



ELSEVIER  
MASSON

Disponible en ligne sur

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte  
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie xxx (2014) xxx-xxx

REVUE FRANÇAISE  
D'**Allergologie**

## Autres traitements de l'asthme allergique

### *Other treatments for allergic asthma*

J. Just<sup>a,b,\*</sup>, F. Amat<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Centre de l'asthme et des allergies, hôpital Enfants – Armand-Trousseau, UPMC – université Paris 06, 26, avenue du Docteur-Arnold-Netter, 75571 Paris cedex 12, France

<sup>b</sup> Équipe EPAR, Inserm, UMR\_S 1136, institut Pierre-Louis d'épidémiologie et de santé publique, Sorbonne universités, UPMC – université Paris 06, 75013 Paris, France

#### Résumé

Les voies de recherche du traitement de l'asthme allergique sont représentées par les traitements susceptibles de modifier la marche allergique comme : la modification de l'air intérieur et extérieur, l'immunothérapie allergénique, et probablement les traitements ciblés comme l'omalizumab. Les nouvelles thérapeutiques pour les enfants souffrant d'asthme allergique sévère sont basées sur les phénotypes d'asthme permettant de définir des thérapeutiques ciblées basées sur des voies physiopathologiques différentes.

© 2014 Publié par Elsevier Masson SAS.

*Mots clés* : Asthme ; Allergie ; Enfant ; Immunothérapie allergénique spécifique ; Anticorps monoclonaux

#### Abstract

The trend of research for other treatments of allergic asthma is directed at those, which can modify the allergic march, such as the following: modification of indoor and outdoor air, allergen-specific immunotherapy and, probably, targeted treatments such as omalizumab. Newer treatments for children with severe allergic asthma are based on asthma phenotypes that permit us to define some therapeutics targeted on different pathophysiological pathways.

© 2014 Published by Elsevier Masson SAS.

*Keywords*: Asthma; Allergy; Children; Allergen-specific immunotherapy; Monoclonal antibodies

### 1. Introduction

Les voies de recherche pour le traitement de l'asthme allergique sont représentées par les traitements préventifs susceptibles de modifier la marche allergique comme :

- la modification de l'air intérieur et extérieur ;
- l'immunothérapie allergénique spécifique (ITS) par voie sous-cutanée ou par voie sublinguale ;

- et probablement les traitements ciblés comme l'omalizumab.

La plupart des enfants asthmatiques sont traités avec une combinaison standard de traitements par des bronchodilatateurs longue durée d'action bêta-2-agonistes (LABA) et des corticoïdes inhalés, et des traitements de secours par bronchodilatateur de courte durée d'action, mais il reste un besoin non comblé pour le traitement des asthmes sévères souvent d'origine allergique chez l'enfant (Fig. 1) [1]. Le développement de thérapies plus efficaces et plus sûres pour les enfants asthmatiques souffrant d'asthme sévère demeure tout à fait nécessaire. Ces nouveaux traitements sont basés sur les phénotypes d'asthme permettant de définir des thérapeutiques ciblées centrées sur des voies physiopathologiques différentes.

\* Auteur correspondant. Centre de l'asthme et des allergies, groupe hospitalier Trousseau – La Roche-Guyon, 26, avenue du Docteur-Arnold-Netter, 75012 Paris, France.

Adresse e-mail : [jocelyne.just@trs.aphp.fr](mailto:jocelyne.just@trs.aphp.fr) (J. Just).

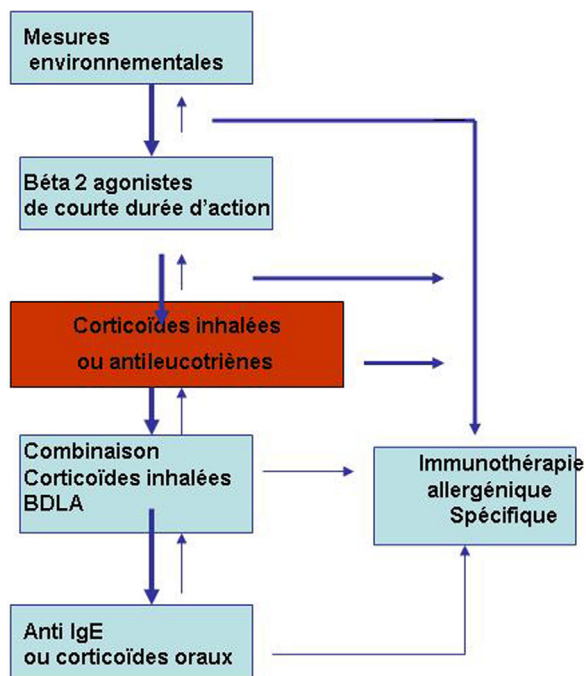


Fig. 1. Prise en charge de l'asthme. Kim et Mazza [29].

## 2. Traitements modificateurs de la marche allergique chez l'enfant

### 2.1. Allergie est une maladie évolutive au cours de l'enfance

La marche allergique débute par des sensibilisations alimentaires puis surviennent les sensibilisations aux pneumallergènes. Chez les allergiques, ces réactions immunitaires IgE-médiées sont associées à des maladies épithéliales (encore nommées « maladies de barrière ») d'abord la dermatite atopique, souvent associée à une allergie alimentaire chez le jeune enfant, puis les maladies respiratoires (rhinite allergique et asthme) chez les enfants d'âges préscolaire et scolaire.

Les allergies multiples (et les sensibilisations multiples) [2] sont souvent associées à des maladies épithéliales de siège multiple et de plus grande sévérité (asthme, dermatite atopique et allergie alimentaire). Les allergies multiples sont de pronostic plus péjoratif, tant en termes de risque d'exacerbations aiguës graves (asthme aigu grave et/ou choc anaphylactique), qu'en termes de risque évolutif, péjoratif, vers la persistance au cours de l'enfance et à l'âge adulte.

### 2.2. Modification de l'air intérieur et extérieur dans le cadre de la prévention primaire et tertiaire de l'asthme

L'exposition aux allergènes est associée à un risque croissant de sensibilisation IgE-médiée [3,4]. Cependant, plusieurs études ont montré que des niveaux très élevés d'exposition allergénique (notamment aux phanères de chat) réduisaient le risque de sensibilisation spécifique à cet allergène [5]. Des expositions très élevées aux allergènes pourraient induire une

réponse d'anticorps de type IgG et IgG4, sans sensibilisation IgE-médiée (avec une réponse de type Th2 modifiée) [6]. De la même façon, la faible prévalence de sensibilisation allergique observée en milieu agricole pourrait être expliquée par l'exposition à une forte concentration d'allergènes, une prévalence plus élevée d'infections digestives ou l'ingestion de probiotiques suite à la consommation de lait cru, mais aussi à des endotoxines (provenant de bactéries à Gram négatives émises par les animaux), tous des éléments clés dans le développement des maladies allergiques.

Les cures climatiques en haute altitude [7] ont été appliquées pendant plus d'un siècle dans le traitement des maladies allergiques comme l'asthme. Le climat sec de montagne entraîne une diminution :

- des niveaux d'allergènes (acariens, pollens, et spores fongiques) ;
- de la pollution atmosphérique ;
- une forte exposition à la lumière UV qui possède des effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires, notamment par l'intermédiaire de la production de vitamine D.

### 2.3. Immunothérapie allergénique, traitement spécifique mais aussi préventif de l'allergie

Depuis un siècle [8], l'ITS vis-à-vis des pneumallergènes par voie sous-cutanée permet d'améliorer la tolérance clinique à ces allergènes. Plusieurs événements récents ont contribué à renforcer la position de l'ITS dans le traitement des allergies respiratoires :

- l'amélioration de la qualité des extraits allergéniques ;
- une meilleure compréhension du mécanisme d'action de l'ITS ;
- l'introduction de comprimés sublinguaux et leur enregistrement rigoureux comme des thérapies pharmaceutiques par les agences européennes du médicaments ;
- la rationalisation des modes de prescription.

Le mécanisme d'action de ces deux voies d'ITS est similaire, ils modifient les réponses périphériques des muqueuses des Th2 vers une polarisation Th1 en stimulant les T-régulateurs avec en conséquence une réduction de la réaction inflammatoire allergique.

Une méta-analyse [9] portant sur 98 études d'ITS par voie sous-cutanée dans le traitement de l'asthme (42 contre les acariens de la poussière de maison, 27 contre les pollens, 10 contre les squames animales, deux pour les allergies aux moisissures *Cladosporium*, deux vis-à-vis du latex et six ITS multiples) montrent :

- une réduction des symptômes d'asthme (différence moyenne standardisée  $-0,59$  et intervalle de confiance [IC] à 95 %  $[-0,83$  à  $-0,35]$ ) ;
- une réduction des traitements antiasthmatiques ;
- une amélioration de l'hyperréactivité bronchique spécifique et non spécifique.

Cependant, la possibilité d'effets indésirables locaux et systémiques (tels que l'anaphylaxie) doit être prise en compte. L'ITS [10] est le seul traitement capable de non seulement agir sur les symptômes de l'allergie, mais aussi potentiellement de modifier l'histoire naturelle de l'allergie respiratoire : en empêchant l'apparition de l'asthme chez les patients atteints de rhinite allergique avec un effet rémanent à l'arrêt de l'ITS mais aussi en empêchant l'apparition de nouvelles sensibilisations.

Des méta-analyses récentes [11,12] sur l'ITS par voie sublinguale montrent son efficacité dans la rhinite allergique notamment pollinique avec de plus un effet persistant 2 ans après l'arrêt de ce traitement (surtout pour la forme en comprimé) [13], mais probablement aussi dans certains phénotypes d'asthme allergique associés à une allergie notamment aux pollens et peut être aux acariens. Cependant, l'efficacité de l'ITS par voie sublinguale, sur l'effet « modificateur de l'histoire naturelle d'allergie respiratoire » (passage de la rhinite allergique à l'asthme), reste à démontrer. C'est l'objectif de l'étude européenne GAP pour Grazax Asthma Prevention [14].

### 3. Thérapeutiques ciblées dans l'asthme allergique sévère

#### 3.1. L'omalizumab traitement des asthmes allergiques sévères

L'omalizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé anti-IgE. L'omalizumab provoque une chute rapide de la libre circulation de l'IgE qui conduit à l'internalisation du récepteur Fc [epsilon] R1 sur les mastocytes, les basophiles et les cellules dendritiques, ce qui induit la diminution de la libération des médiateurs préformés. L'omalizumab représente donc la première approche ciblée du traitement de l'asthme allergique. L'omalizumab est indiqué pour le traitement des patients âgés d'au moins 6 ans, atteints d'asthme allergique persistant sévère, qui présentent des exacerbations sévères malgré un traitement par corticoïdes inhalés à doses élevées associé à des LABA. Une méta-analyse portant sur 8 études et regroupant 3429 participants [15] montre que l'omalizumab réduit significativement les exacerbations d'asthme (RR : 0,57-5 ; IC 95 % : 0,48-0,66 ;  $p$  : 5, 0001) pendant la phase de réduction de la corticothérapie inhalée. Un observatoire français [16] montre une efficacité particulière de l'omalizumab dans l'asthme poly-allergique exacerbateur, qui représente le phénotype le plus fréquent de l'asthme sévère de l'enfant [2]. Ce traitement, administré par voie injectable, est globalement bien toléré en dehors de réactions locales (19,9 % versus 13,2 % pour le placebo), sans risque accru d'effets cardiovasculaires, ou de néoplasie. Dans les études post-marketing de surveillance du traitement en vie réelle, l'effet secondaire grave potentiel est l'anaphylaxie. Aux États-Unis, la Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System Database a identifié 124 cas d'anaphylaxie sur une cohorte de 57 300 patients traitée par omalizumab (soit une fréquence de 0,2 %) [17].

#### 3.2. IL-4 et IL-13 traitements des asthmes sévères « Th2 high »

IL-4 et IL-13 sont des cibles moléculaires d'intérêt particulier pour le traitement de l'asthme car elles représentent les 2 cytokines clés de la réponse Th2. IL-4, et plus particulièrement l'IL-13, module la progression de plusieurs aspects du remodelage des voies aériennes induit par l'hypersécrétion de mucus, la métaplasie muqueuse, la prolifération des muscles lisses, l'activation des fibroblastes [18]. L'IL-4 et IL-13 induisent leurs effets par la signalisation induite par l'activation d'une partie commune des récepteurs l'IL-4R [alpha]/IL-13R [alpha].

Les tentatives de blocage de l'IL-4 directement avec un anticorps monoclonal comme le pascolizumab ont donné des résultats cliniques décevants. L'effet de l'anti-IL-13 mAb, QAX576 (Novartis International, Bâle, Suisse), a été étudié sur un modèle expérimental d'inflammation allergique induite par des provocations nasales d'allergènes chez les patients atteints de rhinite allergique saisonnière [19]. Une étude de phase I avec un anticorps humanisé anti-IL-13, tralokinumab (CAT-354 ; MedImmune, LLC, Gaithersburg, Maryland, États-Unis), chez les individus atteints d'asthme modéré, a montré que ce médicament administré par voie intraveineuse a un bon profil de tolérance et une bonne biodisponibilité [20]. Un récent essai clinique de phase II avec le tralokinumab ne montre un bénéfice que chez une partie des patients [21] ayant des niveaux d'IL-13 élevés dans l'expectoration. Dans une étude contrôlée versus placebo de phase II, réalisée chez 194 patients adultes atteints d'asthme modéré à sévère, le tralokinumab, en plus d'autres médicaments de contrôle de l'asthme, a montré un bénéfice thérapeutique [22].

Le lebrikizumab (MILR 1444A ; Genentech [Roche Group], South San Francisco, Californie, États-Unis) est un anticorps humanisé anti-IL-13, actuellement en cours d'essais cliniques de phase II chez les personnes asthmatiques insuffisamment contrôlées. Corren et al. [23] ont rapporté une amélioration de VEMS (mais pas des symptômes) chez les patients atteints d'asthme modéré à sévère. Dans un sous-groupe de patient avec des taux sériques de périostine élevés au-delà du 50<sup>e</sup> percentile, l'efficacité du traitement était plus robuste. De larges essais sont actuellement en cours dans l'asthme.

Le ciblage de l'IL-4 ou IL-13 seule pourrait être inefficace en raison de mécanismes redondants partagés par ces deux cytokines et une autre approche qui supprimerait à la fois l'activité de l'IL-4 et de l'IL-13 pourrait être plus avantageuse. Sur la base de ce concept, le dupilumab (Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la sous-unité  $\alpha$  du récepteur de l'interleukine-4 qui inhibe à la fois la signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13. Récemment, une étude [24] a montré l'efficacité et la bonne tolérance du dupilumab (300 mg par semaine par voie sous-cutanée). Chez 104 adultes, souffrant d'asthme modéré à sévère avec une hypereosinophilie sanguine d'au moins 300/mm<sup>3</sup> et/ou au moins 3 % d'éosinophiles dans l'expectoration, le dupilumab entraîne en comparaison au placebo et malgré l'arrêt du traitement par corticoïdes inhalés, une réduction de 87 % des

exacerbations sévères (OR : 0,08 ; IC 95 % : 0,02–0,28 ;  $p < 0,001$ ), une amélioration significative de la fonction pulmonaire et du contrôle de l'asthme sur un période d'observation de 12 semaines.

### 3.3. IL-5, traitement des asthmes sévères hyperéosinophilique

L'infiltration des éosinophiles et leur activation peuvent avoir un rôle pathogénique non seulement dans l'asthme allergique mais également dans l'endophénotype d'asthme sévère Th2/Th1/Th17. La croissance, la différenciation, le recrutement, l'activation et la survie des éosinophiles sont très dépendants d'une cytokine Th2, l'IL-5, qui est donc une cible candidate clé pour le traitement de l'asthme hyperéosinophilique. Les premières études utilisant l'anticorps monoclonal mépolizumab anti-IL-5 (Bosatria ; GSK, Brentford, Middlesex, Royaume-Uni), administré par voie intraveineuse, montrent une suppression des éosinophiles circulant et de l'expectoration, mais sans amélioration clinique ou fonctionnelle significative [25]. Plus récemment, une grande étude contrôlée randomisée de mépolizumab [26] réalisée chez des asthmatiques sévères avec un phénotype hyperéosinophilique et exacerbateurs (éosinophilie dans l'expectoration  $> 3\%$ , FeNO  $> 50$  ppb et/ou éosinophilie périphérique  $> 0,3 \times 10^9/L$ , antécédents d'exacerbations sévères) montre une réduction très significative des exacerbations, mais pas d'effets sur le VEMS et les scores des symptômes.

Un autre anticorps monoclonal anti-IL-5 a récemment été étudié le reslizumab (Ception Therapeutics, Malvern, Pennsylvanie, États-Unis) très similaire au mépolizumab. De la même façon, ce traitement s'est montré efficace, par rapport au placebo, sur la fonction pulmonaire et le contrôle de l'asthme chez des 106 adultes présentant un asthme sévère hyperéosinophilique surtout chez les patients ayant une polyposse nasale concomitante [27].

Une approche alternative pour antagoniser l'IL-5 est de bloquer le récepteur de l'IL-5. Le benralizumab (MEDI-563 ; MedImmune) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur de l'IL-5 qui induit l'apoptose des éosinophiles et des basophiles. Une étude [28] chez les patients souffrant d'asthme aigu sévère ( $n = 110$ ) a montré qu'une seule perfusion de benralizumab réduit le nombre et la gravité des exacerbations par rapport au placebo pendant 12 semaines de suivi.

## 4. Conclusion

Outre les stratégies *disease modifying* de la marche atopique, de nouvelles thérapies biologiques ciblant les cytokines (ou leurs récepteurs) impliquées l'inflammation de type 2 spécifique sont actuellement à l'étude dans l'asthme sévère. Ces thérapeutiques paraissent surtout efficaces pour les phénotypes hyperéosinophiliques, souvent liés à l'atopie chez l'enfant.

## Déclaration d'intérêts

Consultante ALK, Thermo Fisher, Novartis, interventions ponctuelles MSD, Stallergenes, Chiesi.

## Références

- [1] Gordon BR. The allergic march: can we prevent allergies and asthma? *Otolaryngol Clin North Am* 2011;44:765–77.
- [2] Just J, Saint-Pierre P, Gouvis-Echraghi R, Laoudi Y, Roufai L, Momas I, et al. Childhood allergic asthma is not a single phenotype. *J Pediatr*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.11.037>.
- [3] Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. *Lancet* 2000;356:1392–7.
- [4] Peat JK, Tovey E, Toelle BG, et al. House dust mite allergens. A major risk factor for childhood asthma in Australia. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:141–6.
- [5] Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, et al. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001;357:752–6.
- [6] Jeal H, Draper A, Harris J, et al. Modified Th2 responses at high-dose exposures to allergen: using an occupational model. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:21–5.
- [7] Rijssenbeek-Nouwens LH, Bel EH. High-altitude treatment: a therapeutic option for patients with severe, refractory asthma? *Clin Exp Allergy* 2011;41:775–82.
- [8] Stokes JR, Casale TB. Allergic rhinitis and asthma: celebrating 100 years of immunotherapy. *Curr Opin Immunol* 2011;23:808–13.
- [9] Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;8:CD001186.
- [10] La Rosa M, Lionetti E, Leonardi S, et al. Specific immunotherapy in children: the evidence. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011;24:69–78.
- [11] Kim JM, Lin SY, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, Ramanathan M, Segal JB, et al. Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatrics* 2013;131(6):1155–67.
- [12] Ponda P, Mithani S, Kopyltsova Y, Sison C, Gupta P, Larenas D, et al. Allergen immunotherapy practice patterns: a worldwide survey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108(6):454–9.
- [13] Calderón MA, Casale TB, Togias A, Bousquet J, Durham SR, Demoly P. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to registration and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:30–8.
- [14] Valovirta E, Berstad AK, de Blic J, Bufe A, Eng P, Halken S, et al. Design and recruitment for the GAP trial, investigating the preventive effect on asthma development of an SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in children with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Ther* 2011;33:1537–46.
- [15] Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest* 2011;139:28–35.
- [16] Deschildre A, Marguet C, Salleron J, Pin I, Rittié JL, Derelle J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a one year real life survey. *Eur Respir J* 2013;42(5):1224–33.
- [17] Limb SL, Starke PR, Lee CE, Chowdhury BA. Delayed onset and protracted progression of anaphylaxis after omalizumab administration in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1378–81.
- [18] 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.
- [19] Kariyawasam HH, Nicholson GC, Tan AJ, et al. Effects of anti-IL-13 (Novartis QAX576) on inflammatory responses following nasal allergen challenge (NAC). *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:A3642.

- [20] Singh D, Kane B, Molfino NA, et al. A phase 1 study evaluating the pharmacokinetics, safety and tolerability of repeat dosing with a human IL-13 antibody (CAT-354) in subjects with asthma. *BMC Pulm Med* 2010;10:3.
- [21] May R, Monk P, Cohen E, et al. Preclinical development of CAT-354, an IL-13-neutralising antibody, for the treatment of severe uncontrolled asthma. *Br J Pharmacol* 2012;166:177–93.
- [22] 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;41:330–8.
- [23] Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;365:1088–98.
- [24] Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013;368(26):2455–6.
- [25] Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, et al. Eosinophil's role remains uncertain as antiinterleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:199–204.
- [26] Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:651–9.
- [27] 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;184:1125–32.
- [28] Mathur M, Herrmann K, Li X, et al. TRFK-5 reverses established airway eosinophilia but not established hyperresponsiveness in a murine model of chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:580–7.
- [29] Kim H, Mazza J. Asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011;10(7 Suppl. 1):S2.