



Le Nucala® (Mépôlizumab) inhibiteur de l'interleukine 5 dans le traitement de la granulomateuse éosinophilique avec polyangéite

Nucala® (Mépôlizumab), Interleukin 5 inhibitor as a treatment for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

COUSSEMENT G. et ROUFOSSE F.

Service de Médecine interne, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

La granulomateuse éosinophilique avec polyangéite (GEPa) est une maladie rare classifiée parmi les vasculites à ANCA et atteignant les vaisseaux artériels de petit et moyen calibres. Sa physiopathologie complexe combine une inflammation tissulaire éosinophilique et une composante vasculitique. Cliniquement un tableau respiratoire est virtuellement systématique ; toutefois la maladie peut impacter d'autres systèmes notamment cardiovasculaire, neurologique (périphérique et central), digestif, rénal et cutané. Le traitement classique repose sur la corticothérapie associée dans les cas sévères, à un traitement immunosuppresseur pour induire la rémission. Ces thérapeutiques présentent un profil d'effets secondaires conséquent. Étant donné le rôle joué par les éosinophiles dans la pathogenèse, le mépôlizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre l'interleukine (IL)-5 (cytokine clé dans l'activation des éosinophiles) représente un complément thérapeutique intéressant. Cet agent commercialisé sous le nom de Nucala a prouvé son efficacité, avec un profil de toxicité très favorable, dans plusieurs études, et est remboursé en Belgique sous certaines conditions pour plusieurs maladies éosinophiliques, dont la GEPa depuis le mois de juin 2022. Plusieurs études ont montré que son utilisation dans cette indication permet de réduire les exacerbations de la maladie tout en diminuant l'intensité de la corticothérapie. Seules des études prospectives multicentriques permettront de déterminer la place exacte du mépôlizumab dans le traitement de la GEPa.

Rev Med Brux 2023 ; 44: 144-147

Doi :10.30637/2023.22-093

Mots-clés : granulomateuse éosinophilique avec polyangéite (Churg Strauss), vascularite associée aux ANCA, Mepôlizumab, IL-5

ABSTRACT

Eosinophilic granulomatous polyangiitis (EGPA) is a rare disease classified among the ANCA-associated vasculitis affecting small and medium-sized vessels. Its complex pathophysiology combines eosinophilic inflammation in tissues and a vasculitic component. Clinically, respiratory system involvement is virtually systematic, but the disease can also affect other systems, including cardiovascular, neurological (peripheral and central), digestive, renal, and skin. Classically, treatment is based on corticosteroid associated, in severe cases, with immunosuppressive treatment to induce remission. These therapies are associated with significant toxicity. Given the role played by eosinophils in pathogenesis, mepolizumab, a monoclonal antibody directed against interleukin (IL)-5 (a key cytokine in eosinophil activation), represents an interesting addition. This treatment, sold under the brand name Nucala, has proven its effectiveness and favourable safety profile in several studies and is reimbursed in Belgium under some conditions for several eosinophil-associated diseases, including GEPa since June 2022. Several studies have shown that its use in GEPa allows for reduction of disease exacerbations while reducing the intensity of background corticosteroid therapy. Prospective multicentric studies are needed to determine appropriate patient selection and timing for mepolizumab treatment.

Rev Med Brux 2023 ; 44: 144-147

Doi : 10.30637/2023.22-093

Key words : eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg Strauss), ANCA-associated vasculitis, Mepolizumab, IL-5

INTRODUCTION

La granulomateuse éosinophilique avec polyangéite (GEPa) est une maladie rare classifiée parmi les vasculites à ANCA et atteignant les vaisseaux de petit et moyen calibres. Hormis le tableau respiratoire presque systématiquement présent, associant asthme, sinusopathie et de fréquents infiltrats pulmonaires interstitiels à éosinophiles, la maladie peut impacter d'autres systèmes notamment cardiovasculaire, neurologique (périphérique et central), digestif, rénal et cutané. Le traitement classique repose sur la corticothérapie, associée dans les cas sévères, à

un traitement immunosuppresseur musculé pour induire la rémission. Une fois la rémission atteinte, il est préconisé de poursuivre la corticothérapie et (le cas échéant) un traitement immunosuppresseur de maintenance pour prévenir les rechutes. Il est néanmoins souvent difficile de sevrer complètement les corticostéroïdes oraux en raison des fréquentes exacerbations asthmatiques et/ou des poussées de polypose/rhinosinusite. Le mépôlizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre l'interleukine (IL)-5 représente une alternative thérapeutique intéressante.

GRANULOMATOSE EOSINOPHILIQUE AVEC POLYANGÉITE

La granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPa) (anciennement syndrome de Churg-Strauss) est caractérisée par une vasculite nécrosante atteignant les vaisseaux artériels de petit et moyen calibres et une inflammation granulomateuse éosinophilique^{1,2}. La GEPa est associée à l'asthme et très fréquemment à une sinusopathie chronique (rhinosinusite chronique avec ou sans polyposis nasosinusienne). La maladie peut présenter des formes limitées à l'appareil respiratoire. Toutefois des atteintes inflammatoires extravasculaires, riches en éosinophiles, atteignant notamment les poumons, le myocarde et le système digestif sont courantes¹. Sa pathophysiologie est double. D'une part, elle appartient aux vasculites à ANCA (anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires) (AAV, pour ANCA-associated vasculitis)¹ malgré un taux de positivité pour ces anticorps nettement moindre que dans les autres AAV, avoisinant les 30-40 % (majoritairement des anti-MPO)^{3,4}. D'autre part, le versant éosinophilique de sa pathogénie la rapproche des syndromes hyperéosinophiliques. L'existence et l'ampleur proportionnellement variables de ces mécanismes à l'œuvre impactent le faisceau de complications ainsi que l'expression clinique de la maladie. Certaines atteintes d'organe sont liées à la toxicité directe des éosinophiles tissulaires notamment à travers la libération locale de substances cytotoxiques tandis que d'autres manifestations sont liées à l'atteinte vasculitique. Ces atteintes à composante plus vasculaire peuvent, entre autres, comprendre du purpura, une neuropathie périphérique et une glomérulonéphrite rapidement progressive³. Toutefois la pathogénèse de certaines manifestations reste floue et il est possible que les deux mécanismes décrits ci-dessus soient intriqués⁵.

La sévérité de la maladie est très variable d'un patient à l'autre en fonction des complications et un score de sévérité simple, appelé « *five factor score* », permet de sélectionner les patients chez qui un traitement immunosuppresseur d'emblée plus musclé est justifié en supplément de la corticothérapie⁶.

ÉOSINOPHILIE, IL-5 ET GEPa

Les éosinophiles sont des granulocytes de l'immunité innée qui participent aux réactions allergiques et à la réponse immune élicitee par les helminthiases. Leur taux peut également s'élever en présence de certains cancers (phénomène paranéoplasique secondaire ou multiplication clonale dans certains néoplasmes myéloïdes), maladies auto-immunes (comme la pemphigoïde bulleuse) et immunodéficiences congénitales (par exemple le syndrome d'hyperIgE). L'activation des éosinophiles dépend de nombreux médiateurs et plus particulièrement du versant Th2 de la réponse immune adaptative. Parmi ceux-ci, l'IL-5 est une cytokine centrale dans la différenciation et la prolifération des éosinophiles, ainsi que dans leur activation, leur recrutement et leur survie

périphérique^{3,7}. Celle-ci est produite principalement par les lymphocytes CD4 de type 2 (Th2), les cellules lymphoïdes innées de type 2. Bien que l'IL-5 ne soit pas la seule cytokine impliquée dans la différenciation éosinophilique, sa surproduction peut être suffisante à leur développement, lui donnant une importance centrale dans le processus⁷.

Une étude génomique des patients atteints de GEPa a identifié 8 loci associés à la maladie dont 7 ayant un lien avec les éosinophiles. Parmi eux, un locus associé à l'IL-5 était présent chez les patients ANCA négatifs, une indication de plus du rôle que cette cytokine semble jouer dans la pathogénie complexe de la GEPa⁴.

MÉPOLIZUMAB

Le mépolizumab, commercialisé sous le nom de Nucala, est un anticorps monoclonal humanisé (IgG1, kappa) ciblant avec une haute affinité l'IL-5. Le mépolizumab neutralise cette cytokine, empêchant qu'elle se lie à son récepteur, interférant donc avec son activation et réduisant la production et la durée de vie des éosinophiles⁸.

A ce jour il est approuvé et remboursé en Belgique comme traitement additionnel pour :

- L'asthme sévère et réfractaire à éosinophiles à une dose de 100 mg/4 semaines en sous-cutané ;
- La polyposis nasosinusienne sévère résistante au traitement à la même dose que dans l'asthme réfractaire ;
- La granulomatose éosinophilique avec polyangéite à une dose de 300 mg/4 semaines en sous-cutané ;
- Le syndrome hyperéosinophilique (en l'absence de cause non-hématologique identifiée), à une dose de 300 mg/4 semaines.

Dans les études cliniques conduites dans ces indications, le mépolizumab était bien toléré, avec un profil d'effets secondaires comparable au placebo. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les céphalées, les réactions au site d'injection et les dorsalgies. Vu le rôle des éosinophiles dans la défense antiparasitaire, l'exclusion d'une helminthiase active et son traitement le cas échéant, sont à réaliser avant l'instauration du traitement⁸.

EFFICACITE

L'étude-clé MIRRA ayant démontré l'efficacité du mépolizumab dans la GEPa et ayant abouti à son autorisation de mise sur le marché dans cette indication, était une étude en double aveugle, randomisée, d'une durée de 52 semaines, comparant le mépolizumab 300 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines à un placebo. Sur les 136 patients inclus, 28 % des participants sous mépolizumab (19/68) présentaient une rémission d'au moins 24 semaines contre 3 % dans le groupe placebo (2/68)⁹. Dans le groupe mépolizumab, 44 % n'ont pas eu de rechute contre 18 % dans le groupe placebo¹⁰. Dans une analyse ultérieure, une définition plus large d'une

bonne réponse au traitement, correspondant mieux aux attentes en pratique clinique, a été proposée : atteindre une rémission (absence d'activité clinique de la maladie avec une dose de prednisone de 4 mg ou moins) et/ou pouvoir réduire sa corticothérapie de fond d'au moins 50 %, et/ou ne pas avoir de rechute. Cet objectif composite a été atteint chez 78 % des patients recevant le mépolizumab contre 32 % recevant le placebo¹⁰.

Cette étude a été suivie d'une série d'études observationnelles, généralement rétrospectives, s'intéressant à l'utilisation et l'efficacité du mépolizumab hors étude clinique sponsorisée. Ces études ont confirmé l'efficacité du mépolizumab sur l'activité de la maladie, essentiellement à travers la réduction des exacerbations asthmatiques et des récives des infiltrats pulmonaires, tout en permettant une réduction de la dose (voire l'arrêt) de la corticothérapie de fond^{5,11,12}. Au-delà de la réduction des exacerbations asthmatique, une étude multicentrique a également démontré une amélioration du VEMS dès 3 mois⁵. L'effet sur les manifestations respiratoires hautes était souvent plus mitigé¹². Quant à l'efficacité éventuelle du mépolizumab sur la composante vasculitique de la maladie, il manque de données dans la littérature permettant de tirer des conclusions. L'étude MIRRA n'explorait pas ce volet de façon suffisamment détaillée et seulement 10 % des patients inclus dans cette étude étaient porteurs d'ANCA. Il est probable que l'utilisation plus répandue de cet agent pour traiter la GEPA permettra d'accumuler plus de données à ce sujet.

Par ailleurs, l'efficacité des traitements dans cette affection est tempérée par le caractère parfois irréversible de certains dommages vasculitiques préalables⁹.

INTERET THERAPEUTIQUE

Le traitement de la GEPA repose encore majoritairement sur les corticostéroïdes et en cas de forme sévère, sur les immunosuppresseurs^{2,9}. Ces deux options thérapeutiques présentent un large panel d'effets secondaires autant à court qu'à long terme. Le mépolizumab, par sa grande spécificité, est une option thérapeutique intéressante à la fois moins toxique et permettant une épargne cortisonique^{9,10}.

Dans l'étude MIRRA^{9,10}, les patients sous mépolizumab nécessitaient une plus faible dose de corticostéroïdes en fin de traitement. En effet, en fin de programme, 44 % des patients sous mépolizumab avaient une dose de 4 mg de prednisone ou moins, contre 7 % dans le groupe placebo. En outre, 12 % dans le groupe mépolizumab contre 3 % dans le groupe placebo ont pu être complètement sevrés des corticostéroïdes⁹ et respectivement 57 % contre 18 % ont pu réduire leur dose de corticostéroïdes de 50 % ou plus¹⁰. Une réduction des corticostéroïdes a également été observée dans les études observationnelles ultérieures^{5,11,12}, notamment dans une étude multicentrique européenne comparant les patients traités par mépolizumab à la dose de 100 versus 300 mg/4 semaines, qui a mis en évidence un arrêt des corticostéroïdes chez 29 % et 42 % des patients respectivement au cours des 24 mois d'observation⁵.



SCANNEZ CE QR-Code pour répondre aux questions et obtenir 0,5 point d'accréditation

CONCLUSION

La physiopathologie de la GEPA est complexe et présente encore des zones d'ombre. Toutefois le rôle de l'inflammation éosinophilique est incontestable. De ce fait et par le profil d'effets secondaires des différentes thérapies utilisées à ce jour, une alternative thérapeutique plus ciblée, dirigée contre les éosinophiles, présente un avantage indéniable. Dans ce cadre, le mépolizumab, un anticorps monoclonal ciblant l'IL-5, cytokine clé dans la régulation des granulocytes éosinophiles, représente un complément thérapeutique intéressant. Plusieurs études ont prouvé son efficacité et sa sécurité dans la GEPA et d'autres maladies éosinophiliques chroniques. Son action éventuelle sur la composante vasculitique de cette affection, où les éosinophiles sont associés à d'autres cellules immunes, doit encore être élucidée. Depuis peu, le mépolizumab est approuvé dans le traitement de la GEPA à une dose de 300 mg/4 semaines, chez les patients atteints d'une forme récidivante ou réfractaire de la maladie, sur base des conditions dans lesquelles l'étude MIRRA a été conduite. Toutefois, la question de la dose optimale et de la chronologie d'introduction de ce traitement reste également ouverte. Seule la conduite d'études prospectives multicentriques à large échelle permettra d'apporter des réponses à ces questions. En attendant, l'ajout récent du mépolizumab à l'arsenal thérapeutique pour la GEPA représente un progrès indéniable, permettant d'améliorer la prise en charge de ces patients.

Conflits d'intérêt : le Dr F. Roufosse est consultante pour les laboratoires GlaxoSmithKline, Astra Zeneca, Merck et Menarini.

BIBLIOGRAPHIE

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F *et al.* 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11.
2. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, Bel E, Bottero P, Cottin V *et al.* Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med.* 2015;26(7):545-53.
3. Fagni F, Bello F, Emmi G. Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Dissecting the Pathophysiology. *Front Med.* 2021;8:627776.
4. The European Vasculitis Genetics Consortium, Lyons PA, Peters JE, Alberici F, Liley J, Coulson RMR *et al.* Genome-wide association study of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis reveals genomic loci stratified by ANCA status. *Nat Commun.* 2019;10(1):5120.
5. Bettiol A, Urban ML, Dagna L, Cottin V, Franceschini F, Del Giacco S *et al.* Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: A European Multicenter Observational Study. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(2):295-306.
6. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Toumelin PL. The Five-Factor Score Revisited: Assessment of Prognoses of Systemic Necrotizing Vasculitides Based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) Cohort. *Medicine.* 2011;90(1):19-27.
7. Ackerman SJ, Bochner BS. Mechanisms of Eosinophilia in the Pathogenesis of Hypereosinophilic Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2007;27(3):357-75.
8. European Medicines Agency. Nucala, mepolizumab. Summary of product characteristics.
9. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA *et al.* Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med.* 2017;376(20):1921-32.
10. Steinfeld J, Bradford ES, Brown J, Mallett S, Yancey SW, Akuthota P *et al.* Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(6):2170-7.
11. Ramirez GA, Cariddi A, Noviello S, Campochiaro C, Canti V, Moroni L *et al.* Real-life efficacy and safety of mepolizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Clinical Immunology Communications.* 2022;2:23-9.
12. Ríos-Garcés R, Prieto-González S, Hernández-Rodríguez J, Arismendi E, Alobid I, Penatti AE *et al.* Response to mepolizumab according to disease manifestations in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Eur J Intern Med.* 2022 Jan;95:61-6.

Travail reçu le 15 novembre 2022 ; accepté dans sa version définitive le 17 novembre 2022.

AUTEUR CORRESPONDANT :

G. COUSSEMENT
Hôpital Erasme
Service de Médecine interne
Route de Lennik 808 - 1070 Bruxelles
E-mail : gauthier.coussement@ulb.be