

Faculté de pharmacie  
et des sciences biomédicales

# TEZEPELUMAB : un nouvel anticorps monoclonal dans le traitement de fond de l'asthme sévère

Auteur : BENDEHIBA Oussama

Promoteur : FROIDURE Antoine

Année académique 2024-2025

Master en sciences pharmaceutiques, à finalité spécialisée

## Liste des abréviations :

<b>ACQ</b>	<i>Asthma Control Questionnaire</i> : questionnaire de contrôle de l'asthme.
<b>AZ</b>	<i>AstraZeneca</i> : société pharmaceutique.
<b>CRP</b>	<i>C-Reactive Protein</i> : protéine C-réactive, marqueur inflammatoire.
<b>ECRS</b>	<i>Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis</i> : rhinite chronique éosinophilique.
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i> : Agence européenne des médicaments.
<b>ERS</b>	<i>European Respiratory Society</i> : Société européenne de pneumologie.
<b>FeNO</b>	<i>Fractional exhaled Nitric Oxide</i> : oxyde nitrique expiré, biomarqueur d'inflammation des voies respiratoires.
<b>FEV1</b>	<i>Forced Expiratory Volume in 1 Second</i> : volume expiratoire forcé en une seconde.
<b>FVC</b>	<i>Forced Vital Capacity</i> : capacité vitale forcée.
<b>GINA</b>	<i>Global Initiative for Asthma</i> : Initiative mondiale pour l'asthme.
<b>GSK</b>	<i>GlaxoSmithKline</i> : société pharmaceutique.
<b>HDM</b>	<i>House Dust Mite</i> : acarien domestique, allergène fréquent.
<b>ICS</b>	<i>Inhaled Corticosteroid(s)</i> : corticostéroïde(s) inhalé(s), anti-inflammatoires pour l'asthme.
<b>IgE</b>	<i>Immunoglobulin E</i> : anticorps impliqué dans les réactions allergiques.
<b>IgG</b>	<i>Immunoglobulin G</i> : anticorps impliqué dans l'immunité humorale.
<b>IgG1<math>\lambda</math></b>	<i>Immunoglobulin G1 Lambda</i> : sous-type d'immunoglobuline G1 de type lambda.
<b>IL</b>	<i>Interleukin</i> : famille de cytokines intervenant dans la communication entre cellules immunitaires.
<b>IL-2</b>	<i>Interleukin-2</i> : cytokine impliquée dans l'activation des lymphocytes T.
<b>IL-4</b>	<i>Interleukin-4</i> : cytokine jouant un rôle dans la différenciation des lymphocytes Th2.
<b>IL-5</b>	<i>Interleukin-5</i> : cytokine favorisant la croissance et activation des éosinophiles.
<b>IL-7R<math>\alpha</math></b>	<i>Interleukin-7 Receptor Alpha</i> : chaîne alpha du récepteur de l'IL-7, impliquée aussi dans la signalisation du TSLP.
<b>IL-13</b>	<i>Interleukin-13</i> : cytokine jouant un rôle majeur dans l'inflammation allergique.
<b>IL-33</b>	<i>Interleukin-33</i> : cytokine intervenant dans les réponses allergiques et inflammatoires.

<b>ILC2</b>	<i>Type 2 Innate Lymphoid Cell</i> : cellules lymphoïdes innées de type 2, impliquées dans l'asthme.
<b>LABA</b>	<i>Long-Acting Beta2-Agonist(s)</i> : agonistes $\beta$ 2-adrénrgiques à longue durée d'action, bronchodilatateurs.
<b>LAMA</b>	<i>Long-Acting Muscarinic Antagonist</i> : antagoniste muscarinique à longue durée d'action.
<b>LTRA</b>	<i>Leukotriene Receptor Antagonist(s)</i> : antagoniste(s) des récepteurs des leucotriènes.
<b>OCS</b>	<i>Oral Corticosteroid(s)</i> : corticostéroïde(s) oraux.
<b>PBMCs</b>	<i>Peripheral Blood Mononuclear Cells</i> : cellules mononucléées du sang périphérique.
<b>PICO</b>	<i>Patient, Intervention, Comparison, Outcome</i> : cadre méthodologique de recherche clinique.
<b>QoL</b>	<i>Quality of Life</i> : qualité de vie.
<b>RCT</b>	<i>Randomized Controlled Trial</i> : essai contrôlé randomisé.
<b>SABA</b>	<i>Short-Acting Beta2-Agonist</i> : agoniste $\beta$ 2-adrénrgique à courte durée d'action, bronchodilatateur de secours.
<b>SCORAD</b>	<i>SCORing Atopic Dermatitis</i> : indice de sévérité de la dermatite atopique.
<b>SLIT</b>	<i>Sublingual Immunotherapy</i> : immunothérapie sublinguale (désensibilisation).
<b>TARC</b>	<i>Thymus and Activation-Regulated Chemokine</i> : chimiokine régulée par le thymus et l'activation.
<b>Th</b>	<i>T-helper cells</i> : lymphocytes T auxiliaires.
<b>Th2</b>	<i>T-helper 2</i> : sous-type de lymphocyte T auxiliaire de type 2, impliqué dans l'asthme.
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	<i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i> : facteur de nécrose tumorale alpha, cytokine pro-inflammatoire.
<b>TSLP</b>	<i>Thymic Stromal Lymphopietin</i> : cytokine clé de l'inflammation allergique.
<b>TSLPR</b>	<i>TSLP Receptor</i> : récepteur du TSLP, formant un hétérodimère avec IL-7R $\alpha$ .

## Remerciement

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce mémoire.

Je remercie tout particulièrement Monsieur FROIDURE Antoine, mon promoteur de mémoire, pour son encadrement, ses conseils précieux, sa disponibilité et son soutien tout au long de ce travail.

J'adresse également mes remerciements sincères à l'ensemble des professeurs, intervenants et personnes rencontrées au cours de mes recherches. Leurs conseils, remarques, écrits et échanges ont nourri ma réflexion et m'ont permis d'avancer.

Je suis profondément reconnaissant envers mes parents et ma famille, pour leur soutien constant, leur patience et leur présence indéfectible.

À toutes ces personnes, je souhaite exprimer ma reconnaissance, mon respect et ma sincère gratitude.

## Table des matières

1. INTRODUCTION.....	7
2. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ASTHME SÉVÈRE .....	9
2.1 Définition et épidémiologie.....	9
2.2 Phénotypes et endotypes .....	9
2.3 Mécanismes inflammatoires.....	10
3. ARSENAL THÉRAPEUTIQUE ACTUEL DE L'ASTHME SÉVÈRE .....	12
3.1 Intro sur GINA (Global Initiative for Asthma) .....	12
3.2 Traitements conventionnels.....	12
3.2.1 Corticostéroïdes inhalés à forte dose.....	12
3.2.2 Bronchodilatateurs à longue durée d'action.....	13
3.2.3 Corticostéroïdes oraux.....	14
3.3 Biothérapies existantes .....	15
3.3.1 Anti-IgE (omalizumab) .....	15
3.3.2 Anti-IL-5/IL-5R (mépilizumab, reslizumab, benralizumab).....	16
3.3.3 Anti-IL-4R (dupilumab).....	17
3.4 Limites des traitements actuels.....	18
4. LA VOIE THYMIC STROMAL LYMPHOPOIETIN ET SES CIBLES THÉRAPEUTIQUES.....	19
4.1 Thymic Stromal Lymphopietin (TSLP) .....	19
4.2 Rôle de TSLP dans l'asthme .....	20
4.3 Voies de signalisation.....	23
5. TEZEPelumab - CARACTÉRISTIQUES PHARMACOLOGIQUES .....	25
5.1 Structure et mécanisme d'action.....	25
5.2 Pharmacocinétique et pharmacodynamie .....	26
5.3 Posologie et administration .....	27
6. ESSAIS CLINIQUES ET EFFICACITÉ.....	29
6.1 Études de phase I et II .....	29
6.2 Étude PATHWAY (Phase IIb) .....	30
6.3 Étude NAVIGATOR (Phase III) .....	31
6.4 Analyses poolées .....	32
6.5 Autres études en cours.....	33
7. PROFIL DE SÉCURITÉ ET TOLÉRANCE .....	34
7.1 Événements indésirables .....	34
7.2 Sécurité à long terme .....	35
7.3 Immunogénicité.....	36
8. ASPECTS RÉGLEMENTAIRES ET ÉCONOMIQUES .....	37

8.1 Approbations réglementaires.....	37
8.2 Évaluation économique .....	38
8.3 Accès au traitement .....	39
8.3.1. Statut réglementaire européen .....	39
8.3.2. Critères d'accès au traitement et remboursement .....	39
8.3.3. Évaluation économique .....	40
8.3.4. Expérience clinique réelle .....	40
8.3.5. Perspectives d'avenir .....	40
9. PLACE DU TEZEPELUMAB DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE .....	42
9.1 Sélection des patients .....	42
9.2 Comparaison avec autres biothérapies .....	43
9.3 Algorithme thérapeutique.....	44
10. CONCLUSION .....	46
11. BIBLIOGRAPHIE .....	48

# 1. INTRODUCTION

L'asthme constitue l'une des maladies respiratoires chroniques les plus répandues au monde, affectant environ 334 millions de personnes et représentant un enjeu majeur de santé publique (Papi et al. 2018). Cette pathologie hétérogène se caractérise par la réduction du débit d'air causée par une inflammation chronique des voies respiratoires, une production anormale de mucus, une hyperréactivité et une obstruction bronchique ainsi qu'un remodelage des voies aériennes (Khalaf et al. 2019).

Si la majorité des patients asthmatiques peuvent être contrôlés efficacement par les traitements conventionnels associant corticoïdes inhalés (CSI) et bronchodilatateurs  $\beta$ 2-agonistes à longue durée d'action (LABA), une proportion significative de 5 à 10% des patients présente une forme sévère de la maladie (Chung et al. 2014).

L'asthme sévère se définit comme un asthme qui demeure non contrôlé malgré un traitement optimal comprenant des CSI à doses élevées associés à un second contrôleur, et/ou qui nécessite des corticoïdes oraux (CSO) pour maintenir le contrôle (Chung et al. 2014). Les directives de GINA (Global Initiative for Asthma) classent les différents types d'asthme en fonction de plusieurs critères, comme la fréquence des symptômes, les limitations d'activité, les exacerbations et la fonction pulmonaire (Glob. Initiat. Asthma - GINA, s. d.).

Cette population de patients avec asthme sévère présente des caractéristiques particulièrement préoccupantes : taux d'exacerbations élevé, hospitalisations fréquentes, altération significative de la qualité de vie, et consommation disproportionnée des ressources de santé. En effet, bien que représentant moins de 10% de la population asthmatique, ces patients génèrent plus de 50% des coûts liés à l'asthme (Bourdin et al. 2017).

L'avènement des biothérapies au cours des deux dernières décennies a révolutionné la prise en charge de l'asthme sévère. Les anticorps monoclonaux actuellement disponibles ciblent des voies inflammatoires spécifiques : l'omalizumab (anti-IgE), le mepolizumab et le reslizumab (anti-IL-5), le benralizumab (anti-récepteur IL-5 $\alpha$ ), et le dupilumab (anti-récepteur IL-4 $\alpha$ ) (Pelaia et al. 2020; Bakakos et al. 2019).

Cependant, ces traitements présentent des limitations importantes, notamment leur efficacité restreinte aux phénotypes T2-high (type 2 élevé) et l'existence de patients non-répondeurs même dans ces populations cibles (Pelaia et al. 2021).

Dans ce contexte, le tezepelumab (Tezspire®) représente une approche thérapeutique innovante. Il s'agit du premier anticorps monoclonal dirigé contre la thymic stromal lymphopoietin (TSLP), une cytokine innée épithéliale qui appartient au groupe des alarmines située en amont des voies inflammatoires de l'asthme(Pelaia et al. 2021). Cette position stratégique de la TSLP dans la cascade inflammatoire confère au tezepelumab un potentiel thérapeutique unique, avec une efficacité théorique indépendante du phénotype inflammatoire(Gauvreau et al. 2020).

Le développement clinique du tezepelumab a fait l'objet d'un programme d'études rigoureux, incluant les essais pivots PATHWAY (phase IIb) et NAVIGATOR (phase III), qui ont démontré une efficacité remarquable dans la réduction des exacerbations d'asthme sévère(Menzies-Gow et al. 2021; Corren et al. 2017).

Ces résultats ont conduit à l'approbation du tezepelumab par la Food and Drug Administration (FDA) américaine en décembre 2021 et par l'Agence européenne des médicaments (EMA) en septembre 2022(Menzies-Gow, Steenkamp, Singh, Erhardt, Rowell, Rane, Martin, Ackert, et al. 2022).

L'objectif de ce mémoire est d'analyser de manière compréhensive les caractéristiques pharmacologiques, l'efficacité clinique, le profil de sécurité et la place thérapeutique du tezepelumab dans l'arsenal thérapeutique de l'asthme sévère. Cette analyse s'appuiera sur les données les plus récentes de la littérature scientifique, incluant les essais cliniques pivots, les études de sécurité à long terme, et les évaluations économiques disponibles.

La compréhension approfondie de cette nouvelle biothérapie est essentielle pour les professionnels de santé, notamment les pharmaciens, qui jouent un rôle crucial dans l'optimisation de la prise en charge des patients asthmatiques sévères. Le tezepelumab pourrait en effet modifier significativement les algorithmes thérapeutiques existants et offrir de nouvelles perspectives d'amélioration de la qualité de vie des patients les plus difficiles à traiter.

## **2. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ASTHME SÉVÈRE**

### **2.1 Définition et épidémiologie**

L'asthme sévère a fait l'objet de définitions évolutives au cours des dernières décennies. La définition actuellement reconnue par l'European Respiratory Society (ERS) et l'American Thoracic Society (ATS) établit que l'asthme sévère correspond à un asthme qui nécessite un traitement par CSI à doses élevées ( $\geq 1000$   $\mu\text{g}/\text{jour}$  d'équivalent bécloémétasone) associé à un second contrôleur, ou qui requiert des CSO pour maintenir le contrôle et prévenir les exacerbations (Bel et al. 2011).

Cette définition distingue l'asthme sévère de l'asthme difficile à traiter, qui inclut les patients non contrôlés en raison de facteurs modifiables tels que la mauvaise observance thérapeutique, les comorbidités non traitées, ou l'exposition persistante à des allergènes (Heaney et Horne 2012). L'identification de ces facteurs est cruciale car leur correction peut permettre d'obtenir un contrôle satisfaisant sans recourir aux biothérapies.

L'épidémiologie de l'asthme sévère varie selon les populations étudiées et les critères diagnostiques utilisés. Les études européennes rapportent une prévalence de 3,6% à 10% parmi la population asthmatique générale (Lefebvre et al. 2017).

En Belgique, les données du registre BARGAS (Belgian Airways Register for Grading Asthma Severity) indiquent qu'environ 5% des patients asthmatiques présentent une forme sévère de la maladie (Schleich et al. 2014).

L'asthme sévère présente des caractéristiques démographiques spécifiques. Il affecte préférentiellement les adultes, avec un âge moyen au diagnostic de 40-50 ans, et montre une prédominance féminine (Moore et al. 2010). Les patients présentent fréquemment des comorbidités associées, notamment la rhino-sinusite chronique avec polypes nasaux (présente chez 60% des patients), le reflux gastro-œsophagien, et l'apnée du sommeil (Taillé et al. 2020).

### **2.2 Phénotypes et endotypes**

L'asthme sévère est classé selon des différents phénotypes cliniques et les endotypes inflammatoires, ce qui a facilité le choix du traitement (Kuruvilla et al. 2019).

Les principaux **phénotypes** cliniques :

- **Asthme allergique sévère** : Ce type est caractérisé par une sensibilisation à des allergènes environnementaux, des taux élevés d'IgE totales et spécifiques, et une inflammation éosinophilique dominante(Tran et al. 2016).
- **Asthme éosinophilique non allergique** : Défini par une éosinophilie sanguine ( $\geq 300$  cellules/ $\mu\text{L}$ ) et/ou des expectorations ( $\geq 3\%$ ), sans sensibilisation allergique(Carr et al. 2018). il est souvent associée à une rhino-sinusite chronique avec polypose nasosinusienne et peut être accompagnée d'une intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ces trois derniers forment la triade de Widal(Stevens et al. 2017).
- **Asthme neutrophilique** : présente une inflammation à prédominance neutrophilique, souvent associé à une résistance aux corticoïdes(Tliba et Panettieri 2019).
- **Asthme paucigranulocytaire** : caractérisé par une absence d'inflammation éosinophilique ou neutrophilique importante, les traitements anti-inflammatoires sont peu efficaces, et les mécanismes pathogéniques moins bien compris(Simpson et al. 2006).

Sur le plan **endotypique**, la classification la plus utilisée distingue les asthmes T2-high (type 2 élevé) des asthmes T2-low (type 2 bas), basée sur la présence ou l'absence d'une inflammation de type 2 dominée par les lymphocytes Th2, les cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2), et la production de cytokines IL-4, IL-5, et IL-13(Woodruff et al. 2009).

Les biomarqueurs utilisés pour identifier l'inflammation T2 comprennent :

- Éosinophiles sanguins ( $\geq 150-300$  cellules/ $\mu\text{L}$  selon les études)
- Éosinophiles dans l'expectoration ( $\geq 2-3\%$ )
- Fraction d'oxyde nitrique exhalé (FeNO  $\geq 25-50$  ppb)
- IgE totales élevées ( $\geq 100-430$  UI/mL) et présence d'IgE spécifiques d'allergènes
- *Périostine sérique élevée (pas utilisé en routine clinique actuellement)*(Woodruff et al. 2009).

### **2.3 Mécanismes inflammatoires**

La physiopathologie de l'asthme sévère implique des mécanismes inflammatoires complexes et interconnectés. L'épithélium bronchique joue un rôle central en tant que barrière physique et immunologique, et constitue le site d'initiation de la réponse inflammatoire(Fahy 2015).

Lorsque l'épithélium bronchique est exposé à des agents nocifs (allergènes, virus, polluants, irritants), il libère des cytokines notamment la TSLP, l'IL-25, et l'IL-33. Ces médiateurs activent

les cellules dendritiques et les ILC2, initiant ainsi la cascade inflammatoire. Dans l'asthme T2-high, la TSLP active les cellules dendritiques qui migrent vers les ganglions lymphatiques pour promouvoir la différenciation des lymphocytes T naïfs en cellules Th2(Lambrecht et Hammad 2015).

Les Th2 produisent des cytokines qui orchestrent la réponse inflammatoire :

- **IL-4** : Stimule la commutation isotypique des lymphocytes B vers la production d'IgE, la différenciation des cellules Th2, et en synergie avec IL-13, cette cytokine stimule la NO synthase épithéliale
- **IL-5** : Assure la maturation, l'activation, et la survie des éosinophiles
- **IL-13** : Induit l'hypersécrétion de mucus, l'hyperréactivité bronchique, et la fibrose sous-épithéliale(Lambrecht et Hammad 2015).

Parallèlement, la TSLP active directement les ILC2, qui constituent une source importante de cytokines de type 2 indépendamment de la réponse adaptative. Cette voie innée explique en partie la rapidité de la réponse inflammatoire et sa persistance même en l'absence de sensibilisation allergique(Lambrecht et al. 2019).

Le remodelage des voies aériennes représente une conséquence majeure de l'inflammation chronique. Il se caractérise par une hyperplasie des cellules caliciformes, un épaississement de la membrane basale réticulaire, une fibrose sous-épithéliale, une hypertrophie du muscle lisse bronchique, et une néo-angiogenèse(Prakash 2013). Ces modifications structurelles contribuent à l'obstruction bronchique fixe et à la diminution de la réversibilité observée dans l'asthme sévère.(Prakash 2013).

Les mécanismes de résistance aux corticoïdes, fréquents dans l'asthme sévère, impliquent plusieurs voies. La surexpression de la protéine GR- $\beta$  (glucocorticoid receptor- $\beta$ ), qui agit comme un dominant négatif du récepteur aux glucocorticoïdes, diminue la sensibilité aux corticoïdes(Adcock et al. 2004). L'activation excessive de facteurs pro-inflammatoires comme AP-1 et NF- $\kappa$ B peut également interférer avec l'action anti-inflammatoire des corticoïdes qui se trouvent dépassés et ne parviennent plus à les inhiber d'une manière efficace(Christodoulouopoulos et al. 2000).

# 3. ARSENAL THÉRAPEUTIQUE ACTUEL DE L'ASTHME SÉVÈRE

## 3.1 Intro sur GINA (Global Initiative for Asthma)

GINA est une collaboration internationale qui a pour objectif de fournir des recommandations fondées sur des preuves pour le diagnostic, la gestion et la prévention de l'asthme (Reddel et al. 2022). Selon ses critères, l'asthme sévère correspond aux stades 4 et 5 (figure 1).

### Adults & adolescents 12+ years

**Personalized asthma management**  
Assess, Adjust, Review  
for individual patient needs

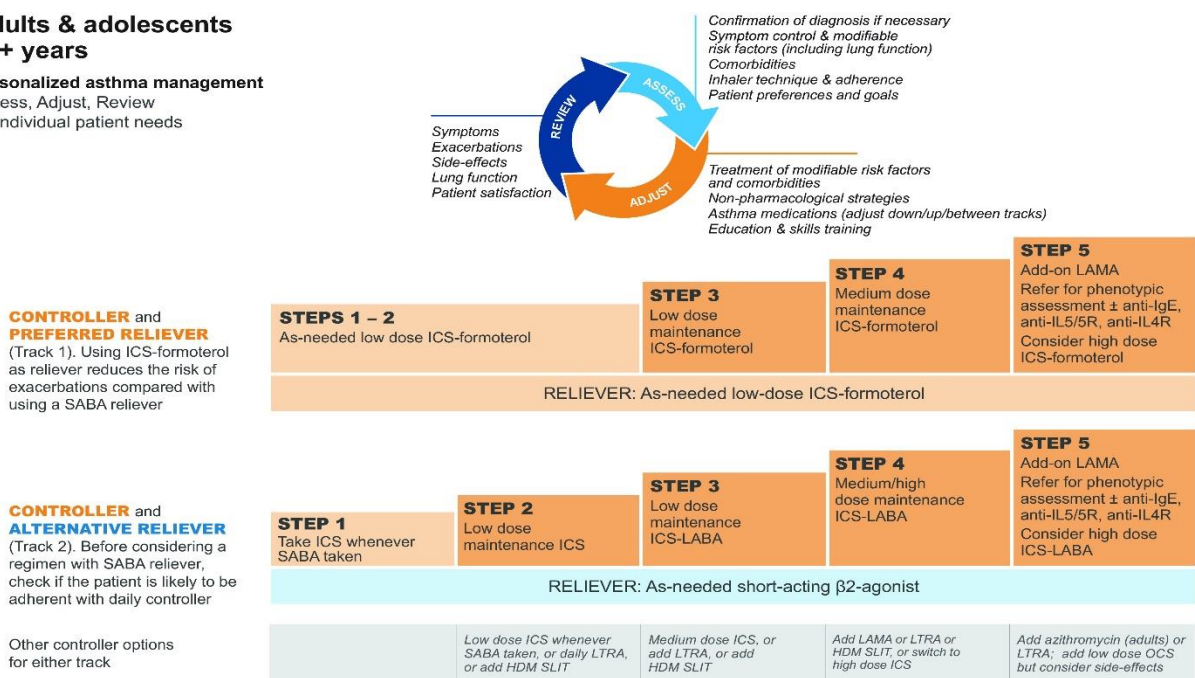


Figure (1) : Prise en charge de l'asthme chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans selon les recommandations de GINA (Reddel et al. 2022).

## 3.2 Traitements conventionnels

### 3.2.1 Corticostéroïdes inhalés à forte dose

Les corticostéroïdes inhalés (CSI) sont utilisés depuis longtemps pour le traitement de l'asthme sévère. En se liant à leurs récepteurs qui se trouve au niveau du cytoplasme cellulaire, ils forment un complexe, qui va migrer par la suite vers le noyau pour modifier l'activité de

certaines gènes. Leur action anti-inflammatoire résulte de plusieurs mécanismes, notamment le blocage de la transcription de gènes pro-inflammatoires, augmentation de la production de protéines anti-inflammatoires telle que la lipocortine-1, et limitation de l'activation des cellules inflammatoires ainsi que leurs recrutement au niveau des bronches(Barnes 2010).

Parmi les CSI à forte dose qui sont utilisés dans l'asthme sévère on trouve la béclométhasone (>1000 µg/jour), la budesonide (>800 µg/jour), la ciclesonide (>320 µg/jour), la fluticasone (>500 µg/jour), et le mométasone (>400 µg/jour). Chez un grand nombre de patients, ces dosages élevés permettent de contrôler partiellement l'inflammation, cependant l'usage prolongé peut exposer à une survenue des effets secondaires systémiques(Barnes 2010).L'efficacité des CSI peut être réduite chez certains patients souffrant d'asthme sévère, particulièrement dans le cas de l'asthme non-type 2 où la résistance aux corticostéroïdes est fréquente.

Cette résistance peut être intrinsèque, liée aux mécanismes physiopathologiques de la maladie, ou acquise, développer avec le temps suite à une exposition prolongée. Cette résistance peut être expliquée par plusieurs mécanismes notamment, une diminution de l'expression des récepteurs aux glucocorticoïdes, une augmentation de l'activité de certains enzymes tels que les kinases qui inactivent ces récepteurs, et une production élevée de cytokines qui perturbent leur action(Hew et al. 2006; Janin et Rochat 2007).

### 3.2.2 Bronchodilatateurs à longue durée d'action

Ces médicaments constituent le traitement de seconde intention recommandé en association avec les CSI dans l'asthme sévère(Cazzola et al. 2005). Cette classe thérapeutique comprend les  $\beta$ 2-agonistes à longue durée d'action (LABA) et les antagonistes muscariniques à longue durée d'action (LAMA), qui agissent par des mécanismes complémentaires pour améliorer la fonction respiratoire et le contrôle des symptômes(Cazzola et al. 2005).

Les LABA, incluant le salmétérol, le formotérol et le vilanterol, se lient aux récepteurs  $\beta$ 2-adrénergiques situés sur les cellules musculaires lisses bronchiques, activant l'adénylyl cyclase et augmentant les niveaux intracellulaires d'AMPc. Cette cascade de signalisation conduit à la relaxation du muscle lisse bronchique et à la broncho-dilatation(Cazzola et al. 2005). Les LABA ont également des effets anti-inflammatoires modérés, incluant la stabilisation des mastocytes et la réduction de la perméabilité vasculaire(Cazzola et al. 2005).

Les LAMA, représentés principalement par le tiotropium dans l'asthme sévère, bloquent les récepteurs muscariniques M3 situés sur les cellules musculaires lisses bronchiques. Cette inhibition prévient la bronchoconstriction induite par l'acétylcholine et réduit la sécrétion de mucus par les glandes sous-muqueuses(Kerstjens et al. 2012). L'ajout d'un LAMA à l'association CSI/LABA a démontré des bénéfices supplémentaires en termes de fonction pulmonaire et de contrôle de l'asthme, particulièrement chez les patients présentant un asthme sévère non contrôlé(Kerstjens et al. 2012).

Bien que les bronchodilatateurs à longue durée d'action améliorent significativement la fonction pulmonaire et les symptômes, ils n'agissent pas directement sur l'inflammation sous-jacente de l'asthme(Cazzola et al. 2005). Cette limitation souligne l'importance d'une approche thérapeutique globale ciblant à la fois l'inflammation et la bronchoconstriction dans l'asthme sévère(Cazzola et al. 2005).

### 3.2.3 Corticostéroïdes oraux

Les corticostéroïdes oraux (CSO) représentent souvent le traitement de dernier recours dans l'asthme sévère non contrôlé malgré un traitement inhalé optimal(Sweeney et al. 2016). Ces médicaments systémiques, principalement la prednisone et la prednisolone, exercent un effet anti-inflammatoire puissant mais non spécifique, agissant sur l'ensemble de l'organisme(Sweeney et al. 2016). Leur utilisation dans l'asthme sévère peut être ponctuelle, lors des exacerbations, ou chronique, chez les patients dépendants des corticostéroïdes pour maintenir un contrôle acceptable de leur maladie(Sweeney et al. 2016).

L'efficacité des CSO dans l'asthme sévère est bien établie, avec une amélioration significative de la fonction pulmonaire, une réduction des symptômes et une diminution du risque d'exacerbations graves(Sweeney et al. 2016). Cependant, leur utilisation prolongée est associée à de nombreux effets indésirables potentiellement graves, incluant le syndrome de Cushing, l'ostéoporose, le diabète cortico-induit, l'hypertension artérielle, la cataracte, le glaucome, et un risque accru d'infections opportunistes(Price et al. 2018).

La dépendance aux corticostéroïdes oraux concerne environ 10–15 % des patients atteints d'asthme sévère, représentant une population particulièrement vulnérable nécessitant une surveillance médicale étroite et une prise en charge spécialisée(Sweeney et al. 2016). L'objectif thérapeutique principal chez ces patients est la réduction, voire l'arrêt complet des CSO, tout en

maintenant un contrôle acceptable de l'asthme(Sweeney et al. 2016). Cette population constitue une cible privilégiée pour les biothérapies, qui ont démontré leur capacité à réduire significativement les besoins en corticostéroïdes oraux(Price et al. 2018).

### **3.3 Biothérapies existantes**

#### 3.3.1 Anti-IgE (omalizumab)

L'omalizumab (Xolair) fut la première biothérapie approuvée pour le traitement de l'asthme sévère, marquant l'avènement de la médecine personnalisée dans cette indication(Normansell et al. 2014). Cet anticorps monoclonal humanisé se lie spécifiquement à la portion Fc des IgE circulantes, formant des complexes immuns qui sont rapidement éliminés par le système réticulo-endothélial(Normansell et al. 2014). Cette liaison empêche les IgE de se fixer sur leurs récepteurs à haute affinité (FcεRI) situés sur les mastocytes et les basophiles, prévenant ainsi la dégranulation de ces cellules et la libération de médiateurs inflammatoires(Normansell et al. 2014).

L'efficacité de l'omalizumab a été démontrée dans plusieurs essais cliniques contrôlés, montrant une réduction significative des exacerbations d'asthme, une optimisation de la fonction respiratoire et du bien-être quotidien, ainsi qu'une diminution des besoins en corticostéroïdes oraux (Normansell et al. 2014; Hanaia et al. 2011).

Les études en vie réelle ont confirmé ces bénéfices, avec des taux de réponse clinique satisfaisants chez environ 60–70 % des patients traités(Normansell et al. 2014).

L'utilisation de l'omalizumab est limitée aux patients présentant un asthme allergique sévère, avec des IgE totales comprises entre 30 et 1500 UI/mL et une sensibilisation prouvée à au moins un aéroallergène pérenne(Normansell et al. 2014). Cette restriction phénotypique exclut une proportion importante de patients atteints d'asthme sévère, particulièrement ceux présentant un asthme non-allergique ou avec des taux d'IgE très élevés (Normansell et al. 2014). De plus, le coût élevé du traitement et la nécessité d'une administration hospitalière tous les 15 jours ou tous les mois constituent des contraintes pratiques importantes(Normansell et al. 2014).

### 3.3.2 Anti-IL-5/IL-5R (mépilizumab, reslizumab, benralizumab)

La voie de l'IL-5 représente une cible thérapeutique majeure dans l'asthme sévère à éosinophiles, avec trois anticorps monoclonaux approuvés : le mépilizumab, le reslizumab et le benralizumab (Pavord et al. 2012; FitzGerald et al. 2016). Ces médicaments agissent par des mécanismes légèrement différents mais convergent vers la réduction de l'inflammation éosinophilique, qui joue un rôle central dans de nombreux cas d'asthme sévère (Pavord et al. 2012).

Le mépilizumab (Nucala) est un anticorps monoclonal humanisé généralement administré une fois toutes les 4 semaines par voie sous-cutanée, dirigé contre l'IL-5, cytokine clé dans la différenciation, la maturation, le recrutement et l'activation des éosinophiles (Pavord et al. 2012). En neutralisant l'IL-5, le mépilizumab induit une réduction rapide et soutenue du nombre d'éosinophiles sanguins et tissulaires (Pavord et al. 2012). Les essais cliniques pivots ont démontré une réduction significative des exacerbations d'asthme (environ 50 % par rapport au placebo), une amélioration de la fonction pulmonaire et une réduction des doses de corticostéroïdes oraux nécessaires (Pavord et al. 2012).

Le reslizumab (Cinqair) partage le même mécanisme d'action que le mépilizumab mais présente quelques différences pharmacocinétiques. Il est administré par voie intraveineuse toutes les 4 semaines, à une dose ajustée au poids corporel. Son efficacité est similaire à celle du mépilizumab, avec une diminution de la fréquence des exacerbations et une meilleure fonction respiratoire chez les patients présentant un asthme sévère à éosinophiles (Pavord et al. 2012).

Le benralizumab (Fasenra) se distingue par son mécanisme d'action unique : il cible le récepteur  $\alpha$  de l'IL-5 (IL-5R $\alpha$ ) exprimé sur les éosinophiles et les basophiles, induisant leur déplétion quasi-complète par cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) (FitzGerald et al. 2016). Cette approche permet une élimination plus rapide et plus complète des éosinophiles par rapport aux anti-IL-5 classiques (FitzGerald et al. 2016). Le benralizumab présente également l'avantage d'une administration moins fréquente (toutes les 8 semaines en sous-cutanée après les trois premières doses mensuelles) (FitzGerald et al. 2016).

### 3.3.3 Anti-IL-4R (dupilumab)

Le dupilumab (Dupixent) représente une approche thérapeutique innovante dans l'asthme sévère en ciblant simultanément deux cytokines clés de l'inflammation de type 2 : l'IL-4 et l'IL-13 (Castro et al. 2018). Cet anticorps monoclonal humain se lie spécifiquement à la sous-unité  $\alpha$  du récepteur à l'IL-4 (IL-4R $\alpha$ ), qui est partagée par les récepteurs de l'IL-4 et de l'IL-13, bloquant ainsi la signalisation de ces deux cytokines (Castro et al. 2018).

L'IL-4 et l'IL-13 jouent des rôles cruciaux dans la pathogenèse de l'asthme de type 2. L'IL-4 est impliquée dans la différenciation des lymphocytes T naïfs en cellules Th2, la commutation isotypique vers la production d'IgE, et l'activation des mastocytes et des basophiles (Castro et al. 2018).

L'IL-13, quant à elle, induit la production de mucus par les cellules caliciformes, favorise la fibrose sous-épithéliale, et contribue à l'hyperréactivité bronchique (Castro et al. 2018). En bloquant simultanément ces deux voies, le dupilumab offre une approche thérapeutique plus complète de l'inflammation de type 2 (Castro et al. 2018).

Les essais cliniques du dupilumab dans l'asthme sévère ont démontré une efficacité remarquable, avec des réductions significatives des exacerbations d'asthme (40–60 % selon les études), une amélioration de la fonction pulmonaire, et une réduction des doses de corticostéroïdes oraux nécessaires (Castro et al. 2018; Rabe et al. 2018). L'efficacité du dupilumab est particulièrement marquée chez les patients présentant un asthme sévère à éosinophiles et/ou avec une FeNO élevée, confirmant son efficacité dans l'asthme de type 2 (Castro et al. 2018).

Un avantage particulier du dupilumab réside dans sa capacité à traiter simultanément plusieurs pathologies allergiques. Il est également approuvé pour la dermatite atopique et la rhino-sinusite chronique avec polypose nasale, offrant une approche thérapeutique globale pour les patients présentant plusieurs comorbidités allergiques, situation fréquente dans l'asthme sévère (Castro et al. 2018).

### **3.4 Limites des traitements actuels**

Malgré les progrès apportés par les biothérapies, on fait toujours face à plusieurs limites dans les options des traitements actuellement disponibles(Buhl et al. 2022).

La première limitation est que la majorité des biothérapies actuels cible le phénotype type 2 laissant le non-type 2 sans options thérapeutiques adaptées(Sze et al. 2020). Cependant L'asthme non-type 2 représente environ 50 % des cas d'asthme sévère, et souvent associé à une résistance aux corticostéroïdes, et à un pronostic vital moins favorable(Sze et al. 2020). Les patients présentant ce phénotype restent souvent dépendants des corticostéroïdes oraux, donc exposés à tous les risques d'effets indésirables associés à une utilisation prolongée(Buhl et al. 2022).

La deuxième limitation majeure concerne l'identification des patients répondeurs. Bien que des biomarqueurs prédictifs de réponse aient été identifiés pour chaque biothérapie, une proportion non négligeable de patients ne répond pas de manière satisfaisante au traitement, même lorsqu'ils présentent le phénotype inflammatoire théoriquement approprié(Buhl et al. 2022). Cette hétérogénéité de réponse souligne la complexité de l'asthme sévère et la nécessité de développer des approches thérapeutiques plus personnalisées(Sze et al. 2020).

L'accessibilité économique constitue aussi un grand obstacle. Vu le coût élevé des différentes biothérapies, qui varie entre 15 000 et 30 000 euros par patient et par an, l'accès au traitement est limité, ce qui entraîne une accessibilité conditionnée par des critères de sélection stricts(Paitraud 2023). Cette contrainte économique peut retarder l'initiation du traitement et exclure certains patients qui pourraient en bénéficier.

Enfin, les modalités d'administration des biothérapies actuelles présentent des contraintes pratiques. La nécessité d'injections SC/IV, souvent toutes les quatre semaines, parfois hospitalières, une surveillance médicale étroite requise et une réévaluation après quelque mois peuvent affecter la qualité de vie des patients(« AJPO2-N°05-BD-ppp-sans-labos-2-2.pdf », s. d.; Matucci et al. 2018).

## 4. LA VOIE THYMIC STROMAL LYMPHOPOIETIN ET SES CIBLES THÉRAPEUTIQUES

### 4.1 Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP)

Produite par diverses cellules, y compris les cellules épithéliales pulmonaires, la TSLP est une cytokine de la famille des Interleukines 2. Elle est désormais reconnue comme un médiateur crucial de l'inflammation allergique et un régulateur clé de l'immunité de type 2 (Khalaf et al. 2019). Elle joue un rôle clé dans la résistance aux corticostéroïdes impliquée dans l'inflammation des voies respiratoires médiée par les ILC2 et un stimulateur significatif de l'activation de la réponse immunitaire adaptative dans l'asthme (Khalaf et al. 2019).

La TSLP se fixe à son récepteur situé à la surface des cellules connu sous le nom récepteur de lymphopoïétine stromale thymique (TSLPR) qui est exprimé sur de nombreux types cellulaires, y compris les lymphocytes T, B, NK, monocytes, basophiles, éosinophiles, les cellules dendritiques et ILC2 aussi bien que dans les cellules épithéliales. Ensemble, cette interaction déclenche une réponse transcriptionnelle dans les compartiments immunitaires inné et adaptatif. Elle augmente également la sécrétion de cytokines de type 2 (IL-4, IL-5, IL-13, IL-25, IL-33, TSLP). Cela contribue à la formation d'un endotype pathogène, ce qui entraîne une évolution de l'inflammation dans l'asthme (Khalaf et al. 2019).

Deux isoformes de TSLP ont été identifiées chez l'homme : une forme longue (159 acides aminés) et une forme courte (63 acides aminés). La forme longue, inductible par des stimuli inflammatoires, est la forme biologiquement active impliquée dans la pathogenèse de l'asthme (Harada et al. 2011). La forme courte, constitutivement exprimée, semble jouer un rôle dans l'homéostasie tissulaire et la régulation de l'inflammation (Bjerkkan et al. 2015).

La TSLP est principalement produite par les cellules épithéliales des voies respiratoires, de la peau, et de l'intestin en réponse à divers stimuli :

- **Allergènes** : Acariens, pollens, allergènes alimentaires
- **Agents infectieux** : Virus respiratoires, bactéries, champignons
- **Irritants** : Fumée de tabac, polluants atmosphériques, ozone
- **Cytokines pro-inflammatoires** : IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-13

- **Dommages tissulaires** : lésions épithéliales ce qui causent une altération de la muqueuse respiratoire(Brister et al. 2024; Ebina-Shibuya et Leonard 2023).

L'expression de TSLP est régulée par plusieurs voies de signalisation. Parmi les facteurs qui augmentent sa transcription, on retrouve NF- $\kappa$ B, AP-1, et STAT6(Ebina-Shibuya et Leonard 2023; Goenka et Kaplan 2011). Ces mêmes voies peuvent être activées par plusieurs stimuli notamment les récepteurs Toll-like (TLR), les récepteurs aux cytokines, et les signaux de danger cellulaire ce qui conduit à une production accrue de TSLP(Kato et al. 2007).

Sur le plan génétique, certains polymorphismes du gène TSLP ont été liés au risque de développer un asthme. Les variants rs1837253 et rs2289278 ont été étudiées et les résultats ont montré un lien avec les taux sériques de TSLP et l'asthme allergique(Mexico City Childhood Asthma Study (MCAAS) et al. 2011). Ces données génétiques renforcent l'importance de TSLP dans la susceptibilité à l'asthme.

## **4.2 Rôle de TSLP dans l'asthme**

La TSLP occupe une position stratégique dans la pathogenèse de l'asthme en agissant comme un médiateur d'alarme précoce qui initie et coordonne la réponse inflammatoire(figure2)(Parnes et al. 2022). Son rôle a été démontré dans plusieurs modèles expérimentaux et confirmé par des études cliniques chez l'homme.

Dans l'asthme allergique, la TSLP libérée par l'épithélium bronchique active les cellules dendritiques présentes dans la sous-muqueuse. Cette activation se traduit par l'augmentation de l'expression de molécules de co-stimulation (CD40, CD80, CD86) et la production de chimiokines (CCL17, CCL22) qui favorisent le recrutement et l'activation des lymphocytes Th2(Ying et al. 2005).

La TSLP induit également l'expression de OX40L (OX40 ligand) sur les cellules dendritiques, un signal crucial pour la différenciation et l'expansion des cellules Th2(Ito et al. 2005). Cette interaction OX40L-OX40 est essentielle pour la mémoire immunologique et explique la chronicité de la réponse allergique.

Au niveau des ILC2, la TSLP agit en synergie avec l'IL-25 et l'IL-33 pour promouvoir leur activation et leur production de cytokines T2. Cette voie innée est particulièrement importante dans l'asthme non allergique éosinophilique, où l'inflammation peut se développer indépendamment de la sensibilisation allergique(Y. Wang et Liu 2024).

La TSLP influence également d'autres types cellulaires impliqués dans l'asthme :

- **Éosinophiles** : Prolonge leur survie et augmente leur capacité de dégranulation
- **Basophiles** : Stimule leur différenciation et leur production d'histamine
- **Mastocytes** : Favorise leur activation et la libération de médiateurs inflammatoires
- **Cellules musculaires lisses** : Induit leur prolifération et leur hyperréactivité
- **Fibroblastes** : Stimule la production de collagène et le remodelage tissulaire

Des études cliniques ont confirmé l'élévation des taux de TSLP dans différents compartiments chez les patients asthmatiques. Les concentrations de TSLP sont augmentées dans le sérum, l'expectoration induite, le lavage broncho-alvéolaire, et les condensats d'air exhalé des patients asthmatiques comparativement aux sujets sains (Andreasson et al. 2024).

Notamment, les taux de TSLP corrélerent avec la sévérité de l'asthme, le degré d'obstruction bronchique, et la fréquence des exacerbations. Cette corrélation clinique soutient le rôle pathogénique de TSLP et justifie son ciblage thérapeutique. (Andreasson et al. 2024; Gauvreau et al. 2020).

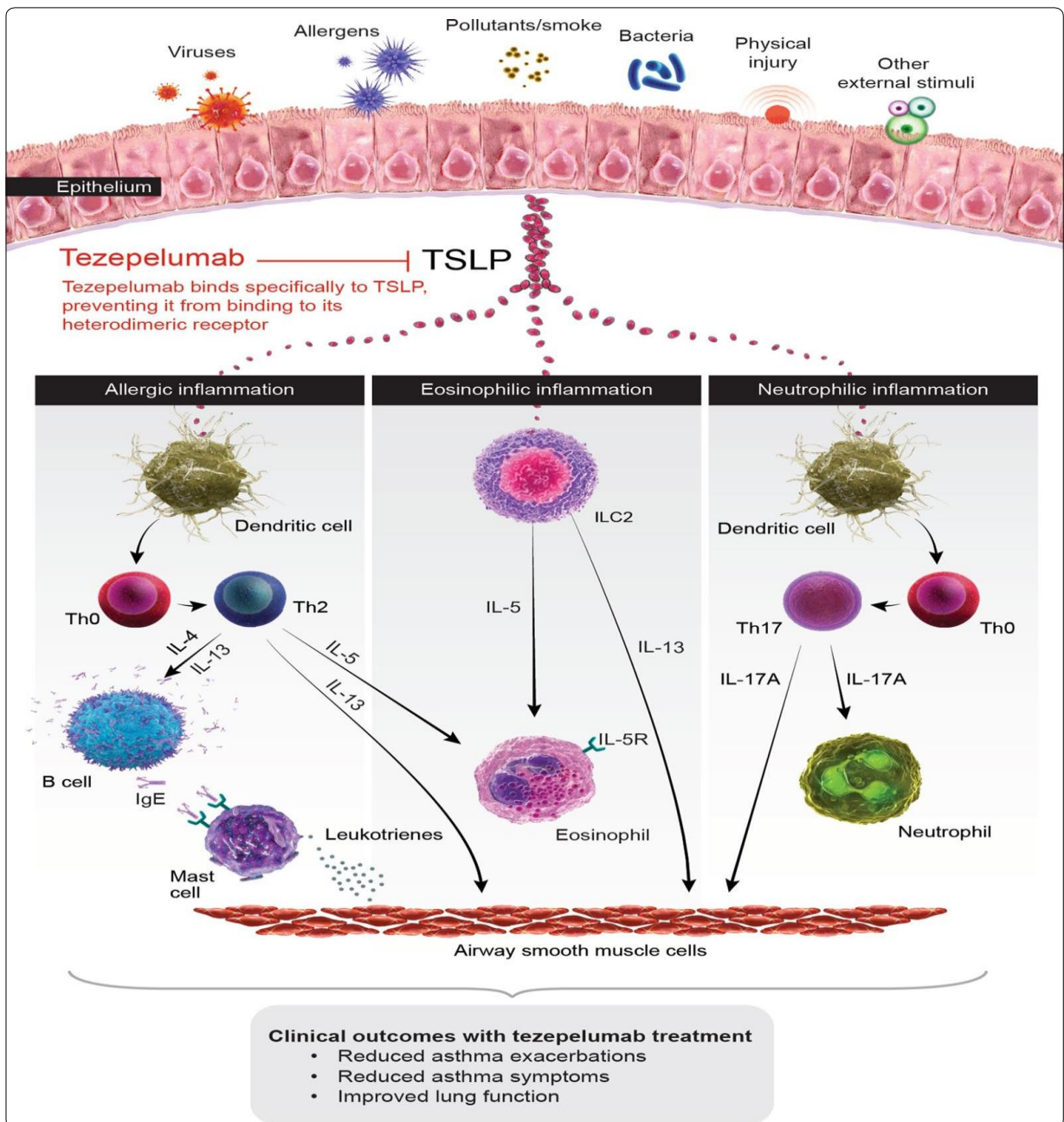


Figure (2) : Mécanisme d'action du tezepelumab dans l'asthme sévère (Menzies-Gow, Ponnarambil, et al. 2020)

### 4.3 Voies de signalisation

La TSLP exerce ses effets biologiques en se liant à un complexe récepteur hétérodimérique composé de la sous-unité TSLPR (TSLP receptor) et de la chaîne  $\alpha$  du récepteur à l'IL-7 (IL-7R $\alpha$ ). Cette interaction déclenche une cascade de signalisation intracellulaire complexe (figure3)(Brister et al. 2024).

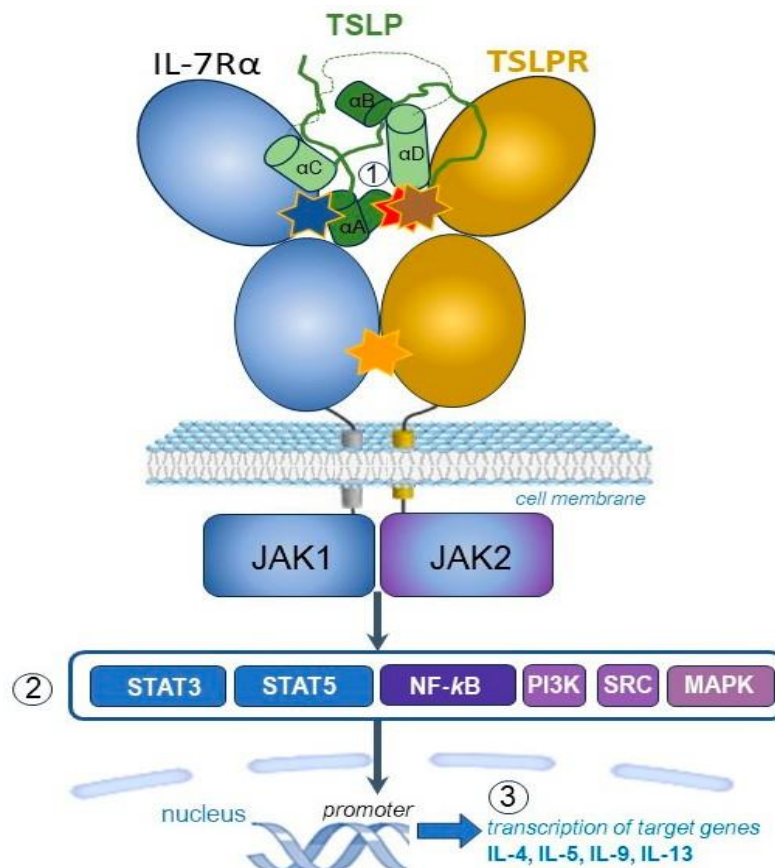


Figure (3) : Représentation graphique du TSLP et son récepteur hétérodimérique ainsi que les différentes voies de signalisations intracellulaire(Smolinska et al. 2023).

La liaison de TSLP à son récepteur hétérodimérique **TSLPR** (récepteur spécifique de TSLP) et à l'**IL-7R $\alpha$**  (chaîne  $\alpha$  du récepteur de l'interleukine-7) induit la phosphorylation de kinases Janus JAK2 et JAK1 qui sont associées respectivement aux domaines intra-cytoplasmiques de TSLPR et IL-7R $\alpha$ . Cette activation des JAKs conduit à la phosphorylation de résidus tyrosine sur les protéines STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription), principalement STAT3 et STAT5(Rochman et al. 2010).

Les protéines STAT phosphorylées forment des homodimères ou des hétérodimères qui transloquent vers le noyau où elles se lient aux séquences régulatrices de gènes cibles. Cette

voie JAK-STAT est la voie de signalisation canonique de TSLP et conduit à la transcription de gènes impliqués dans la différenciation cellulaire, la survie, et la production de cytokines(Brister et al. 2024).

En parallèle de la voie JAK-STAT, TSLP active d'autres voies de signalisation :

- **Voie PI3K-AKT** : Importante pour la survie cellulaire et la résistance à l'apoptose
- **Voie NF- $\kappa$ B** : Régule l'expression de gènes pro-inflammatoires et de survie
- **Voies MAPK** : Incluant ERK1/2, p38, et JNK, impliquées dans la prolifération et l'activation cellulaire(Brister et al. 2024).

L'expression du récepteur TSLPR est finement régulée et varie selon le type cellulaire et l'état d'activation. Les cellules dendritiques, les ILC2, les mastocytes, et les basophiles expriment constitutivement TSLPR, tandis que son expression peut être induite sur d'autres types cellulaires par des stimuli inflammatoires(« Lymphopoïétine stromale thymique (TSLP), ses isoformes et l'interaction avec l'épithélium dans l'allergie et l'asthme », s. d.).

La régulation négative de la signalisation TSLP implique plusieurs mécanismes. Les protéines suppresseurs de signalisation des cytokines SOCS (Suppressors of Cytokine Signaling), particulièrement SOCS1 et SOCS3, inhibent la voie JAK-STAT par un mécanisme de rétrocontrôle négatif. Les phosphatases comme PTP1B et PTEN contribuent également à la désactivation des voies de signalisation(« Lymphopoïétine stromale thymique (TSLP), ses isoformes et l'interaction avec l'épithélium dans l'allergie et l'asthme », s. d.; Yoshimura et al. 2007).

La compréhension de ces voies de signalisation a permis d'identifier des cibles thérapeutiques potentielles au-delà de TSLP elle-même. Des inhibiteurs de JAK, des modulateurs des voies MAPK, et des antagonistes du récepteur TSLPR sont en cours d'évaluation préclinique(Corren et Ziegler 2019; « Lymphopoïétine stromale thymique (TSLP), ses isoformes et l'interaction avec l'épithélium dans l'allergie et l'asthme », s. d.).

## 5. TEZEPELUMAB - CARACTÉRISTIQUES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Structure et mécanisme d'action

Le tezepelumab (AMG 157, MEDI9929) est un anticorps monoclonal entièrement humain de sous-classe IgG2 $\lambda$  dirigé contre la TSLP (la cytokine thymique stromale lymphopoïétine) humaine (Corren et al. 2017). Développé conjointement par Amgen et AstraZeneca, cet anticorps a été conçu par la technologie des souris transgéniques XenoMouse®, permettant la production d'anticorps entièrement humains et réduisant ainsi le risque d'immunogénicité (Jakobovits et al. 2007).

La structure du tezepelumab comprend deux chaînes lourdes et deux chaînes légères reliées par des ponts disulfures. Le poids moléculaire est d'environ 147 kDa. Les régions déterminantes de la complémentarité (CDR) de l'anticorps ont été optimisées pour assurer une liaison haute affinité et spécifique à la TSLP (group, s. d.).

Le mécanisme d'action du tezepelumab repose sur la neutralisation directe de la TSLP par liaison compétitive. L'anticorps se lie à la TSLP avec une constante de dissociation (Kd) de 0,6 nM, indiquant une affinité élevée. Cette liaison empêche l'interaction de TSLP avec son récepteur, bloquant ainsi l'activation de la cascade de signalisation en aval (Verstraete et al. 2017; Gauvreau et al. 2014).

L'originalité du tezepelumab réside dans sa position d'intervention en amont de la cascade inflammatoire. Contrairement aux autres biothérapies de l'asthme qui ciblent des médiateurs plus en aval (IgE, IL-5, IL-4/IL-13), le tezepelumab bloque un médiateur proximal capable d'initier plusieurs voies inflammatoires (Verstraete et al. 2017; Nakajima et al. 2020).

Cette approche "upstream" présente plusieurs avantages théoriques :

- **Spectre d'action large** : Blocage simultané de multiples voies inflammatoires
- **Efficacité pan-phénotypique** : Activité potentielle indépendante du phénotype T2
- **Prévention du remodelage (dommage tissulaire)** : Intervention précoce dans la cascade pathologique
- **Réduction de la compensation** : Limitation des mécanismes de contournement (alternatifs) (« Des données translationnelles illustrent un mécanisme plus puissant avec

Verekitug, un nouvel anticorps antagoniste du récepteur TSLP — Dim, 15/06/2025 - 07 », s. d.; Nakajima et al. 2020).

Des études *in vitro* ont confirmé la capacité du tezepelumab à inhiber l'activation des cellules dendritiques, la différenciation des cellules Th2, et la production de cytokines inflammatoires induite par TSLP. Ces effets se traduisent par une réduction de la production d'IL-4, IL-5, IL-13, et d'autres médiateurs de l'inflammation allergique(Nakajima et al. 2020; « Des données translationnelles illustrent un mécanisme plus puissant avec Verekitug, un nouvel anticorps antagoniste du récepteur TSLP — Dim, 15/06/2025 - 07 », s. d.).

## **5.2 Pharmacocinétique et pharmacodynamie**

Les caractéristiques pharmacocinétiques du tezepelumab ont été étudiées dans plusieurs essais cliniques chez des sujets sains et des patients asthmatiques. L'anticorps présente une pharmacocinétique linéaire dans la gamme de doses thérapeutiques, avec une relation dose-exposition proportionnelle(Zheng et al. 2024).

Après administration sous-cutanée, le tezepelumab atteint des concentrations plasmatiques maximales (C<sub>max</sub>) en 2 à 6 jours. La biodisponibilité absolue par voie sous-cutanée est d'environ 74%, permettant une administration ambulatoire. Le volume de distribution apparent (V<sub>d</sub>/F) est de 4,2 L, suggérant une distribution principalement dans l'espace extravasculaire(« tezspre-product-monograph-fr.pdf », s. d.-a).

La demi-vie d'élimination terminale du tezepelumab est de 20 à 25 jours, permettant une administration mensuelle. Cette demi-vie est comparable à celle d'autres anticorps monoclonaux thérapeutiques et reflète l'élimination par les voies cataboliques normales des immunoglobulines(W. Wang et al. 2008).

Le métabolisme du tezepelumab suit les voies physiologiques des anticorps endogènes. L'élimination se fait principalement par catabolisme protéolytique dans le système réticulo-endothélial. Aucune interaction médicamenteuse significative n'a été identifiée, l'anticorps n'étant pas métabolisé par les cytochromes P450(W. Wang et al. 2008).

L'analyse pharmacocinétique de population a identifié plusieurs co-variables influençant l'exposition au tezepelumab :

- **Poids corporel** : Relation inverse avec la clairance, justifiant une dose fixe
- **Anticorps anti-médicament** : Augmentation modérée de la clairance

- **Albumine sérique** : Corrélation positive avec les concentrations plasmatiques
- **Âge et sexe** : Pas d'influence cliniquement significative(Menzies-Gow, Colice, et al. 2020).

Sur le plan pharmacodynamique, le tezepelumab induit une réduction dose-dépendante des biomarqueurs de l'inflammation T2. Les études cliniques ont démontré une diminution des éosinophiles sanguins, de la fraction d'oxyde nitrique exhalé (FeNO), et des IgE totales(Menzies-Gow, Colice, et al. 2020).

La relation exposition-réponse a été caractérisée pour les paramètres d'efficacité. Une relation sigmoïde (Emax) décrit la relation entre les concentrations plasmatiques de tezepelumab et la réduction du taux d'exacerbations. La dose de 210 mg toutes les 4 semaines permet d'atteindre le plateau d'efficacité(Menzies-Gow, Colice, et al. 2020).

Des études de pharmacocinétique spéciale ont été menées dans des populations particulières. Chez les patients avec insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Les données sont limitées chez les patients avec insuffisance sévère(Menzies-Gow, Colice, et al. 2020; Keizer et al. 2010).

### **5.3 Posologie et administration**

La posologie recommandée du tezepelumab (Tezspire®) est de 210 mg administrés par voie sous-cutanée chaque mois. Cette posologie a été sélectionnée en tenant compte des résultats de l'étude PATHWAY de phase IIb, qui a comparé trois doses (70, 210, et 280 mg) et qui a prouvé une efficacité comparable entre les doses de 210 et 280 mg (« tezspire-product-monograph-fr.pdf », s. d.-a).

Le tezepelumab se présente sous la forme de solution prête à l'emploi, conditionné en seringue pré-remplie de 1,91 mL, ce qui est équivalent à une dose de 210 mg de principe actif. Ce qui donne une concentration de 110 mg/ML. La solution a un aspect claire, incolore et présente parfois des opalescences légères (« Tezspire | Agence européenne des médicaments (EMA) » 2022).

Le tezepelumab est injecté par voie sous-cutanée au niveau de la cuisse, l'abdomen, ou la partie supérieure du bras. Il est recommandé de varier les sites d'injection afin de réduire les réactions locales. L'injection peut être réalisée par le patient lui-même, un proche aidant après une formation appropriée, des infirmiers si besoins ou bien à l'hôpital(souvent pour la première injection)(Corren et al. 2023).

Les conditions de conservation sont importantes pour maintenir la stabilité du produit. Pour le protéger de la lumière le tezepelumab doit être conservé au réfrigérateur (2-8°C) dans l'emballage d'origine. Le produit peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25°C) pendant maximum 30 jours (« tezspire-epar-product-information\_en.pdf », s. d.).

Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction de l'âge, du poids corporel, du sexe, ou de l'origine ethnique. Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que ces facteurs n'influencent pas significativement l'exposition au tezepelumab (Corren et al., s. d.).

Des considérations particulières s'appliquent à certaines populations :

- **Insuffisance rénale/hépatique** : Pas d'ajustement nécessaire pour les formes légères à modérées
- **Patients âgés** : Données limitées chez les patients >75 ans
- **Patients pédiatriques** : Approbation à partir de 12 ans, études en cours chez les enfants plus jeunes (Corren et al., s. d.; « tezspire-product-monograph-fr.pdf », s. d.-a).

L'arrêt du traitement est recommandé en cas d'inefficacité après quelques mois de traitement bien conduit. Les critères d'évaluation de l'efficacité incluent la réduction des exacerbations, l'amélioration du contrôle de l'asthme, et la diminution des corticoïdes oraux si applicable (Wechsler et al. 2020).

## 6. ESSAIS CLINIQUES ET EFFICACITÉ

### 6.1 Études de phase I et II

Le développement clinique du tezepelumab a débuté par une étude de phase I évaluant sa sécurité et sa pharmacocinétique chez des sujets sains et des patients avec dermatite atopique. Cette première étude, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, a inclus 113 participants recevant des doses uniques de 0,3 à 10 mg/kg par voie intraveineuse ou des doses répétées de 2,1 à 4,2 mg/kg (Parnes et al. 2019).

Selon résultats on constate que le tezepelumab suit une pharmacocinétique linéaire et proportionnelle à la dose, il a une demi-vie d'élimination de 19,9 à 25,7 jours. Il présente une bonne sécurité avec des effets secondaires comparables à ceux de l'effet placebo. L'étude a validé aussi l'activité pharmacodynamique de tezepelumab, avec une diminution des biomarqueurs de l'inflammation de type 2 (Parnes et al. 2019).

Une étude de preuve de concept a ensuite été menée chez 31 patients avec asthme allergique léger. Cette étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, a évalué l'effet du tezepelumab (700 mg IV toutes les 4 semaines pendant 12 semaines) sur la réponse allergique (Gauvreau et al. 2014).

Les résultats ont montré une réduction significative de la réponse bronchique précoce et tardive après provocation allergénique. Le tezepelumab a réduit la chute du VEMS de 34% au jour 42 et de 46% au jour 84 par rapport au placebo. Cette étude a également démontré une amélioration de l'hyperréactivité bronchique, avec une augmentation de la PC20 méthacholine (Gauvreau et al. 2014).

Des réductions significatives des biomarqueurs inflammatoires ont été observées :

- **Éosinophiles sanguins** : Réduction de 89% à 12 semaines
- **FeNO** : Diminution de 41% par rapport au placebo
- **Éosinophiles dans l'expectoration** : Réduction de 72%
- **IgE totales** : Diminution non significative (Gauvreau et al. 2020).

Ces résultats encourageants ont conduit au développement d'études de phase II dans l'asthme sévère, avec l'hypothèse que le ciblage d'un médiateur en amont pourrait bénéficier à un spectre plus large de patients que les biothérapies existantes (Corren et al., s. d.).

## **6.2 Étude PATHWAY (Phase IIb)**

L'étude PATHWAY a représenté l'essai clinique pivot de phase IIb évaluant l'efficacité et la sécurité du tezepelumab dans l'asthme sévère non contrôlé. Cette étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, a été menée dans 12 pays entre décembre 2013 et mars 2017(Carr et al. 2024).

Les critères d'inclusion comprenaient des patients âgés de 18 à 75 ans avec asthme non contrôlé malgré un traitement par CSI à doses moyennes à élevées ( $\geq 250$   $\mu\text{g}/\text{jour}$  d'équivalent fluticasone) associé à un LABA. Les patients devaient avoir un historique d'au moins 2 exacerbations ou 1 exacerbation sévère avec hospitalisation dans les 12 mois précédents(Menzies-Gow, Colice, et al. 2020; Kurihara et al. 2023).

Au total, 550 patients ont été randomisés en 4 groupes : placebo, tezepelumab 70 mg (toutes les 4 semaines), 210 mg (toutes les 4 semaines), ou 280 mg (toutes les 2 semaines) administrés par voie sous-cutanée pendant 52 semaines. L'originalité de cette étude était l'inclusion de patients indépendamment de leur phénotype inflammatoire, contrairement aux autres biothérapies(Kurihara et al. 2023).

La réduction du nombre d'exacerbation moyen par an (AAER) constitue le principal critère d'évaluation de cette étude. Les critères secondaires comprennent le contrôle de l'asthme (ACQ-6), la qualité de vie (AQLQ), la fonction pulmonaire (VEMS), et les biomarqueurs inflammatoires(Kurihara et al. 2023).

Les résultats sur le critère principal ont été positifs. Le tezepelumab a permis de baisser l'AAER de manière significative à toutes les doses testées :

- **70 mg** : Réduction de 61% (RR 0,39 ; IC 95% 0,28-0,54 ;  $p < 0,001$ )
- **210 mg** : Réduction de 71% (RR 0,29 ; IC 95% 0,20-0,41 ;  $p < 0,001$ )
- **280 mg** : Réduction de 66% (RR 0,34 ; IC 95% 0,24-0,49 ;  $p < 0,001$ )(Kurihara et al. 2023).

L'efficacité était indépendante du taux d'éosinophiles sanguins baseline, ce qui constitue une différence majeure avec les autres biothérapies. Des réductions significatives des exacerbations ont été observées chez les patients avec éosinophiles  $< 150/\mu\text{L}$ ,  $150-300/\mu\text{L}$ , et  $> 300/\mu\text{L}$ (Kurihara et al. 2023).

Les analyses de sous-groupes ont confirmé l'efficacité du tezepelumab indépendamment de plusieurs caractéristiques baseline :

- **FeNO** : Efficacité similaire avec FeNO <25 ppb et ≥25 ppb
- **IgE totales** : Bénéfice indépendant du taux d'IgE
- **Statut allergique** : Efficacité chez les patients allergiques et non allergiques
- **Polypes nasaux** : Bénéfice similaire avec ou sans polypes(Kurihara et al. 2023; Lugogo et al. 2025).

Sur les critères secondaires, le tezepelumab a démontré des améliorations significatives :

- **Contrôle de l'asthme (ACQ-6)** : Amélioration de 0,23 à 0,37 points selon la dose
- **Qualité de vie (AQLQ)** : Amélioration de 0,29 à 0,45 points
- **VEMS pré-bronchodilatateur** : Augmentation de 110 à 150 ml

Les biomarqueurs inflammatoires ont montré des réductions significatives et durables:

- **Éosinophiles sanguins** : Réduction de 80-90% maintenue tout au long de l'étude
- **FeNO** : Diminution de 45-55% dès la semaine 2
- **IgE totales** : Réduction de 20-30% progressive(Kurihara et al. 2023; Lugogo et al. 2025).

### **6.3 Étude NAVIGATOR (Phase III)**

L'étude NAVIGATOR, essai clinique pivot de phase III, a été conçue pour confirmer l'efficacité et la sécurité du tezepelumab dans une population plus large de patients avec asthme sévère non contrôlé. Cette étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, a inclus 1061 patients dans 20 pays(Menzies-Gow et al. 2021).

Les critères d'inclusion étaient similaires à PATHWAY mais cette fois ils ont inclus les adolescents de 12 à 17 ans et aux adultes jusqu'à 80 ans. Les patients inclus devaient avoir un asthme sévère non contrôlé malgré CSI à dose moyenne ou élevée, avec ou sans un autre traitement contrôleur(Menzies-Gow et al. 2021).

Les patients étaient selon les taux d'éosinophiles sanguins (<300/μL vs ≥300/μL) pour assurer une représentation équilibrée des phénotypes T2-high et T2-low. Cette répartition était cruciale pour démontrer l'efficacité pan-phénotypique du tezepelumab(Menzies-Gow, Colice, et al. 2020).

Les patients ont été randomisés 1:1 pour recevoir soit le tezepelumab 210 mg (n=529) soit le placebo (n=532) par injection SC chaque mois pendant un an. La dose de 210 mg avait été sélectionnée sur la base des résultats de PATHWAY(Menzies-Gow et al. 2021).

Le critère principal d'évaluation était identique à PATHWAY : réduction de l'AAER à 52 semaines. Les critères secondaires hiérarchisés incluaient le contrôle de l'asthme (ACQ-6), la qualité de vie (AQLQ[S]+12), et la fonction pulmonaire (VEMS pré-bronchodilatateur)(Corren et al., s. d.).

Les résultats ont confirmé l'efficacité du tezepelumab. La réduction de l'AAER était de 56% par rapport au placebo. Cette réduction était observée dès les premiers mois de traitement et se maintenait tout au long de l'étude(Wechsler et al. 2022).

L'analyse des sous-groupes selon les biomarqueurs T2 a confirmé l'efficacité pan-phénotypique

- **Éosinophiles <300/μL** : Réduction de 42% (RR 0,58 ; IC 95% 0,44-0,77)
- **Éosinophiles ≥300/μL** : Réduction de 65% (RR 0,35 ; IC 95% 0,27-0,46)
- **FeNO <25 ppb** : Réduction de 44% (RR 0,56 ; IC 95% 0,41-0,76)
- **FeNO ≥25 ppb** : Réduction de 60% (RR 0,40 ; IC 95% 0,32-0,51)
- **ACQ-6** : Amélioration de 0,20 points (IC 95% 0,11-0,29 ; p<0,001)
- **AQLQ[S]+12** : Amélioration de 0,37 points (IC 95% 0,25-0,49 ; p<0,001)
- **VEMS pré-bronchodilatateur** : Augmentation de 0,12 L (IC 95% 0,07-0,17 ; p<0,001) (Wechsler et al. 2022).

Les exacerbations sévères nécessitant une hospitalisation ou un passage aux urgences ont été réduites de 87% (RR 0,13 ; IC 95% 0,07-0,25), démontrant l'impact clinique majeur du traitement(Menzies-Gow et al. 2023).

## **6.4 Analyses poolées**

Une analyse poolée des données de PATHWAY et NAVIGATOR a été réalisée pour augmenter la puissance statistique et analyser l'efficacité dans des sous-groupes spécifiques. Cette méta-analyse a inclus 1334 patients (665 tezepelumab, 669 placebo) et constitue la plus large base de données disponible sur le tezepelumab(Pavord et al. 2025).

L'analyse poolée a confirmé une réduction globale de l'AAER de 60% (RR 0,40 ; IC 95% 0,34-0,48 ; p<0,001). Cette efficacité était remarquablement constante entre les études, renforçant la robustesse des résultats(Pavord et al. 2025).

L'analyse de sous-groupes selon les biomarqueurs T2 a permis de définir précisément l'efficacité du tezepelumab :

- **Patients "triple T2-low"** : (éosinophiles  $<150/\mu\text{L}$ , FeNO  $<25$  ppb, pas d'allergie perannuelle) : réduction de 34% (RR 0,66 ; IC 95% 0,34-1,30)
- **Patients avec éosinophiles  $<150/\mu\text{L}$**  : Réduction de 49% (RR 0,51 ; IC 95% 0,39-0,66)
- **Patients avec éosinophiles  $\geq 450/\mu\text{L}$**  : Réduction de 78% (RR 0,22 ; IC 95% 0,15-0,33)(Pavord et al. 2025).

Ces données confirment que le tezepelumab est efficace dans tous les phénotypes, avec un gradient d'efficacité corrélé au niveau d'inflammation T2, mais sans seuil d'inefficacité(Pavord et al. 2025).

L'analyse poolée a également permis d'étudier l'impact sur les exacerbations sévères. Le tezepelumab a réduit les exacerbations avec hospitalisation ou passage aux urgences de 79% (RR 0,21 ; IC 95% 0,13-0,35), démontrant un bénéfice clinique majeur(Pavord et al. 2025).

## **6.5 Autres études en cours**

Plusieurs études complémentaires sont en cours pour évaluer des aspects spécifiques du tezepelumab. L'étude SOURCE (phase III) évalue spécifiquement l'effet d'épargne des corticoïdes oraux chez 150 patients avec asthme sévère dépendant des CSO. Cette étude est cruciale car elle cible une population à très haut risque(Wechsler et al. 2022).

L'étude DESTINATION est une extension de sécurité à long terme incluant les patients ayant terminé NAVIGATOR ou SOURCE. Cette étude évalue la sécurité et l'efficacité du tezepelumab sur une période totale de 104 semaines de traitement(Menzies-Gow et al. 2023).

L'étude CASCADE évalue l'impact du tezepelumab sur l'inflammation des voies respiratoires par biopsies bronchiques. Cette étude mécanistique permettra de mieux comprendre les effets du traitement sur l'histologie bronchique et le remodelage(Diver et al. 2021).

Des études pédiatriques sont également en cours. L'étude NAVIGATOR-pediatric analyse l'efficacité clinique du tezepelumab ainsi que sa sécurité chez les enfants de 5 à 11 ans atteints d'asthme sévère, une population avec des besoins thérapeutiques non satisfaits(« A study to investigate the efficacy and safety of tezepelumab compared with placebo in children 5 to  $< 12$  years old with severe asthma », s. d.).

## 7. PROFIL DE SÉCURITÉ ET TOLÉRANCE

### 7.1 Événements indésirables

L'évaluation approfondie du profil de sécurité du tezepelumab dans le programme de développement clinique à inclut plus de 2000 patients-années d'exposition. Un profil de sécurité favorable et comparable au placebo a été démontré grâce aux données combinées des programmes PATHWAY, NAVIGATOR et de leurs extensions(Corren et al., s. d.).

Également, les données combinées des études pivots montrent une similarité dans la l'incidence globale d'événements indésirables (EI) entre les groupes tezepelumab et placebo (75% contre 77% respectivement). Il est ainsi suggéré par cette similitude que la plupart des EI observés ne sont pas liées au traitement mais plutôt à la maladie sous-jacente(« tezspire-product-monograph-fr.pdf », s. d.-b).

Les effets indésirables les plus observés ( $\geq 3\%$  des patients) étaient :

- **Rhinopharyngite** : 20% (tezepelumab) vs 18% (placebo)
- **Infection des voies respiratoires supérieures** : 12% vs 13%
- **Céphalées** : 8% vs 6%
- **Aggravation de l'asthme** : 6% vs 8%
- **Douleur pharyngée** : 4% vs 4%
- **Bronchite** : 4% vs 3%(« tezspire-product-monograph-fr.pdf », s. d.-b; « Clinical Review » 2023).

Les réactions au site d'injection survenaient chez 3,8% des patients traités par tezepelumab contre 3,1% des patients sous placebo. Ces réactions étaient rares et légères, se limitant généralement à une érythème et/ou une douleur transitoire au site d'injection(« tezspire-product-monograph-fr.pdf », s. d.-b).

Les patients du groupe tezepelumab ont présenté moins d'événements indésirables graves (EIG) que les patients du groupe placebo (9% contre 13%). La réduction des exacerbations sévères d'asthme nécessitant une hospitalisation explique cette différence(Corren et al. 2017).

Aucun lien causal n'a été établi entre les décès survenus durant l'étude et le traitement par tezepelumab. Les quelques décès survenus étaient dus ou liés à des pathologies intercurrentes (accidents, pathologies cardiovasculaires)(Corren et al., s. d.).

Une attention particulière a été portée aux événements indésirables d'intérêt particulier:

- **Infections opportunistes** : Aucune augmentation d'incidence
- **Néoplasies** : Incidence similaire au placebo
- **Réactions d'hypersensibilité** : Très rares, aucune anaphylaxie
- **Événements cardiovasculaires** : Pas d'augmentation du risque(Corren et al., s. d.).

## **7.2 Sécurité à long terme**

L'étude DESTINATION a permis d'évaluer la sécurité du tezepelumab sur une durée médiane de 104 semaines. Au total, 796 patients, issus des études NAVIGATOR ou SOURCE ont été inclus dans cette extension ouverte, permettant de suivre la tolérance de ce traitement sur le long terme(Menzies-Gow et al. 2023).

Les résultats indiquent le maintien prolongé de cette sécurité. On observe que le taux d'effets indésirables était de 49 à 69 par 100 patients-années, et un taux de 7,85 pour les événements indésirables graves (EIG). Donc un chiffre comparables à ceux observés dans les études contrôlées de phase III(Menzies-Gow et al. 2023).

Aucune nouvelle alerte de sécurité n'a été observée pendant la période d'exposition prolongée. On a remarqué les mêmes types d'événements indésirables, majoritairement les infections respiratoires hautes et les céphalées. La fréquence des réactions locales au points d'injections est restée stable(Menzies-Gow et al. 2023).

L'analyse des marqueurs biologiques de suivi n'a mis en évidence aucun trouble significative. Les paramètres hépatiques, hématologiques, et rénaux restaient dans les valeurs de référence. La surveillance particulière des infections liées au mécanisme d'action immunosuppresseur, n'a montré aucune hausse d'incidence(Menzies-Gow et al. 2023).

L'étude DESTINATION a également validé la persistance de l'efficacité dans le temps, se traduisant par une réduction constante des exacerbations d'asthme et un maintien stable du contrôle de l'asthme et de qualité de vie(Menzies-Gow et al. 2023).

### **7.3 Immunogénicité**

L'immunogénicité du tezepelumab a été évaluée par la recherche d'anticorps anti-médicament (ADA) dans toutes les études cliniques. Cette évaluation est cruciale pour les anticorps monoclonaux car le développement d'ADA peut compromettre l'efficacité et augmenter le risque d'effets indésirables (« tezspire-product-monograph-fr.pdf », s. d.-b).

Dans l'analyse poolée des études pivots, l'incidence des ADA était faible : 2,8% des patients traités par tezepelumab développaient des ADA comparativement à 4,9% sous placebo. Cette incidence paradoxalement plus faible sous traitement actif suggère un artéfact analytique ou un biais de détection (Corren et al. 2017).

Parmi les patients développant des ADA, seulement 0,2% présentaient des anticorps neutralisants. Ces anticorps neutralisants étaient de faible titre et leur impact clinique était négligeable sur l'efficacité du traitement (« tezspire-product-monograph-fr.pdf », s. d.-c).

L'analyse pharmacocinétique chez les patients avec ADA a montré une augmentation modeste (20-30%) de la clairance du tezepelumab, sans impact cliniquement significatif sur l'exposition ou l'efficacité. Cette observation suggère que les ADA détectés sont principalement non neutralisants (Hoy 2022).

Aucune réaction d'hypersensibilité sévère n'a été associée à la présence d'ADA. Les patients avec ADA ne présentaient pas d'augmentation des réactions au site d'injection ou d'autres événements indésirables liés à l'immunogénicité (Hoy 2022).

Le faible potentiel immunogène du tezepelumab s'explique par sa nature d'anticorps entièrement humain, obtenu par la technologie XenoMouse®. Cette approche technologique réduit considérablement le risque d'immunogénicité comparativement aux anticorps chimériques ou humanisés (Hoy 2022).

Les recommandations actuelles ne préconisent pas de surveillance routinière des ADA en pratique clinique. Cependant, une recherche d'ADA pourrait être envisagée en cas de perte d'efficacité inexplicée ou de survenue de réactions d'hypersensibilité (Hoy 2022).

## 8. ASPECTS RÉGLEMENTAIRES ET ÉCONOMIQUES

### 8.1 Approbations réglementaires

Les premières approbations du tezepelumab sont intervenues en 2021-2022, concluant ainsi un programme de développement clinique d'une durée de 10 ans. Le 17 décembre 2021, la Food and Drug Administration (FDA) a accordé son approbation, suivie le 26 septembre 2022 par l'Agence européenne des médicaments (EMA)(Hoy 2022).

L'approbation FDA concerne l'indication suivante : « **Traitement d'entretien de l'asthme sévère chez les patients âgés de 12 ans et plus** » (« 761224s000lbl.pdf », s. d.). Cette indication large reflète l'efficacité démontrée du tezepelumab indépendamment du phénotype inflammatoire, une première pour les biothérapies de l'asthme(Hoy 2022).

L'approbation EMA reprend une indication similaire : « **Traitement d'entretien additionnel de l'asthme sévère chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus** » (« 761224s000lbl.pdf », s. d.). L'autorisation européenne souligne le caractère additif du traitement, qui ne remplace pas les traitements contrôleurs existants(Hoy 2022).

Plusieurs désignations accélérées ont bénéficié au processus réglementaire :

- **Breakthrough Therapy Designation (FDA)** : Désignation accordée en 2018 sur la base des résultats préliminaires du programme PATHWAY.
- **Fast Track Designation (FDA)** : Désignation obtenue dans le but d'accélérer le processus de développement.
- **Priority Review (FDA)** : Désignation obtenue dans le but de réduire la durée d'examen réglementaire.
- **PRIME Designation (EMA)** : fournir à un accompagnement scientifique renforcé afin d'accélérer le développement du médicament(Hoy 2022).

Ces désignations accélérées reflètent un besoin médical important et non satisfait pour l'asthme sévère et mettent en lumière le potentiel thérapeutique unique du tezepelumab. Parmi les arguments majeurs pour ces désignations : le mécanisme d'action upstream et l'efficacité pan-phénotypique (« Positioning of Tezepelumab in Severe Asthma » 2024).

Un Plan de Gestion des Risques (RMP) détaillé est venu accompagner cette approbation. Ce plan inclut, entre autres, des études de sécurité post-commercialisation. Également, une

surveillance renforcée des infections, des néoplasies, et des réactions d'hypersensibilité à été mise en place (« Tezspire | Agence européenne des médicaments (EMA) » 2022).

## **8.2 Évaluation économique**

L'évaluation économique du tezepelumab est complexe et nécessite de tenir en compte de son coût élevé, de ses bénéfices cliniques, et de son l'impact sur les dépenses de santé. Le coût annuel estimé du traitement de tezepelumab varie de 52 000 à 65 000 euros selon les pays. Ce prix est comparable à celui des biothérapies existantes de l'asthme (Menzies-Gow, Steenkamp, Singh, Erhardt, Rowell, Rane, Martin, Llanos, et al. 2022).

L'analyse coût-efficacité doit intégrer plusieurs facteurs clé :

- **Coût du traitement** : Tezepelumab + traitements concomitants
- **Réduction des coûts médicaux** : Hospitalisations, urgences, consultations
- **Réduction des coûts indirects** : Arrêts de travail, impact sur l'entourage
- **Amélioration de la qualité de vie** : Années de vie ajustées sur la qualité (QALY) (Menzies-Gow, Steenkamp, Singh, Erhardt, Rowell, Rane, Martin, Llanos, et al. 2022).

L'Institute for Clinical and Economic Review (ICER) américain a publié une évaluation en fin 2021 estimant le rapport coût-efficacité du tezepelumab à 150 000 à 200 000 \$/QALY (9000-12000 \$/an), au-dessus du seuil habituel de 150 000 \$/QALY. Cependant, cette évaluation ne prend pas en compte tous les bénéfices cliniques et sociétaux (« ICER Publishes Evidence Report on Tezepelumab for Severe Asthma », s. d.).

Une étude canadienne a estimé un rapport coût-efficacité plus favorable de 75 000 à 100 000 CAD\$/QALY, proche du seuil d'acceptabilité. Cette différence s'explique par des coûts de santé plus élevés au Canada et une meilleure prise en compte des coûts indirects (Habash et al. 2023).

Les analyses de sensibilité montrent que le rapport coût-efficacité est particulièrement favorable dans les sous-populations à haut risque :

- **Patients avec exacerbations fréquentes** : Réduction substantielle des coûts d'hospitalisation

- **Patients dépendants des corticoïdes oraux** : Évitement des complications liées aux CSO
- **Patients avec phénotype T2-low** : Seule option biologique disponible(Habash et al. 2023).

L'impact budgétaire dépend de la taille de la population éligible. Les estimations varient de 15 000 à 50 000 patients éligibles en France, selon les critères de sélection appliqués. Cette incertitude complique l'évaluation de l'impact budgétaire(Haute Aut. Santé, s. d.).

### **8.3 Accès au traitement**

L'accès au tezepelumab en Belgique suit les procédures établies par l'Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI/RIZIV) qui régit le remboursement des spécialités pharmaceutiques dans le système de santé belge(CBIP, s. d.).

#### 8.3.1. Statut réglementaire européen

Le tezepelumab a reçu une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'Union européenne le 19 septembre 2022, ce qui permet sa commercialisation en Belgique. Cette approbation européenne a été complétée en janvier 2023 par l'autorisation d'auto-administration via un stylo pré-rempli à usage unique, facilitant l'utilisation en ambulatoire(« Tezspire | Agence européenne des médicaments (EMA) » 2022).

#### 8.3.2. Critères d'accès au traitement et remboursement

Pour bénéficier du remboursement de Tezepelumab, il faut répondre aux critères suivants :

- **Etre âgé de 12 ans ou plus** : suivi par un pneumologue ou un pédiatre attaché à un hôpital universitaire
- **Avoir un asthme sévère T2 non contrôlé** : malgré CSI à forte dose associé à un autre traitement de fond de l'asthme
- **Le médecin spécialiste doit** :
  - Vérifier l'**adhérence** au traitement de base de l'asthme sévère
  - Contrôler la **technique d'inhalation** et l'améliorer si besoin

- Éliminer les **allergènes**, et tout facteur qui peut déclencher ou aggraver l'asthme sévère comme le **tabac**...etc.
- Faire un diagnostic **exact** de l'asthme sévère, excluant la **BPCO** et rechercher toutes les comorbidités
- Obtenir un feed-back des entretiens **BUM**

- **En parallèle le patient doit :**

- Avoir eu 2 entretiens **BUM** au minimum
- Suivi depuis **6 mois** ou plus
- Présentant un **VMS < 80%**
- Être **cortico-dépendant** ou bien avoir eu **2 exacerbation** ou **hospitalisation**
- Présentant une **éosinophilie  $\geq 150/\mu\text{L}$**  et **FeNO  $\geq 25$  ppb**(CBIP 2025; Syed 2023).

### 8.3.3. Évaluation économique

Les analyses de coût-efficacité disponibles indiquent des défis économiques significatifs pour l'accès au tezepelumab. L'analyse CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) révèle un ratio coût-efficacité incrémental de 1 334 178 \$ par année de vie ajustée sur la qualité (QALY) gagné, avec une probabilité de rentabilité de 0% au seuil de 50 000 \$ par QALY. Cette analyse suggère qu'une réduction de prix d'environ 95% serait nécessaire pour atteindre la rentabilité à ce seuil(*Tézépelumab (Tezspire) 2022*).

### 8.3.4. Expérience clinique réelle

Les données réelles du registre belge montrent une utilisation sûre des biothérapies respiratoires, y compris pendant la pandémie COVID-19, avec 14 cas confirmés sur 676 patients sans décès ni évolution sévère. L'acceptation clinique du tezepelumab devrait donc être facilitée grâce à cette expérience positive avec les biothérapies existantes(Syed 2023; Hanon et al. 2020).

### 8.3.5. Perspectives d'avenir

Plusieurs essais cliniques de phase III sont en cours pour explorer d'autres indications du tézépelumab :

- **Rhino-sinusite chronique avec polypose nasale** : L'essai WAYPOINT a récemment rapporté des résultats positifs, montrant une réduction significative de la taille des polypes nasaux et de la sévérité des symptômes (Amgen, s. d.).
- **BPCO** : L'essai COURSE évalue l'efficacité du tézépelumab dans la BPCO, avec des résultats préliminaires montrant une réduction numérique de 17% des exacerbations annuelles (Singh et al. 2025).

Des nouvelles indications potentielles :

- **Dermatite atopique** : Des études précoces suggèrent un potentiel thérapeutique du tézépelumab dans la dermatite atopique sévère, exploitant le rôle central de TSLP dans l'inflammation cutanée (Alvarenga et al. 2024).
- **Asthme pédiatrique** : Extension de l'indication aux enfants de moins de 12 ans en cours d'évaluation (Liu et al. 2025).

Exploitation des biomarqueurs prédictifs de réponse au tézépelumab :

- **TSLP sérique** : corrélation avec l'efficacité clinique en cours d'investigation dans les analyses post-hoc des essais PATHWAY et NAVIGATOR (Corren et al. 2023).
- **Profil cytokinique** : identification de cytokines prédictifs comme IL-5, IL-13 (Corren et al. 2022).

Développement d'autres approches thérapeutiques ciblant la voie TSLP :

- **Inhibiteurs du récepteur TSLP** : approches alternatives au blocage du ligand (Verstraete et al. 2017).
- **Thérapies antisens** : ciblage de l'ARNm de TSLP
- **Inhibiteurs des voies de signalisation downstream** : ciblage des voies JAK/STAT activées par TSLP (Georas et al. 2021).

## 9. PLACE DU TEZPELUMAB DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

### 9.1 Sélection des patients

Afin d'optimiser le rapport bénéfice-risque et l'efficacité économique du tezepelumab, un ciblage rigoureux et approprié des patients candidats est crucial. Le tezepelumab ne nécessite pas de biomarqueur spécifique pour prédire l'efficacité, à l'inverse des autres biothérapies de l'asthme, élargissant ainsi considérablement la population éligible (Syed 2023).

Plusieurs critères de sélection sont recommandés :

- **Diagnostic d'asthme sévère confirmé** : Selon les critères ERS/ATS 2014
- **Traitement optimal** : CSI haute dose + LABA ± autre contrôleur
- **Contrôle insuffisant** : ACQ  $\geq 1,5$  ou exacerbations  $\geq 2$ /an
- **Adhérence thérapeutique** : Vérifiée et optimisée
- **Comorbidités traitées** : Rhinite, reflux gastro-œsophagien, syndrome d'apnée de sommeil, etc. (Syed 2023; ERS 2020).

La stratégie de sélection doit prendre en compte le phénotype inflammatoire du patient. Le tezepelumab présente un intérêt particulier dans plusieurs situations cliniques :

- **Asthme T2-low** : Première option biologique disponible
- **Asthme mixte** : Phénotype T2-high avec composante neutrophilique
- **Échec des biothérapies T2** : Après tentative d'anti-IL5 ou anti-IL4R
- **Intolérance aux biothérapies** : Effets indésirables des autres anticorps (Syed 2023; Suhling et al. 2023)

L'âge représente un facteur important. L'approbation concerne les patients  $\geq 12$  ans, et l'efficacité semble maintenue chez les patients âgés. Cependant, l'expérience reste limitée au-delà de 75 ans (Brusselle et al. 2022).

Certaines comorbidités peuvent influencer la sélection :

- **Polypes nasaux** : Bénéfice potentiel du tezepelumab sur la rhino-sinusite
- **Dermatite atopique** : Efficacité possible sur l'eczéma
- **Immunodépression** : Prudence nécessaire, surveillance renforcée
- **Antécédents néoplasiques** : Évaluation au cas par cas (Syed 2023; Suhling et al. 2023).

## 9.2 Comparaison avec autres biothérapies

Le paysage thérapeutique de l'asthme sévère comprend désormais six biothérapies approuvées, nécessitant une approche comparative pour guider la sélection. Chaque biothérapie présente des spécificités en termes de mécanisme d'action, de population cible, et d'efficacité (tableau1)(Ando et al. 2022; Devouassoux 2021).

Tableau(1) : Comparaison des mécanismes d'action entre les différentes bithérapie(Ando et al. 2022; Devouassoux 2021).

<b>Biothérapie</b>	<b>Cible</b>	<b>Mécanisme</b>	<b>Phénotype</b>
Omalizumab	IgE	Neutralisation des IgE libres	Allergique
Mepolizumab	IL-5	Blocage de l'activation éosinophile	Éosinophilique
Reslizumab	IL-5	Neutralisation de l'IL-5 circulante	Éosinophilique
Benralizumab	IL-5R $\alpha$	Déplétion des éosinophiles (ADCC)	Éosinophilique
Dupilumab	IL-4R $\alpha$	Blocage IL-4 et IL-13	T2-high
Tezepelumab	TSLP	Blocage upstream	Pan-phénotypique

L'efficacité comparative a été évaluée par méta-analyses en réseau. Le tezepelumab montre une efficacité similaire ou supérieure aux autres biothérapies sur la réduction des exacerbations, avec l'avantage unique de l'efficacité pan-phénotypique(Ando et al. 2022; Devouassoux 2021).

Comparaison de l'efficacité (réduction des exacerbations) :

- **Tezepelumab** : 56-71% (population générale)
- **Dupilumab** : 46-67% (T2-high)
- **Benralizumab** : 45-51% (éosinophiles  $\geq 300/\mu\text{L}$ )
- **Mepolizumab** : 47-53% (éosinophiles  $\geq 150/\mu\text{L}$ )
- **Omalizumab** : 38-48% (allergique) (Ando et al. 2022; Devouassoux 2021).

Les profils de sécurité sont comparables entre les biothérapies, avec des spécificités pour chaque molécule. Le tezepelumab présente l'avantage d'une incidence très faible d'immunogénicité(Ando et al. 2022; Devouassoux 2021).

### **9.3 Algorithme thérapeutique**

L'intégration du tezepelumab dans l'algorithme thérapeutique de l'asthme sévère nécessite une approche personnalisée basée sur le phénotypage précis du patient. Plusieurs algorithmes ont été proposés par les sociétés savantes(Miralles-López et al. 2024; Lombardi et al. 2024; Caminati et al. 2024).

Algorithme proposé pour la sélection des biothérapies :

#### **1. Évaluation initiale :**

- Confirmation du diagnostic d'asthme sévère
- Optimisation du traitement conventionnel
- Phénotypage inflammatoire complet

#### **2. Première ligne biologique :**

- Asthme allergique (IgE élevées, tests cutanés +) : Omalizumab
- Asthme éosinophilique (éosinophiles  $\geq 300/\mu\text{L}$ ) : Anti-IL5 ou dupilumab
- Asthme T2-high avec comorbidités : Dupilumab
- Asthme T2-low : Tezepelumab

#### **3. Deuxième ligne biologique :**

- Échec partiel : Switch vers autre biothérapie
- Échec complet : Tezepelumab (mécanisme upstream)

Intolérance : Selon profil de sécurité(Miralles-López et al. 2024; Lombardi et al. 2024; Caminati et al. 2024).

Selon le contexte clinique, le positionnement du tezepelumab peut varier :

- **Première intention** : Asthme T2-low, phénotype mixte
- **Deuxième intention** : Échec des biothérapies T2-ciblées
- **Thérapie de sauvetage** : Asthme très sévère multi-réfractaire

Les facteurs décisionnels :

- **Biomarqueurs** : Éosinophiles, FeNO, IgE, périostine
- **Phénotype clinique** : Allergique, éosinophilique, mixte
- **Comorbidités** : Polypes, dermatite atopique
- **Historique thérapeutique** : Réponse aux biothérapies précédentes
- **Préférences du patient** : Fréquence d'administration, voie d'administration (Miralles-López et al. 2024; Lombardi et al. 2024; Caminati et al. 2024).

L'évaluation de la réponse au tezepelumab doit être standardisée. Les critères de réponse incluent :

- **Réduction des exacerbations** :  $\geq 50\%$  ou  $\geq 1$  exacerbation/an évitée
- **Amélioration du contrôle** : ACQ-6 : diminution  $\geq 0,5$  points
- **Amélioration de la qualité de vie** : AQLQ : augmentation  $\geq 0,5$  points
- **Amélioration de la fonction pulmonaire** : VEMS : augmentation  $\geq 100$  mL
- **Épargne corticoïde** : Réduction  $\geq 50\%$  des CSO si applicable (Miralles-López et al. 2024; Lombardi et al. 2024; Caminati et al. 2024).

L'évaluation doit être réalisée à 6 mois, avec possibilité d'arrêt en cas d'inefficacité. Une réponse partielle peut justifier la poursuite du traitement, particulièrement en l'absence d'alternative thérapeutique (Miralles-López et al. 2024; Lombardi et al. 2024; Caminati et al. 2024).

## 10. CONCLUSION

Ce nouveau traitement : le tezepelumab, un anticorps monoclonal entièrement humain constitue une avancée thérapeutique remarquable dans le traitement de l'asthme sévère, par son mécanisme d'action original et upstream, qui consiste à cibler la TSLP - une cytokine clé qui agit en amont dans la cascade inflammatoire, il constitue une nouvelle classe de biothérapie pan-phénotypique (pour les deux types d'asthme T2), très prometteuse et destinée pour une large population de patients.

D'après mes recherches et les échanges que j'ai eus avec mon promoteur et plusieurs spécialistes sur le terrain, nous avons remarqué que cette molécule donne de très bons résultats sur l'asthme sévère de type 2-high (environ 65% d'efficacité), et elle constitue également une solution pour le deuxième type T2-low, une population qui se trouve jusqu'ici face à des choix thérapeutiques très limités.

Le développement clinique du tezepelumab basé sur les deux études phares PATHWAY et NAVIGATOR, a attesté d'une efficacité clinique constante et notable, avec une baisse annuelle importante du taux d'exacerbation, allant jusqu'à 71%. Un meilleur contrôle de l'asthme sévère, une amélioration de la qualité de vie, et un effet significatif sur les exacerbations sévères, offrent des bénéfices thérapeutiques importants pour les patients.

En termes de sécurité, le tezepelumab présente un profil très rassurant, avec une immunogénicité minimale et un taux d'effets indésirables comparable à celui du placebo. L'étude DESTINATION, menée sur le long terme, confirme cette sécurité d'utilisation pendant de longues périodes, ce qui en fait un traitement chronique par excellence.

Le tezepelumab a été approuvé par la FDA en 2021 et EMA en 2022, et il a bénéficié d'une procédure accélérée, ce qui met en lumière à la fois sa valeur thérapeutique et l'importance du besoin médical non comblé. Son large spectre d'indications, sans limitation liée au phénotype d'asthme, démontre l'approche innovante de ce médicament.

Les analyses économiques mettent en évidence un rapport coût-efficacité acceptable, surtout pour les groupes à haut risque. Ce traitement a démontré une réduction des hospitalisations et des soins d'urgence, ce qui diminue les coûts de santé et justifie économiquement sa place dans l'arsenal thérapeutique actuel de l'asthme sévère.

Pour intégrer ce traitement dans l'algorithme du traitement de l'asthme, une approche individualisée s'impose. Son usage en deuxième position après l'échec des biothérapies ciblées, sa pertinence particulière chez les patients T2-low, ainsi que son utilisation comme une option de sauvetage pour l'asthme multi-réfractaire, constituent ses principales indications.

D'après les études en cours, telles que CASCADE, axée sur l'impact histologique, et SOURCE, portant sur la réduction des corticoïdes, nous constatons que le tezepelumab a un avenir très prometteur. L'ouverture vers la population de moins de 12 ans et l'investigation d'autres indications respiratoires pourraient encore accroître sa palette d'utilisation.

Pour les pharmaciens en particulier, et les autres professionnels de santé en général, le tezepelumab constitue une réelle opportunité pour améliorer la gestion de l'asthme sévère. Une connaissance détaillée de ses mécanismes d'action ainsi que de ses modalités d'utilisation permet d'en garantir un meilleur bénéfice clinique.

L'influence de tezepelumab s'étend au-delà de l'aspect thérapeutique : elle met en lumière la valeur de la recherche sur la physiopathologie et la compréhension globale du mécanisme de l'asthme sévère, ainsi que les différents stades sur lesquels on peut agir sur la maladie. Cette approche pourrait également inspirer les chercheurs pour développer d'autres molécules pour le traitement d'autres pathologies inflammatoires chroniques.

En conclusion, le tezepelumab représente une évolution très remarquable dans les biothérapies ciblant l'asthme sévère. Grâce à son mécanisme d'action original en upstream, il couvre plusieurs phénotypes, faisant de lui un traitement à large spectre. Il apporte ainsi un nouvel espoir à une population de patients (T2-low) pour laquelle les solutions thérapeutiques étaient jusqu'ici très limitées.

## 11. BIBLIOGRAPHIE

- « 761224s000lbl.pdf ». s. d. Consulté le 25 juillet 2025.  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/761224s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761224s000lbl.pdf).
- « A study to investigate the efficacy and safety of tezepelumab compared with placebo in children 5 to < 12 years old with severe asthma ». s. d. Consulté le 22 juillet 2025.  
<https://www.astrazenecaclinicaltrials.com/study/D5180C00016>.
- Adcock, Ian M., Kaz Ito, et Peter J. Barnes. 2004. « Glucocorticoids: Effects on Gene Transcription ». *Proceedings of the American Thoracic Society* 1 (3): 247-54.  
<https://doi.org/10.1513/pats.200402-001MS>.
- « AJPO2-N°05-BD-ppp-sans-labos-2-2.pdf ». s. d. Consulté le 21 juillet 2025.  
<https://ajpo2.org/www/wp-content/uploads/2025/02/AJPO2-N%C2%B005-BD-ppp-sans-labos-2-2.pdf>.
- Alvarenga, José Miguel, Thomas Bieber, et Tiago Torres. 2024. « Emerging Biologic Therapies for the Treatment of Atopic Dermatitis ». *Drugs* 84 (11): 1379-94. <https://doi.org/10.1007/s40265-024-02095-4>.
- Amgen. s. d. « POSITIVE RESULTS FROM TEZSPIRE® (TEZPELUMAB-EKKO) PHASE 3 WAYPOINT TRIAL HIGHLIGHT RAPID, SUSTAINED EFFECT IN CHRONIC RHINOSINUSITIS WITH NASAL POLYPS ». Consulté le 28 juillet 2025. <https://www.amgen.com/newsroom/press-releases/2025/03/positive-results-from-tezspire-tezepelumabekko-phase-3-waypoint-trial-highlight-rapid-sustained-effect-in-chronic-rhinosinusitis-with-nasal-polyps>.
- Ando, Koichi, Yosuke Fukuda, Akihiko Tanaka, et Hironori Sagara. 2022. « Comparative Efficacy and Safety of Tezepelumab and Other Biologics in Patients with Inadequately Controlled Asthma According to Thresholds of Type 2 Inflammatory Biomarkers: A Systematic Review and Network Meta-Analysis ». *Cells* 11 (5): 819. <https://doi.org/10.3390/cells11050819>.
- Andreasson, Louise Munkholm, Nanna Dyhre-Petersen, Morten Hvidtfeldt, et al. 2024. « Airway Hyperresponsiveness Correlates with Airway TSLP in Asthma Independent of Eosinophilic Inflammation ». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 153 (4): 988-997.e11.  
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.11.915>.
- Bakakos, Agamemnon, Stelios Loukides, et Petros Bakakos. 2019. « Severe Eosinophilic Asthma ». *Journal of Clinical Medicine* 8 (9): 1375. <https://doi.org/10.3390/jcm8091375>.
- Barnes, Peter J. 2010. « Inhaled Corticosteroids ». *Pharmaceuticals* 3 (3): 514-40.  
<https://doi.org/10.3390/ph3030514>.
- Bel, E. H., A. Sousa, L. Fleming, et al. 2011. « Diagnosis and Definition of Severe Refractory Asthma: An International Consensus Statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI) ». *Thorax* 66 (10): 910-17. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.153643>.
- Bjerkan, L., O. Schreurs, S.A. Engen, et al. 2015. « The Short Form of TSLP Is Constitutively Translated in Human Keratinocytes and Has Characteristics of an Antimicrobial Peptide ». *Mucosal Immunology* 8 (1): 49-56. <https://doi.org/10.1038/mi.2014.41>.

- Bourdin, Arnaud, Nicolas Molinari, Isabelle Vachier, Laurie Pahun, Carey Suehs, et Pascal Chanez. 2017. « Mortality: A Neglected Outcome in OCS-Treated Severe Asthma ». *European Respiratory Journal* 50 (5): 1701486. <https://doi.org/10.1183/13993003.01486-2017>.
- Brister, Danica L., Hafsa Omer, Christiane E. Whetstone, Maral Ranjbar, et Gail M. Gauvreau. 2024. « Multifactorial Causes and Consequences of TLSP Production, Function, and Release in the Asthmatic Airway ». *Biomolecules* 14 (4): 401. <https://doi.org/10.3390/biom14040401>.
- Brusselle, G., J. D. Spahn, G. Hunter, N. Martin, J.-P. Llanos-Ackert, et S. Ponnarambil. 2022. « S48 Efficacy of Tezepelumab According to Age at Asthma Onset in NAVIGATOR ». 'Fight Club' – Biologics in Asthma: RCTs. *Thorax* 77 (Suppl 1): A33-A33. <https://doi.org/10.1136/thorax-2022-BTSabstracts.54>.
- Buhl, Roland, Elisabeth Bel, Arnaud Bourdin, et al. 2022. « Effective Management of Severe Asthma with Biologic Medications in Adult Patients: A Literature Review and International Expert Opinion ». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 10 (2): 422-32. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.10.059>.
- Caminati, Marco, A. Vatrella, P. Rogliani, E. Carpagnano, A. Spanevello, et G. Senna. 2024. « Tezepelumab for Severe Asthma: Elevating Current Practice to Recognize Epithelial Driven Profiles ». *Respiratory Research* 25 (1). <https://doi.org/10.1186/s12931-024-02998-6>.
- Carr, Tara F., Wendy C. Moore, Monica Kraft, et al. 2024. « Efficacy of Tezepelumab in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma Across Multiple Clinically Relevant Subgroups in the NAVIGATOR Study ». *Advances in Therapy* 41 (7): 2978-90. <https://doi.org/10.1007/s12325-024-02889-8>.
- Carr, Tara F., Amir A. Zeki, et Monica Kraft. 2018. « Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma ». *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 197 (1): 22-37. <https://doi.org/10.1164/rccm.201611-2232pp>.
- Castro, Mario, Jonathan Corren, Ian D. Pavord, et al. 2018. « Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma ». *New England Journal of Medicine* 378 (26): 2486-96. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1804092>.
- Cazzola, Mario, Maria Gabriella Matera, et Jan Lötvall. 2005. « Ultra Long-Acting  $\beta_2$ -Agonists in Development for Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease ». *Expert Opinion on Investigational Drugs* 14 (7): 775-83. <https://doi.org/10.1517/13543784.14.7.775>.
- CBIP. 2025. « Remboursement ». juillet 22. <https://www.cbip.be/fr/ampps/193078?cat=b>.
- CBIP. s. d. « Remboursement ». Consulté le 22 juillet 2025. <https://www.cbip.be/fr/ampps/193078?cat=b>.
- Christodoulopoulos, P., L. Cameron, S. Durham, et Q. Hamid. 2000. « Molecular Pathology of Allergic Disease. II: Upper Airway Disease ». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 105 (2 Pt 1): 211-23. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(00\)90068-x](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(00)90068-x).
- Chung, Kian Fan, Sally E. Wenzel, Jan L. Brozek, et al. 2014. « International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma ». *European Respiratory Journal* 43 (2): 343-73. <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>.

- « Clinical Review ». 2023. In *Tezepelumab (Tezspire): CADTH Reimbursement Review: Therapeutic area: Asthma [Internet]*. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK601779/>.
- Corren, Jonathan, Andrew Menzies-Gow, Johan Bimmel, et al. 2023. « Tezepelumab for the Treatment of Severe Asthma: A Plain Language Summary of the PATHWAY and NAVIGATOR Studies ». *Immunotherapy* 15 (16): 1327-40. <https://doi.org/10.2217/imt-2023-0109>.
- Corren, Jonathan, Andrew Menzies-Gow, Geoffrey Chupp, et al. s. d. « Efficacy of Tezepelumab in Severe, Uncontrolled Asthma: Pooled Analysis of the PATHWAY and NAVIGATOR Clinical Trials ». *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 208 (1): 13-24. <https://doi.org/10.1164/rccm.202210-2005OC>.
- Corren, Jonathan, Jane R. Parnes, Liangwei Wang, et al. 2017. « Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma ». *New England Journal of Medicine* 377 (10): 936-46. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1704064>.
- Corren, Jonathan, Tuyet-Hang Pham, Esther Garcia Gil, et al. 2022. « Baseline Type 2 Biomarker Levels and Response to Tezepelumab in Severe Asthma ». *Allergy* 77 (6): 1786-96. <https://doi.org/10.1111/all.15197>.
- Corren, Jonathan, et Steven F. Ziegler. 2019. « TSLP: From Allergy to Cancer ». *Nature Immunology* 20 (12): 1603-9. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0524-9>.
- « Des données translationnelles illustrent un mécanisme plus puissant avec Verekitug, un nouvel anticorps antagoniste du récepteur TSLP — Dim, 15/06/2025 - 07:45 ». s. d. Consulté le 21 juillet 2025. <https://investors.upstreambio.com/news-releases/news-release-details/translational-data-illustrate-mechanism-greater-potency/>.
- Devouassoux, Gilles. 2021. « Biothérapie dans l'asthme sévère : ce qu'il faut savoir ». *La Presse Médicale Formation* 2 (2): 181-85. <https://doi.org/10.1016/j.lpmfor.2021.04.002>.
- Diver, Sarah, Latifa Khalfaoui, Claire Emson, et al. 2021. « Effect of Tezepelumab on Airway Inflammatory Cells, Remodelling, and Hyperresponsiveness in Patients with Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma (CASCADE): A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial ». *The Lancet Respiratory Medicine* 9 (11): 1299-312. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00226-5](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00226-5).
- Ebina-Shibuya, Risa, et Warren J. Leonard. 2023. « Role of Thymic Stromal Lymphopoietin in Allergy and Beyond ». *Nature Reviews Immunology* 23 (1): 24-37. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00735-y>.
- ERS. 2020. « Latest ERS/ATS severe asthma guidelines now available ». *ERS - European Respiratory Society*, janvier 9. <https://www.ersnet.org/news-and-features/news/latest-ers-ats-severe-asthma-guidelines-now-available/>.
- Fahy, John V. 2015. « Type 2 Inflammation in Asthma — Present in Most, Absent in Many ». *Nature Reviews Immunology* 15 (1): 57-65. <https://doi.org/10.1038/nri3786>.
- FitzGerald, J Mark, Eugene R Bleeker, Parameswaran Nair, et al. 2016. « Benralizumab, an Anti-Interleukin-5 Receptor  $\alpha$  Monoclonal Antibody, as Add-on Treatment for Patients with Severe, Uncontrolled, Eosinophilic Asthma (CALIMA): A Randomised, Double-Blind, Placebo-

- Controlled Phase 3 Trial ». *The Lancet* 388 (10056): 2128-41. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31322-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31322-8).
- Gauvreau, Gail M., Paul M. O'Byrne, Louis-Philippe Boulet, et al. 2014. « Effects of an Anti-TSLP Antibody on Allergen-Induced Asthmatic Responses ». *New England Journal of Medicine* 370 (22): 2102-10. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1402895>.
- Gauvreau, Gail M., Roma Sehmi, Christopher S. Ambrose, et Janet M. Griffiths. 2020. « Thymic Stromal Lymphopoietin: Its Role and Potential as a Therapeutic Target in Asthma ». *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 24 (8): 777-92. <https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1783242>.
- Georas, Steve N., Patrick Donohue, Margaret Connolly, et Michael E. Wechsler. 2021. « JAK Inhibitors for Asthma ». *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 148 (4): 953-63. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.08.013>.
- Global Initiative for Asthma - GINA. s. d. « Global Initiative for Asthma ». Consulté le 20 juillet 2025. <https://ginasthma.org/>.
- Goenka, Shreevrat, et Mark H. Kaplan. 2011. « Transcriptional Regulation by STAT6 ». *Immunologic Research* 50 (1): 87-96. <https://doi.org/10.1007/s12026-011-8205-2>.
- group, NCBI/CBB/Structure. s. d. « 5J13 : Base structurelle de l'antagonisme du TSLP par l'anticorps thérapeutique Tezepelumab (MEDI9929 / AMG-157) ». Consulté le 21 juillet 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/pdb/5J13>.
- Habash, Mara, Hannah Guiang, Irvin Mayers, et al. 2023. « Cost-Effectiveness of Tezepelumab in Canada for Severe Asthma ». *Journal of Medical Economics*, décembre 31. world. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13696998.2023.2234235>.
- Hanania, Nicola A., Oral Alpan, Daniel L. Hamilos, et al. 2011. « Omalizumab in Severe Allergic Asthma Inadequately Controlled With Standard Therapy: A Randomized Trial ». *Annals of Internal Medicine* 154 (9): 573-82. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00002>.
- Hanon, Shane, Guy Brusselle, Maud Deschamphelire, et al. 2020. « COVID-19 and Biologics in Severe Asthma: Data from the Belgian Severe Asthma Registry ». *European Respiratory Journal* 56 (6): 2002857. <https://doi.org/10.1183/13993003.02857-2020>.
- Harada, Michishige, Tomomitsu Hirota, Aya I. Jodo, et al. 2011. « Thymic Stromal Lymphopoietin Gene Promoter Polymorphisms Are Associated with Susceptibility to Bronchial Asthma ». *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 44 (6): 787-93. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2009-0418oc>.
- Haute Autorité de Santé. s. d. « TEZSPIRE (tézipélumab) - Asthme ». Consulté le 22 juillet 2025. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3479050/fr/tezspire-tezepelumab-asthme](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3479050/fr/tezspire-tezepelumab-asthme).
- Heaney, Liam G., et Rob Horne. 2012. « Non-Adherence in Difficult Asthma: Time to Take It Seriously ». *Thorax* 67 (3): 268-70. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200257>.
- Hew, Mark, Pankaj Bhavsar, Alfons Torrego, et al. 2006. « Relative Corticosteroid Insensitivity of Peripheral Blood Mononuclear Cells in Severe Asthma ». *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 174 (2): 134-41. <https://doi.org/10.1164/rccm.200512-1930OC>.

- Hoy, Sheridan M. 2022. « Tezepelumab: First Approval ». *Drugs* 82 (4): 461-68. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01679-2>.
- « ICER Publishes Evidence Report on Tezepelumab for Severe Asthma ». s. d. ICER. Consulté le 22 juillet 2025. <https://icer.org/news-insights/press-releases/icer-publishes-evidence-report-on-tezepelumab-for-severe-asthma/>.
- Ito, Tomoki, Yui-Hsi Wang, Omar Duramad, et al. 2005. « TSLP-Activated Dendritic Cells Induce an Inflammatory T Helper Type 2 Cell Response through OX40 Ligand ». *The Journal of Experimental Medicine* 202 (9): 1213-23. <https://doi.org/10.1084/jem.20051135>.
- Jakobovits, Aya, Rafael G Amado, Xiaodong Yang, Lorin Roskos, et Gisela Schwab. 2007. « From Xenomouse Technology to Panitumumab, the First Fully Human Antibody Product from Transgenic Mice ». *Nature Biotechnology* 25 (10): 1134-43. <https://doi.org/10.1038/nbt1337>.
- Janin, Sylvie, et Thierry Rochat. 2007. « Phénotypes de l'asthme sévère persistant de l'adulte ». *Rev Med Suisse* 134 (novembre): 2663-67.
- Kato, Atsushi, Silvio Favoreto, Pedro C Avila, et Robert P Schleimer. 2007. « TLR3- and Th2 Cytokine-Dependent Production of Thymic Stromal Lymphopoietin in Human Airway Epithelial Cells ». *The Journal of Immunology* 179 (2): 1080-87. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.2.1080>.
- Keizer, Ron J., Alwin D. R. Huitema, Jan H. M. Schellens, et Jos H. Beijnen. 2010. « Clinical Pharmacokinetics of Therapeutic Monoclonal Antibodies ». *Clinical Pharmacokinetics* 49 (8): 493-507. <https://doi.org/10.2165/11531280-000000000-00000>.
- Kerstjens, Huib A.M., Michael Engel, Ronald Dahl, et al. 2012. « Tiotropium in Asthma Poorly Controlled with Standard Combination Therapy ». *New England Journal of Medicine* 367 (13): 1198-207. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1208606>.
- Khalaf, Kareem, Giovanni Paoletti, Francesca Puggioni, et al. 2019. « Asthma from Immune Pathogenesis to Precision Medicine ». *Seminars in Immunology* 46 (décembre): 101294. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.101294>.
- Kurihara, Momoko, Hiroki Kabata, Misato Irie, et Koichi Fukunaga. 2023. « Current Summary of Clinical Studies on Anti-TSLP Antibody, Tezepelumab, in Asthma ». *Allergology International* 72 (1): 24-30. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2022.11.006>.
- Kuruvilla, Merin E., F. Eun-Hyung Lee, et Gerald B. Lee. 2019. « Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease ». *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 56 (2): 219-33. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8712-1>.
- Lambrecht, Bart N., et Hamida Hammad. 2015. « The Immunology of Asthma ». *Nature Immunology* 16 (1): 45-56. <https://doi.org/10.1038/ni.3049>.
- Lambrecht, Bart N., Hamida Hammad, et John V. Fahy. 2019. « The Cytokines of Asthma ». *Immunity* 50 (4): 975-91. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.018>.
- Lefebvre, Patrick, Mei Sheng Duh, Marie-Hélène Lafeuille, et al. 2017. « Burden of Systemic Glucocorticoid-Related Complications in Severe Asthma ». *Current Medical Research and Opinion* 33 (1): 57-65. <https://doi.org/10.1080/03007995.2016.1233101>.

- Liu, Norrice M., Mariëlle W. Pijnenburg, Antoine Deschildre, et al. 2025. « Severe Paediatric Asthma Collaborative in Europe: Real-World Data on Children on Biologics ». *ERJ Open Research* 11 (3): 00709-02024. <https://doi.org/10.1183/23120541.00709-2024>.
- Lombardi, Carlo, Marcello Cottini, Annamaria Bosi, et Francesco Menzella. 2024. « Positioning Tezepelumab for Patients with Severe Asthma: From Evidence to Unmet Needs ». *Journal of International Medical Research* 52 (11). <https://doi.org/10.1177/03000605241297532>.
- Lugogo, Njira L., Praveen Akuthota, Kaharu Sumino, et al. 2025. « Effectiveness and Safety of Tezepelumab in a Diverse Population of US Patients with Severe Asthma: Initial Results of the PASSAGE Study ». *Advances in Therapy* 42 (7): 3334-53. <https://doi.org/10.1007/s12325-025-03231-6>.
- « Lymphopoïétine stromale thymique (TSLP), ses isoformes et l'interaction avec l'épithélium dans l'allergie et l'asthme ». s. d. Consulté le 21 juillet 2025. <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/16/12725>.
- Matucci, Andrea, Alessandra Vultaggio, et Romano Danesi. 2018. « The use of intravenous versus subcutaneous monoclonal antibodies in the treatment of severe asthma: a review ». *Respiratory Research* 19: 154. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0859-z>.
- Menzies-Gow, Andrew, Gene Colice, Janet M. Griffiths, et al. 2020. « NAVIGATOR: A Phase 3 Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma ». *Respiratory Research* 21 (1). <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01526-6>.
- Menzies-Gow, Andrew, Jonathan Corren, Arnaud Bourdin, et al. 2021. « Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma ». *New England Journal of Medicine* 384 (19): 1800-1809. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2034975>.
- Menzies-Gow, Andrew, Sandhia Ponnarambil, John Downie, Karin Bowen, Åsa Hellqvist, et Gene Colice. 2020. « DESTINATION: A Phase 3, Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Trial to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma ». *Respiratory Research* 21 (1). <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01541-7>.
- Menzies-Gow, Andrew, Jason Steenkamp, Sumeet Singh, Wilma Erhardt, Jennifer Rowell, Pallavi Rane, Neil Martin, Jean-Pierre Llanos Ackert, et al. 2022. « Tezepelumab Compared with Other Biologics for the Treatment of Severe Asthma: A Systematic Review and Indirect Treatment Comparison ». *Journal of Medical Economics* 25 (1): 679-90. <https://doi.org/10.1080/13696998.2022.2074195>.
- Menzies-Gow, Andrew, Jason Steenkamp, Sumeet Singh, Wilma Erhardt, Jennifer Rowell, Pallavi Rane, Neil Martin, Jean Pierre Llanos, et al. 2022. « Tezepelumab Compared with Other Biologics for the Treatment of Severe Asthma: A Systematic Review and Indirect Treatment Comparison ». *Journal of Medical Economics* 25 (1): 679-90. <https://doi.org/10.1080/13696998.2022.2074195>.
- Menzies-Gow, Andrew, Michael E Wechsler, Christopher E Brightling, et al. 2023. « Long-Term Safety and Efficacy of Tezepelumab in People with Severe, Uncontrolled Asthma (DESTINATION): A Randomised, Placebo-Controlled Extension Study ». *The Lancet Respiratory Medicine* 11 (5): 425-38. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(22\)00492-1](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(22)00492-1).

- Mexico City Childhood Asthma Study (MCAAS), Carole Ober, Children's Health Study (CHS) and HARBORS study, et al. 2011. « Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies of Asthma in Ethnically Diverse North American Populations ». *Nature Genetics* 43 (9): 887-92. <https://doi.org/10.1038/ng.888>.
- Miralles-López, J. C., D. Antolín-Amérigo, I. García-Moguel, J. Domínguez-Ortega, J. Delgado-Romero, et S. Quirce. 2024. « Positioning of Tezepelumab in Severe Asthma ». *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology* 34 (1): 1-11. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0949>.
- Moore, Wendy C., Deborah A. Meyers, Sally E. Wenzel, et al. 2010. « Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program ». *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 181 (4): 315-23. <https://doi.org/10.1164/rccm.200906-0896oc>.
- Nakajima, Saeko, Hiroki Kabata, Kenji Kabashima, et Koichiro Asano. 2020. « Anti-TSLP Antibodies: Targeting a Master Regulator of Type 2 Immune Responses ». *Allergology International* 69 (2): 197-203. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.01.001>.
- Normansell, Rebecca, Samantha Walker, Stephen J. Milan, E. Haydn Walters, et Parameswaran Nair. 2014. « Omalizumab for Asthma in Adults and Children ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014 (1): CD003559. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003559.pub4>.
- Paitraud, David. 2023. « Asthme sévère : la HAS publie une fiche de bon usage des biothérapies ». VIDAL, novembre 21. <https://www.vidal.fr/actualites/30517-asthme-severe-la-has-publie-une-fiche-de-bon-usage-des-biotherapies.html>.
- Papi, Alberto, Christopher Brightling, Søren E Pedersen, et Helen K Reddel. 2018. « Asthma ». *The Lancet* 391 (10122): 783-800. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)33311-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)33311-1).
- Parnes, Jane R., Nestor A. Molfino, Gene Colice, Ubaldo Martin, Jonathan Corren, et Andrew Menzies-Gow. 2022. « Targeting TSLP in Asthma ». *Journal of Asthma and Allergy* 15: 749-65. <https://doi.org/10.2147/JAA.S275039>.
- Parnes, Jane R., John T. Sullivan, Li Chen, et Clapton Dias. 2019. « Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Tezepelumab (AMG 157) in Healthy and Atopic Dermatitis Adult Subjects ». *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 106 (2): 441-49. <https://doi.org/10.1002/cpt.1401>.
- Pavord, Ian D., Christopher E. Brightling, Stephanie Korn, et al. 2025. « Tezepelumab Can Restore Normal Lung Function in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma: Pooled Results from the PATHWAY and NAVIGATOR Studies ». *Pulmonary Therapy* 11 (2): 315-25. <https://doi.org/10.1007/s41030-025-00294-2>.
- Pavord, Ian D, Stephanie Korn, Peter Howarth, et al. 2012. « Mepolizumab for Severe Eosinophilic Asthma (DREAM): A Multicentre, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial ». *The Lancet* 380 (9842): 651-59. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)60988-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60988-x).
- Pelaia, Corrado, Claudia Crimi, Alessandro Vatrella, Caterina Tinello, Rosa Terracciano, et Girolamo Pelaia. 2020. « Molecular Targets for Biological Therapies of Severe Asthma ». *Frontiers in Immunology* 11 (novembre). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.603312>.

- Pelaia, Corrado, Giulia Pelaia, Claudia Crimi, et al. 2021. « Tezepelumab: A Potential New Biological Therapy for Severe Refractory Asthma ». *International Journal of Molecular Sciences* 22 (9): 4369. <https://doi.org/10.3390/ijms22094369>.
- « Positioning of Tezepelumab in Severe Asthma ». 2024. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 34 (1): 1-11. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0949>.
- Prakash, Y. S. 2013. « Airway Smooth Muscle in Airway Reactivity and Remodeling: What Have We Learned? » *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology* 305 (12): L912-933. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00259.2013>.
- Price, David B, Frank Trudo, Jaco Voorham, et al. 2018. « Adverse Outcomes from Initiation of Systemic Corticosteroids for Asthma: Long-Term Observational Study ». *Journal of Asthma and Allergy* Volume 11 (août): 193-204. <https://doi.org/10.2147/jaa.s176026>.
- Rabe, Klaus F., Parameswaran Nair, Guy Brusselle, et al. 2018. « Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma ». *New England Journal of Medicine* 378 (26): 2475-85. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1804093>.
- Reddel, Helen K., Leonard B. Bacharier, Eric D. Bateman, et al. 2022. « Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive Summary and Rationale for Key Changes ». *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 205 (1): 17-35. <https://doi.org/10.1164/rccm.202109-2205PP>.
- Rochman, Yrina, Mohit Kashyap, Gertraud W. Robinson, et al. 2010. « Thymic Stromal Lymphopoietin-Mediated STAT5 Phosphorylation via Kinases JAK1 and JAK2 Reveals a Key Difference from IL-7-Induced Signaling ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107 (45): 19455-60. <https://doi.org/10.1073/pnas.1008271107>.
- Schleich, F., G. Brusselle, R. Louis, et al. 2014. « Heterogeneity of Phenotypes in Severe Asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR) ». *Respiratory Medicine* 108 (12): 1723-32. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.10.007>.
- Simpson, Jodie L., Rodney Scott, Michael J. Boyle, et Peter G. Gibson. 2006. « Inflammatory Subtypes in Asthma: Assessment and Identification Using Induced Sputum ». *Respirology* 11 (1): 54-61. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.00784.x>.
- Singh, Dave, Christopher E Brightling, Klaus F Rabe, et al. 2025. « Efficacy and Safety of Tezepelumab versus Placebo in Adults with Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COURSE): A Randomised, Placebo-Controlled, Phase 2a Trial ». *The Lancet Respiratory Medicine* 13 (1): 1. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(24\)00324-2](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(24)00324-2).
- Smolinska, Sylwia, Darío Antolín-Amérigo, Florin-Dan Popescu, et Marek Jutel. 2023. « Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP), Its Isoforms and the Interplay with the Epithelium in Allergy and Asthma ». *International Journal of Molecular Sciences* 24 (16): 12725. <https://doi.org/10.3390/ijms241612725>.
- Stevens, Whitney W., Anju T. Peters, Annemarie G. Hirsch, et al. 2017. « Clinical Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps, Asthma, and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease ». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice* 5 (4): 1061-1070.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.12.027>.

- Suhling, Hendrik, Christopher Alexander Hinze, Tobias Welte, Thomas Werfel, et Stephan Traidl. 2023. « Adverse Effects Under Th2 Biologics (Dupilumab and Tezepelumab) in a Patient with Severe Asthma and Atopic Dermatitis ». *Respiration* 102 (12): 1016-19. <https://doi.org/10.1159/000534924>.
- Sweeney, Joan, Chris C Patterson, Andrew Menzies-Gow, et al. 2016. « Comorbidity in Severe Asthma Requiring Systemic Corticosteroid Therapy: Cross-Sectional Data from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registry ». *Thorax* 71 (4): 339-46. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207630>.
- Syed, Yahiya Y. 2023. « Tezepelumab in Severe Asthma: A Profile of Its Use ». *Drugs & Therapy Perspectives* 39 (12): 393-403. <https://doi.org/10.1007/s40267-023-01033-w>.
- Sze, Eric, Anurag Bhalla, et Parameswaran Nair. 2020. « Mechanisms and Therapeutic Strategies for Non-T2 Asthma ». *Allergy* 75 (2): 311-25. <https://doi.org/10.1111/all.13985>.
- Taillé, Camille, Pascal Chanez, Gilles Devouassoux, et al. 2020. « Mepolizumab in a Population with Severe Eosinophilic Asthma and Corticosteroid Dependence: Results from a French Early Access Programme ». *European Respiratory Journal* 55 (6): 1902345. <https://doi.org/10.1183/13993003.02345-2019>.
- Tézépelumab (Tezspire)*. 2022. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé.
- « Tezspire | Agence européenne des médicaments (EMA) ». 2022. septembre 21. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tezspire>.
- « tezspire-epar-product-information\_en.pdf ». s. d. Consulté le 21 juillet 2025. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tezspire-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tezspire-epar-product-information_en.pdf).
- « tezspire-product-monograph-fr.pdf ». s. d.-a. Consulté le 21 juillet 2025. <https://www.astrazeneca.ca/content/dam/az-ca/frenchassets/Ourmedicines/tezspire-product-monograph-fr.pdf>.
- « tezspire-product-monograph-fr.pdf ». s. d.-b. Consulté le 21 juillet 2025. <https://www.astrazeneca.ca/content/dam/az-ca/frenchassets/Ourmedicines/tezspire-product-monograph-fr.pdf>.
- « tezspire-product-monograph-fr.pdf ». s. d.-c. Consulté le 22 juillet 2025. <https://www.astrazeneca.ca/content/dam/az-ca/frenchassets/Ourmedicines/tezspire-product-monograph-fr.pdf>.
- Tliba, Omar, et Reynold A. Panettieri. 2019. « Paucigranulocytic Asthma: Uncoupling of Airway Obstruction from Inflammation ». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 143 (4): 1287-94. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.06.008>.
- Tran, Trung N., Robert S. Zeiger, Stephen P. Peters, et al. 2016. « Overlap of Atopic, Eosinophilic, and TH2-High Asthma Phenotypes in a General Population with Current Asthma ». *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 116 (1): 37-42. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.10.027>.

- Verstraete, Kenneth, Frank Peelman, Harald Braun, et al. 2017. « Structure and Antagonism of the Receptor Complex Mediated by Human TSLP in Allergy and Asthma ». *Nature Communications* 8 (1). <https://doi.org/10.1038/ncomms14937>.
- Wang, W, Eq Wang, et Jp Balthasar. 2008. « Monoclonal Antibody Pharmacokinetics and Pharmacodynamics ». *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 84 (5): 548-58. <https://doi.org/10.1038/clpt.2008.170>.
- Wang, Yang, et Li Liu. 2024. « Immunological factors, important players in the development of asthma ». *BMC Immunology* 25 (1): 50. <https://doi.org/10.1186/s12865-024-00644-w>.
- Wechsler, Michael E., Gene Colice, Janet M. Griffiths, et al. 2020. « SOURCE: A Phase 3, Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adults with Oral Corticosteroid Dependent Asthma ». *Respiratory Research* 21 (1). <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01503-z>.
- Wechsler, Michael E, Andrew Menzies-Gow, Christopher E Brightling, et al. 2022. « Evaluation of the Oral Corticosteroid-Sparing Effect of Tezepelumab in Adults with Oral Corticosteroid-Dependent Asthma (SOURCE): A Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Study ». *The Lancet Respiratory Medicine* 10 (7): 650-60. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00537-3](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00537-3).
- Woodruff, Prescott G., Barmak Modrek, David F. Choy, et al. 2009. « T-Helper Type 2–Driven Inflammation Defines Major Subphenotypes of Asthma ». *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 180 (5): 388-95. <https://doi.org/10.1164/rccm.200903-0392oc>.
- Ying, Sun, Brian O’Connor, Jonathan Ratoff, et al. 2005. « Thymic Stromal Lymphopoietin Expression Is Increased in Asthmatic Airways and Correlates with Expression of Th2-Attracting Chemokines and Disease Severity ». *The Journal of Immunology* 174 (12): 8183-90. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.12.8183>.
- Yoshimura, Akihiko, Tetsuji Naka, et Masato Kubo. 2007. « SOCS Proteins, Cytokine Signalling and Immune Regulation ». *Nature Reviews Immunology* 7 (6): 454-65. <https://doi.org/10.1038/nri2093>.
- Zheng, Yanan, Lubna Abuqayyas, Angelica Quartino, et al. 2024. « Population Pharmacokinetic Modeling and Exposure-Efficacy and Body Weight-Response Analyses for Tezepelumab in Patients With Severe, Uncontrolled Asthma ». *Journal of Clinical Pharmacology* 64 (8): 908-21. <https://doi.org/10.1002/jcph.2433>.

## RÉSUMÉ

**Contexte :** L'asthme sévère représente une forme complexe de la maladie touchant 5-10% des patients asthmatiques, caractérisée par un contrôle insuffisant malgré un traitement optimal. Le tezepelumab (Tezspire®) est un anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre la thymic stromal lymphopoietin (TSLP), une cytokine clé dans l'initiation de l'inflammation des voies respiratoires.

**Objectif :** Analyser les caractéristiques pharmacologiques, l'efficacité clinique, la sécurité et la place thérapeutique du tezepelumab dans le traitement de fond de l'asthme sévère.

**Méthodes :** Revue systématique de la littérature scientifique incluant les essais cliniques pivots PATHWAY (phase IIb) et NAVIGATOR (phase III), ainsi que les études de sécurité et les analyses poolées.

**Résultats :** Le tezepelumab bloque la TSLP en amont des voies inflammatoires, permettant une efficacité indépendante du phénotype inflammatoire. Les essais cliniques démontrent une réduction significative du taux annuel d'exacerbations de 60% (IC 95% : 0,34-0,48) par rapport au placebo, avec des bénéfices observés tant dans les phénotypes T2-high que T2-low. Le profil de sécurité est favorable avec une incidence d'effets indésirables similaire au placebo.

**Conclusion :** Le tezepelumab représente une avancée thérapeutique majeure pour l'asthme sévère grâce à son mécanisme d'action unique et son efficacité pan-phénotypique. Son approbation récente par la FDA et l'EMA ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques pour les patients les plus difficiles à traiter.