

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



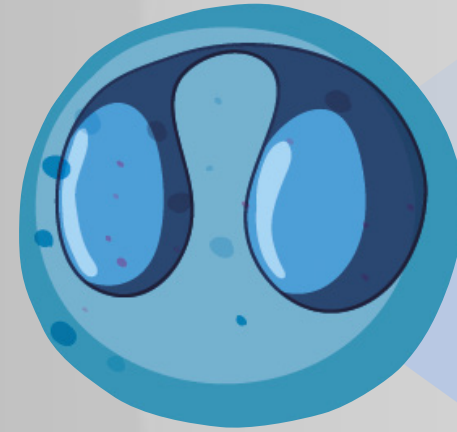
Dr Enrico Heffler
Humanitas University
Milan, Italie

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

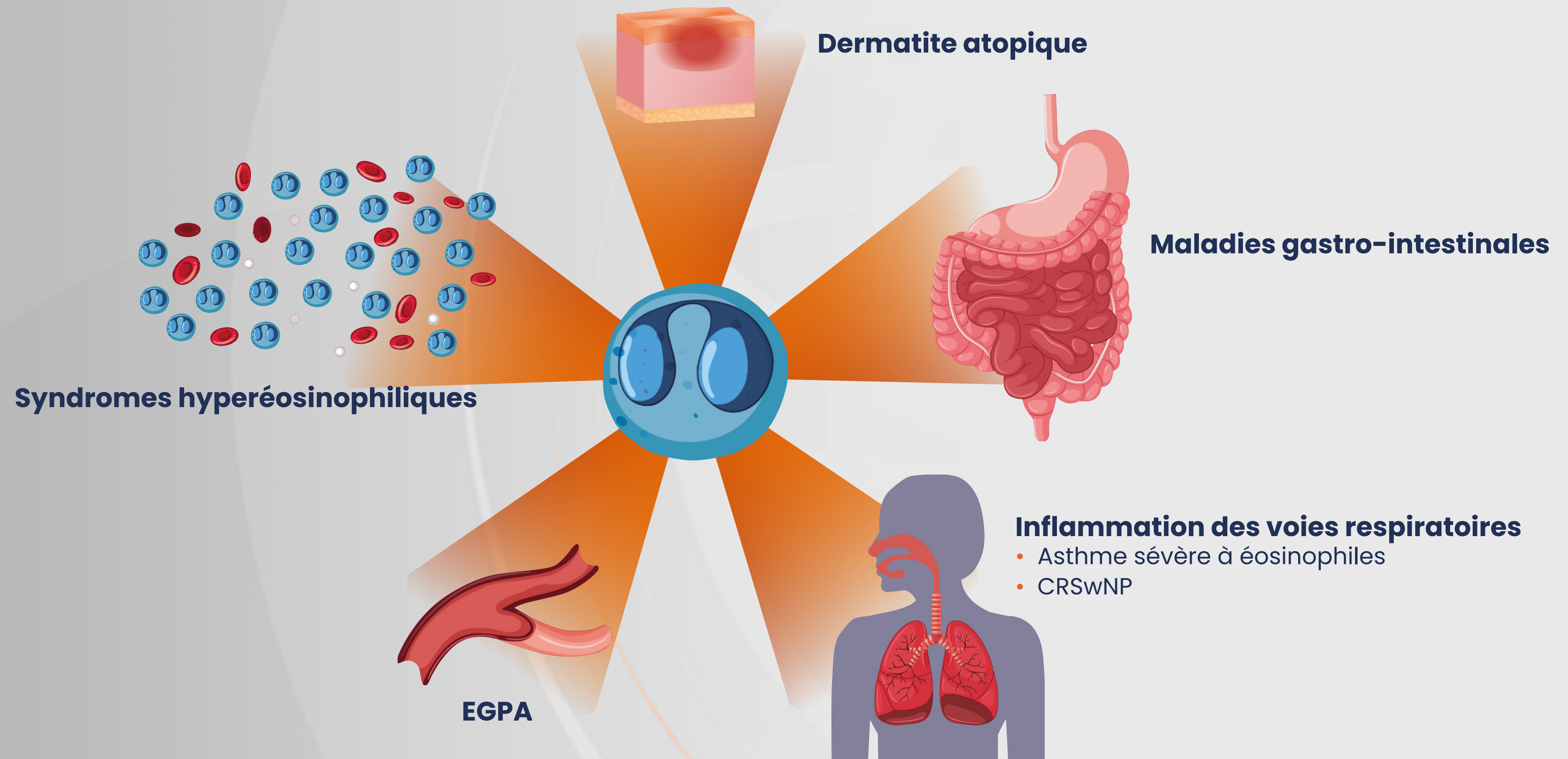
Réponse immunitaire

- 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

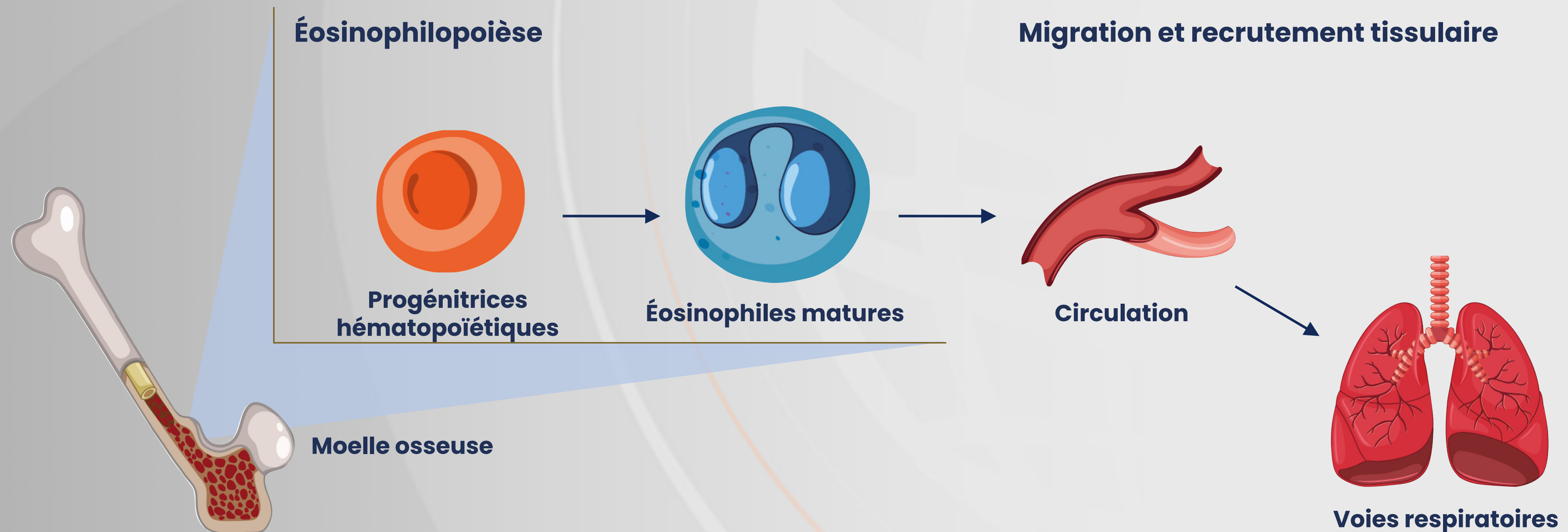
Partie **1** sur **2**

IL-5

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

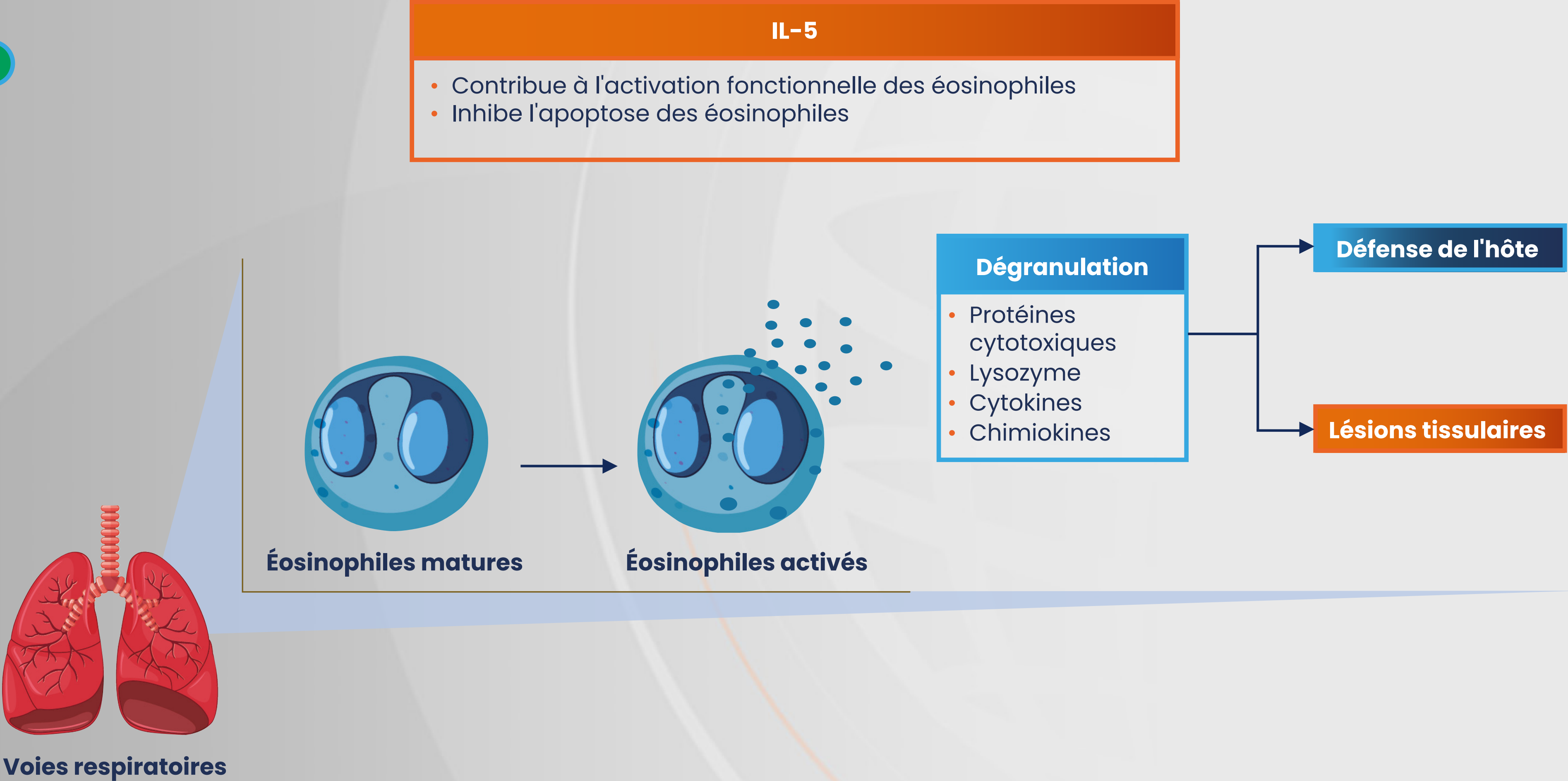
IL-5

- 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

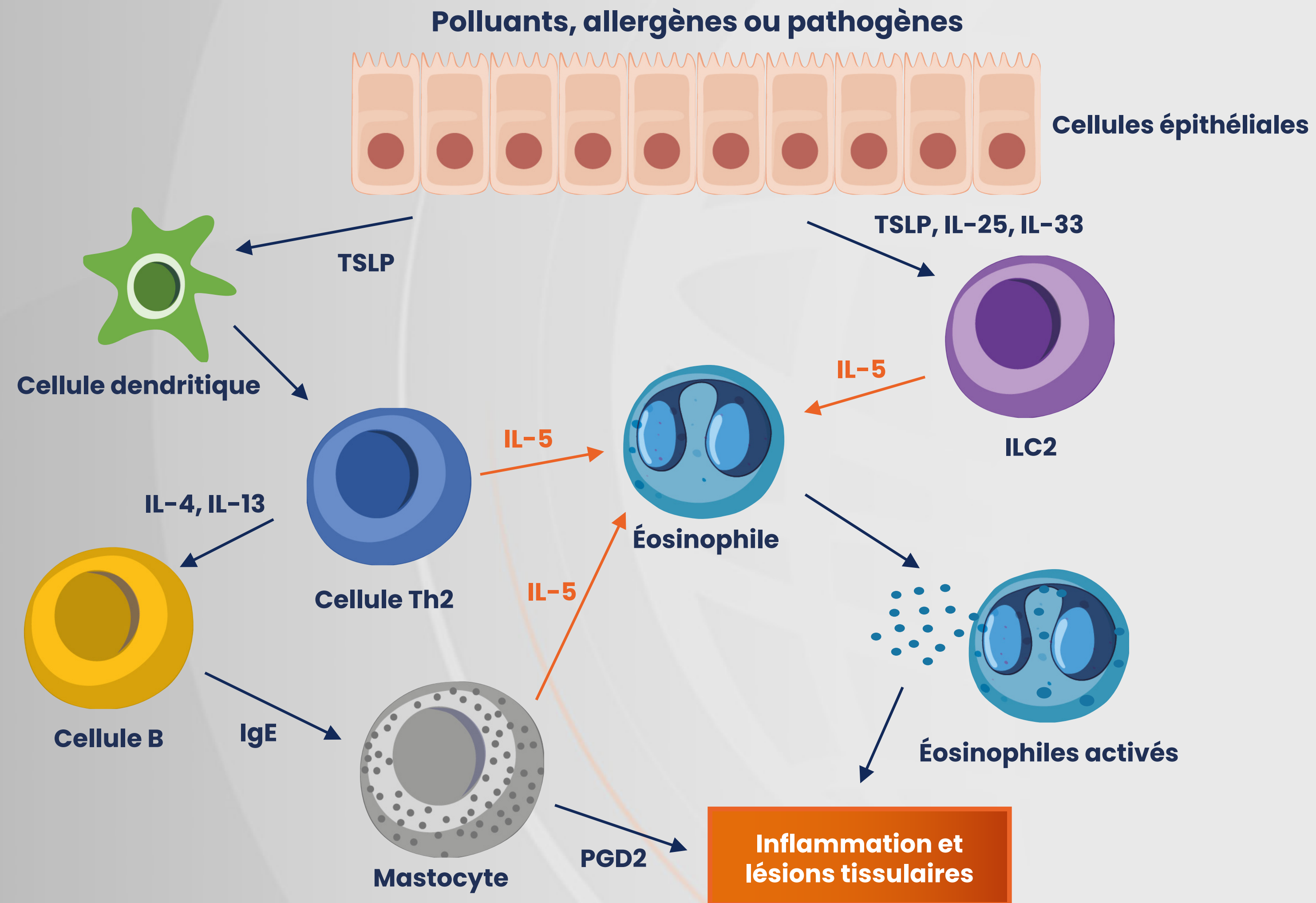


La biologie des éosinophiles et de l'IL-5

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



Les rôles physiologiques des éosinophiles



Les éosinophiles dans l'homéostasie et les maladies

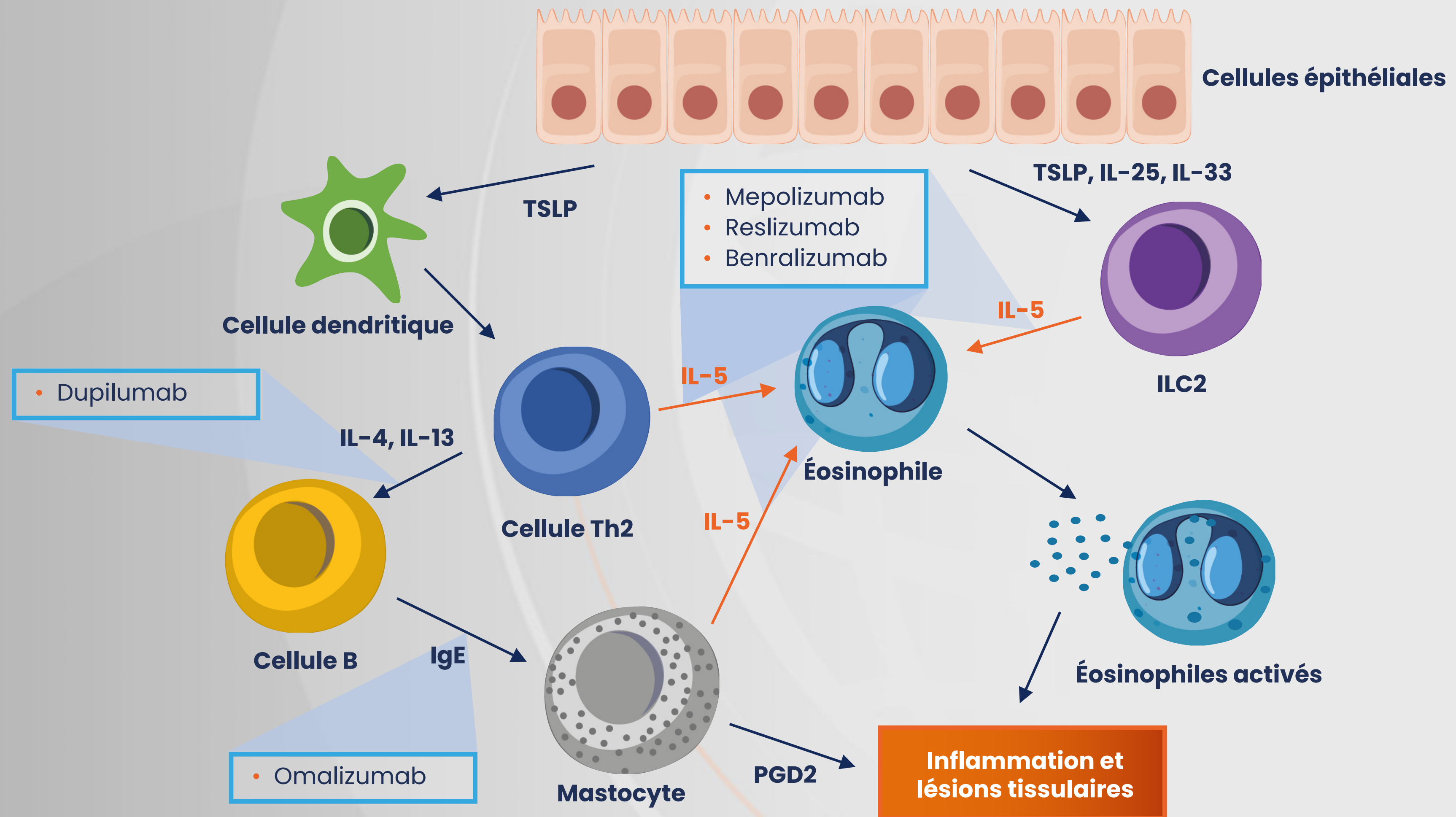
Les éosinophiles jouent un rôle central dans la réponse immunitaire physiologique et l'homéostasie tissulaire

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

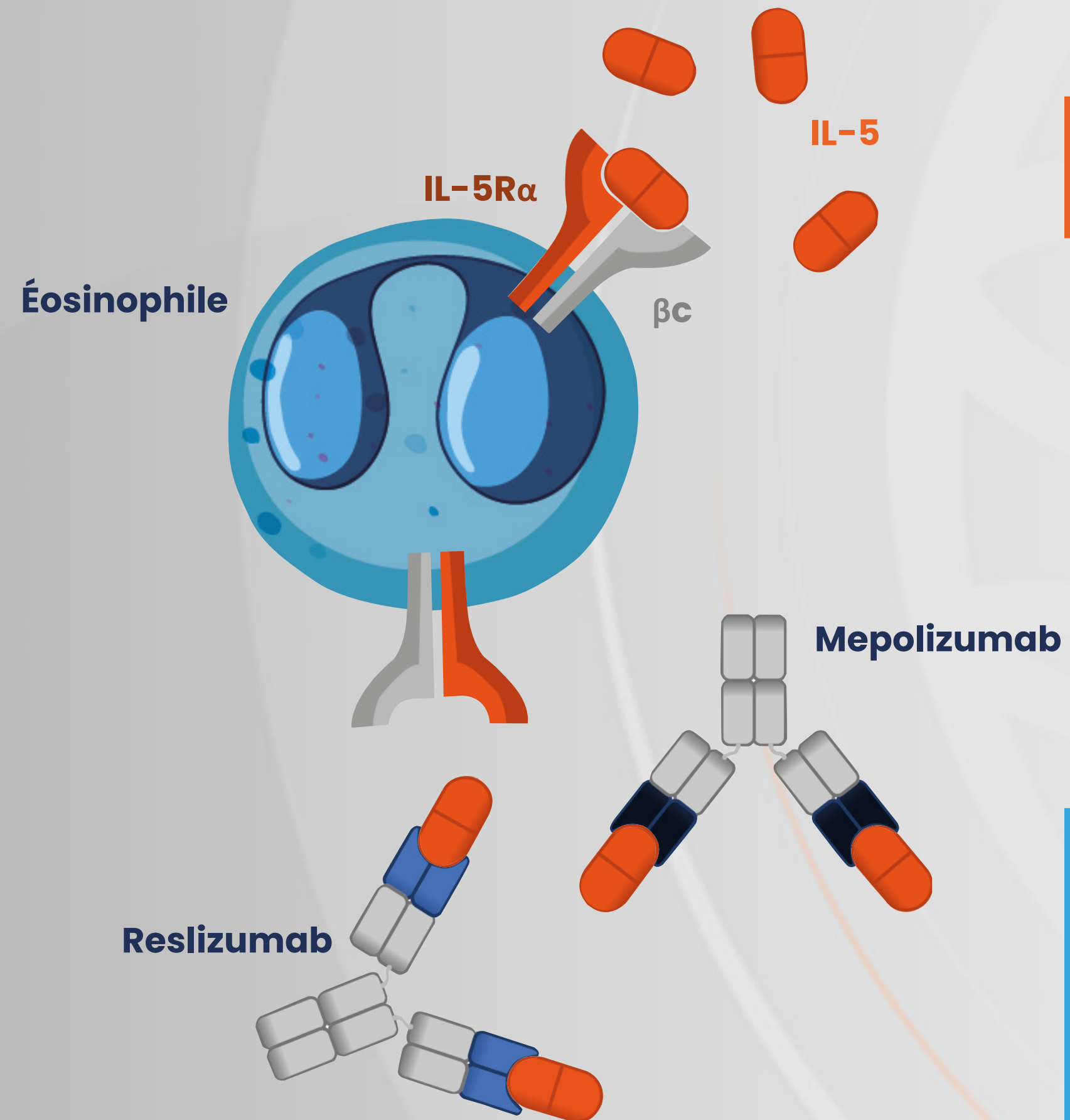
L'immunobiologie du traitement à éosinophilie

Les agents biologiques approuvés et les cibles moléculaires



Mepolizumab et reslizumab

Anticorps monoclonaux anti-IL-5



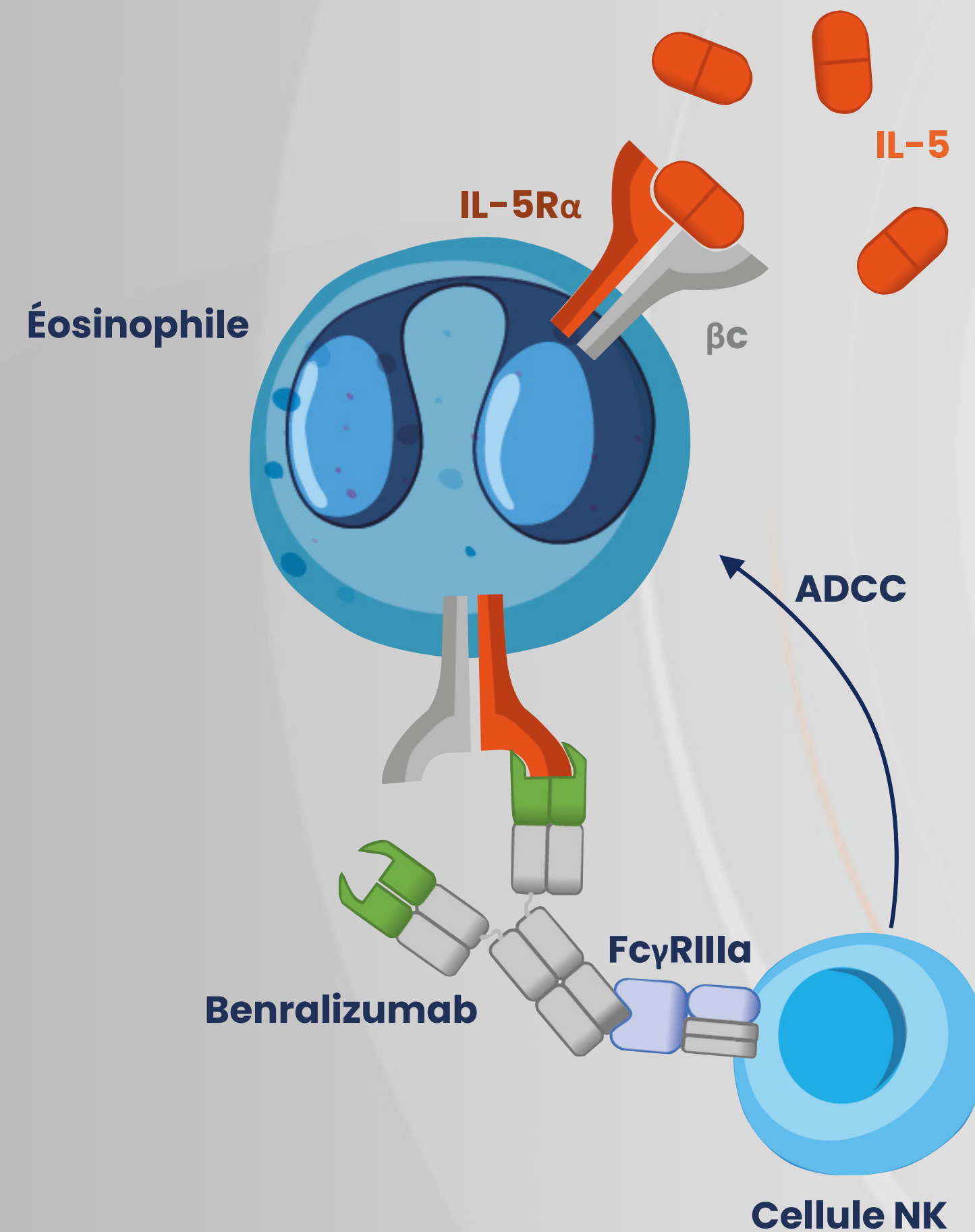
**Maturation, activation, migration
et survie des éosinophiles**

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 α



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

ADCC

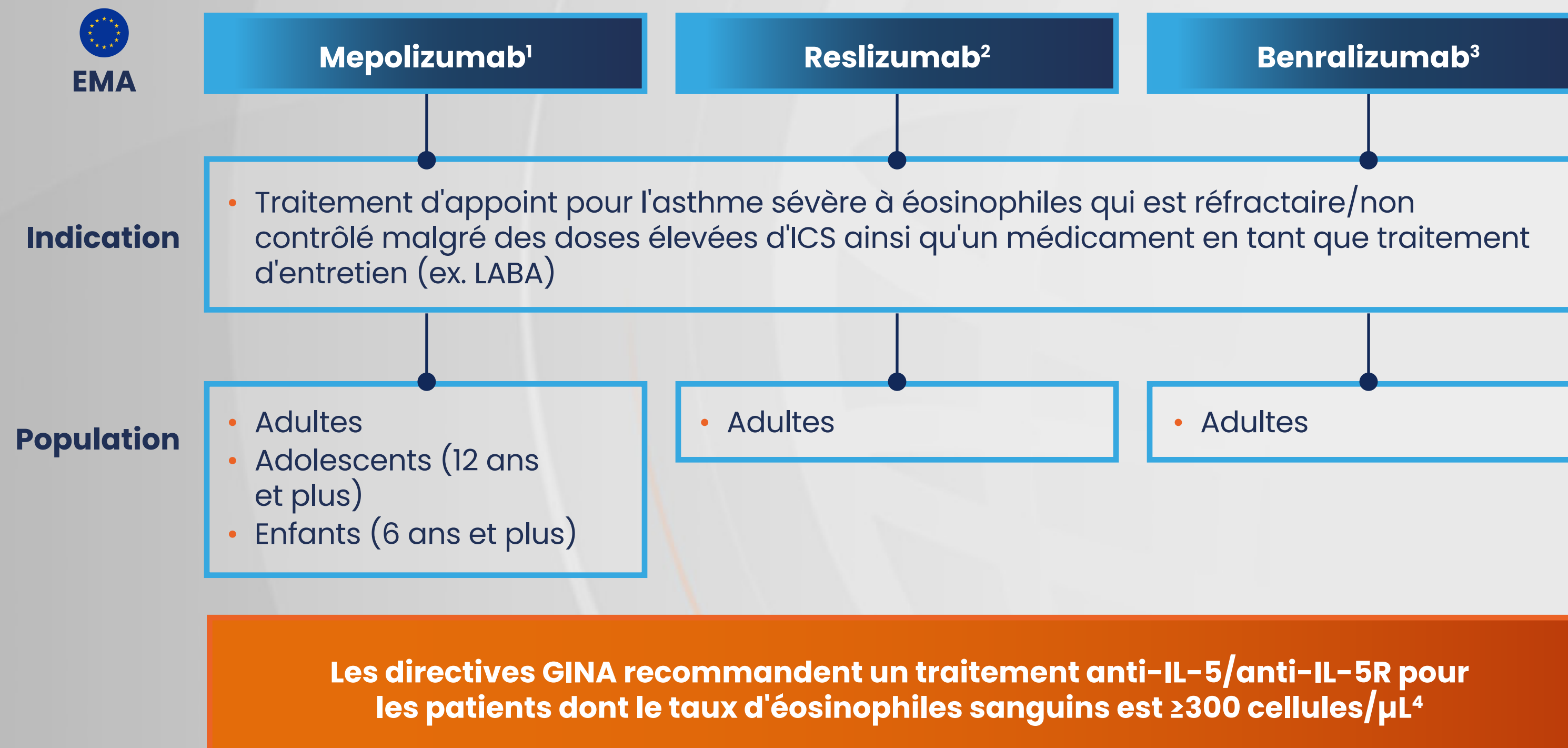
- Induction de l'apoptose
- Épuisement des éosinophiles

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



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 (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 (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 (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 (consulté le 11 février 2021).

Mepolizumab

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

Syndrome hyperéosinophilique



EMA

- Désignation de médicament orphelin¹



FDA

- Indication approuvée²

EGPA (syndrome de Churg-Strauss)



EMA

- Désignation de médicament orphelin¹



FDA

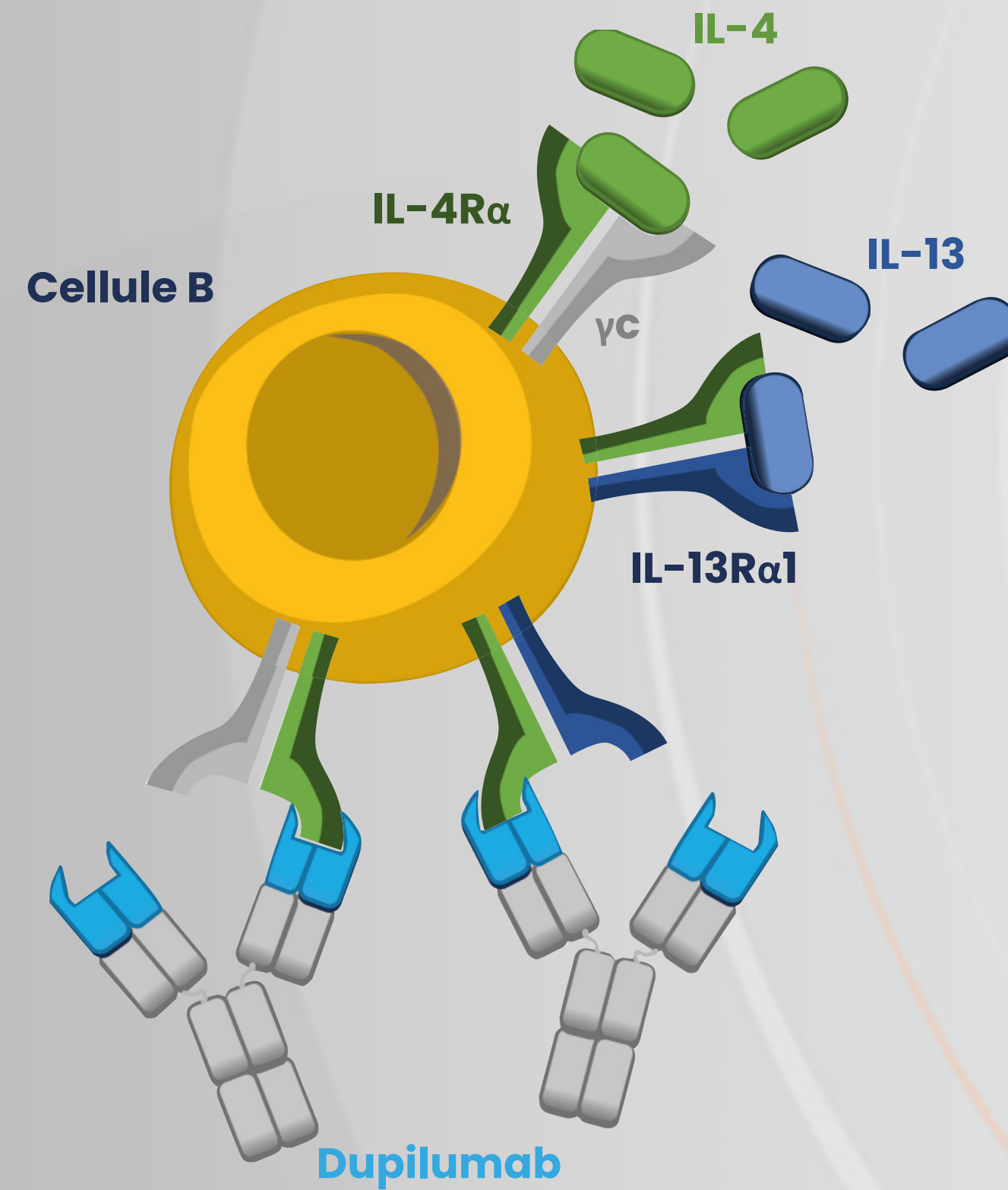
- Indication approuvée²

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 (consulté le 8 février 2021) ; 2. FDA. Mepolizumab PI, 2020. Disponible à l'adresse : 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 (consulté le 8 février 2021).

Dupilumab

Anticorps monoclonal anti-IL-4R α



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

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



Asthme sévère (traitement d'entretien)¹

- Adultes
- Adolescents (12 ans et plus)

Les directives GINA recommandent un traitement anti-IL-4R pour les patients avec une FeNO ≥ 25 ppb ou un taux d'éosinophiles sanguins ≥ 150 cellules/ μL^2

Dermatite atopique¹

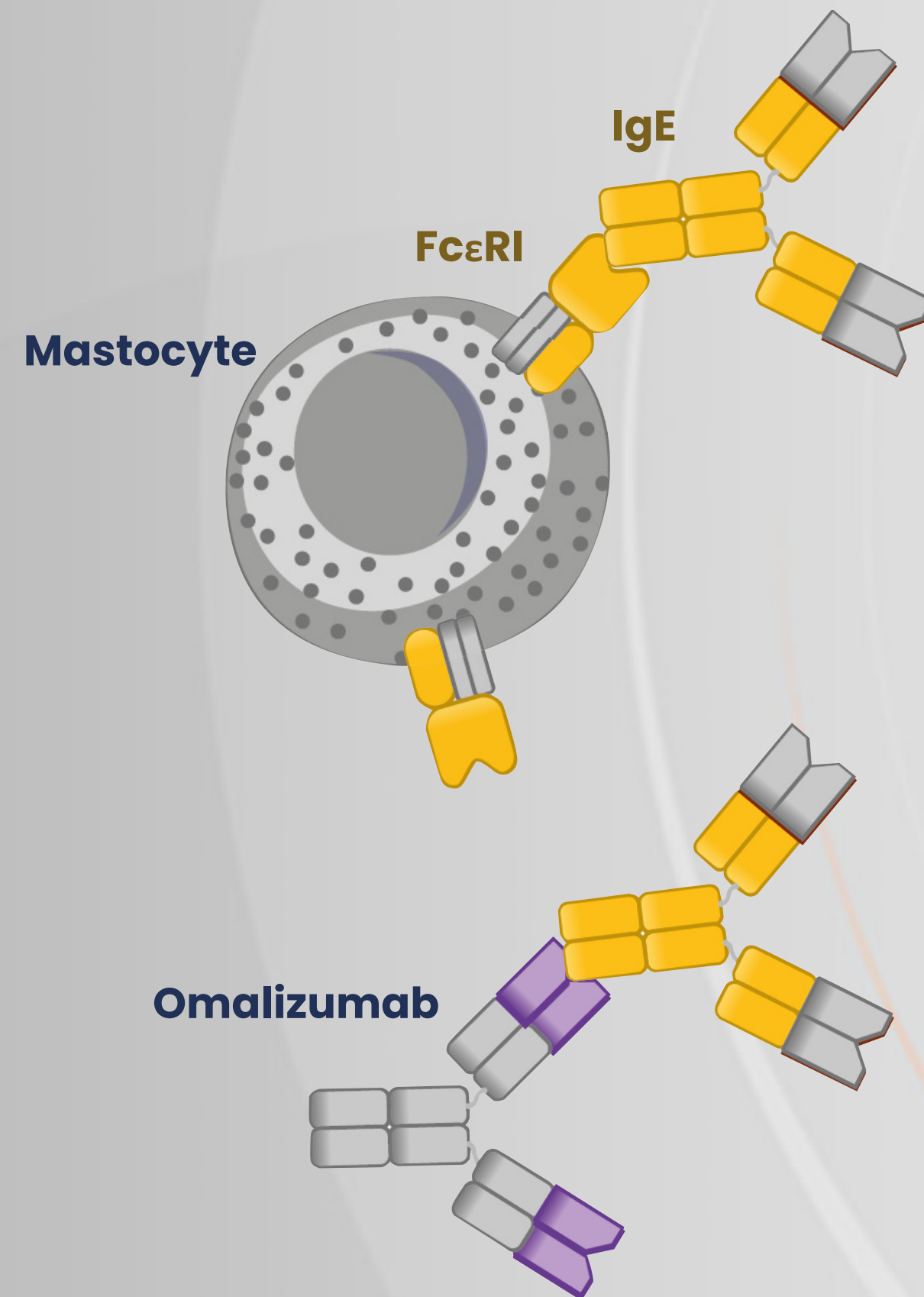
- Adultes
- Adolescents (12 ans et plus)
- Enfants (6 ans et plus)

CRSwNP sévère (traitement d'appoint avec l'ICS)¹

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

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 allergique¹

- 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 spécifiques²

Urticaire chronique spontanée (traitement d'appoint)¹

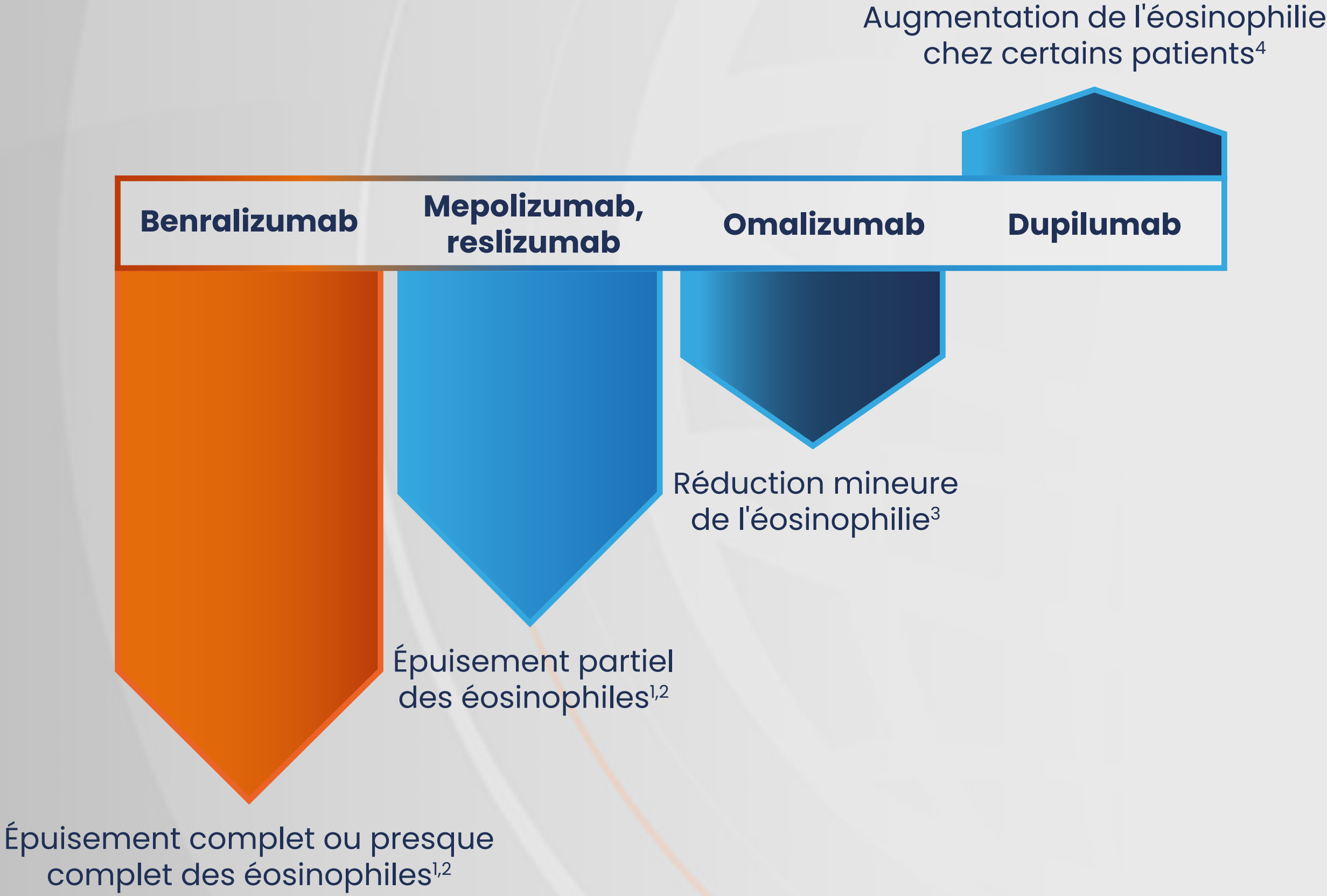
- Adultes
- Adolescents (12 ans et plus)
- Ne répondant pas aux antihistaminiques H₁

CRSwNP sévère (traitement d'appoint avec l'ICS)¹

- Adultes ne répondant pas à l'ICS

Épuisement complet ou partiel des éosinophiles

Effets des agents biologiques sur le nombre d'éosinophiles

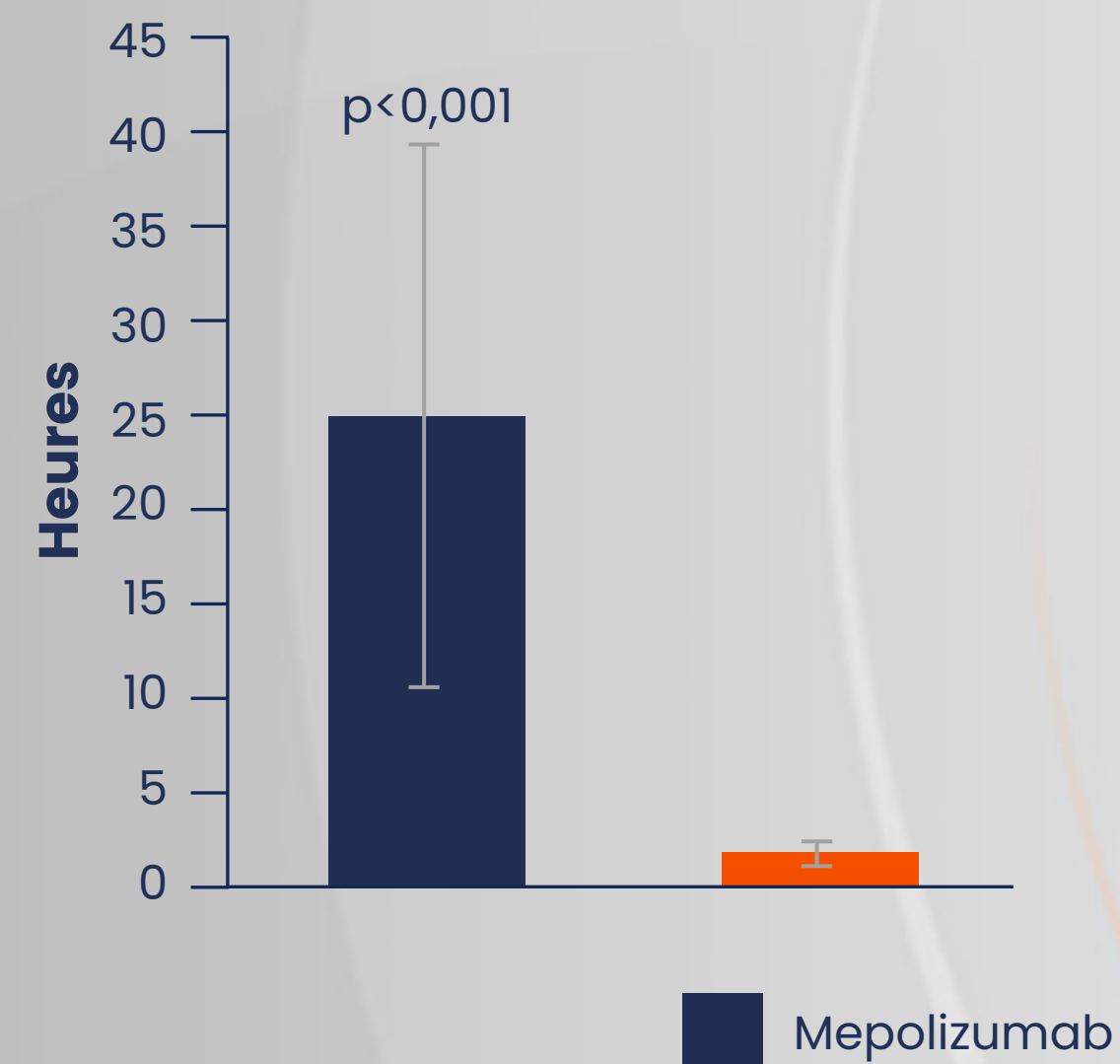


1. Moran AM, et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:1314–6; 2. Jackson DJ, et al. *Drug Saf*. 2020;43:409–25; 3. Hanania NA, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:AB95; 4. Castro M, et al. *N Engl J Med*. 2018;378:2486–96.

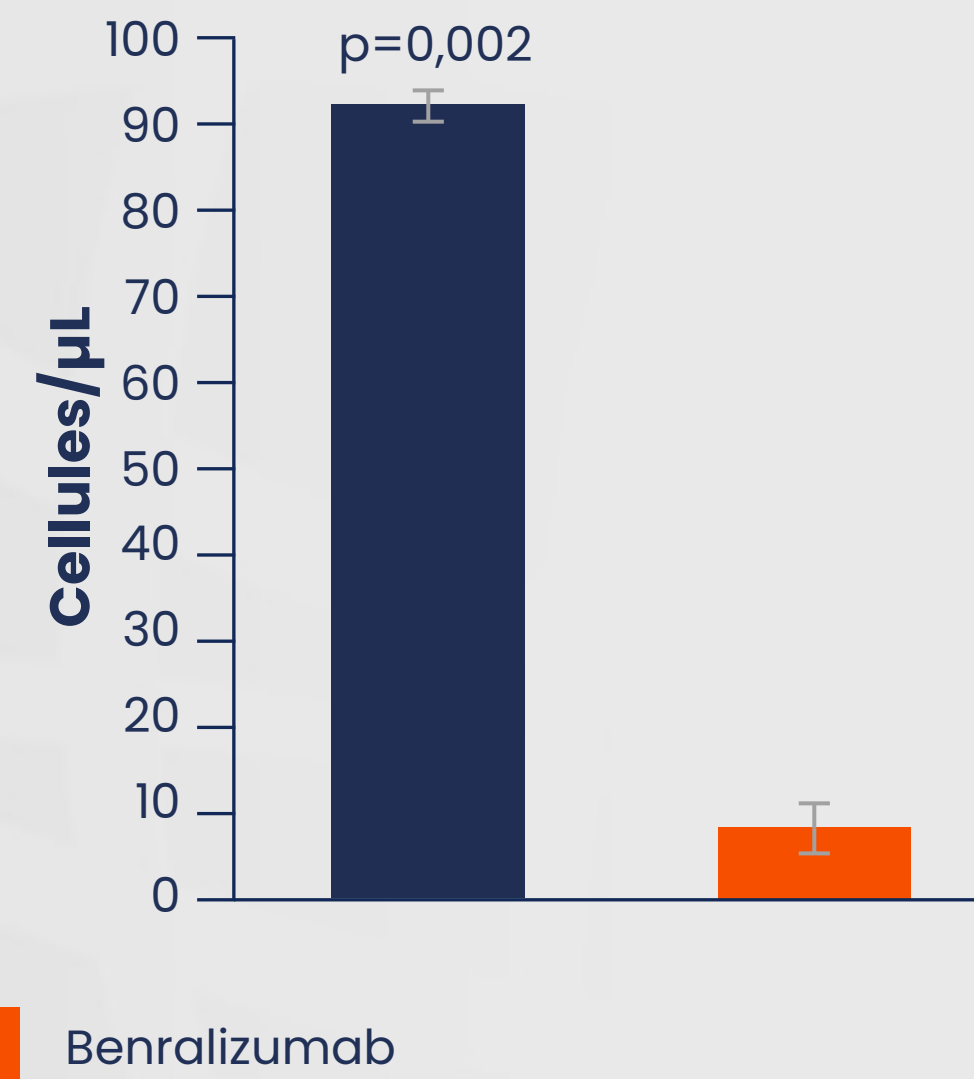
Épuisement complet ou partiel des éosinophiles

Données d'une sous-étude de l'étude Oxford Airways¹

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 mepolizumab¹
- L'épuisement des éosinophiles induit par le traitement avec le benralizumab n'augmente pas le risque d'infections ou de tumeurs²

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

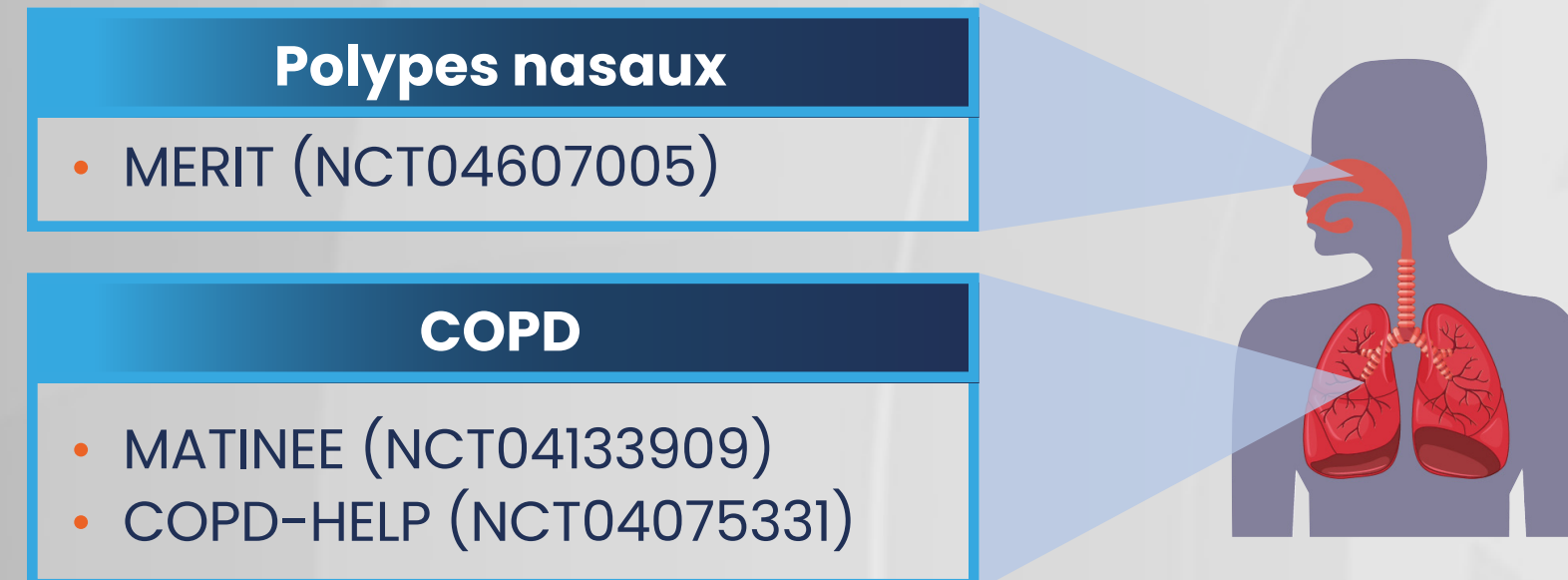
Les biomarqueurs tels que les niveaux d'IgE, la FeNO et le taux d'éosinophiles guident le choix de l'agent biologique à utiliser et peuvent augmenter la probabilité d'un résultat de traitement positif

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

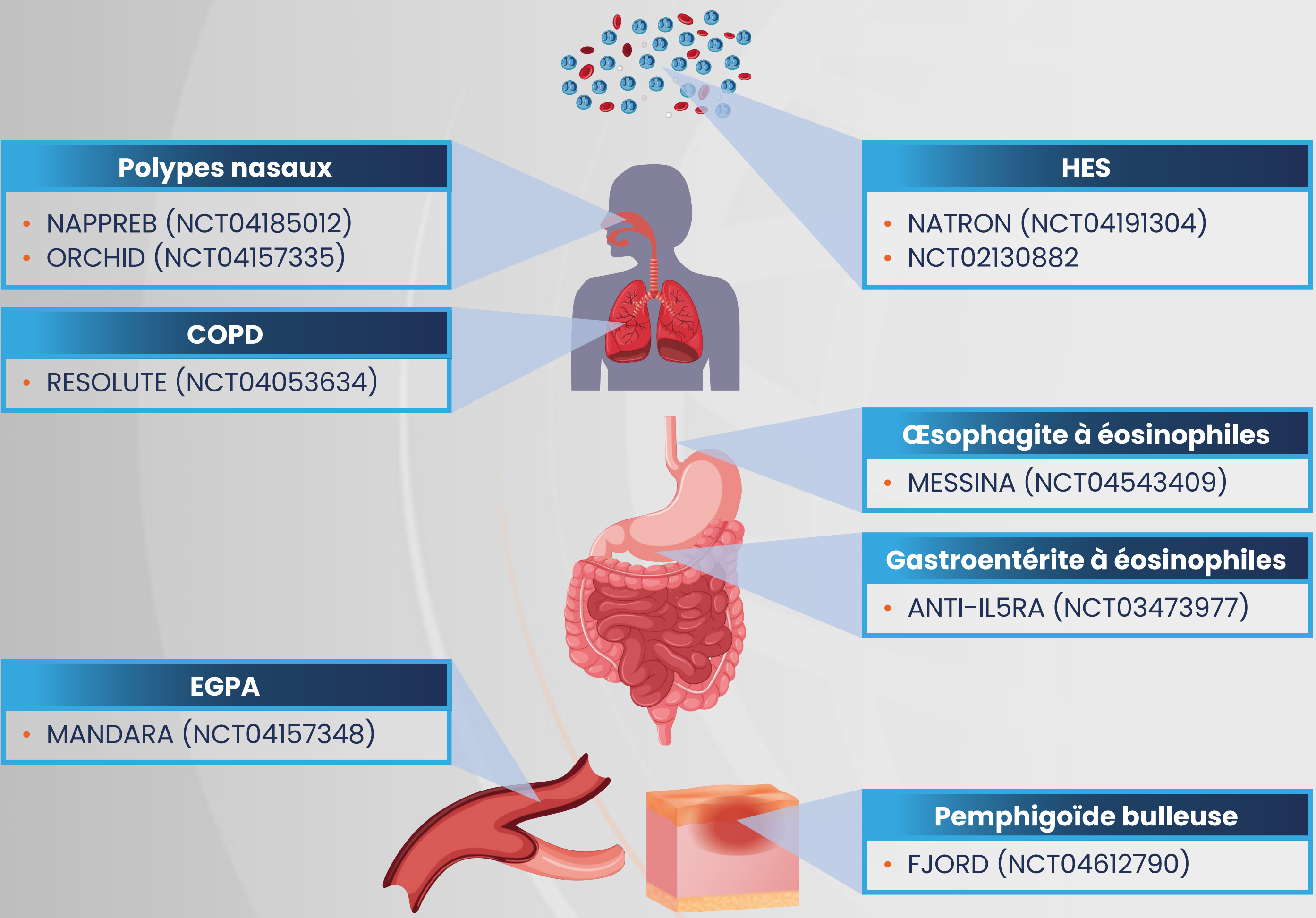
Agent biologique approuvé pour de nouvelles maladies : Mepolizumab

Essais de phase III en cours



Agent biologique approuvé pour de nouvelles maladies : Benralizumab

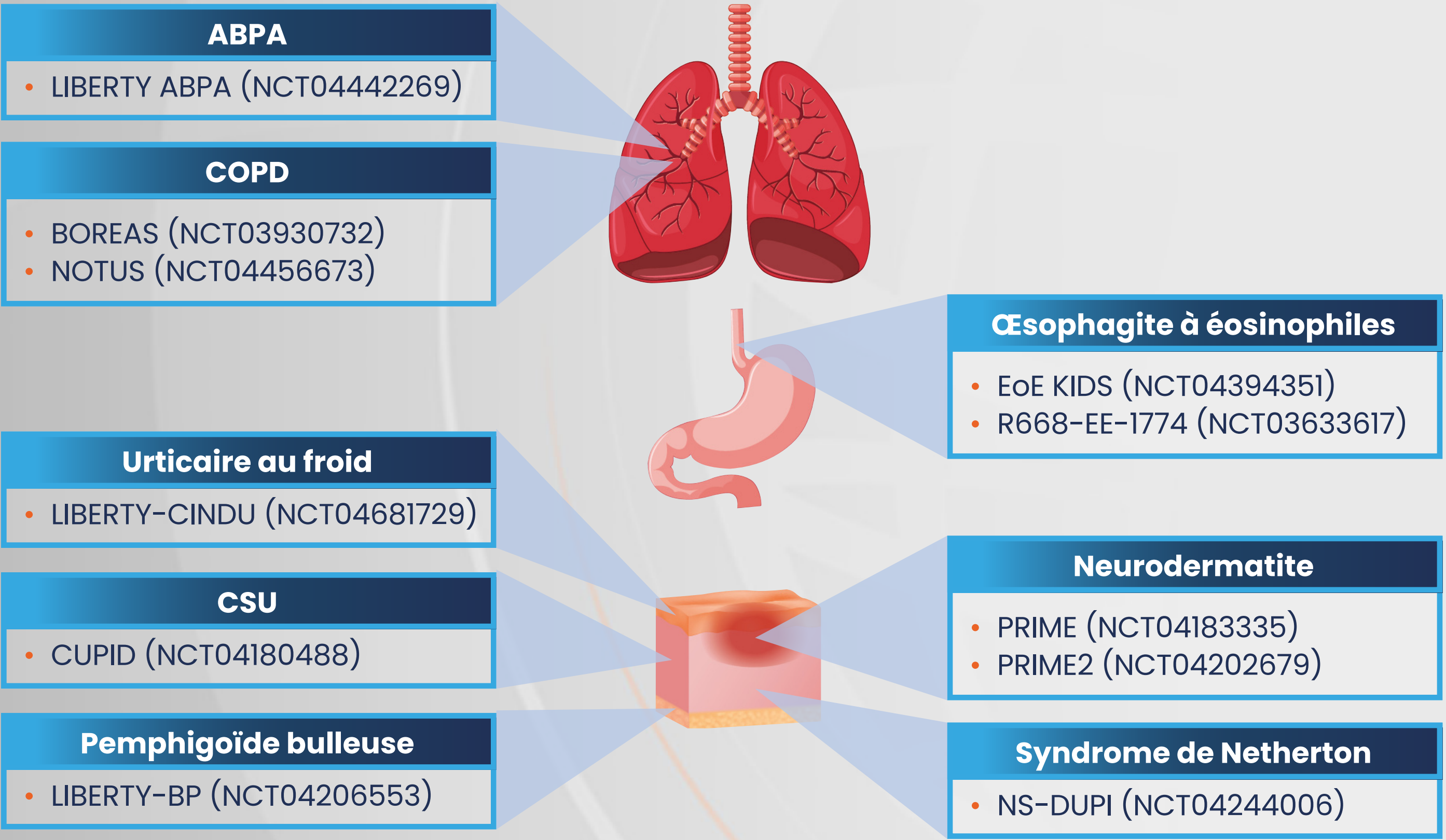
Essais de phase III en cours



EGPA, granulomatose éosinophilique avec polyangéite ; HES, syndrome hyperéosinophilique.
Essais cliniques désignés par leurs identifiants à l'adresse : ClinicalTrials.gov (consultés le 21 février 2021).

Agent biologique approuvé pour de nouvelles maladies : Dupilumab

Essais de phase III en cours



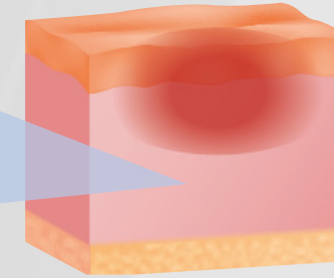
ABPA, aspergillose bronchopulmonaire allergique ; CSU, urticaire chronique spontanée.
Essais cliniques désignés par leurs identifiants à l'adresse : ClinicalTrials.gov (consultés le 21 février 2021).

Agent biologique approuvé pour de nouvelles maladies : Omalizumab

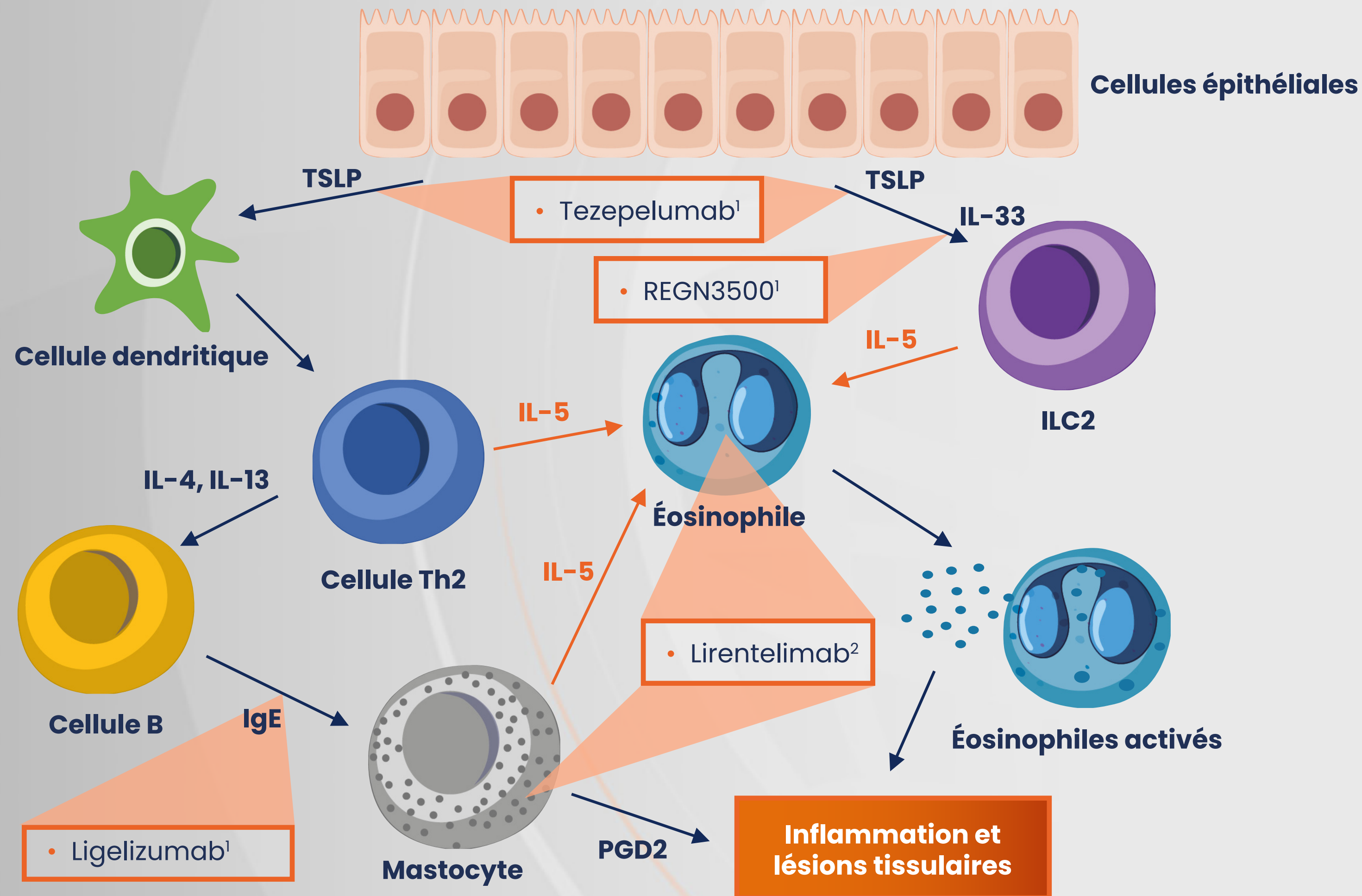
Essai de phase III en cours

Pemphigoïde bulleuse

- NCT04128176

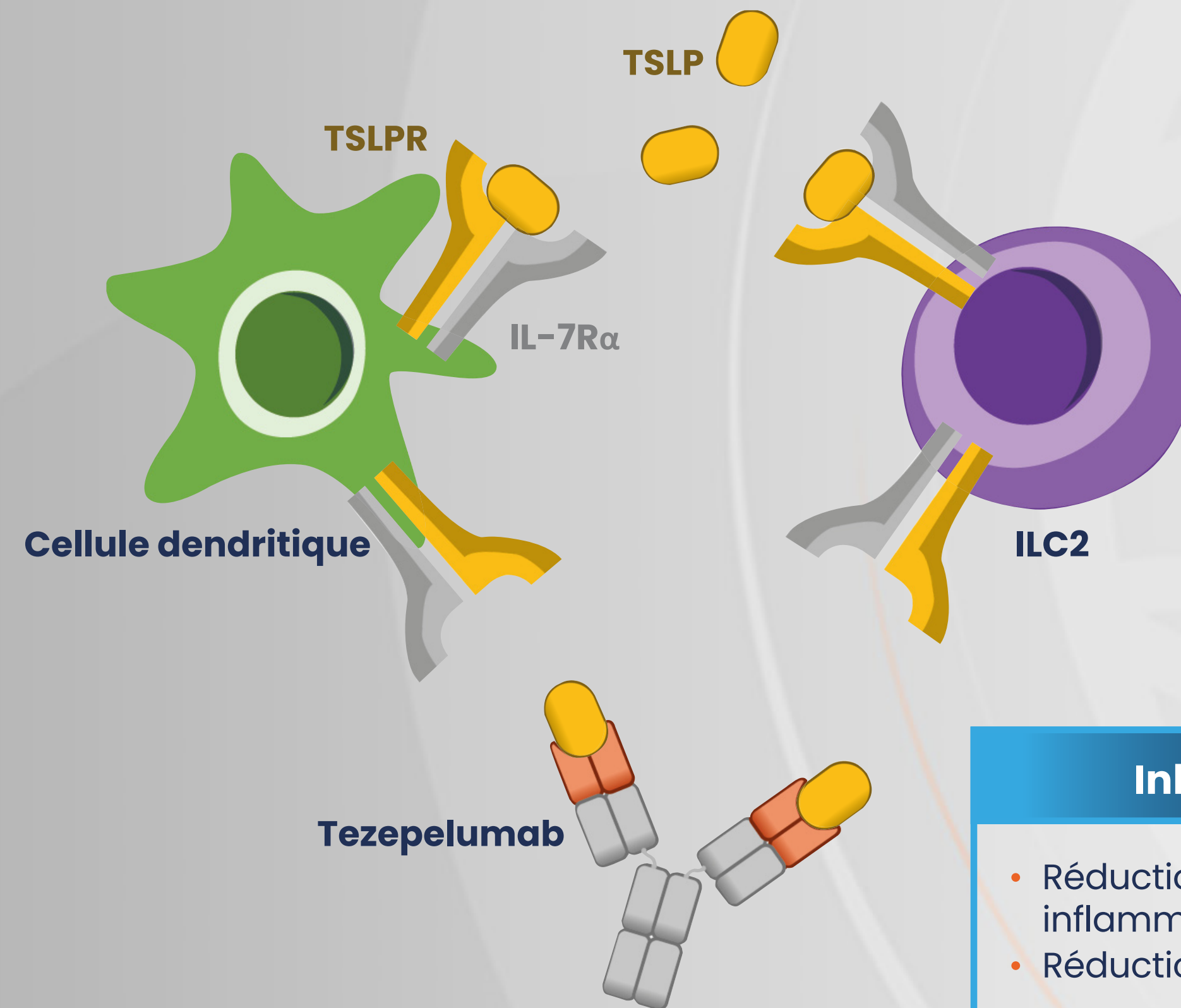


Nouveaux produits biologiques pour les maladies à éosinophiles



Nouveau produit biologique pour les maladies à éosinophiles : Tezepelumab

Anticorps monoclonal anti-TSLP



Signaux de la TSLP^{1,2}

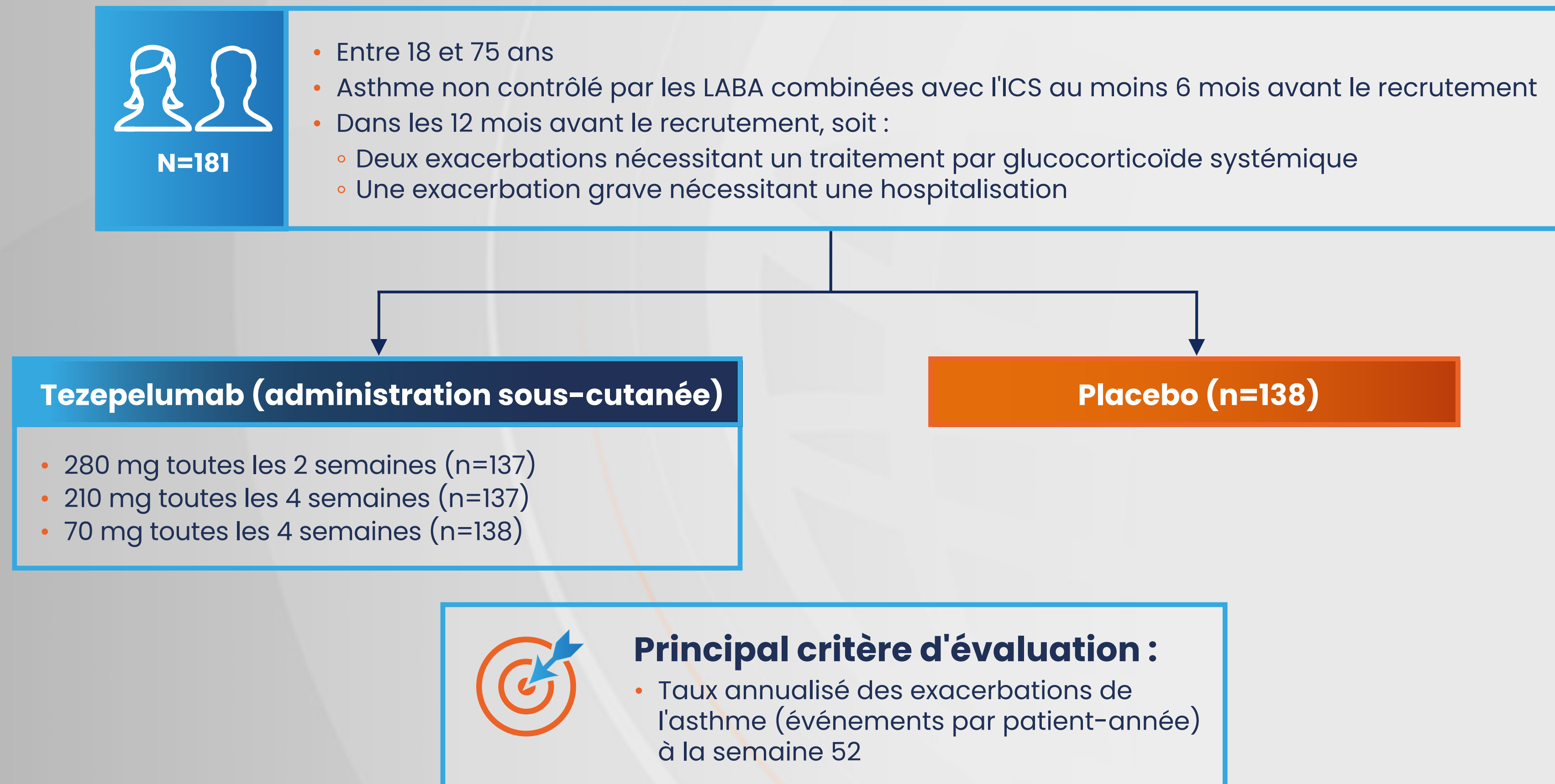
- Activation de la cellule dendritique conduisant à la différenciation des cellules Th2
- Activation des cellules ILC2
- Production de l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13

Inhibition de la TSLP²

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

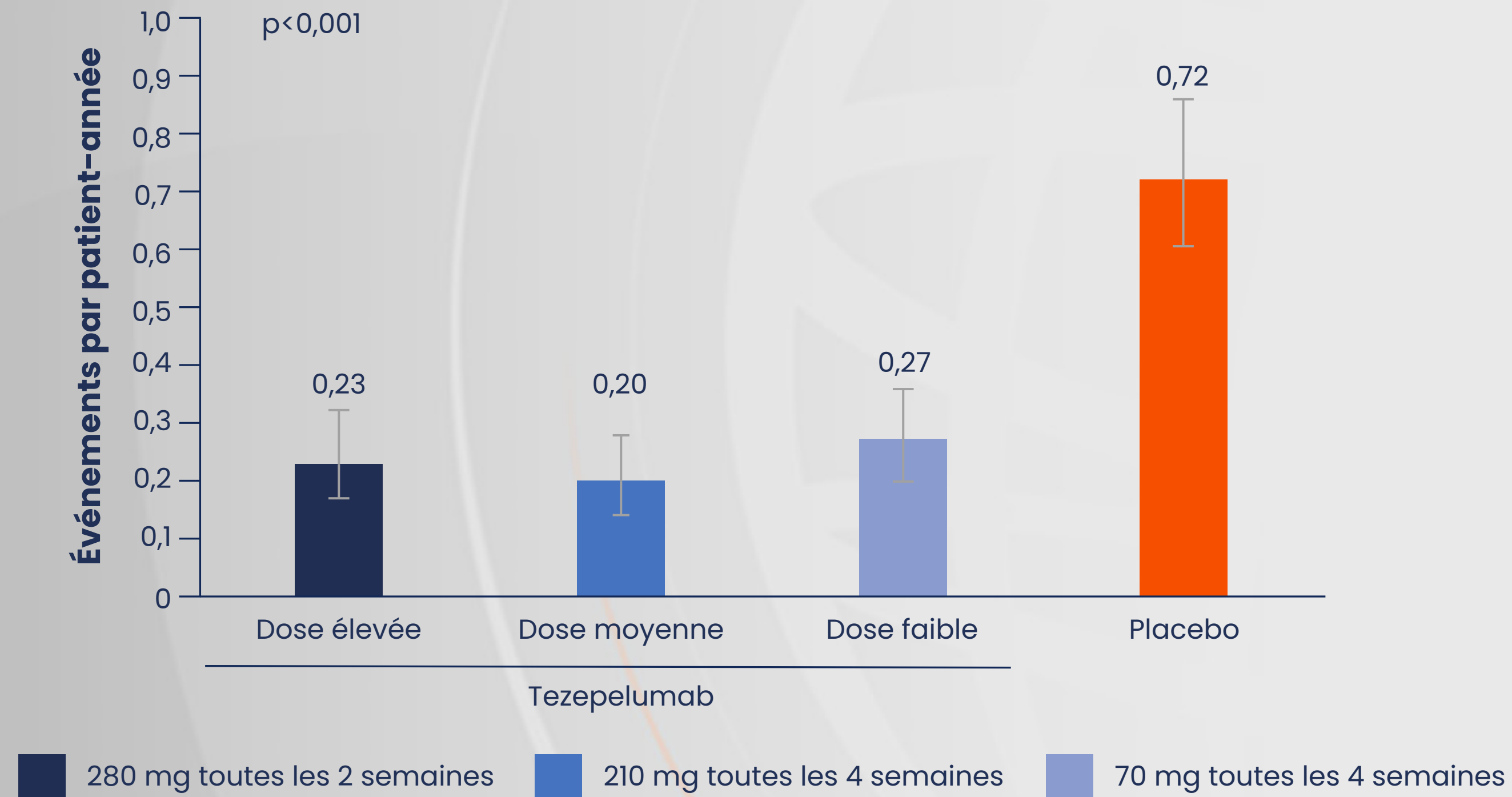
Nouveau produit biologique pour les maladies à éosinophiles : Tezepelumab

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



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

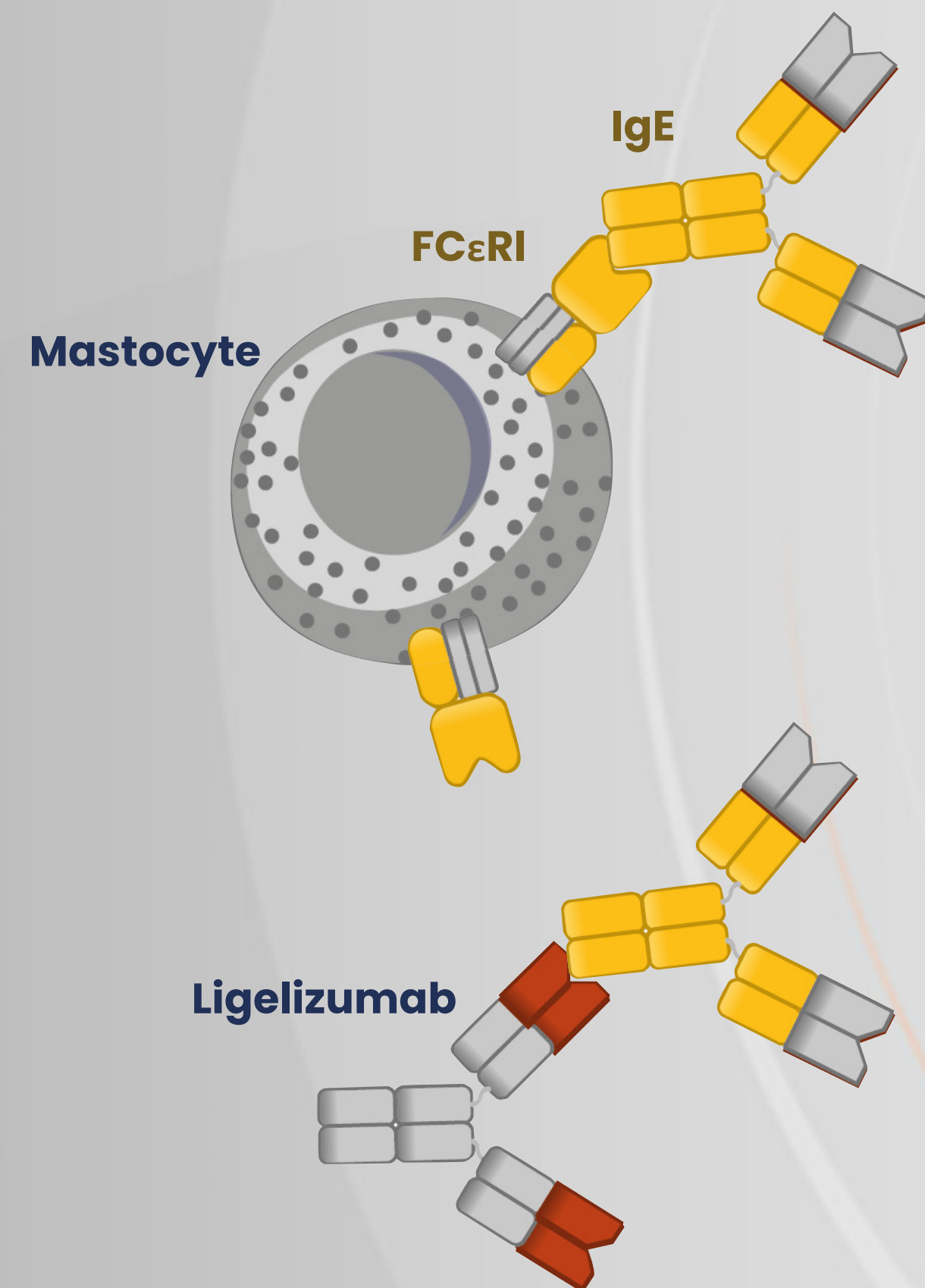
Nouveau produit biologique pour les maladies à éosinophiles : Tezepelumab

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



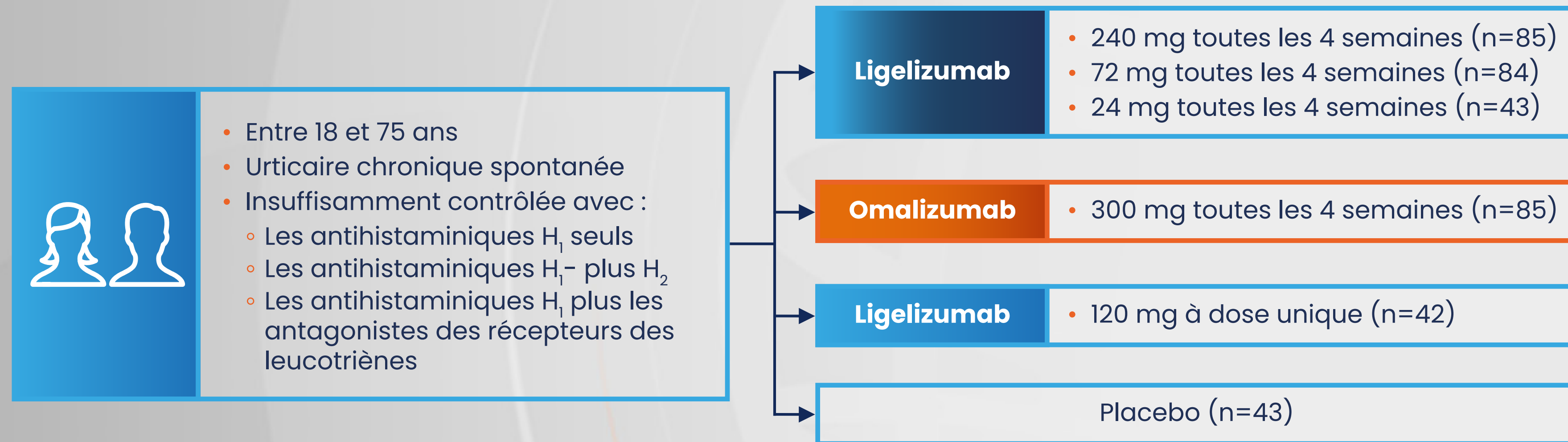
Réponse inflammatoire allergique
induite par l'IgE

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

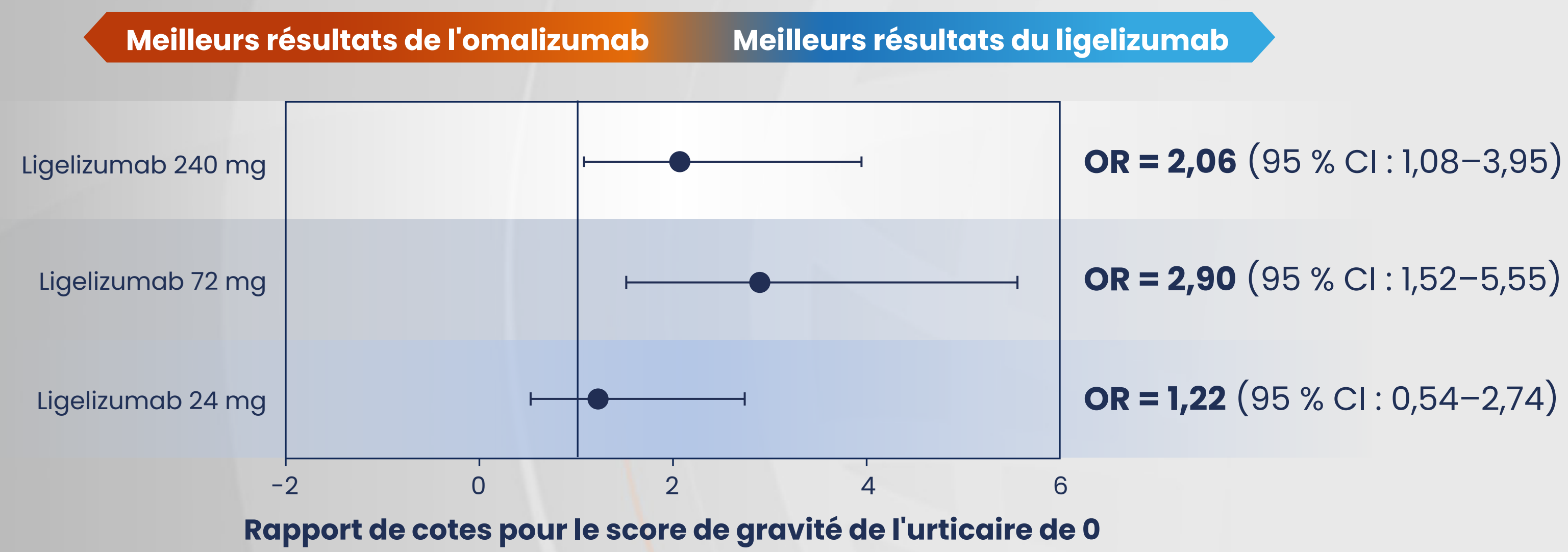


Principal critère d'évaluation :

- 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

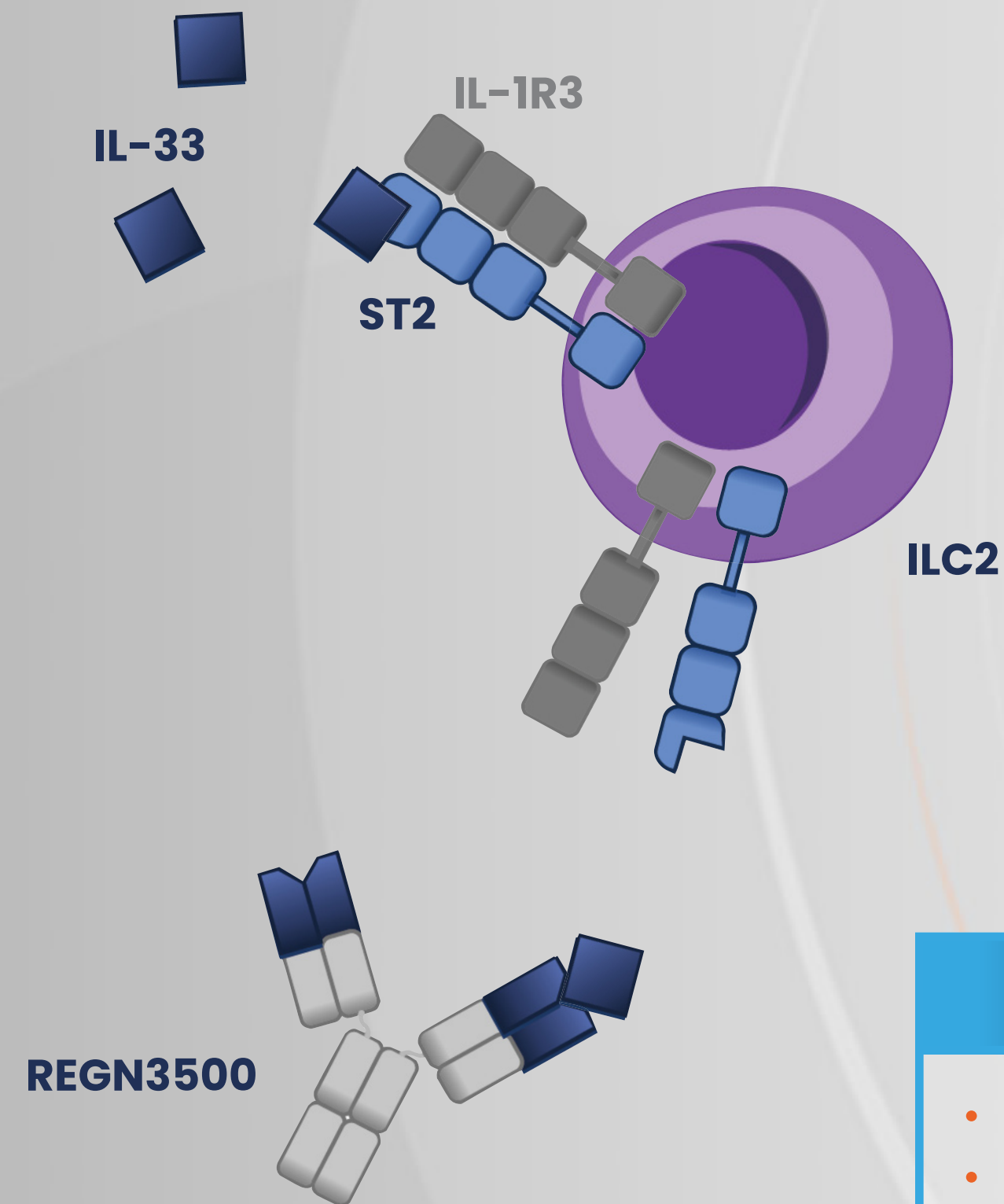
Nouveaux produits biologiques pour les maladies à éosinophiles : Ligelizumab

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^{1,2}

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

Inhibition de l'IL-33²

- 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)^{1,2}

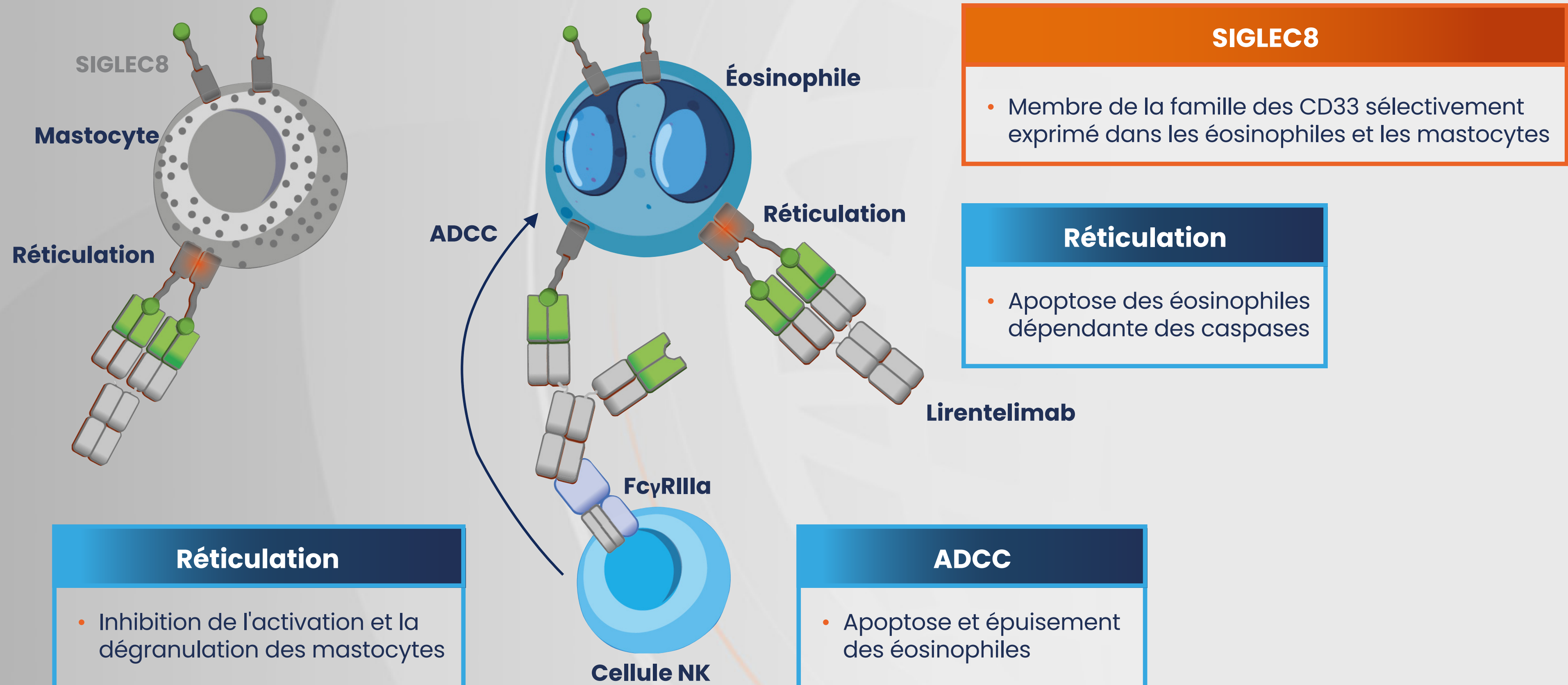
- La monothérapie REGN3500 a amélioré le contrôle de l'asthme par rapport au placebo
- La monothérapie REGN3500 a considérablement amélioré la fonction pulmonaire par rapport au placebo
- L'amélioration la plus importante a été observée chez les patients avec des taux d'éosinophiles sanguins ≥ 300 cellules/ μ 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

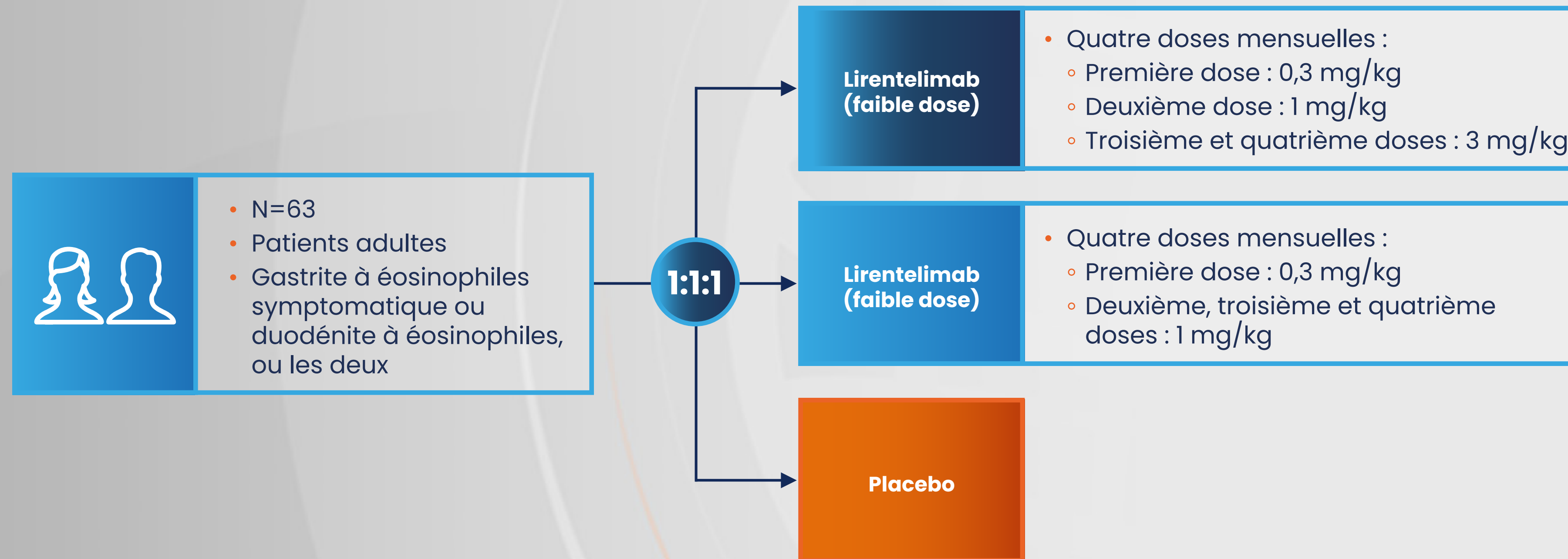
Nouveaux produits biologiques pour les maladies à éosinophiles : Lirentelimab

Anticorps monoclonal anti-SIGLEC8



Nouveaux produits biologiques pour les maladies à éosinophiles : Lirentelimab

ENIGMA (NCT03496571 phase II) : Plan d'étude



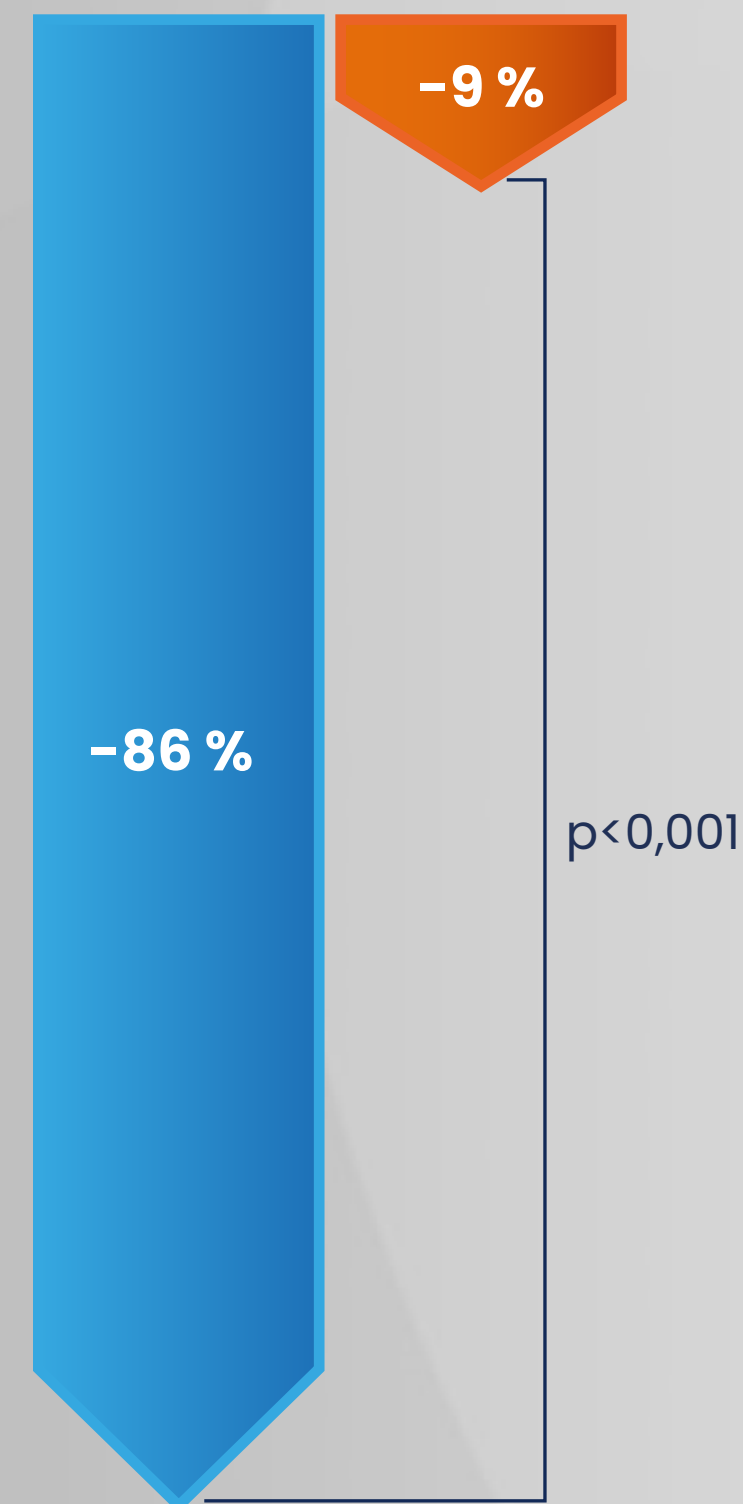
Principal critère d'évaluation :

- 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

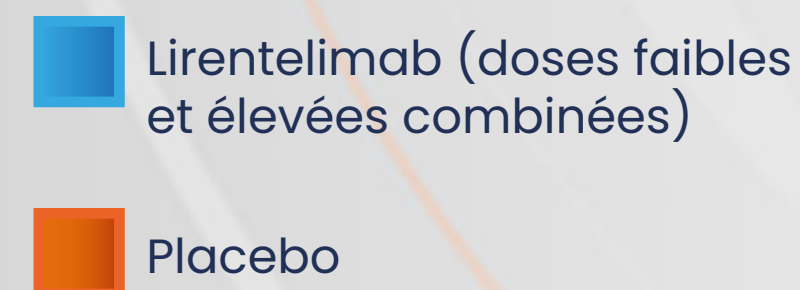
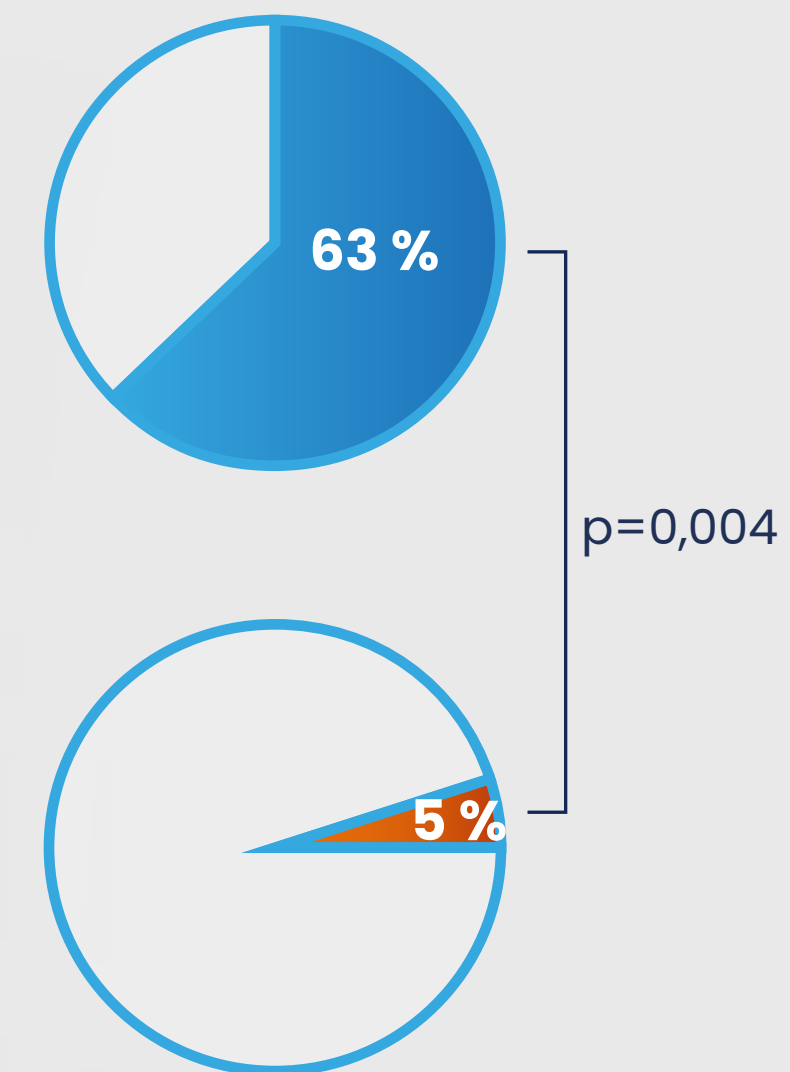
Variation moyenne du taux
d'éosinophiles gastro-intestinaux



Variation moyenne du
score total de symptômes



Réponse au
traitement



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 α 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