

Mise au point

Traitement par anti-IL-5 dans l'asthme sévère : vers la guerre des mabs ?

Anti-IL5 therapy for severe asthma: Towards a MAB war?

A. Le Borgne-Krams^a, L. Guilleminault^{b,c,d}, C. Mailhol^a, A. Didier^{a,*}

^a Pôle des voies respiratoires, hôpital Larrey, CHU de Toulouse, 24, chemin de Pouvoirville, 31059 Toulouse cedex 9, France

^b Pneumologie, CHU Réunion/GHSR, BP 350, Saint-Pierre, 97448 Saint-Pierre cedex, France

^c Inserm, UMR 1188, diabète athérombose thérapies Réunion océan Indien (DéTROI), plateforme CYROI, 97490 Sainte-Clotilde, Réunion

^d Université de La Réunion, UMR 1188, 97490 Sainte-Clotilde, Réunion

Reçu le 12 août 2016 ; accepté le 20 août 2016

Disponible sur Internet le 30 septembre 2016

Résumé

La présence d'une inflammation éosinophilique est le phénotype le plus fréquemment rencontré dans l'asthme sévère. L'interleukine-5 (IL-5) est une cytokine pro-inflammatoire qui joue un rôle crucial dans la maturation, le recrutement, la prolifération et la migration vers les tissus de l'éosinophile et est également impliquée dans la survie cellulaire et la prévention de l'apoptose des éosinophiles. Plusieurs anticorps monoclonaux dirigés contre l'IL-5 ou contre son récepteur cellulaire sont actuellement en cours d'évaluation à différentes phases de développement clinique dans la prise en charge de l'asthme sévère. Leur mode d'action respectif et les résultats obtenus dans les essais cliniques récemment publiés sont discutés. Il apparaît que, d'une manière générale, le traitement ciblé par les anti-IL-5 permet une réduction de la fréquence des exacerbations et l'amélioration de paramètres cliniques et fonctionnels chez les patients asthmatiques sévères avec phénotype « éosinophile ». Il s'agit donc d'une nouvelle classe thérapeutique qui devrait indiscutablement présenter un progrès pour le traitement des patients asthmatiques sévères ayant des critères d'inflammation éosinophilique persistante malgré les traitements jusqu'à présent disponibles.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Asthme ; Éosinophile ; IL-5 ; Biothérapies ; Benralizumab ; Mépolizumab ; Reslizumab

Abstract

The presence of eosinophilic inflammation is the most frequent clinical phenotype encountered in patients with severe asthma. Interleukin-5 (IL-5) is a pro-inflammatory cytokine that plays a pivotal pathogenic role in eosinophilic asthma; it is involved in eosinophil differentiation, activation and tissue migration, and it is equally involved in eosinophil survival and the prevention of apoptosis. Several monoclonal antibodies (MABs) targeting IL-5 or its cellular receptor are currently being developed for the treatment of severe asthma. We discuss their mode of action and the results observed in recently published clinical trials. It seems that, generally, anti-IL-5 therapies have as their target a reduction of the frequency of asthma exacerbations and improvement of clinical and lung function parameters in selected patients with severe asthma and an eosinophilic phenotype. This new therapeutic class of drugs should certainly lead to improvement in the management of patients with persistent severe eosinophilic asthma who have not responded to currently available anti-asthmatic treatment.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Asthma; Eosinophil; IL-5; Biotherapies; Benralizumab; Mépolizumab; Reslizumab

1. Introduction

L'asthme est la maladie bronchique chronique la plus fréquente. C'est une maladie hétérogène par sa physiopathologie, son évolutivité et sa sévérité. Même si la mortalité par asthme

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : didier.a@chu-toulouse.fr (A. Didier).

a considérablement diminué ces dernières années, l'asthme reste à l'origine d'une altération de la qualité de vie et a des enjeux médico-économiques importants (recours aux soins, arrêts-maladie, hospitalisations) [1].

L'asthme sévère se définit comme un asthme restant non contrôlé malgré un traitement de fond par corticoïdes inhalés à fortes doses associé à un autre traitement de fond (et éventuellement à des corticoïdes oraux) ou un asthme dont le traitement corticoïde inhalé à forte dose associé au 2^e contrôleur (\pm corticoïdes oraux) ne peut être diminué sans induire une perte de contrôle de la maladie [2]. Ceci correspond donc aux patients recevant un traitement de palier 4 ou 5 selon les recommandations du Global Initiative for Asthma (GINA) [3]. L'absence de contrôle est définie par un score de symptômes correspondant à un mauvais contrôle (score ACQ élevé ou score ACT < 18) ou la survenue de deux exacerbations de l'asthme ou d'une exacerbation grave dans l'année précédente ou la présence d'une obstruction fixée (VEMS < 80 %) [2]. L'évaluation de la fréquence de l'asthme sévère reste imprécise mais il concernerait 3,6 à 13 % des asthmatiques [4,5]. Ceci justifierait, pour certains, de le considérer comme une maladie rare [6].

L'asthme, qu'il soit sévère ou pas, est une maladie hétérogène au plan clinique, fonctionnel et physiopathologique [3]. La classification en différents phénotypes et l'identification de biomarqueurs pour repérer les sous-groupes de patients répondeurs à des thérapies ciblées est un enjeu majeur pour l'avenir de la prise en charge des patients asthmatiques [7], en particulier pour les asthmatiques sévères chez lesquels la réponse aux corticoïdes inhalés est par définition non satisfaisante.

2. Le phénotype « éosinophile » dans l'asthme sévère : un phénotype hétérogène !

L'éosinophile est une cellule à fort tropisme tissulaire issue de la lignée granuleuse produite dans la moelle osseuse et qui ne représente que 1 à 4 % des leucocytes circulants. Il contient des granules intracellulaires composés de médiateurs pro-inflammatoires et cytotoxiques (protéine basique majeure, protéine cationique de l'éosinophile, neurotoxine dérivée de l'éosinophile et la peroxydase de l'éosinophile) et peut également produire des leucotriènes LTC₄ et des métalloprotéases, à l'origine de lésions de l'épithélium bronchique, d'une hyperactivité bronchique et d'un remodelage tissulaire. Cette cellule est également capable de sécréter de nombreuses cytokines pro-inflammatoires et des facteurs de croissance (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13, IL-16, IL-25, TNF, TGF α/β , CCL11 et CCL13) lui permettant de jouer un rôle clé dans le recrutement cellulaire [8]. La présence d'une inflammation éosinophilique est fréquemment rencontrée dans l'asthme sévère. L'éosinophilie peut être mise en évidence directement dans les voies aériennes par les techniques d'endoscopie ou la réalisation d'une expectoration induite ou indirectement par la numération des éosinophiles dans le sang ou par la mesure du monoxyde d'azote (NO) exhalé. L'éosinophilie est classiquement en lien avec l'inflammation allergique déclenchée par la voie Th2 à partir du contact des allergènes avec l'épithélium respiratoire. Néanmoins, dans l'asthme sévère, un sous-groupe

important de patients développe une inflammation éosinophilique sans avoir d'allergie identifiée, ce qui démontre que les mécanismes à l'origine de ce type d'inflammation ne sont pas univoques. Récemment a été identifiée une nouvelle classe de cellules lymphocytaires qui pourraient être le chaînon manquant entre la réponse Th2 allergique classique et l'inflammation éosinophilique chronique sans allergie identifiable. Ces cellules découvertes en 2010 ont finalement été dénommées cellules lymphoïdes innées (ILC, Innate Lymphoid Cells) [9,10]. Les ILC de type 2, une sous-classe des ILC, sont capables de sécréter de grandes quantités d'IL-13 et d'IL-5 mais pas d'IL-4 (à l'inverse des lymphocytes Th2) ce qui en fait d'excellents candidats pour jouer un rôle clé dans l'inflammation éosinophilique non allergique [9,10].

3. Éosinophiles et IL-5

L'interleukine-5 (IL-5), une cytokine pro-inflammatoire, joue un rôle crucial dans la maturation, le recrutement, la prolifération et la migration vers les tissus de l'éosinophile [11,12]. L'IL-5 est également impliquée dans la survie cellulaire et la prévention de l'apoptose des éosinophiles [12]. L'IL-5 est essentiellement produite par les lymphocytes T CD4+ *Helper* activés, engagés dans une voie de différenciation de type 2 (Th2) [13]. Mais, d'autres cellules sont capables de produire de l'IL-5 comme les éosinophiles eux-mêmes, les basophiles et les ILC2 mentionnés au paragraphe précédent [9,10]. L'IL-5 se lie aux cellules effectrices par un récepteur spécifique composé de 2 sous-unités, une fixant le ligand, IL-5R α , et une sous-unité de signalisation, la chaîne β . La liaison de l'IL-5 à la chaîne β du récepteur n'est pas spécifique à cette interleukine puisque l'IL-3 et le GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor), cytokines impliquées plus précocement dans la différenciation des éosinophiles, pourraient également interagir avec ce domaine [13].

Compte tenu de son rôle essentiel dans les différentes fonctionnalités de l'éosinophile, l'IL-5 et son récepteur apparaissent comme une cible potentiellement intéressante pour le traitement de l'asthme, en particulier chez les patients ayant une activation des éosinophiles persistante malgré un traitement corticoïde bien conduit.

4. Anti-IL-5 dans l'asthme sévère

Plusieurs anticorps monoclonaux dirigés contre l'IL-5 ou contre son récepteur sont actuellement en cours d'évaluation à différentes phases de développement clinique après des études précliniques satisfaisantes sur des modèles animaux [14,15].

4.1. Anticorps anti-IL-5

4.1.1. Le mépolizumab

Le mépolizumab (GSK) est l'anticorps monoclonal humanisé dont le développement est le plus avancé puisque ce traitement est déjà commercialisé dans certains pays d'Europe et devrait l'être en France avant la fin de l'année 2016. Cet anticorps monoclonal humanisé se lie à l'IL-5 libre et empêche sa liaison à la sous-unité IL-5R α du récepteur. L'histoire du mépolizumab dans

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5669890>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5669890>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)