

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 26/04/2024

Par Mme Asselin Amélie

**LA PRISE EN CHARGE DE L'ASTHME TH₂, HYPEREOSINOPHILIQUE CHEZ LE PATIENT
ADULTE, PAR BIOTHERAPIES À ANTICORPS MONOCLONAUX ANTI IL₅.**

Membres du jury :

Président : Professeur SIMON Nicolas, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Professeur CARNOY Christophe, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Madame la Dr Gagnard Clarisse, Pharmacienne responsable Lundbeck

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille 03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85

M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81

Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85

Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87

M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur
Laguesse – 59000
Lille 03 20 96 40 40
[https://pharmacie.univ-
lille.fr](https://pharmacie.univ-lille.fr)

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

**La prise en charge de l'asthme Th2, éosinophilique chez le patient adulte, par
biothérapies à anticorps monoclonaux anti IL5.**

Table of Contents

Remerciements	4
Liste des figures	5
Liste des tableaux	6
Tableau n°1 : Tableau des effets indésirables du benralizumab	6
Tableau n°2 : Tableau des effets indésirables du mépolizumab	6
Liste des abréviations	7
Introduction	8
I) Asthme	9
A) Physiopathologie de l’asthme	9
B) Étiologie	10
C) Phénotype et endotype	12
D) Diagnostic	16
1. Test de spirométrie	17
2. Test de débit de pointe	17
3. Test de provocation à la métacholine	18
4. FeNO	18
E) Critères de sévérité et stratégies thérapeutiques	19
1. Paliers et classifications pour la prise en charge de l’asthme	19
2. Prise en charge thérapeutique de l’asthme	22
II) L’Asthme sévère à éosinophiles	27
A) Caractéristiques	27
B) Éosinophiles dans l’asthme	29
1. Caractéristique des éosinophiles	29
2. Structure des éosinophiles	30
3. Ontogenèse	32
4. Activation et modulation des éosinophiles	34
C) Interleukine 5 et asthme éosinophilique	39
1. Les interleukines dans l’asthme	39
2. Structure de L’IL5 et IL-5R	40
3. Liaison IL-5/IL-5R	45
III) La prise en charge de l’asthme sévère à hyperéosinophiles	49
A) Thérapies par anticorps monoclonaux ciblant les interleukines 5	49
1. Benralizumab	49
2. Reslizumab	54
3. Mepolizumab	57
B) Étude des voies de signalisation en tant que perspectives thérapeutiques	63
Conclusion	65

Remerciements

Je tiens à remercier Monsieur Carnoy, mon Directeur de thèse, pour avoir généreusement accepté de superviser mon travail, et pour le temps précieux que vous avez consacré.

Je souhaite également remercier Monsieur Simon, Président de Jury, pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider le jury de ma thèse.

À Clarisse, je suis reconnaissante de ton enthousiasme à rejoindre mon jury, et je t'adresse mes plus sincères remerciements pour ton implication.

Liste des figures

Figure n°1 : Schématisation des phénotypes et endotypes de l'asthme.

Figure n°2 : Image d'un polynucléaire éosinophile au sein d'un frottis sanguin.

Figure n°3 : Changements fonctionnels associés à l'activation des éosinophiles et à l'acquisition d'un phénotype hypodense.

Figure n°4 : Schéma de la structure des récepteurs des interleukines 3, 5 et GM-CSF.

Figure n°5 : Structures en ruban de l'IL-3, de l'IL-5 et du GM-CSF illustrant les motifs de faisceaux 4- α -hélicoïdaux.

Figure n°6 : Disposition de l'IL-5 avec la sous unité alpha de son récepteur.

Figure n° 7 : Schématisation du mécanisme d'action du benralizumab.

Figure n° 8 : Schématisation du mécanisme d'action du mepolizumab.

Liste des tableaux

Tableau n°1 : Tableau des effets indésirables du benralizumab

Tableau n°2 : Tableau des effets indésirables du mépolizumab

Liste des abréviations

Th2 : lymphocytes T helper type 2

IL : Interleukines

NFS : Numération Formule Sanguine

VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde

CVF : Capacité vitale forcée

DPEM : débit de pointe expiratoire maximal

FeNO : *Fractional exhaled Nitric Oxide*

GINA : Initiative globale pour la prise en charge de l'asthme

LABA : β 2-mimétiques à longue durée d'action

SABA : β 2-mimétiques inhalés à courte durée d'action

LAMA : Anticholinergiques à longue durée d'action

CSI : Corticostéroïdes inhalés

CSO : Corticostéroïdes oraux

PNE : Polynucléaires éosinophiles

Eos : Taux d'éosinophiles sanguin

MGG : May-Grünwald-Giemsa

ECP : Protéine cationique de l'éosinophile

EDN : Neurotoxine dérivée de l'éosinophile

EPO/EPX : Peroxydase de l'éosinophile

MBP : Protéine basique majeure

GM-CSF : Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor

MAPK : *Mitogen-activated protein kinase family*

Introduction

L'asthme, une maladie respiratoire chronique complexe. Impactant 300 millions de personnes cette maladie continue de représenter un défi majeur de santé publique à l'échelle mondiale. Parmi les différentes présentations de cette pathologie, l'asthme sévère à éosinophiles, caractérisé par une inflammation bronchique persistante et une hyperéosinophilie, occupe une place significative. Cette sous-catégorie d'asthme, souvent associée à une morbidité accrue et à une réponse sous-optimale aux traitements conventionnels, suscite un intérêt croissant pour le développement de nouvelles approches thérapeutiques.

La compréhension approfondie de la physiopathologie de l'asthme, notamment des mécanismes immunologiques sous-jacents, est essentielle pour guider le développement de traitements novateurs et ciblés. Dans ce contexte, les avancées dans le domaine des biothérapies à base d'anticorps monoclonaux, visant spécifiquement les médiateurs inflammatoires clés tels que l'interleukine-5 (IL-5), ont ouvert de nouvelles perspectives dans la prise en charge de l'asthme sévère à éosinophiles.

Cette thèse d'exercice se propose d'explorer la prise en charge de l'asthme Th2 hyperéosinophilique chez le patient adulte à travers l'utilisation de biothérapies à anticorps monoclonaux anti-IL5. Dans cette optique, nous examinerons dans un premier temps les bases physiopathologiques de l'asthme, son étiologie, ses phénotypes et endotypes ainsi que les modalités de diagnostic et les stratégies thérapeutiques actuelles.

Ensuite, nous nous concentrerons sur l'asthme sévère à éosinophiles en examinant en détail les caractéristiques des éosinophiles, leur rôle dans la pathogenèse de l'asthme et plus particulièrement leur interaction avec l'interleukine-5. Nous passerons ensuite en revue les différentes thérapies ciblant l'IL-5 dans la prise en charge de l'asthme sévère à hyperéosinophiles, en mettant en lumière les données cliniques et les perspectives futures.

Enfin, nous aborderons les voies de signalisation impliquées dans la régulation de l'inflammation dans l'asthme et leur pertinence en tant que cibles thérapeutiques potentielles.

I) Asthme

A) Physiopathologie de l'asthme

L'asthme est l'une des maladies chroniques les plus fréquentes, en 2019, l'organisation mondiale de la santé estimaient que 262 millions de personnes souffraient d'asthme.¹ En France cette pathologie affecte plus de 4 millions de personnes.²

L'asthme est un trouble inflammatoire chronique des voies respiratoires caractérisé par des symptômes variables, une hyperréactivité bronchique et une inflammation sous-jacente.³ Cette inflammation affecte l'épithélium bronchique entraînant une desquamation, une fibrose sous-épithéliale et une hypertrophie du muscle lisse. On observe également une hypersécrétion de mucus et une bronchoconstriction (lié à l'hypertrophie du muscle lisse) diminuant le diamètre des bronches par épaissement des parois associées à la contraction des muscles lisses. L'asthme non pris en charge peut entraîner la croissance et le remodelage des cellules des muscles lisses bronchiques, ce qui renforce la contraction et réduit le diamètre des bronches de manière permanente. La résultante de l'inflammation de l'épithélium entraîne des épisodes récurrents de dyspnée aiguë sibilante, d'oppression thoracique et de toux liés à une obstruction des voies aériennes.⁴ La fonction pulmonaire des patients asthmatiques peut varier dans le temps, de normale à sévèrement obstructive. L'inflammation, l'obstruction et l'hyperréactivité des voies respiratoires persistent généralement même en l'absence de symptômes et lorsque la fonction pulmonaire est normale.⁵ Ces symptômes présentent des variabilités de fréquence et d'intensité et sont exacerbées par des facteurs déclenchants tels que les infections, l'exercice physique, les allergènes ou les irritants. Les exacerbations dans l'asthme liées aux infections sont principalement dues aux virus. Elles représentent 60 à 80 % des exacerbations chez l'adulte⁶ (rhinovirus, virus respiratoire syncytial, virus influenza).

¹ Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019, Lancet. 2020; 396 (10,258):1204-22

² <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-liees-au-travail/asthme/la-maladie/>

³ Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Brightling CE, Brusselle GG, Buhl R, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes. Eur Respir J. 2022 Jan;59(1):2102730.

⁴ King-Biggs. (2019). Asthma. Annals of Internal Medicine, 171(7), ITC49–. <https://doi.org/10.7326/AITC201910010>

⁵ Global Initiative for Asthma (GINA), © 2021 Global Initiative for Asthma, all rights reserved

⁶ Raheison-Semjen, Farbos, S., & Mechain, M. (2020). Asthme. Revue des maladies respiratoires actualités, 12, A29–A31. <https://doi.org/10.1016/j.rmra.2020.08.009>

B) Étiologie

Le développement de l'asthme est multifactoriel et résulte de la conjonction de facteurs environnementaux et de facteurs congénitaux (terrain atopique, anomalies constitutionnelles du muscle lisse...). L'asthme est considéré comme une maladie complexe, une centaine de gènes de sensibilité à l'asthme ont été rapportés. Les gènes associés à l'asthme ont été identifiés dans plusieurs voies biologiques.⁷

De nombreux gènes identifiés mettaient en jeu des mécanismes de régulation de l'inflammation avec des gènes impliqués dans le contrôle des lymphocytes T helper type 2 (Th2) ainsi que les gènes codant pour certaines interleukines (IL) telles que l'IL-4, l'IL-13 ou des récepteurs d'interleukine comme l'IL-4R.⁸

D'autres voies biologiques sont la régulation de l'immunité notamment l'immunité innée (HLA-DRB1, HLA-DQB1, CD14), la régulation de la réactivité bronchique (le gène ORMDL3 impliqué dans le remodelage des cellules épithéliales et le métabolisme des sphingolipides qui induit une hyperréactivité bronchique) et le métabolisme des régulateurs des voies respiratoires (le gène ADAM33 peut stimuler la prolifération et le remodelage du muscle lisse des voies respiratoires et des fibroblastes).⁹ Cependant, l'influence des facteurs génétiques à la pathogénie de l'asthme peut varier en fonction de l'ethnicité, de l'âge et de l'exposition à des facteurs environnementaux spécifiques.

En plus des facteurs congénitaux mentionnés, il existe des facteurs de risque environnementaux qui peuvent contribuer au développement de l'asthme, notamment :¹⁰

- La pollution de l'air intérieur et extérieur, causée par les particules fines, les gaz d'échappement, la fumée de cigarette, les produits de nettoyage, etc.
- L'exposition professionnelle à des substances irritantes ou allergènes, comme les produits chimiques, les poussières de bois, les fibres textiles, etc.
- Le tabagisme passif, qui peut causer des problèmes respiratoires chez les enfants et les adultes.
- Les changements climatiques, qui peuvent aggraver les allergies

⁷ Bouzigon, E., Demenais, F., & Kauffmann, F. (2005). Genetics of asthma and atopy: how many genes? *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, 189(7), 1435–1448. [https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)33453-3](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)33453-3)

⁸ Basehore, M. J., Howard, T. D., Lange, L. A., Moore, W. C., Hawkins, G. A., Marshik, P. L., Harkins, M. S., Meyers, D. A., & Bleecker, E. R. (2004). A comprehensive evaluation of IL4 variants in ethnically diverse populations: association of total serum IgE levels and asthma in white subjects. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 114(1), 80–87. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.05.035>

⁹ Hoffjan, S., Nicolae, D., & Ober, C. (2003). Association studies for asthma and atopic diseases: a comprehensive review of the literature. *Respiratory Research*, 4(1), 14–14. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-4-14>

¹⁰ Leynaert, B., Le Moual, N., Neukirch, C., Siroux, V., & Varraso, R. (2019). Facteurs environnementaux favorisant le développement d'un asthme. *La Presse médicale* (1983), 48(3), 262–273. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.02.022>

saisonnères et l'asthme.

Les facteurs de risque environnementaux peuvent différer selon les individus et les populations, et que l'interaction complexe entre les facteurs génétiques et environnementaux peut influencer le développement de la maladie.

C) Phénotype et endotype

Le phénotype est la manifestation observable de l'ensemble des caractéristiques d'un organisme. Il est la résultante de l'ensemble des interactions entre le génotype et l'environnement. Les caractéristiques du phénotype ne sont pas forcément en rapport direct avec le mécanisme de la maladie.¹¹

L'asthme est une maladie hétérogène qui comprend une série de sous-groupes ou de phénotypes différents partageant des caractéristiques cliniques et inflammatoires communes.¹² Les caractéristiques physiologiques, pathologiques et cliniques sont utilisées pour catégoriser les différents types de phénotypes de l'asthme. On distingue généralement l'asthme allergique de l'asthme non allergique.¹³

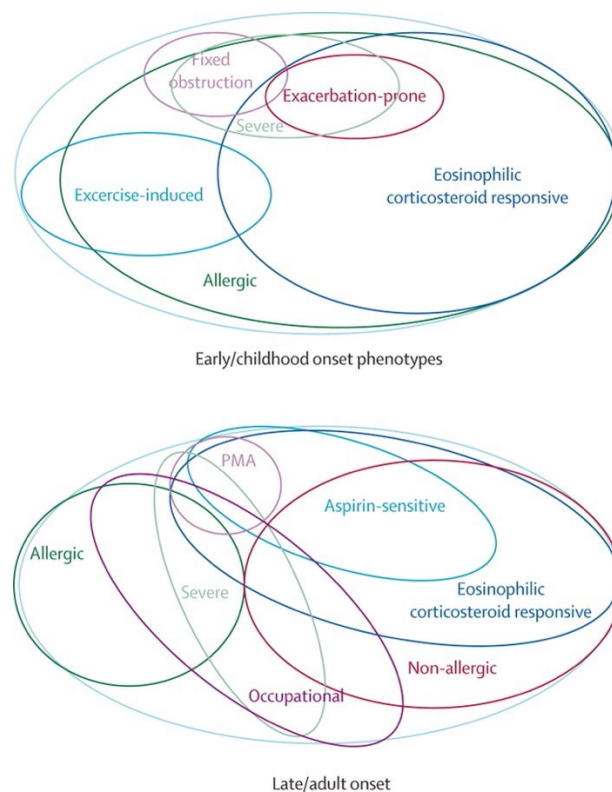


Figure n°1 : Schématisation des phénotypes et endotypes de l'asthme¹⁴

¹¹ Garcia. G and al (2017) Phénotypes de l'asthme : quelles applications pratiques pour la prise en charge de l'asthme sévère ?. La Lettre du Pneumologue. (Vol. XX).n° 4 - juil-août 2017 <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/25815.pdf>

¹² Wenzel. (2016). Emergence of Biomolecular Pathways to Define Novel Asthma Phenotypes. Type-2 Immunity and Beyond. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 55(1), 1–4. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2016-0141PS>

¹³ Wenzel S. E. (2006). Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet (London, England)*, 368(9537), 804–813. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69290-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69290-8)

¹⁴ Wenzel S. E. (2006). Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet (London, England)*, 368(9537), 804–813. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69290-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69290-8)

L'endotype décrit des profils biologiques ou moléculaires spécifiques associés à une maladie ou à un état de santé. Les endotypes sont définis par des caractéristiques biologiques ou des mécanismes pathophysiologiques sous-jacents.¹⁵ Un même endotype peut être retrouvé dans plusieurs phénotypes (Ex: endotype inflammation de type Th2 est retrouvé dans le phénotype "allergique" et dans le phénotype "asthme tardif éosinophile"), et inversement.¹⁶

Dans le cadre du consortium U-BIOPRED deux groupes principaux ont été identifiés ; les patients atteints d'asthme "Th2high" et les patients "Th2low". La première forme est caractérisée par des patients parfois allergiques, qui présentent une surproduction de cytokines Th2 (IL-4, IL-5, IL-13), des IgE spécifiques, une éosinophilie élevée, un remodelage bronchique plus important et une réponse insuffisante aux corticoïdes inhalés. La seconde forme est plus typique les personnes ne sont ni allergiques et ne présentent pas d'augmentation des éosinophiles.¹⁷ La pratique clinique peut intégrer le phénotypage et l'endotypage car ils permettent de mieux caractériser un cas d'asthme sévère. Le processus de phénotypage comprend un entretien détaillé, une caractérisation clinique du type d'inflammation avec une évaluation allergologique approfondie ainsi qu'une NFS.¹⁸

Cette distinction entre l'inflammation "Th2high" et "Th2low" permet de déterminer par présence d'éosinophiles de déterminer un risque plus élevé d'exacerbations et de prédire également une meilleure réponse à la corticothérapie inhalée. Sur le plan clinique, le phénotype Th2 est souvent associé à l'atopie, à la rhinosinusite chronique et à l'intolérance à l'aspirine.¹⁹

Si un individu possède une prédisposition génétique, l'épithélium respiratoire face à des agressions par des facteurs externes va libérer des molécules appelées alarmines, telles que l'IL-25, l'IL-33 et le TSLP. Ces molécules polarisent la réponse immunitaire innée et adaptative vers un profil T2, entraînant la sécrétion de cytokines pro-T2 par les cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2) et les lymphocytes Th2. En conséquence, des agents chimiotactiques comme les éotaxines et la prostaglandine de type 2 (PGD2) sont également sécrétés par l'épithélium bronchique et potentialisés par la production d'IL-13. L'ensemble de ces cytokines et

¹⁵ Wenzel S. E. (2006). Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet (London, England)*, 368(9537), 804–813.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69290-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69290-8)

¹⁶ Garcia. G and al (2017) Phénotypes de l'asthme : quelles applications pratiques pour la prise en charge de l'asthme sévère ?. La Lettre du Pneumologue. (Vol. XX).n° 4 - juil-août 2017 <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/25815.pdf>

¹⁷ Garcia. G and al (2017) Phénotypes de l'asthme : quelles applications pratiques pour la prise en charge de l'asthme sévère ? La Lettre du Pneumologue. (Vol. XX).n°4 - juil-août 2017 <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/25815.pdf>

¹⁸ Tillie-Leblond, Iliescu, C., & Deschildre, A. (2004). Physiopathologie de la réaction inflammatoire dans l'asthme. Archives de pédiatrie : organe officiel de la Société française de pédiatrie, 11, S58–S64. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(04\)90001-2](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(04)90001-2)

¹⁹ Wenzel S. E. (2006). Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet (London, England)*, 368(9537), 804–813. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69290-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69290-8)

chimiokines contribue au recrutement et à la survie des polynucléaires éosinophiles (PNE), qui jouent un rôle clé dans la réaction inflammatoire des voies respiratoires en participant au recrutement des effecteurs cellulaires et à la production de protéines cytotoxiques. Il y a deux mécanismes différents qui entraînent l'inflammation des voies respiratoires : le premier est médié par les allergènes et implique la voie des lymphocytes Th2, tandis que le second est déclenché par d'autres agresseurs tels que les virus, les bactéries ou les polluants et implique la voie des cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2).

L'âge au moment de l'apparition de l'asthme permet également de constituer deux phénotypes importants les "early onset" ou asthme précoce et les "late onset" ou asthme tardif.

La distinction entre ses deux phénotypes chez un patient peut être simplement réalisée par une anamnèse des premiers symptômes. L'asthme précoce est caractérisé par une apparition des premiers signes cliniques chez l'enfant avant l'âge de 12 ans et s'accompagne fréquemment de symptômes atopiques.²⁰ 70% des diagnostics sont posés avant l'âge de 7 ans.²¹

Les patients atteints d'asthme à début précoce présentent plus fréquemment une sensibilisation allergique, ainsi qu'une réaction plus prononcée aux facteurs environnementaux. Par ailleurs chez les patients "early onset" il existe plus facilement des antécédents familiaux d'eczéma ou d'asthme. Enfin bien que les patients avec un asthme précoce souffrent depuis plus longtemps d'asthme il a été démontré qu'ils avaient une fonction pulmonaire légèrement supérieure à celle des personnes souffrant d'asthme à début tardif.²²

Voici quelques-uns des phénotypes d'asthme les plus couramment reconnus :²³

- L'asthme à début tardif : Cette forme d'asthme apparaît après l'âge de 40 ans et est plus fréquemment liée à des comorbidités, comme l'obésité ou l'exposition à des irritants dans l'environnement.
- L'asthme intermittent : Cette forme d'asthme se caractérise par des symptômes intermittents et sporadiques.
- Asthme persistant : Cette forme d'asthme se distingue par des symptômes persistants, même si la personne qui en souffre ne fait pas de crise d'asthme.
- Asthme allergique : Cette forme d'asthme est provoquée par des allergènes

²⁰ Hoffjan, S., Nicolae, D., & Ober, C. (2003). Association studies for asthma and atopic diseases: a comprehensive review of the literature. *Respiratory research*, 4(1), 14. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-4-14>

²¹ Tillie-Leblond, Iliescu, C., & Deschildre, A. (2004). Physiopathologie de la réaction inflammatoire dans l'asthme. *Archives de pédiatrie : organe officiel de la Société française de pédiatrie*, 11, S58–S64. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(04\)90001-2](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(04)90001-2)

²² Garcia, G and al (2017) Phénotypes de l'asthme : quelles applications pratiques pour la prise en charge de l'asthme sévère ? *La Lettre du Pneumologue*. (Vol. XX).n° 4 - juil-août 2017 <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/25815.pdf>

²³ Begne, & Chanez, P. (2015). Les phénotypes de l'asthme. *Revue des maladies respiratoires actualités*, 7(2), 69–71. [https://doi.org/10.1016/S1877-1203\(15\)30018-5](https://doi.org/10.1016/S1877-1203(15)30018-5)

tels que les acariens, le pollen et les desquamations d'animaux.

- Asthme non allergique : Cette variété d'asthme est provoquée par des irritants environnementaux comme le tabac et la pollution atmosphérique plutôt que par des allergènes.
- Asthme sévère : Cette forme d'asthme est caractérisée par des symptômes récurrents et continus qui sont difficiles à contrôler avec les traitements conventionnels.

Des études récentes ont permis d'associer des phénotypes à des "signatures" moléculaires qui peuvent constituer des cibles thérapeutiques potentielles ou des biomarqueurs pour identifier certains sous-groupes de patients. Le phénotypage des patients peut donc suggérer différentes modalités de traitement, ce qui peut également faciliter le diagnostic et la prise en charge de l'asthme. Toutefois, ces classifications sont relatives ; une personne asthmatique peut présenter des caractéristiques de différents phénotypes.

D) Diagnostic

Le diagnostic de l'asthme repose sur une combinaison d'antécédents du patient, d'un examen physique et de tests de la fonction pulmonaire.

Une respiration sifflante épisodique, une dyspnée, une toux, des difficultés respiratoires et une pression dans la poitrine sont des symptômes évocateurs d'asthme. Comme l'intensité, des symptômes de l'asthme, fluctue dans le temps il faut procéder à une anamnèse détaillée pour déterminer les symptômes du patient et le moment de leur apparition. Les symptômes sont variables au cours de la journée, s'aggravant la nuit et le matin. De plus, ils peuvent changer avec les saisons et être provoqués par des déclencheurs particuliers, notamment le rhume, l'exercice, les squames animales, le pollen, l'exposition professionnelle, certains aliments, l'aspirine et les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens. Pour la majorité des patients, les infections respiratoires virales constituent un déclencheur très puissant.

Des antécédents d'asthme, d'eczéma ou de rhinite allergique chez des parents au premier degré étayent le diagnostic. L'asthme étant épisodique, l'anamnèse recueillie avec soin est tout aussi importante que l'examen clinique.

Le clinicien doit écouter si la respiration est sifflante pendant la phase de respiration et pendant l'expiration forcée et doit déterminer si la phase expiratoire de la respiration est prolongée. Le clinicien doit également rechercher des signes d'atopie comme la présence d'eczéma, de polypes nasaux ou de gonflement de la muqueuse nasale. L'examen physique permet également d'évincer des diagnostics différentiels tel que la mucoviscidose, BPCO, bronchiolites, insuffisance cardiaque ...^{24 25}

Néanmoins les manifestations cliniques restent peu spécifiques, il est important de réaliser des examens para cliniques en parallèle pour observer des syndromes obstructifs variable et réversible. Le diagnostic doit donc s'appuyer sur un examen clinique et sur un test fonctionnel.

²⁴ Garcia. G and al (2017) Phénotypes de l'asthme : quelles applications pratiques pour la prise en charge de l'asthme sévère ? La Lettre du Pneumologue. (Vol. XX).n° 4 - juil-août 2017 <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/25815.pdf>

²⁵ King-Biggs. (2019). Asthma. Annals of Internal Medicine, 171(7), ITC49-. <https://doi.org/10.7326/AITC201910010>

Le premier test fonctionnel envisagé pour le diagnostic de l'asthme est le test de spirométrie. La spirométrie peut être effectuée chez un praticien en médecine générale ou chez un pneumologue.

1. Test de spirométrie

Ce test mesure le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) ainsi que la capacité vitale forcée (CVF), qui est la quantité totale d'air qu'un patient peut expirer après une inspiration maximale. Si le rapport de VEMS/CVF est inférieur à 70% la spirométrie indique alors un syndrome obstructif. Il permet également de caractériser la sévérité ainsi que la réversibilité de l'obstruction par l'analyse des valeurs de base. La réversibilité est considérée comme significative si sa valeur post bronchodilatateur est supérieur à 12% du VEMS ou de la CVF ou s'il y a une augmentation de 200 ml d'une de ses valeurs.²⁶

2. Test de débit de pointe

Le test de débit de pointe ou test *peak flow* est un test simple et non-invasif utilisé en complément de la spirométrie pour diagnostiquer et suivre l'évolution de l'asthme. Il permet de mesurer la vitesse expiratoire du patient, également appelée débit de pointe expiratoire maximal (DPEM). En cas d'asthme cela peut entraîner une diminution du DPEM. Le test de débit de pointe peut donc aider à diagnostiquer l'asthme en détectant cette diminution.

Le test se fait à l'aide d'un appareil appelé débitmètre de pointe, qui mesure le débit d'air en L/min. On peut calculer une valeur théorique du DPEM à partir de la taille, de l'âge, et du sexe. Cependant pour obtenir une valeur personnelle fiable il est recommandé de demander au patient de mesurer son débit de pointe deux fois par jour (matin et soir) pendant deux semaines et de prendre la meilleure des trois mesures consécutives.²⁷ Cela permet de réduire les variations quotidiennes du débit de pointe dues à des facteurs externes tels que l'exercice physique ou la pollution de l'air. La variabilité diurne du DEP peut être calculée (GINA 2021) : $[DEP_{max} - DEP_{min}] \times 100 / DEP_{moyen}$. Il faut par la suite faire une moyenne de cette valeur calculée pendant 1 à 2 semaines tous les jours. Une variabilité diurne du DEP supérieure à 10 % est considérée comme significative et peut indiquer une inflammation des voies respiratoires. En outre, la réversibilité du débit de pointe peut également être utilisée pour évaluer la présence d'une obstruction des voies respiratoires. Si le débit de pointe augmente d'au moins 20 % du

²⁶ King-Biggs. (2019). Asthma. *Annals of Internal Medicine*, 171(7), ITC49-. <https://doi.org/10.7326/AITC201910010>

²⁷ Gilles Garcia, Thierry Perez, & Alain Didier. (2008). Épreuves fonctionnelles respiratoires dans l'asthme réfractaire. *La Presse Médicale* (1983), 37, 143–154. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2007.10.005>

DEP (min. 60 L/min) après la prise d'un bronchodilatateur, cela peut indiquer une obstruction réversible et est également considéré comme significative. Le test de dépit de pointe est souvent utilisé en combinaison avec d'autres tests diagnostiques et des évaluations cliniques pour aider à diagnostiquer et à gérer l'asthme.

3. Test de provocation à la métacholine

Il est généralement réservé aux patients chez qui le diagnostic d'asthme est incertain et chez qui d'autres tests de diagnostic n'ont pas permis de confirmer ou d'exclure le diagnostic d'asthme. Le test doit être dans un environnement contrôlé pour minimiser les risques pour le patient et n'est pas recommandé chez les patients dont le VEMS est inférieur à 65 % de la valeur prédite. Ce test consiste à inhaler des doses croissantes de métacholine, une substance qui provoque la contraction des muscles lisses des voies respiratoires.²⁸ Si la fonction pulmonaire du patient diminue de plus de 20% du VEMS par rapport à la mesure de base, cela suggère une réactivité bronchique anormale et indique un diagnostic probable d'asthme. Le test de provocation à la métacholine peut également être utilisé pour évaluer la sévérité de l'asthme et pour suivre l'efficacité du traitement. Les tests de provocation peuvent être répétés pour évaluer la réponse du patient au traitement ou pour surveiller l'évolution de la maladie.²⁹

4. FeNO

Enfin le test FeNO (Fractional exhaled Nitric Oxide) est un test de souffle simple et non invasif qui peut être utilisé pour aider au diagnostic et à la gestion de l'asthme. Il mesure la quantité d'oxyde nitrique (NO) présent dans l'air exhalé par les poumons. Lorsque les voies respiratoires sont enflammées, les cellules qui tapissent les parois des voies respiratoires libèrent du NO.³⁰ Le niveau de FeNO est donc un indicateur de l'inflammation des voies respiratoires. Le test FeNO est particulièrement utile pour aider à distinguer l'asthme d'autres conditions respiratoires, telles que la bronchite chronique ou la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). Il peut également être utilisé pour surveiller l'inflammation des voies respiratoires chez les personnes atteintes d'asthme, afin de déterminer l'efficacité d'un traitement.

Dans le cadre du diagnostic de l'asthme un bilan allergologique, un bilan ORL ainsi que des tests biologiques en cas d'asthme sévère doivent également être réalisés.

²⁸ Colice G. L. (2002). Categorizing asthma severity and monitoring control of chronic asthma. *Current opinion in pulmonary medicine*, 8(1), 4–8. <https://doi.org/10.1097/00063198-200201000-00002>

²⁹ King-Biggs. (2019). Asthma. *Annals of Internal Medicine*, 171(7), ITC49–. <https://doi.org/10.7326/AITC201910010>

³⁰ Garcia, G., Perez, T., & Mahut, B. (2009). Épreuves fonctionnelles respiratoires et évaluation des voies aériennes distales dans l'asthme. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 26(4), 395–406. [https://doi.org/10.1016/S0761-8425\(09\)74044-6](https://doi.org/10.1016/S0761-8425(09)74044-6)

E) Critères de sévérité et stratégies thérapeutiques

1. Paliers et classifications pour la prise en charge de l'asthme

L'initiative globale pour le traitement de l'asthme (GINA) a déterminé 5 paliers de traitement pour l'asthme.³¹

Palier 1 :

- **Asthme intermittent** : Les symptômes de l'asthme intermittent sont de courte durée, généralement moins de deux fois par semaine et se caractérisent par une diminution transitoire du débit de pointe expiratoire (DPE), une respiration sifflante, une toux sèche, des douleurs thoraciques et une dyspnée légère. Les réveils nocturnes peuvent survenir mais sont occasionnels, moins de 2 fois par mois. Ils sont généralement légers et ne nécessitent pas de traitement d'urgence.

Palier 2 :

- **Asthme léger persistant** : Les symptômes de l'asthme léger persistant se produisent plus de deux fois par semaine, mais moins d'une fois par jour, avec une altération du DPE et une limitation occasionnelle de la fonction pulmonaire. Les symptômes peuvent inclure une toux sèche, une respiration sifflante, une oppression thoracique et une dyspnée. Les symptômes nocturnes sont également plus fréquents et peuvent survenir trois à quatre fois par mois.

Palier 3 :

- **Asthme modéré persistant** : Les symptômes de l'asthme modéré persistant se produisent quotidiennement avec une altération du DPE et une limitation fréquente de la fonction pulmonaire. Les réveils nocturnes sont fréquents et surviennent une fois par semaine ou plus. Les symptômes peuvent inclure une toux sèche, une respiration sifflante, une oppression thoracique et une dyspnée. Les activités quotidiennes peuvent

³¹ <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>

être perturbées et les médicaments de secours peuvent être nécessaires fréquemment.

Palier 4 :

- **Asthme sévère persistant** : Les symptômes de l'asthme sévère persistant sont constants avec une altération importante du DPE et une limitation importante de la fonction pulmonaire. Les symptômes peuvent inclure une toux sèche, une respiration sifflante, une oppression thoracique et une dyspnée, qui peuvent interférer de manière significative avec les activités quotidiennes. Les symptômes nocturnes sont fréquents, ils apparaissent plus d'une fois par semaine et les médicaments de secours peuvent ne pas être suffisants pour contrôler les symptômes. Les exacerbations peuvent être fréquentes et peuvent nécessiter une hospitalisation. Le patient sera non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un β 2-agoniste de longue durée d'action au cours de l'année précédente ou nécessité de recourir à une corticothérapie orale pendant au moins 50 % du temps au cours de l'année précédente ou si l'asthme, contrôlé par un tel traitement, s'aggrave lors de la diminution progressive des doses.

Palier 5 :

- **L'asthme persistant très sévère** est la forme la plus grave de l'asthme. Les symptômes sont constants avec une altération importante du débit de pointe expiratoire (DPE) et une limitation sévère de la fonction pulmonaire empêchant ou limitant la pratique d'activité physique. Les symptômes peuvent inclure une toux sèche, une respiration sifflante, une oppression thoracique et une dyspnée, qui peuvent interférer de manière significative avec les activités quotidiennes. Les symptômes nocturnes sont fréquents et les médicaments de secours peuvent ne pas être suffisants pour contrôler les symptômes. Les exacerbations peuvent être fréquentes et peuvent nécessiter une hospitalisation. Les patients atteints d'asthme persistant très sévère ont souvent des antécédents de fréquentes hospitalisations et d'utilisation de glucocorticoïdes oraux à fortes doses. Ils peuvent également présenter une hypersensibilité à certains allergènes

et des comorbidités telles que la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), la dépression et l'obésité. Les patients atteints d'asthme persistant très sévère nécessitent une prise en charge multidisciplinaire et un suivi régulier pour évaluer la réponse au traitement et la survenue d'effets indésirables.

Ces paliers de la *Global Initiative for Asthma* (GINA) servent de base pour l'élaboration des directives pour l'initiation d'un schéma thérapeutique d'un patient asthmatique. Ces directives établissent une liste de traitements en fonction de la gravité de la maladie et de la réponse aux options thérapeutiques. Les différents stades de sévérité de l'asthme sont évalués par le niveau de traitement nécessaire pour obtenir un bon contrôle de l'asthme.

GINA a également mis en place une classification afin de catégoriser la réponse d'un patient.

La définition du contrôle de l'asthme se base sur les critères cliniques sur les 4 semaines précédant la consultation et indépendamment du niveau de traitement.³²

Les caractéristiques mesurées sont :

- Survenue de symptômes asthmatiques diurnes supérieurs à 2 fois par semaine
- Soulagement par agonistes Bêta-2 de courte durée d'action en réponse aux symptômes supérieur à 2 fois par semaine
- Limitation de l'activité due à l'asthme
- Réveil nocturne due à l'asthme

L'état du patient sera qualifié de :

- Contrôlé s'il ne présente pas de caractéristique de la liste
- Partiellement contrôlé s'il a présenté un à deux critères de la liste
- Non contrôlé si le patient a présenté trois à quatre caractéristiques de la liste

La classification par palier se concentre sur la sévérité de l'asthme et la thérapie requise, tandis que la classification par niveau de contrôle évalue la gestion et l'efficacité du traitement pour atteindre un contrôle optimal de la maladie.

³² <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>

2. Prise en charge thérapeutique de l'asthme

Dans le cadre de la prise en charge de l'asthme il existe une distinction entre le traitement de fond et le traitement de crise. Le traitement de fond est mis en place afin de palier à l'inflammation chronique des bronches. Cependant malgré la prise en charge de l'inflammation des crises peuvent survenir nécessitant alors un traitement ponctuel qualifié de traitement de crise.

- **Traitement d'entretien de l'asthme**

Le traitement de fond ou de contrôle vise à réduire l'inflammation locale des bronches et l'hyperréactivité et pour ce faire doit être administré quotidiennement sur une période prolongée. Les recommandations GINA, établissent que seules les personnes avec un asthme de palier 1, c'est-à-dire ayant un asthme intermittent, peuvent ne pas prendre un traitement de fond.³³ Il est recommandé dès le palier 2 chez les patients avec un asthme léger persistant. Bien que le traitement de fond ne soit pas indiqué en cas de crise sa prise assidue permettra de réduire la fréquence des crises d'asthme.

- **Glucocorticoïdes inhalés**

Les médicaments de première intention pour le traitement de fond de l'asthme sont les glucocorticoïdes inhalés. Ces médicaments sont efficaces pour réduire la sensibilité excessive des bronches aux déclencheurs de crises, diminuant ainsi le risque d'exacerbation. L'amélioration est progressive, il faut généralement de 7 à 14 jours pour que le patient ressente les premiers bienfaits des corticoïdes inhalés. La posologie est d'une à deux prises par jour en fonction du traitement prescrits. Il n'existe pas de contre-indication absolue, hormis en cas d'allergie importante à l'un des composants.

Administrés à des doses standard, les corticoïdes inhalés, présentent peu de risque d'effets indésirables significatifs sur l'organisme.³⁴ Les effets secondaires principaux seront principalement locaux tel que l'apparition de candidose buccale (muguet), d'une raucité vocale de gêne pharyngée ou de dysphonie. Ces effets peuvent être atténués en se rinçant soigneusement la bouche avec de l'eau après l'inhalation. La forme inhalée permet en effet un passage systémique limité et ainsi une minimisation des effets que les corticoïdes oraux peuvent provoquer.

Les corticoïdes inhalés couramment utilisés sont ; béclométhasone (Béclojet®), budésonide

³³ <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>

³⁴ <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/asthme/asthme-vivre-maladie/facteurs-favorisants-asthme>

(Pulmicort[®]) ou encore le fluticasone (Flixotide[®]).

L'initiation de la prise en charge d'un patient asthmatique commence généralement avec l'administration de corticoïdes inhalés à des doses modérées. Si leur efficacité se révèle limitée après environ 3 mois, le professionnel de santé peut ajuster les doses ou introduire un autre médicament, fréquemment un bronchodilatateur à action prolongée.

- Bronchodilatateurs à longue durée d'action.

Les bronchodilatateurs à longue durée d'action ou LABA sont des bêta-stimulants à action prolongée qui agissent sur le long terme en dilatant les bronches. Ils appartiennent à la famille des agonistes β_2 -adrénergiques, et sont utilisés en deuxième intention dans le traitement de fond de l'asthme. Ils peuvent être administrés sous forme inhalée ou par voie orale. Il est contre-indiqué d'administrer des LABA en monothérapie dans l'asthme. Ils doivent être prescrit en parallèle de l'utilisation de CSI.

Les effets indésirables de la forme inhalée sont rares. Cependant lors de l'inhalation en grandes quantités des crampes musculaires, des tremblements, ou des palpitations cardiaques peuvent survenir. À des doses élevées, ils présentent un risque accru de complications cardiaques avec un risque de troubles du rythme. Des exemples de forme inhalée sont le Serevent[®] (Salmétérol) ou encore le Foradil[®] (Formotérol fumarate).

Des traitements sont disponibles, combinant un LABA et un CSI dans un système d'inhalation unique, facilitant ainsi la prise du traitement de fond. Des exemples de forme inhalée comprenant un agoniste β_2 -adrénergique et un corticoïde sont le Symbicort[®] (budésonide, formotérol fumarate) ou encore le Seretide[®] (fluticasone propionate, salmétérol).

D'autres médicaments dilatant les bronches peuvent parfois être utilisés dans le traitement de l'asthme pour améliorer le contrôle de l'asthme. Ils ont néanmoins une place limitée. Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes, la théophylline, et les anticholinergiques à action prolongée (tiotropium) sous forme inhalée.

- Les antileucotriènes

Les leucotriènes, dérivés de l'acide arachidonique, émis par les cellules inflammatoires infiltrées des voies aériennes agissent comme des médiateurs inflammatoires sécrétés au niveau des bronches. Ils génèrent des effets directs sur les bronches, principalement caractérisés par

une bronchoconstriction, une sécrétion accrue de mucus, une augmentation de la perméabilité capillaire et une hypertrophie des muscles lisses, caractéristiques couramment observées dans l'asthme. Les antileucotriènes sont préconisés pour les individus présentant un contrôle insuffisant malgré l'utilisation de corticoïdes inhalés et de bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques. Ils constituent alors une alternative à l'association d'un LABA à un CSI. Ils peuvent également être une alternative aux CSI dans la prise en charge de l'asthme léger, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux CSI, mais leur effet reste moins important. Cependant, ils présentent un risque d'effets indésirables rare mais grave d'effets neuropsychiatriques (insomnie, somnambulisme, agitation, anxiété, hyperactivité, risque dépressif).³⁵

La molécule disponible de la famille des antagonistes des leucotriènes, en France est le montélukast (Singular[®]). Il se présente sous la forme de comprimés à administrer par voie orale.

- Le tiotropium

Le tiotropium appartient à la famille des anticholinergiques, avec action bronchodilatatrice à action prolongée (LAMA). Il est recommandé en tant que “add-on” c'est à dire comme traitement d'appoint. Il est utilisé comme solution annexe afin d'éviter d'augmenter les doses de glucocorticoïdes inhalé et du bronchodilatateurs à longue durée d'action lors d'une obstruction persistante des voies respiratoires chez le patient adulte. En traitement continu il est préconisé d'utiliser la forme inhalée, en complément du traitement CSI et LABA. Il constitue une alternative aux corticoïdes par voie orale ou à la théophylline.

- Les corticoïdes oraux

Lorsqu'un patient présente un asthme sévère persistant, un traitement par corticoïde oraux (CSO) peut-être proposé sur le moyen-long terme. Des molécules de corticoïdes oraux pouvant être conseillées sont par exemple le Prednisone (Cortancyl[®]) ou encore le Prednisolone (Solupred[®]). L'administration peut aller jusqu'à plusieurs mois, elle nécessitera alors un suivi médical. Des études épidémiologiques ont montré qu'une augmentation significative, du risque d'effets secondaires graves suite à la prise de CSO pouvait apparaître dès 500 mg/an et devenir hautement significative au-dessus de 1 g/an.³⁶ Les effets secondaires les plus fréquents

³⁵ <https://www.cbip.be/fr/articles/query?number=F48F08G>

³⁶ Ahmed, E., Lahmar, Z. M., Charriot, J., & Bourdin, A. (2020). Effet de la corticothérapie orale au long cours chez les patients asthmatiques sévères de type T2. *Revue des maladies respiratoires actualités*, 12(2), 2S398-2S408. [https://doi.org/10.1016/S1877-1203\(20\)30729-1](https://doi.org/10.1016/S1877-1203(20)30729-1)

des CSO sont une augmentation du risque cardiovasculaire, infectieux, ostéoporotique, fracturaire, de développer un syndrome métabolique (obésité, diabète), des complications oculaires, syndrome de Cushing et aussi un risque d'insuffisance surrénalienne. Les motifs de prescription les plus fréquents pour les CSO sont les maladies chroniques des voies respiratoires. La prise en charge de l'asthme sévère par les corticostéroïdes oraux présente donc un risque élevé pour les patients.

Cependant, des alternatives thérapeutiques sont désormais disponibles pour les patients souffrant d'asthme sévère. Ces nouveaux traitements à base de biomédicaments ont émergé au cours des dernières années dans le but de fournir une alternative aux CSO. Une exploration approfondie des facteurs liés à l'asthme sévère, en particulier l'asthme hyperéosinophile, précédera le développement de la présentation de ces options thérapeutiques.

- **Traitement des symptômes asthmatiques aigus et de la crise d'asthme**

Les traitements de crise quant à eux doivent être pris de manière sporadique uniquement en cas de besoin lors de l'apparition d'une crise. L'objectif est de soulager rapidement en atténuant les symptômes dès leur apparition avec un effet à court terme. Les personnes asthmatiques pratiquant une activité physique peuvent également prendre ces traitements de manière préventive.

- **Bronchodilatateurs d'action rapide**

Les bronchodilatateurs d'action rapide sont des agonistes β_2 -adrénergiques de courte durée d'action. Les β_2 -mimétiques inhalés à courte durée d'action (SABA) sont administrés de manière ponctuelle chez les enfants de moins de 12 ans en cas de symptômes aigus ou de crise. Ils peuvent également être utilisés de manière ponctuelle dans le cas de l'asthme léger sans facteur de risque d'exacerbation chez les adultes.³⁷ Ces médicaments agissent rapidement, produisant des effets en quelques minutes, mais leur durée d'action est limitée à quatre à six heures.³⁸ Dans le cadre de l'asthme d'effort ils peuvent être aussi employés de manière préventive (environ 10 à 15 minutes avant l'activité). Bien qu'ils soient appropriés en cas de crise asthmatique, leur utilisation prolongée selon un schéma régulier est déconseillée. Une

³⁷ <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>

³⁸ https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/asthme/traitements-crise.html#google_vignette

fréquence ou une utilisation régulière élevée (par exemple, plus de 2 fois par semaine) des SABA à courte durée d'action dans le traitement de l'asthme indique un manque de contrôle de la maladie.³⁹ Dans de tels cas, l'instauration d'un traitement d'entretien par CSI est recommandée, ou la réévaluation du traitement d'entretien existant, en prenant en compte des facteurs tels que la technique d'inhalation, l'observance du traitement et le dosage.

Le bronchodilatateur d'action rapide inhalée le plus fréquemment prescrit est le Salbutamol (Ventoline®).

Les bronchodilatateurs bêta-2 stimulants peuvent également être administrés par nébulisation dans des situations de crise d'asthme intense et inhabituelle. Ils sont administrés lors de crise d'asthme ne montrant pas d'amélioration malgré plusieurs prises de SABA inhalé. Généralement, les SABA par nébulisation sont associés à des bronchodilatateurs de type anticholinergiques. Lors d'une prise en charge d'urgence à l'hôpital, les bronchodilatateurs bêta-2 stimulants peuvent également être administrés par voie injectable.

Les anticholinergiques inhalés à courte durée d'action (SAMA) peuvent exercer un effet bronchodilatateur additif à celui des SABA, ou constituer une alternative en cas de contre-indication aux SABA. Leur effet est moins puissant et plus lent que celui des agonistes β 2-adrénergiques.

- Les corticoïdes oraux

Dans le cadre d'une crise persistante ne répondant pas aux SABA les corticoïdes oraux peuvent être administrés en tant que traitement de crise. Ils sont alors prescrits sur une courte durée. Si les CSO ne sont pas suffisant, les corticostéroïdes à usage systémique (CSI) sont indiqués en dernier recours en cas d'exacerbation sévère. L'administration de CSI se prolongera plusieurs jours après la crise pendant environ 7 jours.⁴⁰

³⁹ <https://www.cbip.be/fr/articles/query?number=F48F08G>

⁴⁰ https://www.cbip.be/fr/chapters/5?frag=20602&view=pvt&vmp_group=12427

II) L'Asthme sévère à éosinophiles

A) Caractéristiques

Bien que la majorité des patients asthmatiques répondent bien à leur traitement, certains présentent une forme sévère de la maladie, caractérisée par une inflammation intense et/ou une faible sensibilité aux corticoïdes inhalés, nécessitant pour 32 à 45% des patients, l'utilisation de fortes doses de corticoïdes inhalés associées à un second traitement de fond et/ou une corticothérapie orale pendant plus de 50% de l'année.⁴¹

Cette forme sévère d'asthme touche environ 5% à 10% des asthmatiques⁴², soit environ 120 000 personnes en France.⁴³ L'asthme sévère est associé à une importante morbi-mortalité, ainsi qu'à des coûts de santé élevés. En effet la prise en charge de l'asthme sévère correspond à environ 50 % du budget mondial consacré à l'asthme. Elle représente donc un enjeu important en termes de santé publique.⁴⁴

Parmi les asthmes sévères T2, on distingue principalement l'asthme allergique, l'asthme éosinophilique et l'asthme exacerbé par la prise d'AINS. L'identification de ces différents phénotypes T2 offre la possibilité d'introduire des biothérapies ciblant des acteurs spécifiques de cette inflammation et ainsi offrir une alternative thérapeutique aux CSO.

L'asthme sévère avec hyperéosinophilie est le phénotype le plus fréquemment rencontré dans l'asthme sévère.⁴⁵ C'est une forme d'asthme caractérisée par une inflammation des voies respiratoires causée par une infiltration élevée de polynucléaires éosinophiles dans les tissus pulmonaires et dans le sang. Cette forme d'asthme est souvent associée à une réponse immunitaire Th2, qui est une réponse immunitaire de type allergique. Les personnes atteintes d'asthme sévère avec hyperéosinophilie présentent des symptômes caractéristiques de l'asthme, tels que des sifflements, une respiration sifflante, une toux et un essoufflement, même sous prise en charge médicamenteuse de l'asthme. Les symptômes peuvent être particulièrement

⁴¹ Leuppi, J. D., Schmid-Grendelmeier, P., Rothe, T., von Garnier, C., Simon, H.-U., Schuoler, C., Pendl, G., & Solèr, M. (2019). Benralizumab: Cibler le récepteur de l'IL-5 dans l'asthme sévère éosinophile. *Praxis (Bern. 1994)*, 108(7), 1–8. <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a003250>

⁴² Leuppi, J. D., Schmid-Grendelmeier, P., Rothe, T., von Garnier, C., Simon, H.-U., Schuoler, C., Pendl, G., & Solèr, M. (2019). Benralizumab: Cibler le récepteur de l'IL-5 dans l'asthme sévère éosinophile. *Praxis (Bern. 1994)*, 108(7), 1–8. <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a003250>

⁴³ <https://www.inserm.fr/dossier/asthme/>

⁴⁴ Serra-Batllés, J., Plaza, V., Morejón, E., Comella, A., & Brugués, J. (1998). Costs of asthma according to the degree of severity. *The European respiratory journal*, 12(6), 1322–1326. <https://doi.org/10.1183/09031936.98.12061322>

⁴⁵ Le Borgne-Krams, A., Guillemainault, L., Mailhol, C., & Didier, A. (2016). Traitement par anti-IL-5 dans l'asthme sévère : vers la guerre des mabs ? *Revue française d'allergologie (2009)*, 56(7–8), 549–555. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2016.08.003>

invalidants et réduire la qualité de vie.⁴⁶

L'asthme sévère avec hyperéosinophilie peut être diagnostiqué en mesurant le taux de polynucléaires éosinophiles dans le sang ou dans les expectorations induites. Un taux élevé d'éosinophiles dans ces échantillons peut indiquer une hyperéosinophilie associée à l'asthme. Le traitement de l'asthme sévère avec hyperéosinophilie peut inclure l'utilisation de corticostéroïdes inhalés à fortes doses, de bronchodilatateurs à longue durée d'action et d'anticorps monoclonaux spécifiques des éosinophiles. Ces traitements peuvent aider à réduire l'inflammation des voies respiratoires et à améliorer les symptômes chez les personnes atteintes. Cependant, la gestion de l'ASH peut être complexe et nécessiter une prise en charge spécialisée par un pneumologue ou un allergologue.

En abordant la partie suivante, nous explorerons le rôle fondamental des éosinophiles dans l'asthme sévère, ainsi que les détails caractéristiques de ces cellules. Cela permettra une meilleure compréhension de la contribution spécifique des éosinophiles à la pathologie de l'asthme sévère.

⁴⁶ https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf

B) Éosinophiles dans l'asthme

1. Caractéristique des éosinophiles

Paul Ehrlich a été le premier à identifier une cellule nucléée bilobée comme un éosinophile en 1879. Cette découverte est en particulier liée à une coloration triacide leucocytaire différentielle comprenant des solutions saturées d'orange G, de fuchsine et d'éosine qui, chargée négativement, colore les substances basiques et cationiques.

Il attribua le nom de polynucléaire éosinophile (PNE) aux cellules présentant au sein de leur cytoplasme des granulations denses se colorant en présence de l'acide éosine.⁴⁷

Ces cellules sont pléiotropiques, elles sont impliquées dans la réponse inflammatoire et immunitaire contre les infections parasitaires et les allergies et représentent 1 à 5% des leucocytes sanguins.⁴⁸

Les éosinophiles sont des cellules à fort tropisme tissulaire, chez un individu sain leurs concentrations est plusieurs centaines de fois plus élevées dans les tissus que dans le sang. Il se concentrent en particulier dans les tissus ayant une interface épithéliale avec l'environnement comme les poumons.⁴⁹ Les éosinophiles circulants ayant une demi-vie de quelques heures disposent des caractéristiques de cellules quiescentes.⁵⁰

Le taux d'éosinophile sanguin (Eos) est variable, il existe notamment une variation nyctémérale du taux d'éosinophiles sanguin, les valeurs sont inversement corrélées avec le taux de cortisol. On observe donc les valeurs les plus hautes au milieu de la nuit et les valeurs les plus basses sont observées en milieu de journée.⁵¹ Cependant il est généralement admis qu'un nombre de PNE dans la circulation sanguine est compris entre 50 à 350 éosinophiles par microlitre (μL). Tandis que des valeurs supérieures à $500/\mu\text{L}$ indiquent une hyperéosinophilie, classée en trois niveaux de gravité : légère (500 à $1500/\mu\text{L}$), modérée (1500 à $5000/\mu\text{L}$) et grave ($> 5000/\mu\text{L}$).

⁴⁷ Kanda, A., Yasutaka, Y., Van Bui, D., Suzuki, K., Sawada, S., Kobayashi, Y., Asako, M., & Iwai, H. (2020). Multiple Biological Aspects of Eosinophils in Host Defense, Eosinophil-Associated Diseases, Immunoregulation, and Homeostasis: Is Their Role Beneficial, Detrimental, Regulator, or Bystander?. *Biological & pharmaceutical bulletin*, 43(1), 20–30. <https://doi.org/10.1248/bpb.b19-00892>

⁴⁸ Le Borgne-Krams, A., Guilleminault, L., Mailhol, C., & Didier, A. (2016). Traitement par anti-IL-5 dans l'asthme sévère : vers la guerre des mabs ? *Revue française d'allergologie (2009)*, 56(7–8), 549–555. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2016.08.003>

⁴⁹ Weller, P. F. (1991). The Immunobiology of Eosinophils. *The New England Journal of Medicine*, 324(16), 1110–1118. <https://doi.org/10.1056/NEJM199104183241607>

⁵⁰ Couissinier-paris, P. (2006). Hyperéosinophilies sanguines : aspects physiopathologiques et étiologiques : Étude de l'activation du polynucléaire éosinophile : Apport des méthodologies classiques et récentes à la caractérisation d'une cellule complexe. *La Presse médicale* (1983), 35(1), 125–134.

⁵¹ Kim, H. J., & Jung, Y. (2020). The Emerging Role of Eosinophils as Multifunctional Leukocytes in Health and Disease. *Immune network*, 20(3), e24. <https://doi.org/10.4110/in.2020.20.e24>

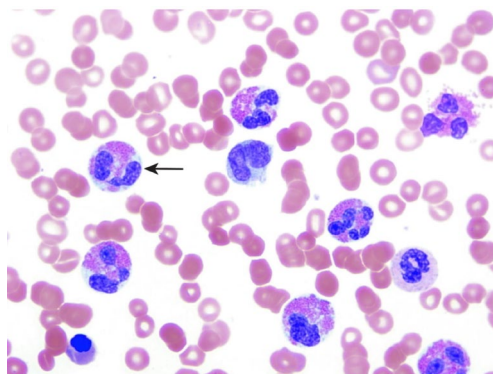


Figure n°2 : Image d'un polynucléaire éosinophile au sein d'un frottis sanguin⁵²

2. Structure des éosinophiles

Les PNE, mesurant entre 8 et 12 μm , sont des leucocytes granulocytes. Ils présentent un noyau bilobé et des granules denses dans leur cytoplasme, colorés en rouge-orange par la coloration MGG (May-Grünwald-Giemsa). Ces granules contiennent des enzymes médiatrices de la réponse inflammatoire par libération à la suite de la dégranulation des protéines cationiques stockées dans les granules cytoplasmiques.⁵³ Ces enzymes sont réparties principalement en deux types de granules : les granules primaires et les granules secondaires, aussi appelés spécifiques.

- **Les granules primaires**, ronds et denses au microscope électronique, sont formés à un stade précoce de la différenciation dans la moëlle osseuse.⁵⁴ Ces granules contiennent la protéine lysophospholipase éosinophile humaine. Cette protéine hydrophobe de 17 000 daltons, qui cristallise *in vivo* et *in vitro*, dispose d'une activité lysophospholipase.⁵⁵ Elle peut se condenser pour former les cristaux de Charcot-Leyden, cristaux bipyramidaux marqueur d'une maladie liée aux éosinophiles.⁵⁶ Les granules primaires ne disposent pas de noyau cristalloïde.⁵⁷
- **Les granules secondaires ou spécifiques** sont morphologiquement caractéristiques de l'éosinophile étant responsables de la coloration à l'éosine qui permet l'identification de cette

⁵² <https://www.msmanuals.com/fr/professionnel/hematologie-et-oncologie/pathologies-eosinophiliques/eosinophilie>

⁵³ Melo, R. C. N., & Weller, P. F. (2018). Contemporary understanding of the secretory granules in human eosinophils. *Journal of Leukocyte Biology*, 104(1), 85–93. <https://doi.org/10.1002/JLB.3MR1217-476R>

⁵⁴ Bainton DF, Farquhar MG. . Segregation and packaging of granule enzymes in eosinophilic leukocytes . *J Cell Biol* 1970; 45:54–73.

⁵⁵ Weller, P. F. (1991). The Immunobiology of Eosinophils. *The New England Journal of Medicine*, 324(16), 1110–1118. <https://doi.org/10.1056/NEJM199104183241607>

⁵⁶ Weller, P. F., Goetzl, E. J., & Austen, K. F. (1980). Identification of Human Eosinophil Lysophospholipase as the Constituent of Charcot-Leyden Crystals. *Proceedings of the National Academy of Sciences - PNAS*, 77(12), 7440–7443. <https://doi.org/10.1073/pnas.77.12.7440>

⁵⁷ Weller, P. F. (1991). The Immunobiology of Eosinophils. *The New England Journal of Medicine*, 324(16), 1110–1118. <https://doi.org/10.1056/NEJM199104183241607>

cellule au microscope optique. Elles se retrouvent chez l'éosinophile mature et contiennent des hydrolases lysosomales ainsi que la plupart des protéines cationiques propres aux éosinophiles. On distingue deux zones au microscope électronique une **matrice elliptique** moins dense et un **noyau cristalloïde** dense.

La matrice elliptique est composée par la :

- Protéine cationique de l'éosinophile (ECP ou RNase3)
- Neurotoxine dérivée de l'éosinophile (EDN ou RNase2) protéine qui présente une certaine similarité de séquence avec l'ECP. Les deux protéines présentent une activité catalytique de ribonucléase mais l'EDN est environ cent fois plus puissante en tant que ribonucléase que l'ECP.
- La peroxydase de l'éosinophile (EPO ou EPX) ⁵⁸

Le noyau cristalloïde du granule est composé par la protéine basique majeure (MBP). La MBP, est une protéine de 14 000 daltons riche en résidus d'arginine, qui constitue l'une des protéines cationiques les plus abondantes du granule de l'éosinophile. Elle n'a pas d'activité enzymatique reconnue, mais elle est toxique pour les parasites helminthiques, les cellules tumorales et les cellules de l'hôte.

Il existe également une autre catégorie composée de granules qualifiés de « *Eosinophil Sombbrero Vesicles* (EoSvS) ». Elles ne sont en réalité pas des granules mais sont un constituant du système de transport tubulo-vésiculaire. Ce sont des structures qui apparaissent en microscopie électronique avec une forme allongées, circulaires et/ou incurvées. On peut différencier ces granules des petits granules par l'absence d'une matrice externe peu dense en électrons.

Elles sont situées à proximité des granules secondaires et dérivent de celles-ci.⁵⁹ Elles transportent le contenu de celles-ci pour le libérer dans l'environnement extracellulaire, notamment grâce à leur morphologie avec un rapport surface/volume élevé, une conformation optimale pour un mécanisme de transport médié par les récepteurs. Leur concentration augmente lors de l'activation des éosinophiles.⁶⁰

Dans le cytoplasme des PNE on retrouve également des corps lipidiques. Les éosinophiles

⁵⁸ Melo, R. C. N., & Weller, P. F. (2018). Contemporary understanding of the secretory granules in human eosinophils. *Journal of leukocyte biology*, 104(1), 85–93. <https://doi.org/10.1002/JLB.3MR1217-476R>

⁵⁹ Spencer, L. A., Bonjour, K., Melo, R. C. N., & Weller, P. F. (2014). Eosinophil secretion of granule-derived cytokines. *Frontiers in Immunology*, 5, 496–496. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00496>

⁶⁰ Melo, R. C. N., & Weller, P. F. (2016). Vesicular trafficking of immune mediators in human eosinophils revealed by immunoelectron microscopy. *Experimental Cell Research*, 347(2), 385–390. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2016.08.016>

sanguins sont plus riches en corps lipidiques que les neutrophiles, et leur nombre augmente, lorsque les éosinophiles sont engagés dans des réactions inflammatoires. Les fonctions des corps lipidiques n'ont pas été entièrement définies, mais ils servent de sites intracellulaires de stockage et de métabolisme de l'acide arachidonique par la formation d'eicosanoïdes.^{61 62}

3. Ontogenèse

Le mécanisme de production des éosinophiles commence dans la moelle osseuse, à partir d'un progéniteur hématopoïétique multipotente exprimant CD34⁺.⁶³ Les cellules souches myéloïdes se divisent en deux voies de différenciation : la voie granulocytaire et la voie monocyttaire. La voie granulocytaire forme les monocytes-macrophages, les polynucléaires neutrophiles, les basophiles et les éosinophiles.⁶⁴

Les éosinophiles, les basophiles et les mastocytes se développent à partir d'un précurseur granulocyte-monocyte (GMP) GATA1+, sous l'influence de cytokines telles le GM-CSF, l'IL-3 et l'IL-5.⁶⁵ Cette dernière est la plus spécifique au développement des éosinophiles.⁶⁶

La régulation de la différenciation cellulaire implique des facteurs de transcription cruciaux qui orchestrent le développement de divers types cellulaires. La différenciation des macrophages et des neutrophiles est principalement régulée par les facteurs de transcription C/EBP α et ϵ (CCAAT/ enhancer-binding protein family)⁶⁷ et par le facteur de transcription PU.1 (famille E-Twenty-Six ou ETS). La différenciation des érythroïdes et des mégacaryotes est sous la régulation des facteurs GATA.

Cependant, le cas des éosinophiles présente une particularité. Ils coexpriment simultanément PU.1, GATA, et les facteurs C/EBP. Des études ont démontré que le destin des éosinophiles repose sur l'équilibre entre le seuil d'expression de ces facteurs. Des perturbations de cet équilibre peuvent conduire les cellules vers un destin érythroïde ou myéloïde.⁶⁸

⁶¹ Weller, P. F. (1991). The Immunobiology of Eosinophils. *The New England Journal of Medicine*, 324(16), 1110–1118. <https://doi.org/10.1056/NEJM199104183241607>

⁶² Eosinophil Structure and Cell Surface Receptors. (2013). In *Eosinophils in Health and Disease* (pp. 19–38). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394385-9.00003-1>

⁶³ Mori, Y., Iwasaki, H., Kohno, K., Yoshimoto, G., Kikushige, Y., Okeda, A., Uike, N., Niuro, H., Takenaka, K., Nagafuji, K., Miyamoto, T., Harada, M., Takatsu, K., & Akashi, K. (2009). Identification of the human eosinophil lineage-committed progenitor: revision of phenotypic definition of the human common myeloid progenitor. *The Journal of experimental medicine*, 206(1), 183–193. <https://doi.org/10.1084/jem.20081756>

⁶⁴ Rothenberg, M. E., & Hogan, S. P. (2006). The Eosinophil. *Annual Review of Immunology*, 24, 147–174. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.24.021605.090720>

⁶⁵ Klion, A. (2017). Recent advances in understanding eosinophil biology [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000 Research*, 6, 1084–1084. <https://doi.org/10.12688/f1000research.11133.1>

⁶⁶ Sonoda, Y., Arai, N., & Ogawa, M. (1989). Humoral regulation of eosinophilopoiesis in vitro: analysis of the targets of interleukin-3, granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), and interleukin-5. *Leukemia*, 3(1), 14–18.

⁶⁷ Nerlov, C., McNagny, K. M., Döderlein, G., Kowenz-Leutz, E., & Graf, T. (1998). Distinct C/EBP functions are required for eosinophil lineage commitment and maturation. *Genes & development*, 12(15), 2413–2423. <https://doi.org/10.1101/gad.12.15.2413>

⁶⁸ Kim HJ, Jung Y. The Emerging Role of Eosinophils as Multifunctional Leukocytes in Health and Disease. *Immune Netw.* 2020 Jun 23;20(3):e24

GATA-1 possède une activité unique et spécifique au sein des éosinophiles puisqu'il agit en synergie avec PU.1 alors que dans les autres lignées GATA-1 a un effet antagoniste sur PU.1. GATA-1 est aussi impliqué dans la production de protéines spécifiques des éosinophiles, avec une activité cytotoxique telles que la protéine cationique des éosinophiles (ECP) contenues dans les granules des éosinophiles. Le premier gène régulé par GATA dans la lignée éosinophile dans la région du promoteur de la MBP, où GATA-1 régule positivement la transcription du gène et GATA-2 la régule négativement.⁶⁹ PU.1 chez les éosinophiles, est impliqué dans la régulation de l'expression de récepteurs de surface tels que le récepteur de l'interleukine-5 (IL-5).

C/EBP a la capacité de déclencher le développement des lignées myéloïdes et éosinophiles. En outre, il a été observé que la différenciation myéloïde a été entravée par des itérations dominantes négatives de C/EBP β . Le processus de différenciation des éosinophiles induit par C/EBP peut être divisé en deux étapes distinctes, à savoir le "lineage commitment" ou l'engagement dans la lignée et la maturation. Les éosinophiles induits par un C/EBP β déficient en transactivation sont immatures.^{70 71}

Synthèse des protéines et la formation des granules

Au sein de la famille des granulocytes, la synthèse des protéines et la formation des granules ont lieu pendant la différenciation des cellules immatures dans la moelle osseuse.⁷²

Au cours de la maturation, les granulocytes se développent à partir d'éléments moins différenciés de la moelle et subissent des transformations réparties sur différents stades : les deux stades progranulocyte et myélocyte en premier sont ceux au cours desquels se produit la formation des granules, et le niveau métamyélocyte et cellule à bande sont associés principalement à des changements dans la taille et la forme des noyaux et des cellules.

Leurs maturation et différenciation terminales sont modulées par l'IL-5 mais aussi par l'IL-3 et le GM-CSF.

Les granules primaires, ronds et denses au microscope électronique, sont formés à un stade précoce de la différenciation dans la moelle osseuse.

Les granules secondaires ou spécifiques sont formés après le stade myélocytaire et peuvent se développer à partir de grands granules lysosomiaux primaires sphériques.

⁶⁹ Yamaguchi, Y., Ackerman, S. J., Minegishi, N., Takiguchi, M., Yamamoto, M., & Suda, T. (1998). Mechanisms of transcription in eosinophils: GATA-1, but not GATA-2, transactivates the promoter of the eosinophil granule major basic protein gene. *Blood*, 91(9), 3447–3458. <https://doi.org/10.1182/blood.v91.9.3447>

⁷⁰ Yamaguchi, Nishio, H., Kishi, K., Ackerman, S. J., & Suda, T. (1999). C/EBP β and GATA-1 Synergistically Regulate Activity of the Eosinophil Granule Major Basic Protein Promoter: Implication for C/EBP β Activity in Eosinophil Gene Expression. *Blood*, 94(4), 1429–1439. <https://doi.org/10.1182/blood.V94.4.1429>

⁷¹ GATA-1, but not GATA-2, transactivates the promoter of the eosinophil granule major basic protein gene. *Blood*, 91(9), 3447–3458. <https://doi.org/10.1182/blood.v91.9.3447>

⁷² Dorothy Ford Bainton, Marilyn G. Farquhar; Segregation and packaging of granule enzymes in eosinophilic leukocytes. *J Cell Biol* 1 April 1970; 45 (1): 54–73. doi: <https://doi.org/10.1083/jcb.45.1.54>

4. Activation et modulation des éosinophiles

- **Libération**

Après une période de différenciation et de maturation d'environ 5 jours, les éosinophiles sont libérés de la moelle osseuse dans la circulation sanguine.⁷³ La migration des éosinophiles de la moelle osseuse vers la circulation est principalement régulée par l'IL-5. Ils entrent dans la circulation et se déplacent vers les tissus cibles à travers le système circulatoire. Leur demi-vie dans le sang est estimée à 13-18 h avant de migrer dans les tissus.

- **Priming et activation**

Les éosinophiles circulants peuvent se trouver dans différents états d'activation ; non-activés, pré-activés, ou activés. Le recrutement des éosinophiles sanguins vers les tissus nécessite une activation préalable, qui permettra leur arrêt sur l'endothélium puis leur extravasation. La circulation sanguine peut être déficiente en éosinophiles pré-activés ou activés, car ces cellules se sont marginalisées à l'endothélium ou ont déjà migré dans les tissus.

Afin que l'éosinophile soit activé il va subir une étape de priming.

Le priming des éosinophiles implique une série de modifications métaboliques, structurelles et fonctionnelles qui permettent aux éosinophiles de répondre plus efficacement à une stimulation future. Ces changements peuvent contribuer à une réponse immunitaire plus efficace contre les infections et les inflammations, mais ils peuvent également jouer un rôle dans le développement de maladies inflammatoires chroniques, telles que l'asthme et la dermatite atopique.

Les éosinophiles sont sensibles au « priming » par des cytokines comme l'IL-3, le GM-CSF et surtout l'IL-5.⁷⁴ Les molécules de transduction du signal impliquées dans le priming, médiées par les cytokines, comprennent la protéine tyrosine kinase, Lyn, JAK2, et p21 ras.

Le phénomène de priming amplifie la réaction des éosinophiles lorsqu'ils sont activés par des stimuli ultérieurs. Par exemple, le GM-CSF, l'IL-3 et l'IL-5 prime la dégranulation, la production de superoxyde, la synthèse, le chimiotactisme et la libération de médiateurs lipidiques.⁷⁵ On observe ainsi que les cytokines qui induisent la différenciation et la

⁷³ Kroegel, C., Virchow, J. C., Jr, Luttmann, W., Walker, C., & Warner, J. A. (1994). Pulmonary immune cells in health and disease: the eosinophil leucocyte (Part I). *The European respiratory journal*, 7(3), 519–543. <https://doi.org/10.1183/09031936.94.07030519>

⁷⁴ Fujisawa, T., Abu-Ghazaleh, R., Kita, H., Sanderson, C. J., & Gleich, G. J. (1990). Regulatory effect of cytokines on eosinophil degranulation. *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950), 144(2), 642–646.

⁷⁵ Van der Bruggen, T., Kanters, D., Tool, A. T., Raaijmakers, J. A., Lammers, J. W., Verhoeven, A. J., & Koenderman, L. (1998). Cytokine-induced protein tyrosine phosphorylation is essential for cytokine priming of human eosinophils. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 101(1 Pt 1), 103–109. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(98\)70200-3](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(98)70200-3)

prolifération lors de l'éosinophilopoïèse renforcent également la fonction effectrice des éosinophiles matures.⁷⁶ Les cytokines IL-5 et le GM-CSF sont considérés les plus spécifiques et efficaces pour induire l'activation des éosinophiles.⁷⁷

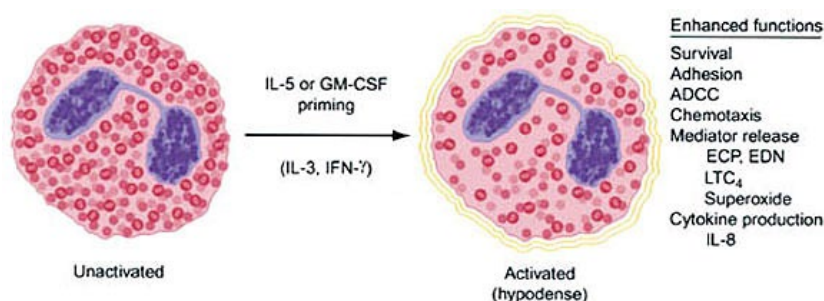


Figure n°3 : Changements fonctionnels associés à l'activation des éosinophiles et à l'acquisition d'un phénotype hypodense⁷⁸

Divers changements phénotypiques et fonctionnels sont observés au sein des éosinophiles activés. Un élément principal de l'activation des éosinophiles par les cytokines est la perte de densité de l'éosinophile, avec une densité $d < 1,085$ g/mL. Ils sont alors qualifiés d'éosinophiles hypodenses.⁷⁹ Le caractère hypodense de l'éosinophile activé se justifie par la diminution du nombre de granules intracytoplasmiques. On observe également une augmentation de la synthèse de médiateurs tels que les leucotriènes LTC₄.⁸⁰ LAMP-3 (aussi appelé CD63) va migrer vers la périphérie des éosinophiles augmentant l'expression basale et ainsi agir en tant que marqueur de dégranulation.⁸¹ Les éosinophiles hypodenses présentent une expression accrue de CD 122, CD69, CD4 et CD44.⁸² Les PNE activés augmentent également leur durée de vie, de quelques heures à plusieurs jours. Pour permettre l'adhésion puis la migration au travers de l'endothélium, on observe suite à l'activation une augmentation des propriétés d'adhésion sur l'endothélium vasculaire et un renforcement des capacités de migration vers les tissus. Afin d'augmenter la motilité des éosinophiles au sein des tissus les cellules vont

⁷⁶ Fujisawa, T., Abu-Ghazaleh, R., Kita, H., Sanderson, C. J., & Gleich, G. J. (1990). Regulatory effect of cytokines on eosinophil degranulation. *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950), 144(2), 642–646.

⁷⁷ Bochner, B. S. (2000). Systemic activation of basophils and eosinophils: Markers and consequences. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 106(5), S292–S302. <https://doi.org/10.1067/mai.2000.110164>

⁷⁸ Bochner B. S. (2000). Systemic activation of basophils and eosinophils: markers and consequences. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 106(5 Suppl), S292–S302. <https://doi.org/10.1067/mai.2000.110164>

⁷⁹ Bochner B. S. (2000). Systemic activation of basophils and eosinophils: markers and consequences. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 106(5 Suppl), S292–S302. <https://doi.org/10.1067/mai.2000.110164>

⁸⁰ Couissinier-Paris, P. (2006). Hyperéosinophilies sanguines : aspects physiopathologiques et étiologiques : Étude de l'activation du polynucléaire éosinophile : Apport des méthodologies classiques et récentes à la caractérisation d'une cellule complexe. La Presse médicale (1983), 35(1), 125–134.

⁸¹ Mahmudi-Azer, S., Downey, G. P., & Moqbel, R. (2002). Translocation of the tetraspanin CD63 in association with human eosinophil mediator release. *Blood*, 99(11), 4039–4047. <https://doi.org/10.1182/blood.V99.11.4039>

⁸² Conesa, A., Rivera, H., De Sanctis, J. B., Tassinari, P., Bianco, N. E., & Aldrey, O. (2000). 771 Normodense and hypodense eosinophil surface moleculae expression. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 105(1), S259–S259. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(00\)91199-0](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(00)91199-0)

également former des prolongements cytoplasmiques appelés pseudopodes.

- **Extravasation des éosinophiles**

Le processus d'extravasation des PNE circulants est constitué de trois étapes :

Dans un premier temps les éosinophiles au sein de la circulation sanguine subissent une étape de margination ou ils migrent vers la périphérie du vaisseau sanguin. S'ensuit un effet de cisaillement du liquide entraînant un ralentissement des éosinophiles le long des vaisseaux qui commencent alors à se lier à l'endothélium par le processus de roulement. Ce phénomène est réversible jusqu'à l'activation adhésive des intégrines sur l'éosinophile. À la surface des cellules endothéliales se trouve des sélectines telles que la **L-sélectine** et la **P-sélectine** qui permettent la fixation des éosinophiles à l'endothélium.⁸³ La L-sélectine exprimée par les éosinophiles, permet l'interaction avec CD34, MadCAM-1 et Glycam-1 à la surface des cellules endothéliales. La P-sélectine va interagir quant à elle avec son récepteur le P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1 ou CD162).^{84 85}

Dans un second temps cette liaison va former une adhésion irréversible via l'activation des intégrines, molécules d'adhésion hétérodimériques transmembranaire,⁸⁶ qui vont se lier aux récepteurs appartenant à la famille des immunoglobulines endothéliales.⁸⁷ Les éosinophiles expriment sept intégrines de type $\beta 1$, $\beta 2$ et $\beta 7$: VLA-4 (CD49d/29 ou $\alpha 4\beta 1$), $\alpha M\beta 2$ ((Mac-1) CD11b/18), VLA-6 (CD49f/29 ou $\alpha 6\beta 1$), $\alpha L\beta 2$ ((LFA-1) CD11a/18), $\alpha X\beta 2$ ((p150) CD11c/18), $\alpha D\beta 2$ (CD11d/18) et $\alpha 4\beta 7$ (CD49d/beta7).⁸⁸ Les intégrines $\alpha 4\beta 1$ et $\alpha M\beta 2$ semblent-être les plus importantes pour l'adhésion et le mouvement des éosinophiles.

Chaque hétérodimère d'intégrine va interagir avec son propre ensemble de ligands. Une étude menée utilisant une combinaison spécifique d'anticorps monoclonaux reconnaissant ICAM-1 (intracellular adhesion molecule) et VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) a démontré une inhibition supérieure à 90% de l'adhésion des éosinophiles à l'endothélium activé par les cytokines.⁸⁹ Ces résultats indiquent que ces molécules semblent être les principaux récepteurs

⁸³ Knol, E., Tackey, F., Tedder, T., Klunk, D., Bickel, C., Sterbinsky, S., & Bochner, B. (1994). Comparison of human eosinophil and neutrophil adhesion to endothelial cells under nonstatic conditions. Role of L-selectin. *The Journal of Immunology* (1950), 153(5), 2161–2167. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.153.5.2161>

⁸⁴ Edwards, B. S., Curry, M. S., Tsuji, H., Brown, D., Larson, R. S., & Sklar, L. A. (2000). Expression of P-Selectin at Low Site Density Promotes Selective Attachment of Eosinophils Over Neutrophils. *The Journal of Immunology* (1950), 165(1), 404–410. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.165.1.404>

⁸⁵ Johansson M. W. (2014). Activation states of blood eosinophils in asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 44(4), 482–498. <https://doi.org/10.1111/cea.12292>

⁸⁶ Humphries M. J. (2004). Monoclonal antibodies as probes of integrin priming and activation. *Biochemical Society transactions*, 32(Pt3), 407–411. <https://doi.org/10.1042/BST0320407>

⁸⁷ Ostermann, G., Weber, K. S. C., Zernecke, A., Schroder, A., & Weber, C. (2002). JAM-1 is a ligand of the [beta]2 integrin LFA-1 involved in transendothelial migration of leukocytes. *Nature Immunology*, 3(2), 151-. <https://doi.org/10.1038/ni755>

⁸⁸ Barthel, S. R., Johansson, M. W., McNamee, D. M., & Mosher, D. F. (2008). Roles of integrin activation in eosinophil function and the eosinophilic inflammation of asthma. *Journal of Leukocyte Biology*, 83(1), 1–12. <https://doi.org/10.1189/jlb.0607344>

⁸⁹ Bochner, B. S., F. W. Lusinskas, M. A. Gimbrone, Jr., W. Newman, S. A. Sterbinsky, C. P. Derse-Anthony, D. Klunk and R. P. Schleimer (1991). "Adhesion of human basophils, eosinophils, and neutrophils to interleukin-1 activated human vascular endothelial cells: contributions

impliqués dans l'adhésion des éosinophiles.⁹⁰

VCAM-1 sera lié à VLA-4 et se liera avec l'intégrine α M β 2.⁹¹ ⁹² L'intégrine α 4 β 1 sera également liée également à la fibronectine mais avec moins d'affinité.⁹³ ⁹⁴

ICAM-1 s'associera aux intégrines avec la sous-unité commune β 2 (CD18) couplée principalement aux trois sous-unités α , CD11a (domaine 1), CD11b (domaine 3)⁹⁵, CD11c.⁹⁶ L'intégrine α X β 2 (CD11c/CD18) a également pour ligand le fibrinogène.

Cependant afin que les intégrines puissent se lier aux ligands appropriés elles doivent être préalablement activées par les cellules. La présence d'intégrines à la surface de la cellule n'est pas suffisante pour permettre l'adhésion.⁹⁷ Par ailleurs l'activité fonctionnelle des intégrines sur les éosinophiles peut être régulée positivement et négativement. Pour exemple des chimioattractants tel que la protéine RANTES (*regulated upon activation in normal T cells expressed and secreted*), MCP-3 (*peptide chimiotactique monocyttaire 3*) et l'éotaxine augmentent transitoirement l'interaction des éosinophiles avec VCAM-1. D'autres chimioattractants, tels que le facteur d'activation des plaquettes (PAF), le C5a, l'IL-16 ont été signalés comme provoquant une migration significative des éosinophiles mais ne sont pas spécifique à ceux-ci.⁹⁸

L'ensemble de ces molécules d'adhérence permet donc le roulement et l'attachement de l'éosinophile à l'endothélium et facilite également le passage à travers celui-ci.

Par la suite des chimioattractants tel que RANTES ou PAF vont initier la diapédèse phénomène de migration transendothéliale. Par ce phénomène les cellules pénètrent dans l'espace

of endothelial cell adhesion molecules." *J Exp Med* 173(6): 1553-7.

⁹⁰ Knol, E., Tackey, F., Tedder, T., Klunk, D., Bickel, C., Sterbinsky, S., & Bochner, B. (1994). Comparison of human eosinophil and neutrophil adhesion to endothelial cells under nonstatic conditions. Role of L-selectin. *The Journal of Immunology* (1990), 153(5), 2161–2167. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.153.5.2161>

⁹¹ Barthel, S. R., Johansson, M. W., McNamee, D. M., & Mosher, D. F. (2008). Roles of integrin activation in eosinophil function and the eosinophilic inflammation of asthma. *Journal of Leukocyte Biology*, 83(1), 1–12. <https://doi.org/10.1189/jlb.0607344>

⁹² Elices, M. J., Osborn, L., Takada, Y., Crouse, C., Luhowskyj, S., Hemler, M. E., & Lobb, R. R. (1990). VCAM-1 on activated endothelium interacts with the leukocyte integrin VLA-4 at a site distinct from the VLA-4/Fibronectin binding site. *Cell*, 60(4), 577–584. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90661-W](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90661-W)

⁹³ Matsumoto, K., Sterbinsky, S. A., Bickel, C. A., Zhou, D. F. H., Kovach, N. L., & Bochner, B. S. (1997). Regulation of α 4 integrin-mediated adhesion of human eosinophils to fibronectin and vascular cell adhesion molecule-1. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 99(5), 648–656. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(97\)70027-7](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(97)70027-7)

⁹⁴ Bochner, B. S., Luscinskas, F. W., Gimbrone, M. A., Jr, Newman, W., Sterbinsky, S. A., Derse-Anthony, C. P., Klunk, D., & Schleimer, R. P. (1991). Adhesion of human basophils, eosinophils, and neutrophils to interleukin 1-activated human vascular endothelial cells: contributions of endothelial cell adhesion molecules. *The Journal of experimental medicine*, 173(6), 1553–1557. <https://doi.org/10.1084/jem.173.6.1553>

⁹⁵ Diamond, M. S., Staunton, D. E., de Fougerolles, A. R., Stacker, S. A., Garcia-Aguilar, J., Hibbs, M. L., & Springer, T. A. (1990). ICAM-1 (CD54): a counter-receptor for Mac-1 (CD11b/CD18). *The Journal of cell biology*, 111(6 Pt 2), 3129–3139. <https://doi.org/10.1083/jcb.111.6.3129>

⁹⁶ Frick, C., Odermatt, A., Zen, K., Mandell, K. J., Edens, H., Portmann, R., Mazzucchelli, L., Jaye, D. L., & Parkos, C. A. (2005). Interaction of ICAM-1 with beta 2-integrin CD11c/CD18: characterization of a peptide ligand that mimics a putative binding site on domain D4 of ICAM-1. *European Journal of Immunology*, 35(12), 3610–3621. <https://doi.org/10.1002/eji.200425914>

⁹⁷ Diamond, M. S., & Springer, T. A. (1994). The dynamic regulation of integrin adhesiveness. *Current Biology*, 4(6), 506–517. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(00\)00111-1](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(00)00111-1)

⁹⁸ Ponath, P. D., Qin, S., Ringler, D. J., Clark-Lewis, I., Wang, J., Kassam, N., Smith, H., Shi, X., Gonzalo, J. A., Newman, W., Gutierrez-Ramos, J. C., & Mackay, C. R. (1996). Cloning of the human eosinophil chemoattractant, eotaxin. Expression, receptor binding, and functional properties suggest a mechanism for the selective recruitment of eosinophils. *The Journal of Clinical Investigation*, 97(3), 604–612. <https://doi.org/10.1172/JCI118456>

extracellulaire. Afin de faciliter la transmigration, les interactions adhésives initiales doivent, en partie, être relâchées, ce qui peut être réalisé par la régulation à la baisse ou l'élimination des récepteurs d'adhésion. La chimiokine CCL11 ou éotaxine-1 exprimée par les cellules épithéliales agit par l'intermédiaire du CCR3.⁹⁹ Il est un puissant chimio-attractant des éosinophiles via sa forte affinité pour son récepteur ainsi que son activité sélective. A l'état physiologique il permet l'infiltration des éosinophiles au niveau tissulaire.¹⁰⁰

En conclusion les éosinophiles, jouent un rôle crucial dans la réponse immunitaire, notamment dans les processus inflammatoires. Leur implication significative dans des pathologies telles que l'asthme sévère à hyperéosinophilie souligne l'importance de mieux comprendre les mécanismes régulant leur activité. Les interleukines, en tant que médiateurs clés de la communication cellulaire, exercent une influence directe sur l'activation, la différenciation et la survie des éosinophiles. En particulier l'IL-5, connue pour son rôle prépondérant dans le recrutement et l'activation des éosinophiles. La compréhension des interactions complexes entre l'IL-5 et les éosinophiles revêt une importance cruciale pour le développement de thérapies ciblées visant à moduler ces réponses inflammatoires spécifiques, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives prometteuses dans le traitement de l'asthme sévère caractérisé par une hyperéosinophilie.

⁹⁹ Ying, S., Robinson, D. S., Meng, Q., Rottman, J., Kennedy, R., Ringler, D. J., Mackay, C. R., Daugherty, B. L., Springer, M. S., Durham, S. R., Williams, T. J., & Kay, A. B. (1997). Enhanced expression of eotaxin and CCR3 mRNA and protein in atopic asthma. Association with airway hyperresponsiveness and predominant co-localization of eotaxin mRNA to bronchial epithelial and endothelial cells. *European journal of immunology*, 27(12), 3507–3516. <https://doi.org/10.1002/eji.1830271252>

¹⁰⁰ Menzies-Gow, A., Ying, S., Sabroe, I., Stubbs, V. L., Soler, D., Williams, T. J., & Kay, A. B. (2002). Eotaxin (CCL11) and Eotaxin-2 (CCL24) Induce Recruitment of Eosinophils, Basophils, Neutrophils, and Macrophages As Well As Features of Early- and Late-Phase Allergic Reactions Following Cutaneous Injection in Human Atopic and Nonatopic Volunteers. *The Journal of Immunology* (1950), 169(5), 2712–2718. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.5.2712>

C) Interleukine 5 et asthme éosinophilique

1. Les interleukines dans l'asthme

Les cellules du système hématopoïétique utilisent des facteurs de croissance polypeptidiques appelés cytokines pour communiquer entre elles. Les cytokines sont souvent libérées par les cellules de la lignée hématopoïétique et contrôlent la fonction des cellules immunitaires ou la différenciation des cellules hématopoïétiques par le biais de mécanismes autocrines ou paracrines.¹⁰¹ Les cytokines peuvent être classées en plusieurs familles de cytokines en fonction de leurs caractéristiques structurales. La redondance fonctionnelle des cytokines s'explique par la connaissance de la structure moléculaire de leurs récepteurs.¹⁰²

Les principales interleukines impliquées dans l'asthme sont les suivantes :

- L'IL-4 et l'IL-13 sont produites par les Th2 et stimulent la production d'IgE, ainsi que la différenciation des cellules B en plasmocytes sécrétant d'IgE. L'IgE se lie ensuite aux mastocytes et aux basophiles, provoquant leur activation et la libération de médiateurs inflammatoires, tels que l'histamine et les leucotriènes. L'IL-4 et l'IL-13 sont également impliqués dans l'hyperactivité bronchique et la production de mucus.
- Les interleukines IL-17 et IL-23 sont produites par les cellules T helper de type 17 (Th17) et jouent un rôle dans l'inflammation chronique de l'asthme. Elles sont impliquées dans la prolifération et la différenciation des cellules inflammatoires, telles que les neutrophiles, ainsi que dans la production de cytokines pro-inflammatoires.
- L'IL-5 est principalement synthétisée par les LT CD4⁺ helper de type Th2. Elle occupe une position centrale dans le déclenchement de l'inflammation éosinophilique provoquée par les antigènes dans les poumons.¹⁰³ Sa fonction est particulièrement spécifique dans le processus de maturation et de différenciation des précurseurs d'éosinophiles.¹⁰⁴ Tout au long du cycle de vie des éosinophiles, qu'il s'agisse de la maturation, du recrutement, de la prolifération ou même de

¹⁰¹ Martinez-Moczygema, & Huston, D. P. (2003). Biology of common β receptor–signaling cytokines: IL-3, IL-5, and GM-CSF. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 112(4), 653–665. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.08.015>

¹⁰² Miyajima, A., Mui, A. L., Ogorochi, T., & Sakamaki, K. (1993). Receptors for granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, interleukin-3, and interleukin-5. *Blood*, 82(7), 1960–1974.

¹⁰³ Weltman, J. K., & Karim, A. S. (1998). Interleukin-5: a proeosinophil cytokine mediator of inflammation in asthma and a target for antisense therapy. *Allergy and asthma proceedings*, 19(5), 257–261. <https://doi.org/10.2500/108854198778557782>

¹⁰⁴ Weltman, J. K., & Karim, A. S. (2000). IL-5: biology and potential therapeutic applications. *Expert opinion on investigational drugs*, 9(3), 491–496. <https://doi.org/10.1517/13543784.9.3.491>

la dégranulation, cette interleukine exerce une influence déterminante.¹⁰⁵ Elle impacte également la durée de vie des éosinophiles en intervenant dans la survie cellulaire et en prévenant l'apoptose des cellules.

2. Structure de L'IL5 et IL-5R

IL-5 avec IL-3 et GM-CSF appartient à la famille des cytokines β communes. Le complexe récepteur de l'IL-5 est composé d'une chaîne réceptrice α et forme un hétérodimère avec une autre sous-unité β c. La chaîne β c est commune avec les cytokines IL-3 et GM-CSF par l'intermédiaire d'un domaine extracellulaire partagé.¹⁰⁶

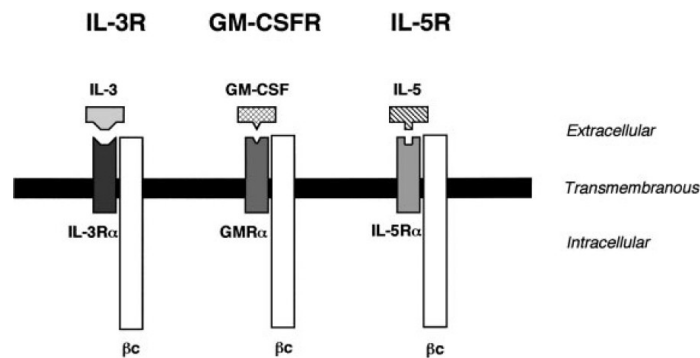


Figure n°4 : Schéma de la structure des récepteurs des interleukines 3, 5 et GM-CSF¹⁰⁷

¹⁰⁵ Le Borgne-Krams, A., Guilleminault, L., Mailhol, C., & Didier, A. (2016). Traitement par anti-IL-5 dans l'asthme sévère : vers la guerre des mabs ? *Revue française d'allergologie* (2009), 56(7-8), 549-555. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2016.08.003>

¹⁰⁶ Martinez-Moczygemba, M., & Huston, D. P. (2003). Biology of common β receptor-signaling cytokines: IL-3, IL-5, and GM-CSF. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 112(4), 653-665. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.08.015>

¹⁰⁷ Adachi, T., & Alam, R. (1998). The mechanism of IL-5 signal transduction. *American Journal of Physiology: Cell Physiology*, 275(3), C623-.

Ces cytokines n'ont pas de rôle dans l'hématopoïèse à l'état stable, mais elles sont produites dans les sites d'inflammation et exercent des effets physio-pathologiques. Ces cytokines sont actuellement considérées comme des régulateurs pléiotropes de l'inflammation dans la réponse aux agents pathogènes, dans les maladies auto-immunes et dans le cancer, avec des fonctions spécifiques aux cellules et aux tissus. Les interleukines composant la famille des cytokines β communes sont toutes des glycoprotéines d'environ 120 acides aminés.¹⁰⁸

A la différence d'IL-3 et GM-CSF qui sont des monomères, l'IL-5 est une glycoprotéine homodimérique de 40-50 kDa.¹⁰⁹ La protéine IL-5 a une forme compacte et globulaire avec une surface relativement plate. Elle présente une forme en "dimère en poignée de main" ou "homodimère interdigitant" avec deux chaînes polypeptidiques identiques de 115 résidus d'acides aminés qui s'associent pour former une structure en V.

Les deux sous-unités sont disposées en quatre faisceaux α -hélicoïdaux, désignées de A à D. Les hélices A et C sont amphipathiques. Les hélices B et D sont hydrophobes et situées à l'intérieur de la protéine.¹¹⁰

L'interleukine forme un homodimère avec 2 motifs fonctionnels pour la liaison à l'IL-5R et 2 motifs fonctionnels pour la liaison à βc , formés par le partage de la quatrième hélice d'une chaîne de l'IL-5 avec les 3 premières hélices de l'autre chaîne de l'IL-5.¹¹¹

¹⁰⁸ Dougan, M., Dranoff, G., & Dougan, S. K. (2019). GM-CSF, IL-3, and IL-5 Family of Cytokines: Regulators of Inflammation. *Immunity*, 50(4), 796–811. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.022>

¹⁰⁹ Weltman, J. K., & Karim, A. S. (1998). Interleukin-5: a proeosinophil cytokine mediator of inflammation in asthma and a target for antisense therapy. *Allergy and asthma proceedings*, 19(5), 257–261. <https://doi.org/10.2500/108854198778557782>

¹¹⁰ Kusano, Kukimoto-Niino, M., Hino, N., Ohsawa, N., Icutani, M., Takaki, S., Sakamoto, K., Hara-Yokoyama, M., Shirouzu, M., Takatsu, K., & Yokoyama, S. (2012). Structural basis of interleukin-5 dimer recognition by its [alpha] receptor. *Protein Science*, 21(6), 850–. <https://doi.org/10.1002/pro.2072>

¹¹¹ Martinez-Moczygemba M, Huston DP. Biology of common beta receptor-signaling cytokines: IL-3, IL-5, and GM-CSF. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:653-665.

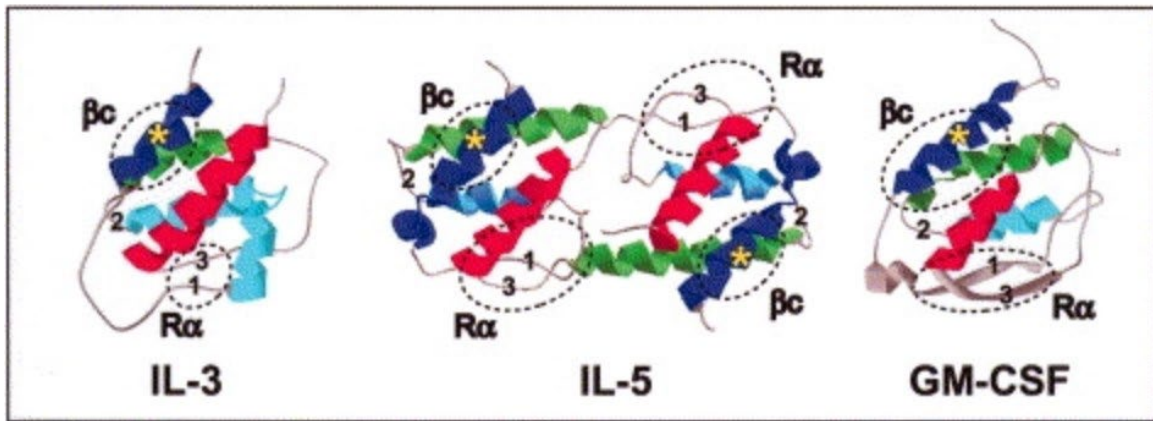


Figure n°5 : Structures en ruban de l'IL-3, de l'IL-5 et du GM-CSF illustrant les motifs de faisceaux 4- α -hélicoïdaux. Les boucles reliant chaque hélice sont désignées par 1 à 3. Le résidu glutamate dans chaque hélice A crucial pour l'engagement βc est représenté par l'astérisque jaune. Bleu, hélice A amino terminale ; Vert, hélice B ; Turquoise, hélice C ; Rouge, hélice D carboxy terminale ¹¹²

Récepteur de l'interleukine 5 (IL-5R)

- **Sous-unité alpha du récepteur de l'IL-5**

La sous-unité alpha du récepteur de l'IL-5 (IL-5R α) est une glycoprotéine transmembranaire de type I qui appartient à la famille des récepteurs de l'hématopoïétine. La structure moléculaire de l'IL-5R α se compose de quatre domaines distincts : un domaine extracellulaire, un domaine transmembranaire, un domaine juxta membranaire et un domaine intracellulaire.

- **Domaine extracellulaire**

Le domaine extracellulaire de l'IL-5R α est composé de trois domaines :

- Le domaine D1 de la région extracellulaire de l'IL-5RA, est situé à l'extrémité amino-terminale de la séquence protéique, on parle de domaine N-terminal. Le domaine D1 est composé de deux domaines de fibronectine de type III (FNIII). Le premier domaine FNIII de D1 est responsable de la liaison avec l'IL-5 et contient plusieurs acides

¹¹² Martinez-Moczygemba M, Huston DP. Biology of common beta receptor-signaling cytokines: IL-3, IL-5, and GM-CSF. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:653-665.

aminés essentiels à cette interaction en particulier Arg- 68, Asp-70 et Arg-73. Ce domaine est également responsable de l'initiation du processus de dimérisation du récepteur, qui est essentiel pour la signalisation en aval.^{113 114}

Les deux autres domaines, D2 et D3, sont situés en C-terminal du domaine D1. Ensemble ils constituent le module d'homologie du récepteur canonique des cytokines (CRM).¹¹⁵

- Le domaine D2 est le deuxième domaine de la région extracellulaire de l'IL-5RA, il est composé d'un domaine FNIII. Ce domaine est important pour la stabilisation du complexe IL-5RA / IL-5, ainsi que pour la médiation de l'interaction entre les sous-unités alpha et bêta du récepteur IL-5.
- Le domaine D3 est le troisième domaine de la région extracellulaire de l'IL-5RA, il est composé d'un domaine d'homologie du récepteur des cytokines (CRH). Le domaine CRH est responsable de la transmission des signaux en aval du complexe récepteur de l'IL-5.

Chacun des trois domaines (D1-D3) de la région extracellulaire de l'IL-5RA a donc une fonction spécifique de liaison à l'IL-5 et de transmission de signaux en aval du complexe récepteur. Le domaine D1 est responsable de l'initiation de la dimérisation du récepteur et de sa liaison à l'IL-5, le domaine D2 stabilise le complexe récepteur et le domaine D3 transmet des signaux en aval du complexe récepteur pour activer les voies en aval.

- **Domaine transmembranaire**

Le domaine transmembranaire de l'IL-5R α est une simple hélice alpha qui traverse la membrane plasmique et ancre le récepteur à la surface de la cellule. Le domaine juxtamembranaire, situé juste à côté du domaine transmembranaire, contient plusieurs résidus tyrosine conservés qui sont importants pour la transduction du signal.

¹¹³ Kusano, Kukimoto-Niino, M., Hino, N., Ohsawa, N., Ikutani, M., Takaki, S., Sakamoto, K., Hara-Yokoyama, M., Shirouzu, M., Takatsu, K., & Yokoyama, S. (2012). Structural basis of interleukin-5 dimer recognition by its [alpha] receptor. *Protein Science*, 21(6), 850–. <https://doi.org/10.1002/pro.2072>

¹¹⁴ Patino E, Kotzsch A, Saremba S, Nickel J, Schmitz W, Sebald W, Mueller TD. Structure analysis of the IL-5 ligand-receptor complex reveals a wrench-like architecture for IL-5R α . *Structure*. 2011 Dec 7;19(12):1864-75. doi: 10.1016/j.str.2011.08.015. PMID: 22153509.

¹¹⁵ Kusano, Kukimoto-Niino, M., Hino, N., Ohsawa, N., Ikutani, M., Takaki, S., Sakamoto, K., Hara-Yokoyama, M., Shirouzu, M., Takatsu, K., & Yokoyama, S. (2012). Structural basis of interleukin-5 dimer recognition by its [alpha] receptor. *Protein Science*, 21(6), 850–. <https://doi.org/10.1002/pro.2072>

- **Domaine intracellulaire**

Le domaine intracellulaire de l'IL-5R α est relativement court et ne contient aucune activité enzymatique. Cependant, il contient plusieurs motifs conservés, notamment le motif récepteur canonique de cytokine (CRM), qui sert de site de liaison pour les molécules de signalisation intracellulaires telles que les Janus kinases (JAK) et les protéines transductrices de signal et activatrices de transcription (STAT)

- **Sous-unité bêta du récepteur de l'IL-5**

La sous-unité bêta du récepteur de l'interleukine-5 (IL-5R β) est une glycoprotéine transmembranaire de type I qui fait également partie de la superfamille des récepteurs de l'hématopoïétine. La structure moléculaire de l'IL-5R β comprend trois domaines : un domaine extracellulaire, un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire.

- **Domaine extracellulaire**

Le domaine extracellulaire de l'IL-5R β est composé de deux domaines de fibronectine de type III (FNIII), qui sont responsables de la liaison avec la sous-unité alpha du récepteur de l'IL-5 (IL-5R α) pour former le complexe complet du récepteur de l'IL-5. Le premier domaine FNIII de l'IL-5R β est responsable de la liaison avec la sous-unité IL-5R α , tandis que le second domaine contribue à la stabilité globale du complexe récepteur.

- **Domaine transmembranaire**

Le domaine transmembranaire de l'IL-5R β est une simple hélice alpha qui traverse la membrane plasmique et ancre le récepteur à la surface de la cellule. Comme le domaine transmembranaire de l'IL-5R α , il contribue également à la stabilité globale du complexe récepteur.

- **Domaine intracellulaire**

Le domaine intracellulaire de l'IL-5R β est relativement court et ne contient aucune activité enzymatique.

Ensemble, les domaines extracellulaires des sous-unités alpha et bêta du récepteur de l'IL-5 reconnaissent et se lient au ligand de l'IL-5, forment un complexe récepteur stable et activent les voies de signalisation en aval qui conduisent à l'activation des éosinophiles.

3. Liaison IL-5/IL-5R

L'IL-5 sous forme d'homodimère entre en contact avec les trois domaines de type FNIII de l'IL-5R α . La sous unité alpha se positionne autour du dimère d'IL-5, de manière perpendiculaire ce qui confère au complexe une conformation de type "clé".

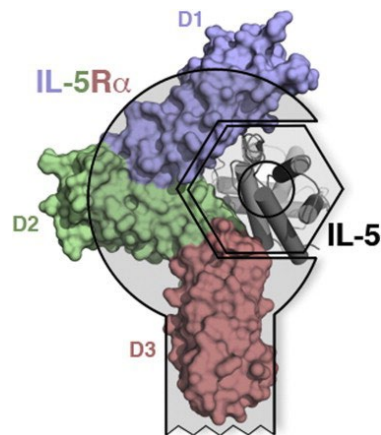


Figure n°6 : Disposition de l'IL-5 avec la sous unité alpha de son récepteur ¹¹⁶

La molécule d'IL-5 contient deux sites importants pour la liaison à son récepteur :

- Un domaine de liaison à haute affinité qui interagit avec la sous-unité α (IL-5R α). Le domaine de liaison se compose des premières et troisièmes boucles antiparallèles, dans un sillon à la surface de la protéine, formé par les hélices A et C.
- Un site à faible affinité qui interagit avec la sous-unité bêta du récepteur de l'IL-5 (IL-5R β)¹¹⁷ centré autour d'un résidu glutamate, dans le premier faisceau α -hélicoïdal sur une surface distincte formée par les hélices C et D.

¹¹⁶ Patino, E., Kotsch, A., Saremba, S., Nickel, J., Schmitz, W., Sebald, W., & Mueller, T. D. (2011). Structure analysis of the IL-5 ligand-receptor complex reveals a wrench-like architecture for IL-5R α . *Structure (London, England : 1993)*, 19(12), 1864–1875. <https://doi.org/10.1016/j.str.2011.08.015>

¹¹⁷ Milburn, M., Hassell, A., Lambert, M. *et al.* A novel dimer configuration revealed by the crystal structure at 2.4 Å resolution of human interleukin-5. *Nature* 363, 172–176 (1993). <https://doi.org/10.1038/363172a0>

Il existe un processus séquentiel de liaison au ligand commençant par la sous-unité α spécifique de l'IL-5, suivi d'un réarrangement des sous-unités βc dirigé par l'IL-5 lorsqu'elles se lient à la sous-unité α .¹¹⁸ Lorsque l'IL5 interagit avec la sous unité alpha, et forme un récepteur hétérodimérique avec la sous-unité β les tyrosines kinases juxta membranaires phosphorylent le récepteur de l'IL-5 βc .¹¹⁹

La liaison au ligand entraîne trois voies de signalisation principales, notamment dans les poumons¹²⁰: la voie JAK/STAT, les voies de la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK) incluant ERK, JNK et p38, et la voie de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-K).¹²¹

Voies de la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK)

La famille MAPK comprend plusieurs sous-familles, telles que ERK1/2 (*Extracellular signal-Regulated Kinase 1/2*), JNK (*c-Jun N-terminal kinase*) et p38 MAPK (*p38 mitogen-activated protein kinase*).¹²²

- JNK/SAPK

L'activation de la cascade JNK entraîne l'expression de gènes impliqués dans la différenciation et la survie des éosinophiles, ainsi que la suppression de l'apoptose dans ces cellules. JNK régule également l'expression de diverses cytokines et chimiokines, y compris l'IL-5 elle-même, ce qui peut contribuer à l'activation et au recrutement des éosinophiles sur les sites d'inflammation.¹²³

- Ras-Raf-ERK

L'initiation de la voie Ras-Raf-ERK induite par l'IL-5 joue un rôle essentiel dans le développement et la fonction des éosinophiles.^{124 125} La kinase Raf-1, est essentielle à la production de molécules d'adhésion et à la dégranulation des éosinophiles. En outre, la

¹¹⁸ Dougan, M., Dranoff, G., & Dougan, S. K. (2019). GM-CSF, IL-3, and IL-5 Family of Cytokines: Regulators of Inflammation. *Immunity*, 50(4), 796–811. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.022>

¹¹⁹ Martinez-Moczygemba M, Huston DP. Biology of common beta receptor-signaling cytokines: IL-3, IL-5, and GM-CSF. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:653-665.

¹²⁰ Southworth, T., Mason, S., Bell, A., Ramis, I., Calbet, M., Domenech, A., Prats, N., Miralpeix, M., & Singh, D. (2018). PI3K, p38 and JAK/STAT signalling in bronchial tissue from patients with asthma following allergen challenge. *Biomarker research*, 6, 14. <https://doi.org/10.1186/s40364-018-0128-9>

¹²¹ Martinez-Moczygemba, M., & Huston, D. P. (2003). Biology of common β receptor–signaling cytokines: IL-3, IL-5, and GM-CSF. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 112(4), 653–665. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.08.015>

¹²² Kolch W. (2000). Meaningful relationships: the regulation of the Ras/Raf/MEK/ERK pathway by protein interactions. *The Biochemical journal*, 351 Pt 2(Pt 2), 289–305.

¹²³ De Groot, van Dijk, T. B., Caldenhoven, E., Coffey, P. J., Raaijmakers, J. M., Lammers, J.-W. J., & Koenderman, L. (1997). Activation of 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetate Response Element- and Dyad Symmetry Element-dependent Transcription by Interleukin-5 Is Mediated by Jun N-terminal Kinase/Stress-activated Protein Kinase Kinases. *The Journal of Biological Chemistry*, 272(4), 2319–2325. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.4.2319>

¹²⁴ Kolch W. (2000). Meaningful relationships: the regulation of the Ras/Raf/MEK/ERK pathway by protein interactions. *The Biochemical journal*, 351 Pt 2(Pt 2), 289–305

¹²⁵ Takatsu K. (2011). Interleukin-5 and IL-5 receptor in health and diseases. *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and biological sciences*, 87(8), 463–485. <https://doi.org/10.2183/pjab.87.463>

dysrégulation de cette voie a été impliquée dans la pathogenèse d'un certain nombre de maladies notamment l'asthme.

- p38 MAPK

La voie de signalisation MAPK p38 induit la différenciation et l'activation des cellules Th2, favorisant ainsi la libération de cytokines Th2, dont l'IL-5 fait partie. GATA-3 active alors les gènes cibles responsables de la production des cytokines Th2 et stimule également l'ILC2 pour générer des IL-5.^{126 127}

L'action de la p38 MAPK n'est pas limitée à la stimulation des réponses immunitaires. Elle induit également l'inflammation et la production de facteurs fibrogéniques spécifiques, entraînant un remodelage bronchique. Ces processus contribuent de manière significative au développement, à la persistance, et à l'aggravation du flux respiratoire caractéristique de l'asthme.¹²⁸

Une étude a montré que l'épithélium bronchique des patients asthmatiques présentaient un niveau d'activation supérieur des voies ERK1/2 et p38. Le niveau d'activation de ces cascades de signalisation était corrélé avec le niveau de sévérité de l'asthme confirmant le rôle important de ERK1/2 et p38 dans l'asthme.¹²⁹

Les chimiokines CC éotaxines induisent une activation d'ERK2 et de p38 dans les éosinophiles et que l'activation de ces MAP kinases est nécessaire pour la dégranulation et la locomotion des éosinophiles. Les MAP kinases représentent une voie de signalisation finale commune à l'IL-5 et à l'éotaxine et qui régulent de façon critique un certain nombre de fonctions importantes des éosinophiles.¹³⁰

Voie de signalisation phosphatidylinositol 3-kinase

L'importance de PI3K dans l'asthme est démontrée par des expériences in vivo. Une réduction

¹²⁶ Pelaia, C., Vatrella, A., Crimi, C., Gallelli, L., Terracciano, R., & Pelaia, G. (2020). Clinical relevance of understanding mitogen-activated protein kinases involved in asthma. *Expert review of respiratory medicine*, 14(5), 501–510. <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1735365>

¹²⁷ Maneechotesuwan K, Xin Y, Ito K, et al. Regulation of Th2 cytokine genes by p38 MAPK-mediated phosphorylation of GATA-3. *J Immunol*. 2007;178:2491–2498. doi: 10.4049/jimmunol.178.4.2491

¹²⁸ Pelaia, C., Vatrella, A., Gallelli, L., Lombardo, N., Sciacqua, A., Savino, R., & Pelaia, G. (2021). Role of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase in Asthma and COPD: Pathogenic Aspects and Potential Targeted Therapies. *Drug design, development and therapy*, 15, 1275–1284. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S300988>

¹²⁹ Liu, W., Liang, Q., Balzar, S., Wenzel, S., Gorska, M., & Alam, R. (2008). Cell-specific activation profile of extracellular signal-regulated kinase 1/2, Jun N-terminal kinase, and p38 mitogen-activated protein kinases in asthmatic airways. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121(4), 893-902.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.02.004>

¹³⁰ G.T. Kampen, S. Stafford, T. Adachi, T. Jinquan, S. Quan, J.S. Grant, et al. Eotaxin induces degranulation and chemotaxis of eosinophils through the activation of ERK2 and p38 mitogen-activated protein kinases *Blood*, 95 (2000), pp. 1911-1917

de 75 à 95 % de la réponse Th2 a été observé notamment dans les poumons ainsi que la diminution de l'expression des réponses inflammatoires des voies respiratoires Th2 dépendante, dans un modèle murin.¹³¹ Cette diminution de l'inflammation des voies aériennes p110δ-inactivées et en lien avec la réduction des réponses de type 2, les cytokines de type 2, telles que l'IL-5, jouant un rôle critique dans l'induction de l'éosinophile des voies aériennes.

Le niveau d'activation de la voie PI3K est corrélé avec le niveau de sévérité de l'asthme.¹³² Les inhibiteurs de PI3K empêchent l'hyperréactivité bronchique et l'inflammation des voies aériennes induites par les allergènes. La voie PI3K joue un rôle important dans le développement de l'asthme.¹³³

Voie de signalisation JAK/STAT

Après l'exposition à un allergène on observe l'augmentation de l'expression sous-épithéliale pulmonaire de pSTAT5. Cette augmentation suggère l'implication de la voie JAK/STAT dans l'activation des leucocytes sous-épithéliaux après une exposition à l'allergène.¹³⁴ Les voies de signalisation JAK1/3 étant essentielles pour l'initiation de la différenciation Th2 et dans le développement des réponses allergiques pulmonaires, elles présentent une perspectives thérapeutique intéressante pour la prise en charge de l'asthme de type Th2.

Nous avons identifié des acteurs clés liés à l'apparition de l'asthme Th2 dépendant avec hyperéosinophilie. Cette découverte ouvre la voie à des perspectives thérapeutiques prometteuses, notamment grâce à l'étude des interleukines 5 et à l'utilisation d'anticorps monoclonaux. Nous allons maintenant explorer les opportunités thérapeutiques découlant de cette avancée, tout en examinant les perspectives actuellement à l'étude.

¹³¹ Nashed, B. F., Zhang, T., Al-Alwan, M., Srinivasan, G., Halayko, A. J., Okkenhaug, K., Vanhaesebroeck, B., HayGlass, K. T., & Marshall, A. J. (2007). Role of the phosphoinositide 3-kinase p110δ in generation of type 2 cytokine responses and allergic airway inflammation. *European Journal of Immunology*, 37(2), 416–424. <https://doi.org/10.1002/eji.200636401>

¹³² Southworth, T., Mason, S., Bell, A., Ramis, I., Calbet, M., Domenech, A., Prats, N., Miralpeix, M., & Singh, D. (2018). PI3K, p38 and JAK/STAT signalling in bronchial tissue from patients with asthma following allergen challenge. *Biomarker research*, 6, 14. <https://doi.org/10.1186/s40364-018-0128-9>

¹³³ Yoo, E. J., Ojiaku, C. A., Sunder, K., & Panettieri, J. (2017). Phosphoinositide 3-Kinase in Asthma: Novel Roles and Therapeutic Approaches. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 56(6), 700–707. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2016-0308TR>

¹³⁴ Southworth, T., Mason, S., Bell, A., Ramis, I., Calbet, M., Domenech, A., Prats, N., Miralpeix, M., & Singh, D. (2018). PI3K, p38 and JAK/STAT signalling in bronchial tissue from patients with asthma following allergen challenge. *Biomarker research*, 6, 14. <https://doi.org/10.1186/s40364-018-0128-9>

III) La prise en charge de l'asthme sévère à hyperéosinophiles

A) Thérapies par anticorps monoclonaux ciblant les interleukines 5

1. Benralizumab

Le benralizumab, est un anticorps monoclonal humanisé commercialisé sous le nom de Fasenra® par le laboratoire AstraZeneca. Ce traitement cible spécifiquement l'IL-5 en se liant à cette cytokine. En se liant à l'IL-5, le benralizumab interfère avec sa liaison à son récepteur de surface cellulaire, entraînant ainsi une modulation négative de l'activation et du recrutement des éosinophiles. Sa production repose sur la technologie de l'ADN recombinant, où il est synthétisé à partir de cellules ovariennes de hamster chinois (CHO).

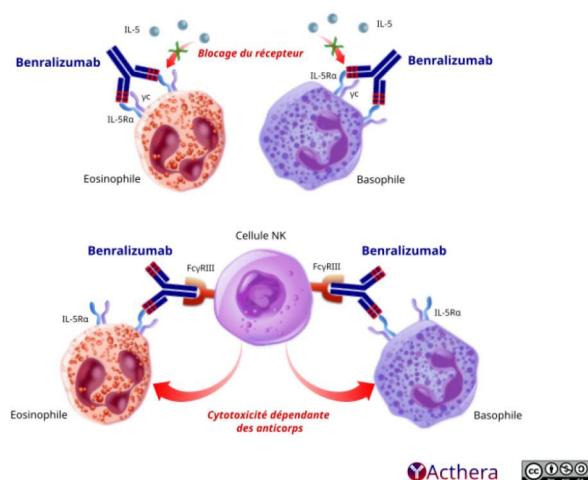


Figure n° 7 : Schématisation du mécanisme d'action du benralizumab ¹³⁵

Le benralizumab a d'abord reçu l'approbation de la FDA en 2017, puis celle de l'EMA en janvier 2018 par procédure centrale. En Europe, il est autorisé pour le traitement de fond additionnel de l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé chez l'adulte, malgré l'utilisation de corticoïdes inhalés à forte dose associés à des β -agonistes de longue durée d'action. ¹³⁶

¹³⁵ https://acthera.univ-lille.fr/co/Benralizumab_FASENRA_1.html

¹³⁶ https://acthera.univ-lille.fr/co/Benralizumab_FASENRA_1.html

En 2018, la Commission de Transparence a émis un premier avis sur l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de Fasenra®, classé comme mineur, c'est-à-dire de niveau IV, pour son indication. Le service médical rendu est jugé important dans le cadre de son autorisation, en tant que traitement additionnel pour l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé, malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des β -agonistes de longue durée d'action, chez les adultes répondant aux critères établis.

En 2023, la Commission de Transparence a émis un second avis après une réévaluation, avec un changement de la valeur seuil du taux d'éosinophiles sanguins, passant de 300 / μ L à l'instauration du traitement à 150. Cette réévaluation n'a pas modifié l'avis de l'ASMR et du SMR.

En France les critères de prise en charge sont les suivants :

- Un taux d'éosinophiles supérieur ou égal à 150 / μ L au début du traitement.
- Au moins 2 épisodes d'exacerbation asthmatique nécessitant un traitement par corticoïde oral (pour une durée d'au moins 3 jours chacun) au cours des 12 derniers mois, malgré un traitement de fond comprenant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur à action prolongée, ou un traitement par corticoïdes oraux pendant au moins 6 mois au cours de la même période.

Ce traitement est classé en liste 1, les prescriptions et les renouvellements sont réservés aux spécialistes en allergologie ainsi qu'aux spécialistes en pneumologie.¹³⁷

Le benralizumab est disponible à une concentration de 30 mg par mL, présenté dans deux formats : seringue préremplie et stylo prérempli.

La posologie recommandée est une injection sous-cutanée de 30 mg toutes les 4 semaines pour les trois premières injections. Après la troisième injection, les administrations peuvent être espacées à toutes les 8 semaines.¹³⁸

¹³⁷ https://acthera.univ-lille.fr/co/Benralizumab_FASENRA_1.html

¹³⁸ https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220915156782/anx_156782_fr.pdf

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit administrer la dose manquante dès que possible selon le schéma d'administration préconisé. Il est important de noter que le patient ne doit pas prendre une double dose pour compenser celle manquante.

Les premières administrations de Fasenra® doivent être réalisées sous la supervision d'un professionnel de santé. Sous réserve de l'absence de réactions indésirables et de l'absence d'antécédents d'anaphylaxie connus chez le patient, le médecin peut autoriser l'auto-administration du traitement. Les patients doivent suivre une formation préalable afin de maîtriser la technique d'injection sous-cutanée adaptée à leur dispositif et pour reconnaître les symptômes associés à une réaction d'hypersensibilité. Les injections sous-cutanées peuvent être réalisées au niveau de la cuisse ou de l'abdomen lors d'une auto-administration, tandis que l'injection dans la partie supérieure du bras est réservée à l'administration par un professionnel de santé. Les injections doivent être effectuées sur une peau saine, préalablement nettoyée et désinfectée, et ne doivent pas être réalisées sur une peau lésée, contusionnée ou sensible.¹³⁹

Un suivi régulier, au moins une fois par an, est nécessaire pour réévaluer le traitement et décider de son maintien ou de son arrêt. Lors de cette réévaluation, le praticien doit évaluer l'évolution des exacerbations ainsi que le taux de globules blancs sanguins, en particulier les éosinophiles.

Lors de l'administration du benralizumab, les effets indésirables catégorisés avec une fréquence d'apparition considérée comme fréquente étaient les céphalées, survenant chez 8 % des patients, et les pharyngites, rapportées dans 3 % des cas. Par ailleurs, des réactions anaphylactiques, présentant des niveaux de sévérité variables, ont été notées avec une fréquence de survenue indéterminée.

Au cours des études cliniques, des réactions au site d'injection telles que des douleurs, des prurits et des érythèmes sont survenues respectivement dans 2,2 % et 1,9 % des cas dans le groupe contrôle.¹⁴⁰

¹³⁹ https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220915156782/anx_156782_fr.pdf

¹⁴⁰ https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220915156782/anx_156782_fr.pdf

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Pharyngite*	Fréquent
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité**	Fréquent
	Réaction anaphylactique	Indéterminé
Affections du système nerveux	Céphalées	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Fréquent
	Réaction au site d'injection***	

*La pharyngite était définie par les termes préférentiels groupés suivants : « Pharyngite », « Pharyngite bactérienne », « Pharyngite virale », « Pharyngite à streptocoques ».

**Les réactions d'hypersensibilité étaient définies par les termes préférentiels groupés suivants : « Urticaire », « Urticaire papuleuse » et « Éruption cutanée ». Voir rubrique 4.4, exemples des manifestations associées ayant été rapportées et leur délai de survenue.

*** Voir « Description d'un effet indésirable particulier ».

Tableau n°1 : Tableau des effets indésirables du benralizumab ¹⁴¹

Les contre-indications d'administration existent en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Les comparateurs cliniquement pertinents du benralizumab correspondent aux traitements indiqués pour la prise en charge de l'asthme sévère réfractaire en traitement additionnel à une association CSI à forte dose / formotérol, éventuellement accompagnée d'un LAMA.

Ainsi comme comparateurs cliniquement pertinents, on trouve l'omalizumab (Xolair), un anticorps monoclonal anti-IgE, indiqué pour les patients souffrant d'asthme allergique persistant sévère. Pour les patients atteints d'asthme sévère à éosinophiles, le mépolizumab, un anticorps monoclonal anti-IL-5, et le dupilumab, ciblant les récepteurs de l'IL-4 et de l'IL-13. Bien que ces biothérapies ne ciblent pas exactement les mêmes populations de patients asthmatiques, elles se chevauchent partiellement.

Dans le cadre d'études de vie réelle, 13 patients ont été évalués à l'initiation et 4 semaines après avoir reçu le benralizumab. Cette évaluation a permis d'observer une diminution du nombre d'éosinophiles dans le sang, associée à des améliorations cliniquement significatives de l'ACT et du VEMS. Ces résultats ont conduit à un arrêt complet des corticostéroïdes oraux, soulignant l'efficacité rapide du benralizumab dans le traitement de l'asthme éosinophile sévère.

Les travaux de Renner et al. ont démontré que le benralizumab améliore les résultats spécifiques de manière rapide et efficace dans les 24 premières heures d'administration chez les patients souffrant d'asthme éosinophile sévère. Une cohorte de 56 patients a été suivie, et les réponses

¹⁴¹ https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220915156782/anx_156782_fr.pdf

ont été notées à différentes étapes du traitement jusqu'à 48 semaines. Les améliorations observées dans le score ACT, le score ACQ6, et le VEMS ont été maintenues de manière cliniquement et statistiquement significative tout au long de l'étude.

Après 24 semaines de traitement, le benralizumab a induit une élimination complète des éosinophiles périphériques, accompagnée d'une réduction significative du taux d'exacerbation de l'asthme. Les effets indésirables couramment observés incluent une augmentation de la concentration sanguine de l'enzyme créatine phosphokinase (CPK), touchant environ 2 % des patients, ainsi que des réactions anaphylactiques, observées chez moins d'une personne sur 100.

L'efficacité et la sécurité du benralizumab ont été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique transversale en situation réelle portant sur une cohorte de 42 patients consécutifs souffrant d'asthme éosinophile réfractaire sévère et ayant reçu du Fasenra® pendant au moins 6 mois. Les résultats confirment les conclusions des études pivotales antérieures, soulignant une amélioration rapide de la fonction pulmonaire, du contrôle de l'asthme, ainsi qu'une diminution des visites aux urgences et de l'utilisation de corticostéroïdes oraux et inhalés.

2. Reslizumab

Le Cinquaero[®], également connu sous le nom de reslizumab et développé par le laboratoire Teva, est un anticorps monoclonal humanisé de classe IgG4, κ , ciblant spécifiquement l'interleukine 5 (IL-5). Il est traitement de l'asthme sévère à éosinophiles chez les adultes dont le contrôle de la maladie est insuffisant malgré l'utilisation de doses élevées de corticostéroïdes inhalés associées à un autre médicament de contrôle.¹⁴²

Le mécanisme d'action du reslizumab repose sur sa capacité à se lier de manière sélective à l'IL-5, interférant ainsi avec la liaison de cette cytokine à son récepteur de surface cellulaire. Cette interaction inhibitrice perturbe les actions de l'IL-5, entraînant une diminution significative de la survie et de l'activité des éosinophiles.¹⁴³

Cinquaero[®], produit à partir de cellules de myélome de souris (NS0) via la technologie de l'ADN recombinant, se présente sous forme galénique de solution à diluer pour perfusion à 10 mg/ml en flacon de verre de 10 ml.¹⁴⁴ Il est administré par voie intraveineuse avec une posologie de 3 mg/kg de poids corporel (dose maximale recommandée) toutes les 4 semaines.

Le reslizumab a obtenu une autorisation de mise sur le marché par l'EMA via une procédure centralisée le 16/08/2016. Il est catégorisé en tant que médicament de Liste I, soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Sa prescription initiale ainsi que son renouvellement sont réservés aux spécialistes en pneumologie.

La Commission de transparence a émis un avis adopté le 19 juillet 2017 accordant un ASMR V. Cependant, le service médical rendu est considéré important uniquement dans les conditions suivantes :

En traitement additionnel dans l'asthme sévère à éosinophiles réfractaire chez les adultes présentant :

- Un taux d'éosinophiles sanguins ≥ 400 cellules/ μ L sous corticostéroïde à l'instauration du traitement.

ET

¹⁴² https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cinquaero-epar-product-information_fr.pdf

¹⁴³ Pelaia, G., Vatrella, A., Busceti, M. T., Gallelli, L., Preianò, M., Lombardo, N., Terracciano, R., & Maselli, R. (2016). Role of biologics in severe eosinophilic asthma - focus on reslizumab. *Therapeutics and clinical risk management*, 12, 1075–1082. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S111862>

¹⁴⁴ https://acthera.univ-lille.fr/co/Reslizumab__CINQAEROJ__1.html

- Au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par CSO (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des CSI à dose élevée et un LABA (stade 4/5 GINA) OU un traitement par CSO pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.¹⁴⁵

Ces critères excluent donc les patients présentant un traitement de fond inadapté, conduisant à un asthme non contrôlé, une mauvaise observance, des comorbidités ou des facteurs de risque aggravants.

En dehors de ces critères, le Service Médical Rendu est considéré comme insuffisant.

Reslizumab apporte une amélioration du service médical rendu IV, c'est-à-dire mineure, dans la prise en charge de l'ASE insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre médicament destiné au traitement continu de fond.

Une étude rétrospective, englobant 215 patients traités avec le reslizumab pendant au moins 7 mois, a révélé une réduction significative du pourcentage de patients présentant des exacerbations (passant de 86,0 % à 40,5 %) et du nombre moyen d'exacerbations par patient (moyenne de 2,84 contre 0,94). De plus, des améliorations notables en termes de VEMS et de score ACT ont été observées après le début du traitement. Une proportion significative de patients initialement sous corticostéroïdes oraux (CSO) ont pu cesser leur prise environ 10 mois après le début du traitement par reslizumab, démontrant ainsi un effet d'épargne des stéroïdes. Dans une deuxième étude en situation réelle réalisée en Irlande avec 26 patients, le reslizumab s'est avéré bien toléré et associé à des améliorations du score ACQ-6 (de 3,5 à 1,7) après un an de traitement. De plus, 54 % des patients prenant initialement des CSO ont pu arrêter ce traitement après un an.

Concernant les effets indésirables, l'élévation de la concentration sanguine de la créatine phosphokinase, indiquant un éventuel dommage musculaire, est l'effet indésirable le plus fréquemment observé sous Cinquaero®, affectant environ 2 personnes sur 100. Des réactions anaphylactiques, constituant des réactions allergiques graves, peuvent être observées chez moins d'une personne sur 100.

Les contre-indications incluent une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.¹⁴⁶

¹⁴⁵ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15839_CINQAERO_PIC_INS_Avis2_CT15839.pdf

¹⁴⁶ https://acthera.univ-lille.fr/co/Reslizumab__CINQAEROJ__1.html

Le comparateur cliniquement pertinent du reslizumab est le mépolizumab.¹⁴⁷

¹⁴⁷ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15839_CINQAERO_PIC_INS_Avis2_CT15839.pdf

3. Mepolizumab

Le mépolizumab est commercialisé par le laboratoire GlaxoSmithKline sous le nom de Nucala®.

Le traitement est disponible sous trois formats ; la poudre pour solution injectable, la solution injectable en seringue préremplie et la solution injectable en stylo prérempli.

Il détient une autorisation de mise sur le marché le 02/12/2015 par l'agence européenne du médicament dans quatre indications :

- Asthme sévère à éosinophiles chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de 6 ans et plus, en traitement additionnel, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.
- Polypose naso-sinusienne en traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les patients adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie.
- Granulomatose éosinophilique avec polyangéite chez les patients âgés de 6 ans et plus, en traitement additionnel des formes récidivantes ou réfractaires de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite.
- Syndrome hyperéosinophilique en traitement additionnel, chez les patients adultes qui présentent un syndrome hyperéosinophilique insuffisamment contrôlé et sans cause secondaire non hématologique identifiable.¹⁴⁸

En France ce traitement est classé en liste 1, nécessitant une prescription initiale hospitalière annuelle. La prescription initiale est réservée aux spécialistes en allergologie, dermatologie, hématologie, médecine interne, ORL, pneumologie et en pédiatrie. Il n'y a pas de restriction de prescription pour les renouvellements.

Le mépolizumab est un anticorps monoclonal humanisé par la technique de l'ADN recombinant via des cellules ovariennes de hamsters chinois. Il inhibe l'inflammation lié aux éosinophiles des voies respiratoires en ciblant de manière sélective les interleukine 5 (IL-5) avec une affinité et une spécificité importante.¹⁴⁹ Le mépolizumab agit en inhibant l'activité des IL-5 en bloquant la liaison de l'IL-5 à la chaîne alpha du complexe récepteur de l'IL-5 exprimé à la

¹⁴⁸ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_fr.pdf

¹⁴⁹ Pavord, Korn, S., Howarth, P., Bleecker, E. R., Buhl, R., Keene, O. N., Ortega, H., & Chanez, P. (2012). Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet (British Edition)*, 380(9842), 651–659. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60988-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60988-X)

surface des éosinophiles.¹⁵⁰ Par le biais de ce mécanisme d'action il inhibe ainsi la voie de signalisation de l'IL-5 et réduit la production et la durée de vie des éosinophiles.¹⁵¹

De par son action sur les éosinophiles avant l'initiation du traitement, des précautions doivent être prises, notamment en ce qui concerne la gestion des infections helminthiques préexistantes. En cas d'infection chez un patient sous mepolizumab, une suspension temporaire du traitement doit être envisagée.

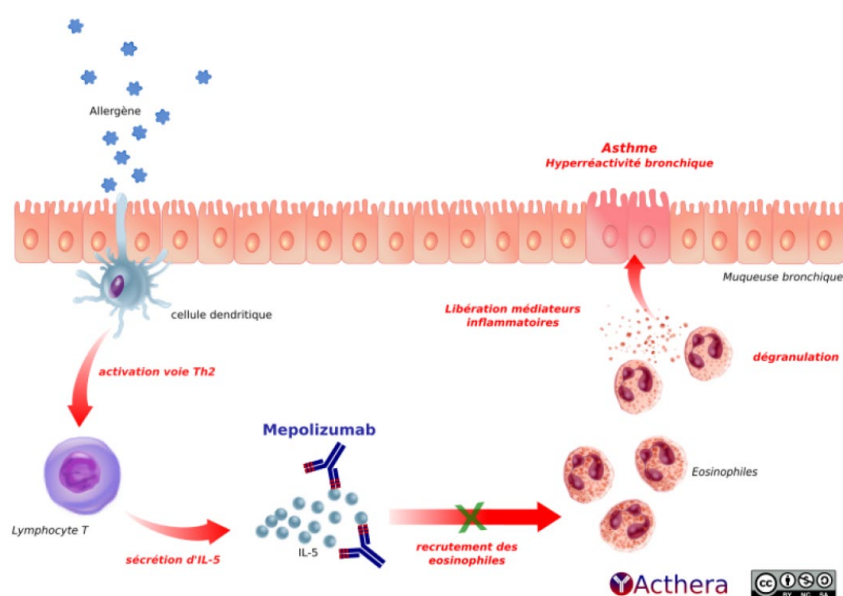


Figure n° 8 : Schématisation du mécanisme d'action du mepolizumab¹⁵²

Dans le traitement de l'asthme sévère à éosinophiles, le mepolizumab est disponible en deux dosages.

Pour les patients âgés de 12 ans et plus, Nucala est disponible en solution injectable en stylo prérempli ou en seringue préremplie, contenant chacun 100 mg de mepolizumab pour 1 ml.

Pour les enfants âgés de 6 à 11 ans, Nucala est disponible en seringue préremplie de 0,4 ml contenant 40 mg de mepolizumab.

La posologie chez les adultes et adolescents de plus de 12 ans est de 100 mg administrés une fois toutes les 4 semaines. Pour les patients âgés de 6 à 11 ans, la posologie est de 40 mg une fois toutes les 4 semaines.

¹⁵⁰ Haldar, Brightling, C. E., Hargadon, B., Gupta, S., Monteiro, W., Sousa, A., Marshall, R. P., Bradding, P., Green, R. H., Wardlaw, A. J., & Pavord, I. D. (2009). Mepolizumab and Exacerbations of Refractory Eosinophilic Asthma. *The New England Journal of Medicine*, 360(10), 973–984. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808991>

¹⁵¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_fr.pdf

¹⁵² https://acthera.univ-lille.fr/co/Mepolizumab__NUCALAJ__1.html

Le mode d'administration pour tous les dosages et les formes est l'injection sous-cutanée.
Une réévaluation du traitement par un spécialiste est nécessaire une fois par an afin de surveiller l'état du patient et son niveau d'exacerbations.

Les contre-indications à l'administration de Nucala® incluent l'hypersensibilité à la substance active ou à au moins un des excipients.

Des réactions d'hypersensibilité ont été observées à la suite de l'administration du mépolizumab. Leur survenue est généralement constatée dans les heures suivant l'injection, bien que chez certains patients, ces manifestations puissent se manifester avec un léger décalage de quelques jours. Il est à noter que ces réactions ne sont pas spécifiquement associées à l'amorce du traitement, d'où la nécessité pour le patient de pouvoir identifier ces signes. Cette vigilance permet aux professionnels de santé d'instaurer, le cas échéant, un traitement adapté.

Les effets indésirables les plus fréquemment constatés sont des céphalées, des infections, réactions au site d'injection et dorsalgies.¹⁵³

¹⁵³ https://acthera.univ-lille.fr/co/Mepolizumab__NUCALAJ__1.html

The frequency of adverse reactions is defined using the following convention: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$); very rare ($< 1/10\ 000$); and not known (cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

System Organ Class	Adverse reactions	Frequency
Infections and infestations	Lower respiratory tract infection Urinary tract infection Pharyngitis	Common
Immune system disorders	Hypersensitivity reactions (systemic allergic)* Anaphylaxis**	Common Rare
Nervous system disorders	Headache	Very common
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Nasal congestion	Common
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain upper	Common
Skin and subcutaneous tissue disorders	Eczema	Common
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Back pain	Common
General disorders and administration site conditions	Administration-related reactions (systemic non allergic)*** Local injection site reactions Pyrexia	Common

* Systemic reactions including hypersensitivity have been reported at an overall incidence comparable to that of placebo in the severe eosinophilic asthma studies. For examples of the associated manifestations reported and a description of the time to onset, see section 4.4.

**From spontaneous post marketing reporting.

*** The most common manifestations associated with reports of systemic non-allergic administration- related reactions from patients in the severe eosinophilic asthma studies were rash, flushing and myalgia; these manifestations were reported infrequently and in $< 1\%$ of patients receiving mepolizumab 100 mg subcutaneously.

Tableau n°2 : Tableau des effets indésirables du Mepolizumab®¹⁵⁴

Dans le contexte de la gestion des patients présentant un asthme sévère à éosinophiles, le mepolizumab a été évalué quant à son bénéfice thérapeutique, avec une persistance du traitement chez 75,6 % des participants dans le cadre d'une étude longitudinale rétrospective portant sur 78 patients, évalués un an après le début du traitement. Après une période de traitement de 12 mois, des observations significatives incluent une réduction marquée des exacerbations sévères de l'asthme, une amélioration du volume expiratoire maximal par rapport aux valeurs initiales, ainsi qu'une diminution de 0,80 point de l'indice de contrôle de l'asthme.¹⁵⁵ Une réduction substantielle de l'utilisation des CSO a également été notée, passant de 51,3 % à l'initiation à 15,4 % après 12 mois de traitement, sans aucun événement indésirable grave

¹⁵⁴ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_en.pdf

¹⁵⁵ Pavord, Korn, S., Howarth, P., Bleecker, E. R., Buhl, R., Keene, O. N., Ortega, H., & Chanez, P. (2012). Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet (British Edition)*, 380(9842), 651–659. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60988-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60988-X)

associé.

Une étude observationnelle menée en Belgique avec 116 patients atteints d'asthme sévère à éosinophiles, suivis pendant au moins 18 mois, a corroboré ces résultats. Une réduction de 60 % du nombre d'éosinophiles dans les expectorations a été observée après 6 mois, demeurant à des niveaux bas tout au long de l'étude. Les patients sous traitement ont manifesté moins d'exacerbations et ont eu moins fréquemment recours à des cures d'oxygénothérapie par rapport au groupe témoin. ¹⁵⁶

À 6 mois, une amélioration significative du contrôle de l'asthme, mesurée par les scores ACT et ACQ, ainsi que par la qualité de vie (score AQLQ), a été constatée, et cette amélioration s'est maintenue tout au long du suivi. Les patients initialement présentant des niveaux élevés d'éosinophiles dans les expectorations ont montré une amélioration significative du volume expiratoire maximal après 18 mois.

Une étude multicentrique, en double aveugle, contrôlée par placebo, conduite dans 81 centres de 13 pays entre le 9 novembre 2009 et le 5 décembre 2011, a inclus des patients âgés de 12 à 74 ans souffrant d'exacerbations récurrentes d'asthme sévère avec hyperéosinophilie. Les résultats ont révélé une réduction significative du taux d'exacerbations cliniquement significatives de l'asthme chez les patients recevant du mepolizumab par rapport au groupe placebo. Aucun décès n'a été attribué au traitement parmi les 621 patients inclus dans l'étude. ¹⁵⁷

Cas des super-répondeurs :

Une étude britannique a identifié les facteurs pronostiques liés aux caractéristiques des “super-répondeurs” au traitement chez 99 patients recevant du mepolizumab. Dans cette étude, la réponse a été définie comme une diminution de 50 % des exacerbations ou, pour les patients qui avaient besoin de corticostéroïdes oraux pour l'entretien, une diminution de 50 % de la dose de prednisolone. L'absence d'exacerbation et l'arrêt de la corticothérapie d'entretien après un an de traitement étaient des critères pour définir les super-répondeurs. Les meilleurs résultats ont été identifiés chez les patients présentant un asthme sévère à éosinophiles avec une polyposse nasale, un IMC plus faible et un besoin plus faible en OCS d'entretien au départ.

¹⁵⁶ Bakakos, Rovina, N., & Bakakos, P. (2021). Treatment Challenges in Severe Eosinophilic Asthma: Differential Response to Anti-IL-5 and Anti-IL-5R Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8), 3969–. <https://doi.org/10.3390/ijms22083969>

¹⁵⁷ Khatri, S., Moore, W., Gibson, P. G., Leigh, R., Bourdin, A., Maspero, J., Barros, M., Buhl, R., Howarth, P., Albers, F. C., Bradford, E. S., Gilson, M., Price, R. G., Yancey, S. W., & Ortega, H. (2019). Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 143(5), 1742-1751.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.09.033>

Ainsi un certain nombre de variables, telles que les éosinophiles sanguins, l'âge au début de l'asthme (early ou late onset), le sexe, l'IMC, les comorbidités, la polypose nasale et le besoin de corticostéroïdes oraux d'entretien, peuvent prédire la réponse et les potentiels « super-répondeurs » au traitement. En identifiant ces facteurs, les professionnels de santé peuvent personnaliser les plans de traitement des patients et améliorer les résultats.^{158 159}

¹⁵⁸ Deccache, A., Didier, A., Mayran, P., Jeziorski, A., & Raheison, C. (2018). Adapter l'accompagnement thérapeutique de l'asthmatique en fonction des profils médico-psycho-sociaux. Enseignements de l'enquête REALISE™ chez des patients asthmatiques adultes et repères éducationnels pour la pratique : *Rev Mal Respir. Revue des maladies respiratoires*, 35(3), 313–323. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2017.06.003>

¹⁵⁹ Fajt, M. L., & Wenzel, S. E. (2015). Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: The next steps toward personalized care. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(2), 299–310. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.12.1871>

B) Étude des voies de signalisation en tant que perspectives thérapeutiques

Des études démontrant le potentiel des inhibiteurs de la voie PI3K pour le traitement de l'asthme ont récemment été publiées. Par ailleurs des inhibiteurs de la PI3K sont déjà approuvés par la FDA pour certains cancers. Par le potentiel effet bronchodilatateur qu'ils peuvent avoir, il existe une possibilité de repositionnement de ces inhibiteurs pour le traitement de l'asthme sévère.¹⁶⁰ Jusqu'à présent les problèmes rencontrés dans les essais sur les premières molécules sont le manque de spécificité, les effets indésirables et la perte d'efficacité. Les effets indésirables sont dus à la multitude de fonctions importantes de la PI3K dans divers tissus. Les systèmes d'administration par inhalation peuvent minimiser les effets systémiques. La difficulté pour l'inhalation sera de trouver un inhibiteur ayant une puissance suffisante. GSK (GSK2269557) est en cours de développement d'un inhibiteur de PI3Kδ inhalé, pour le traitement de l'asthme sévère.¹⁶¹

Les effets d'un inhibiteur sélectif de JAK1/3 sur la différenciation des cellules Th *in vitro* sont également en cours d'étude pour comprendre son impact sur le développement de l'asthme sévère induit par l'allergène. Les premiers résultats démontrent que cette inhibition sélective cible spécifiquement la différenciation des cellules Th2 sans impacter la différenciation des cellules Th1 et Th17. Par ailleurs p-STAT6 et p-STAT5 au sein des cellules Th2 ont été réduit de manière dose-dépendante. Les effets inhibiteurs étaient limités à l'initiation de la polarisation Th2, et l'administration de l'inhibiteur pendant les phases de provocation primaire et secondaire a empêché le développement de l'asthme sévère sans altérer les niveaux de cytokines Th2.¹⁶² Ces résultats suggèrent que l'inhibition sélective de JAK1/3 peut être une perspective thérapeutique prometteuse pour moduler la réponse immunitaire spécifique des cellules Th2 dans l'asthme sévère, en particulier pendant les phases de sensibilisation et de provocation. Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour comprendre pleinement les mécanismes précis de la voie de signalisation JAK/STAT dans ce contexte et évaluer l'efficacité et la sécurité de ces approches thérapeutiques.

Un nouvel inhibiteur de MAP p38 de deuxième génération, SB 239063 a été étudié *in vivo* et

¹⁶⁰ Yoo EJ, Ojjaku CA, Sunder K, Panettieri RA Jr. Phosphoinositide 3-kinase in asthma: novel roles and therapeutic approaches. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016;56(6):700-7.

¹⁶¹ Stark, A.-K., Sriskantharajah, S., Hessel, E. M., & Okkenhaug, K. (2015). PI3K inhibitors in inflammation, autoimmunity and cancer. *Current Opinion in Pharmacology*, 23, 82–91. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2015.05.017>

¹⁶² Ashino, S., Takeda, K., Li, H., Taylor, V., Joetham, A., Pine, P. R., & Gelfand, E. W. (2013). JAK1/3 signaling pathways are key initiators of TH2 differentiation and lung allergic responses. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133(4), 1162-1174.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.10.036>

in vitro. L'administration du SB 239063 *in vivo* a provoqué une inhibition d'environ 50 % l'afflux d'éosinophiles pulmonaires. Son administration après l'inhalation de leucotriène D4 a réduit de 60 % l'éosinophilie persistante des voies respiratoires observée après 4 jours.¹⁶³ Ces résultats suggèrent que cet inhibiteur induit une forte diminution de la production de cytokines inflammatoires, inhibe le recrutement des éosinophiles et qu'il favorise l'apoptose de ces cellules. Ainsi l'inhibition de la voie de signalisation MAP p38 semble être une piste de recherche intéressante pour le traitement de l'asthme.

En conclusion la compréhension croissante des mécanismes cellulaires et moléculaires sous-jacents à cette pathologie ouvre la voie à de nouvelles cibles thérapeutiques prometteuses. Les recherches axées sur des voies spécifiques, telles que la voie JAK/STAT et l'inhibition sélective de JAK1/3, ainsi que l'exploration d'inhibiteurs de la kinase p38 comme le SB 239063, soulignent l'éventail diversifié des approches possibles.

¹⁶³ Underwood, D. C., Osborn, R. R., Kotzer, C. J., Adams, J. L., Lee, J. C., Webb, E. F., Carpenter, D. C., Bochnowicz, S., Thomas, H. C., Hay, D. W., & Griswold, D. E. (2000). SB 239063, a potent p38 MAP kinase inhibitor, reduces inflammatory cytokine production, airways eosinophil infiltration, and persistence. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 293(1), 281–288.

Conclusion

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique complexe, caractérisée par une variété de symptômes et de mécanismes immunobiologiques. Une meilleure compréhension de l'asthme nécessite l'analyse approfondie des données des patients, ce qui permet de caractériser plus précisément chaque profil en phénotype et en endotype. Ces éléments sont cruciaux pour établir un diagnostic précis et pour adapter la prise en charge thérapeutique.

Le diagnostic de l'asthme repose sur l'analyse des antécédents du patient, un examen physique et des tests de la fonction pulmonaire, permettant de déterminer sa sévérité. L'asthme sévère, qui touche environ 120 000 personnes en France, est associé à une morbidité et une mortalité importante, ainsi qu'à des coûts de santé élevés. Parmi les formes d'asthme sévère, l'asthme éosinophilique est particulièrement notable.

La compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'asthme éosinophilique a révélé le rôle crucial de l'interleukine 5 dans la régulation de l'activation et de la modulation des éosinophiles, contribuant ainsi à la pathogenèse de cette forme d'asthme. Les thérapies par anticorps monoclonaux ciblant l'IL-5, telles que le benralizumab, le reslizumab et le mepolizumab, ont représenté une avancée majeure dans le traitement de cette forme grave d'asthme, en réduisant les exacerbations et la nécessité de corticostéroïdes oraux.

En complément l'analyse de plusieurs variables, telles que le taux d'éosinophiles sanguins, l'âge au début de l'asthme, la polypose nasale et l'utilisation de corticostéroïdes oraux d'entretien, peut aider à prédire la réponse au traitement et identifier les "super-répondeurs". Cette approche personnalisée permet d'améliorer les résultats thérapeutiques pour les patients.

En outre, l'étude des éosinophiles et de leurs voies de signalisation pourrait ouvrir la voie à de nouvelles alternatives thérapeutiques pour les patients souffrant d'asthme sévère à éosinophiles.

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2023/2024

Nom : Asselin
Prénom : Amélie

Titre de la thèse : LA PRISE EN CHARGE DE L'ASTHME TH2, HYPEREOSINOPHILIQUE CHEZ LE PATIENT ADULTE, PAR BIOTHERAPIES À ANTICORPS MONOCLONAUX ANTI IL5.

Mots-clés : asthme sévère éosinophilique, phénotype, endotype, éosinophiles, anticorps monoclonaux, Interleukine 5

Résumé :

L'asthme est une maladie inflammatoire complexe. Un diagnostic précis repose sur l'analyse des antécédents, des examens physiques et des tests pulmonaires. L'asthme sévère, notamment l'asthme éosinophilique, présente une morbidité élevée. Les thérapies ciblant l'interleukine-5 ont révolutionné le traitement en réduisant les exacerbations et l'utilisation de corticostéroïdes oraux. Une approche personnalisée basée sur diverses variables permet de prédire la réponse au traitement, améliorant ainsi les résultats pour les patients. L'étude des éosinophiles et de leurs voies de signalisation ouvre des perspectives pour de nouvelles thérapies dans l'asthme sévère à éosinophiles.

Membres du jury :

Président : Professeur SIMON Nicolas, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Professeur CARNOY Christophe, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Madame la Dr Gaignard Clarisse, Pharmacienne responsable Lundbeck