus grave et la diminution de la qualité de vie n'étonnera personne<sup>6,7</sup>.

FIGURE 2 | L'asthme grave au Canada



Des antécédents d'hospitalisations répétées et de recours à une ventilation assistée sont autant de facteurs de risque de crises d'asthme menaçant le pronostic vital<sup>8,9</sup>. Les cliniciens considèrent qu'il est possible d'éviter les crises d'asthme catastrophiques, voire mortelles, en intensifiant le traitement, mais l'asthme grave n'est pas une maladie uniforme ni un phénotype utile en soi<sup>10</sup>. Le groupement des patients en fonction du phénotype vise plutôt à jeter un meilleur éclairage sur l'évolution de la maladie, sur la réaction au traitement et, à terme, sur des traits biopathologiques sous-jacents communs qui pourraient être pris pour cibles. C'est la variabilité des réactions aux divers traitements opposés à l'asthme, notamment ceux dirigés contre la forme caractéristique d'inflammation causée par cette affection, qui a permis de conclure que les phénomènes physiopathologiques qui régissent l'asthme ne sont pas uniformes<sup>11</sup>.

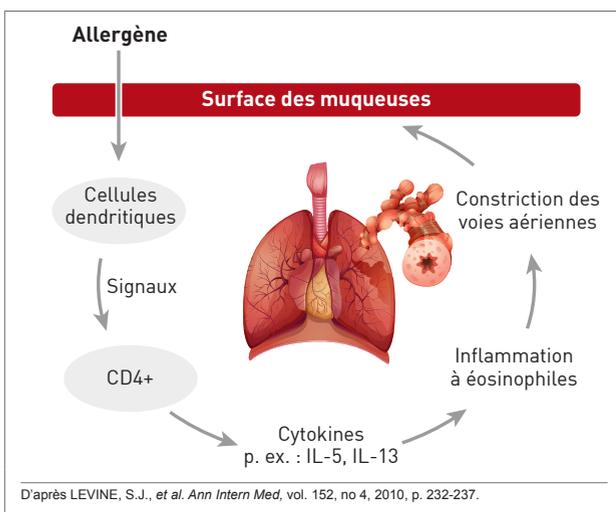
## Évolution de la notion d'asthme et de phénotypage

Les tentatives visant à donner un sens clinique aux multiples visages de l'asthme remontent à des décennies. En 1947, il a d'abord été proposé de classer les différents types d'asthme en fonction des déclencheurs environnementaux en cause<sup>12</sup>. En 1958, le nombre de cellules dans les expectorations, selon qu'il était élevé ou faible, a été vu comme une méthode possible pour classer les sous-types d'intérêt sur le plan clinique en fonction de la probabilité qu'ils répondent à une corticothérapie<sup>13</sup>.

Voici d'autres exemples de sous-groupes ou de phénotypes proposés par la suite d'après des caractéristiques observables : manifestations d'allergies ou non<sup>14</sup>, présence de cellules inflammatoires dans les pièces biopsiques<sup>15</sup> et gravité de la maladie sur le plan clinique<sup>16</sup>. Comme le nombre de caractéristiques pouvant avoir une portée clinique augmentait, les chercheurs ont commencé à réaliser des analyses par grappes aux fins de détermination des phénotypes. Un projet de recherche intitulé *Severe Asthma Research Program* (SARP), qui a servi à condenser 34 variables en 5 phénotypes cliniques en est un exemple bien connu<sup>17,18</sup>.

Les travaux visant à définir les phénotypes de l'asthme ont largement été axés, et le sont encore, sur la participation relative des diverses cellules inflammatoires, notamment les lymphocytes T auxiliaires de type 2 (ou lymphocytes T CD4+ ou encore T<sub>H</sub>2) et les cytokines qui y sont associées. Si l'asthme a déjà été vu comme le résultat d'un processus inflammatoire principalement ou exclusivement placé sous la médiation de la voie des T<sub>H</sub>2 (Figure 3), force a été de constater que certains patients expriment peu les cytokines ayant un lien avec ce type de réaction immunitaire<sup>19</sup>. Par la suite, les chercheurs ont cerné deux phénotypes moléculaires distincts qu'ils ont qualifiés d'asthme à inflammation lymphocytaire T<sub>H</sub>2 élevée et d'asthme à inflammation lymphocytaire T<sub>H</sub>2 faible. Or il est maintenant admis que d'autres cellules hormis les T<sub>H</sub>2, notamment les mastocytes, ont aussi un rapport avec la régulation positive des cytokines classiques associées aux T<sub>H</sub>2, dont font partie les interleukines 4, 5 et 13 (IL-4, IL-5 et IL-13)<sup>11</sup>. C'est ce qui explique que les appellations « asthme à inflammation de type 2 élevée » et « asthme à inflammation de type 2 faible », d'où la notion de T<sub>H</sub>2 est escamotée, soient parfois utilisées.

FIGURE 3 | Voie de l'asthme de type 2



## NE PAS DISTRIBUER

Les principales caractéristiques de l'asthme à inflammation de type 2 élevée sont une hyperéosinophilie sanguine et bronchique, une hyperréactivité des voies aériennes, un épaississement de la membrane basale sous-épithéliale et des concentrations d'IgE élevées<sup>20</sup>. La hausse des concentrations de polynucléaires éosinophiles est imputée à une expression de type 2 de l'IL-5 et à l'expression de l'IL-13<sup>21</sup>. Bien que l'asthme à inflammation de type 2 élevée soit depuis toujours considéré comme sensible à la corticothérapie, l'asthme grave hyperéosinophilique y est, par définition, plutôt réfractaire<sup>22</sup>.

L'asthme à inflammation de type 2 faible n'est pas aussi bien caractérisé. Bien qu'il soit associé de plus près à une inflammation de type neutrophile<sup>10</sup>, cette forme d'asthme n'exclut pas l'expression de polynucléaires éosinophiles. Au cours d'une analyse réalisée dans le cadre du programme SARP, par exemple, quatre grappes phénotypiques établies selon les neutrophiles présents dans les expectorations ont été recensées, dont un qui s'accompagne d'une hyperéosinophilie concomitante<sup>23</sup>. Des modèles animaux ont corroboré l'intervention de l'IL-17 dans l'inflammation de type neutrophile<sup>24</sup>. Cela dit, l'hypothèse voulant que ce type d'inflammation, du moins chez certains patients atteints d'asthme, soit provoqué par une exposition prolongée aux corticostéroïdes a été avancée<sup>11</sup>. Dans l'ensemble, une revue récente de la littérature a révélé qu'aucun marqueur biologique propre au phénotype à inflammation de type 2 faible n'est encore considéré comme valable sur le plan clinique<sup>25</sup>.

Un large éventail de phénotypes peut être élaboré à l'intérieur même de cette classification « faible ou élevée » à partir de caractéristiques pathologiques précises telles que la gravité de l'asthme, l'âge à l'apparition de la maladie ou son lien avec des éléments déclencheurs environnementaux, mais il se peut que les cas d'asthme ne correspondent pas tous à l'une ou l'autre de ces voies des réactions immunitaires. Une expression marquée de l'IL-17, par exemple, peut constituer une voie distincte qui n'est ni de type 2 élevée ni de type 2 faible, mais plutôt le résultat d'une régulation positive des cellules TH17<sup>26</sup>. L'obésité, qui est un facteur de risque de l'asthme, en est un autre exemple. Des facteurs tels que le comportement biomécanique des parois thoraciques et la compliance pulmonaire pourraient être pour quelque chose dans les processus biopathologiques aboutissant à l'asthme chez les personnes obèses indépendamment de leur réaction immunitaire<sup>27</sup>. Chez certains patients atteints d'asthme grave, la grande coupable pourrait être une résistance

aux corticostéroïdes exercée par au moins un mécanisme, notamment une altération de la liaison aux récepteurs des glucocorticostéroïdes<sup>28</sup>.

### Phénotypage, endotypage et génétique

Si le phénotypage a servi à cerner empiriquement l'hétérogénéité de l'asthme, le but ultime des chercheurs reste bel et bien de comprendre les phénomènes moléculaires sous-jacents et de les traiter. L'urgence se fait particulièrement sentir pour les phénotypes d'asthme grave qui se caractérisent par une réaction médiocre aux traitements classiques. Plus les mécanismes moléculaires se dévoilent, plus les phénotypes sont susceptibles de se transformer en endotypes, c'est-à-dire des sous-types de la maladie dont les mécanismes moléculaires sont connus. L'efficacité des médicaments ciblés comme l'omalizumab, qui se lie aux IgE, et les agents dirigés contre l'IL-5, qui ont été homologués récemment, visent des molécules bien précises, mais pas des endotypes d'asthme nettement définis pour lesquels l'efficacité ou le manque d'efficacité est totalement ou à tout le moins fortement en corrélation avec la présence ou l'absence de cibles moléculaires putatives. Bien que nécessaires, de telles cibles putatives pourraient être insuffisantes en pareils cas pour prédire une réaction favorable au traitement.

Des analyses réalisées a posteriori à partir de données issues d'études contrôlées par placebo ayant porté sur l'omalizumab, par exemple, ont révélé que le taux annualisé d'exacerbations est plus bas chez les patients ayant des antécédents d'asthme allergique et des concentrations d'IgE supérieures à 75 UI/mL que chez ceux chez lesquels elles sont plus faibles, mais on n'observe aucune relation dose-réponse pour les concentrations qui excèdent ce seuil. Par ailleurs, d'autres caractéristiques, telles qu'une piètre réponse à une corticothérapie administrée à des doses relativement élevées, constituent des facteurs prévisionnels d'une réaction favorable au traitement, peu importe la molécule visée<sup>29</sup>. Comparativement à un placebo, l'omalizumab est efficace chez les patients aux prises avec une forme modérée ou grave d'asthme persistant ayant obtenu un résultat positif à un test cutané ou à un test *in vitro* de réactivité à un aéroallergène apériodique, mais il est habituellement offert en appoint à d'autres traitements antiasthmatique en raison de la maîtrise insuffisante qu'il permet d'obtenir lorsqu'il est employé seul<sup>30</sup>.

Les agents ciblant l'IL-5 sont, semble-t-il, plus spécifiques. Les premières études menées sur le mépolizumab n'ont fait ressortir aucun gain par rapport au placebo chez des patients

## NE PAS DISTRIBUER

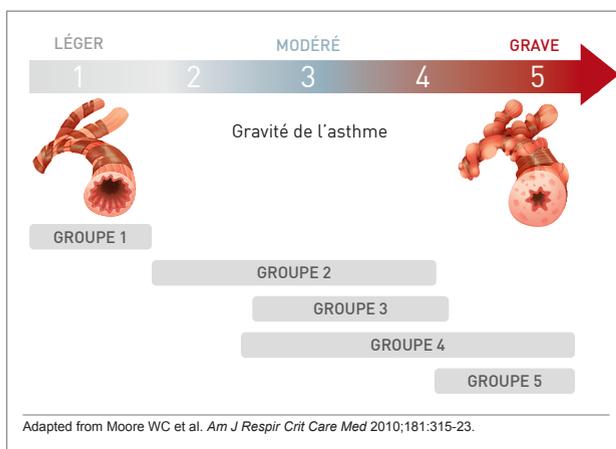
tout-venant atteints d'asthme réfractaire à la corticothérapie<sup>31</sup>. Les études réalisées par la suite avec ce médicament et avec deux autres agents dirigés contre l'IL-5, soit le reslizumab et le benralizumab, au cours desquelles l'hyperéosinophilie tenait lieu de critère d'admissibilité, ont quant à elles mis au jour une protection significative contre les exacerbations<sup>32-34</sup>. Même si l'IL-5 s'est révélée un biomarqueur important pour repérer les patients les plus susceptibles de tirer avantage de ces agents ciblés, il faut savoir que les patients présentant une hyperéosinophilie ne réagissent pas tous favorablement à ce médicament, ce qui donne à penser que d'autres mécanismes entreraient en jeu dans l'expression de leur maladie.

Les nombreuses tentatives visant à définir les phénotypes de l'asthme aux fins de détermination d'endotypes traitables se sont heurtées à un obstacle majeur : leur complexité. Elles ont en effet mis en évidence un chevauchement des caractéristiques moléculaires et cliniques de l'asthme, ce qui porte à croire que cette affection est le résultat de plusieurs phénomènes chez beaucoup de patients, voire chez la majorité d'entre eux<sup>35</sup>. Au cours d'une étude ayant réuni plus de 500 adultes et enfants, plus de la moitié des patients appartenaient à deux phénotypes ou plus définis en fonction des critères que sont l'atopie, l'hyperéosinophilie et la présence d'un asthme à inflammation de type 2<sup>36</sup>. Les taux de chevauchement dépendaient du mode de définition de ces phénotypes. Par exemple, de 31 à 78 % des enfants et de 21 à 69 % des adultes étaient considérés porteurs d'un phénotype hyperéosinophilique selon que les valeurs seuils utilisées pour l'hyperéosinophilie étaient fixées à 150, 300 ou 450 ou plus d'éosinophiles/ $\mu$ L.

De nombreuses autres études ont fait état de la fréquence d'un tel chevauchement<sup>37,38</sup>. Au cours d'une étude réalisée dans le cadre du programme SARP, Moore et ses collègues ont effectué une classification hiérarchique non dirigée afin de répertorier cinq phénotypes distincts, mais se chevauchant. Les sujets du groupe 1 sont atteints d'un asthme atopique apparu tôt, qui sont traités au moyen de deux agents de fond au maximum et utilisant très peu les ressources en santé étant donné que leur fonction respiratoire est normale<sup>18</sup>. Les sujets du groupe 2 sont atteints d'un asthme atopique apparu tôt, leur fonction respiratoire est préservée, mais ils ont recours à leur médication et aux ressources de santé plus souvent. Les patients du groupe 3 sont surtout des femmes âgées et obèses qui sont aux prises avec un asthme apparu tardivement et qui n'est pas d'origine allergique; leur VEMS est moyennement réduit et leurs

exacerbations commandent un usage fréquent de corticostéroïdes pour voie orale. Les sujets des groupes 4 et 5 sont quant à eux affligés d'une obstruction grave des voies aériennes qui réagit de façon variable aux bronchodilatateurs et ils sont plus ou moins capables de retrouver une fonction respiratoire normale, selon les cas. En outre, leur asthme n'est pas apparu au même âge, est d'origine allergique ou pas, et ils n'ont pas tous recours aux corticostéroïdes pour voie orale dans la même mesure. Exception faite des groupes 1 et 5, les chercheurs ont observé un chevauchement important de la gravité de l'asthme (Figure 4).

**FIGURE 4 | Chevauchement des phénotypes d'asthme grave**



Le chevauchement des phénotypes a été corroboré au terme de l'analyse transcriptomique de l'ensemble des gènes extraits d'échantillons d'expectorations prélevés chez 104 patients atteints d'une forme modérée ou grave d'asthme<sup>39</sup>. Trois phénotypes moléculaires distincts sont ressortis du processus de typologie hiérarchique. Si l'asthme hyperéosinophilique dominait dans l'un de ces groupes, il n'y était pas limité. En effet, sa présence était également marquée dans un second groupe, tandis que deux groupes considérés comme n'étant pas de phénotype « type 2 » ont été reliés à l'expression des cytokines que sont l'interféron et le facteur de nécrose tumorale. Bien qu'il s'agisse d'une seule étude réalisée chez un petit effectif de patients, les observations qui en ont été tirées mettent en relief la complexité potentielle de la signalisation moléculaire qui sous-tend la gravité de l'asthme.

Le large éventail de phénotypes créé à partir des caractéristiques moléculaires et cliniques, le constat d'un chevauchement considérable des phénotypes et la possibilité que ces derniers changent au fur et à mesure que l'asthme léger évolue vers l'asthme grave expliquent, en partie, pourquoi l'utilisation du phénotypage dans la prise en charge clinique de la maladie est si complexe.

## NE PAS DISTRIBUER

Bien que tous s'entendent pour dire qu'à terme, le phénotypage ou l'analyse par grappes se révélera un moyen utile pour personnaliser les soins prodigués aux patients atteints d'asthme<sup>17</sup>, pour l'heure, ces techniques ont surtout leur raison d'être en recherche<sup>40</sup>.

### Conclusion

Les phénotypes fournissent un cadre d'analyse pour l'étude des tendances au sein des facteurs hétérogènes régissant l'asthme grave. Ces phénotypes, qui sont définis de manière variable, prouvent irréfutablement que l'asthme n'est pas une maladie unique, mais bien l'expression finale de nombreux phénomènes pathologiques. En ce qui concerne les patients dont les voies aériennes sont gravement enflammées, cet axe de recherche a abouti à un cadre d'analyse des phénomènes moléculaires à l'origine de l'expression de l'asthme, qui servira à personnaliser de plus en plus les traitements utilisés pour maîtriser cette maladie. ●

## NE PAS DISTRIBUER

## Références

- CHUNG, K.F., S.E. Wenzel, J.L. Brozek, *et al.* « International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma », *Eur Respir J*, vol. 43, 2014, p. 343-373.
- HEKKING, P.P., R.R. Wener, M. Amelink, A.H. Zwinderman, M.L. Bouvy et E.H. Bel. « The prevalence of severe refractory asthma », *J Allergy Clin Immunol*, vol. 135, 2015, p. 896-902.
- ROWE, B.H., C. Villa-Roel, R.B. Abu-Laban, *et al.* « Admissions to Canadian hospitals for acute asthma: a prospective, multicentre study », *Can Respir J*, vol. 17, 2010, p. 25-30.
- Asthma Facts and Statistics*. Asthme Canada. Toronto, Canada: <https://asthma.ca/wp-content/uploads/2017/06/Asthma-Facts-and-Stats.pdf>; consulté le 9 août 2017.
- SULLIVAN, S.D., L. Rasouliyan, P.A. Russo, T. Kamath, B.E. Chipps, T.S. Group. « Extent, patterns, and burden of uncontrolled disease in severe or difficult-to-treat asthma », *Allergy*, vol. 62, 2007, p. 126-133.
- SIROUX, V., A. Boudier, J.M. Anto, *et al.* « Quality-of-life and asthma-severity in general population asthmatics: results of the ECRHS II study », *Allergy*, vol. 63, 2008, p. 547-554.
- GONZALEZ-BARCALA, F.J., R. de la Fuente-Cid, M. Tafalla, J. Nuevo et F. Caamano-Isorna. « Factors associated with health-related quality of life in adults with asthma. A cross-sectional study », *Multidiscip Respir Med*, vol. 7, 2012, p. 32.
- MCFADDEN, E.R., fils et E.L. Warren. « Observations on asthma mortality », *Ann Intern Med*, vol. 127, 1997, p. 142-147.
- OMACHI, T.A., C. Iribarren, U. Sarkar, *et al.* « Risk factors for death in adults with severe asthma », *Ann Allergy Asthma Immunol*, vol. 101, 2008, p. 130-136.
- RAY, A., M. Raundhal, T.B. Oriss, P. Ray et S.E. Wenzel. « Current concepts of severe asthma », *J Clin Invest*, vol. 126, 2016, p. 2394-2403.
- GAUTHIER, M., A. Ray et S.E. Wenzel. « Evolving Concepts of Asthma », *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 192, 2015, p. 660-668.
- RACKEMANN, F.M. « A working classification of asthma », *Am J Med*, vol. 3, 1947, p. 601-606.
- BROWN, H.M. « Treatment of chronic asthma with prednisolone; significance of eosinophils in the sputum », *Lancet*, vol. 2, 1958, p. 1245-1247.
- WALKER, C., J.C. Virchow, fils, P.L. Bruijnzeel et K. Blaser. « T cell subsets and their soluble products regulate eosinophilia in allergic and nonallergic asthma », *J Immunol*, vol. 146, 1991, p. 1829-1835.
- WENZEL, S.E., L.B. Schwartz, E.L. Langmack, *et al.* « Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics », *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 160, 1999, p. 1001-1008.
- MIRANDA, C., A. Busacker, S. Balzar, J. Trudeau et S.E. Wenzel. « Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation », *J Allergy Clin Immunol*, vol. 113, 2004, p. 101-108.
- HALDAR, P., I.D. Pavord, D.E. Shaw, *et al.* « Cluster analysis and clinical asthma phenotypes », *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 178, 2008, p. 218-224.
- MOORE, W.C., D.A. Meyers, S.E. Wenzel, *et al.* « Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program », *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 181, 2010, p. 315-323.
- FAHY, J.V. « Type 2 inflammation in asthma--present in most, absent in many », *Nat Rev Immunol*, vol. 15, 2015, p. 57-65.
- WOODRUFF, P.G., B. Modrek, D.F. Choy, *et al.* « T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma », *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 180, 2009, p. 388-395.
- POPE, S.M., E.B. Brandt, A. Mishra, *et al.* « IL-13 induces eosinophil recruitment into the lung by an IL-5- and eotaxin-dependent mechanism », *J Allergy Clin Immunol*, vol. 108, 2001, p. 594-601.
- BUHL, R., M. Humbert, L. Bjermer, *et al.* « Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus », *Eur Respir J*, vol. 49, n° 5, 2017.
- MOORE, W.C., A.T. Hastie, X. Li, *et al.* « Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis », *J Allergy Clin Immunol*, vol. 133, n° 6, 2014, p. 1557-63 e5.
- LAJOIE, S., I.P. Lewkowich, Y. Suzuki, *et al.* « Complement-mediated regulation of the IL 17A axis is a central genetic determinant of the severity of experimental allergic asthma », *Nat Immunol*, vol. 11, 2010, p. 928-935.
- ROBINSON, D., M. Humbert, R. Buhl, *et al.* « Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications », *Clin Exp Allergy*, vol. 47, 2017, p. 161-175.
- BUSSE, W.W., S. Holgate, E. Kerwin, *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*, vol. 188, 2013, p. 1294-1302.
- AL-ALWAN, A., J.H. Bates, D.G. Chapman, *et al.* « The nonallergic asthma of obesity. A matter of distal lung compliance », *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 189, 2014, p. 1494-1502.
- LEUNG, D.Y., R.J. Martin, S.J. Szeffler, *et al.* « Dysregulation of interleukin 4, interleukin 5, and interferon gamma gene expression in steroid-resistant asthma », *J Exp Med*, vol. 181, 1995, p. 33-40.
- CHAPMAN, K.R., A. Cartier, J. Hebert, R.A. McIvor et R.R. Schellenberg. « The role of omalizumab in the treatment of severe allergic asthma », *Can Respir J*, vol. 13, suppl. B, 2006, p. 1B-9B.
- HOLGATE, S.T., A.G. Chuchalin, J. Hebert, *et al.* « Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma », *Clin Exp Allergy*, vol. 34, 2004, p. 632-638.
- FLOOD-PAGE, P., C. Swenson, I. Faiferman, *et al.* « A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma », *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 176, 2007, p. 1062-1071.
- PAVORD, I.D., S. Korn, P. Howarth, *et al.* « Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial », *Lancet*, vol. 380, 2012, p. 651-659.
- CASTRO, M., J. Zangrilli, M.E. Wechsler, *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*, vol. 3, 2015, p. 355-366.
- Fitzgerald, J.M., E.R. Bleeker, P. Nair, *et al.* « Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial », *Lancet*, vol. 388, 2016, p. 2128-2141.
- PAPI, A., M. Saetta et L. Fabbri. « Severe asthma: phenotyping to endotyping or vice versa? », *Eur Respir J*, vol. 49, 2017.
- TRAN, T.N., R.S. Zeiger, S.P. Peters, *et al.* « Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma », *Ann Allergy Asthma Immunol*, vol. 116, 2016, p. 37-42.
- LOZA, M.J., R. Djukanovic, K.F. Chung, *et al.* « Validated and longitudinally stable asthma phenotypes based on cluster analysis of the ADEPT study », *Respir Res*, vol. 17, 2016, p. 165.
- GAGA, M., P.L. Brand et N.C. Thomson. « The quest for the grail: multidimensional efforts for understanding and targeting severe asthma », *Eur Respir J*, vol. 46, 2015, p. 1227-1231.
- KUO, C.S., S. Pavlidis, M. Loza, *et al.* « T-helper cell type 2 (Th2) and non-Th2 molecular phenotypes of asthma using sputum transcriptomics in U-BIOPRED », *Eur Respir J*, vol. 49, 2017.
- DESAI, M. et J. Oppenheimer. « Elucidating asthma phenotypes and endotypes: progress towards personalized medicine », *Ann Allergy Asthma Immunol*, vol. 116, 2016, p. 394-401.

## Harold Kim, M.D., FRCPC

Division de l'immunologie et de l'allergologie cliniques  
Université Western Ontario et université McMaster  
London et Hamilton, Ontario

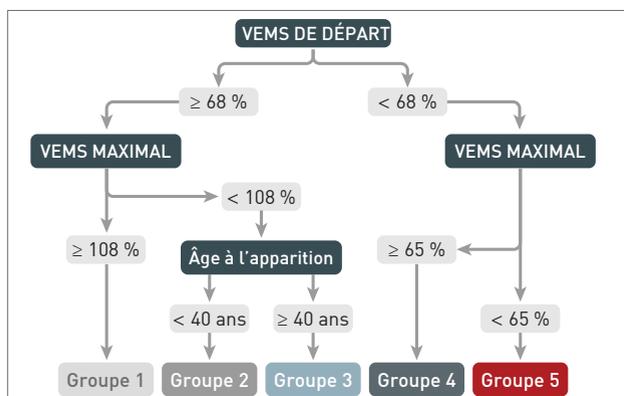
### Endotypes de l'asthme grave

La médecine de précision, qui traite des mécanismes physiopathologiques sous-jacents de l'asthme, est tributaire des progrès réalisés dans la définition des endotypes de cette maladie. Contrairement aux phénotypes descriptifs utilisés de longue date pour grouper les patients d'après des caractéristiques observables, les endotypes font référence à des mécanismes physiopathologiques distincts susceptibles d'être pris pour cibles. Même s'il ne fait que commencer, le recensement d'endotypes significatifs de l'asthme progresse. Les biomarqueurs, indices d'une plus grande probabilité d'obtenir une réaction favorable aux traitements ciblés actuellement offerts, ont été le premier pas vers la personnalisation des traitements. Cela dit, il est peu probable que l'asthme — terme générique désignant un ensemble de processus pathologiques complexes et hétérogènes — soit ramené à des endotypes définis par un seul mécanisme moléculaire, surtout s'il est grave. Les phénomènes moléculaires, génétiques et épigénétiques étant utilisés pour distinguer les divers endotypes les uns des autres, l'objectif sera plutôt de découvrir les principaux processus que la médecine de précision pourra prendre pour cibles chez les patients ayant en commun certaines manifestations de la maladie.

## Contexte

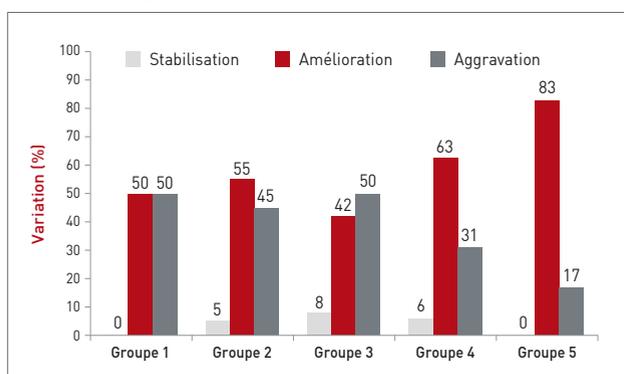
Cela fait plus de 50 ans que les phénotypes sont le fondement des stratégies visant à mettre de l'ordre dans l'hétérogénéité de l'asthme<sup>1</sup>. Les manifestations cliniques, telles que l'âge à l'apparition de la maladie, la réaction au traitement ou les éléments déclenchant les symptômes, s'étant révélées insuffisantes pour distinguer utilement les différents types cliniques de l'asthme, surtout les cas graves, le phénotypage s'est complexifié pour s'adapter aux nombreux traits de la maladie. Le programme SARP (*Severe Asthma Research Program*) en est un bon exemple. Lors d'une des premières analyses du SARP, plusieurs centaines de variables cliniques ont été ramenées à 34 variables principales, puis évaluées au moyen d'une analyse typologique fondée sur des statistiques<sup>2</sup>. Cinq groupes distincts ont été décrits en fonction de paramètres cliniques, physiologiques et inflammatoires (Figure 1).

**FIGURE 1 |** Analyse arborescente servant à classer les sujets



D'après MOORE, W.C., et al. *L Respir Crit Care Med*, vol. 181, 2010, p. 315-323.

**FIGURE 2 |** Issue clinique à 12 mois dans cinq groupes de phénotypes graves



D'après BOURDIN, A. et al. *J Allergy Clin Immunol*, vol. 134, 2014, p. 1043-1050.

À l'instar d'autres stratégies visant à obtenir un meilleur phénotypage, celle-ci a prouvé de façon probante que l'asthme est une maladie hétérogène mettant probablement en jeu des ensembles de mécanismes physiopathologiques distincts. Notons toutefois que les caractéristiques

## NE PAS DISTRIBUER

ayant servi à définir les phénotypes précis établis jusqu'à présent ne sont pas l'apanage d'un seul, mais en chevauchent plusieurs. Ainsi, les différences extrêmement significatives au chapitre des caractéristiques cliniques, dont la fonction respiratoire, l'âge médian à l'apparition de l'asthme et l'indice de masse corporelle médian, qui ont été observées entre les groupes établis par le programme SARP n'étaient pas des traits exclusifs, mais témoignaient plutôt de différences relatives, d'où leur intérêt limité pour la caractérisation de la maladie chez les patients pris individuellement. Selon une analyse longitudinale subséquente au cours de laquelle l'issue clinique a servi d'élément de comparaison entre les groupes établis par le programme SARP, les chercheurs n'ont constaté aucune différence sur une période d'observation de 12 mois (Figure 2)<sup>3</sup>, que ce soit, par exemple, pour le délai écoulé avant la première exacerbation ou la maîtrise de l'asthme objectivée au moyen du questionnaire ACQ (*Asthma Control Questionnaire*).

Il existe effectivement une faible corrélation entre le phénotypage et l'issue clinique. Par exemple, la maîtrise de l'asthme à 12 mois d'après l'évaluation qu'en faisaient les patients a été comparée pour cinq phénotypes<sup>4</sup>. Or un phénotype caractérisé par des exacerbations fréquentes a été relié à une moins bonne maîtrise des symptômes qu'un autre, caractérisé par l'apparition précoce de la maladie. Bien que les auteurs en aient conclu que les phénotypes peuvent être utiles pour prédire l'issue du traitement, ils n'ont pas vérifié s'il était possible de l'améliorer en modifiant le traitement en fonction du phénotype pas plus qu'ils n'ont évalué l'intérêt du phénotypage chez chaque patient pris isolément par opposition aux différences intergroupes qu'ils avaient observées. Ils ont toutefois admis que des études de validation s'imposent.

Dans cette étude, tout comme pendant l'analyse initiale du programme SARP, le phénotypage a uniquement été établi d'après des caractéristiques cliniques observables. Or les phénotypes définis en tenant compte des biomarqueurs, parfois appelés phénotypes moléculaires<sup>5</sup>, permettent de cerner des sous-types d'asthme plus distinctement. En effet, les biomarqueurs peuvent être les témoins de phénomènes physiopathologiques sous-jacents même s'ils ne donnent pas forcément d'indices sur l'importance du rôle joué par ces phénomènes dans la maladie. En fait, les phénotypes moléculaires et les endotypes sont apparentés et ne sont pas toujours traités différemment. L'asthme est jugé à inflammation lymphocytaire T<sub>H</sub>2 élevée ou faible d'après des caractéristiques cliniques et des

biomarqueurs témoignant de l'activité du système immunitaire (Tableau 1). Selon certaines études, il s'agirait de phénotypes, alors que d'autres les qualifient plutôt d'endotypes<sup>6,7</sup>.

**TABLEAU 1 | L'asthme à inflammation lymphocytaire  $T_H2$  élevée versus l'asthme à inflammation lymphocytaire  $T_H2$  faible**

	$T_H2$ faible	$T_H2$ élevée	Caractéristiques mixtes
Réaction à la corticothérapie	Médiocre-faible	Bonne	Faible
N <sup>bre</sup> d'éosinophiles dans les expectorations ou dans le sang	Faible	Élevé	Élevé
Cytokines associées la régulation positive des lymphocytes $T_H2$ (IL-4, IL-5, IL-13)	Non	Oui	Oui
Gravité si laissé sans traitement	Faible	Élevée	Élevée
Traitement ciblé	Non	Oui	Non

D'après FAHY, J.V., et al. *Nat Rev Immunol*, vol. 15, 2015, p. 57-65.

Cette utilisation incohérente du terme « endotype » est compréhensible. Les sous-types que sont l'asthme à inflammation lymphocytaire  $T_H2$  élevée ou faible, qui ont été proposés il y a près de 20 ans<sup>8</sup>, à une époque où il était moins évident que plus d'une voie physiopathologique était probablement impliquée dans l'asthme, reposaient à la fois sur des caractéristiques cliniques et sur des biomarqueurs de l'inflammation. L'utilisation du mot « endotype » est plus récente et témoigne du fait que les différents mécanismes pathologiques en présence appellent des stratégies thérapeutiques taillées sur mesure<sup>9</sup>. La description et l'étude de l'asthme à inflammation lymphocytaire  $T_H2$  élevée ou faible ont fourni une bonne partie du cadre nécessaire à la recherche d'endotypes signifiants, même si ces appellations ne sont pas suffisamment précises pour définir les cibles thérapeutiques.

### Les biomarqueurs utilisés pour l'endotypage

C'est en 1958 qu'était publié un article nous ayant appris que les patients atteints d'asthme ne présentent pas tous une hyperéosinophilie des voies aériennes<sup>10</sup>. Des études réalisées par la suite ont permis de faire le rapprochement entre d'une part, l'hyperéosinophilie et une réaction favorable à la corticothérapie et d'autre part, une éosinophilie faible à une réaction nettement insatisfaisante<sup>11,12</sup>. D'autres ont ensuite révélé que la présence ou l'absence de granulocytes éosinophiles avait un lien avec des phénomènes apparentés au sein de la voie de l'inflammation, notamment l'expression relative des cytokines que sont les interleukines 4 (IL-4) et 5 (IL-5)<sup>13</sup>. Si la distinction entre l'asthme à inflammation lymphocytaire  $T_H2$  élevée et l'asthme à inflammation lymphocytaire  $T_H2$  faible est aujourd'hui largement acceptée, c'est grâce à ces observations<sup>14</sup>. Cette stratification

## NE PAS DISTRIBUER

est importante, parce qu'elle laisse entrevoir l'existence de différences fondamentales dans les modes d'activation du système immunitaire, qui sont les forces motrices de l'inflammation des voies aériennes et des spasmes bronchique chez les patients atteints d'une forme clinique d'asthme.

Le concept classique voulant que l'asthme soit une maladie placée sous la médiation des lymphocytes T auxiliaires de type 2 ( $T_H2$ ) repose sur la théorie selon laquelle l'exposition à un élément déclencheur ou un incident, comme une infection virale des voies aériennes, pousse ce sous-groupe de lymphocyte T auxiliaires à lancer la production d'anticorps de la classe des IgE et de cytokines telles que l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13, ce qui entraîne l'activation et la mobilisation des granulocytes éosinophiles. Contrairement à l'immunité de type  $T_H1$ , qui est associée à la libération d'interféron gamma, d'IL-2 et du facteur de nécrose tumorale pour induire une immunité à médiation cellulaire<sup>15</sup>, l'immunité de type  $T_H2$  est plus étroitement liée aux réactions allergiques, ce qui a mené à la théorie voulant que l'asthme, surtout s'il est apparu pendant l'enfance, est le fruit d'une activation inadaptée des cellules  $T_H2$ <sup>16</sup>.

Bien que cet asthme où prédominent les granulocytes éosinophiles, qualifié d'asthme à inflammation lymphocytaire  $T_H2$  élevée, ait longtemps été vu comme la forme classique de cette maladie, il faut savoir que seulement 50 % environ des cas correspondent à cette description<sup>17</sup>. Les patients qui ne présentent pas cette caractéristique, c'est-à-dire ceux qui sont atteints d'asthme à inflammation lymphocytaire  $T_H2$  faible, ont été reconnus grâce à divers moyens dont au premier chef, une faible concentration de granulocytes éosinophiles dans le sang ou les expectorations, dont la définition varie. Une valeur seuil fixée à moins de 2 % de granulocytes éosinophiles dans les expectorations est toutefois ressortie d'une analyse ayant porté sur l'asthme non éosinophilique dans la population générale<sup>18</sup>. Or des pourcentages plus élevés ont été employés pour repérer les patients atteints d'un asthme grave hyperéosinophilique susceptibles de tirer avantage d'un agent biologique dont l'usage est conditionné par la présence d'une hyperéosinophilie<sup>19</sup>. Notons que d'autres paramètres ont aussi été utilisés comme une réaction nettement insatisfaisante aux corticostéroïdes, une faible expression des cytokines associées aux granulocytes éosinophiles  $T_H2$  (p. ex., l'IL-5) et un profil d'expression génétique lié aux formes d'asthme autres que celles à inflammation lymphocytaire  $T_H2$  élevée<sup>20</sup>.

Le problème avec le fait d'appeler *endotypes* les types d'asthme à inflammation lymphocytaire  $T_H2$

élevée ou faible, c'est, semble-t-il, leur manque de spécificité. Les agents biologiques ciblant les IgE et la voie de l'IL-5, qui subissent une régulation positive dans les cas d'asthme à inflammation lymphocytaire  $T_H2$  élevée, sont efficaces, mais la corrélation entre la réaction au traitement et la présence de la cible, comme une forte concentration d'IgE dans le cas de l'omalizumab ou de granulocytes éosinophiles dans celui du mépolizumab et du reslizumab, des inhibiteurs de la voie de l'IL-5, reste approximative<sup>21-23</sup>. L'omalizumab s'est montré efficace pour atténuer les réactions allergiques indépendamment de l'allergène en cause<sup>24</sup>, mais la présence de fortes concentrations d'IgE n'est pas explicitement exigée dans sa monographie aux fins d'utilisation contre l'asthme. En revanche, celle des inhibiteurs de la voie de l'IL-5 stipule bien que ces agents ne doivent être utilisés que sur fond d'hyperéosinophilie, mais la présence de cette dernière n'est pas pour autant une garantie de réaction favorable au traitement<sup>25</sup>. Une analyse a en effet permis de déduire que le nombre de granulocytes éosinophiles dans les expectorations n'est pas un facteur de prédiction d'une réaction favorable au mépolizumab<sup>26</sup>. Lors d'une étude de phase II portant sur l'asthme, les bienfaits obtenus avec le lébrikizumab, qui cible l'IL-13, ont été inconstants, même si cet agent est aussi associé à une régulation négative de l'activation des granulocytes éosinophiles<sup>27</sup>. Le dupilumab, un inhibiteur de la voie de signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13, a fait preuve d'activité clinique dans les cas d'asthme grave indépendamment du nombre de granulocytes éosinophiles<sup>28</sup> (Tableau 2).

**TABLEAU 2 | Traitements ciblés contre l'asthme**

	IgE	IL-5	IL-13	IL-4	IL-17
<b>Agents homologués</b>	Omalizumab	Mépolizumab Reslizumab			
<b>Agents expérimentaux</b>		Benralizumab		Dupilumab	
<b>Echec pendant les essais</b>			Lebrikizumab		Brodalumab

D'après DARVEAUX, J. et al. *J Allergy Clin Immunol Pract*, vol. 3, 2015, p. 152-161.

Les données appuyant la candidature de l'asthme à inflammation lymphocytaire  $T_H2$  faible au titre d'endotype sont encore moins convaincantes. Bien qu'une théorie veuille que ce type d'inflammation soit causé par un dérèglement des réactions immunitaires innées qui entraînerait de l'inflammation essentiellement par régulation positive des granulocytes neutrophiles<sup>29</sup>, la séquence exacte des phénomènes en jeu et la possibilité que l'un d'entre eux puisse être pris pour cible restent à élucider. Par exemple, les chercheurs soupçonnent que la régulation

## NE PAS DISTRIBUER

positive de l'IL-17, qui est réputée stimuler des cytokines et des chimiokines jouant un rôle important pour l'activation et la mobilisation des granulocytes neutrophiles, est l'élément moteur de l'asthme non hyperéosinophilique à inflammation lymphocytaire  $T_H2$  faible<sup>30</sup>. Une étude clinique menée sur le brodalumab, un anticorps dirigé contre l'IL-17, n'a pourtant mis au jour aucun effet thérapeutique<sup>31</sup>. Alors que nous parvenons habituellement à traiter l'asthme à inflammation lymphocytaire  $T_H2$  élevée au moyen d'agents anti-IL-5, l'impossibilité dans laquelle nous nous trouvons de maîtriser l'asthme à inflammation lymphocytaire  $T_H2$  faible en inhibant l'IL-17 ou toute autre cible unique, donne à penser qu'il reste encore beaucoup à faire pour définir convenablement les mécanismes physiopathologiques de cette forme de la maladie.

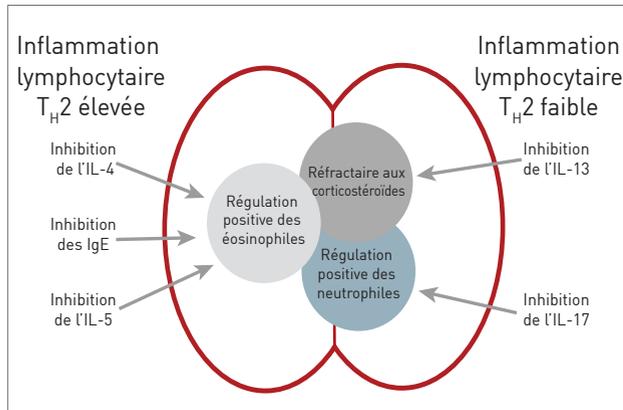
D'autres phénotypes, tels que l'asthme d'apparition tardive, l'asthme associé à l'obésité ou l'asthme provoqué par l'effort, peuvent être définis à l'aide d'endotypes n'ayant pas de lien, ou alors un lien indirect, avec la nature de l'inflammation lymphocytaire  $T_H2$ . L'asthme provoqué par l'effort, par exemple, est associé à une régulation positive de médiateurs de l'inflammation ayant un lien plus étroit avec l'œdème et la bronchoconstriction, notamment des leucotriènes et des prostaglandines<sup>32</sup>. Au vu de ces classifications cliniques de l'asthme, comme les phénotypes d'asthme à inflammation lymphocytaire  $T_H2$  élevée ou faible, la définition d'endotypes utiles sur le plan clinique pourrait exiger la prise en compte d'un large éventail de caractéristiques. Or il se peut que la complexité de ces dernières augmente proportionnellement à la gravité de la maladie. Chez les enfants atteints d'asthme grave, par exemple, il est possible que les concentrations de granulocytes éosinophiles et neutrophiles soient élevées, les différences devenant moins nettes et compliquant d'autant la caractérisation en fonction de l'inflammation imputable aux lymphocytes T auxiliaires<sup>33</sup>.

### Résumé clinique

Si des progrès sont réalisés en endotypage, c'est parce nous connaissons de mieux en mieux tous les détails entourant les phénomènes physiopathologiques propres aux divers phénotypes de l'asthme. Ces progrès devraient permettre de décortiquer les mécanismes pathologiques menant à l'expression de la maladie. Bien qu'une compréhension approfondie des phénomènes physiopathologiques à l'origine de l'asthme puisse en définitive aboutir à des stratégies de prévention des éléments déclencheurs initiaux, rien n'est plus important pour le moment que de neutraliser les moteurs de l'inflammation dans les formes

graves d'asthme (Figure 3). L'asthme grave, qui se définit généralement par une maladie mal maîtrisée malgré l'utilisation d'une corticothérapie à doses élevées, n'afflige que 10 % ou moins des patients, mais il faut savoir qu'il est incriminé dans une forte proportion des consultations d'urgence<sup>34</sup> et dans un grand nombre de décès liés à l'asthme au Canada comme ailleurs dans le monde<sup>35</sup>.

**FIGURE 3 | Asthme grave et médecine de précision**



D'après GAUTHIER, M., et al. *Am Respir Crit Care Med*, vol. 192, 2015, p. 660-668.

La mise au point de traitements ciblés a marqué un jalon majeur vers la définition des endotypes et la médecine de précision. Les inhibiteurs de la voie de l'IL-5, notamment, ont été reliés à des baisses considérables et significatives sur le plan clinique des exacerbations motivant une visite à l'Urgence ou une hospitalisation<sup>36-38</sup>. En outre, les concentrations élevées de granulocytes éosinophiles ont montré qu'elles pouvaient servir de facteur de prévision d'une réaction favorable au traitement, ce qui a confirmé la pertinence de cette cible.

La suppression de la voie de l'IL-5 de l'activation des granulocytes éosinophiles sera vraisemblablement l'une des nombreuses étapes vers l'inhibition de médiateurs de l'inflammation extrêmement spécifiques ayant un rapport avec cet endotype et avec les autres qui émergeront probablement des travaux de recherche sur les processus physiopathologiques à l'origine de l'asthme. L'identification des divers éléments qui entrent en jeu dans la cascade inflammatoire a connu des progrès fulgurants. Les prochaines étapes seront consacrées à la conversion des phénotypes de l'asthme en endotypes, que rendra possible la reconnaissance des éléments de la cascade inflammatoire qui servent de locomotive à ces sous-types d'asthme. Ces réalisations pourront à leur tour fournir des cibles de traitement propres à cet endotype et venir donner plus de moyens à la médecine de précision pour la prise en charge d'une maladie, ou d'un ensemble de maladies, qui s'est révélée infiniment complexe.

## NE PAS DISTRIBUER

### Conclusion

Il est bien possible que le mot asthme utilisé pour désigner des symptômes provoqués par un ensemble hétérogène de processus physiopathologiques soit aussi peu précis que l'est le mot cancer pour nommer une entité morbide. Dans leurs lignes directrices sur l'asthme grave, l'ERS et l'ATS, qui ont maintes fois préconisé le phénotypage comme stratégie pour personnaliser les traitements, insistent sur l'importance de reconnaître les différents processus pathologiques sous-jacents<sup>39</sup>. La détermination des endotypes est tributaire d'une connaissance aiguë des voies physiopathologiques propres à l'asthme. Elle n'en est peut-être encore qu'à ses balbutiements, mais il ne fait pas de doute qu'elle est appelée à devenir un outil précieux pour améliorer le traitement de l'asthme. La détermination des endotypes est chargée de promesses. Il suffit de penser aux nouvelles possibilités de traitement qu'elle laisse entrevoir contre l'asthme grave qui est, par définition, réfractaire aux traitements classiques. ●

## NE PAS DISTRIBUER

## Références

- GAUTHIER, M., A. Rayet S.E. Wenzel. « Evolving Concepts of Asthma », *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 192, 2015, p. 660-668.
- MOORE, W.C., D.A. Meyers, S.E. Wenzel, *et al.* « Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program », *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 181, 2010, p. 315-323.
- BOURDIN, A., N. Molinari, I. Vachier, *et al.* « Prognostic value of cluster analysis of severe asthma phenotypes », *J Allergy Clin Immunol*, vol. 134, 2014, p. 1043-1050.
- KHUSIAL, R.J., J.K. Sont, R.J.B. Loijmans, *et al.* « Longitudinal outcomes of different asthma phenotypes in primary care, an observational study », *NPJ Prim Care Respir Med*, vol. 27, 2017, p. 55.
- PAPI, A., M. Saetta et L. Fabbri. « Severe asthma: phenotyping to endotyping or vice versa? », *Eur Respir J*, vol. 49, 2017.
- KUO, C.S., S. Pavlidis, M. Loza, *et al.* « T-helper cell type 2 (Th2) and non-Th2 molecular phenotypes of asthma using sputum transcriptomics in U-BIOPRED », *Eur Respir J*, vol. 49, 2017.
- STOKES, J.R. et T.B. Casale. « Characterization of asthma endotypes: implications for therapy », *Ann Allergy Asthma Immunol*, vol. 117, 2016, p.121-125.
- WENZEL, S.E., L.B. Schwartz, E.L. Langmack, *et al.* « Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics », *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 160, 1999, 1001-1008.
- LOTVALL, J., C.A. Akdis, L.B. Bacharier, *et al.* « Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome », *J Allergy Clin Immunol*, vol. 127, 2011, p. 355-360.
- BROWN, H.M. « Treatment of chronic asthma with prednisolone; significance of eosinophils in the sputum », *Lancet*, vol. 2, 1958, p. 1245-1247.
- GREEN, R.H., C.E. Brightling, S. McKenna, *et al.* « Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial » *Lancet*, vol. 360, 2002, 1715-1721.
- PAVORD, I.D., C.E. Brightling, G. Woltmann et A.J. Wardlaw. « Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma », *Lancet*, vol. 353, 1999, p. 2213-2214.
- LEUNG, D.Y., R.J. Martin, S.J. Szeftler, *et al.* « Dysregulation of interleukin 4, interleukin 5, and interferon gamma gene expression in steroid-resistant asthma », *J Exp Med*, vol. 181, 1995, p. 33-40.
- WOODRUFF, P.G., B. Modrek, D.F. Choy, *et al.* « T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma », *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 180, 2009, p. 388-395.
- ROMAGNANI, S. « T-cell subsets (Th1 versus Th2) » *Ann Allergy Asthma Immunol*, vol. 85, 2000, p. 9-18; quiz, 21.
- BARNES, P.J. « Th2 cytokines and asthma: an introduction », *Respir Res*, vol. 2, 2001, p. 64-65.
- PEARCE, N., J. Douwes et R. Beasley. « Is allergen exposure the major primary cause of asthma? », *Thorax*, vol. 55, 2000, p. 424-431.
- DOUWES, J., P. Gibson, J. Pekkanen et N. Pearce. « Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms », *Thorax*, vol. 57, 2002, p. 643-648.
- CHOY, M.S., D. Dixit, M.B. Bridgeman. « Mepolizumab (Nucala) For Severe Eosinophilic Asthma », *P T*, vol. 41, 2016, p. 619-622.
- CHUNG, K.F. « Personalised medicine in asthma: time for action: Number 1 in the Series "Personalised medicine in respiratory diseases" Edited by Renaud Louis and Nicolas Roche », *Eur Respir Rev*, vol. 26, 2017.
- CHAPMAN, K.R., A. Cartier, J. Hebert, R.A. McIvor et R.R. Schellenberg. « The role of omalizumab in the treatment of severe allergic asthma », *Can Respir J*, vol. 13, suppl. B, 2006, p. 1B-9B.
- DEEKS, E.D. « Mepolizumab: A Review in Eosinophilic Asthma », *BioDrugs*, vol. 30, 2016, p. 361-370
- MUKHERJEE, M., R. Sehmi et P. Nair. « Anti-IL5 therapy for asthma and beyond ». *World Allergy Organ J*, vol. 7, 2014, p. 32.
- CASALE, T.B., I.L. Bernstein, W.W. Busse, *et al.* « Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis », *J Allergy Clin Immunol*, vol. 100, 1997, p. 110-121.
- DARVEAUX, J. et W.W. Busse. « Biologics in asthma--the next step toward personalized treatment », *J Allergy Clin Immunol Pract*, vol. 3, 2015, p. 152-160; quiz 61.
- KATZ, L.E., G.J. Gleich, B.F. Hartley, S.W. Yancey et H.G. Ortega. « Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma », *Ann Am Thorac Soc*, vol. 11, 2014, p. 531-536.
- HANANIA, N.A., P. Korenblat, K.R. Chapman, *et al.* « Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials », *Lancet Respir Med*, vol. 4, 2016, p. 781-796.
- WENZEL, S., M. Castro, J. Corren, *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 beta2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial », *Lancet*, vol. 388, 2016, p. 31-44.
- CIEPIELA, O., M. Ostafin et U. Demkow. « Neutrophils in asthma--a review », *Respir Physiol Neurobiol*, vol. 209, 2015, p. 13-16.
- AGACHE, I. et C.A. Akdis. « Endotypes of allergic diseases and asthma: An important step in building blocks for the future of precision medicine », *Allergol Int*, vol. 65, 2016, p. 243-252.
- BUSSE, W.W., S. Holgate, E. Kerwin, *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*, vol. 188, 2013, p. 1294-1302.
- BOULET, L.P. et P.M. O'Byrne. « Asthma and exercise-induced bronchoconstriction in athletes », *N Engl J Med*, vol. 372, 2015, p. 641-648.
- FITZPATRICK, A.M., M. Higgins, F. Holguin, *et al.* « The molecular phenotype of severe asthma in children », *J Allergy Clin Immunol*, vol. 125, 2010, p. 5:851-857 e18.
- RAY, A., M. Raundhal, T.B. Oriss, P. Ray, S.E. Wenzel. « Current concepts of severe asthma », *J Clin Invest*, vol. 126, 2016, p. 2394-2403.
- TO, T., J. Simatovic, J. Zhu, *et al.* « Asthma deaths in a large provincial health system. A 10-year population-based study », *Ann Am Thorac Soc*, vol. 11, 2014, p. 1210-1217.
- ORTEGA, H.G., M.C. Liu, I.D. Pavord, *et al.* « Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma », *N Engl J Med*, vol. 371, 2014, p. 1198-1207.
- CASTRO, M., J. Zangrilli, M.E. Wechsler, *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*, vol. 3, 2015, p. 355-366.
- Fitzgerald, J.M., E.R. Bleecker, P. Nair, *et al.* « Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial », *Lancet*, vol. 388, 2016, p. 2128-2141.
- CHUNG, K.F., S.E. Wenzel, J.L. Brozek, *et al.* « International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma », *Eur Respir J*, vol. 43, 2014, p. 343-373.

**Catherine Lemière, M.D., M.Sc.**

Professeure  
Département de médecine  
Université of Montréal  
Montréal, Québec

## L'asthme grave hyperéosinophilique : son portrait clinique

L'intérêt clinique de l'asthme hyperéosinophilique comme phénotype s'est confirmé à la lumière, du moins en partie, des bienfaits cliniques exercés par les traitements freinant l'activité des polynucléaires éosinophiles. Pour l'heure, les agents biologiques créés à cette fin sont réservés aux patients atteints d'asthme grave qui est, par définition, mal maîtrisé au moyen des traitements types. Pour y avoir recours dans les cas d'asthme hyperéosinophilique, il faut qu'une hyperéosinophilie soit présente. Or si elle est un biomarqueur de cette forme d'asthme, elle n'est toutefois pas un facteur prévisionnel infaillible d'un bienfait quelconque. L'asthme étant une maladie complexe et hétérogène, d'autres biomarqueurs pourraient permettre de caractériser les patients les plus susceptibles de réagir favorablement aux agents exerçant une régulation négative sur l'activité des cellules pro-inflammatoires que sont les polynucléaires éosinophiles. Le traitement de l'asthme grave hyperéosinophilique tel qu'il est défini aujourd'hui à l'aide d'un agent biologique doit s'inscrire dans trois grands axes, soit les bienfaits escomptés, l'innocuité et le coût. Les méthodes de sélection des patients pourraient bien évoluer au fur et à mesure de la publication de nouvelles données cliniques.

## NE PAS DISTRIBUER

### Le phénotype qu'est l'asthme grave hyperéosinophilique

L'asthme est jugé grave quand les traitements types composés de doses élevées de corticostéroïdes pour inhalation (CSI) alliés à un autre agent de fond ne permettent pas de bien maîtriser ses symptômes ou lorsque ces derniers réapparaissent après que les doses élevées de CSI ou de corticostéroïdes pour voie générale sont réduites progressivement (Tableau 1)<sup>1</sup>. Il va de soi que cette définition ne concerne pas les patients dont les symptômes sont mal maîtrisés pour des raisons n'ayant rien à voir avec l'efficacité du traitement, comme le relâchement de l'observance du traitement ou une technique d'inhalation défectueuse. Il est entendu que l'asthme d'un patient ne peut être qualifié de grave tant que ces facteurs confusionnels n'ont pas été vérifiés et éliminés.

**TABLEAU 1 | Définition de l'asthme grave selon l'ERS et l'ATS**

L'asthme réfractaire se définit par au moins un des critères suivants :	
<b>Maîtrise des symptômes</b>	Score attribué à la maîtrise de l'asthme constamment supérieur à 1,5
<b>Corticothérapie</b>	Au moins 2 traitements de courte durée (plus de 3 jours chacun) par des corticostéroïdes
<b>Exacerbations</b>	Au moins 1 hospitalisation ou recours à la ventilation assistée pendant l'année précédente
<b>Obstruction des voies aériennes</b>	VEMS correspondant à moins de 80 % de la valeur théorique lorsque le rapport VEMS/CVF est inférieur à la normale

D'après CHUNG, K.F., *et al. Eur Respir J*, vol. 43, 2014, p. 343-373.

Le phénotypage présente un intérêt pratique pour la personnalisation du traitement des patients aux prises avec un asthme grave depuis que sont arrivés sur le marché des agents biologiques ciblant les voies moléculaires associées à l'évolution de la maladie chez ces patients<sup>2</sup>. L'omalizumab, qui cible les IgE, a été le premier agent biologique créé expressément pour le traitement d'un phénotype d'asthme grave. Selon la monographie canadienne, son utilisation doit être réservée aux patients ayant obtenu un résultat positif à un test cutané ou à un test *in vitro* de réactivité à un aéroallergène apériodique, qui est caractéristique du phénotype de l'asthme allergique.

Par la suite, l'arrivée sur le marché d'agents biologiques ciblant l'interleukine-5 (IL-5), un médiateur important de la prolifération des polynucléaires éosinophiles, est venue enrichir l'arsenal thérapeutique opposé à l'asthme grave hyperéosinophilique. Tout comme l'omalizumab, les deux agents dirigés contre l'IL-5, soit le mépolizumab et le reslizumab, ont été homologués à titre de traitements d'entretien d'appoint chez les patients dont l'asthme est réfractaire aux traitements types. Leur monographie respective mentionne toutefois qu'ils ne peuvent être utilisés qu'en présence d'une éosinophilie (Tableau 2).

Grâce à ces agents biologiques, le phénotypage est devenu un moyen de personnaliser le

**TABLEAU 2 | Anticorps monoclonaux opposés à l'asthme grave**

	Omalizumab	Mépolizumab	Reslizumab
<b>Cible</b>	IgE	IL-5	IL-5
<b>Mode d'action possible</b>	Inhibe l'activation des basophiles et des mastocytes	Inhibe l'activation et de la migration des polynucléaires éosinophiles	Inhibe l'activation et de la migration des polynucléaires éosinophiles
<b>Indication (en plus de l'asthme mal maîtrisé au moyen de corticostéroïdes pour inhalation et un autre médicament)</b>	Patients dont l'asthme est mal maîtrisé au moyen de corticostéroïdes pour inhalation et ayant obtenu un résultat positif à un test cutané ou à un test <i>in vitro</i> de réactivité à un aéroallergène apériodique	Nombre de polynucléaires éosinophiles égal ou supérieur à 150 cellules/ $\mu$ L au départ ou égal ou supérieur à 300 cellules/ $\mu$ L au cours des 12 derniers mois	Nombre de polynucléaires éosinophiles égal ou supérieur à 400 cellules/ $\mu$ L au début du traitement
<b>Dose recommandée</b>	3 mg/kg, par voie i.v., toutes les 4 semaines	100 mg, par injection sous-cutanée toutes les 4 semaines	3 mg/kg, par voie i.v., toutes les 4 semaines
<b>Résultat des études de phase III</b>	Raréfaction des exacerbations et diminution de l'emploi des stéroïdes <sup>1</sup>	Raréfaction des exacerbations, diminution de la dose de stéroïde à prise orale et amélioration de la qualité de vie <sup>2</sup>	Raréfaction des exacerbations et amélioration du VEMS <sup>3</sup>

1. BUSSE, W., *et al. J Allergy Clin Immunol*, vol. 108, 2001, p. 184-190.

2. BEL, E.H., *et al. N Engl J Med*, vol. 371, 2014, p. 1189-1197; ORTEGA, H.G., *et al. N Engl J Med*, vol. 371, 2014, p. 1198-1207.

3. BJERMER, L., *et al. Chest*, vol. 150, n° 4, octobre 2016, p. 789-798; CASTRO, M., *et al. Lancet Respir Med*, vol. 3, 2015, p. 355-366.

traitement de l'asthme grave. Cela dit, avant d'y avoir recours pour orienter le choix d'un agent biologique, il faut veiller à optimiser le traitement type en plus d'évaluer et de traiter les maladies concomitantes risquant d'exacerber les symptômes. Ces molécules sont inutiles en l'absence d'une hyperéosinophilie. Si cette anomalie permet effectivement de repérer les patients ayant plus de chances de tirer avantage d'un agent biologique dirigé contre l'IL-5, il faut savoir qu'ils n'y réagissent pas tous aussi bien. En plus de coûter cher, ces agents doivent être injectés par voie sous-cutanée (s.-c.) ou intraveineuse (i.v.), ce que beaucoup de patients trouvent peu pratique comparativement aux traitements administrés par voie orale ou par inhalation. Résultat : ces médicaments ne sont pas utilisés en première intention, même si la maîtrise des symptômes est médiocre et si la concentration en polynucléaires éosinophiles dans le sang et les sécrétions est élevée. Or leur utilisation judicieuse a tout à fait sa place en pareil cas.

### Les caractéristiques du phénotype de l'asthme hyperéosinophilique

Ce phénotype trouve son origine d'une classification encore plus élémentaire reposant sur l'inflammation imputable aux lymphocytes T auxiliaires de type 2 ( $T_H2$ ). L'asthme à inflammation lymphocytaire  $T_H2$  élevée est la conséquence d'une régulation positive de cytokines inflammatoires, telles que l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13, qui interviennent à leur tour dans les réactions immunitaires placées sous la médiation des polynucléaires éosinophiles, des mastocytes et des basophiles<sup>3</sup>. L'asthme à inflammation lymphocytaire  $T_H2$  faible, qui est moins fréquent et moins bien expliqué, se distingue de l'asthme à inflammation lymphocytaire  $T_H2$  élevée sur plusieurs plans, dont l'expression génique<sup>4</sup>, bien qu'il n'existe aucun biomarqueur normalisé pour ce sous-type<sup>5</sup>. Plus étroitement lié à la régulation positive des neutrophiles, il semble avoir un lien plus ténu avec l'inflammation ou la réaction allergique. Les travaux visant à mieux cerner les médiateurs sous-jacents de ce phénotype se poursuivent<sup>6</sup>.

La sous-division des cas d'asthme à inflammation lymphocytaire  $T_H2$  élevée ou faible en fonction des divers phénotypes se révélera probablement utile pour orienter le choix d'un traitement. Or le phénotype hyperéosinophilique, une sous-catégorie d'asthme à inflammation lymphocytaire  $T_H2$  élevée, a gagné en pertinence grâce aux agents biologiques ciblant l'IL-5. Cette cytokine n'est pas la seule qui ait un lien avec l'activité des polynucléaires éosinophiles, mais il faut savoir qu'elle intervient dans la différenciation et la maturation de ces cellules dans la moelle osseuse,

## NE PAS DISTRIBUER

dans leur migration du sang vers les tissus et dans l'inhibition de leur apoptose<sup>7</sup>. L'inhibition de l'IL-5, ou de son récepteur alpha dont l'expression à la surface des polynucléaires éosinophiles est considérable<sup>8</sup>, entraîne une diminution marquée de l'éosinophilie dans le sang et les expectorations.

Les études cliniques menées sur des agents biologiques opposés à l'IL-5 sont venues confirmer l'intérêt des polynucléaires éosinophiles comme cibles thérapeutiques dans les cas d'asthme grave, même si elles ont démontré que l'hyperéosinophilie, quoique nécessaire, n'est pas toujours suffisante pour prédire l'obtention d'une réaction favorable au traitement. Ainsi, il se peut que d'autres médiateurs entrent en jeu dans l'inflammation des voies aériennes des patients présentant une hyperéosinophilie, mais une réaction modeste, voire nulle aux agents anti-IL-5 malgré une diminution marquée de ce paramètre.

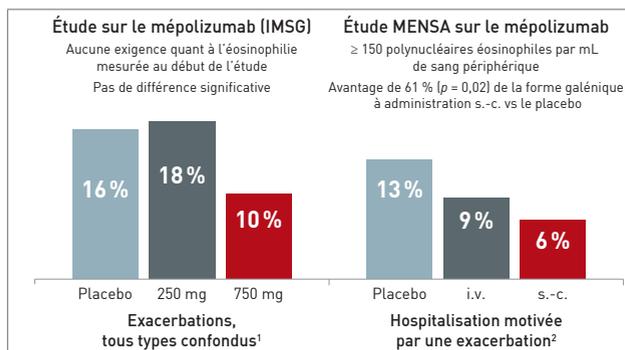
### Les agents biologiques et l'asthme grave hyperéosinophilique : les études cliniques

Les premières études cliniques réalisées avec des anticorps monoclonaux anti-IL-5 ont été décevantes. Elles étaient le plus souvent menées chez des patients aux prises avec un asthme persistant quoique modéré qui ne devait pas obligatoirement s'accompagner d'une hyperéosinophilie au moment du recrutement. Les chercheurs d'une étude sur le mépolizumab (*International Mepolizumab Study Group [MSG]*) n'ont constaté aucun effet significatif sur les paramètres d'évaluation, quels qu'ils soient, y compris la fonction pulmonaire, et ce en dépit de baisses importantes des concentrations de polynucléaires éosinophiles dans le sang et les expectorations par rapport aux données de référence<sup>9</sup>. Une étude sur le reslizumab a révélé que la réduction proportionnelle à la dose de la concentration de polynucléaires éosinophiles n'était qu'au mieux associée à une tendance vers une amélioration de la fonction pulmonaire, mais qu'elle n'avait aucune incidence significative sur les autres indicateurs de l'activité pathologique<sup>10</sup>.

Lorsque la présence d'une hyperéosinophilie est devenue un critère d'admissibilité lors des études subséquentes, les bienfaits cliniques de ces agents sont nettement ressortis. Dans le cadre de l'étude MENSA, une étude de phase III sur le mépolizumab, la fréquence des exacerbations a diminué de 53 % ( $p < 0,001$ ) chez les patients ayant reçu la dose qui des deux s'est révélée la plus efficace<sup>11</sup>. Comparativement à l'étude citée plus haut sur le mépolizumab, l'étude MENSA a grandement corroboré l'importance de l'éosinophilie de départ (Figure 1). Lors des études BREATH et CALIMA, des études de phase III réalisées respectivement

sur le reslizumab et le benralizumab, un agent expérimental dirigé contre le récepteur alpha de l'IL-5, les chercheurs ont constaté que la fréquence annuelle des exacerbations avait baissé de 59 % ( $p < 0,001$ ) et de 70 % ( $p < 0,001$ ) avec les schémas posologiques les plus efficaces<sup>12,13</sup>.

**FIGURE 1 | L'hyperéosinophilie comme critère d'admissibilité**



1. FLOOD-PAGE, P., et al. *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 176, 2007, p. 1062-1071.

2. ORTEGA, H.G., et al. *N Engl J Med*, vol. 371, 2014, p. 1198-1207.

Si la section *Indications et utilisation clinique* de la monographie du mépolizumab et du reslizumab stipule que ces agents sont indiqués en présence d'une hyperéosinophilie, c'est en raison de ces observations. En théorie, les valeurs seuils établies pour les concentrations de polynucléaires éosinophiles dans les expectorations pourraient être des indicateurs plus représentatifs de l'évolution de l'éosinophilie dans les voies aériennes, mais les monographies n'en fournissent aucune. La valeur seuil des concentrations d'éosinophiles dans les expectorations qui permettrait de prédire de façon optimale une réaction clinique favorable aux agents anti-IL5 est effectivement inconnue, puisque ces concentrations n'ont pas été utilisées prospectivement chez un vaste effectif de sujets dans le cadre des études cliniques sur les traitements anti-IL-5. En outre, la majorité des centres ne disposent pas de l'équipement qu'il faut pour effectuer ce dosage.

Comme l'ont souligné, entre autres, les auteurs des lignes directrices de l'ERS et de l'ATS sur l'asthme grave, la mise à disposition des agents biologiques a relancé la recherche de nouveaux biomarqueurs qui permettraient de personnaliser le traitement. Même si la précision des facteurs prévisionnels tant cliniques qu'analytiques d'une réponse aux traitements ciblés est imparfaite, il n'en demeure pas moins que plus de 100 médiateurs de l'inflammation ont été incriminés dans la pathogenèse de l'asthme<sup>14</sup> et que la variabilité du rôle relatif joué par ces médiateurs chez certains patients pourrait expliquer la variabilité d'une telle réponse.

## NE PAS DISTRIBUER

En plus d'offrir de nouveaux moyens pour maîtriser la maladie, la mise au point de médicaments ciblant d'autres médiateurs de l'inflammation pourrait nous en apprendre davantage sur le rôle des autres cytokines, telles que l'IL-4 et l'IL-13, des chimiokines et des facteurs de croissance dans la pathogenèse de l'asthme.

### Les agents biologiques et l'asthme grave hyperéosinophilique : des stratégies concrètes

L'asthme est un processus complexe se manifestant de bien des façons différentes. Avant de confirmer un cas d'asthme grave et d'envisager de recourir à un agent biologique, il faut vérifier si le patient utilise les traitements types correctement, même s'il semble répondre aux critères définissant l'asthme grave hyperéosinophilique. L'asthme s'accompagne souvent de maladies concomitantes traitables, comme la rhinite, la polypose nasale, l'apnée du sommeil et le reflux gastro-œsophagien (RGO), qui peuvent nuire à sa maîtrise en exacerbant l'obstruction des voies aériennes. En outre, certains médicaments tels que les  $\beta$ -bloquants, peuvent déclencher des symptômes cadrant avec ceux de l'asthme. N'oublions pas non plus que l'usage du tabac est une cause majeure et réversible d'obstruction des voies aériennes. Il faut également répertorier les facteurs environnementaux qui déclenchent les symptômes pulmonaires et les éliminer avant de pouvoir déclarer que les traitements types ne permettent pas de bien maîtriser les symptômes (Tableau 3).

**TABLEAU 3 | Liste des vérifications à faire avant d'envisager de recourir à un agent biologique dans un cas d'asthme grave**

1	Vérifier que le patient respecte fidèlement son traitement et qu'il utilise ses médicaments correctement.
2	Prendre en charge toutes les maladies concomitantes qui risquent de nuire à la maîtrise de l'asthme, dont la rhinite, la polypose nasale, l'apnée du sommeil et le RGO.
3	Évaluer les éléments déclencheurs de l'asthme propres au patient, tels que les médicaments qu'il prend, l'usage du tabac et les allergènes.
4	Optimaliser le traitement par d'autres agents de fond hormis les corticostéroïdes pour inhalation et les bronchodilatateurs (p. ex., les antagonistes des récepteurs des leucotriènes).
5	Vérifier si les conditions d'utilisation des anticorps monoclonaux sont respectées (p. ex., résultat positif à un test cutané et concentration totale d'IgE située entre 30 et 700 UI/mL dans le cas de l'omalizumab ou présence d'une hyperéosinophilie dans celui des inhibiteurs de l'IL-5).

L'essai d'un agent biologique dirigé contre l'IL-5 est un choix sensé chez les patients présentant un phénotype persistant d'asthme grave hyperéosinophilique malgré l'utilisation optimale de médicaments pour inhalation et d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes. Des facteurs tels que le coût et la commodité pourront orienter le choix d'un agent plutôt qu'un autre. Il n'existe aucune étude ayant servi à comparer directement le mépolizumab au reslizumab ou l'un de ces

agents homologués au benralizumab, le seul autre anti-IL-5 ayant franchi l'étape des études de phase III. Le mépolizumab et le reslizumab, qui s'administrent respectivement par voie sous-cutanée et intraveineuse, se lient à l'IL-5 pour inhiber son activité, alors que le benralizumab se fixe au récepteur alpha de cette cytokine. Au terme d'une méta-analyse réalisée récemment à partir d'études à répartition aléatoire, les chercheurs n'ont relevé aucune différence statistique entre les bienfaits cliniques exercés par ces trois agents<sup>15</sup>. Un léger avantage s'est toutefois dessiné pour ce qui est des effets thérapeutiques moyens obtenus chez les patients dont l'éosinophilie sérique était au départ supérieure à 300 polynucléaires éosinophiles/mm<sup>3</sup>/L comparativement à ceux ayant présenté une éosinophilie plus basse. Cela dit, les gains enregistrés chez les patients dont le nombre de polynucléaires éosinophiles est faible sont bien documentés.

Comme le recommandent l'ERS et l'ATS dans leurs lignes directrices, pour l'heure, il vaut mieux confier le traitement de l'asthme grave hyperéosinophilique aux établissements ayant une solide expérience du phénotypage, des stratégies visant à mesurer l'éosinophilie et de l'évaluation de la réaction au traitement. Faute de méthodes fiables pour prédire un quelconque effet positif, le traitement de ce phénotype, une fois l'éosinophilie connue, reste pour une large part empirique. Les anticorps dirigés contre l'IL-5 sont des options précieuses pour améliorer la maîtrise de l'asthme, notamment pour raréfier les exacerbations. Cependant, en raison de leur coût, ils doivent être réservés aux cas qui ne peuvent être maîtrisés au moyen de stratégies à la fois plus simples et moins chères. L'une des confirmations les plus importantes que nous ont fournies les traitements extrêmement ciblés, c'est que l'élément moteur de l'asthme grave n'est pas le même pour tout le monde. Il est fort probable que des stratégies pour améliorer la sélection des patients émergeront des études actuelles et à venir.

Les agents qui ont un effet extrêmement ciblé sur certaines voies précises de l'inflammation laissent entrevoir la possibilité de faire rétrocéder l'asthme et non pas simplement de le maîtriser. En exerçant une régulation négative des composantes inflammatoires de l'asthme dès les premiers stades de la maladie, il pourrait être possible d'agir sur les phénomènes physiopathologiques qui régissent l'évolution de l'asthme vers la chronicité. Aucune étude clinique n'a encore été effectuée pour explorer cette possibilité. Cela dit, les progrès réalisés dans le recensement des médiateurs qui interviennent lourdement dans les phénomènes

## NE PAS DISTRIBUER

physiopathologiques à l'origine de l'asthme confirment tout l'intérêt de poursuivre la recherche de médicaments capables de perturber les voies sous-jacentes de la maladie et de réorienter l'action qui était auparavant essentiellement concentrée sur la prise en charge des symptômes.

### Conclusion

Les agents biologiques ont fait en sorte que le phénotypage des patients atteints d'asthme grave a gagné en pertinence. Si l'hyperéosinophilie est une caractéristique nécessaire, quoiqu'insuffisante, pour envisager de recourir aux agents biologiques, ceux qui sont dirigés contre l'IL 5 peuvent offrir une meilleure maîtrise de leur asthme à des patients particuliers qui disposaient jusqu'à maintenant de peu d'options. L'essai de ces agents a donc sa place comme traitement d'appoint des traitements types dans la mesure où ces derniers ont été optimisés. Compte tenu de la variabilité de la réaction des patients à ces médicaments, il faut toutefois surveiller leur effet de près. ●

## Références

1. CHUNG, K.F., S.E. Wenzel, J.L. Brozek, *et al.* « International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma », *Eur Respir J*, vol. 43, 2014, p. 343-373.
2. PAPATHANASSIOU, E., S. Loukides et P. Bakakos. « Severe asthma: anti-ige or anti-IL-5? », *Eur Clin Respir J*, vol. 3, 2016, p. 31813.
3. WOODRUFF, P.G., B. Modrek, D.F. Choy, *et al.* « T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma », *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 180, 2009, p. 388-395.
4. STERK, P.J. et R.Lutter. « Asthma phenotyping: TH2-high, TH2-low, and beyond », *J Allergy Clin Immunol*, vol. 133, 2014, p. 395-396.
5. ROBINSON, D., M. Humbert, R. Buhl, *et al.* « Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications », *Clin Exp Allergy*, vol. 47, 2017, p. 161-175.
6. FAHY, J.V. « Asthma Was Talking, But We Weren't Listening. Missed or Ignored Signals That Have Slowed Treatment Progress », *Ann Am Thorac Soc*, vol. 13, suppl. 1, 2016, p. S78-82.
7. VARRICCHI, G., D. Bagnasco, F. Borriello, E. Heffler et G.W. Canonica. « Interleukin-5 pathway inhibition in the treatment of eosinophilic respiratory disorders: evidence and unmet needs », *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, vol. 16, 2016, p. 186-200.
8. KOLBECK, R., A. Kozhich, M. Koike, *et al.* « MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mab with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function », *J Allergy Clin Immunol*, vol. 125, 2010, p. 1344-1353 e2.
9. FLOOD-PAGE, P., C. Swenson, I. Faiferman, *et al.* « A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma », *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 176, 2007, p. 1062-1071.
10. KIPS, J.C., B.J. O'Connor, S.J. Langley, *et al.* « Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: a pilot study », *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 167, 2003, p. 1655-1659.
11. ORTEGA, H.G., M.C. Liu, I.D. Pavord, *et al.* « Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma », *N Engl J Med*, vol. 371, 2014, p. 1198-1207.
12. CASTRO, M., J. Zangrilli, M.E. Wechsler, *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*, vol. 3, 2015, p. 355-366.
13. FITZGERALD, J.M., E.R. Bleecker, P. Nair, *et al.* « Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial », *Lancet*, vol. 388, 2016, p. 2128-2141.
14. ADCOCK, I.M., G. Caramori et K.F. Chung. « New targets for drug development in asthma », *Lancet*, vol. 372, 2008, p. 1073-1087.
15. CABON, Y., N. Molinari, G. Marin, *et al.* « Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta-analyses of randomized placebo-controlled trials », *Clin Exp Allergy*, vol. 47, 2017, p. 129-138.

**J. Mark FitzGerald, M.D., FRCPC**

Professeur  
Division de pneumologie  
Université de Colombie-Britannique  
Vancouver, Colombie-Britannique

## Les agents anti-IL-5 et les autres agents biologiques opposés à l'asthme grave

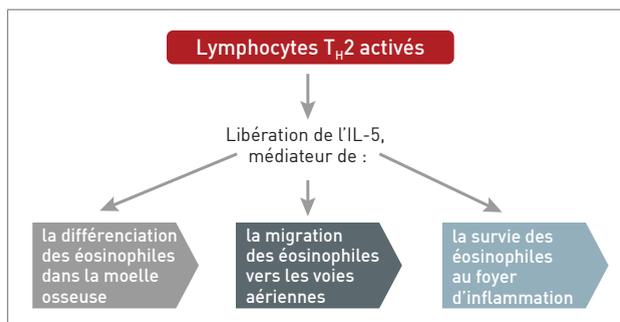
Les anticorps monoclonaux ciblant la voie de l'interleukine 5 (IL-5) exercent des effets positifs contre l'asthme hyperéosinophilique grave ne réagissant pas de manière optimale à un traitement par inhalation bien conduit, tel qu'une corticothérapie alliée à un  $\beta$ -agoniste à longue durée d'action. Cette inhibition de l'IL-5 a mené au constat que les granulocytes éosinophiles, qui parviennent à maturité et prolifèrent en réaction à cette cytokine, pouvaient être pris pour cibles en tant que médiateurs de l'inflammation des voies aériennes. Les indications actuelles des inhibiteurs de l'IL-5 reposent sur l'évaluation de la raison d'être, de la méthodologie et des résultats des essais cliniques ayant porté sur ces agents, mais l'utilisation de ces derniers pourrait évoluer à la lumière des études qui serviront à répondre aux questions restées sans réponse, notamment à propos de l'importance relative de la déplétion en éosinophiles. Les propriétés qui distinguent les agents anti-IL-5 les uns des autres, dont leur mode d'action, pourraient se révéler importantes sur le plan clinique et aider à mieux comprendre comment ils jugulent l'inflammation des voies aériennes. Ces agents biologiques sont relativement bien tolérés même s'ils sont administrés pendant longtemps, mais il demeure que leur utilisation efficiente passe obligatoirement par une sélection minutieuse des patients et la personnalisation des soins.

## Contexte

L'établissement d'un lien entre l'hyperéosinophilie et l'asthme remonte à plus d'un siècle<sup>1</sup>. La corrélation entre un asthme grave et des concentrations élevées de granulocytes éosinophiles dans le sang et les expectorations donne à penser que l'hyperéosinophilie est un facteur intervenant dans la pathogenèse de l'asthme sur lequel il serait possible d'agir<sup>1</sup>. Avant même l'arrivée des traitements expressément conçus pour exercer une régulation négative des granulocytes éosinophiles ou pour en inhiber l'activation, les chercheurs avaient constaté que la diminution de ces cellules dans les expectorations obtenue en ajustant les doses de corticostéroïdes pour inhalation (CSI) se traduisait par une raréfaction des exacerbations<sup>2,3</sup>.

Les granulocytes éosinophiles, tout comme les autres leucocytes, se forment dans la moelle osseuse et migrent dans la grande circulation une fois complètement différenciés<sup>4</sup>. Ils résident généralement dans les tissus muqueux périphériques, dont le tissu lymphoïde, durant leur demi-vie relativement courte. La moelle osseuse contient plusieurs progéniteurs des granulocytes éosinophiles, mais l'IL-5, une cytokine, joue un rôle prépondérant dans leur orientation vers une différenciation éosinophile<sup>4</sup>. D'autres cytokines produites par les lymphocytes T auxiliaires de type 2 (T<sub>H</sub>2), telles que l'IL-4 et l'IL-13, interviennent dans la prolifération et la migration des éosinophiles au cours de la réaction inflammatoire, mais l'IL-5 participe à toutes les étapes du développement des éosinophiles, y compris leur différenciation dans la moelle osseuse, leur migration et leur survie au foyer d'inflammation. C'est pourquoi elle est considérée comme le moteur le plus important de l'activité des éosinophiles (Figure 1)<sup>5</sup>.

**FIGURE 1 | L'IL-5 et l'asthme à éosinophiles**



D'après DURHAM, A.L., *et al. Transl Res*, vol. 67, 2016, p. 192-203.

## Les études de phase III sur les anti-IL-5

Trois anticorps monoclonaux dirigés contre l'IL-5 (AcM) ont été évalués dans le traitement de l'asthme grave au cours d'études cliniques de phase III. Deux d'entre eux, le mépôlizumab

## NE PAS DISTRIBUER

et le reslizumab, ont été homologués par Santé Canada. Ces agents se lient tous les deux à l'IL-5 afin de l'empêcher d'agir. Le troisième agent, le benralizumab, a récemment été homologué par la FDA des É.-U. et semble en bonne voie de l'être ici aussi à la lumière des études qui sont terminées. Contrairement au mépôlizumab et au reslizumab, le benralizumab se fixe au récepteur alpha de l'IL-5 (IL5R $\alpha$ ). En outre, le mépôlizumab et le benralizumab s'administrent par voie sous-cutanée (s.-c.), alors que le reslizumab est injecté par voie intraveineuse (i.v.). Les monographies du mépôlizumab et du reslizumab sont légèrement différentes, une conséquence des résultats des études de phase III.

Les premières études négatives menées sur le mépôlizumab et le reslizumab – qui ne comportaient pas l'hyperéosinophilie comme critère d'admissibilité – nous ont appris de façon répétée l'importance de bien choisir les patients. Or les études suivantes ont révélé qu'une éosinophilie inférieure à 150 cellules/ $\mu$ L est un facteur de prédiction d'une plus faible efficacité et que plus l'éosinophilie et le nombre d'exacerbations antérieures sont élevés meilleure est la réponse au traitement<sup>6</sup>.

## Le mépôlizumab

Au cours de la première d'une série d'études de phase III sur le mépôlizumab, intitulée DREAM, 621 patients ont été affectés aléatoirement à l'une des trois doses de mépôlizumab administré par voie i.v. ou à un placebo<sup>7</sup>. La présence d'un nombre élevé de granulocytes éosinophiles dans les expectorations (> 3 %) ou le sang ( $\geq$  300 cellules/ $\mu$ L) comptait parmi les critères d'admissibilité de cette étude, mais d'autres signes d'asthme grave, comme une fraction d'oxyde nitrique exhalé (FeNO) égale ou supérieure à 50 ppb, étaient permis. Comparativement au placebo, la dose la plus forte et la plus efficace de mépôlizumab a été reliée à une réduction de plus de 50 % du taux annualisé d'exacerbations (1,15 versus 2,4;  $p < 0,0001$ ). La différence d'efficacité observée entre les doses plus faibles de mépôlizumab et le placebo était elle aussi significative, mais il reste que la dose la plus forte était plus efficace. En outre, le bilan d'innocuité de toutes les doses se comparait à celui du placebo.

Les résultats de deux études de phase III menées par la suite, soit les études MENSA et SIRIUS, ont été publiés en même temps. Le principal paramètre d'évaluation utilisé pendant ces études était respectivement la variation du taux d'exacerbations<sup>6</sup> et l'importance de la réduction de la dose de glucocorticoïde<sup>8</sup>. La présence d'une éosinophilie égale ou supérieure à 300 cellules/ $\mu$ L

pendant l'année précédente ou à 150 cellules/ $\mu$ L ou plus au moment du recrutement faisait partie des critères d'admissibilité aux deux études, un autre étant l'obtention de résultats positifs à une épreuve de provocation par la méthacholine ou le mannitol au cours de l'année précédente. L'étude SIRIUS était composée de deux groupes de sujets; l'un recevait 100 mg de mépolizumab administré par voie s.-c. toutes les 4 semaines et l'autre, un placebo apparié. L'étude MENSA quant à elle comportait un troisième groupe de sujets recevant 75 mg de mépolizumab par voie i.v.

Pendant les 32 semaines de suivi de l'étude MENSA, le taux d'exacerbations a baissé de 47 % chez les sujets traités par la dose de 75 mg administrée par voie i.v. et de 53 % chez ceux qui recevaient des injections s.-c. de 100 mg ( $p < 0,001$  dans les deux cas) comparativement aux témoins. Par ailleurs, les différences enregistrées pour plusieurs mesures de la fonction respiratoire, notamment l'augmentation moyenne du VEMS depuis le début de l'étude, étaient également significatives comparativement au placebo. Le traitement actif a aussi été relié à une amélioration des résultats obtenus par rapport au début de l'étude à des questionnaires validés portant sur les symptômes tels que le questionnaire en 5 points sur la maîtrise de l'asthme (*Asthma Control Questionnaire* [ACQ-5]).

Les chercheurs de l'étude SIRIUS ont observé une diminution médiane de 50 % de la dose de glucocorticoïde utilisée par les sujets ayant reçu des injections s.-c. de mépolizumab, mais aucun changement à ce chapitre chez les témoins ( $p = 0,007$ ). Ils ont également noté une baisse significative du taux annualisé d'exacerbations chez les sujets traités par le mépolizumab comparativement aux témoins (1,44 versus 2,12;  $p = 0,04$ ). L'atténuation des symptômes objectivée par le questionnaire ACQ-5 était voisine de celle observée pendant l'étude MENSA. Le mépolizumab a également été relié à une amélioration significative des résultats enregistrés au questionnaire SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*).

Les données tirées de ces études ont joué un rôle prépondérant dans l'homologation par Santé Canada de la préparation de mépolizumab dosée à 100 mg pour administration par voie s.-c. toutes les 4 semaines. Elle est indiquée en appoint au traitement d'entretien chez les adultes atteints d'asthme grave accompagné d'une éosinophilie sanguine élevée, soit au moins 150 cellules/ $\mu$ L au moment d'entreprendre leur traitement ou 300 cellules/ $\mu$ L ou plus au cours de l'année précédente. En outre, les patients ne doivent pas

## NE PAS DISTRIBUER

avoir réussi à maîtriser convenablement leur asthme à l'aide de doses élevées de CSI alliées à un autre traitement de fond tel qu'un  $\beta$ -agoniste à longue durée d'action (BALA).

### Le reslizumab

Le programme d'études cliniques du reslizumab a connu un parcours comparable à celui du mépolizumab. Une première étude pilote contrôlée par placebo qui ne comptait pas l'éosinophilie comme critère d'admissibilité a donné des résultats négatifs<sup>9</sup>. Or des bienfaits cliniques sont ressortis d'une étude subséquente pour laquelle une éosinophilie minimale avait été fixée, ce qui a justifié le recours à ce critère pour les études de phase III qui ont suivi<sup>10</sup>.

Les résultats des deux études jumelles contrôlées par placebo du programme de phase III intitulé BREATH ont été publiés ensemble<sup>11</sup>. Seuls des patients atteints d'un asthme grave mal maîtrisé et présentant un nombre d'éosinophiles égal ou supérieur à 400 cellules/ $\mu$ L pouvaient y être recrutés. Le reslizumab leur a été administré par voie i.v. à une dose calculée en fonction de leur poids, soit 3,0 mg/kg toutes les 4 semaines. Le taux annualisé d'exacerbations a baissé de 50 % avec le reslizumab dans une des deux études et de 59 % dans l'autre ( $p < 0,001$  dans les deux cas). Le bilan d'innocuité de cet agent, tout comme celui du mépolizumab, a été qualifié de semblable à celui d'un placebo.

Les données tirées de ces études ont été pour beaucoup dans l'homologation par Santé Canada de la préparation de reslizumab dosée à 100 mg pour administration par voie i.v. toutes les 4 semaines. À l'instar du mépolizumab, le reslizumab est indiqué en appoint au traitement d'entretien chez les adultes atteints d'asthme grave à éosinophiles, qui ne réussissent pas à maîtriser convenablement leur asthme à l'aide de doses élevées de CSI alliées à un autre traitement de fond tel qu'un BALA. Se faisant l'écho des essais de phase III, la monographie précise que l'éosinophilie doit s'élever à 400 cellules/ $\mu$ L ou plus au moment d'amorcer le traitement, soit un seuil différent de celui prescrit pour le mépolizumab. La FDA a exigé que la monographie étatsunienne du reslizumab recommande une surveillance étroite des patients visant à déceler la moindre hypersensibilité ou réaction anaphylactique risquant d'engager le pronostic vital. Pour l'heure, rien n'indique que le reslizumab ait un effet d'épargne des stéroïdes.

### Le benralizumab

Des chercheurs ont réalisé trois essais de phase III avec le benralizumab, qui se lie au récepteur alpha de l'IL-5 (IL5R $\alpha$ ), dans l'espoir de produire

# NE PAS DISTRIBUER

rapidement une déplétion des éosinophiles grâce à une action cytotoxique dépendante de la présence d'anticorps (ADCC)<sup>12</sup>. Au cours des études de phase I, l'administration par voie i.v. de doses uniques de benralizumab, dont la demi-vie moyenne excède 2 semaines, a entraîné une déplétion rapide et presque totale des éosinophiles<sup>13</sup>.

L'efficacité et l'innocuité dont a fait preuve une préparation de benralizumab pour injection s.-c. dans le cadre des études de phase II ont pavé la voie aux études de phase III qui ont suivi<sup>14,15</sup>. Pendant deux d'entre elles, soit les études SIROCCO et CALIMA, des patients aux prises avec un asthme grave mal maîtrisé répondant à de nombreux critères cliniques, notamment des antécédents d'au moins 2 exacerbations au cours de l'année précédente malgré l'utilisation de doses élevées de CSI et normalement au moins un autre traitement de fond, ont été répartis aléatoirement de façon à recevoir soit 30 mg de benralizumab par voie s.-c. toutes les 4 semaines (T4S) ou toutes les 8 semaines (T8S), soit un placebo. Or le benralizumab administré T4S ou T8S a permis de raréfier les exacerbations de 45 % et de 51 % (rapports des taux), respectivement ( $p < 0,001$  dans les deux cas) comparativement au placebo pendant les 48 semaines de suivi<sup>16</sup>. Dans le cadre de l'étude CALIMA, les rapports des taux témoignant de la raréfaction des exacerbations par rapport au placebo se sont respectivement chiffrés à 36 % ( $p = 0,0018$ ) et à 28 % ( $p = 0,0188$ )<sup>17</sup>.

Lors de l'étude ZONDA qui a pris fin récemment et qui comportait comme critère d'admissibilité une éosinophilie sanguine de 150 cellules/ $\mu\text{L}$  ou plus<sup>18</sup>, les patients ont là aussi été répartis aléatoirement de façon à recevoir soit 30 mg de benralizumab T4S ou T8S, soit un placebo. Pour ce qui est du paramètre d'évaluation principal, le benralizumab a entraîné une baisse de 75 % de la dose de glucocorticoïde entre le début et la 28<sup>e</sup> semaine de l'étude, soit une réduction significativement plus marquée que les 25 % observés avec le placebo ( $p < 0,001$ ). Le taux annualisé d'exacerbations a été réduit de 55 % et de 70 % dans les groupes traités par le benralizumab T4S et T8S, respectivement ( $p = 0,003$  et  $p < 0,001$ ) comparativement aux témoins. L'incidence des effets indésirables signalés avec le benralizumab a également été similaire à celui du placebo.

Aucune étude d'envergure menée avec répartition aléatoire au cours de laquelle le mépolizumab aurait été comparé au reslizumab n'a encore été réalisée. Ces deux agents sont les seuls qui sont présentement homologués aux fins d'inhibition de la voie de l'IL-5 dans les cas d'asthme. Or ces deux agents et l'autre médicament expérimental,

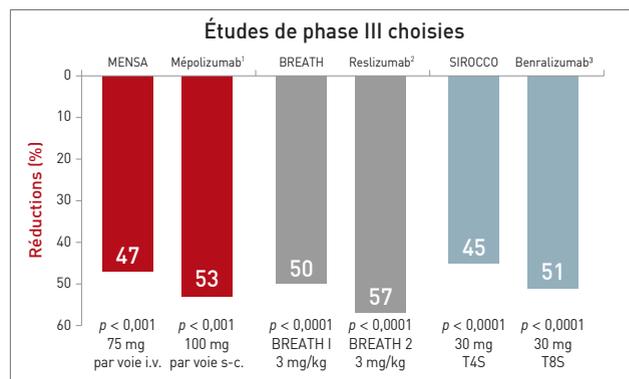
le benralizumab, sont dotés de caractéristiques différentes qui pourraient présenter un intérêt clinique (Tableau 1). Certes les études de phase III étaient assorties de critères d'admissibilité et de schémas thérapeutiques variés, mais elles ont toutes mis au jour des baisses substantielles du taux annualisé d'exacerbations (Figure 2). Les études de phase III SIRIUS et ZONDA ayant porté respectivement sur le mépolizumab et le benralizumab ont toutes les deux fait ressortir des gains significatifs pour ce qui est de leur paramètre d'évaluation principal, soit l'effet du traitement sur l'épargne des glucocorticoïdes (Figure 3).

**TABLEAU 1 | Les anticorps monoclonaux ciblant la voie de l'IL-5 pour lesquels les études de phase III sont terminées**

	Mépolizumab	Reslizumab	Benralizumab
<b>Voie d'administration</b>	Sous-cutanée	Intraveineuse	Sous-cutanée
<b>Teneur homologuée</b>	100 mg	100 mg/10 mL	Non homologué
<b>Réduction du nombre d'éosinophiles dans les expectorations</b>	55 %	95 %	> 95 %
<b>Mode d'action</b>	Liaison à l'IL-5	Liaison à l'IL-5	Liaison au récepteur de l'IL-5 (IL5R) et action cytotoxique dépendante de la présence d'anticorps (ADCC)

D'après NIXON, J., et al. *Pharmacology & Therapeutics*, vol. 169, 2017, p. 57-77.

**FIGURE 2 | Réductions du taux annualisé d'exacerbations**

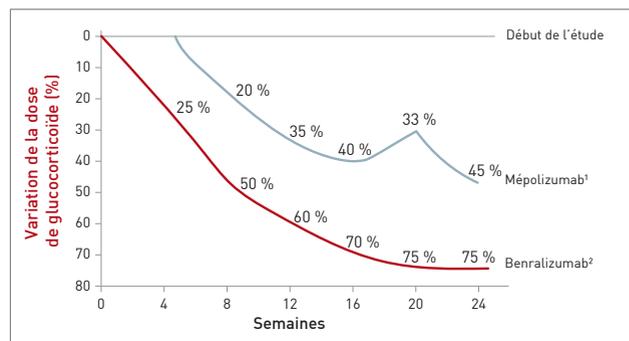


1. ORTEGA, H.G., et al. *N Engl J Med*, vol. 371, 2014, p. 1198-1207.

2. CASTRO, M., et al. *Lancet Respir Med*, vol. 3, 2015, p. 355-366.

3. BLEECKER, E.R., et al. *Lancet Respir Med*, vol. 388, 2016, p. 2115-2127.

**FIGURE 3 | Études de phase III SIRIUS et ZONDA : Paramètres d'évaluation principaux**



1. BEL, E.H., et al. *N Engl J Med*, vol. 371, 2014, p. 1189-1197.

2. NAIR, P., et al. *N Engl J Med*, vol. 376, 2017, p. 2448-2458.

### Les agents anti-IL-5 : une démarche concrète

Comme l'ont montré les études de phase III, les inhibiteurs de la voie de l'IL-5 exercent des effets cliniques positifs lorsqu'ils sont employés comme traitement d'appoint chez les adultes atteints d'un asthme grave à éosinophiles qu'un CSI allié à un autre traitement de fond ne parvient pas à maîtriser convenablement. Ces médicaments peuvent représenter des options intéressantes pour améliorer l'issue du traitement chez les types de patients qui étaient recrutés dans les études cliniques et en fonction desquels les indications actuelles ont été arrêtées. Cela dit, ces agents doivent absolument être utilisés de façon judicieuse compte tenu de leur coût et de leur administration itérative par voie i.v. ou s.-c.

Les agents biologiques opposés à l'asthme grave comprennent maintenant des AcM anti-IL-5, ainsi que l'omalizumab, un AcM qui se lie aux IgE. Avant d'avoir recours à l'un ou l'autre de ces agents ciblés chez un patient, il est important de confirmer que les traitements types ne soulagent pas suffisamment ses symptômes. De nombreuses raisons peuvent expliquer l'obtention d'une réponse insuffisante, dont la non-exécution des ordonnances ou une mauvaise utilisation des médicaments prescrits. Par exemple, la technique d'inhalation, qui est une cause courante d'échec thérapeutique<sup>19</sup>, doit être vérifiée périodiquement. Il faut également évaluer la présence éventuelle de maladies concomitantes imitant ou exacerbant les symptômes de l'asthme, telles que le reflux gastro-œsophagien (RGO), la sinusite et le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) et traiter ces affections le cas échéant<sup>20</sup>.

Moins de 10 % des patients atteints d'asthme sont affligés d'une forme grave de la maladie, celle-ci se définissant par une piètre maîtrise des symptômes malgré une utilisation bien adaptée des traitements types<sup>21</sup>. Le pourcentage de ces patients chez lesquels les granulocytes éosinophiles pourraient être une cible thérapeutique est, semble-t-il, encore plus faible. Selon la monographie en vigueur, un nombre élevé d'éosinophiles est une condition sine qua non pour amorcer un traitement par des agents biologiques dirigés contre l'IL-5. D'autres conditions destinées à restreindre l'utilisation des ressources en santé et à porter au maximum l'efficacité de ces agents pourraient néanmoins être dictées dans diverses régions canadiennes.

Pour le moment, l'idéal pour les patients atteints d'asthme dont la maladie est tellement mal maîtrisée en médecine de premier recours qu'elle pourrait justifier l'emploi d'agents biologiques serait d'être orientés vers un spécialiste qui

## NE PAS DISTRIBUER

sera alors à même d'analyser le bien-fondé de ces médicaments en regard des autres options offertes aux cas difficiles. Par ailleurs, les données probantes accumulées jusqu'à aujourd'hui restent muettes sur certaines caractéristiques des agents biologiques, y compris la durée optimale du traitement.

### Conclusion

Les agents ciblant l'IL-5 sont efficaces chez certains patients atteints d'asthme grave à éosinophilie. La raréfaction des exacerbations observée avec ces agents pendant les études de phase III vient combler un besoin dans une population jusqu'à maintenant réfractaire aux traitements classiques. Il est probable que les travaux visant à concevoir des agents ciblés et à généraliser la personnalisation des traitements se traduisent par une amélioration des soins et par un enrichissement des connaissances sur l'intervention des granulocytes éosinophiles et des autres médiateurs de l'inflammation dans l'expression des phénotypes de l'asthme. ●

## NE PAS DISTRIBUER

## Références

- BOUSQUET, J., P. Chanez, J.Y. Lacoste, *et al.* « Eosinophilic inflammation in asthma », *N Engl J Med*, vol. 323, 1990, p. 1033-1039.
- CHLUMSKY, J., I. Striz, M. Terl et J. Vondracek. « Strategy aimed at reduction of sputum eosinophils decreases exacerbation rate in patients with asthma », *J Int Med Res*, vol. 34, 2006, p. 129-139.
- JAYARAM, L., M.M. Pizzichini, R.J. Cook, *et al.* « Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations », *Eur Respir J*, vol. 27, 2006, p. 483-494.
- SHALIT, M., S. Sekhsaria et H.L. Malech. « Modulation of growth and differentiation of eosinophils from human peripheral blood CD34+ cells by IL5 and other growth factors », *Cell Immunol*, vol. 160, 1995, p. 50-57.
- NIXON, J., P. Newbold, T. Mustelin, G.P. Anderson et R. Kolbeck. « Monoclonal antibody therapy for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease with eosinophilic inflammation », *Pharmacol Ther*, vol. 169, 2017, p. 57-77.
- ORTEGA, H.G., M.C. Liu, I.D. Pavord, *et al.* « Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma », *N Engl J Med*, vol. 371, 2014, p. 1198-1207.
- PAVORD, I.D., S. Korn, P. Howarth, *et al.* « Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial », *Lancet*, vol. 380, 2012, p. 651-659.
- BEL, E.H., S.E. Wenzel, P.J. Thompson, *et al.* « Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma », *N Engl J Med*, vol. 371, 2014, p. 1189-1197.
- KIPS, J.C., B.J. O'Connor, S.J. Langley, *et al.* « Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: a pilot study », *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 167, 2003, p. 1655-1659.
- CASTRO, M., S. Mathur, F. Hargreave, *et al.* « Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study », *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 184, 2011, p. 1125-1132.
- CASTRO, M., J. Zangrilli, M.E. Wechsler, *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*, vol. 3, 2015, p. 355-366.
- GHAZI, A., A. Trikha et W.J. Calhoun. « Benralizumab--a humanized mAb to IL-5Ralpha with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity--a novel approach for the treatment of asthma », *Expert Opin Biol Ther*, vol. 12, 2012, p. 113-118.
- BUSSE, W.W., R. Katial, D. Gossage, *et al.* « Safety profile, pharmacokinetics, and biologic activity of MEDI-563, an anti-IL-5 receptor alpha antibody, in a phase I study of subjects with mild asthma », *J Allergy Clin Immunol*, vol. 125, 2010, p. 1237-44 e2.
- CASTRO, M., S.E. Wenzel, E.R. Bleeker, *et al.* « Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor alpha monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study », *Lancet Respir Med*, vol. 2, 2014, p. 879-890.
- LAVIOLETTE, M., D.L. Gossage, G. Gauvreau, *et al.* « Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia », *J Allergy Clin Immunol*, vol. 132, 2013, p. 1086-96 e5.
- BLEECKER, E.R., J.M. FitzGerald, P. Chanez, *et al.* « Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial », *Lancet*, vol. 388, 2016, p. 2115-2127.
- FITZGERALD, J.M., E.R. Bleeker, P. Nair, *et al.* « Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial », *Lancet*, vol. 388, 2016, p. 2128-2141.
- NAIR, P., S. Wenzel, K.F. Rabe, *et al.* « Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma », *N Engl J Med*, 2017.
- SANCHIS, J., I. Gich et S. Pedersen. « Aerosol Drug Management Improvement T. Systematic Review of Errors in Inhaler Use: Has Patient Technique Improved Over Time? », *Chest*, vol. 150, 2016, p. 394-406.
- BOULET, L.P. et M.E. Boulay. « Asthma-related comorbidities », *Expert Rev Respir Med*, vol. 5, 2011, p. 377-393.
- CUSTOVIC, A., S.L. Johnston, I. Pavord, *et al.* « EAACI position statement on asthma exacerbations and severe asthma », *Allergy*, vol. 68, 2013, p. 1520-1531.