

Biothérapies pour le traitement de l'asthme

Dr Florian Charbonnier

Les recommandations GINA 2023 proposent, en fonction du contrôle de l'asthme, une escalade des corticostéroïdes inhalés et des bronchodilatateurs.

Dans les cas les plus graves, des antimuscariniques et biothérapies seront nécessaires.

L'asthme est une dysrégulation de l'inflammation bronchique impliquant diverses cascades de réaction. La plus fréquente est le type 2, qui est médiée par un processus allergique ou non, avec deux biomarqueurs, les éosinophiles (cascade IL5) et les FENO (cascade IL13).

Plusieurs cibles biologiques sont utilisées depuis des années: omalizumab bloque les IgE dans l'asthme allergique, benralizumab bloque l'IL-5, dupilumab l'IL4 et IL13, et le tezepelumab bloque le TSLP qui se trouve très haut dans la cascade inflammatoire.

Ces biothérapies diminuent le nombre d'exacerbations et les symptômes et améliorent la fonction pulmonaire, et la plupart diminuent la corticodépendance.

C'est dans ce contexte que s'inscrit l'étude du jour, [SHAMAL](#), qui cherche à savoir si l'on peut réduire les corticostéroïdes inhalés chez des patients avec asthme éosinophilique sévère, lorsqu'ils sont traités par benralizumab.

Réduire les corticostéroïdes inhalés (CSI) pourrait réduire les risques liés à de très hautes doses: cataracte, diabète, insuffisance surrénalienne et ostéoporose.

Ce n'est pas la seule raison de l'étude, car les patients traités vont spontanément arrêter leur traitement de fond... Les anti-IL5 par exemple fonctionnent très bien, avec 83% de réponse favorable à deux ans, dont 14% de super répondeurs.

Méthode

C'est une étude de phase 4, randomisée, multicentrique sur 4 pays, en open-label.

Inclusion: Asthme sévère, contrôlé sous CSI haute dose + LABA + benralizumab
Durant la période de run-in, tous les patients sont placés sous budesonide/formoterol 400/12 2-0-2, avant d'être randomisés en 3:1.

Un groupe (n=43) sert de référence et est maintenu avec CSI hautes doses + LABA

L'autre groupe (n=125) voit sa dose de CSI progressivement réduite. Si toléré, un arrêt complet du traitement de fond est proposé pour garder budesonide/formoterol en réserve.

Après ces 32 semaines de réduction, la période de maintien dure 16 semaines.

Caractéristiques des patients

Sur 168 patients, aucun n'ont d'éosinophiles circulants, ce qui est un résultat attendu du benralizumab. Le FeNO est à 27 ppb en moyenne. Ils ont 3 exacerbations par an en moyenne, et présentent un score ACQ-5 de 0,53, ce qui démontre un excellent contrôle de l'asthme.

Résultats

92% (110) des patients peuvent réduire leur traitement de fond sous benralizumab, et 61% peuvent même l'interrompre complètement.

87% du groupe réduction ne fait pas d'exacerbations. Cependant, le risque est très bas globalement, et il n'y a pas de différence entre les deux groupes, ce qui est probablement lié à une réduction des exacerbations durant la période covid.

Il n'y a pas de changement dans le score ACQ, donc les symptômes restent bien contrôlés. A noter que c'est une mesure subjective, et que l'étude est en open-label.

En réduction de traitement, la VEMS décline alors que la FeNO augmente... L'analyse post-hoc montre que seuls ceux qui arrêtent complètement leur traitement de fond voient leur VEMS chuter et le FeNO augmenter en miroir. Les deux valeurs sont corrélées.

Conclusions

- Cette étude semble montrer que *chez les asthmatiques éosinophiliques sévères contrôlés sous benralizumab*:
- Il est possible de baisser/arrêter les CSI/LABA en traitement de fond sans perdre le contrôle sur les symptômes ni les exacerbations.
- La réduction entraîne une élévation du FeNO et un déclin de la fonction pulmonaire, surtout si l'arrêt est complet.

Pourquoi les fonctions pulmonaires déclinent?

...Parce que les bronchodilatateurs sont arrêtés!

Néanmoins, il ne s'agit probablement pas du mécanisme principal... Le protocole inclut une période de sevrage des LABA (mesure à > 12h de la prise), et cela n'explique pas l'augmentation du FeNO!

C'est probablement plutôt dû à l'arrêt des CSI...malheureusement il n'y a pas de bras CSI seul pour le démontrer clairement...

L'inflammation de type 2 diminue le VEMS par différents mécanismes:

- Hypertrophie du muscle lisse, oedème des muqueuses
- Remodelage bronchique
- Sécrétion de mucus, impaction mucoïde → c'est la voie d'IL 13, qui est aussi responsable de bronchoconstriction. Inhiber la voie IL14/IL13 permet de diminuer l'impaction mucoïde et donc de gagner du VEMS.

Le FeNO est le biomarqueur qui reflète l'activité de la cascade IL13. La corrélation entre la valeur de FENO et le déclin du VEMS en ml/année a été démontrée par la Copenhagen General Population Study (n=2850, 10ans).

Les inhibiteurs de l'axe IL13 vont donc ↓ le FeNO et ↑ ↑ le VEMS:

- corticoïdes via récepteurs spécifiques
- dupilumab via le récepteur IL4 de type II
- tezepelumab en bloquant les récepteurs TSLP en amont de la cascade.

Les biothérapies qui n'inhibent pas l'axe IL3 ont moins de bénéfices sur le VEMS → anti IL5 (benralizumab, mepolizumab) et les anti Ige (omalizumab).

Hypothèse physiopathologique

Le benralizumab et les CSI inhibent la cascade IL5, font chuter éosinophiles et permettent un contrôle de symptômes et des exacerbations. En même temps, les CSI inhibent la voie d'IL13, ce qui diminue le FeNO et préserve la fonction pulmonaire.

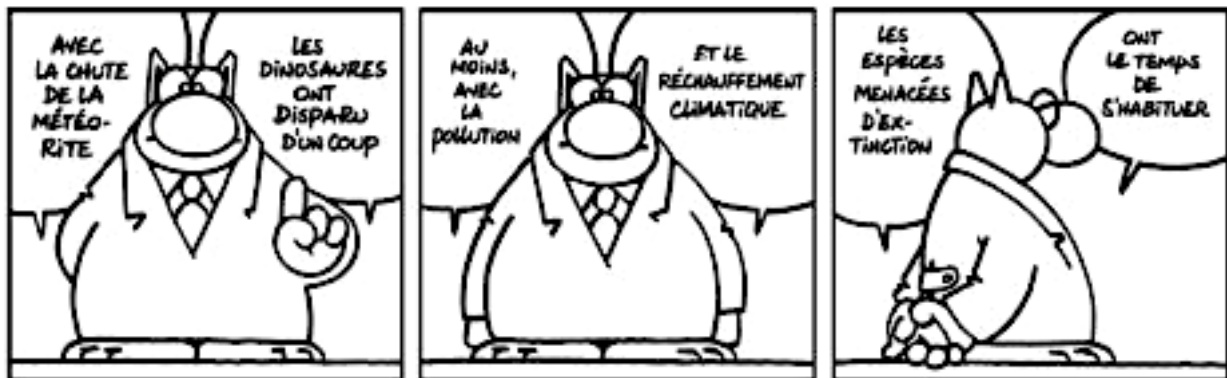
Quand les CSI sont arrêtés, il y a un risque de réaction inverse avec ↑ FeNO et ↓ ↓ VEMS.

Implications pour la pratique

Sous benralizumab, et probablement sous mepolizumab, une réduction suivie des CSI/LABA est possible. Un arrêt complet demande prudence, avec un suivi de la VEMS et du FeNO.

Ces données ne sont pas extrapolables aux autres biothérapies anti IL13. d'autres études similaires sont en cours pour le dupilumab ou tezepelumab.

Il est important de garder en tête la différence entre l'asthme difficile à traiter et l'asthme sévère. Passer d'abord par des solutions plus classiques, nébulisations, reconditionnement...



Compte-rendu de Valentine Borcic

valentine.borcic@gmail.com

Transmis par le laboratoire MGD

colloque@labomgd.ch