



Place du Tézépelumab dans le traitement de l'asthme sévère, une maladie hétérogène aux multiples voies inflammatoires

Tezepelumab in the treatment of severe asthma, a heterogeneous disease with multiple inflammatory pathways

MICHEL O.

Département de Pneumologie, Hôpital Delta (CHIREC), Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

Le Tézépelumab est un anticorps monoclonal humain qui bloque l'activité de la lymphopoiétine stromale thymique (TSLP), une cytokine dérivée de l'épithélium bronchique. Il est indiqué dans le traitement de l'asthme sévère, indépendamment du statut allergique. Sa place dans l'arsenal thérapeutique des biologiques anti-asthmatiques est discutée.

Rev Med Brux 2023; 44 : 604-606

Doi : 10.30637/2023.23-071

Mots-clés : asthme, thérapie biologique, Tezepelumab

ABSTRACT

Tezepelumab is a human monoclonal antibody that blocks the activity of thymic stromal lymphopoietin (TSLP), an epithelial cell-derived cytokine. It is indicated in the treatment of severe asthma, regardless of allergic status. Its place in the therapeutic arsenal of anti-asthmatic biologics is discussed.

Rev Med Brux 2023; 44: 604-606

Doi: 10.30637/2023.23-071

Key words: asthma, biological therapy, tezepelumab

LA LYMPHOPOIÉTINE STROMALE THYMIQUE (TSLP) DANS L'ASTHME

Les patients asthmatiques sévères non contrôlés sont définis par la persistance de symptômes d'asthme (toux, oppression thoracique, dyspnée, sifflements) et d'épisodes d'exacerbations, en dépit d'un traitement optimal basé sur l'association des corticostéroïdes inhalés (ICS) et des beta-2-mimétiques de longue action (« LABA »)¹. L'asthme est une maladie des voies aériennes, dont les mécanismes reposent sur une inflammation de type 2 (T₂) ou de type « non 2 » ou mixte². Cette inflammation de type 2 peut conduire à de la fibrose (« remodelage ») et à un déficit obstructif définitif des voies aériennes. Actuellement, il existe des biothérapies ciblées sur l'inflammation de type 2 (anticorps anti-IgE, anti-IL₅, anti-IL₄) mais qui ne contrôlent pas suffisamment la maladie en raison de la persistance de l'inflammation de type « non 2 »³.

La lymphopoiétine stromale thymique (« TSLP ») est une cytokine qui induit et entretient l'inflammation

de type 2 et « non 2 »⁴. Elle est libérée par l'épithélium en réponse aux stimuli environnementaux (allergènes, virus, bactéries) pour participer à l'inflammation de type 2 mais également pour activer les neutrophiles et les fibroblastes (contribuant au risque de remodelage) et induire la prolifération des fibres musculaires lisses.

Le Tézépelumab est un anticorps monoclonal humain (IgG₂λ) qui se lie spécifiquement à la TSLP, bloquant sa liaison avec son récepteur hétérodimérique. Dans les études de phase 2b et 3, ce traitement diminue les exacerbations et améliore la fonction pulmonaire, le score de contrôle de l'asthme et la qualité de vie. Le Tézépelumab diminue les biomarqueurs T₂ (FeNO, IgE, éosinophiles sanguins) et atténue la réponse induite par l'inhalation d'allergène. L'étude « CASCADE », basée sur des biopsies bronchiques, a récemment montré que le Tézépelumab [210 mg SC/4 semaines] réduit l'inflammation à éosinophiles des voies respiratoires, associé à une réduction de l'hyperréactivité des voies respiratoires au mannitol⁵.

RÉSULTATS DES PRINCIPALES ÉTUDES

Dans l'étude chez des adultes, le Tézépélumab [210 mg SC/4 semaines], 52 semaines versus placebo, diminue le taux annualisé d'exacerbations était de 0,20 versus 0,72 (critère primaire, risque relatif [RR] 71% ; Intervalle de confiance [IC] 90%, 54 à 82, $p < 0,001$ résultat statistiquement significatif), indépendamment du taux d'éosinophiles avant traitement⁶.

A partir de l'âge de 12 ans, après 52 semaines à la même posologie, le taux annualisé d'exacerbations était de 0,93 versus 2,10 (critère primaire, RR 0,44 ; IC 95%, 0,37 à 0,53 ; $p < 0,001$, résultat statistiquement significatif)⁷. Chez les patients présentant un taux d'éosinophiles sanguins inférieur à 300 cellules par microlitre, le taux annualisé était de 1,02 (IC 95%, 0,84 à 1,23) avec le Tézépélumab et de 1,73 (IC 95%, 1,46 à 2,05) avec placebo (rapport des taux, 0,59 ; IC 95%, 0,46 à 0,75 ; $P < 0,001$)⁷. La diminution du taux annuel d'exacerbations sévères était significative pour les patients avec une éosinophilie de base inférieure à 150 cellules par microlitre. Toutefois l'éosinophilie avant traitement est un prédicteur de l'amplitude de la réponse puisque, rapporté au placebo, le risque d'exacerbation annuelle étant de 0,61 (0,42–0,88), 0,57 (0,41–0,79), 0,41 (0,27–0,64), 0,23 (0,15–0,34), selon l'éosinophile < 150 , $150 - < 300$, $300 - < 450$, > 450 cellules par microlitre, respectivement⁷.

Enfin, une étude randomisée contrôlée chez des patients avec un asthme sévère recevant un corticostéroïde oral (CSO) n'a pas montré, après 52 semaines, de diminution des doses de CSO nécessaires chez les patients recevant du Tézépélumab⁸.

Les effets secondaires sont des réactions inflammatoires locales au site d'injection (3,6% versus 2,6% dans le groupe placebo)⁷ s'il existe un risque théorique d'infections graves et/ou de parasitose, les principales^{6,7} études n'ont pas montré de différence significative par rapport au placebo. Par manque de données, l'administration pendant la grossesse ou l'allaitement est déconseillée. Comme pour les autres traitements immunomodulateurs, l'administration concomitante de vaccins vivants atténués doit être évitée. Un traitement initial de 4 mois est conseillé afin d'évaluer la réponse.

PLACE DU TÉZÉPÉLUMAB (ANTI-TSLP) DANS LE TRAITEMENT DE L'ASTHME

Les recommandations « GINA » pour le traitement et la prévention de l'asthme sont publiées annuellement par un comité d'experts répartis à travers le monde et incluant des représentants des patients. Ce comité est issu du *National Heart, Lung, and Blood*

Institute (NHLBI) et de l'OMS. La dernière version a été rendue publique le 20 juillet 2023. Les biothérapies sont actuellement recommandées dans l'asthme sévère non contrôlé en dépit d'un traitement optimal :

- les anti-IgE (omalizumab en sous-cutané) pour les patients ≥ 6 ans asthmatiques allergiques sévères (évidence A) ;
- les anti-IL5/IL5R (mepolizumab/benralizumab) en sous-cutané pour les patients ≥ 6 ou ≥ 12 ans, respectivement et le reslizumab en intra-veineux pour les patients ≥ 18 ans pour les asthmatiques éosinophiliques sévères (évidence A) ;
- les anti-IL4R (dupilumab en sous-cutané) pour les patients ≥ 6 ans asthmatiques éosinophiliques/Type 2 sévères ou pour les adolescents/adultes requérant des CSO (évidence A) ;
- anti-TSLP (Tézépélumab en sous-cutané, 210 mg/4 semaines) pour les patients ≥ 12 ans asthmatiques sévères, incluant les Type 2 et « non 2 ». Selon GINA 2023, bien que son efficacité soit démontrée chez les asthmatiques sévères indépendamment du statut allergique, les prédicteurs de la réponse au traitement sont l'éosinophilie et la concentration en NO expiré (« FeNO »).

Si le Tézépélumab n'a pas été étudié spécifiquement chez les patients avec un faible nombre d'éosinophiles, l'analyse a posteriori suggère une réponse significative sur les exacerbations chez des asthmatiques sévères avec éosinophiles de base < 150 cellules par microlitre⁷.

Comparé au placebo, il ne permet pas de diminuer la corticothérapie orale chez les patients cortico-dépendants⁸.

PLACE DU TÉZÉPÉLUMAB (ANTI-TSLP) PARMIS LES AUTRES BIOTHÉRAPIES, DANS LE TRAITEMENT DE L'ASTHME

La position du Tézépélumab par rapport aux différents anti-IL5R et anti-IL4R n'a pas été étudiée dans des études prospectives comparatives. En mars 2023, basé sur une méta-analyse bayésienne comparant le Tézépélumab aux Dupilumab, Benralizumab et Mepolizumab dans une population totale de 9.201 asthmatiques sévères avec éosinophilie provenant de 10 études contrôlées randomisées (RCT), T Nopsopon et col ont conclu que le Tézépélumab et Dupilumab étaient associés à une plus grande amélioration des taux d'exacerbation et de la fonction pulmonaire comparé au Benralizumab ou Mepolizumab⁹.

En Belgique, le prix public du Tézépélumab est de 1.176,20 € pour une injection mensuelle, non remboursé au 1^{er} mars 2023.

CONCLUSION

Le Tézépélumab, un anti-TSLP, est indiqué dans l'asthme sévère avec inflammation de type 2 et non-2, dont l'efficacité est toutefois supérieure chez les patients avec éosinophilie et augmentation du FeNO. Sa position par rapport aux autres biothérapies requiert des études comparatives, d'une part, et des progrès dans l'endotypage de l'asthme, conduisant à l'identification de biomarqueurs de meilleure valeur prédictive thérapeutique.

Conflits d'intérêt : néant



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

BIBLIOGRAPHIE

1. 2023 GINA MAIN REPORT. 2023 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf (access on 1th Aug 2023)
2. Al Heialy S, Ramakrishnan RK, Hamid Q. Recent advances in the immunopathogenesis of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(2):455-65.
3. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2022;386(2):157-71.
4. Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, Griffiths JM. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert Opin Ther Targets.* 2020;24(8):777-92.
5. Diver S, Khalfaoui L, Emson C, Wenzel SE, Menzies-Gow A, Wechsler ME *et al.* Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(11):1299-312.
6. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM *et al.* Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 2017;377(10):936-46.
7. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME *et al.* Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 2021;384(19):1800-9.
8. Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, Kuna P, Korn S, Welte T *et al.* Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir Med.* 2022;10(7):650-60.
9. Nopsopon T, Lassiter G, Chen ML, Alexander GC, Keet C, Hong H *et al.* Comparative efficacy of tezepelumab to mepolizumab, benralizumab, and dupilumab in eosinophilic asthma: A Bayesian network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(3):747-55.

Travail reçu le 4 septembre 2023; accepté dans sa version finale le 6 septembre 2023.

AUTEUR CORRESPONDANT :

O. MICHEL
Hôpital Delta (CHIREC)
Département de Pneumologie
Bd du Triomphe, 201 – 1160 Bruxelles
E-mail : olivier.michel@ulb.be