

LES TRAITEMENTS CIBLÉS DANS L'ASTHME : confirmations, espoirs et déceptions

F. SCHLEICH (1), R. LOUIS (2)

RESUME : L'asthme est une maladie chronique des voies aériennes. Le processus inflammatoire est constitué par différentes voies impliquant de nombreuses cytokines et médiateurs protéiques. En dépit des thérapeutiques existantes, les patients atteints d'asthme sévère présentent un risque élevé d'exacerbations sévères qui peuvent parfois être fatales et peu d'options thérapeutiques sont disponibles à l'heure actuelle. C'est dans ce cadre que des traitements biologiques ont été développés afin d'aider les patients atteints d'asthme réfractaire en interférant avec plusieurs acteurs des cascades moléculaires conduisant à l'asthme. En plus de réduire la fréquence des exacerbations, certains de ces traitements sont capables de diminuer le recours aux corticoïdes inhalés et systémiques et peuvent exercer d'autres effets bénéfiques chez l'asthmatique.

MOTS-CLÉS : *Asthme sévère - Traitements biologiques - Inflammation*

INTRODUCTION

L'étude GOAL a démontré que la majorité des patients asthmatiques sont bien contrôlés grâce à une combinaison de corticoïdes inhalés et de β_2 -mimétiques à longue durée d'action. Cependant, 30% des patients sous traitement optimal gardent un asthme insuffisamment contrôlé (1). Parmi ceux-ci, certains ont des symptômes quotidiens, une consommation élevée de bronchodilatateurs de secours et une altération permanente de la fonction respiratoire. Heureusement, les asthmatiques réfractaires (2) ne représentent que 5 à 10% des cas, mais ils contribuent de façon significative aux coûts des soins de santé (3). Ces patients sont à plus haut risque d'exacerbation, d'hospitalisation, de mortalité et ont une qualité de vie altérée (4). Ceci souligne l'importance du développement de traitements additionnels. Les asthmatiques non contrôlés ont le plus souvent une inflammation résiduelle contribuant à l'expression clinique de la maladie et le traitement ciblé sur une des composantes de l'inflammation résiduelle pourrait améliorer le contrôle de l'asthme.

RAISONS AYANT CONDUIT AU DÉVELOPPEMENT DE THÉRAPIES CIBLÉES ANTI-INFLAMMATOIRES

Wenzel et coll. ont montré la persistance d'une inflammation éosinophilique dans les voies res-

TARGETED ASTHMA THERAPIES :

CONFIRMATIONS, HOPES, AND DISAPPOINTMENTS

SUMMARY : Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways. The inflammatory process is driven by different pathways involving cytokines and other protein mediators. Patients with severe asthma are at high risk of severe exacerbations and death and have few therapeutic options available. Therefore, biological agents have been developed to help patients with refractory asthma by interfering with several compounds of the asthma inflammatory cascade. In addition to decreasing exacerbations, some of those treatments have a steroid sparing role and many beneficial effects in asthmatics.

KEYWORDS : *Severe asthma - Biological treatments - Inflammation*

piratoires de l'asthmatique sévère (5) de même qu'une infiltration de la paroi par des neutrophiles. D'autres auteurs ont observé la persistance d'une inflammation éosinophilique chez les patients présentant un asthme non contrôlé malgré un traitement par stéroïdes inhalés (6, 7). De même, chez l'asthmatique sévère réfractaire, le pourcentage d'éosinophiles de l'expectoration induite est corrélé à un taux plus élevé d'exacerbations (8). Un traitement complémentaire aux stéroïdes inhalés, lorsqu'ils sont insuffisants pour maîtriser l'inflammation éosinophilique, pourrait donc s'avérer utile en agissant sur une voie de la cascade inflammatoire résistant aux stéroïdes. Les cibles protéiques potentielles sont choisies en fonction de la possibilité de dosage biologique de la protéine et de l'observation d'une majoration des valeurs de ces cibles en cas de pathologie asthmatique. Les effets physiologiques de ces protéines doivent mimer certaines caractéristiques de l'asthme.

CASCADES INFLAMMATOIRES DANS L'ASTHME ET CIBLES POTENTIELLES

IgE

Des études de populations ont montré une association entre la prévalence de l'asthme et les taux d'IgE sériques (9). Les IgE jouent un rôle central dans la pathogenèse de l'asthme allergique. Il existe deux phases essentielles qui sont la sensibilisation à l'allergène et l'expression clinique des symptômes lors d'une nouvelle exposition à l'allergène auquel on est sensibi-

(1) Fonction, (2) Chef de Service, Service de Pneumologie, CHU de Liège

lisé. Pendant la sensibilisation, l'antigène inhalé est pris en charge par les cellules dendritiques présentatrices de l'antigène et présenté aux lymphocytes T spécifiques de celui-ci. Dans le phénotype asthmatique atopique, les lymphocytes T répondent à ce stimulus par une production de cytokines telles l'IL-4 et l'IL-5, qui favorisent le développement des lymphocytes B producteurs d'IgE. Les IgE sont composées d'une région variable (Fab) qui lie l'antigène et d'une région constante (Fc) qui se lie au récepteur. La portion Fc des IgE circulantes se lie aux récepteurs à haute affinité présents à la surface des mastocytes et des basophiles. Lors d'une nouvelle exposition, l'allergène pontre les IgE à la surface des mastocytes et des basophiles et conduit à la libération explosive de médiateurs inflammatoires comprenant l'histamine, des prostaglandines, les cystéinyl-leucotriènes, des chémokines et des cytokines. Ces médiateurs précipitent une réaction aiguë immédiate responsable d'un bronchospasme, exprimé cliniquement comme un épisode aigu d'asthme. Les médiateurs libérés au cours de la phase aiguë préparent aussi la réaction tardive, survenant 6 à 8 heures plus tard, responsable d'un nouvel accès bronchospastique et d'une phase prolongée d'hyperréactivité bronchique.

Le rôle des IgE n'est sans doute pas confiné à l'asthme atopique. Selon les données de la clinique de l'asthme du CHU, environ 20% des asthmes non atopiques présentent des taux élevés d'IgE sériques. Indépendamment de leur liaison à l'allergène, on sait aujourd'hui que les IgE ont un effet biologique qui leur est propre sur l'activation et la survie des mastocytes en interagissant directement par fixation au récepteur de forte affinité (FcεR1) (10).

IL-5

L'IL-5 est une cytokine, principalement produite par les cellules Th2 et, dans une moindre mesure, par les mastocytes activés, qui joue un rôle clé dans la maturation, le recrutement, l'activation et la survie des éosinophiles (11). Elle est également impliquée dans la maturation des cellules B. Elle contribue au développement d'un état inflammatoire chronique et est considérée comme le facteur régulateur central de l'éosinophilie des voies respiratoires. Plusieurs études ont montré une surexpression et une augmentation de la libération d'IL-5 dans l'asthme et l'ont reliée à l'intensité de l'inflammation éosinophilique (12, 13).

IL-4

L'IL-4, une cytokine emblématique Th2, joue un rôle important dans l'initiation de la réponse immune allergique. Elle est responsable du changement d'isotype d'immunoglobuline produit par le lymphocyte B (IgM en IgE) avec majoration subséquente de la production d'IgE (14). Il existe deux types de récepteurs à l'IL-4. Le récepteur de type 1 est propre à l'IL-4 alors que le récepteur de type 2 est commun à l'IL-4 et IL-13, ceci pouvant expliquer des similarités d'action biologique entre ces deux cytokines (15).

En plus de son effet sur les cellules B, l'IL-4, contrairement à l'IL-13, induit la différenciation des cellules Th0 en phénotype Th2 et joue un rôle anti-apoptotique pour le lymphocyte T. Suite à son interaction avec le mastocyte, l'IL-4 stimule l'expression des récepteurs aux IgE à leur surface et détermine leur capacité à produire des cystéinyl-leucotriènes (16). La production d'IL-4 est également corrélée à l'amplitude de l'inflammation éosinophilique après challenge allergénique (17).

IL-13

L'IL-13 est une cytokine, produite par les cellules Th2, impliquée dans l'amplification et l'expansion des réponses immunes. En effet, elle induit un accroissement de la production en IgE, une majoration de l'expression des VCAM à la surface des cellules endothéliales, une activation et un recrutement des éosinophiles, une modulation de l'expression des récepteurs aux IgE à la surface des mastocytes, une augmentation de l'expression des MCH de classe 1 et des CD23 à la surface des macrophages et l'inhibition de l'expression de gènes pro-inflammatoires. De plus, elle induit une prolifération fibroblastique et une synthèse de collagène ainsi qu'une métaplasie des cellules caliciformes, une hypersécrétion de mucus, une prolifération des fibres musculaires lisses et une majoration des contractions des fibres musculaires lisses induites par les agents cholinergiques (18). Certains asthmatiques non contrôlés gardent des taux élevés d'IL-13 dans l'expectoration induite malgré l'administration de corticostéroïdes inhalés et systémiques, ce qui laisse soupçonner un rôle de l'IL-13 dans la résistance aux corticostéroïdes (19, 20). Ces multiples rôles dans la pathogénie de l'asthme en font une cible logique pour les traitements biologiques.

TNF- α

Le TNF- α est une cytokine pléiotropique qui exerce une action sur les neutrophiles, les éosinophiles et les mastocytes qui sont impliqués dans l'asthme (21). Cette cytokine est produite par les macrophages, les lymphocytes, les mastocytes, les cellules endothéliales et les fibroblastes. Elle joue un rôle pro-inflammatoire (induction de radicaux libres et de gènes impliqués dans l'inflammation) et régule la prolifération, la différenciation, la migration, l'activation et l'apoptose des cellules. Les agents biologiques qui s'opposent à l'effet du TNF α ont démontré leur efficacité dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques telles la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn (22). En plus de contribuer à la cascade inflammatoire, cette cytokine peut induire un bronchospasme chez les individus sensibles (23). L'augmentation de la production de TNF α dans les voies aériennes d'asthmatiques et, en particulier, dans celles des asthmatiques sévères est cependant controversée (24, 25).

IL-2

L'inflammation des voies aériennes dans l'asthme implique l'activation des cellules T avec majoration du nombre de cellules T CD25+ activées et une augmentation des taux d'IL-2 et des chaînes α des récepteurs solubles de l'IL-2 dans les voies respiratoires des patients porteurs d'un asthme sévère (26, 27). L'activation des cellules T CD25+ par l'IL-2 contribue à l'initiation et la potentialisation de l'inflammation (impliquant les éosinophiles, basophiles, IL-4 et IL-5) dans l'asthme.

TRAITEMENTS CIBLÉS COMMERCIALISÉS OU EN DÉVELOPPEMENT

ANTI-IGE : OMALIZUMAB (XOLAIR®)

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé composé de 95% d'IgG1 humaine et de 5% d'IgG murine (28). Il agit comme un anticorps neutralisant en liant l'IgE par sa fraction constante (Fc). Puisqu'il se lie sur le même site destiné à la fixation de l'IgE à la surface des basophiles et des mastocytes, l'IgE, une fois fixée à l'omalizumab, est incapable d'activer le mastocyte et le basophile. Il n'est donc pas anaphylactogénique (29). L'omalizumab forme de petits complexes IgE-anti-IgE biologiquement inertes, n'activant pas la cascade du complément (30). Ces petits complexes sont rapidement éliminés par voie urinaire (31). Des études

réalisées dans l'asthme allergique montrent que l'omalizumab diminue le taux d'IgE de façon dose-dépendante. Peu après son administration, on observe une chute de 89 à 99% du taux d'IgE libres sériques (32). Plusieurs études ont montré que l'omalizumab réduit les réponses aiguës et tardives chez l'asthmatique, après inhalation de l'allergène (33). La réactivité des tests cutanés est également diminuée sous omalizumab. De façon intéressante, la fixation de l'IgE sur son récepteur induit l'expression d'autres récepteurs similaires selon une auto-régulation positive. Dès lors l'omalizumab, en réduisant la fixation des IgE, diminue l'expression des Fc ϵ RI à la surface des basophiles et des mastocytes, car ceux-ci sont internalisés dans le cytoplasme et dégradés (29). Ceci permet une diminution de la fixation des IgE circulantes et prévient la libération de médiateurs inflammatoires. Il est ainsi possible d'observer une désensibilisation des mastocytes et des basophiles se manifestant par la nécessité d'une stimulation antigénique plus importante pour entraîner une réaction atopique (34). D'une façon similaire, en diminuant le taux d'IgE circulantes, l'omalizumab réduit l'expression des Fc ϵ RI à la surface des cellules dendritiques, et donc la présentation des allergènes. L'étude INNOVATE, randomisée, multicentrique, en double aveugle et placebo-contrôlée a été conduite chez des patients asthmatiques non contrôlés malgré un traitement par hautes doses de stéroïdes inhalés et LABA. Cette étude a montré que le traitement par omalizumab, administré par voie sous-cutanée, réduit de façon significative le taux d'exacerbations, le taux d'exacerbations sévères et le taux d'admissions aux urgences par rapport au groupe placebo (35). Les scores de qualité de vie (36-38) et le VEMS matinal sont également améliorés sous traitement. Cependant, les patients qui nécessitent une corticothérapie orale quotidienne montrent une réponse faible à l'omalizumab. D'autres études ont montré des résultats similaires en ce qui concerne les exacerbations dans l'asthme allergique persistant modéré à sévère. De plus, la dose de corticostéroïdes inhalés pour un contrôle optimal de l'asthme était inférieure chez les patients sous omalizumab. La réponse au traitement peut prendre plusieurs semaines et il est suggéré de poursuivre le traitement au moins 12 semaines avant une première évaluation de l'efficacité (36, 38-41). Il est probable que l'amélioration de la qualité de vie observée dans ces études soit en partie secondaire à un suivi attentif et régulier lié au mode d'administration du traitement (42). L'omalizumab est remboursé en Belgique depuis septembre 2006

moyennant le respect de conditions très strictes. Les études cliniques montrent que les effets secondaires de l'omalizumab sont peu fréquents et diffèrent peu de ceux observés dans le groupe placebo, hormis les réactions au niveau du site d'injection. Le frein majeur à l'instauration de ce traitement reste son coût élevé.

ANTI-IL5: MÉPOLIZUMAB, RESLIZUMAB

Les premières études *in vitro* et chez l'animal testant les anticorps monoclonaux anti-IL5 ont montré une réduction significative de l'éosinophilie bronchique et une amélioration de la réactivité bronchique (43, 44). Les anticorps anti-IL-5R inhibent la prolifération cellulaire médiée par l'IL-5 et induisent une cytotoxicité des éosinophiles médiée par les anticorps.

Dans une étude de phase I, Busse et coll. ont démontré la sécurité d'administration d'une dose unique de l'anticorps dirigé contre le récepteur alpha de IL-5 pour une durée de 2 à 3 mois (45).

Malgré les résultats prometteurs *in vitro* et chez l'animal, les essais cliniques initiaux utilisant les anticorps monoclonaux humanisés dirigés contre l'IL-5 ont montré que cette stratégie thérapeutique réduisait l'éosinophilie sanguine et des voies respiratoires sans pour autant améliorer le contrôle des symptômes d'asthme, l'hyperréactivité bronchique ou la phase allergique tardive (46-48). Elles suggéraient donc un effet minimal du mépolizumab chez les sujets asthmatiques. Néanmoins les études plus récentes et de longue durée (1 an) (49, 50), réalisées chez des patients asthmatiques ciblés présentant une hyperéosinophilie de l'expectoration non contrôlée (>3%), malgré un traitement par corticoïdes oraux ou des hautes doses de corticoïdes inhalés, ont démontré un effet d'épargne des corticostéroïdes et une réduction des exacerbations. Ce sous-groupe de patients représente 60% des asthmatiques sévères selon les données du registre belge de l'asthme sévère.

Une étude randomisée contrôlée en double aveugle avec administration de mépolizumab à la dose de 750 mg IV tous les mois durant 5 mois a montré, dans le sous-groupe de patients ayant ce phénotype, la possibilité d'une dégressivité du traitement par corticoïdes sans apparition d'exacerbations (50). Les auteurs ont observé un allongement significatif du délai d'apparition des exacerbations, une réduction drastique de l'éosinophilie sanguine et de l'expectoration. Une étude similaire a confirmé ces résultats dans ce sous-groupe de patients et a montré une réduction du nombre d'exacerbations, associée

à une amélioration des scores de qualité de vie (49). Il n'y avait cependant pas d'amélioration significative du contrôle de l'asthme, du taux de FE_{NO} et du VEMS.

Le reslizumab est un anticorps humanisé IgG4/κ qui neutralise l'IL-5 circulante en l'empêchant de se fixer aux éosinophiles. Une étude récente randomisée (51), placebo contrôlée, a été conduite chez des patients avec asthme éosinophilique non contrôlé malgré des doses élevées de corticostéroïdes inhalés. Contrairement aux études réalisées avec le mépolizumab, cette étude a montré une amélioration du VEMS et une amélioration du contrôle de l'asthme, celle-ci étant particulièrement marquée dans le sous-groupe de patients présentant des polypes nasaux. Elle a également confirmé une chute du taux d'éosinophiles sanguins et de l'expectoration. Il existait une tendance à la réduction des exacerbations mais contrairement à l'étude de Haldar et coll. (49), cette différence n'était pas significative. Cette observation est peut-être liée à la durée plus courte (6 mois) de l'étude sur le reslizumab, limitant ainsi la possibilité d'apparition d'exacerbations. L'étude de Castro et coll. (51) suggère que, chez des patients présentant un asthme éosinophilique non contrôlé, la présence de polypes nasaux pourrait aider à identifier les sujets qui bénéficieront le plus d'une thérapie ciblée contre l'IL-5. D'autres études sont nécessaires afin d'investiguer spécifiquement cette hypothèse et de démontrer si l'effet de l'antagonisme des récepteurs alpha est similaire ou plus efficace que l'antagonisme de l'IL-5 lui-même.

ANTI IL-13 : (LÉBRIKIZUMAB)

Un phénotype TH2 associé à des taux élevés d'IL-13 et de périostine a été récemment décrit (52). Ces patients présentent aussi des taux élevés d'IgE et d'éosinophiles.

Le lébrikizumab est un anticorps monoclonal humanisé IgG4 inhibant la fonction de l'IL-13. Une étude récente (53) randomisée, contrôlée, en double aveugle, a été réalisée chez des patients asthmatiques non contrôlés malgré des doses élevées de corticoïdes inhalés et systémiques. L'administration d'anti-IL-13 ne permettait pas une réduction significative du taux d'exacerbations, ni des symptômes d'asthme. Dans le groupe présentant un taux basal élevé de périostine, l'amélioration du VEMS pré-bronchodilatation et du taux de FENO était significative. Cette étude montre des effets physiologiques limités de l'anti-IL13 et l'absence d'effets sur les symptômes et les exacerbations. D'autres essais

à plus large échelle devront être réalisés afin de confirmer et préciser ces résultats.

ANTI-IL4

En dépit de l'importance supposée de l'interleukine-4 dans l'asthme allergique, les études récentes n'ont pas permis de montrer un effet bénéfique des antagonistes de l'IL-4 et du récepteur alpha de l'IL-4 chez les sujets asthmatiques.

INHIBITION CONCOMITANTE DE L'IL4 ET L'IL-13 :

PITRAKINRA

L'étude de Wenzel et coll., randomisée, placebo-contrôlée, en double aveugle (54), a testé l'efficacité du pitrakinra, un variant de l'IL-4 qui inhibe la liaison de l'IL-4 et l'IL-13 sur le récepteur α de l'IL-4. Cette drogue, administrée durant 4 semaines par voie sous-cutanée ou inhalée chez des asthmatiques non traités par stéroïdes inhalés, permettait une atténuation de la chute du VEMS après challenge allergénique, quelle que soit la voie d'administration. Ceci supporte l'hypothèse que l'inhibition concomitante de l'IL-4 et l'IL-13 peut modifier le décours de la réponse asthmatique tardive après challenge allergénique. La fréquence des crises d'asthme spontanées nécessitant l'administration d'un traitement de secours était également diminuée, suggérant une amélioration du contrôle de l'asthme sous traitement. Cette étude préliminaire doit être confirmée dans le cadre d'un essai de longue durée.

ANTI-TNF α : L'ÉTANERCEPT, INFLIXIMAB, GOLIMUMAB

Le traitement par anti-TNF α est déjà bien établi dans certaines pathologies inflammatoires comme la maladie de Crohn ou la polyarthrite rhumatoïde. Une étude a testé l'efficacité de l'infliximab chez l'asthmatique sévère et s'est révélée peu probante (55). L'étude d'Howarth et coll. (24) concernant l'étanercept a montré que le produit était relativement bien toléré avec une réduction de la réactivité bronchique et du recours au traitement de secours, de même qu'une amélioration des paramètres de fonction pulmonaire. Cependant, les patients retrouvaient leur état clinique de base 8 semaines après l'arrêt du traitement. D'autres études croisées, placebo-contrôlées, réalisées chez un nombre limité d'asthmatiques sévères ont confirmé l'amélioration de la réactivité bronchique, du VEMS et des paramètres de qualité de vie (56). Ces premiers résultats encourageants ont été remis en cause par 3 publications récentes (41, 57), rapportant les résultats d'études randomisées multicentriques

et placebo-contrôlées, chez des patients présentant un asthme sévère réfractaire. L'étude relative au golimumab n'a pas démontré de profil risque-bénéfice favorable dans l'asthme réfractaire (58). Dans l'étude de Morjaria et coll. (57), les patients recevant 50 mg d'étanercept par semaine avaient un meilleur contrôle de leur asthme, mais ne présentaient pas d'amélioration de leur fonction respiratoire, de la réactivité bronchique, ou de leur qualité de vie. Les taux de neutrophiles et d'éosinophiles de l'expectoration n'étaient pas modifiés sous traitement. L'étude d'Holgate et coll. (59) administrant 25 mg d'étanercept 2x/semaine, n'a pas montré d'amélioration significative du VEMS, du contrôle de l'asthme, des exacerbations, de la réactivité bronchique, ou de la qualité de vie dans le groupe traité par rapport aux patients recevant le placebo. De futures études multicentriques conduites sur des populations plus ciblées pourraient fournir une réponse plus claire quant au rôle du traitement par anti-TNF α dans l'asthme réfractaire.

ANTI-IL2 : DACLIZUMAB

Le daclizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie à la sous-unité α du récepteur à haute affinité IL2-R et inhibe ainsi l'activité biologique de l'IL-2 en empêchant sa fixation. Il est commercialisé dans le traitement préventif des rejets de greffe rénale. Ce traitement a été testé chez des asthmatiques modérés à sévères non contrôlés, présentant une obstruction réversible persistante malgré un traitement par doses élevées de corticoïdes inhalés (60). Cette étude randomisée en double aveugle placebo-contrôlée a montré que le daclizumab permettait une amélioration légère du VEMS et de l'indice de Tiffeneau et diminuait le recours au traitement de secours par β 2-mimétiques à courte durée

Tableau I. Effet des thérapies ciblées sur la fonction pulmonaire, le taux d'IgE sériques, le taux d'éosinophiles sanguins (Eos sg), les marqueurs inflammatoires bronchiques (éosinophilie de l'expectoration induite (Eos SI) et FENO), le contrôle de l'asthme (ACT, ACQ, AQLQ) et la fréquence des exacerbations.

	Fonction pulmonaire	IgE	Eos sg	Eos SI ou FENO50	ACT, ACT, AQLQ	Exacerbations
Anti-IgE	↑	↓↓↓	↓	↓	↑↑	↓↓↓
Anti-IL5	0	?	↓↓↓	↓↓↓	±	↓↓
Anti-IL2	↑	?	↓	?	↑↑	↓↓
Anti-IL13	↑	↓	↑	↓↓	0	0
Anti-TNF α	0	?	?	?	0	0
Anti-IL4 et IL13	↑	0	0	0	?	?

d'action par rapport au groupe placebo, mais que cette amélioration ne persistait pas lors de la dégression de la dose de stéroïdes inhalés. Par contre, le daclizumab permettait une réduction de la fréquence des exacerbations qui perdurait après arrêt du traitement et une réduction significative des marqueurs d'inflammation systémique (ECP et éosinophilie sanguine). Le daclizumab pourrait être un agent d'épargne des corticoïdes chez des asthmatiques non contrôlés sous hautes doses de corticoïdes inhalés. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

AUTRES MOLÉCULES EN COURS DE DÉVELOPPEMENT

Des anticorps dirigés contre d'autres cytokines (IL-9, IL-25, IL-33 et lymphoprotéine stromale thymique) sont en développement pour le traitement de l'asthme.

CONCLUSION

La compréhension des mécanismes inflammatoires des voies respiratoires qui conduisent au développement de l'asthme est en constante progression et fournit de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles. A l'heure actuelle, les traitements disponibles dans l'asthme réfractaire sont indiqués pour un nombre limité de patients aux caractéristiques bien définies. L'omalizumab (anti-IgE) représente un complément thérapeutique efficace dans l'asthme allergique sévère réfractaire en réduisant les exacerbations sévères et la charge en corticostéroïdes. Parmi les traitements biologiques dirigés contre les cytokines Th2, le mépilizumab et le reslizumab (anti-IL-5) semblent actuellement les plus prometteurs en tant qu'agents d'épargne en corticoïdes chez le patient présentant un asthme éosinophilique sévère.

BIBLIOGRAPHIE

- Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al.— Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, **170**, 836-844.
- Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, **162**, 2341-2351.
- Godard P, Chanez P, Siraudin L, et al.— Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study. *Eur Respir J*, 2002, **19**, 61-67.
- Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ, et al.— Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med*, 2007, **101**, 2437-2446.
- Wenzel SE, Szeffler SJ, Leung DY, et al.— Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, **156**, 737-743.
- Quaedvlieg V, Sele J, Henket M, Louis R.— Association between asthma control and bronchial hyperresponsiveness and airways inflammation: a cross-sectional study in daily practice. *Clin Exp Allergy*, 2009, **39**, 1822-1829.
- Romagnoli M, Vachier I, Tarodo dIF, et al.— Eosinophilic inflammation in sputum of poorly controlled asthmatics. *Eur Respir J*, 2002, **20**, 1370-1377.
- Lemiere C, Ernst P, Olivenstein R, et al.— Airway inflammation assessed by invasive and noninvasive means in severe asthma: eosinophilic and noneosinophilic phenotypes. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, **118**, 1033-1039.
- Burrows B, Martinez FD, Halonen M, et al.— Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med*, 1989, **320**, 271-277.
- Kitaura J, Song J, Tsai M, et al.— Evidence that IgE molecules mediate a spectrum of effects on mast cell survival and activation via aggregation of the FcεpsilonR1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100**, 12911-12916.
- Takatsu K, Nakajima H.— IL-5 and eosinophilia. *Curr Opin Immunol*, 2008, **20**, 288-294.
- Motojima S, Akutsu I, Fukuda T, et al.— Clinical significance of measuring levels of sputum and serum ECP and serum IL-5 in bronchial asthma. *Allergy*, 1993, **48**, 98-106.
- Robinson DS, Hamid Q, Ying S, et al.— Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med*, 1992, **326**, 298-304.
- Coffman RL, Ohara J, Bond MW, et al.— B cell stimulatory factor-1 enhances the IgE response of lipopolysaccharide-activated B cells. *J Immunol*, 1986, **136**, 4538-4541.
- Oh CK, Geba GP, Molfino N.— Investigational therapeutics targeting the IL-4/IL-13/STAT-6 pathway for the treatment of asthma. *Eur Respir Rev*, 2010, **19**, 46-54.
- Hsieh FH, Lam BK, Penrose JF, et al.— T helper cell type 2 cytokines coordinately regulate immunoglobulin E-dependent cysteinyl leukotriene production by human cord blood-derived mast cells: profound induction of leukotriene C(4) synthase expression by interleukin 4. *J Exp Med*, 2001, **193**, 123-133.
- Bettiol J, Sele J, Henket M, et al.— Cytokine production from sputum cells after allergenic challenge in IgE-mediated asthma. *Allergy*, 2002, **57**, 1145-1150.
- Brightling CE, Saha S, Hollins F.— Interleukin-13: prospects for new treatments. *Clin Exp Allergy*, 2010, **40**, 42-49.
- Kraft M, Hamid Q, Chrousos GP, et al.— Decreased steroid responsiveness at night in nocturnal asthma. Is the macrophage responsible? *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, **163**, 1219-1225.
- Spahn JD, Szeffler SJ, Surs W, et al.— A novel action of IL-13: induction of diminished monocyte glucocorticoid receptor-binding affinity. *J Immunol*, 1996, **157**, 2654-2659.
- Hughes JM, Stringer RS, Black JL, Armour CL.— The effects of tumour necrosis factor alpha on mediator release from human lung. *Pulm Pharmacol*, 1995, **8**, 31-36.

22. Belaiche J, Louis E.— Treatment of Crohn disease in adults with tumor necrosis factor- α (TNF- α) antibodies. *Rev Med Liege*, 2000, **55**, 827-832.
23. Thomas PS, Heywood G.— Effects of inhaled tumour necrosis factor α in subjects with mild asthma. *Thorax*, 2002, **57**, 774-778.
24. Howarth PH, Babu KS, Arshad HS, et al.— Tumour necrosis factor (TNF α) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid dependent asthma. *Thorax*, 2005, **60**, 1012-1018.
25. Manise M, Schleich F, Gusbin N, et al.— Cytokine production from sputum cells and blood leukocytes in asthmatics according to disease severity. *Allergy*, 2010, **65**, 889-896.
26. Corrigan CJ, Hartnell A, Kay AB.— T lymphocyte activation in acute severe asthma. *Lancet*, 1988, **1**, 1129-1132.
27. Park CS, Lee SM, Chung SW, et al.— Interleukin-2 and soluble interleukin-2 receptor in bronchoalveolar lavage fluid from patients with bronchial asthma. *Chest*, 1994, **106**, 400-406.
28. Tarantini F, Baiardini I, Passalacqua G, et al.— Asthma treatment : 'magic bullets which seek their own targets'. *Allergy*, 2007, **62**, 605-610.
29. Chang TW.— The pharmacological basis of anti-IgE therapy. *Nat Biotechnol*, 2000, **18**, 157-162.
30. Owen CE.— Anti-immunoglobulin E therapy for asthma. *Pulm Pharmacol Ther*, 2002, **15**, 417-424.
31. Corne J, Djukanovic R, Thomas L, et al.— The effect of intravenous administration of a chimeric anti-IgE antibody on serum IgE levels in atopic subjects : efficacy, safety, and pharmacokinetics. *J Clin Invest*, 1997, **99**, 879-887.
32. Hochhaus G, Brookman L, Fox H, et al.— Pharmacodynamics of omalizumab : implications for optimised dosing strategies and clinical efficacy in the treatment of allergic asthma. *Curr Med Res Opin*, 2003, **19**, 491-498.
33. Fahy JV, Liu J, Wong H, Boushey HA.— Analysis of cellular and biochemical constituents of induced sputum after allergen challenge : a method for studying allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*, 1994, **93**, 1031-1039.
34. MacGlashan DW, Bochner BS, Adelman DC, et al.— Down-regulation of Fc(ϵ)RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol*, 1997, **158**, 1438-1445.
35. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al.— Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*, 2005, **60**, 309-316.
36. Brusselle G, Michils A, Louis R, et al.— «Real-life» effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med*, 2009, **103**, 1633-1642.
37. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, et al.— Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis : SOLAR. *Allergy*, 2004, **59**, 709-717.
38. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, et al.— Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy : a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2011, **154**, 573-582.
39. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al.— Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, **108**, 184-190.
40. Busse WW, Massanari M, Kianifard F, Geba GP.— Effect of omalizumab on the need for rescue systemic corticosteroid treatment in patients with moderate-to-severe persistent IgE-mediated allergic asthma : a pooled analysis. *Curr Med Res Opin*, 2007, **23**, 2379-2386.
41. Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, et al.— Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy*, 2004, **34**, 632-638.
42. Louis R.— Anti-IgE : a significant breakthrough in the treatment of airway allergic diseases. *Allergy*, 2004, **59**, 698-700.
43. Hamelmann E, Oshiba A, Loader J, et al.— Antiinterleukin-5 antibody prevents airway hyperresponsiveness in a murine model of airway sensitization. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, **155**, 819-825.
44. Lach-Trifilieff E, McKay RA, Monia BP, et al.— In vitro and in vivo inhibition of interleukin (IL)-5-mediated eosinopoiesis by murine IL-5R α antisense oligonucleotide. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2001, **24**, 116-122.
45. Busse WW, Katial R, Gossage D, et al.— Safety profile, pharmacokinetics, and biologic activity of MEDI-563, an anti-IL-5 receptor α antibody, in a phase I study of subjects with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, **125**, 1237-1244.
46. 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.
47. 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.
48. 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**, 2144-2148.
49. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al.— Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*, 2009, **360**, 973-984.
50. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al.— Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med*, 2009, **360**, 985-993.
51. 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.
52. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, et al.— T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, **180**, 388-395.
53. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al.— Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med*, 2011, **365**, 1088-1098.
54. Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R, et al.— Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients : results of two phase 2a studies. *Lancet*, 2007, **370**, 1422-1431.

55. 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**, 753-762.
56. Berry MA, Hargadon B, Shelley M, et al.— Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. *N Engl J Med*, 2006, **354**, 697-708.
57. Morjaria JB, Chauhan AJ, Babu KS, et al.— The role of a soluble TNFalpha receptor fusion protein (etanercept) in corticosteroid refractory asthma : a double blind, randomised, placebo controlled trial. *Thorax*, 2008, **63**, 584-591.
58. 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**, 549-558.
59. Holgate ST, Noonan M, Chanez P, et al.— Efficacy and safety of etanercept in moderate-to-severe asthma: a randomised, controlled trial. *Eur Respir J*, 2011, **37**, 1352-1359.
60. Busse WW, Israel E, Nelson HS, et al.— Daclizumab improves asthma control in patients with moderate to severe persistent asthma : a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, **178**, 1002-1008.

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