

TRAITEMENT PERSONNALISÉ DANS L'ASTHME : le cas des anticorps monoclonaux dirigés contre l'interleukine-5

R. LOUIS (1), S. DEMARCHE (2), T. VAN HEES (3), F. SCHLEICH (4)

RÉSUMÉ : L'asthme est une maladie inflammatoire bronchique souvent associée à une hyperéosinophilie, en particulier, dans ses formes sévères. Les anticorps anti-IL5, tels le mepolizumab ou le reslizumab, se révèlent très efficaces pour neutraliser l'hyperéosinophilie circulante et celle des voies aériennes. Administrés par perfusion intraveineuse ou voie sous-cutanée aux patients hyperéosinophiliques avec asthme sévère, ils réduisent de moitié le taux d'exacerbations graves et améliorent le contrôle et la qualité de vie, tandis qu'ils permettent une épargne en stéroïdes systémiques chez les patients nécessitant la prise régulière de glucocorticoïdes par voie orale.

MOTS-CLÉS : Asthme - Hyperéosinophilie - Anticorps anti-IL5 - Mepolizumab - Reslizumab

PERSONALIZED TREATMENT OF ASTHMA :
THE ISSUE OF ANTI-INTERLEUKIN-5 ANTIBODIES

SUMMARY : Asthma is a chronic inflammatory disease that often features eosinophilia, especially in its most severe forms. Monoclonal antibodies directed towards interleukin-5, such as mepolizumab or reslizumab, were shown to be very effective at reducing blood and airways eosinophilia. When administered monthly by intravenous or subcutaneous injection in severe eosinophilic asthmatic patients, they reduce severe exacerbation rate by 50 %, improve asthma control and quality of life, and have an oral glucocorticoids sparing effect in those requiring oral corticoids as maintenance therapy.

KEYWORDS : Asthma - Hypereosiniphilia - Anti-interleukin-5 antibodies - Mepolizumab - Reslizumab

INTRODUCTION

Au début des années 90, de nombreux travaux ont démontré que l'asthme était une maladie inflammatoire caractérisée par une infiltration éosinophilique des bronches, sous-tendue par une orientation particulière du système immunitaire. Celle-ci est décrite comme étant de type Th2, faisant par là référence à un profil sécrétoire particulier des lymphocytes TCD4. Dans le type Th2, ces lymphocytes sécrètent préférentiellement de l'interleukine-4, de l'interleukine-5 et de l'interleukine-13. Parmi celles-ci, l'interleukine-5 s'est avérée particulièrement importante dans la différenciation médullaire et la survie tissulaire des éosinophiles (1).

Par ailleurs, grâce aux analyses de biopsie bronchique, de lavage broncho-alvéolaire, mais surtout des expectorations induites, il est apparu que les éosinophiles des voies aériennes contribuaient à la sévérité de la maladie asthmatique. En effet, le degré d'hyperréactivité bronchique, la sévérité de l'obstruction bronchique, l'expression des symptômes et la tendance aux exacerbations ont été reliés aux éosinophiles des biopsies bronchiques (2), du lavage broncho-alvéolaire (3) ou des expectorations (4, 5).

LES ÉTUDES CLINIQUES NÉGATIVES AVEC LES ANTICORPS ANTI-IL5

Partant de ces constatations, il paraissait logique de penser qu'un anticorps monoclonal dirigé contre l'interleukine-5 pourrait apporter un bénéfice clinique aux patients asthmatiques. Pourtant, la première étude à avoir évalué l'effet de ce type d'anticorps a contribué à retarder considérablement le développement de cette classe pharmacologique dans le traitement de l'asthme. En effet, réalisée chez des asthmatiques allergiques légers sans traitement de fond, cette étude a montré que l'injection intraveineuse de mepolizumab, un anticorps anti-IL5, pouvait réduire considérablement le taux d'éosinophiles dans le sang et les expectorations pendant plusieurs semaines. Par contre, elle était incapable de prévenir le broncho-spasme aigu ou tardif après inhalation d'un allergène chez le sujet sensibilisé de même que la poussée d'hyperréactivité bronchique qui s'ensuit (6). Une interprétation abusivement négative de l'étude, couplée à l'émergence du fait que certains asthmes étaient non éosinophiliques (7), allait mettre en doute le rôle des éosinophiles dans la pathogénie de l'asthme. Peu de temps après, Kips et coll. (8). ont montré qu'une injection intraveineuse unique de reslizumab, autre anticorps anti-IL5, chez des patients asthmatiques sévères ne produisait aucune amélioration du Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS) et des symptômes alors qu'elle réduisait drastiquement, et de façon prolongée, le taux des éosinophiles circulants. La même année, Flood-Page et coll. démontraient cepen-

(1) Professeur ordinaire, (4) Chef de Clinique, Service de Pneumologie, CHU de Liège.

(2) Assistante, Services de Pneumologie et de Pharmacie Clinique Hospitalière, CHU de Liège.

(3) Professeur, Service de Pharmacie Clinique Hospitalière, CHU de Liège.

dant que, si la diminution des éosinophiles dans le sang circulant et les lumières bronchiques était très convaincante, celle des éosinophiles dans la paroi bronchique n'était que partielle lors d'un traitement par mépilizumab, indiquant qu'il était peut-être imprudent de penser que les éosinophiles étaient dénués d'effet (9). Toutefois, le sentiment dominant à cette époque dans la communauté scientifique, était que les éosinophiles passaient du rôle d'acteur à celui de témoin d'une orientation immunitaire particulière associée à l'asthme. Une nouvelle étude négative avec le mépilizumab, administré en sous-cutané à la dose de 750 mg/mois pendant 12 semaines, conduite chez des asthmatiques modérés insuffisamment contrôlés par une dose moyenne de corticoïdes inhalés (1.000 µg béclométhasone/j), allait temporairement sonner le glas de cette stratégie thérapeutique dans l'asthme (10). Les agents anti-IL5 s'étaient avérés incapables d'améliorer les paramètres fonctionnels respiratoires et les symptômes chez les asthmatiques, qu'ils soient légers à modérés ou sévères. Les grandes firmes pharmaceutiques furent promptes à suspendre les essais cliniques qu'ils avaient programmés.

LES ÉTUDES CLINIQUES PROBANTES AVEC LES ANTICORPS ANTI-IL5

Fort heureusement, certains cliniciens chercheurs, convaincus par l'observation clinique de leurs patients, ne désarmèrent pas et finirent par convaincre des responsables de l'industrie pharmaceutique que la piste des anticorps anti-IL5 ne pouvait pas être abandonnée sans avoir conçu de nouveaux essais cliniques plus pertinents dans la sélection des sujets étudiés et dans le choix de la variable principale d'intérêt. Pour qui voit régulièrement des patients asthmatiques en clinique, il paraissait évident que l'intensité de l'éosinophilie du sang et des voies aériennes devait jouer un rôle dans la sévérité de la maladie. Ce fait a été récemment établi par notre équipe de recherche sur une cohorte de plus de 750 patients vus à la clinique de l'asthme (5). Dans notre étude, le taux des éosinophiles circulants apparaît plutôt comme un réservoir à partir duquel les voies aériennes recrutent les cellules sans avoir de lien direct avec le niveau de contrôle de la maladie asthmatique.

Il aura fallu attendre près de dix ans après la publication du premier essai clinique pour voir les anticorps anti-IL5 être réhabilités dans le traitement de l'asthme grâce à une série de nouvelles publications. Le protocole du pre-

mier essai clinique de la nouvelle vague se différenciait des études précédentes par trois caractéristiques (11). Tout d'abord, il sélectionnait des patients non contrôlés qui, en dépit d'un traitement par corticoïdes inhalés à hautes doses (fluticasone 1.000 µg/jour), montraient des signes d'inflammation éosinophilique résiduelle, que celle-ci soit appréciée par l'analyse des expectorations induites (> 3 %) ou du sang (>300/µl) ou encore par la mesure du NO exhalé (> 50 ppb). Ensuite, il choisissait comme variable d'évaluation principale, non pas la mesure du VEMS, mais bien celle des exacerbations sévères, définies par la prise de corticoïdes systémiques. Enfin, il imposait une période de traitement et de suivi bien plus longue que dans les essais précédents. Cette étude, d'une période d'observation de 12 mois, a montré que l'injection intraveineuse mensuelle de mépilizumab (750 mg/mois), réduisait la fréquence des exacerbations de 43 % chez les patients asthmatiques hyperéosinophiliques par rapport au placebo. Le mépilizumab améliorait aussi la qualité de vie. Le traitement n'avait cependant pas d'effet clair sur le contrôle quotidien des symptômes, le VEMS et le degré d'hyperréactivité bronchique à la métacholine. Il induisait, par contre, une chute marquée des éosinophiles circulants ou présents dans les expectorations, mais pas de la valeur du NO exhalé (11). Une étude de 8 semaines avec une perfusion mensuelle de 750 mg de mépilizumab sur un petit nombre de sujets requérant une corticothérapie orale en continu pour maîtriser l'asthme, mais ayant toujours une éosinophilie significative dans les expectorations (> 3 %), a montré un effet d'épargne en corticoïdes oraux et une diminution de la fréquence des exacerbations. Ici encore l'effet sur l'éosinophilie des expectorations et du sang fut très marqué (12). Par ailleurs, le reslizumab, en injection intraveineuse à 3 mg/kg, administré mensuellement pendant 12 semaines, a montré un effet sur le VEMS et, dans une moindre mesure, sur les symptômes, ce qui confirme le rôle des éosinophiles dans l'expression clinique quotidienne de la maladie au-delà des exacerbations (13).

Ces données, d'abord établies sur un nombre limité de patients à partir de quelques centres, ont été récemment confirmées dans de larges études multicentriques. Ces dernières ont ciblé des patients asthmatiques insuffisamment contrôlés par de hautes doses de corticoïdes inhalés (au moins 1.000 µg/jour de fluticasone) combinés à des β2-agonistes à longue durée d'action et qui, dans certains cas, recevaient

des corticoïdes par voie orale. Les patients devaient avoir présenté au moins deux exacerbations sévères au cours de l'année précédente. Pavord et coll. ont montré que le mépolizumab, perfusé à la dose de 75 mg IV/mois, réduisait de 48 % la fréquence des exacerbations; les doses de 250 et 750 mg IV n'apportaient pas de bénéfice supplémentaire. L'effet est d'autant plus prononcé que le taux d'éosinophiles circulants est élevé (14).

Une autre étude récente a validé l'injection sous-cutanée du mépolizumab (15). Par rapport au placebo, la voie sous-cutanée permettait une réduction des exacerbations sévères de 53 % alors qu'elle était de 47 % avec la voie intraveineuse. Dans cette étude, les auteurs ont aussi observé une amélioration significative du VEMS et du contrôle quotidien de l'asthme ainsi que de la qualité de vie. Les effets apparaissent particulièrement marqués chez les patients présentant au départ un taux d'éosinophiles circulants > 500 / μ l. Dans une autre étude de Bel et coll, tous les patients engagés recevaient des corticoïdes systémiques à une dose journalière de prednisolone allant de 5 à 35 mg/jour. Le mépolizumab a permis une réduction plus marquée de la dose de prednisolone que le placebo, tout en réduisant les exacerbations sévères et en améliorant le contrôle quotidien de l'asthme (16). Tout récemment, deux études multicentriques internationales impliquant plus de 2.000 patients ont confirmé l'efficacité du reslizumab en perfusion à 3 mg/kg. Ce traitement réduit, de 50 à 60 %, les exacerbations chez les patients asthmatiques non contrôlés par hautes doses de corticoïdes inhalés dont le taux d'éosinophiles circulants est supérieur à 400/ μ l (17).

Si le mépolizumab et le reslizumab sont des anticorps qui se fixent à l'interleukine-5 en l'empêchant d'agir ensuite sur sa cible, un nouvel anticorps, dirigé, lui, contre le récepteur de l'interleukine-5, le benralizumab, a récemment été développé. Il aurait l'avantage de pouvoir être administré par voie sous-cutanée seulement toutes les 8 semaines. Les résultats semblent également prometteurs, mais les études sont moins nombreuses qu'avec le mépolizumab et le reslizumab (18, 19).

LE GROUPE DES PATIENTS CIBLES POUR LES ANTI-IL5

L'ère des «blockbusters» dans le traitement pharmacologiques de l'asthme est sans doute révolue. Comme c'est généralement le cas avec les anticorps monoclonaux, les anti-IL5 ciblent

une niche particulière de patients asthmatiques. Selon le registre national de l'asthme sévère établi en Belgique, les personnes asthmatiques qui montrent encore des signes d'inflammation éosinophilique résiduelle représentent environ 50 % des patients (20). Le champ d'application des agents anti-IL5 est donc non négligeable. En pratique, le groupe des patients pouvant recevoir ce traitement va évidemment dépendre des critères imposés par les autorités administratives de santé. Sur base des données accumulées, on peut s'attendre à un groupe de patients non contrôlés malgré une combinaison de corticoïdes inhalés à hautes doses (> 1.000 μ g fluticasone/j) et de bêta-agonistes à longue durée d'action et qui présentent une éosinophilie circulante élevée. Le seuil sera important à définir, mais devrait probablement se situer entre 300 et 500 éosinophiles/ μ l de sang.

CONCLUSION

L'histoire du traitement de l'asthme par les anticorps anti-IL5 est paradigmatique de l'intérêt de la médecine personnalisée. D'abord considéré inefficace chez des patients asthmatiques non sélectionnés, le traitement par anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-5 est aujourd'hui considéré comme une nouvelle option thérapeutique pour un groupe précis de patients, à savoir l'asthme sévère éosinophilique. Après les anticorps dirigés contre les IgE (omalizumab) (21), les anti-IL5 sont la deuxième classe de traitement biologique ayant montré une efficacité dans le traitement de l'asthme (22). Ils devraient faire leur apparition en Belgique dans le courant de 2016.

BIBLIOGRAPHIE

1. Louis R.— Analyse de l'inflammation des voies aériennes; de l'intérêt académique à l'intérêt clinique. *Bull Mem Acad R Med Belg*, 2011, **166**, 273-278.
2. Djukanovic R, Wilson JW, Britten KM, et al.— Quantitation of mast cells and eosinophils in the bronchial mucosa of symptomatic atopic asthmatics and healthy control subjects using immunohistochemistry. *Am Rev Respir Dis*, 1990, **142**, 863-871.
3. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, et al.— Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med*, 1990, **323**, 1033-1039.
4. Louis R, Sele J, Henket M, et al.— Sputum eosinophil count in a large population of patients with mild to moderate steroid-naïve asthma: distribution and relationship with methacholine bronchial hyperresponsiveness. *Allergy*, 2002, **57**, 907-912.
5. Schleich FN, Chevremont A, Paulus V, et al.— Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *Eur Respir J*, 2014, **44**, 97-108.

6. Leckie MJ, ten BA, Khan J, et al.— Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet*, 2000, **356**, 2144-2148.
7. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, 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*, 1999, **160**, 1001-1008.
8. Kips JC, O'Connor BJ, Langley SJ, 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*, 2003, **167**, 1655-1659.
9. Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, et al.— Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, **167**, 199-204.
10. Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, et al.— A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, **176**, 1062-1071.
11. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al.— Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*, 2009, **360**, 973-984.
12. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al.— Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med*, 2009, **360**, 985-993.
13. Castro M, Mathur S, Hargreave F, et al.— Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma : a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, **184**, 1125-1132.
14. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al.— Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM) : a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2012, **380**, 651-659.
15. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al.— Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*, 2014, **371**, 1198-1207.
16. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al.— Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*, 2014, **371**, 1189-1197.
17. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al.— Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*, 2015, **3**, 355-366.
18. Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, 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*, 2014, **2**, 879-890.
19. Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, et al.— Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, **132**, 1086-1096.
20. Schleich F, Brusselle G, Louis R, et al.— Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med*, 2014, **108**, 1723-1732.
21. Schleich F, Manise M, Louis R, et al.— L'omalizumab (Xolair®) dans le traitement de l'asthme allergique persistant sévère. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 313-317.
22. Schleich F, Louis R.— Les traitements ciblés dans l'asthme : confirmations, espoirs et déceptions. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, (Suppl) 14-21.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr R. Louis, Service de Pneumologie, CHU de Liège, Belgique.
E-mail : R.Louis@chu.ulg.ac.be