

# Le rôle des éosinophiles dans la physiologie et les maladies : L'épuisement complet des éosinophiles est-il l'objectif ?



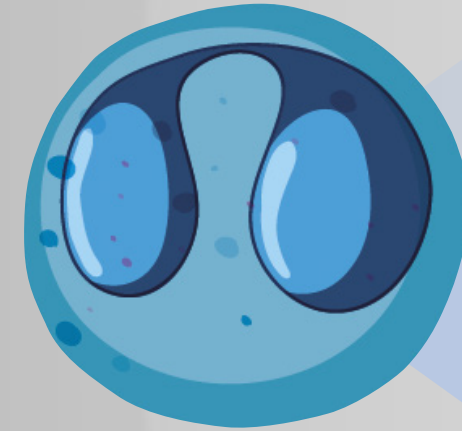
Dr Enrico Hefler  
Humanitas University  
Milan, Italie

# Avertissement

- *Les produits médicaux non approuvés ou les utilisations non approuvées de produits médicaux approuvés peuvent être discutés par la faculté ; ces situations pouvant correspondre au statut d'approbation en vigueur dans une ou plusieurs juridictions*
- *touchIME® a demandé à la faculté responsable de la présentation de veiller à communiquer toute référence faite à une utilisation sans étiquette ou non approuvée*
- *touchIME® ne cautionne explicitement ou implicitement aucun produit non approuvé ou utilisation non approuvée en mentionnant ces produits ou utilisations dans les activités touchIME®*
- *touchIME® décline toute responsabilité pour toute erreur ou omission*

# **Le rôle des éosinophiles dans l'homéostasie et les maladies**

# Les rôles physiologiques des éosinophiles



Éosinophile

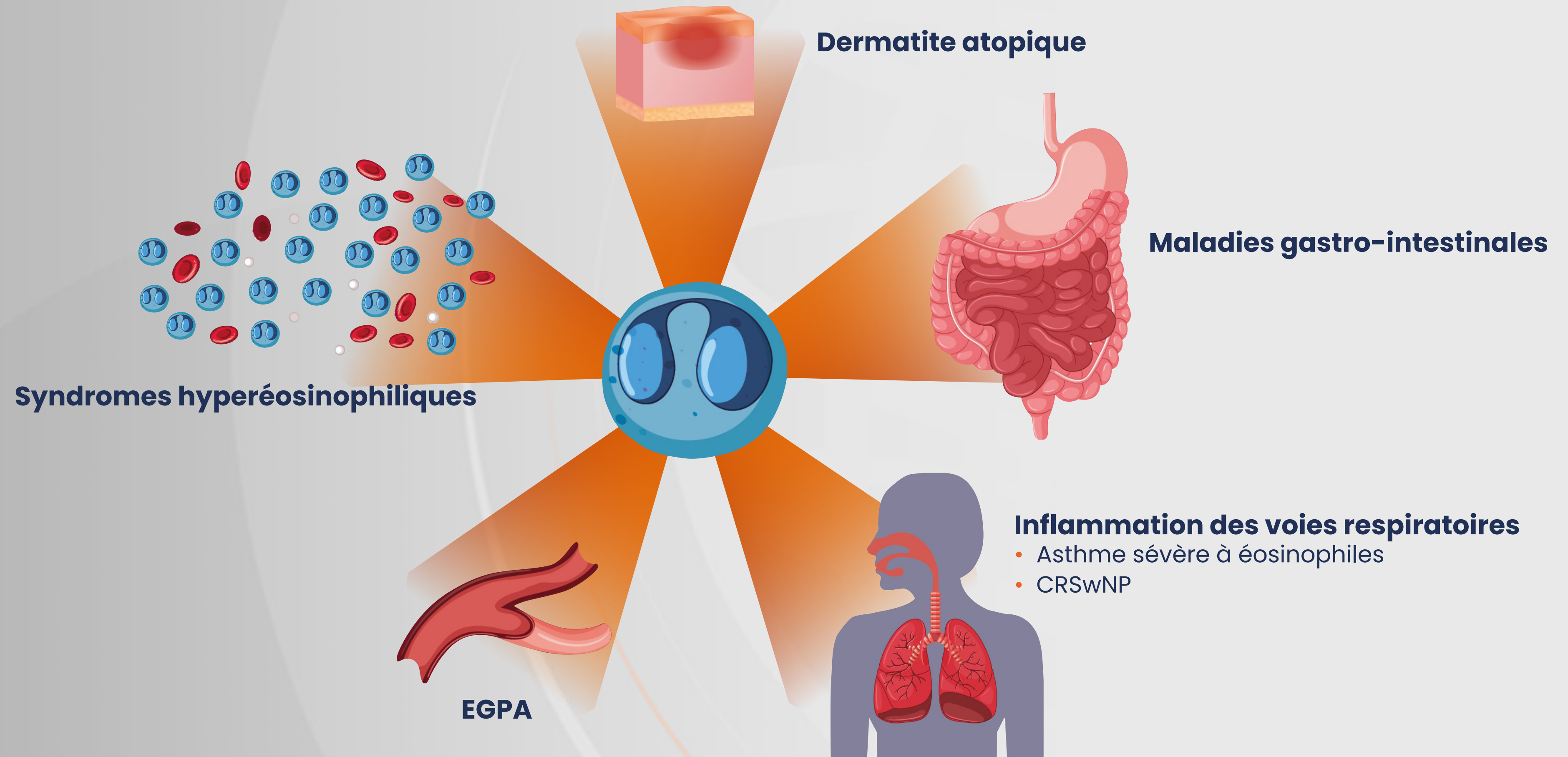
## Réponse immunitaire

- Production des médiateurs cytotoxiques (MBP, EPO, ECP, EDN)
- Production de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires
- Défense de l'hôte contre les infections parasitaires, virales, fongiques et bactériennes

## Homéostasie tissulaire

- Homéostasie métabolique
- Cicatrisation
- Remodelage épithélial dans les voies respiratoires
- L'homéostasie dans l'environnement intestinal et le microbiote

# Les rôles pathogènes des éosinophiles



# La biologie des éosinophiles et de l'IL-5

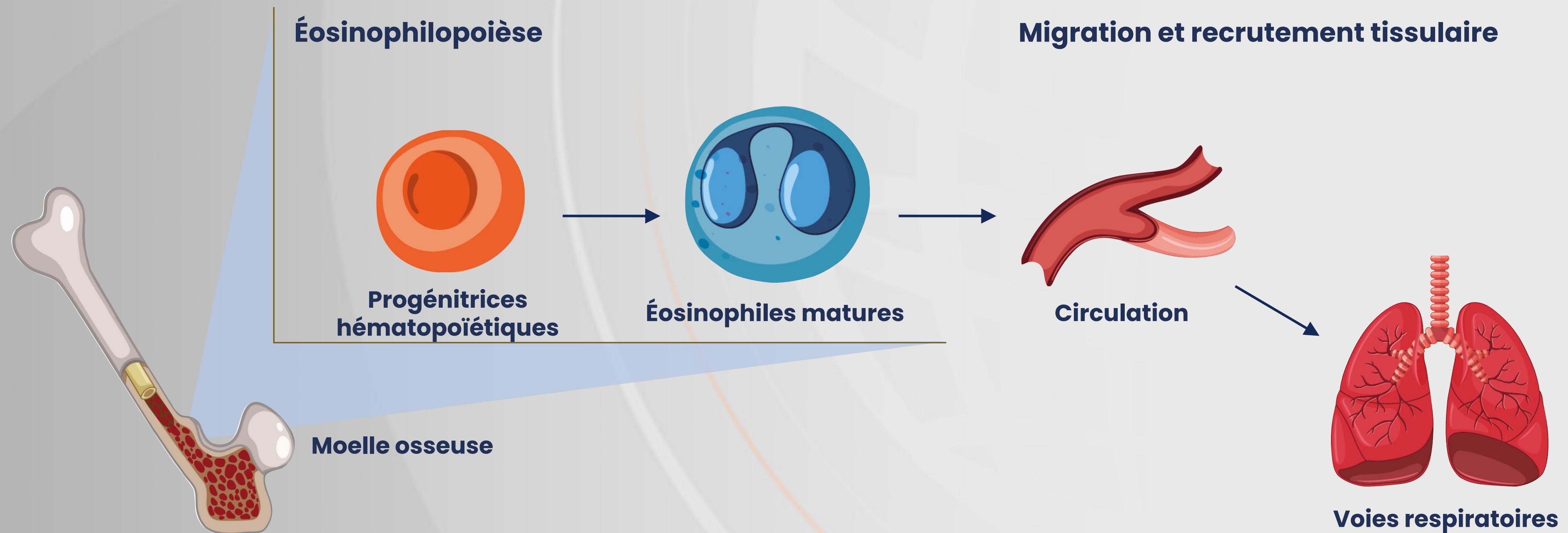
Partie **1** sur **2**

## IL-5

- Promeut la différenciation et la maturation des éosinophiles à partir des cellules progénitrices hématopoïétiques

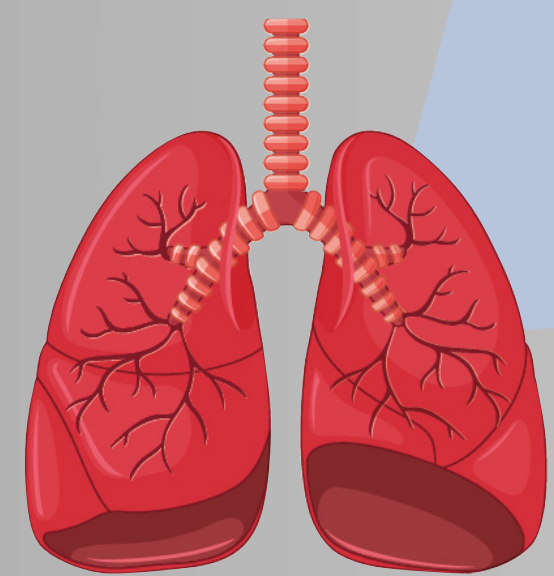
## IL-5

- Entre en synergie avec les éotaxines, contribuant au recrutement des éosinophiles dans les voies aériennes
- Induit l'adhérence des éosinophiles à et la migration dans la matrice extracellulaire qui permet la circulation vers les bronches

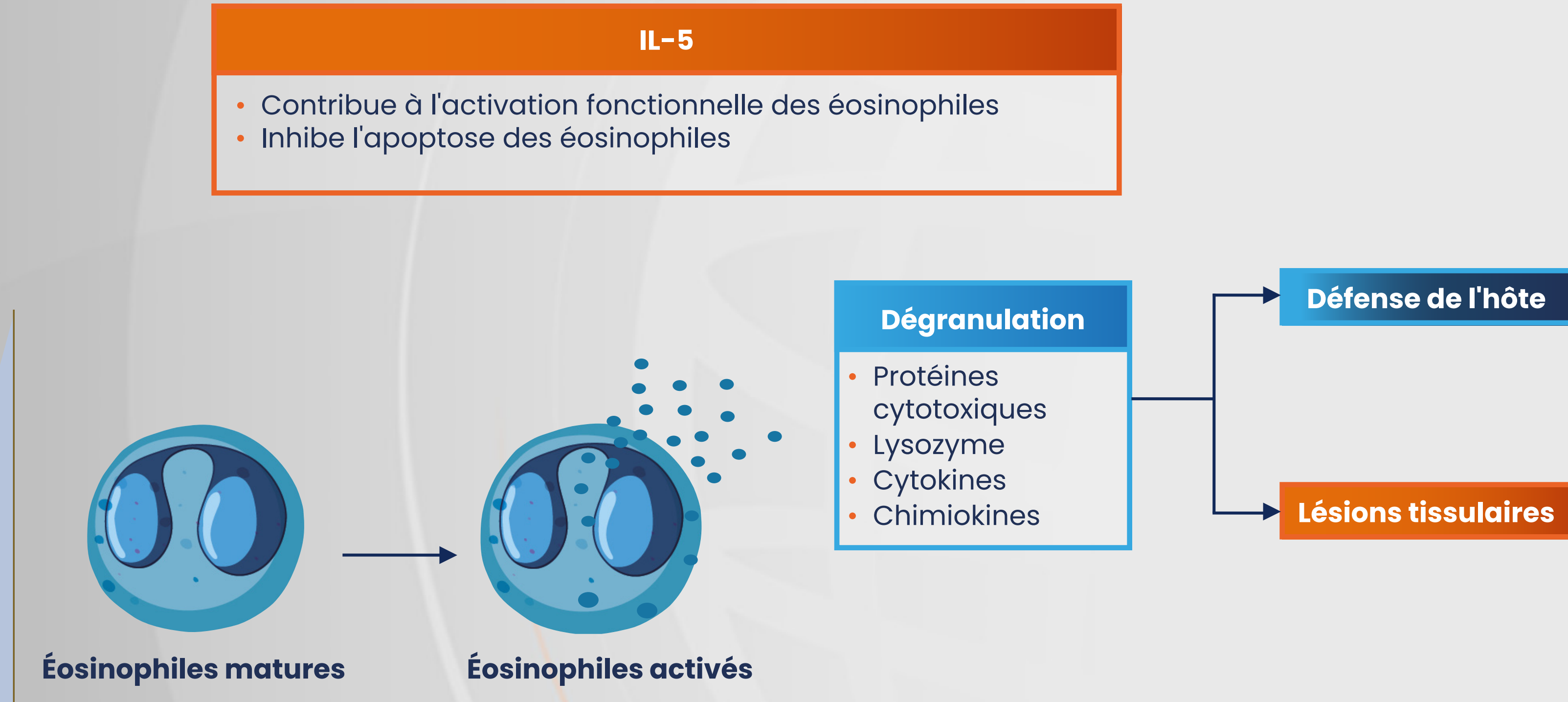


# La biologie des éosinophiles et de l'IL-5

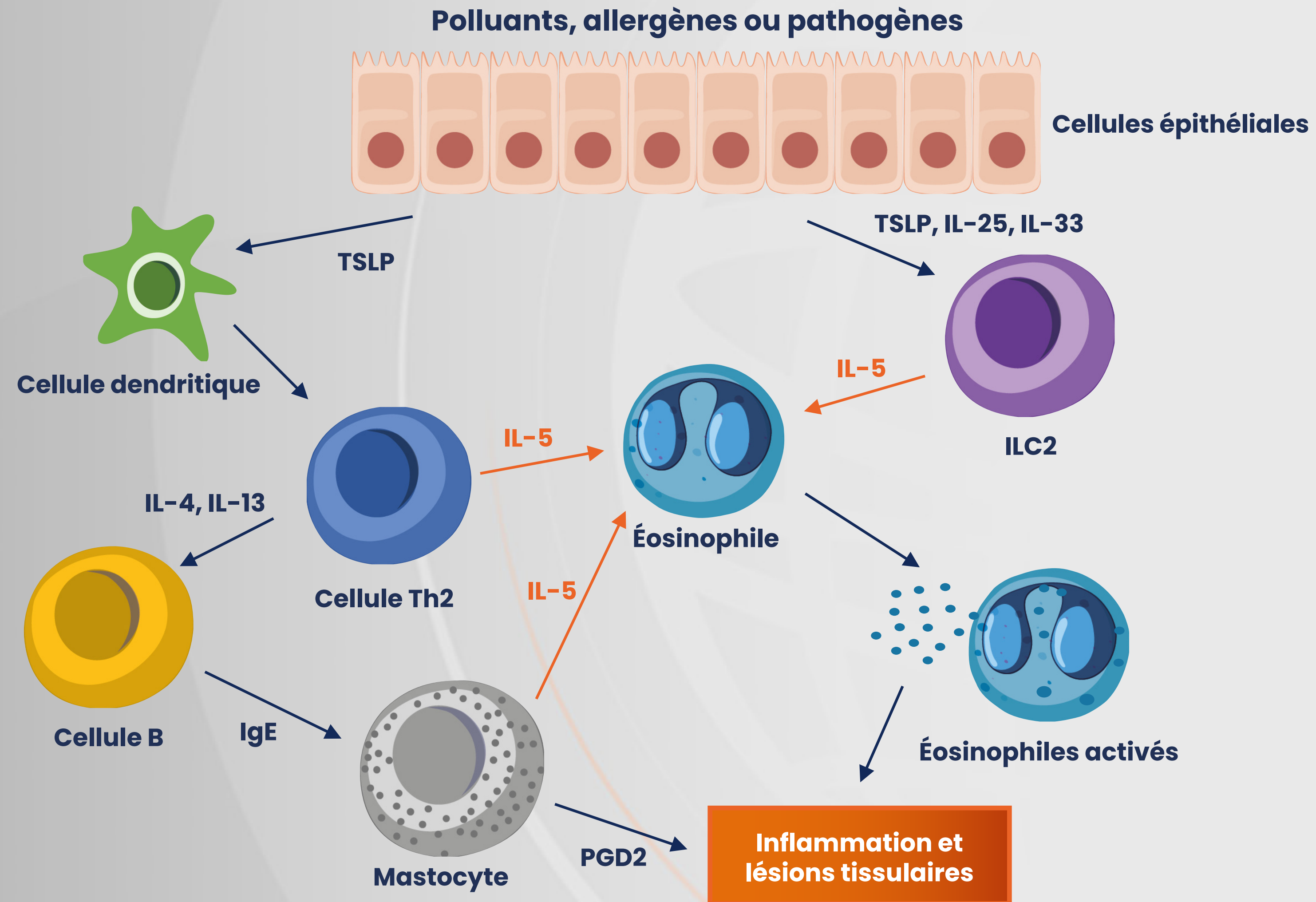
Partie **2** sur **2**



Voies respiratoires



# Les rôles physiologiques des éosinophiles





# Les éosinophiles dans l'homéostasie et les maladies

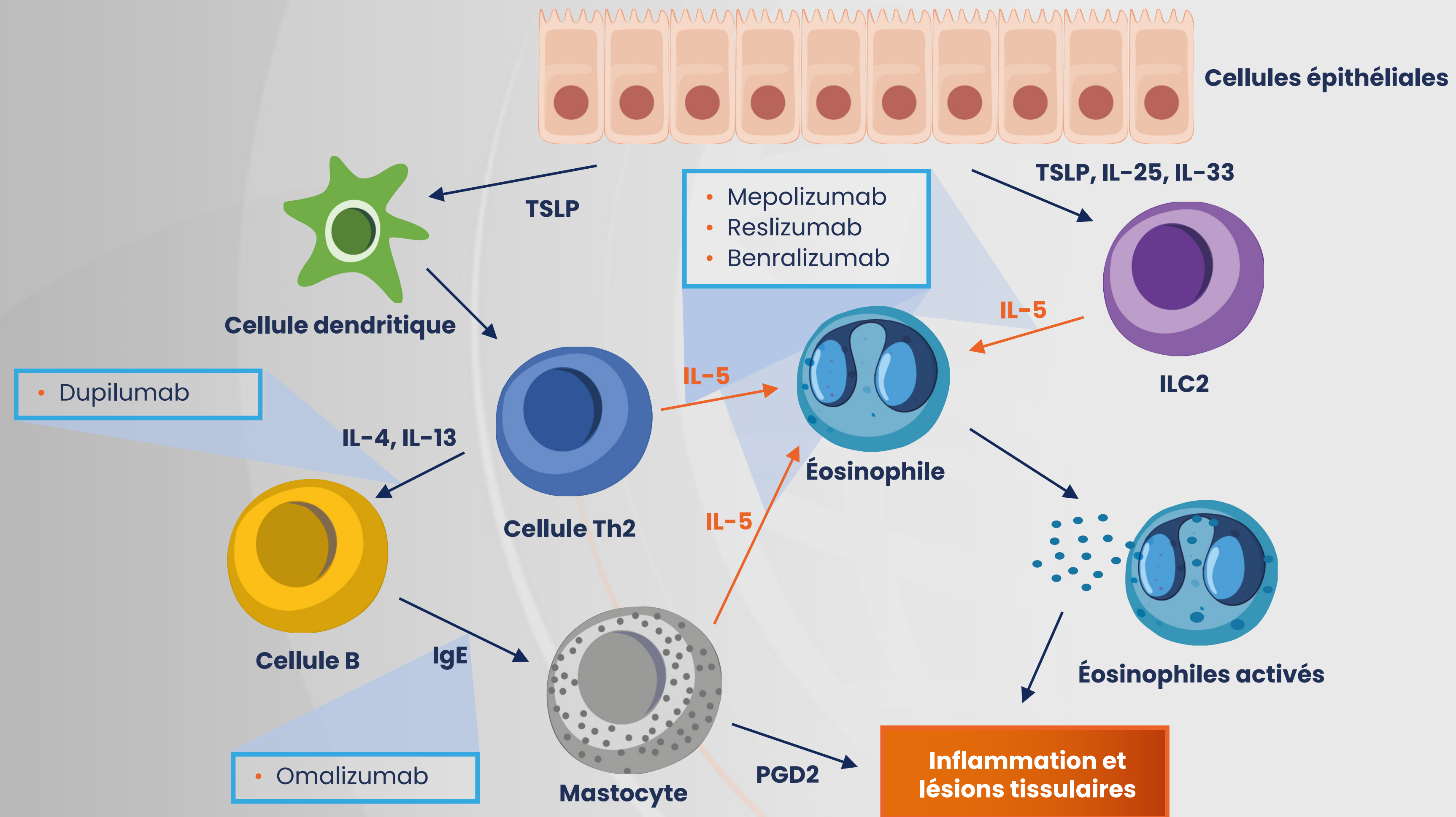
**Les éosinophiles jouent un rôle central dans la réponse immunitaire physiologique et l'homéostasie tissulaire**

**L'activation des éosinophiles excessive ou dérégulée induit la pathogenèse des maladies inflammatoires dans différents tissus et organes, y compris l'asthme de type 2**

**L'IL-5 est la cytokine clé qui soutient toutes les étapes du cycle de vie des éosinophiles, de l'éosinophilopoïèse à la migration et l'activation tissulaire**

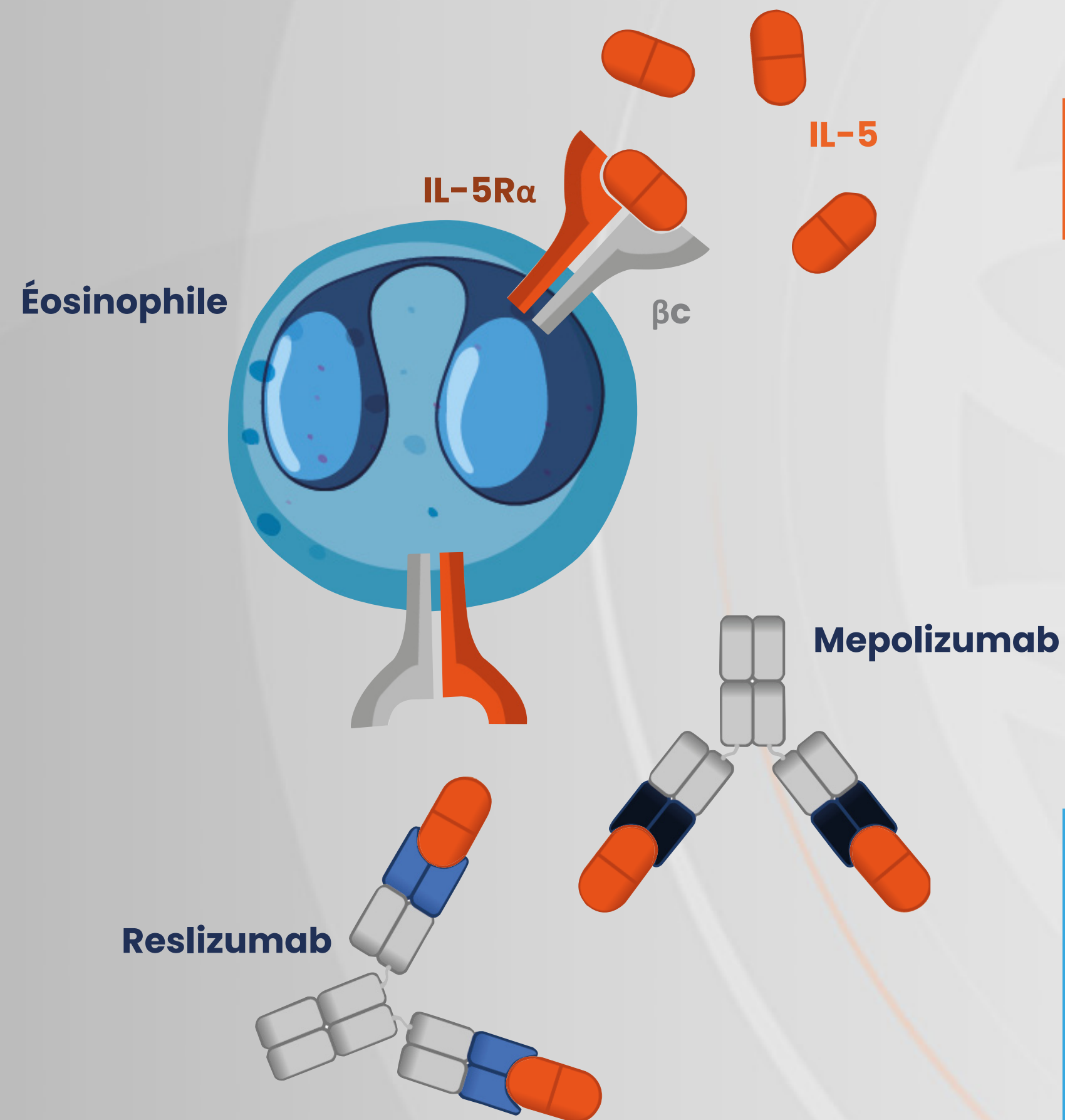
# L'immunobiologie du traitement à éosinophilie

# Les agents biologiques approuvés et les cibles moléculaires



# Mepolizumab et reslizumab

## Anticorps monoclonaux anti-IL-5



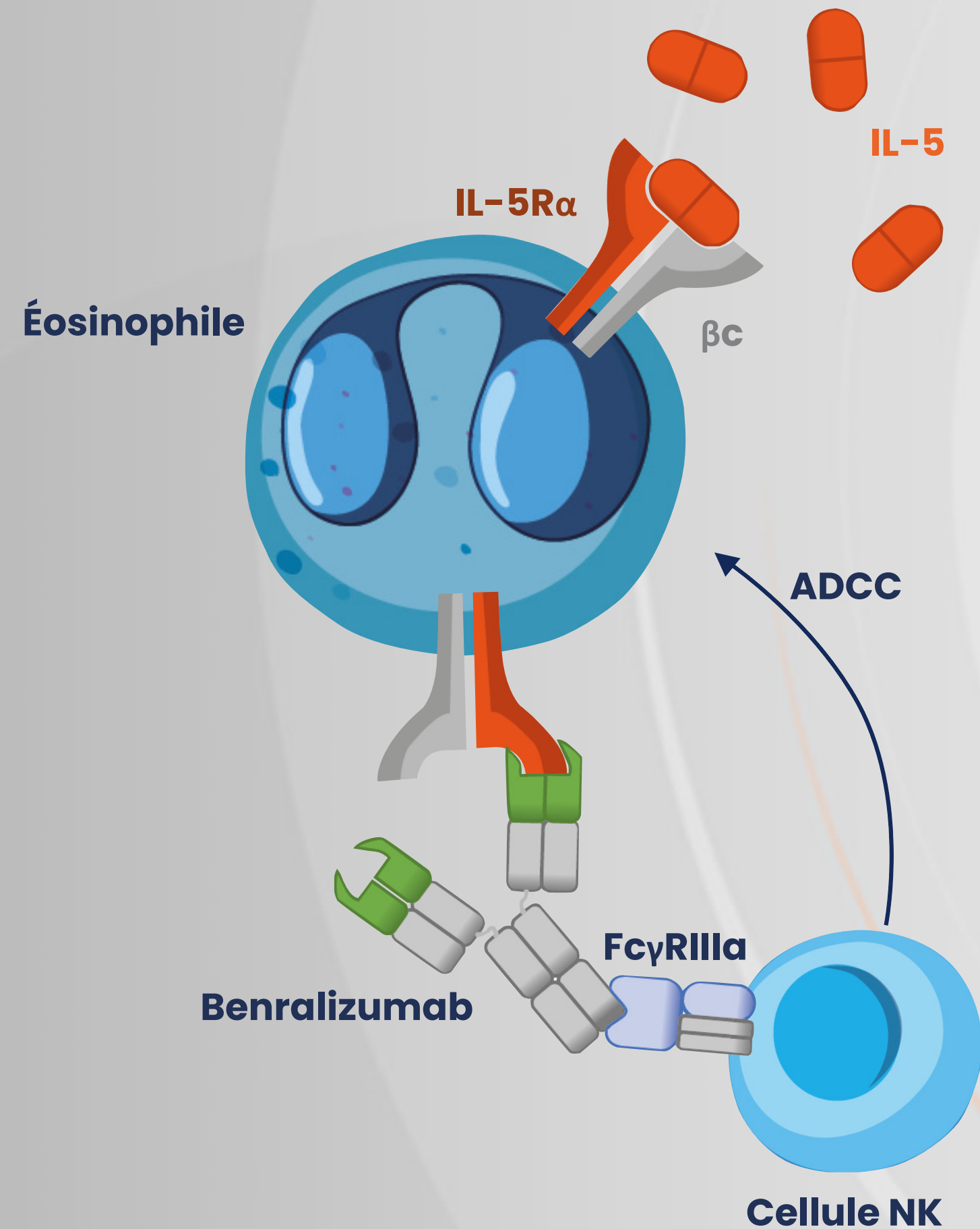
Maturation, activation, migration  
et survie des éosinophiles

### Inhibition de l'IL-5

- Réduction de l'éosinophilopoïèse
- Réduction de la migration vers les tissus
- Inhibition de l'activation des éosinophiles
- Réduction de la survie/augmentation de l'apoptose

# Benralizumab

## Anticorps monoclonal anti-IL-5R $\alpha$



**Maturation, activation, migration  
et survie des éosinophiles**

### ADCC

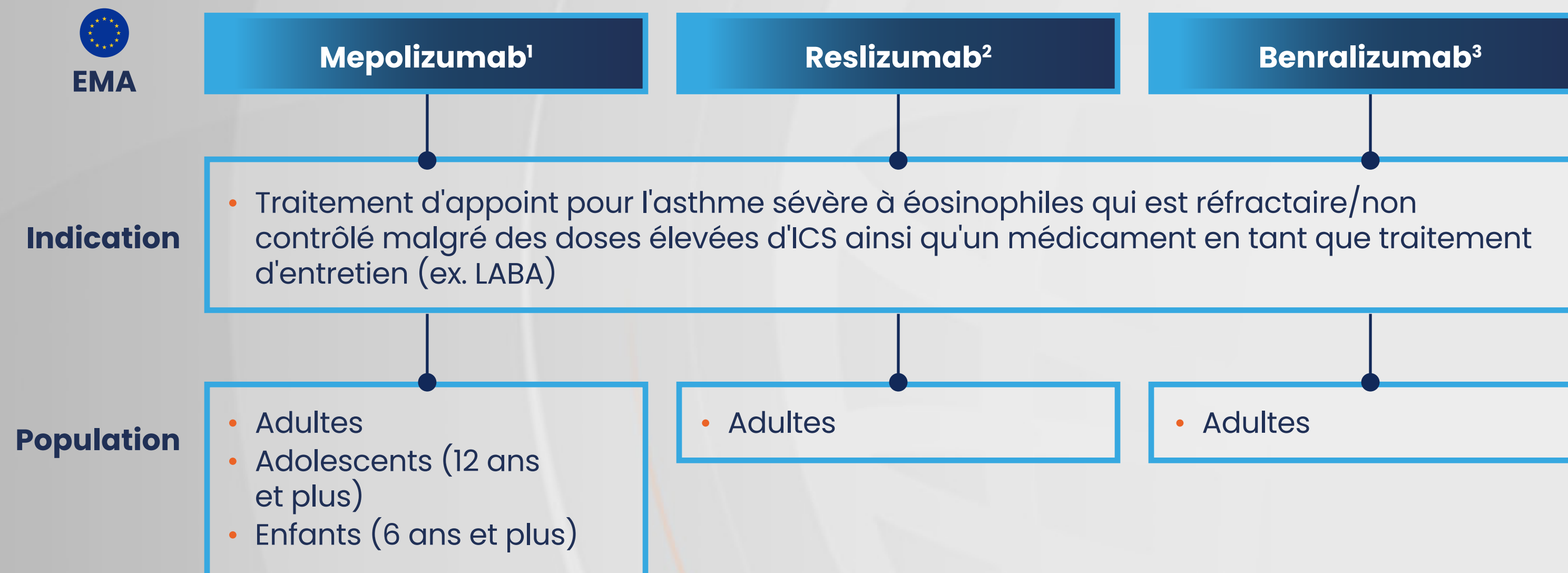
- Induction de l'apoptose
- Épuisement des éosinophiles

### Inhibition de l'IL-5

- Réduction de l'éosinophilopoïèse
- Réduction de la migration vers les tissus
- Inhibition de l'activation des éosinophiles
- Réduction de la survie/augmentation de l'apoptose

# Mepolizumab, reslizumab et benralizumab

## Approbation de l'EMA et utilisation recommandée pour l'asthme



**Les directives GINA recommandent un traitement anti-IL-5/anti-IL-5R pour les patients dont le taux d'éosinophiles sanguins est  $\geq 300$  cellules/ $\mu\text{L}$ <sup>4</sup>**

EMA, Agence européenne des médicaments ; GINA, Global Initiative for Asthma ; ICS, corticoïdes par voie nasale ; LABA, bêta-agonistes à longue durée d'action ; SPC, résumé des caractéristiques du produit.  
1. EMA. Mepolizumab SPC, 2019. Disponible à l'adresse : [www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_en.pdf) (consulté le 8 février 2021) ;  
2. EMA. Reslizumab SPC, 2019. Disponible à l'adresse : [www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cinqaero-epar-product-information\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cinqaero-epar-product-information_en.pdf) (consulté le 8 février 2021) ;  
3. EMA. Benralizumab SPC, 2020. Disponible à l'adresse : [www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasenra-epar-product-information\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasenra-epar-product-information_en.pdf) (consulté le 8 février 2021) ;  
4. GINA report, 2020. Disponible à l'adresse : [www.ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report\\_20\\_06\\_04-1-wms.pdf](http://www.ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf) (consulté le 11 février 2021).

# Mepolizumab

## Indications pour les maladies inflammatoires à éosinophiles autres que l'asthme

### Syndrome hyperéosinophilique



EMA

- Désignation de médicament orphelin<sup>1</sup>



FDA

- Indication approuvée<sup>2</sup>

### EGPA (syndrome de Churg-Strauss)



EMA

- Désignation de médicament orphelin<sup>1</sup>



FDA

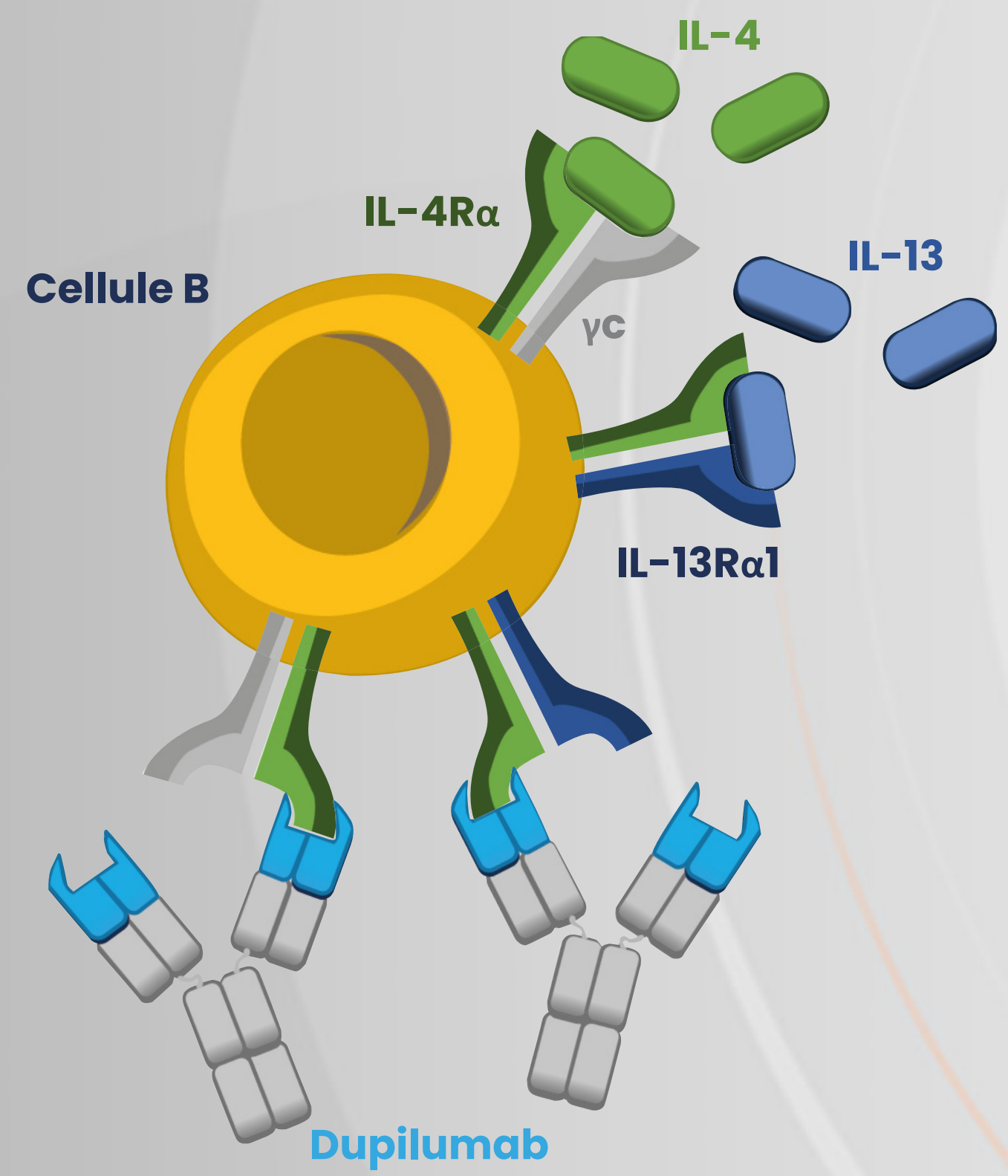
- Indication approuvée<sup>2</sup>

EGPA, granulomatose éosinophilique avec polyangéite ; FDA, US Food and Drug Administration ; PI, informations posologiques.

1. EMA. Mepolizumab, public summary of opinion on orphan designation for hyper eosinophilic syndrome 2020. Disponible à l'adresse : [www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/04/213-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-mepolizumab-treatment-hypereosinophilic\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/04/213-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-mepolizumab-treatment-hypereosinophilic_en.pdf) (consulté le 8 février 2021) ; 2. FDA. Mepolizumab PI, 2020. Disponible à l'adresse : [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/761122s005lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761122s005lbl.pdf) (consulté le 8 février 2021) ; 3. EMA. Mepolizumab, public summary of opinion on orphan designation for Churg Strauss syndrome, 2020. Disponible à l'adresse : [www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/13/1116-public-summary-opinion-orphan-designationmepolizumab-treatment-churg-strauss-syndrome\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/13/1116-public-summary-opinion-orphan-designationmepolizumab-treatment-churg-strauss-syndrome_en.pdf) (consulté le 8 février 2021).

# Dupilumab

## Anticorps monoclonal anti-IL-4R $\alpha$



**Commutation de classe IgE et chimiotaxie à éosinophiles**

**Inhibition des signaux IL-4 et IL-13**

- Inhibition de la commutation de classe IgE
- Prévention de l'activation des mastocytes
- Réduction de la chimiotaxie des éosinophiles

$\gamma$ C, chaîne gamma commune ; IL-13R $\alpha$ 1, récepteur alpha 1 de l'interleukine 13 ; IL-4R $\alpha$ , récepteur alpha de l'interleukine 4. Peláiz C, et al. *Front Immunol.* 2020;11:603312.



# Dupilumab

## Indications approuvées par l'EMA et utilisation recommandée pour l'asthme



### Asthme sévère (traitement d'entretien)<sup>1</sup>

- Adultes
- Adolescents (12 ans et plus)

Les directives GINA recommandent un traitement anti-IL-4R pour les patients avec une FeNO  $\geq 25$  ppb ou un taux d'éosinophiles sanguins  $\geq 150$  cellules/ $\mu\text{L}^2$

### Dermatite atopique<sup>1</sup>

- Adultes
- Adolescents (12 ans et plus)
- Enfants (6 ans et plus)

### CRSwNP sévère (traitement d'appoint avec l'ICS)<sup>1</sup>

- Adultes ne répondant pas à l'ICS ou à la chirurgie

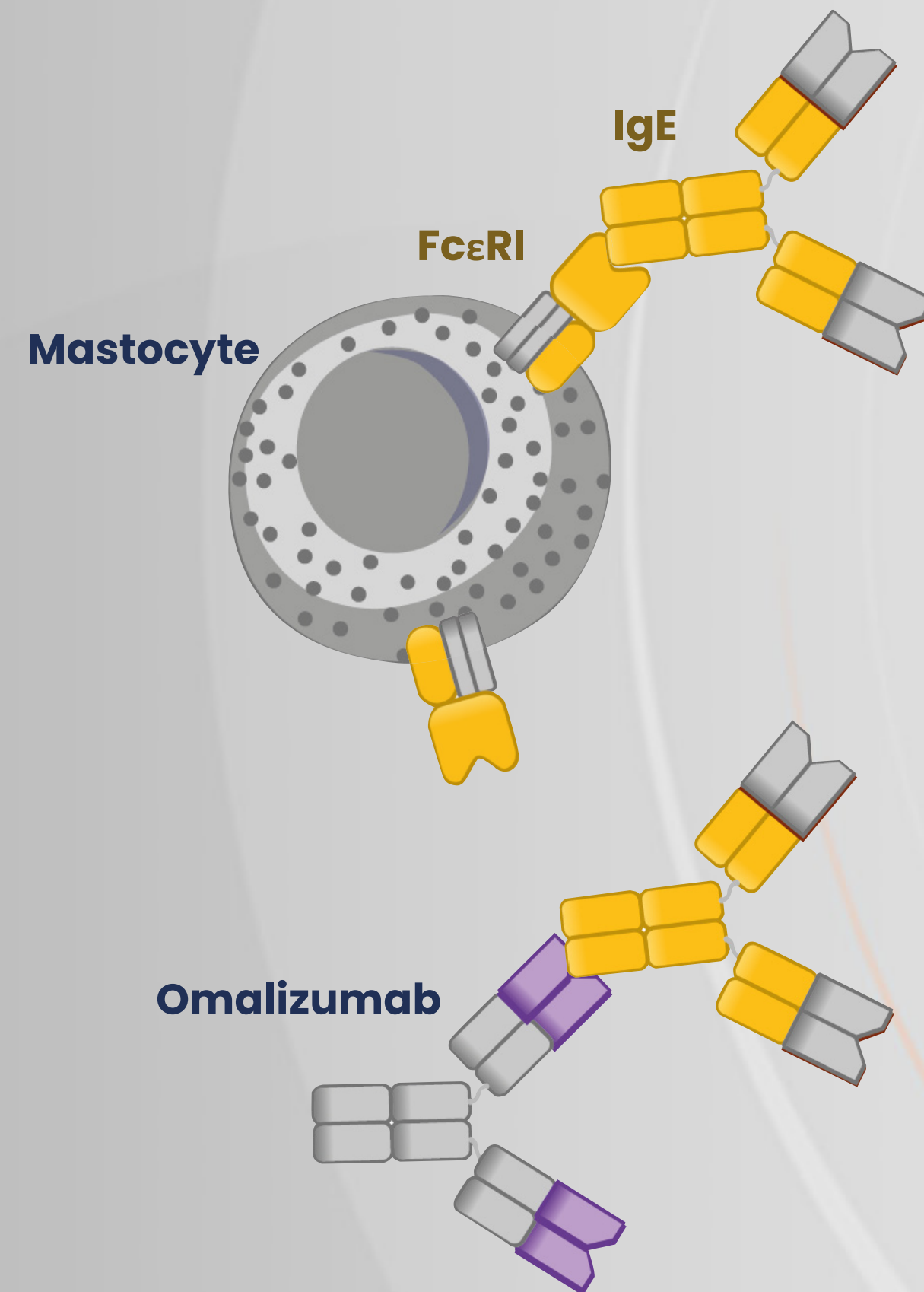
CRSwNP, rhinosinusite chronique avec polypose nasale ; FeNO, fraction expirée de monoxyde d'azote ; ppb, parties par milliard.

1. EMA. Dupilumab SPC, 2021. Disponible à l'adresse : [www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_en.pdf) (consulté le 11 février 2021) ;

2. GINA report, 2020. Disponible à l'adresse : [www.ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report\\_20\\_06\\_04-1-wms.pdf](http://www.ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf) (consulté le 11 février 2021).

# Omalizumab

## Anticorps monoclonal anti-IgE



Réponse inflammatoire allergique induite par l'IgE

### Inhibition des signaux IgE

- Réduction de la libération des médiateurs pro-inflammatoires
- Réduction de la réponse inflammatoire

# Omalizumab

## Indications approuvées par l'EMA et utilisation recommandée pour l'asthme



### Asthme allergique<sup>1</sup>

- Adultes
- Adolescents (12 ans et plus)
- Enfants (6 ans et plus)

Les directives GINA recommandent un traitement anti-IgE pour les patients présentant une sensibilisation au test cutané ou des IgE spécifiques<sup>2</sup>

### Urticaire chronique spontanée (traitement d'appoint)<sup>1</sup>

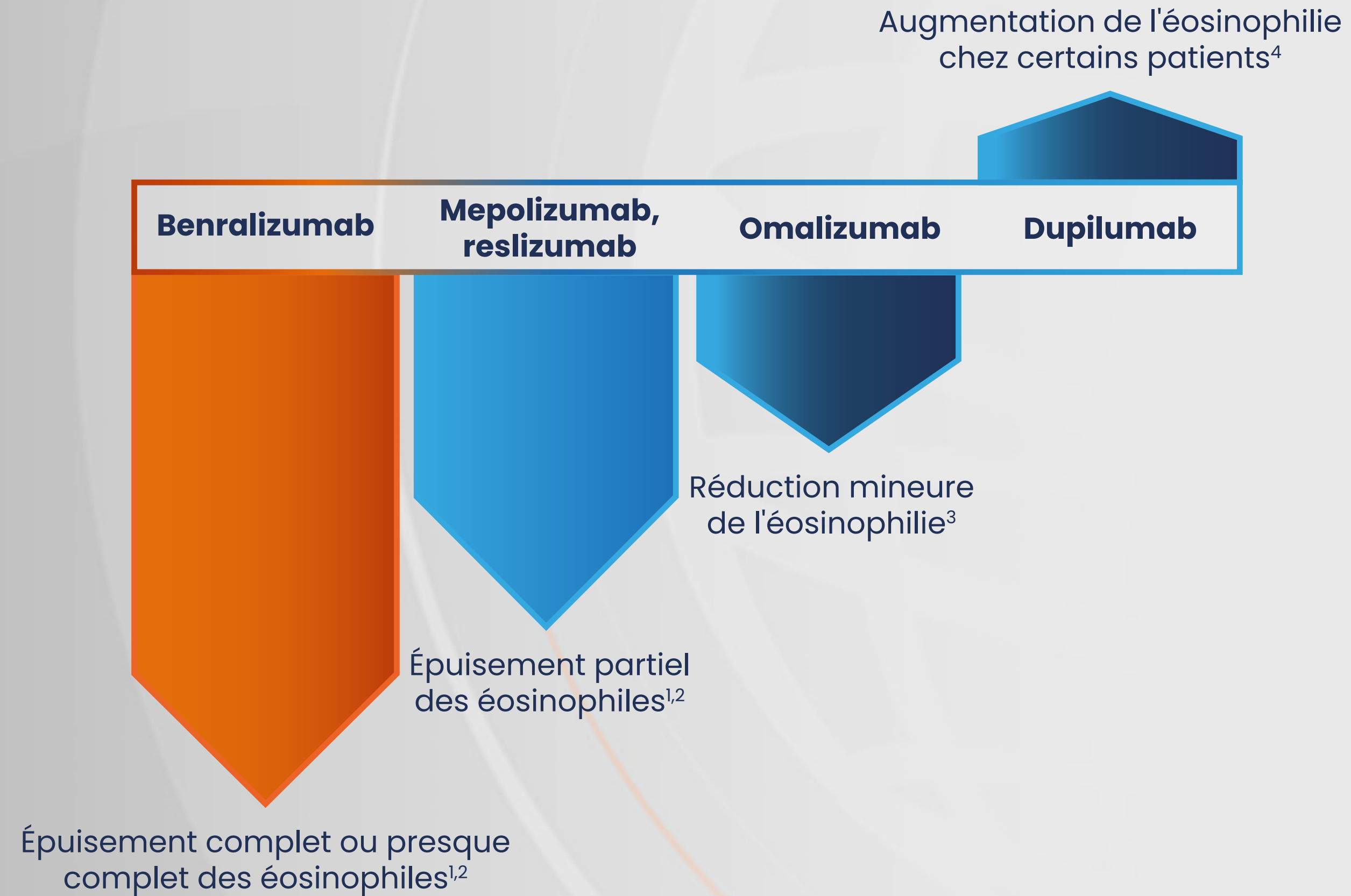
- Adultes
- Adolescents (12 ans et plus)
- Ne répondant pas aux antihistaminiques H<sub>1</sub>

### CRSwNP sévère (traitement d'appoint avec l'ICS)<sup>1</sup>

- Adultes ne répondant pas à l'ICS

# Épuisement complet ou partiel des éosinophiles

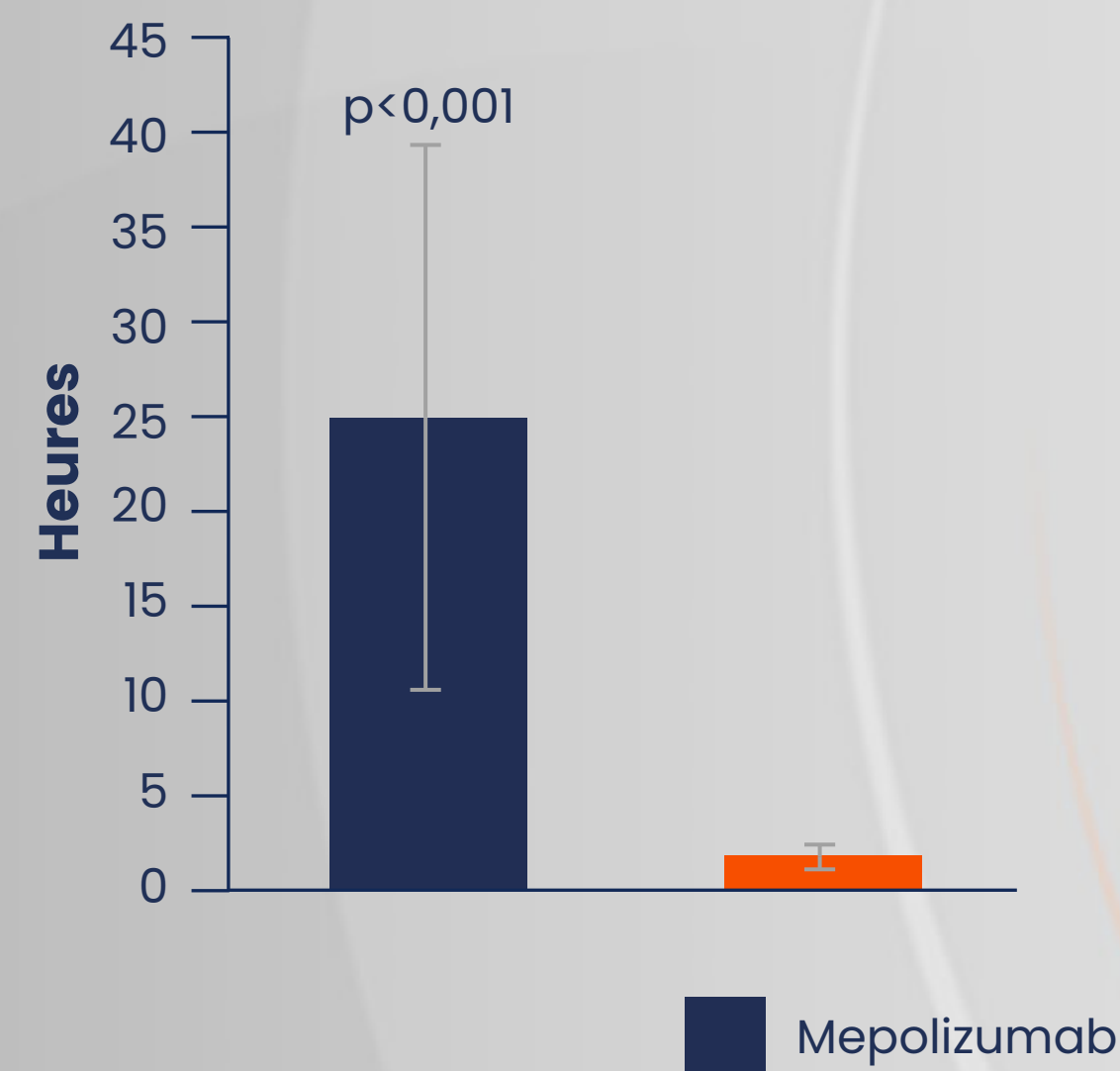
## Effets des agents biologiques sur le nombre d'éosinophiles



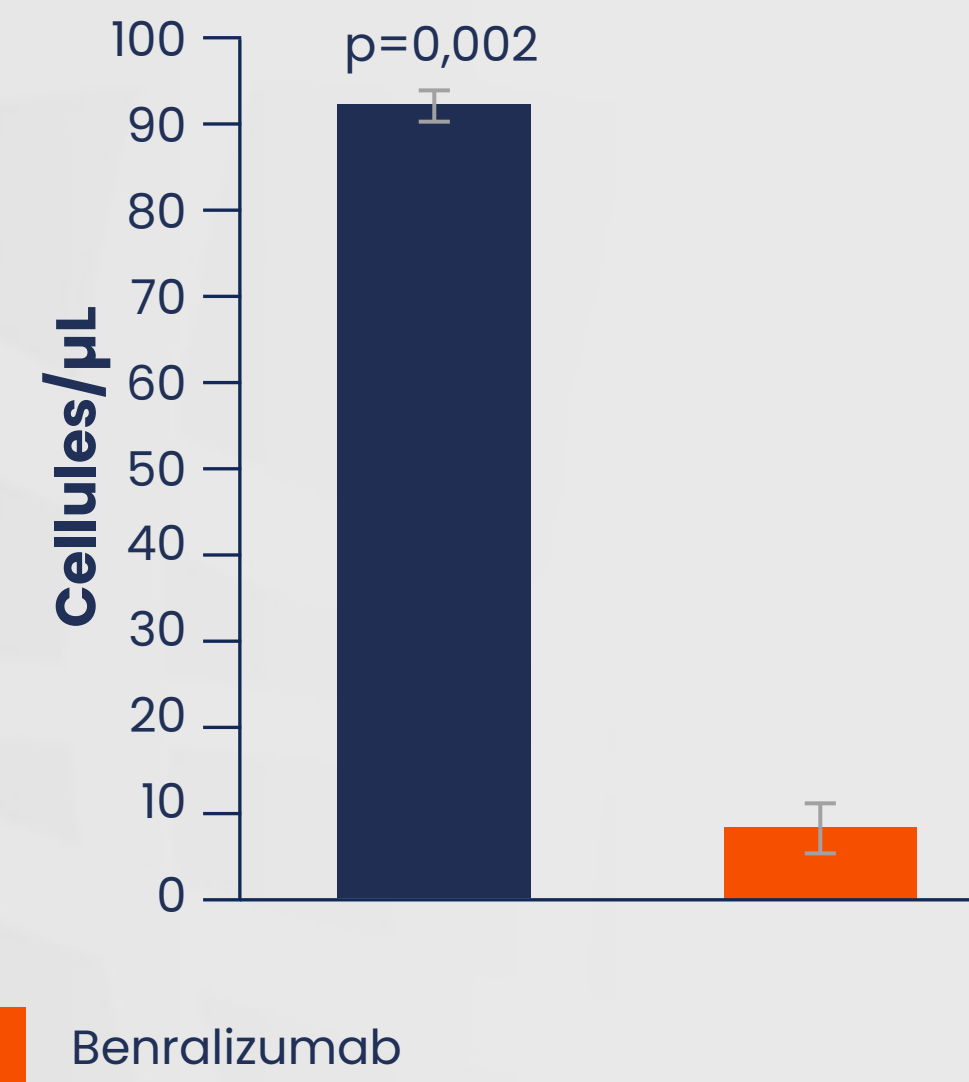
# Épuisement complet ou partiel des éosinophiles

Données d'une sous-étude de l'étude Oxford Airways<sup>1</sup>

Temps moyen nécessaire pour une réduction de 50 % du taux d'éosinophiles sanguins



Moyenne géométrique du taux d'éosinophiles 30 jours après le traitement



- Le benralizumab induit un épuisement rapide et presque complet des éosinophiles par rapport au mepolizumab<sup>1</sup>
- L'épuisement des éosinophiles induit par le traitement avec le benralizumab n'augmente pas le risque d'infections ou de tumeurs<sup>2</sup>

# Épuisement complet ou partiel des éosinophiles

Les sous-groupes d'éosinophiles distincts exercent des fonctions différentes et peuvent jouer des rôles variés dans les maladies inflammatoires



# Traitement à éosinophiles

**Les agents biologiques qui ciblent les signaux IL-5 ou d'autres mécanismes causant l'inflammation de type 2 (IL-4/IL-13, IgE) sont des traitements efficaces pour les patients atteints d'asthme modéré à sévère**

**Les biomarqueurs tels que les niveaux d'IgE, la FeNO et le taux d'éosinophiles guident le choix de l'agent biologique à utiliser et peuvent augmenter la probabilité d'un résultat de traitement positif**

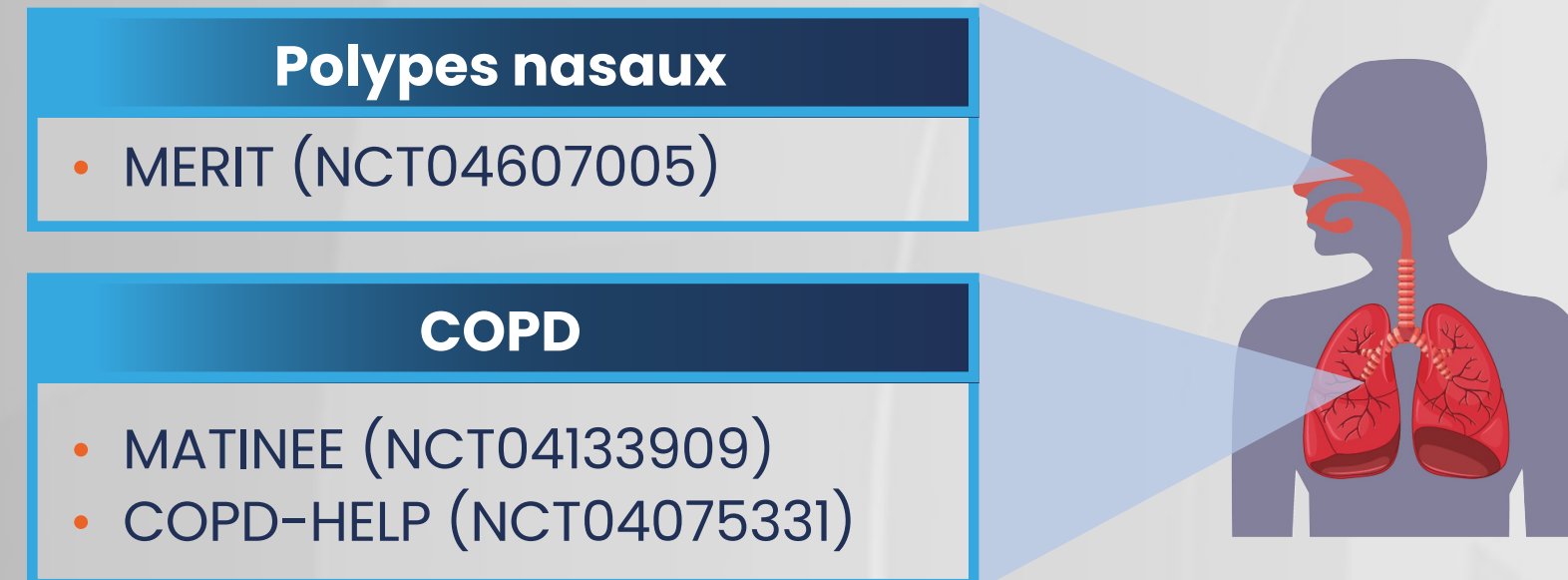
**La question de savoir si un épuisement complet des éosinophiles est un résultat de traitement souhaitable fait toujours l'objet de débat**

# Thérapies de pipeline pour les maladies immunologiques à éosinophiles



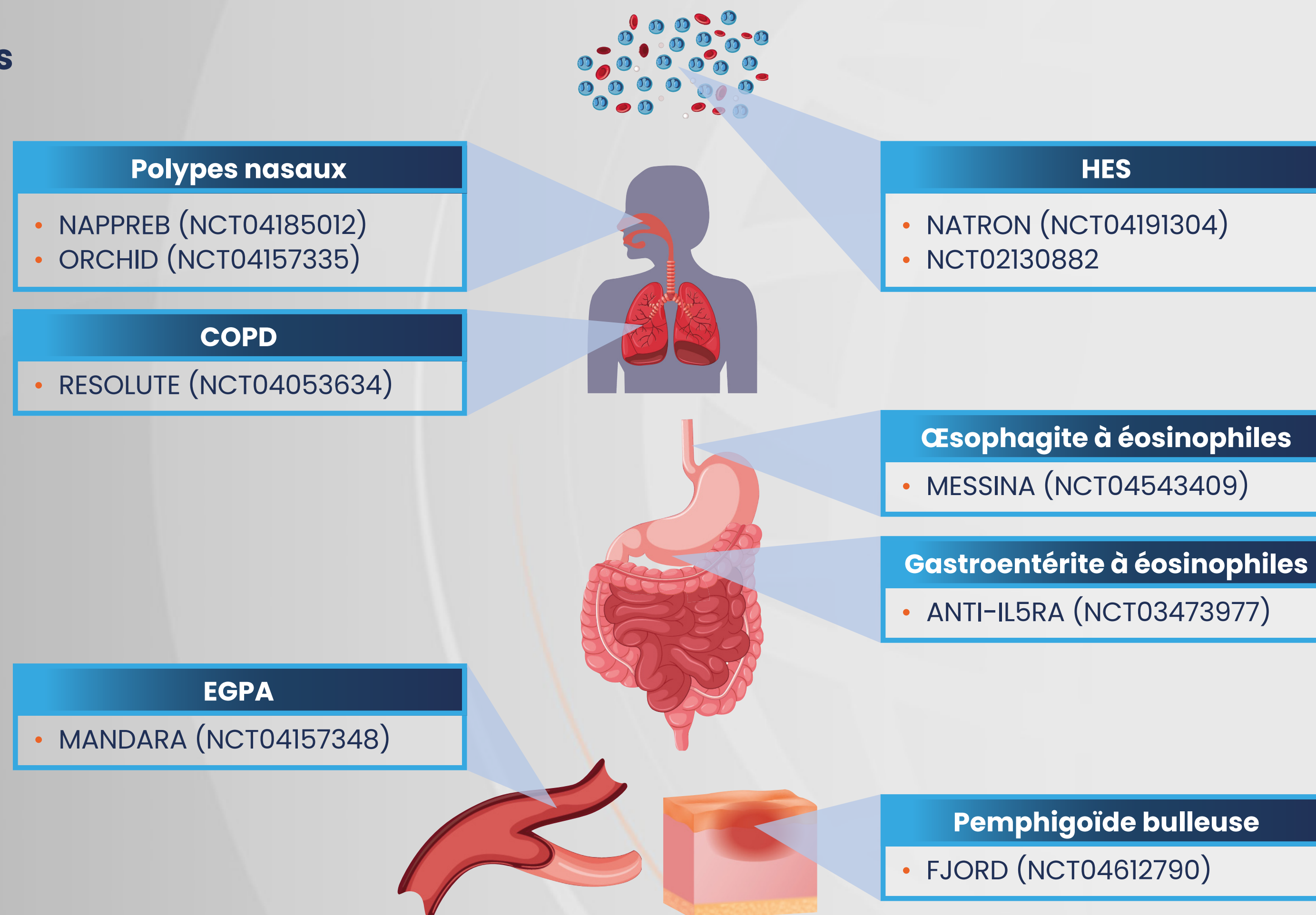
# Agent biologique approuvé pour de nouvelles maladies : Mepolizumab

## Essais de phase III en cours



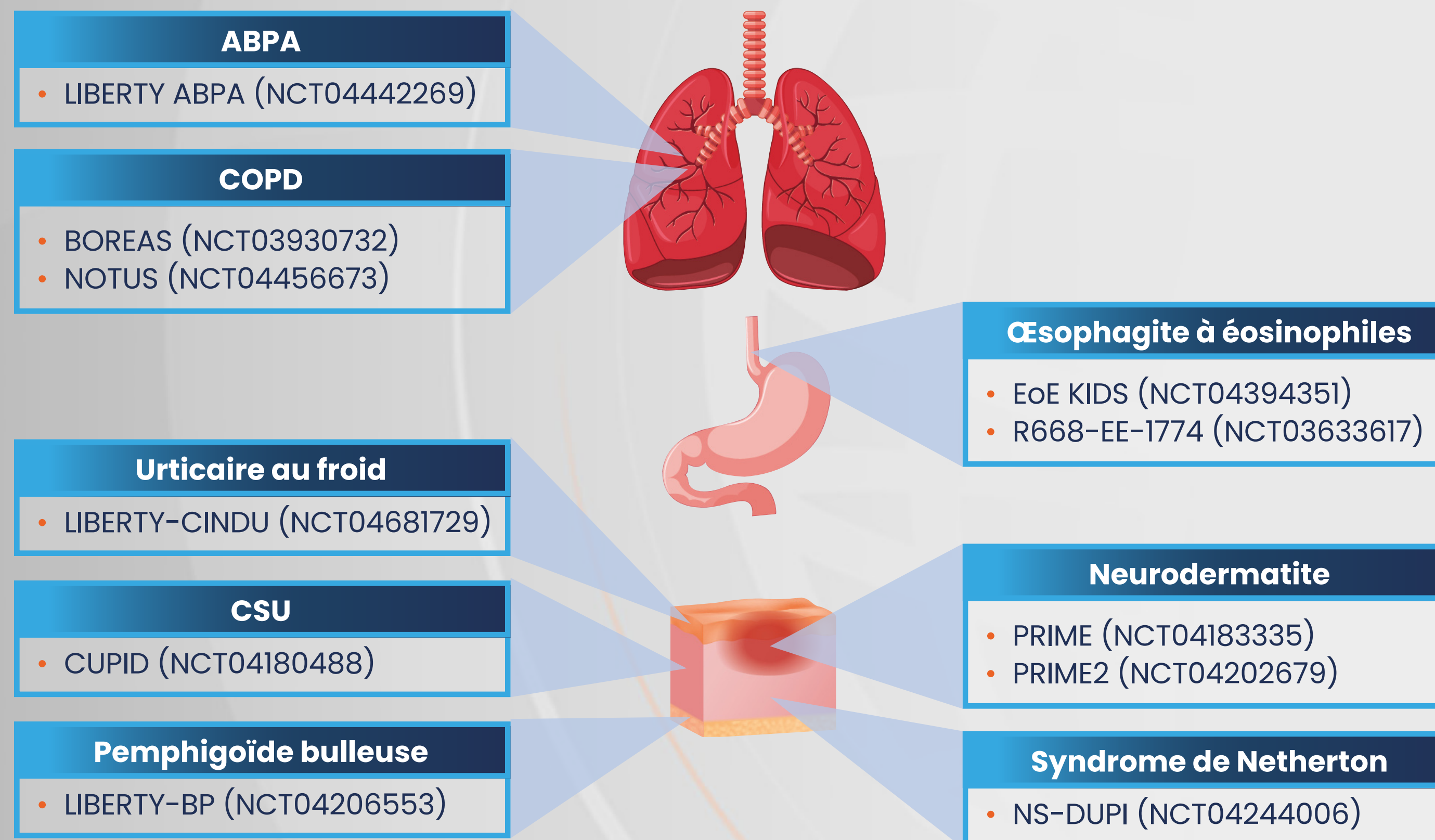
# Agent biologique approuvé pour de nouvelles maladies : Benralizumab

## Essais de phase III en cours



# Agent biologique approuvé pour de nouvelles maladies : Dupilumab

## Essais de phase III en cours

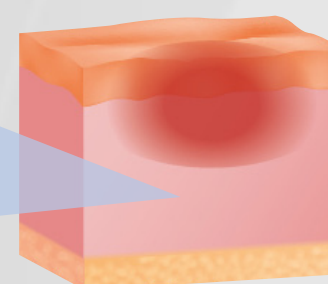


# Agent biologique approuvé pour de nouvelles maladies : Omalizumab

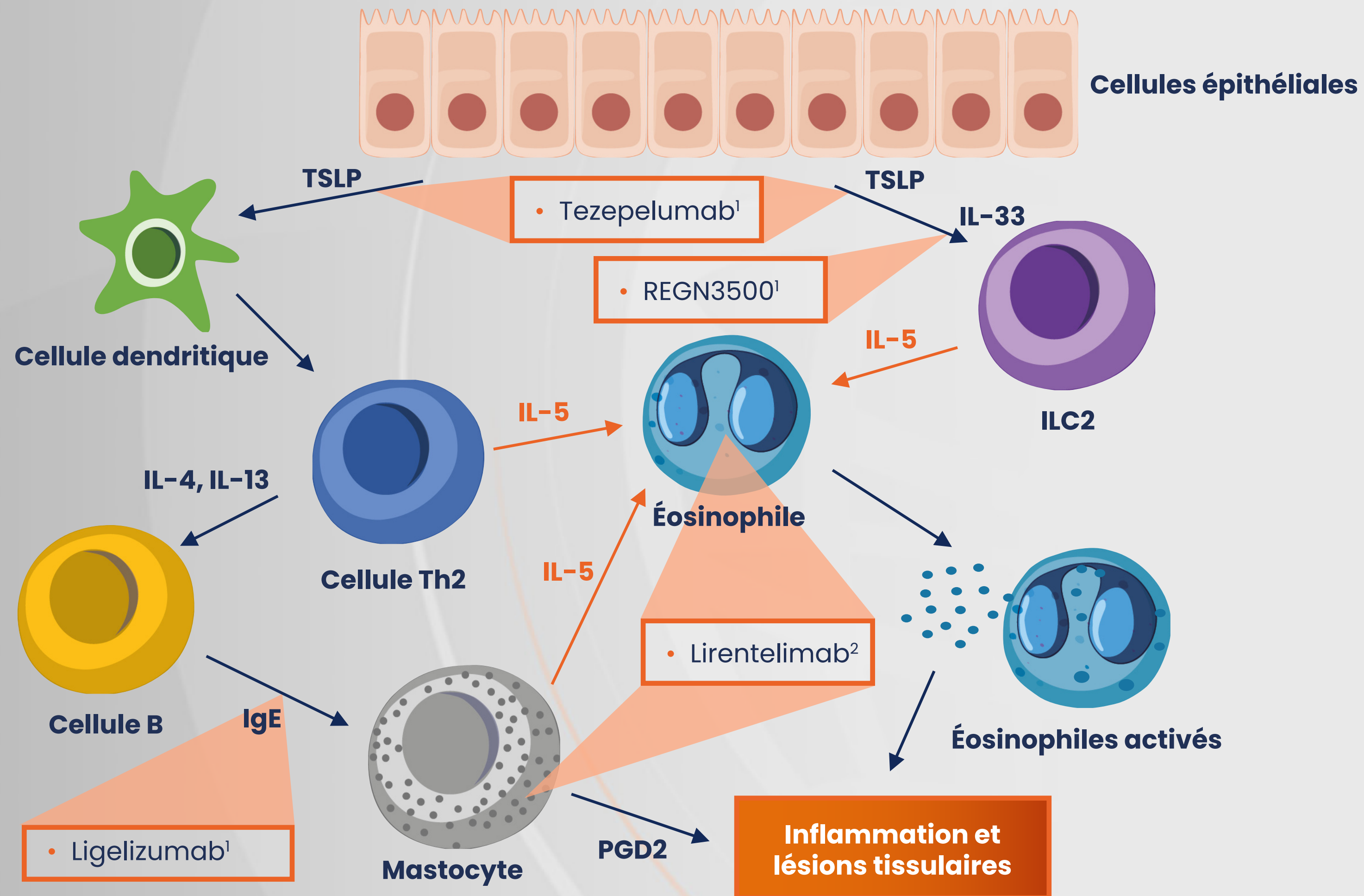
Essai de phase III en cours

**Pemphigoïde bulleuse**

- NCT04128176

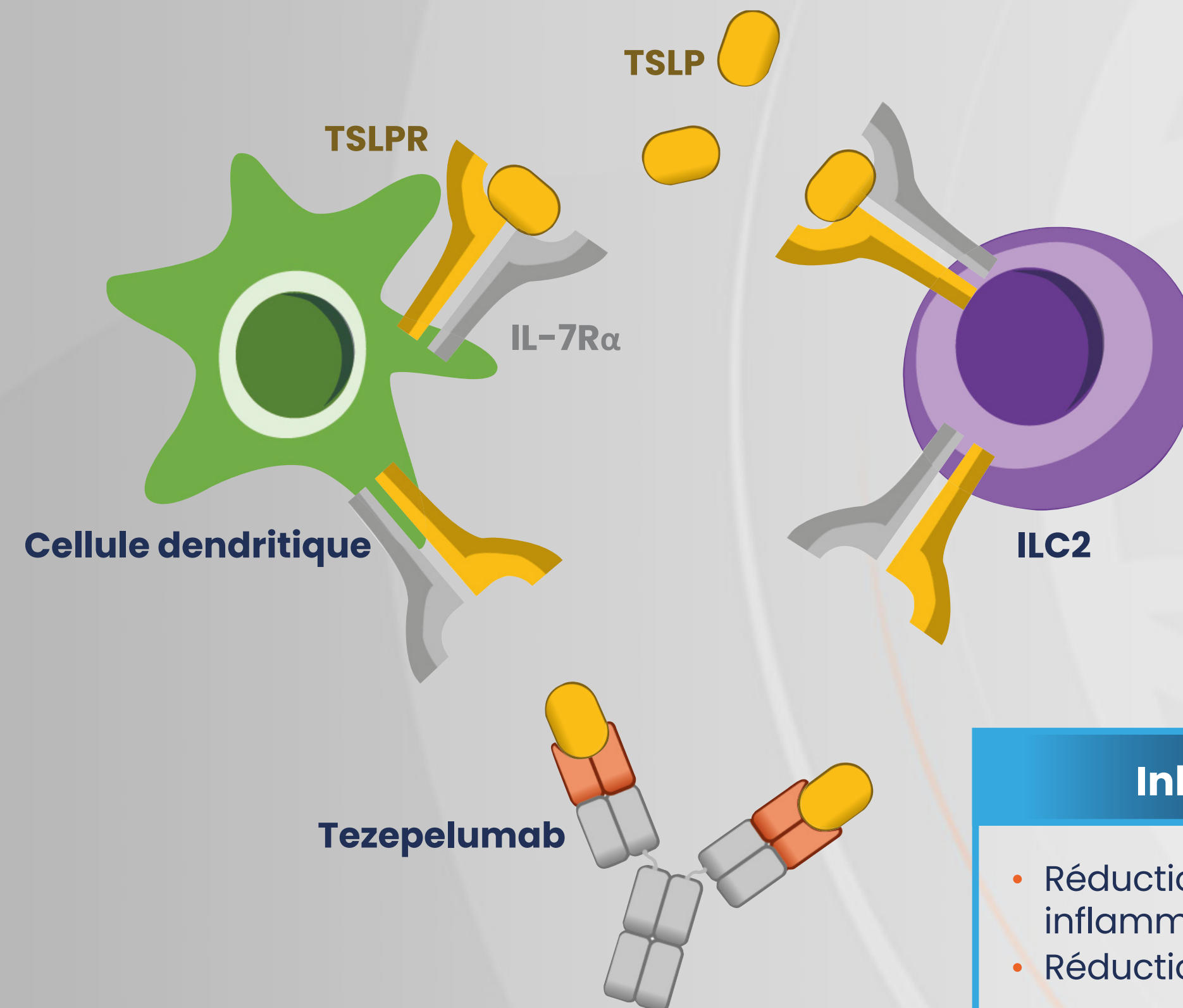


# Nouveaux produits biologiques pour les maladies à éosinophiles



# Nouveau produit biologique pour les maladies à éosinophiles : Tezepelumab

Anticorps monoclonal anti-TSLP



## Signaux de la TSLP<sup>1,2</sup>

- Activation de la cellule dendritique conduisant à la différenciation des cellules Th2
- Activation des cellules ILC2
- Production de l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13

## Inhibition de la TSLP<sup>2</sup>

- Réduction de la réponse inflammatoire de type 2
- Réduction de la production de l'IL-5

# Nouveau produit biologique pour les maladies à éosinophiles : Tezepelumab

## Étude PATHWAY (NCT02054130, phase IIb) : Plan d'étude



N=181

- Entre 18 et 75 ans
- Asthme non contrôlé par les LABA combinées avec l'ICS au moins 6 mois avant le recrutement
- Dans les 12 mois avant le recrutement, soit :
  - Deux exacerbations nécessitant un traitement par glucocorticoïde systémique
  - Une exacerbation grave nécessitant une hospitalisation

### Tezepelumab (administration sous-cutanée)

- 280 mg toutes les 2 semaines (n=137)
- 210 mg toutes les 4 semaines (n=137)
- 70 mg toutes les 4 semaines (n=138)

### Placebo (n=138)

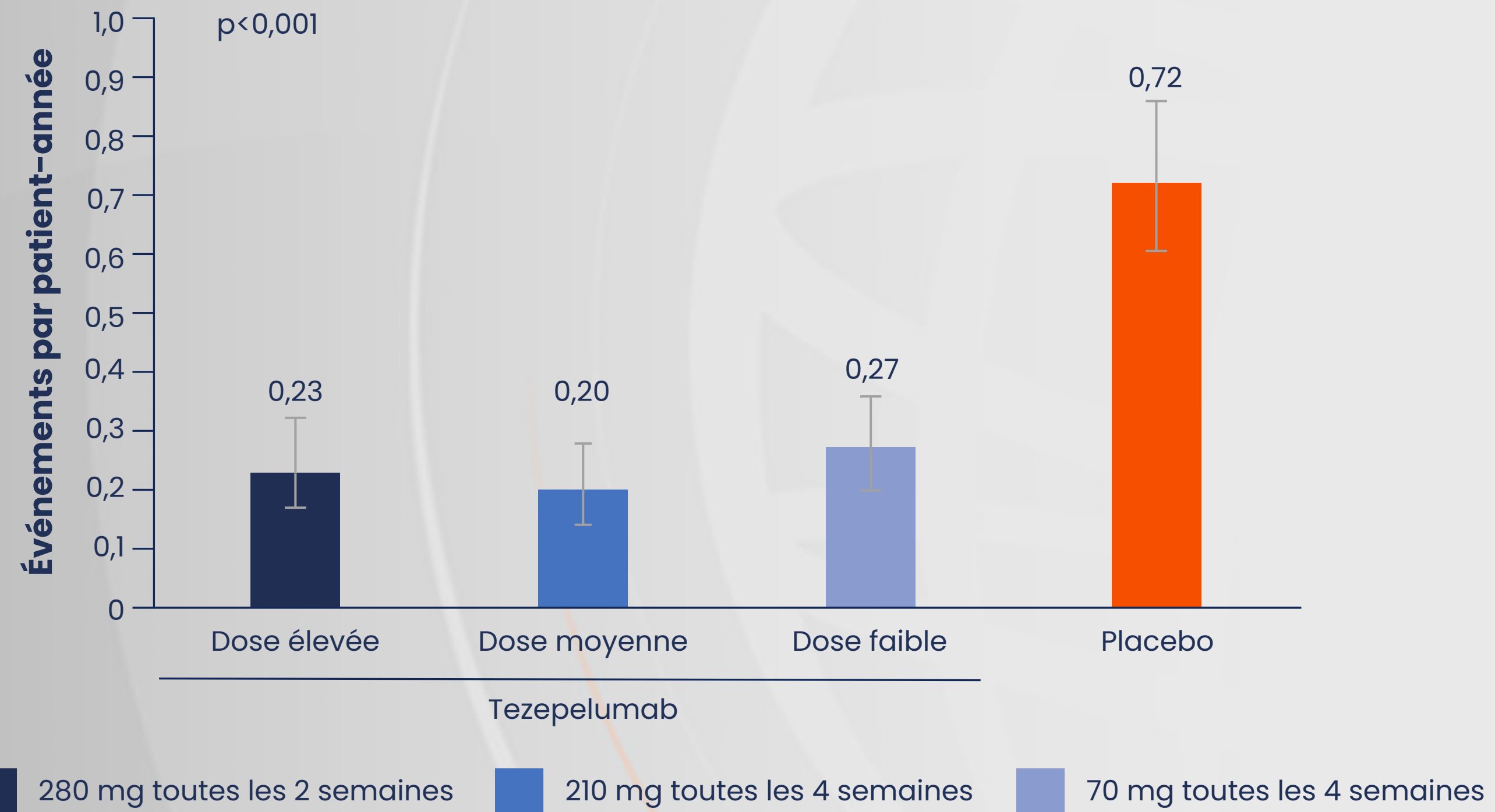


### Principal critère d'évaluation :

- Taux annualisé des exacerbations de l'asthme (événements par patient-année) à la semaine 52

# Nouveau produit biologique pour les maladies à éosinophiles : Tezepelumab

Étude PATHWAY (NCT02054130, phase IIb) : Résultats



**Le traitement avec le tezepelumab a entraîné des taux annualisés considérablement plus bas d'exacerbations de l'asthme à la semaine 52 par rapport au placebo**



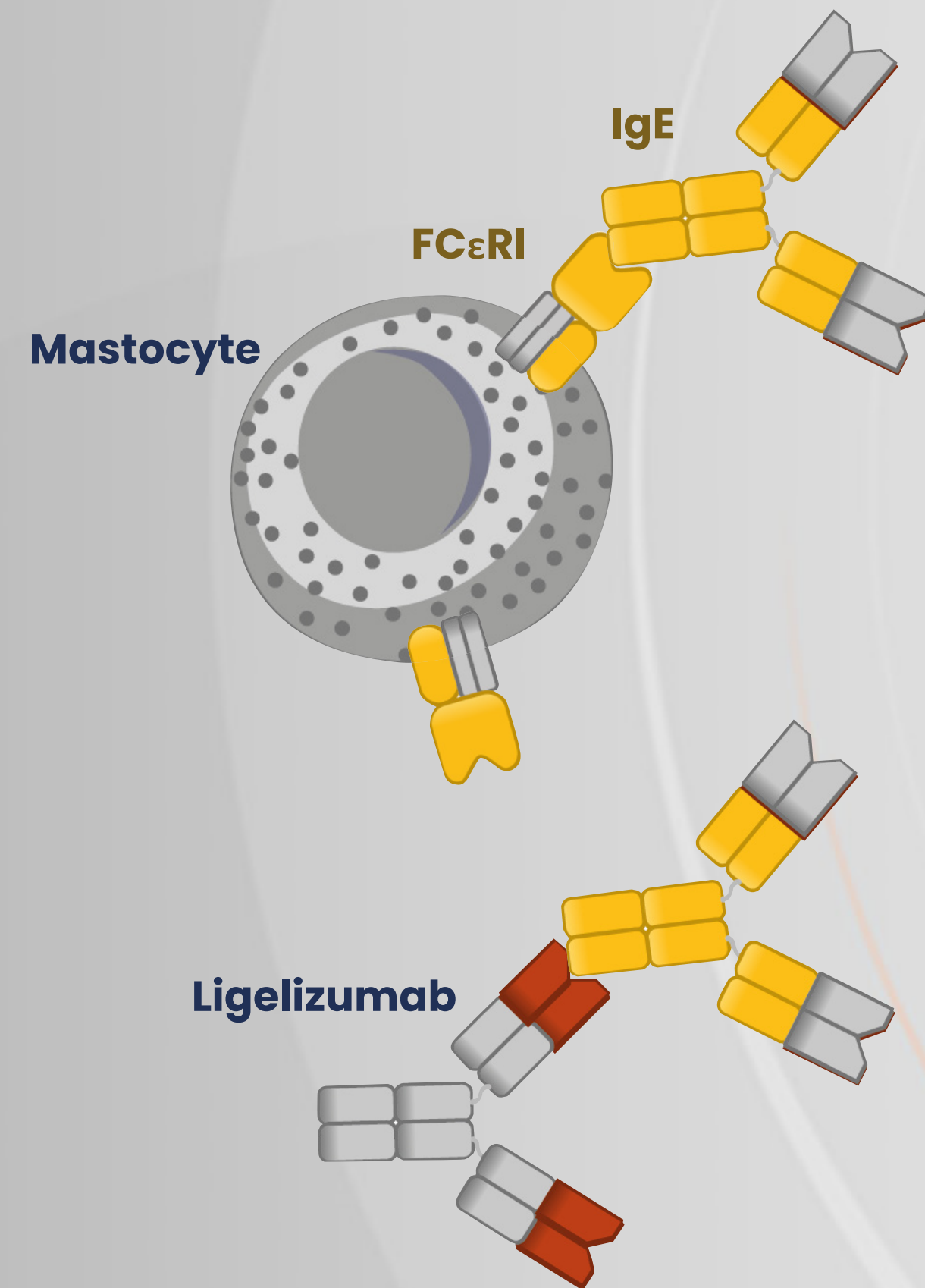
# Nouveau produit biologique pour les maladies à éosinophiles : Tezepelumab

Essais de phase III en cours

Acronyme (numéro NCT)	Conditions	Statut
NOZOMI (NCT04048343)	Asthme sévère	Actif, recrutement clos
DIRECTION (NCT03927157)	Asthme	En recrutement
DESTINATION (NCT03706079)	Asthme	Actif, recrutement clos

# Nouveaux produits biologiques pour les maladies à éosinophiles : Ligelizumab

Anticorps monoclonal anti-IgE



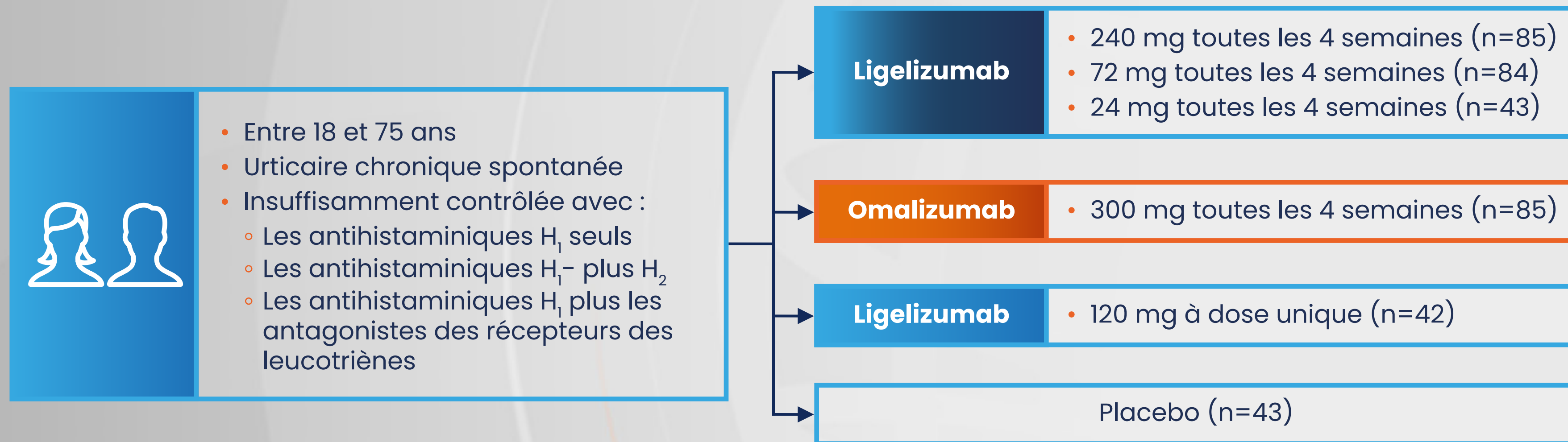
Réponse inflammatoire allergique  
induite par l'IgE

Inhibition des signaux IgE

- Réduction de la libération des médiateurs pro-inflammatoires
- Réduction de la réponse inflammatoire

# Nouveaux produits biologiques pour les maladies à éosinophiles : Ligelizumab

NCT02477332 (phase IIb) : Plan d'étude

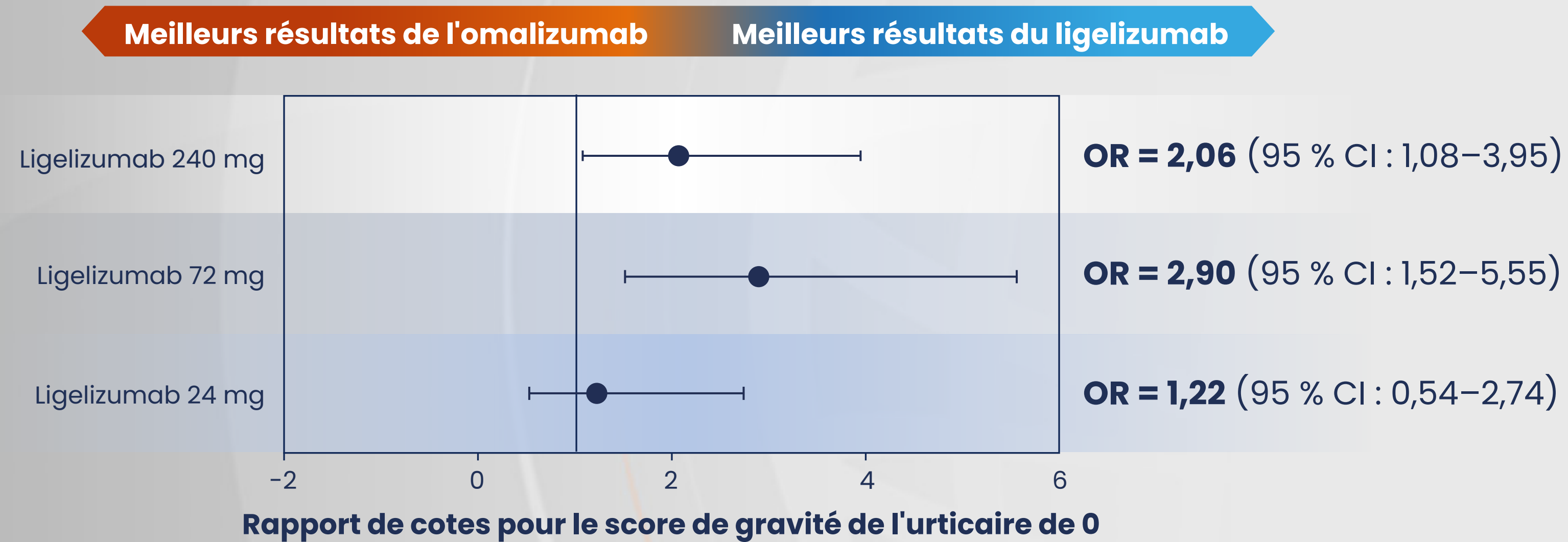


## Principal critère d'évaluation :

- Relation dose-effet avec la réalisation de la réponse urticaire complète (score de gravité de l'urticaire hebdomadaire de 0) à la semaine 12

# Nouveaux produits biologiques pour les maladies à éosinophiles : Ligelizumab

NCT02477332 (phase IIb) : Résultats



**Un pourcentage plus élevé de patients bénéficiait d'un contrôle complet des symptômes avec un traitement au ligelizumab de 72 mg ou 240 mg par rapport à l'omalizumab**

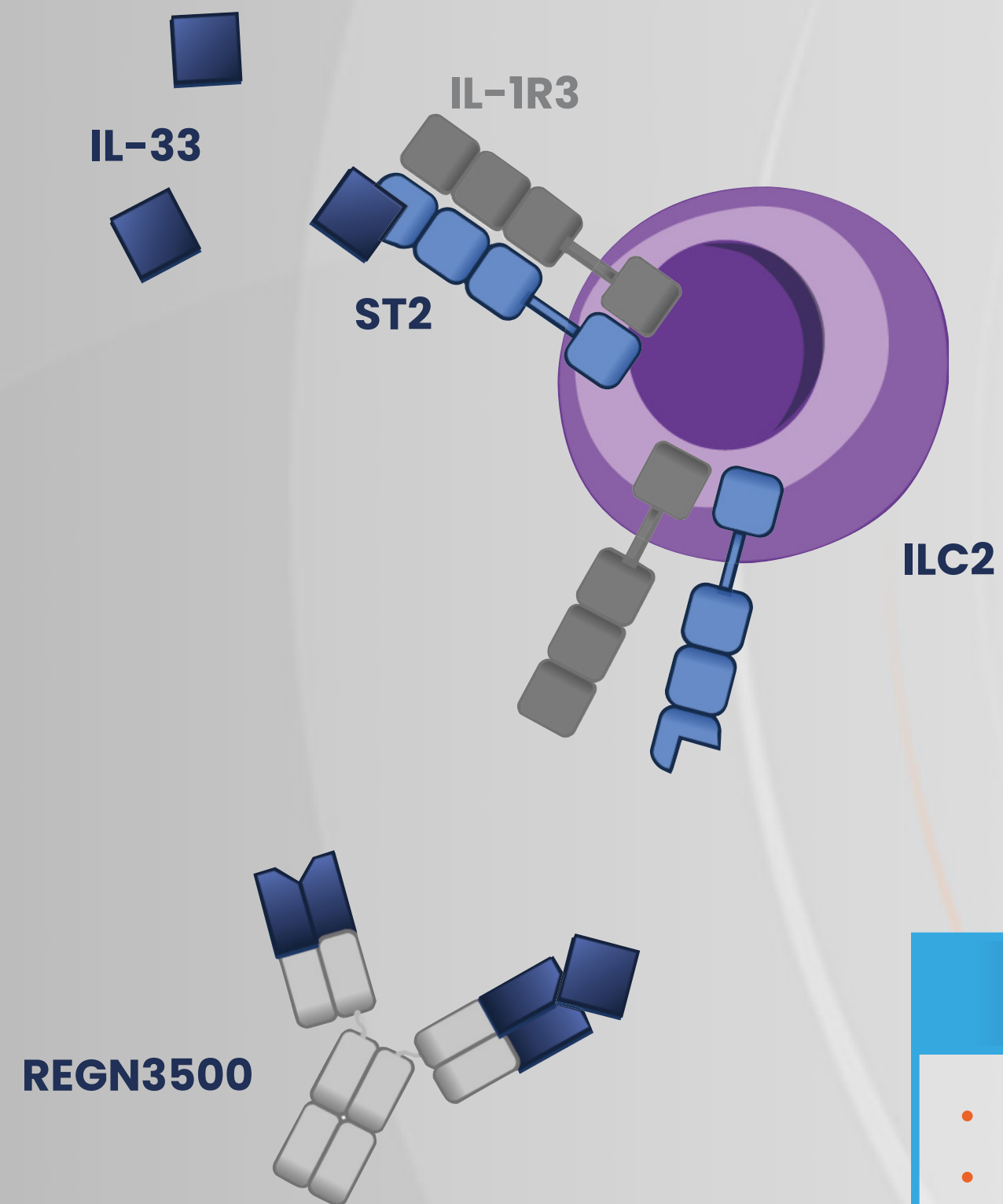
# Nouveaux produits biologiques pour les maladies à éosinophiles : Ligelizumab

Essais de phase III en cours

Numéro NCT	Conditions	Statut
NCT03907878	Urticaire chronique spontanée	En recrutement
NCT04210843	Urticaire chronique spontanée	En recrutement
NCT03580369	Urticaire chronique spontanée	En recrutement
NCT03580356	Urticaire chronique spontanée	En recrutement

# Nouveaux produits biologiques pour les maladies à éosinophiles : REGN3500

## Anticorps monoclonal anti-IL-33



### Signaux de l'IL-33<sup>1,2</sup>

- Activation des cellules ILC2
- Induction de la libération de l'IL-13

### Inhibition de l'IL-33<sup>2</sup>

- Réduction de l'activation de l'ILC2
- Réduction de la production de l'IL-13
- Inhibition de la réponse immunitaire et inflammatoire de type 2

# Nouveaux produits biologiques pour les maladies à éosinophiles : REGN3500

## Résultats principaux des premiers essais cliniques

### NCT03387852 (preuve de concept, phase II)<sup>1,2</sup>

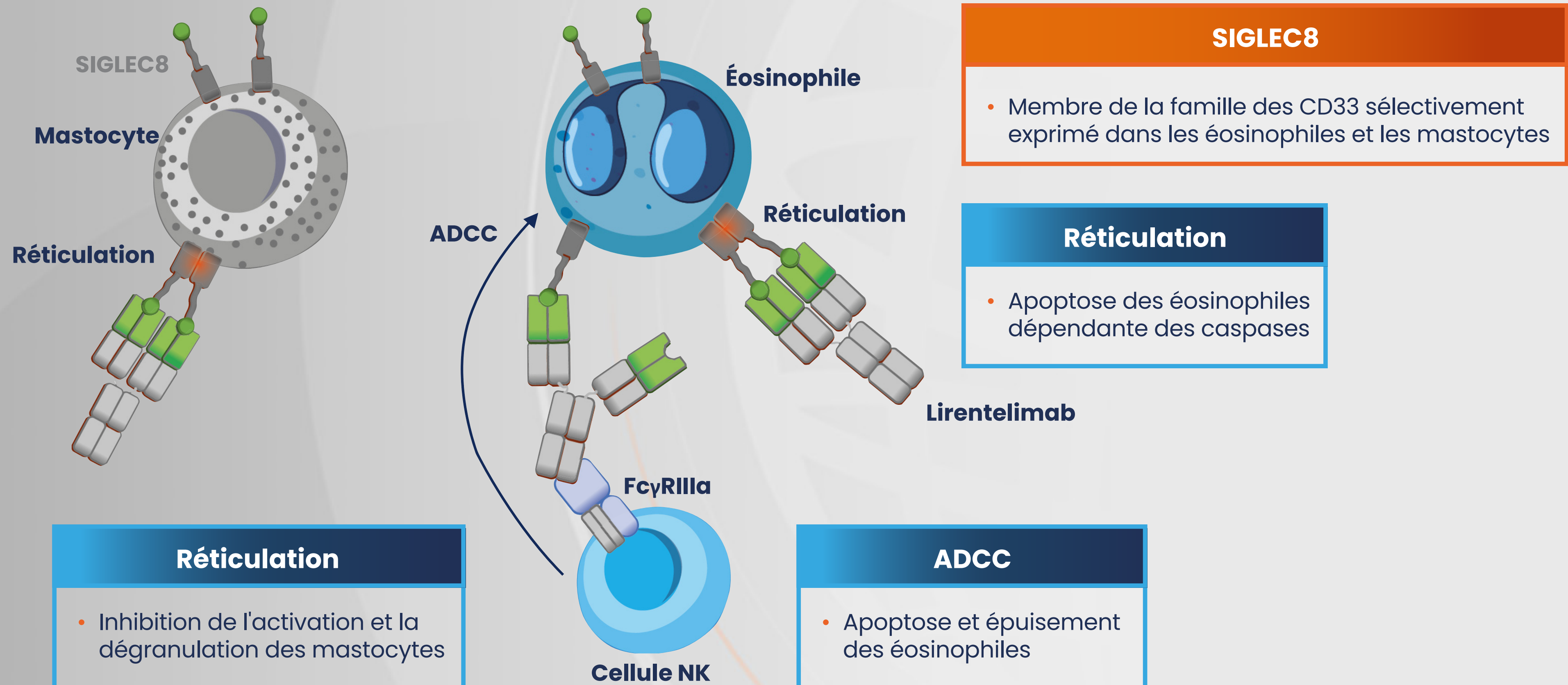
- La monothérapie REGN3500 a amélioré le contrôle de l'asthme par rapport au placebo
- La monothérapie REGN3500 a considérablement amélioré la fonction pulmonaire par rapport au placebo
- L'amélioration la plus importante a été observée chez les patients avec des taux d'éosinophiles sanguins  $\geq 300$  cellules/ $\mu\text{L}$
- La monothérapie avec le dupilumab a affiché de meilleurs résultats que la monothérapie avec le REGN3500 pour tous les critères d'évaluation
- La combinaison du REGN3500 et du dupilumab n'a pas démontré un avantage accru par rapport à la monothérapie avec le dupilumab

## Essai de phase III en cours

Acronyme (numéro NCT)	Conditions	Statut
AERIFY-1 (NCT04701938)	COPD	En recrutement

# Nouveaux produits biologiques pour les maladies à éosinophiles : Lirentelimab

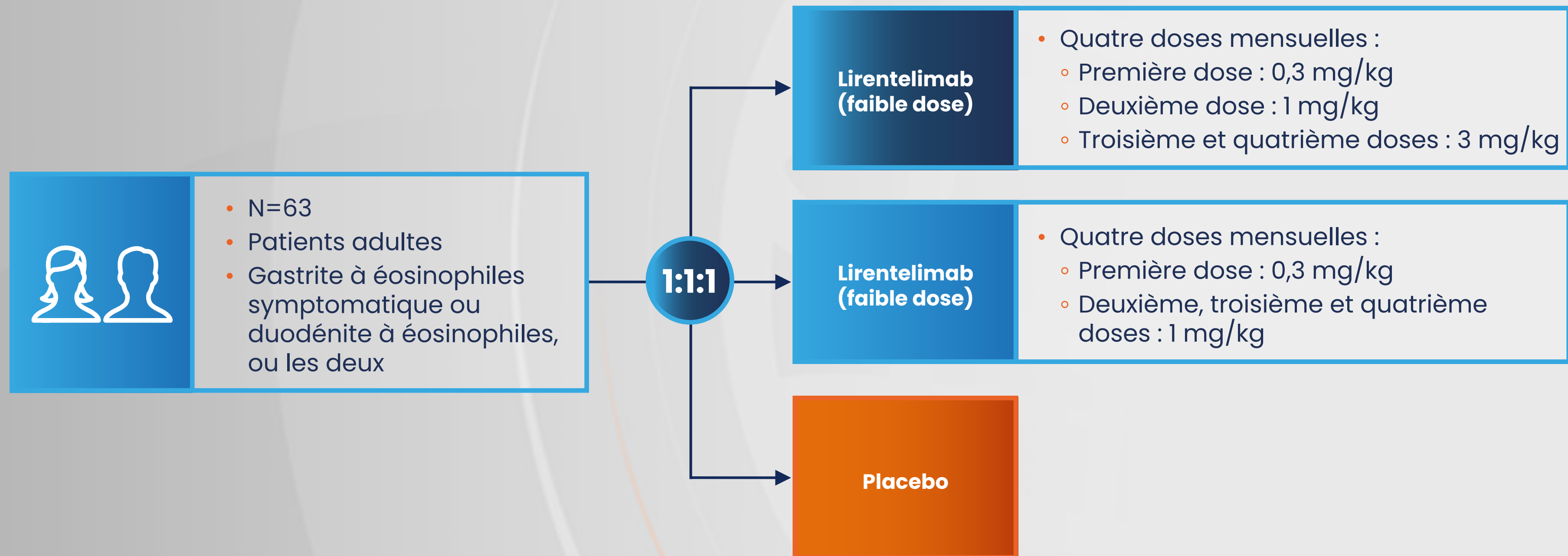
## Anticorps monoclonal anti-SIGLEC8





# Nouveaux produits biologiques pour les maladies à éosinophiles : Lirentelimab

## ENIGMA (NCT03496571 phase II) : Plan d'étude



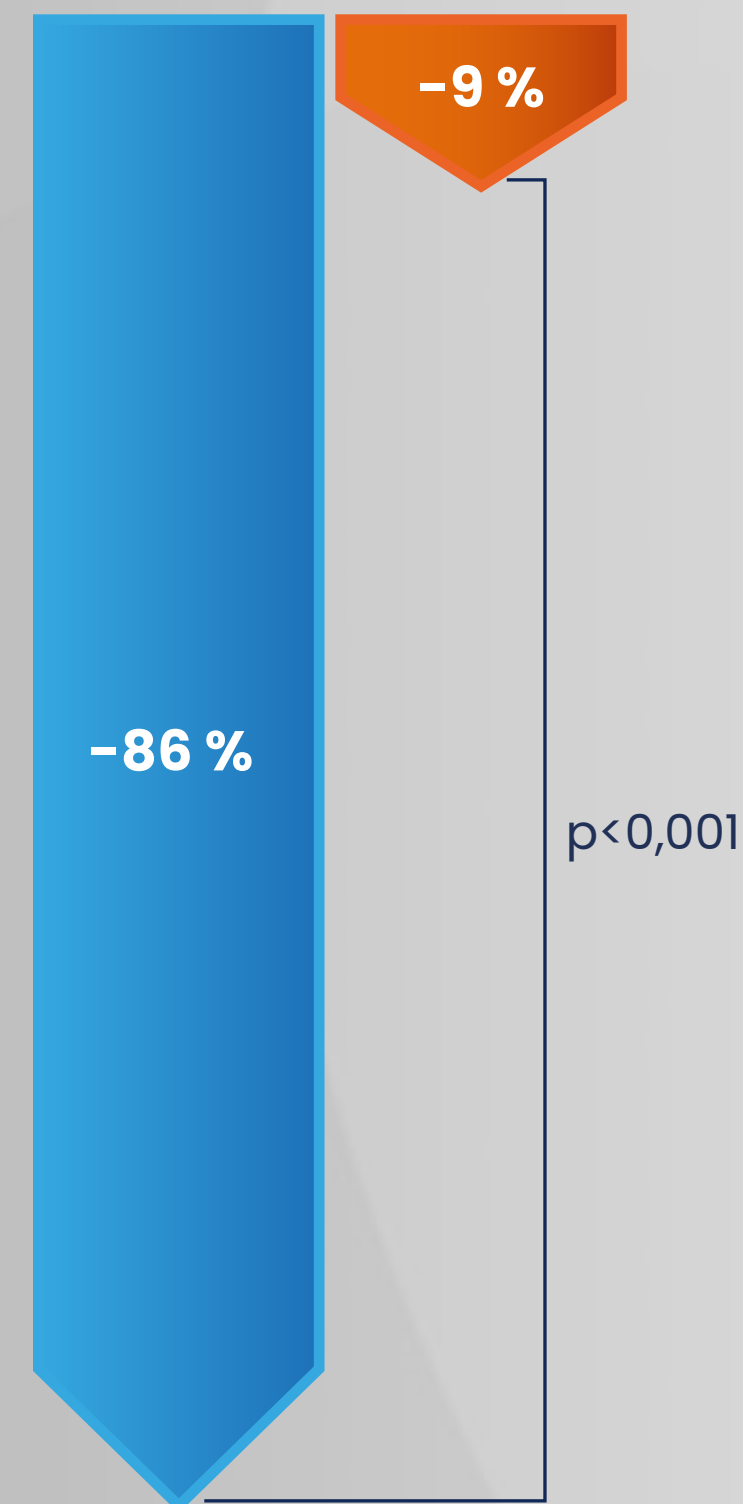
### Principal critère d'évaluation :

- Variation du taux d'éosinophiles gastro-intestinaux entre la référence et 2 semaines après la dernière dose

# Nouveaux produits biologiques pour les maladies à éosinophiles : Lirentelimab

ENIGMA (NCT03496571 phase II) : Résultats

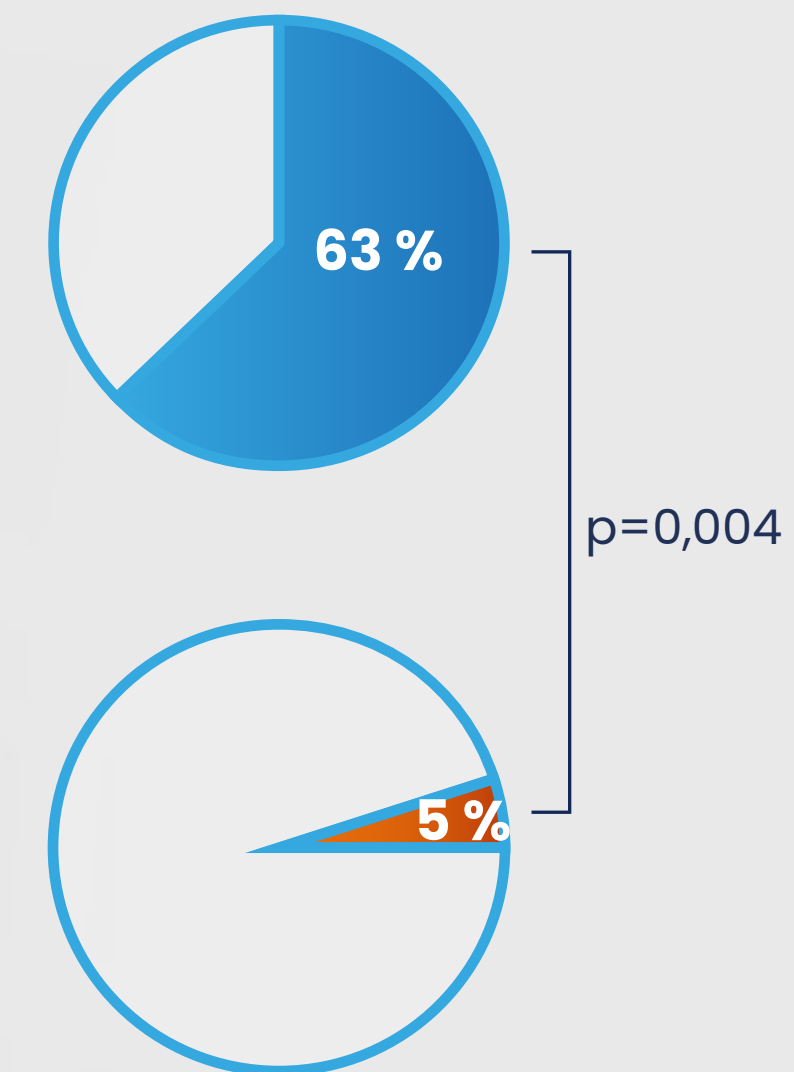
Variation moyenne du taux  
d'éosinophiles gastro-intestinaux





Variation moyenne du  
score total de symptômes



Réponse au  
traitement



-  Lirentelimab (doses faibles et élevées combinées)
-  Placebo

# Nouveaux produits biologiques pour les maladies à éosinophiles : Lirentelimab

Essais de phase III en cours

Acronyme (numéro NCT)	Conditions	Statut
AK002-016X (NCT04620811)	Gastrite/duodénite à éosinophiles	Recruté sur invitation
ENIGMA 2 (NCT04322604)	Gastrite/duodénite à éosinophiles	En recrutement

# Thérapies émergentes pour les maladies immunologiques à éosinophiles

**Le panel des indications approuvées pour les agents ciblant l'IL-5/IL5R, l'IL-4R $\alpha$  et l'IgE est susceptible de s'accroître avec plusieurs essais cliniques de phase III dans une large variété de maladies inflammatoires à éosinophiles**

**De nouveaux agents biologiques sont en cours de développement ciblant les molécules clés dans les voies inflammatoires de type 2 comprenant le TSLP, l'IL-33 et le SIGLEC8**

**Il est important d'être conscient du paysage en constante évolution des options de traitement pour l'asthme de type 2 et d'autres maladies inflammatoires à éosinophilie, avec de nouveaux agents biologiques en cours de développement clinique avancé**