

# Innovations thérapeutiques dans l'asthme sévère

*New treatments for severe asthma*

Caroline Sattler<sup>1,2,3</sup>, Marc Humbert<sup>1,3,4</sup>, Gilles Garcia<sup>1,2,3</sup>

Les dernières recommandations de la *Global Initiative for Asthma* (GINA), publiées en 2016, définissent l'asthme comme une maladie caractérisée par des symptômes respiratoires à type de sifflement, d'essoufflement, d'oppression thoracique et de toux, variables dans le temps en intensité et en sévérité, par une inflammation chronique des voies aériennes et une hyperréactivité bronchique (1). L'asthme est cependant une maladie hétérogène à la physiopathologie complexe. La prise en charge repose sur une approche non pharmacologique, comme l'éviction des allergènes, et sur une approche pharmacologique. Les corticostéroïdes inhalés (CSI) quotidiens à faibles doses sont la pierre angulaire du traitement. Ils permettent le plus souvent de contrôler correctement les symptômes d'asthme et sont parfois combinés aux  $\beta_2$ -agonistes de longue durée d'action (LABA). Les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes, la théophylline ou les atropiniques de longue durée d'action (LAMA) peuvent également être utilisés en traitement additionnel aux CSI afin d'obtenir le contrôle des symptômes. L'introduction des CSI, bien tolérés et faciles d'utilisation, a permis de diminuer la morbidité et la mortalité liées à l'asthme (2). Cependant, de nombreux facteurs peuvent contribuer à la persistance d'un mauvais contrôle des symptômes, comme la mauvaise observance ou la mauvaise utilisation du traitement de fond, un diagnostic différentiel d'asthme ou des facteurs aggravants non identifiés. L'asthme sévère concerne environ 5 à 10 % des patients asthmatiques (3). Ces patients nécessitent un traitement par CSI à doses maximales associé à un traitement additionnel (le plus souvent un LABA) et/ou une corticothérapie orale quotidienne pour obtenir le contrôle de leurs symptômes ou restent symptomatiques malgré ce traitement (4). Le diagnostic est porté après une évaluation des diagnostics différentiels et des facteurs aggravants, au cours d'une période observationnelle d'une durée minimale de 6 à 12 mois. L'asthme sévère est une préoccupation médicale majeure du fait de la morbi-

dité, de l'altération de la qualité de vie et des conséquences médico-économiques qu'il entraîne. Des recommandations internationales récentes ont souligné l'amélioration de la définition clinique de ces patients sur les 15 dernières années. D'ailleurs, les patients inclus dans les études actuelles présentent un phénotype "asthme sévère" bien caractérisé. Les différentes options thérapeutiques disponibles dans l'asthme sévère sont limitées puisque les recommandations de la GINA préconisent, au niveau 5 du traitement, soit les anti-immunoglobulines E (IgE) [omalizumab] chez les patients éligibles, soit la corticothérapie orale à dose minimale efficace. Plusieurs articles suggèrent également l'intérêt de discuter le diagnostic et les différents choix thérapeutiques des patients atteints d'asthme sévère dans des centres de soins spécialisés dans la prise en charge de l'asthme "difficile" (5, 6).

## Inflammation bronchique, rôle des interleukines et des cytokines

L'asthme est une maladie inflammatoire bronchique chronique caractérisée par des anomalies de l'épithélium, une infiltration cellulaire de la muqueuse par des polynucléaires éosinophiles et basophiles, des mastocytes et des lymphocytes T  $CD_4^+$  et, enfin, une hyperplasie et une hypertrophie des cellules musculaires lisses. Ces processus inflammatoires sont associés à une hypersécrétion de mucus, à un remodelage bronchique et à une hyperréactivité bronchique (7). Il est probable que l'épithélium joue un rôle important dans l'initiation des mécanismes inflammatoires, au même titre que les cellules dendritiques et les macrophages, qui répondent aux facteurs extérieurs environnementaux comme les allergènes, les polluants ou les agents infectieux viraux ou bactériens. Les lymphocytes T activés et orientés vers une réponse inflammatoire de type Th2 et les cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2)

1. Université Paris-Sud, faculté de médecine, université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre.

2. Service de physiologie, explorations fonctionnelles respiratoires, hôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre.

3. Inserm UMR\_S 999, hôpital Marie-Lannelongue, Le Plessis-Robinson.

4. Service de pneumologie, hôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre.

## Mots-clés

Asthme sévère  
Phénotype  
Éosinophiles  
Thermoplastie  
bronchique

## Résumé

L'asthme est une maladie fréquente, avec des caractéristiques cliniques et immunopathologiques hétérogènes et complexes. La thérapeutique actuelle, qui repose sur la corticothérapie inhalée associée ou non aux  $\beta$ 2-mimétiques de longue durée d'action, est efficace et permet de contrôler les symptômes d'asthme de la majorité des patients. L'asthme sévère est caractérisé par un mauvais contrôle des symptômes, des exacerbations récurrentes et, parfois, un trouble ventilatoire obstructif chronique malgré une prise en charge optimale. Les choix thérapeutiques concernant ces patients reposent de plus en plus sur les biothérapies. Nous disposons maintenant d'études solides prouvant l'efficacité clinique ou des données prometteuses concernant ces biothérapies. Mais l'utilisation de ces traitements reste encore limitée par la difficulté de confirmer le diagnostic d'asthme sévère et par l'absence de critères simples permettant de sélectionner le traitement qui a le plus de chance d'être efficace chez un patient. Actuellement, la plupart des biothérapies sont dirigées contre des mécanismes inflammatoires de type Th2 et nous ne disposons pas encore de traitement dirigé contre l'inflammation non éosinophilique ou de type Th1.

### Summary

*Asthma is a very frequent disease with complex and heterogenous immunological and clinical features. Daily inhaled steroids are the cornerstone of the current therapeutics sometimes associated with long acting  $\beta$ 2-agonist. This controller treatment is effective and allows to control asthma symptoms for the vast majority of the patients. Severe asthma is characterized by a poor level of control of symptoms, with recurrent exacerbations or a chronic airflow limitation despite an optimal management. But severe asthma remains a very difficult diagnosis. Concerning severe asthma, we have now studies proving the clinical efficacy or promising data about monoclonal antibodies against IgE, IL5 or IL4. Most of these monoclonal antibodies target the Th2 type eosinophilic inflammation.*

### Keywords

Severe asthma  
Phenotype  
Eosinophils  
Bronchial thermoplasty

sont également importants dans l'inflammation bronchique à éosinophiles, notamment en produisant les interleukines (IL) 4, 5 et 13, qui entraînent une augmentation de la production d'IgE, tandis que les IL-1, IL-25, IL-33 et TSLP (*Thymic Stromal Lymphopoietin*), sécrétées par l'épithélium bronchique, sont capables de pérenniser l'activation des lymphocytes Th2 et/ou des ILC2. Les interleukines et les cytokines produites modifient les interactions cellulaires et ont un rôle pro-inflammatoire majeur (8).

Au sein de ces mécanismes inflammatoires complexes, les interleukines et les cytokines ont rapidement été identifiées comme des cibles thérapeutiques potentielles. Ces petites molécules orientent le profil de la réponse inflammatoire observée dans l'asthme, et la meilleure connaissance de l'immunopathologie a permis de développer des biothérapies, essentiellement des anticorps monoclonaux, dirigées contre certaines de ces cytokines (9).

### Approches pharmacologiques ciblant la voie inflammatoire Th2 dans l'asthme sévère

L'inflammation bronchique dite Th2 est provoquée par l'interaction complexe entre les réponses immunologiques innées et adaptatives qui entraîne, après l'action des molécules de costimulation et des cytokines produites par les cellules dendritiques et les cellules épithéliales comme l'IL-25, l'IL-33 et TSLP, une différenciation des lymphocytes T en lymphocytes Th2. Les lymphocytes Th2 activés produisent de l'IL-4, de l'IL-5 et de l'IL-13. L'augmentation de la production des IgE résulte de l'action conjointe de l'IL-4 et de l'IL-13 sur les lymphocytes B. Les IgE ne sont pas considérées comme des cytokines, mais elles jouent un rôle crucial dans l'inflammation allergique. L'augmentation de la production d'IgE entraîne une augmentation de l'expression mastocytaire de Fc $\epsilon$ RI (récepteur de haute affinité aux IgE). Cette surexpression est l'une des causes de l'activation mastocytaire observée dans l'inflammation bronchique asthmatique. Les mastocytes activés libèrent de l'IL-3, de l'IL-4, de l'IL-5 et du GM-CSF.

### Anticorps anti-IgE

L'omalizumab est un anticorps monoclonal recombinant dirigé contre le troisième domaine de la chaîne lourde des IgE (10). Il empêche la fixation de l'IgE sur son récepteur de haute ou de basse affinité présent à la surface des cellules effectrices. L'omalizumab est la seule biothérapie qui dispose, depuis décembre 2005, d'une autorisation de mise sur le marché en France. Son administration est réservée aux adultes et adolescents de plus de 12 ans souffrant d'asthme allergique persistant sévère comme traitement additionnel au traitement de fond quotidien. L'origine allergique de l'asthme doit être confirmée par un test cutané positif ou un dosage d'IgE spécifique pour un pneumallergène perannuel. La posologie de l'omalizumab est déterminée en fonction du poids du patient et du taux d'IgE totales qui doit être compris entre 30 et 1500 UI/ml. Le traitement est instauré pour au moins 16 semaines et n'est poursuivi que s'il est efficace. Son efficacité est démontrée dans plusieurs essais thérapeutiques, mais aussi dans des études de "vraie vie" qui ont confirmé la réduction significative des exacerbations, l'amélioration de la qualité de vie et l'épargne cortisonique chez les patients atteints d'asthme sévère allergiques (11). L'amélioration du volume expiré maximal par seconde (VEMS) reste faible. L'omalizumab est un traitement de niveau 5 de la GINA dont l'utilisation est recommandée par les *guidelines* de l'American Thoracic Society et de European Respiratory Society. La durée et les modalités d'arrêt du traitement chez les patients répondeurs au traitement sont des questions importantes encore non clarifiées. Dans un petit groupe de patients atteints d'asthme léger à modéré, il a été rapporté que les effets positifs de l'omalizumab pouvaient persister jusqu'à 3 ans après son arrêt (12). L'hypothèse physiopathologique avancée était la diminution de la réactivité des basophiles qui se maintenait après l'arrêt du traitement.

### Anticorps anti-IL-5 et antirécepteur de l'IL-5

L'IL-5 est produite par les lymphocytes Th2 et par les ILC2. Elle est impliquée dans les processus de

différenciation, de maturation et de survie tissulaire des polynucléaires éosinophiles. Elle agit en collaboration avec CCL11 (éotaxine) [13]. L'IL-5 mobilise les polynucléaires éosinophiles et leurs précurseurs médullaires dans la circulation sanguine. Elle augmente également la cytotoxicité de ces cellules, qui repose sur la libération de protéines contenues dans les granules cytoplasmiques comme MBP (*Major Basic Protein*), ECP (*Eosinophil Cationic Protein*), la neurotoxine ou l'éosinophile peroxydase, qui contribuent aux dommages épithéliaux et tissulaires, à l'hypersécrétion de mucus produit par les cellules caliciformes et à l'hyper-réactivité bronchique (14).

### Mépolizumab

Cet anticorps monoclonal est dirigé contre l'IL-5. Les premiers essais cliniques ont montré que le mépolizumab permettait de réduire significativement, comparativement au placebo, l'éosinophilie sanguine et bronchique, mais ne permettait pas de modifier l'hyperréactivité bronchique spécifique ou non de l'allergène, ni d'améliorer le contrôle des symptômes ou la fréquence des exacerbations dans une population de patients atteints d'asthme modérément sévère (15). Deux études, dites "preuve de concept", ont montré que le mépolizumab pouvait diminuer la fréquence des exacerbations, le recours à la corticothérapie orale et améliorer les symptômes et la fonction respiratoire dans des populations bien sélectionnées de patients asthmatiques sévères présentant un profil inflammatoire "éosinophilique" défini par la présence de plus de 3 % d'éosinophiles dans l'expectoration induite (16, 17). L'injection intraveineuse mensuelle de mépolizumab pratiquée pendant 12 mois chez 61 patients a entraîné une diminution des exacerbations de 48 %, comparativement au groupe placebo, avec un effet modeste sur l'amélioration de la qualité de vie (16). Les symptômes et la fonction respiratoire n'étaient pas améliorés. La seconde étude a inclus 20 patients atteints d'asthme sévère cortico-dépendants. Cette fois, le mépolizumab permettait de réduire significativement la corticothérapie orale quotidienne des patients traités comparativement au placebo et d'améliorer modérément les symptômes (17). Dans une large étude de phase II incluant 621 patients atteints d'asthme sévère et présentant des exacerbations sévères récurrentes et une inflammation à éosinophiles, le mépolizumab a permis de réduire significativement la fréquence

des exacerbations par rapport au placebo, sans amélioration significative du VEMS et du contrôle des symptômes évalués par le score ACQ (*Asthma Control Quality*), et ce, quelle que soit la dose de traitement actif reçue par le patient (750, 250 ou 75 mg en injection i.v. mensuelle) [18]. Deux études de phase III ont évalué l'efficacité du mépolizumab chez des patients atteints d'asthme sévère présentant des exacerbations récurrentes et une inflammation éosinophilique. Dans ces 2 études, le caractère éosinophilique de l'inflammation était défini par une éosinophilie sanguine supérieure à 0,15 G/L le jour de la randomisation ou à 0,3 G/L dans les 12 mois précédents, par une fraction expirée du monoxyde d'azote pour un débit expiré constant de 50 ml/s supérieure à 50 ppb ou par une éosinophilie supérieure à 3 % dans l'expectoration induite (EI). La première a comparé l'efficacité d'une injection sous-cutanée mensuelle de 100 mg de mépolizumab à une injection i.v. de 75 mg de traitement et au placebo (19). L'étude des 576 patients inclus, traités pendant 32 semaines, a montré, dans le groupe mépolizumab, une réduction significative de la fréquence des exacerbations ainsi que l'amélioration significative du VEMS et de l'ACQ 5 par rapport au placebo. Par ailleurs, l'injection mensuelle sous-cutanée de 100 mg de mépolizumab chez des patients atteints d'asthme sévère cortico-dépendants a permis d'obtenir une épargne cortisonique moyenne de 50 % de la dose quotidienne chez les patients traités, tandis qu'aucune épargne n'était observée dans le groupe placebo, ainsi qu'une diminution significative de la fréquence des exacerbations et une amélioration du contrôle de l'asthme et de la qualité de vie (20). Mais tous les patients ne sont pas répondeurs au traitement puisqu'on notait l'absence d'épargne cortisonique chez 36 % des patients traités, contre 56 % dans le groupe placebo.

### Reslizumab

Il s'agit d'un anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-5. Le reslizumab améliore significativement le contrôle des symptômes d'asthme et le VEMS avec une tendance à la diminution des exacerbations des patients asthmatiques sévères recevant un traitement de niveau 4 de la GINA avec une éosinophilie supérieure à 3 % dans l'EI (21). Deux études de phase III, réalisées simultanément, ont montré que le reslizumab permet de réduire significativement la fréquence des exacerbations (diminution du risque

relatif de présenter une exacerbation dans chacune des études : risque relatif [RR] = 0,50 et 0,41, respectivement), chez des patients insuffisamment contrôlés malgré un traitement par CSI avec ou sans LABA, présentant une éosinophilie sanguine supérieure à 0,4 G/L et au moins une exacerbation au cours de l'année précédente (22). Ces deux études ont évalué 953 patients (477 sous traitement et 476 sous placebo) traités pendant 52 semaines par une injection i.v. mensuelle de reslizumab ou de placebo et ont également mis en évidence une amélioration significative du VEMS, de l'AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaire*) et de l'ACQ 7.

### Benralizumab

C'est un anticorps monoclonal dirigé contre la chaîne  $\alpha$  du récepteur de l'IL-5. Il empêche l'interaction entre l'interleukine et son récepteur. La fixation du benralizumab sur la chaîne  $\alpha$  du récepteur amplifie également l'apoptose des polynucléaires éosinophiles et la cytotoxicité cellulaire à l'égard de ces cellules (23). La population étudiée dans le cadre d'une étude de phase II correspondait à des patients dont l'asthme était insuffisamment contrôlé malgré des doses moyennes à fortes de CSI et qui présentaient 2 à 6 exacerbations dans l'année précédente ainsi qu'un profil inflammatoire éosinophilique défini grâce à un algorithme permettant de prédire l'élévation des polynucléaires éosinophiles dans l'EI (24). Chez ces patients, l'injection sous-cutanée mensuelle d'une dose de 20 ou 100 mg de benralizumab a permis de réduire les exacerbations respectivement de 36 et 41 % comparativement au placebo. Cette diminution significative de la fréquence des exacerbations était plus importante chez les patients qui avaient une éosinophilie sanguine supérieure à 0,3 G/L à l'inclusion.

### Anticorps antirécepteur de l'IL-4

L'IL-4 et l'IL-13 se fixent sur un récepteur cellulaire qui présente une chaîne commune. La fixation d'un anticorps dirigé contre cette chaîne  $\alpha 1$  commune au récepteur de l'IL-4 et de l'IL-13 bloque l'activité inflammatoire de ces 2 cytokines (9).

L'IL-4 joue un rôle majeur dans l'inflammation cellulaire de type Th2 en permettant la différenciation et l'activation des lymphocytes activés de type Th2, la production des IgE (en collaboration avec l'IL-13), l'augmentation de l'expression du Fc $\epsilon$ RI sur

les mastocytes et sur les basophiles. L'IL-4 et l'IL-13 augmentent l'expression des molécules d'adhésion exprimées par les cellules endothéliales et facilitent ainsi le recrutement et la migration tissulaire des polynucléaires éosinophiles, des lymphocytes T, des monocytes et des basophiles. L'IL-13 est sécrétée par les lymphocytes T, les ILC2, les mastocytes, les basophiles et les éosinophiles. Elle permet la différenciation des cellules caliciformes (augmentation de la production de mucus), l'activation des fibroblastes, l'augmentation de la réactivité bronchique et de la production des IgE totales.

### Dupilumab

Cet anticorps est dirigé contre la chaîne  $\alpha$  du récepteur de l'IL-4. Il bloque l'activité de l'IL-4 et de l'IL-13. Une étude de preuve de concept a évalué le dupilumab, comparativement au placebo, chez des patients atteints d'asthme modéré avec un phénotype Th2, défini par une éosinophilie sanguine supérieure à 0,3 G/L ou un pourcentage de polynucléaires éosinophiles supérieur à 3 % dans l'EI. Dans cette étude, cet anticorps a permis de réduire significativement le nombre d'exacerbations (87 % de réduction par rapport au placebo) et d'améliorer le contrôle des symptômes et la fonction pulmonaire (25). Les résultats de cette première étude ont été confirmés dans une étude de phase II (26). Le dupilumab, administré pendant 12 semaines permet d'améliorer le VEMS, de diminuer la fréquence des exacerbations sévères chez les patients ayant une éosinophilie sanguine supérieure 0,3 G/L traités par CSI associés à un LABA dans le groupe de patients traités par 200 ou 300 mg en injections sous-cutanées toutes les 2 semaines. Cette molécule est bien tolérée, mais son efficacité doit encore être confirmée dans le cadre d'une étude de phase III.

### Anticorps anti-IL-13

#### Lébrizumab

Il s'agit d'un anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-13 circulante qui empêche la fixation et la transmission intracellulaire de l'information au travers du récepteur de l'IL-13 (composé de 2 sous-unités IL-4R $\alpha$  et IL13-R $\alpha 1$ ). J. Corren et al. ont inclus 219 patients ayant un asthme mal contrôlé malgré un traitement de fond par CSI (dose moyenne de 580  $\mu$ g/j d'équivalent béclométasone, et 80 % des

patients recevaient un LABA associé aux CSI) [27]. L'objectif primaire était l'amélioration du VEMS après un traitement de 12 semaines ; la fréquence des exacerbations après 24 semaines de traitement était un objectif secondaire. L'amélioration moyenne du VEMS après 12 semaines de traitement était de 5,5 % dans le groupe traité ( $p = 0,02$ ). Cette amélioration atteignait 8 % dans le groupe qui présentait un taux sanguin élevé de périostine (28). Chez les patients traités par lébrikizumab ayant un faible taux sanguin de périostine, la variation du VEMS n'était pas significativement différente. Cette étude introduit donc la notion de biomarqueur qui serait prédictif d'une réponse clinique au traitement plus marquée.

Plus récemment, LUTE et VERSE, 2 études de phase IIb combinées, ont évalué le lébrikizumab chez des patients plus sévèrement atteints (29). Ces 2 études contrôlées randomisées versus placebo ont en effet étudié 3 doses de lébrikizumab (37,5, 125 et 250 mg) administrées toutes les 4 semaines en sous-cutané chez des patients ayant un asthme non contrôlé malgré des doses modérées à fortes de CSI associés à un autre traitement de fond. Après une durée moyenne de traitement de 24 semaines, une diminution des exacerbations a été observée dans le groupe recevant le lébrikizumab par rapport au groupe placebo, plus importante dans le groupe ayant un taux élevé de périostine sérique (diminution de 60 % des exacerbations par rapport au placebo). Aucune dose-réponse n'a été mise en évidence. On note également une amélioration du VEMS (9,1 %) dans le groupe périostine élevée comparativement au groupe placebo, qui n'est pas observée dans le groupe périostine sérique basse.

### Tralokinumab

Cet anticorps bloque la fixation de l'IL-13 sur la chaîne  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  du récepteur de l'IL-13. Chez les patients atteints d'asthme modéré à sévère, le tralokinumab administré pendant 12 semaines n'a pas montré d'amélioration du contrôle des symptômes mais uniquement une amélioration non significative du VEMS (30). Dans une autre étude récemment publiée, le tralokinumab n'a pas montré d'effet significatif sur le taux d'exacerbations dans une population de patients atteints d'asthme sévère. Les auteurs soulignaient l'existence d'une tendance à la diminution des exacerbations dans un sous-groupe de patients ayant un taux de périostine élevé (31).

## Approches pharmacologiques ne ciblant pas la voie inflammatoire Th2 dans l'asthme sévère

Chez environ 30 à 50 % des patients asthmatiques, l'inflammation bronchique n'est pas de type Th2 (32). Les patients "non-Th2" présentent classiquement un asthme ayant commencé à l'âge adulte, associé à un surpoids, au tabagisme chronique, à un profil neutrophilique et sans allergie retrouvée (33). Ce groupe de patients très hétérogène est mal défini, ce qui rend difficile le phénotypage clinique ou immunologique et donc la découverte de nouvelles thérapies ciblées.

### Traitements anti-TNF $\alpha$

Le TNF $\alpha$  est une cible thérapeutique importante dans les maladies inflammatoires chroniques caractérisées par une réponse immunitaire de type Th1 où il est généré en excès, comme dans la polyarthrite rhumatoïde. Dans les modèles murins, l'inhalation de TNF $\alpha$  engendre de l'inflammation neutrophilique et une hyperréactivité bronchique, mais des concentrations élevées de TNF $\alpha$  ont été retrouvées dans les lavages broncho-alvéolaires de patients atteints d'asthme sévère (34). Ces constatations ont amené à étudier l'effet de molécules anti-TNF $\alpha$  dans l'asthme sévère non éosinophilique. L'étanercept (inhibiteur du récepteur du TNF $\alpha$ ) [35], l'infliximab (36) et le golimumab (anticorps monoclonaux dirigés contre le TNF $\alpha$  ou son récepteur) [37] ont été étudiés dans ce contexte. Leur effet modeste ou non significatif, associé à un mauvais profil de tolérance (augmentation du risque d'infections opportunistes, notamment la tuberculose) font que ces molécules ne sont plus développées dans l'asthme.

### Thérapies antineutrophiliques

CXCR2 est le récepteur de l'IL-8 et participe à la migration des neutrophiles sur le site inflammatoire tissulaire. Il constitue donc une cible potentielle dans l'asthme neutrophilique. Une seule étude clinique a analysé l'efficacité d'un antagoniste du CXCR2 chez des patients atteints d'asthme sévère, avec plus de 40 % de neutrophiles dans l'expectoration induite (38) : bien que le nombre de neutrophiles dans le sang et dans l'expectoration induite ait diminué sous traitement, aucune différence signi-

ficative n'a été retrouvée en termes de réduction des exacerbations et d'amélioration de la qualité de vie. L'IL-17 est une cytokine de la troisième voie de l'immunité adaptative, dite voie Th17, intervenant dans la défense de l'hôte contre les bactéries et la neutrophilie qui en découle. Le brodalumab est un anticorps antirécepteur de l'IL-17. Il n'a pas montré d'efficacité versus placebo dans une étude sur des patients atteints d'asthme modéré à sévère (39). Dans un sous-groupe de patients présentant une forte réversibilité aux bronchodilatateurs (> 20 % d'amélioration du VEMS post-bronchodilatateur), cette molécule semblait entraîner une légère amélioration de l'ACQ et des symptômes. Des études complémentaires sont nécessaires pour préciser ces résultats.

### Approches non pharmacologiques dans l'asthme sévère

La thermoplastie bronchique est une technique récente et prometteuse dans la prise en charge de l'asthme sévère. Son principe repose sur la présence, dans l'asthme sévère, d'un remodelage bronchique responsable d'anomalies structurales des bronches segmentaires (hypertrophie et hyperplasie du muscle lisse, anomalies de l'épithélium, hypersécrétion de mucus, etc.). Cette technique d'endoscopie interventionnelle consiste à délivrer, dans les parois des voies aériennes de calibre supérieur à 3 mm, une énergie thermique contrôlée de 65 °C à l'aide d'un cathéter relié à un générateur de radiofréquence. Elle se déroule en 3 séances espacées d'au moins 3 semaines. Chaque séance dure entre 30 et 45 minutes ; on traite successivement chaque lobe inférieur au cours des 2 premières séances, et les lobes supérieurs au cours de la troisième séance. Chaque bronche est traitée sur toute sa longueur par section de 5 mm, en partant du distal vers le proximal, jusqu'à la bronche lobaire (40). Plusieurs mécanismes d'action sont évoqués pour expliquer l'efficacité de la thermoplastie bronchique : diminution de la masse du muscle lisse bronchique, diminution de sa contractilité avec augmentation de la rigidité de la paroi bronchique, diminution de la sécrétion de médiateurs inflammatoires, altérations de l'épithélium des voies aériennes, des terminaisons nerveuses ou de la fonction des cellules inflammatoires infiltrant la muqueuse bronchique.

Trois études cliniques randomisées ont analysé cette nouvelle technique chez des patients asthmatiques :

l'étude RISA (41), l'étude AIR (42), mais seule l'étude AIR 2 (43) est contrôlée et randomisée en double aveugle versus placebo.

AIR 2 a évalué l'efficacité de la thermoplastie chez 288 patients atteints d'asthme sévère symptomatique malgré un traitement par fortes doses de CSI (> 1 000 µg de bécloéthasone) associés à un LABA. Les patients ont bénéficié soit d'une séance de thermoplastie, soit d'une thermoplastie simulée (groupe placebo : endoscopie avec passage de la sonde de radiofréquence mais pas de stimulation efficace). Le critère d'évaluation principal était la différence de qualité de vie estimée par le questionnaire AQLQ à 6, 9 et 12 mois.

L'étude AIR a montré une amélioration du contrôle de l'asthme avec un plus grand nombre de jours sans symptôme, une réduction du recours au traitement de secours et une diminution du nombre d'exacerbations après 1 an dans le groupe traité par thermoplastie.

L'étude RISA a également montré une amélioration du contrôle de l'asthme et une diminution du recours au traitement de secours, et ce, malgré une réduction du traitement de fond quotidien. Enfin, dans l'étude AIR 2, le nombre de jours sans symptôme, l'utilisation d'un traitement de secours et le score total des symptômes de l'asthme n'étaient pas améliorés, mais la fréquence des exacerbations sévères était réduite de 32 % dans le groupe thermoplastie. Les 3 études ont montré une amélioration significative de la qualité de vie chez les patients traités. Les données sur l'amélioration de la fonction respiratoire ne sont pas concluantes. Il est important de souligner que, dans l'étude AIR 2, il existe un effet non négligeable de la thermoplastie simulée sur le contrôle de l'asthme, et notamment une amélioration significative de la qualité de vie (amélioration de l'ACQ de plus de 0,5 point), atténuant donc ainsi les résultats bénéfiques de la thermoplastie "véritable", même s'ils sont statistiquement significatifs.

La thermoplastie bronchique est la plupart du temps bien tolérée chez les patients atteints d'un asthme, même sévère. Tous les patients traités présentent une exacerbation de leurs symptômes d'asthme avec, parfois, des signes généraux dans les heures suivant la procédure, qui s'estompent en général en 5 à 7 jours. Leur intensité augmente avec la sévérité de l'asthme et nécessite une hospitalisation dans 16 % des cas chez les asthmatiques les plus sévèrement atteints contre 4 % chez les asthmatiques modérés à sévères, d'où l'importance de s'assurer du contrôle de l'asthme avant le traitement et d'une surveillance clinique rapprochée les jours suivants.

Lors du suivi à long terme (jusqu'à 5 ans dans les études disponibles), aucune lésion des parois bronchiques (sténoses, dilatation des bronches, etc.), aucune altération du VEMS ou de l'imagerie pulmonaire n'a été constatée.

Les critères de sélection des patients susceptibles de bénéficier de la thermoplastie sont difficiles à établir. Nous ne disposons pas de données, à l'heure actuelle, permettant de la proposer à un phénotype particulier de patient. De nombreuses questions restent encore en suspens concernant cette technique, notamment la compréhension du mécanisme d'action, la meilleure identification des bénéfiques et effets indésirables à court et long termes, ainsi que les caractéristiques des patients répondeurs à ce traitement. Cependant, ses contraintes, liées à la nécessité d'une anesthésie générale chez ces patients, et les exacerbations observées après les séances risquent d'en limiter les indications.

L'apparition de ces biothérapies innovantes va transformer la prise en charge de l'asthme sévère dans les

années à venir. La difficulté pour le praticien sera alors de déterminer le traitement optimal pour tel ou tel type de patient. Tout d'abord, le coût de ces nouvelles molécules en limitera l'utilisation aux asthmatiques les plus sévèrement atteints. Ensuite, s'il est probable que les patients à phénotype Th2 bénéficieront des molécules ciblant la voie Th2, il est beaucoup moins évident de déterminer la molécule ciblant la voie Th2 qui pourrait convenir à un patient donné. Les biomarqueurs utilisés dans les études que nous avons citées (périostine pour le lébrikizumab, éosinophilie sanguine pour le mépolizumab, etc.) ne sont finalement pas spécifiques d'une biothérapie donnée mais plutôt d'un phénotype ou d'un endotype donné et ne pourront pas guider le choix des molécules à utiliser chez les patients "Th2". De nouveaux biomarqueurs seront donc à découvrir pour affiner la prise en charge personnalisée de ces patients. L'objectif, à terme, est bien sûr de mieux caractériser les phénotypes cliniques et les endotypes inflammatoires prédominant chez chacun de ces patients, avec l'ambition de tendre vers une médecine personnalisée. ■

C. Sattler n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts. M. Humbert déclare avoir été consultant ou avoir participé à des études pour les laboratoires Actelion, AstraZeneca, Bayer, GSK, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi/Regeneron et Teva. G. Garcia déclare avoir des liens d'intérêts dans le domaine de l'asthme avec AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, Merck, Novartis, Sanofi, Roche et Teva.

## Références bibliographiques

1. <http://ginasthma.org/2016-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention>
2. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343(5):332-6.
3. Hekking PP, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(4):896-902.
4. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43(2):343-73.
5. Chanez P, Wenzel SE, Anderson GP et al. Severe asthma in adults: what are the important questions? *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(6):1337-48.
6. Levy ML, Winter R. Asthma deaths: what now? *Thorax* 2015;70(3):209-10.
7. Hirota N, Martin JG. Mechanisms of airway remodeling. *Chest* 2013;144(3):1026-32.
8. Levy BD, Noel PJ, Freemer MM et al. Future research directions in asthma. An NHLBI Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192(11):1366-72.
9. Dunn RM, Wechsler ME. Anti-interleukin therapy in asthma. *Clin Pharmacol Ther* 2015;97(1):55-65.
10. Humbert M, Busse W, Hanania NA et al. Omalizumab in asthma: an update on recent developments. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2(5):525-36.e1.
11. Grimaldi-Bensouda L, Zureik M, Aubier M et al. Does omalizumab make a difference to the real-life treatment of asthma exacerbations?: Results from a large cohort of patients with severe uncontrolled asthma. *Chest* 2013;143(2):398-405.
12. Nopp A, Johansson SG, Adéyoyin J, Ankerst J, Palmqvist M, Oman H. After 6 years with Xolair, a 3-year withdrawal follow-up. *Allergy* 2010;65(1):56-60.
13. Chung KF. Targeting the interleukin pathway in the treatment of asthma. *Lancet* 2015;386(9998):1086-96.
14. Patterson MF, Borish L, Kennedy JL. The past, present, and future of monoclonal antibodies to IL-5 and eosinophilic asthma: a review. *J Asthma Allergy* 2015;8:125-34.
15. Leckie MJ, ten Brinke A, 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(9248):2144-8.
16. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360(10):973-84.
17. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009;360(10):985-93.
18. Pavord ID, Haldar P, Bradding P, Wardlaw AJ. Mepolizumab in refractory eosinophilic asthma. *Thorax* 2010;65(4):370.
19. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371(13):1198-207.
20. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371(13):1189-97.
21. Castro M, Rubin A, Laviolette M et al. Persistence of effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107(1):65-70.
22. 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(5):355-66.
23. Ghazi A, Trikha A, Calhoun WJ. Benralizumab—a humanized mAb to IL-5R $\alpha$  with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity—a novel approach for the treatment of asthma. *Expert Opin Biol Ther* 2012;12(1):113-8.
24. 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(11):879-90.
25. Wenzel S, Ford L, Pearlman D et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013;368(26):2455-66.
26. Wenzel S, Castro M, Corren J 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  $\beta_2$  agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 2016 Apr 26 [Epub ahead of print].
27. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;365(12):1088-98.
28. Parulekar AD, Atik MA, Hanania NA. Periostin, a novel biomarker of TH2-driven asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2014;20(1):60-5.
29. Hanania NA, Noonan M, Corren J et al. Lebrikizumab in moderate-to-severe asthma: pooled data from two randomised placebo-controlled studies. *Thorax* 2015;70(8):748-56.
30. Piper E, Brightling C, Niven R et al. A phase II placebo-controlled study of tralokinumab in moderate-to-severe asthma. *Eur Respir J* 2013;41(2):330-8.
31. Brightling CE, Chanez P, Leigh R et al. Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2015;3(9):692-701.
32. McGrath KW, Icitovic N, Boushey HA et al. A large subgroup of mild-to-moderate asthma is persistently noneosinophilic. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(6):612-9.



>>> Références bibliographiques

33. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(4):315-23.

34. Howarth PH, Babu KS, Arshad HS et al. Tumor necrosis factor (TNFalpha) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid dependent asthma. *Thorax* 2005;60(12):1012-8.

35. Morjaria JB, Chauhan AJ, Babu KS, Polosa R, Davies DE, Holgate ST. The role of a soluble TNFalpha receptor fusion protein (etanercept) in corticosteroid refractory asthma: a double blind, randomised, placebo controlled trial. *Thorax* 2008;63(7):584-91.

36. Erin EM, Leaker BR, Nicholson GC et al. The effects of a monoclonal antibody directed against tumor necrosis factor-alpha in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(7):753-62.

37. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor-alpha blockade in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(7):549-58.

38. Nair P, Gaga M, Zervas E et al. Safety and efficacy of a CXCR2 antagonist in patients with severe asthma and sputum neutrophils: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Exp Allergy* 2012;42(7):1097-103.

39. Busse WW, Holgate S, Kerwin E 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* 2013;188(11):1294-302.

40. Chanez P, Boulet LP, Brillet PY et al. La thermoplastie bronchique dans le traitement de l'asthme sévère de l'adulte. *Rev Mal Respir* 2015;32(2):97-109.

41. Pavord ID, Cox G, Thomson NC et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(12):1185-91.

42. Cox G, Thomson NC, Rubin AS et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med* 2007;356(13):1327-37.

43. Castro M, Cox G, Wechsler ME, Niven RM. Bronchial thermoplasty: ready for prime time--the evidence is there! *Chest* 2015;147(2):e73-4.

> Objectif oncologie

edimark.tv  
>CANCÉROLOGIE

LES EXPERTS ET LA LETTRE VOUS LIVRENT LEUR REGARD SUR VOS SPÉCIALITÉS

► Oncologie ORL

Dr Sébastien ALBERT, Pr Emmanuel BABIN, Pr Béatrix BARRY, Pr Bertrand BAUJAT, Pr René-Jean BENSADOUN, Dr Philippe CÉRUSE, Dr Jérôme CHAMOIS, Dr Cyrus CHARGARI, Dr Catherine CIAIS, Dr Sylvie CLAUDIN, Dr Dominique DE RAUCOURT, Pr Sandrine FAIVRE, Pr Joël GUIGAY, Dr Sébastien GUIHARD, Dr Florence HUGUET, Dr Frédéric KOLB, Dr Vincent LAUNAY-VACHER, Pr Jean-Louis LEFEBVRE, Pr Nicolas MAGNÉ, Dr Frédéric PEYRADE, Dr Florent SCOTTÉ, Dr Vincent SIBAUD, Dr Patrick SOUSSAN, Dr Stéphane TEMAM, Dr Alain TOLEDANO, Dr Gérard VALETTE

► Sénologie

Pr Véronique DIÉRAS, Dr Florence LEREBOURS, Dr Anne LESUR, Pr Jean-François MORÈRE, Dr Rémy SALMON, Pr Laurent ZELEK

► Oncologie digestive

Pr René ADAM, Pr Thomas APARICIO, Dr Pascal ARTRU, Dr Romain CORIAT, Dr Jean-Baptiste BACHET, Dr Frédéric DI FIORE, Pr Michel DUCREUX, Dr Éric FRANÇOIS, Pr Pascal HAMMEL, Dr Antoine HOLLEBECQUE, Dr Astrid LIÈVRE, Pr Christophe LOUVET, Dr Jean-Philippe METGES, Pr Jean-Marc PHELIP, Pr Jean-Luc RAOUL, Pr Jean-Christophe SABOURIN, Dr Denis SMITH, Pr Jean-Philippe SPANO, Pr Benoît TERRIS, Pr Julien TAÏEB, Dr Christophe TOURNIGAND, Pr Marc YCHOU

► Oncologie thoracique

Dr Martine ANTOINE, Dr Benjamin BESSE, Pr Alexis CORTOT, Pr Nicolas GIRARD, Pr Dominique GRUNENWALD, Pr Sylvie LANTUEJOU, Pr Thierry LE CHEVALIER, Pr Jean-François MORÈRE, Pr François MORNEX, Dr Maurice PÉROL, Dr Gilles ROBINET, Pr Jean TRÉDANIEL, Dr Fabienne ESCANDE, Pr Denis MORO-SIBILOT

► Psycho-oncologie

Dr Sarah DAUCHY, Pr Olivier BOUCHÉ

Retrouvez-les sur [www.edimark.tv](http://www.edimark.tv)



6 nouvelles  
séquences



Pr Sylvie LANTUEJOU (Lyon), Pr Nicolas GIRARD (Lyon), Pr Alexis CORTOT (Lille)

Inscription immédiate et gratuite réservée aux professionnels de santé