

DUPILUMAB, DUPIXENT® :

UN NOUVEAU TRAITEMENT POUR L'ASTHME SÉVÈRE AVEC UN PROFIL «T2 HIGH»

LOUIS R (1), SABBE M (1), BOUGARD N (1), FRIX AN (1), SCHLEICH F (1)

RÉSUMÉ : L'asthme sévère est souvent caractérisé par un profil immunologique dit «T2 high» régulé par des cytokines telles que les interleukines IL-4, IL-5 et IL-13. Le dupilumab (Dupixent®) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la sous-unité α du récepteur à l'IL-4 et à l'IL-13. Nous présentons ici les bases immunologiques qui annoncent son efficacité dans le traitement de l'asthme sévère et les grandes études contrôlées qui ont validé son efficacité. Le dupilumab réduit la fréquence des exacerbations, permet une épargne en corticoïdes systémiques, améliore les débits expiratoires, le contrôle de la maladie et la qualité de vie des personnes asthmatiques, sans donner lieu à des effets secondaires notables. Il réduit le taux de FeNO et des IgE sériques, mais pas celui des éosinophiles circulants. Nous donnons également un aperçu de quelques données obtenues en vie réelle pour souligner son utilité en clinique.

MOTS-CLÉS : Asthme sévère - Dupilumab - T2 inflammation - IL-4 - IL-13

DUPILUMAB : A NEW TREATMENT FOR SEVERE T2 HIGH ASTHMA

SUMMARY : Severe asthma often features a T2 high profile regulated by cytokines such as interleukins IL-4, IL-5 and IL-13. Dupilumab (Dupixent®) is humanized monoclonal antibody directed against the α subunit of the receptor for IL-4 and IL-13. Here we summarise the immunological background of severe asthma which supports the use of dupilumab and the pivotal randomised controlled trials which have established the efficacy of dupilumab in treating people with severe asthma. Dupilumab reduces the exacerbation rate, has corticosteroids sparing effect, provides sustained improvement in expiratory flow rates and improved asthma control and quality of life with a reassuring safety profile. Dupilumab reduces the levels of FeNO values and of serum IgE but not those of circulating eosinophils. We also report on a few real life data with dupilumab supporting its clinical effectiveness.

KEYWORDS : Severe asthma - Dupilumab - T2 inflammation - IL-4 - IL-13

INTRODUCTION

Le processus inflammatoire dans l'asthme sévère montre un profil dit «T2 high» chez la majorité des patients (1). Ce processus, dont les biomarqueurs communs sont le taux d'éosinophiles systémiques et dans les voies aériennes, le taux de monoxyde d'azote exhalé (FeNO) et le taux circulant des IgE sériques, est régulé par différentes cytokines parmi lesquelles les interleukines IL-4, IL-5 et IL-13 jouent un rôle essentiel (2). Nous avons déjà rapporté, dans cette revue, les progrès qui ont été obtenus grâce à l'utilisation en clinique des anti-IgE et des anti-IL-5 et du récepteur à l'IL-5 (3).

Dans le présent article, nous nous focalisons sur l'effet d'un médicament récemment remboursé en Belgique pour l'asthme sévère. Le médicament a pour nom commercial le Dupixent® et le nom générique de la molécule est le dupilumab. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé de type IgG4 dirigé contre la sous-unité α du récepteur à l'IL-4 et à l'IL-13. Par cette action il est capable de bloquer la transduction du signal cellulaire de ces deux

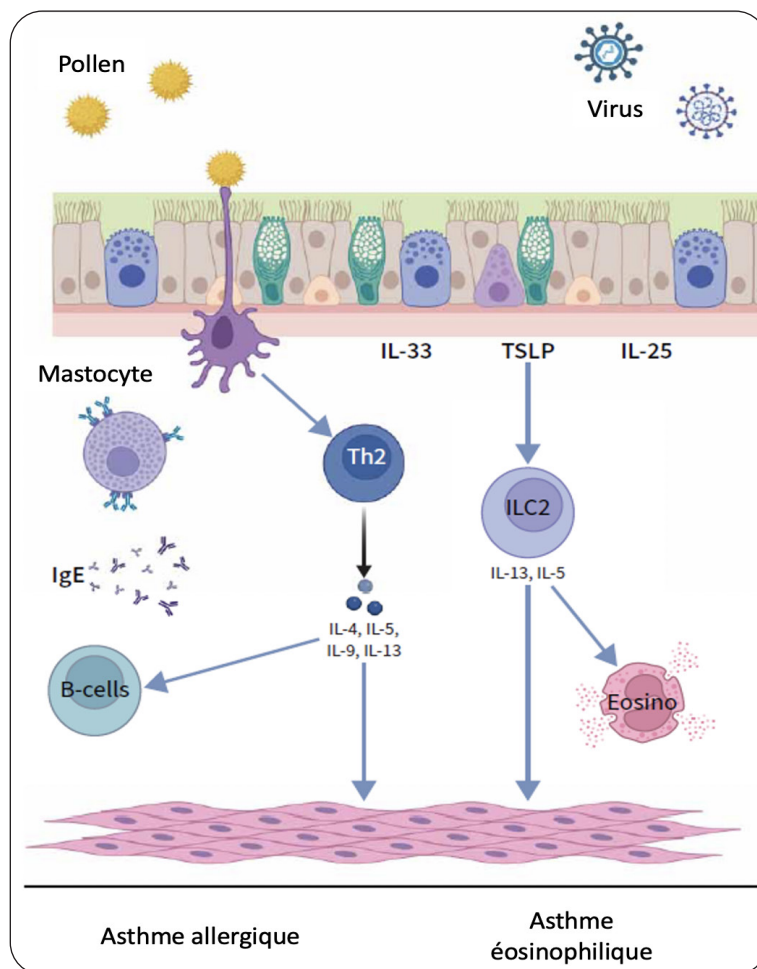
interleukines. Nous revoyons ici brièvement les rôles de l'IL-4 et de l'IL-13 dans la physiopathologie de la maladie ainsi que les grands essais thérapeutiques qui ont établi la place du dupilumab dans le traitement de l'asthme sévère. Nous présentons aussi quelques données obtenues en vie réelle qui démontrent l'efficacité clinique du médicament («effectiveness»).

RÔLE DE L'IL-4 ET DE L'IL-13 DANS L'ASTHME

L'IL-4 est une cytokine clé dans la commutation isotypique des lymphocytes B vers la production d'IgE et dans l'amplification de la différenciation de lymphocytes Th2 à partir de lymphocytes T naïfs. L'IL-13 a un effet direct sur la contraction du muscle lisse bronchique, la sécrétion de mucus par les cellules de la muqueuse respiratoire et est un inducteur de la NO (monoxyde d'azote) synthase au niveau de l'épithélium respiratoire favorisant l'augmentation du FeNO (2) (Figure 1). Conséquence de ces effets physiologiques de l'IL-4 et de l'IL-13, le dupilumab, en bloquant les effets de ces interleukines, est capable de réduire l'accumulation de mucus dans les voies aériennes (4), d'améliorer les débits expiratoires (5) et d'améliorer la ventilation alvéolaire (4). Ses effets sur les biomarqueurs T2 observés à travers les différentes études sont détaillés dans le Tableau I.

(1) Clinique de l'Asthme, Service de Pneumologie, CHU Liège, Belgique.

Figure 1. Mécanisme inflammatoire moléculaire et cellulaire dans l'asthme sévère «T2 high».
Adapté de Schleich F et coll. 2023 (2)



LES ÉTUDES DE PHASE 2

La première étude de phase 2a a recruté 104 patients traités pendant 12 semaines par des doses modérées à élevées de corticoïdes inhalés associés à des $\beta 2$ mimétiques à longue durée d'action (LABA). Elle a montré que, chez des patients asthmatiques éosinophiliques avec un taux sanguin $> 300/\mu\text{l}$ et/ou dans les expectorations $\geq 3\%$, le dupilumab en injection sous-cutanée et à la dose de 300 mg/semaine permettait de réduire les exacerbations et améliorait la fonction pulmonaire (VEMS : Volume Expiratoire Maximum par Seconde) alors que les $\beta 2$ mimétiques à longue durée d'action et les corticoïdes inhalés étaient successivement supprimés (5). Le groupe dupilumab a aussi vu sa symptomatologie asthmatique et rhinosinu-

sale s'améliorer et son taux de FeNO et d'IgE sériques diminuer.

La deuxième étude de phase 2b a inclus 769 patients asthmatiques traités par doses moyennes à élevées de corticoïdes inhalés associés à un LABA. Le dupilumab a été administré en sous-cutané à la dose de 200 ou 300 mg toutes les 4 ou 2 semaines. Le critère de jugement principal était la variation du VEMS. Le dupilumab a permis une amélioration du VEMS observée dès la deuxième semaine et persistante sur une période de 24 semaines. Les améliorations étaient plus marquées chez les patients présentant un taux d'éosinophiles sanguins supérieurs à $300/\mu\text{l}$ à l'inclusion dans l'étude. Il n'y avait pas d'avantage pour la dose de 300 mg par rapport à celle de 200 mg. Pour les patients traités à la dose de 200 mg, le régime d'administration toutes les 2 semaines était plus favorable par rapport à celui toutes les 4 semaines (6).

Tableau I. Variation des paramètres cliniques par rapport au placebo dans les études phases 2b, 3 et de vie réelle (sauf pour TRAVERSE et l'étude Real Life où la comparaison est par rapport à la valeur de base)

	Phase 2b (6 mois)	QUEST (12 mois)	VENTURE (6 mois)	TRAVERSE (22 mois)	Real Life (12 mois)
Exacerbation d'asthme (%)	Δ -70 %	Δ -48	Δ - 59	Δ - 85	Δ - 95
Épargne en OCS (%)			Δ - 28	Δ - 75	Δ - 89
VEMS (ml) ou % valeurs prédites	Δ + 100ml	Δ + 200 ml	Δ + 220 ml	Δ + 150 ml	Δ + 11 %
ACQ5	Δ - 0,18	Δ - 0,39	Δ - 0,47	Δ - 0,20	
ACT					Δ + 4,80
AQLQ	Δ + 0,23	Δ + 0,29		Δ + 0,35	
FeNO (ppb)	Δ - 33	Δ - 14	Δ - 18		Δ - 28
Éosinophiles sanguins (1/μl)	Δ + 10	Δ + 23		Δ + 10	Δ + 426
IgE (KU/L)		Δ - 314		Δ - 300	

ACQ: «Asthma Control Questionnaire». ACT: «Asthma Control Test». AQLQ: «Asthma Quality of Life Questionnaire». FeNO : taux de monoxyde d'azote exhalé. IgE : immunoglobulines E. OCS : corticoïdes oraux. VEMS : volume expiratoire maximum par seconde

L'ÉTUDE LIBERTY ASTHMA QUEST

Cette étude de phase 3 a inclus 1.902 patients avec un asthme non contrôlé par des doses moyennes à élevées de corticoïdes inhalés. Elle a comparé le dupilumab aux doses de 200 mg et 300 mg toutes les 2 semaines avec un placebo sur une période de 1 an (7). Le critère de jugement principal était le taux d'exacerbations. Les groupes dupilumab 200 mg et 300 mg ont réduit, respectivement, leurs exacerbations de 48 % et 46 % par rapport aux groupes placebo. Les exacerbations conduisant aux hospitalisations étaient réduites de 47 % par rapport au placebo lorsqu'on «poolait» les deux groupes de dupilumab. Les groupes traités par dupilumab ont aussi vu leur contrôle symptomatique et leur qualité de vie augmenter (Tableau I). L'étude a aussi stratifié les résultats sur base du taux d'éosinophiles circulants et de FeNO avant initiation du traitement. Il est apparu que le taux d'exacerbations était réduit significativement chez les patients dont le taux d'éosinophiles était > 150/μl et le niveau de FeNO > 25 ppb. Au-delà du taux d'exacerbations, l'étude a montré que les deux doses de dupilumab ont amélioré le VEMS de plus de 150 à 200 ml dès la deuxième semaine de traitement, avec un effet maintenu sur une période de 1 an, sans avantage pour la dose de 300 mg sur celle de 200 mg. L'ampleur de l'effet était proportionnelle au taux

d'éosinophiles et de FeNO à l'initiation du traitement et l'effet essentiellement significatif chez les patients dont le taux d'éosinophiles était > 150 μl et le niveau de FeNO était > 25 ppb. Aucun effet secondaire ne s'est démarqué dans les groupes traités par dupilumab par rapport au groupe placebo, à l'exception de quelques rares patients (0,2 %) qui ont dû arrêter le traitement pour des poussées d'éosinophilie sévère (> 1.500/μl) associée à une pneumonie ou des effets systémiques.

Étant donné que le dupilumab engendre une élévation transitoire du taux d'éosinophiles circulants, il était important de vérifier si le traitement était bien toléré chez les patients qui avaient un taux d'éosinophiles très élevé au départ, à savoir ceux qui avaient un taux > 500/μl. L'analyse *post hoc* de l'étude LIBERTY ASTHMA QUEST a montré que le traitement était bien toléré et extrêmement efficace dans cette population de 286 patients avec des réductions d'exacerbations de plus de 70 % et des améliorations de VEMS de près de 300 ml par rapport au placebo (8).

Des analyses *post hoc* de l'étude QUEST ont montré que le FeNO est un facteur prédictif indépendant du taux d'éosinophiles circulants de la réponse clinique en termes de réduction d'exacerbations et d'amélioration de la fonction respiratoire (9).

L'ÉTUDE LIBERTY ASTHMA VENTURE

Cette étude de phase 3 s'est concentrée sur une population de patients asthmatiques sévères cortico-dépendants qui recevaient des doses journalières par voie orale variant de 5 à 35 mg d'équivalent prednisone depuis au moins 6 mois. Les patients ont reçu soit du dupilumab 300 mg toutes les 2 semaines, soit un placebo pendant 24 semaines. Le critère de jugement principal était le pourcentage de réduction de la dose d'OCS («oral corticostéroïds») (10). Le groupe sous dupilumab a pu réduire sa dose d'OCS de 70 % alors que cette réduction n'était que de 42 % dans le groupe qui a reçu le placebo. De plus, 80 % des patients sous dupilumab ont pu réduire de 50 % la dose d'OCS contre 50 % dans le groupe placebo, et 48 % ont complètement arrêté les OCS contre 25 % dans le groupe placebo. Malgré les réductions de doses d'OCS, les patients du groupe dupilumab ont montré une amélioration du VEMS supérieure à ceux du groupe placebo ainsi qu'une réduction des exacerbations (Tableau I). De façon intéressante, l'amélioration du VEMS et la réduction d'exacerbations dans le groupe dupilumab étaient aussi observées chez les patients qui avaient un taux de base d'éosinophiles < 150/µl, contrairement à ce qui avait été montré dans l'étude QUEST. Rappelons que cette dernière ne ciblait pas les patients recevant un traitement chronique par OCS. Enfin, malgré la réduction de la dose en OCS, le contrôle de l'asthme mesuré par l'ACQ («Asthma Control Questionnaire») s'est amélioré par rapport au placebo.

L'ÉTUDE TRAVERSE

Cette étude est une extension ouverte de quatre études randomisées et contrôlées menées dans l'asthme sévère, dont les études QUEST et VENTURE décrites ci-dessus. Cette étude a enrôlé 2.282 patients et les a suivis pendant 96 semaines. Elle a montré la sécurité du dupilumab lors d'un traitement au long cours, particulièrement en termes de risque d'infection (11). Elle a confirmé les effets prolongés du dupilumab sur la réduction des exacerbations et l'amélioration soutenue des valeurs de VEMS, sans perte d'efficacité au cours du temps.

ÉTUDES EN VIE RÉELLE

Une étude française multicentrique ayant analysé 64 sujets avec asthme sévère a confirmé l'efficacité du dupilumab en vie réelle avec une réduction des exacerbations de 75 % et une réduction de la charge en OCS de près de 50 %. Dans le même temps, le contrôle de l'asthme et la valeur du VEMS se sont notablement améliorés (12). Une récente étude multicentrique italienne sur près de 200 patients confirme l'efficacité du dupilumab sur l'asthme et la rhinosinuosopathie, avec une réduction marquée des symptômes (13). Les effets sur les biomarqueurs T2 confirment ce qui a été rapporté dans les larges études randomisées précitées (Tableau I). Un cas clinique récemment publié par notre équipe confirme l'excellent contrôle de la maladie asthmatique avec rémission clinique (2). Il existait, par ailleurs, un effet contrasté sur les biomarqueurs dits T2, à savoir une réduction du taux de FeNO et d'IgE sériques contemporaine d'une augmentation du taux d'éosinophiles circulants ainsi que des éosinophiles dans les expectorations (14).

EFFETS SUR LES CO-MORBIDITÉS LIÉES À L'ASTHME

Le Dupixent® est aussi indiqué et remboursé en Belgique dans le traitement de la dermatite atopique (15) et dans la rhinosinusite polypeuse (16), deux co-morbidités qui peuvent être associées à l'asthme sévère. Les effets cliniques dont le dupilumab peut se prévaloir sur les voies aériennes supérieures ont un impact favorable sur l'asthme.

CONDITIONS DE REMBOURSEMENT EN BELGIQUE

Le Dupixent® est remboursé en Belgique à la dose 200 mg toutes les 2 semaines chez les personnes avec un asthme sévère et à la dose de 300 mg toutes les 2 semaines chez les patients asthmatiques sévères corticodépendants. Comme pour les autres médicaments biologiques de l'asthme, les critères de remboursement exigent deux exacerbations l'année précédente et un VEMS < 80 % des valeurs prédites. Par ailleurs, les critères immuno-inflammatoires requis pour le Dupixent® sont un taux d'éosinophiles démontré deux fois > 150 /µl dans les 12 mois précédents et un taux de FeNO mesuré > 25 ppb.

CONCLUSION

Le dupilumab (Dupixent®) est un anticorps monoclonal humanisé qui bloque le récepteur α du récepteur à l'IL-4 et l'IL-13. Il permet de réduire les exacerbations, améliore le VEMS, le contrôle de la maladie et la qualité de vie des personnes avec un asthme sévère. Il réduit le taux des IgE sériques et le taux de FeNO. Chez les patients cortico-dépendants, il permet une réduction de la dose, voire le sevrage, en OCS.

BIBLIOGRAPHIE

1. Graff S, Vanwynsberghe S, Brusselle G, et al. Chronic oral corticosteroids use and persistent eosinophilia in severe asthmatics from the Belgian severe asthma registry. *Respir Res* 2020;**21**:214.
2. Schleich F, Bougard N, Moermans C, et al. Cytokine-targeted therapies for asthma and COPD. *Eur Respir Rev* 2023;**32**(168).
3. Schleich F, Frix AN, Paulus V, et al. Une décennie d'avancées dans l'asthme : l'apport des biothérapies. *Rev Med Liege* 2020;**75**:350-5.
4. Svenningsen S, Kjarsgaard M, Haider E, et al. Effects of Dupilumab on mucus plugging and ventilation defects in patients with moderate-to-severe asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2023;**208**:995-7.
5. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013;**368**:2455-66.
6. Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting beta2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 2016;**388**:31-44.
7. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018;**378**:2486-96.
8. Rabe KF, Pavord ID, Castro M, et al. Dupilumab efficacy and safety in patients with asthma and blood eosinophils ≥ 500 cells.microl(-1). *Eur Respir J* 2022;**59**.
9. Pavord ID, Deniz Y, Corren J, et al. Baseline FeNO independently predicts the dupilumab response in patients with moderate-to-severe asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023;**11**:1213-20.
10. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018;**378**:2475-85.
11. Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study. *Lancet Respir Med* 2022;**10**:11-25.
12. Dupin C, Belhadi D, Guilleminault L, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of severe asthma in a real-life French multi-centre adult cohort. *Clin Exp Allergy* 2020;**50**:789-98.
13. Caminati M, Maule M, Benoni R, et al. Dupilumab efficacy on asthma functional, inflammatory, and patient-reported outcomes across different disease phenotypes and severity: a real-life perspective. *Biomedicine* 2024;**12**.
14. Sabbe M, Schleich F, Janssens P, Louis R. When sequential use of mepolizumab and dupilumab in a severe atopic eosinophilic asthmatic questions the role of eosinophils in mediating the clinical expression of the disease: a case report. *J Med Case Rep* 2024;**18**:63.
15. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2016;**375**:2335-48.
16. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet* 2019;**394**:1638-50.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
Pr Louis R, Clinique de l'Asthme, Service de Pneumologie, CHU
Liège, Belgique.
Email : r.louis@chuliege.be