

L'OMALIZUMAB (XOLAIR®) DANS LE TRAITEMENT DE L'ASTHME ALLERGIQUE PERSISTANT SÉVÈRE

F. SCHLEICH (1), M. MANISE (2), R. LOUIS (3)

RÉSUMÉ : L'asthme est une maladie chronique des voies aériennes. La plupart des asthmatiques ont une inflammation bronchique liée à un processus immunologique faisant intervenir les immunoglobulines E (IgE). En dépit des thérapeutiques existantes, les patients atteints d'asthme sévère ont une qualité de vie sérieusement altérée et présentent un risque élevé d'exacerbations graves pouvant parfois être fatales. L'omalizumab est un anticorps (Ac) monoclonal humanisé dirigé contre les IgE circulantes, interférant ainsi avec une des cascades moléculaires importantes dans la pathogénie de l'asthme. L'omalizumab a montré qu'il était capable d'améliorer la qualité de vie et de réduire la fréquence des exacerbations ainsi que le recours aux corticoïdes inhalés et systémiques. Selon les nouvelles recommandations de l'asthme du GINA 2006, cet agent biologique est indiqué dans l'asthme allergique persistant sévère.

MOTS-CLÉS : *Omalizumab - Asthme sévère - Anti-IgE - NO exhalé - VEMS*

INTRODUCTION

Certains patients atteints d'asthme sévère ont un contrôle incomplet de leur affection par les corticoïdes inhalés ou systémiques associés aux β_2 -mimétiques à longue durée d'action (1) et aux anti-leucotriènes. Ces patients sont à plus haut risque d'exacerbation, d'hospitalisation, de mortalité et ont une qualité de vie altérée (2).

Cette constatation souligne l'importance du développement de traitements additionnels tel l'omalizumab. Nous proposons de décrire le mode d'action et l'efficacité clinique de l'omalizumab et présentons les résultats obtenus avec ce traitement dans notre cohorte du CHU de Liège.

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA COMPOSANTE ALLERGIQUE DE L'ASTHME

Les IgE jouent un rôle central dans la pathogénèse de l'asthme allergique.

Deux phases essentielles existent qui sont, d'une part, la sensibilisation à l'allergène et, d'autre part, l'expression clinique des symptômes lors d'une nouvelle exposition à l'allergène sensibilisant.

Pendant la sensibilisation, l'antigène inhalé est pris en charge par les cellules dendritiques

OMALIZUMAB (XOLAIR®) IN SEVERE PERSISTENT ALLERGIC ASTHMA SUMMARY : Asthma is a chronic inflammatory airways disease. The inflammatory process is in many patients driven by an immunoglobulin E (IgE)-dependent process. Patients with severe asthma are at high risk of serious exacerbations and death and have few therapeutic options available. Omalizumab is a humanized monoclonal antibody that acts by binding to and inhibiting the effects of IgE, thereby interfering with one aspect of the asthma cascade. In addition to decreasing exacerbations, it has a steroid sparing role and many beneficial effects in asthma. As suggested by the new asthma GINA 2006 guidelines, this biological agent is indicated in severe persistent allergic asthma.

KEYWORDS : *Omalizumab - Severe asthma - Anti-IgE - Exhaled NO - FEV1*

présentatrices de l'antigène. L'allergène est alors présenté aux lymphocytes T spécifiques de l'antigène.

Dans le phénotype atopique, les lymphocytes T répondent à ce stimulus par une production de cytokines telles que l'IL4, qui favorise le développement des lymphocytes B producteurs d'IgE.

Les IgE sont composées d'une région variable (Fab) qui lie l'antigène et une région constante (Fc) qui se lie au récepteur. Chaque IgE est composée de deux chaînes ϵ lourdes (H) et deux chaînes légères L de type κ et λ (Fig. 1).

La portion Fc des IgE circulantes se lie aux récepteurs à haute affinité présents à la surface des mastocytes et des basophiles. Lors d'une nouvelle exposition, l'allergène pontes les IgE à la surface des mastocytes et des basophiles et conduit à la libération de médiateurs inflammatoires comprenant l'histamine, les prostaglandines, les leucotriènes, les chémokines et les cytokines. Ces médiateurs précipitent une réaction aiguë immédiate, responsable d'un bronchospasme, exprimé cliniquement comme un épisode aigu d'asthme.

Les médiateurs libérés au cours de la phase aiguë préparent la réaction tardive, responsable de la persistance des symptômes, de l'hyperréactivité bronchique et du bronchospasme.

Les IgE peuvent également faciliter la sensibilisation aux allergènes. En effet, les cellules dendritiques expriment des récepteurs à haute affinité (Fc ϵ RI) qui fixent l'IgE et présentent l'allergène. Les IgE peuvent également se lier

(1) Assistante, (2) Doctorante, (3) Professeur, Chef de Service, Service de Pneumologie, CHU de Liège.

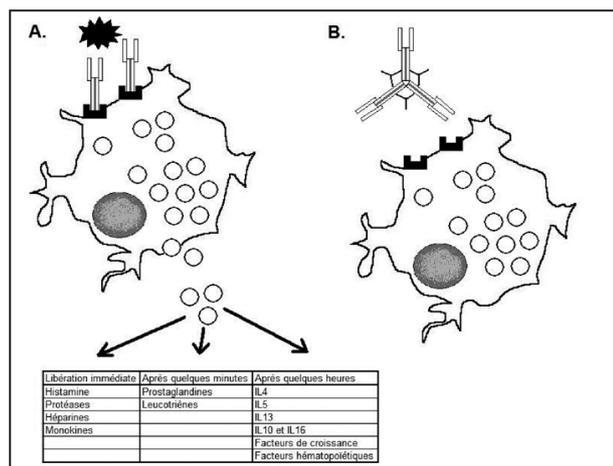


Figure 1. Physiopathologie de la composante allergique de l'asthme. A. Nouvelle exposition à l'allergène qui pontes les IgE à la surface des mastocytes et des basophiles et conduit à la libération de médiateurs inflammatoires. B. L'omalizumab lie les IgE sur le site destiné à la fixation de l'IgE à la surface des basophiles et des mastocytes. Les IgE sont alors incapables d'activer les basophiles et mastocytes lors de l'exposition aux allergènes.

aux récepteurs à faible affinité présents à la surface des lymphocytes B, modifiant leur différenciation en cellules productrices d'IgE.

MÉCANISME D'ACTION DE L'OMALIZUMAB

L'omalizumab est un anticorps (Ac) monoclonal humanisé composé de 95% d'IgG1 humaine et de 5% d'IgG murine (3). Il agit comme un Ac neutralisant en liant l'IgE par sa fraction constante (Fc). Puisqu'il se lie sur le même site destiné à la fixation de l'IgE à la surface des basophiles et des mastocytes, l'IgE, une fois fixée à l'omalizumab, est incapable d'activer le mastocyte et le basophile. Il n'est donc pas anaphylactogénique (4).

L'omalizumab se lie aux IgE circulantes quelle que soit la spécificité de l'allergène, formant ainsi de petits complexes IgE-anti-IgE biologiquement inertes, n'activant pas la cascade du complément (5). Ces petits complexes sont rapidement éliminés par voie urinaire (6).

Des études réalisées dans l'asthme allergique montrent que l'omalizumab diminue le taux d'IgE de façon dose-dépendante. L'affinité des anti-IgE pour les IgE est comparable à celle des récepteurs à haute affinité (4). Peu après son administration, on observe une chute de 89 à 99% du taux d'IgE libres sériques (7).

Plusieurs études ont montré que l'omalizumab réduit les réponses aiguës et tardives chez l'asthmatique après inhalation de l'allergène (8). La réactivité des tests cutanés est également diminuée sous omalizumab.

De façon intéressante, la fixation de l'IgE sur son récepteur induit l'expression d'autres

récepteurs similaires selon une auto-régulation positive. Dès lors l'omalizumab, en réduisant la fixation des IgE, diminue l'expression des FcεRI à la surface des basophiles et des mastocytes, car ceux-ci sont internalisés dans le cytoplasme et dégradés (4). Ceci permet une diminution de la fixation des IgE circulantes et prévient la libération de médiateurs inflammatoires. Il est ainsi possible d'observer une désensibilisation des mastocytes et des basophiles se manifestant par la nécessité d'une stimulation antigénique plus importante pour entraîner une réaction atopique (9).

D'une façon similaire, en diminuant le taux d'IgE circulantes, l'omalizumab réduit l'expression des FcεRI à la surface des cellules dendritiques, et donc la présentation des allergènes.

BÉNÉFICE CLINIQUE

Certains patients atteints d'asthme sévère ont un contrôle incomplet de leur asthme par les corticoïdes inhalés ou systémiques associés aux β2-mimétiques à longue et courte durée d'action et aux anti-leucotriènes. Ces patients sont à plus haut risque d'exacerbation, d'hospitalisation et de mortalité. La plupart ont également une qualité de vie altérée (1).

L'étude GOAL a démontré que 38% à 53% des patients sous traitement optimal gardaient un asthme peu contrôlé (1). Ceci suggère la nécessité de développer des traitements alternatifs.

L'étude INNOVATE a été spécialement conçue dans le but d'évaluer l'efficacité et la sécurité du traitement par omalizumab dans les populations dont l'asthme est peu contrôlé par la combinaison corticoïdes inhalés/β2-mimétiques (10). Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, et multicentrique qui englobe des patients âgés de 12 à 75 ans atteints d'asthme allergique persistant qui ont reçu 28 semaines de traitement par omalizumab *versus* placebo. L'efficacité primaire est évaluée sur base du nombre d'exacerbations (définies comme des aggravations des symptômes telles qu'un traitement par corticoïdes systémiques devient nécessaire).

Le traitement par omalizumab réduit de façon significative le taux d'exacerbations, le taux d'exacerbations sévères et le taux d'admissions aux urgences par rapport au groupe placebo. Par ailleurs, les scores de qualité de vie et le VEMS matinal sont, dans cette étude, améliorés de façon significative sous omalizumab dans cette étude. Cependant, les patients qui nécessitent une corticothérapie orale quotidienne montrent une réponse faible à l'omalizumab.

D'autres études ont montré des résultats similaires en ce qui concerne les exacerbations dans l'asthme allergique persistant modéré à sévère (11-14). De plus, la dose de corticostéroïdes nécessaires pour un contrôle optimal de l'asthme était inférieure chez les patients sous omalizumab.

Chez un patient atopique, l'approche anti-IgE présente l'avantage de pouvoir traiter des pathologies associées comme la rhinite (15) et la conjonctivite, la dermite et les allergies alimentaires.

La réponse au traitement peut prendre plusieurs semaines et il est suggéré de poursuivre le traitement au moins 12 semaines avant une première évaluation de l'efficacité (16).

COHORTE DE PATIENTS SOUS OMALIZUMAB SUIVIE À LIÈGE

Au sein de notre clinique de l'asthme au CHU de Liège, 18 patients sont traités par omalizumab. Les caractéristiques démographiques de ces patients sont reprises dans le tableau I. La dose mensuelle moyenne d'omalizumab administrée est de 542 mg ± 186. De façon intéressante, les patients présentent un excès pondéral avec un BMI moyen de 27,5 kg/m² ± 4,42. Pour la plupart, il s'agit de patients non fumeurs. La moitié d'entre eux sont traités par corticothérapie systémique lors de l'initiation du traitement par omalizumab et la dose moyenne de corticostéroïdes inhalés, en équivalent de béclométhasone par jour, atteint 1.722 µg ± 490.

Une première visite (V1) est réalisée lors de l'initiation du traitement par omalizumab. Celle-ci comprend une spirométrie, une mesure de l'oxyde nitrique (NO) exhalé, un questionnaire d'évaluation du contrôle de l'asthme (ACQ) et un questionnaire d'évaluation de la qualité de vie (AQLQ).

TABLEAU I. CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES DE LA POPULATION DE PATIENTS TRAITÉS PAR OMALIZUMAB À LA CLINIQUE DE L'ASTHME DU CHU DE LIÈGE

Sexe (M/F)	8/10
Age (années)	47±18
BMI (kg/m ²)	27,5±4,42
Statut tabagique (NF/F/ExF)	14/4/0
BDP éq/jour (µg)	1.722±490
Dose de Xolair®/mois (mg)	542±186
Corticostéroïdes oraux (O/N)	9/9

Les résultats sont exprimés par la moyenne ± déviation standard (SD), BMI = body mass index, NF = non fumeur, F = fumeur, ExF = ex-fumeur, BDP éq/jour = équivalent béclométhasone par jour, N = 18.

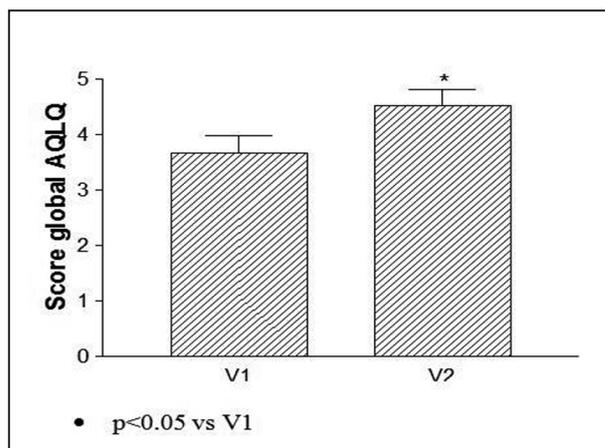


Fig 2. Evolution du score AQLQ entre V1 et V2. * p<0,05 vs V1

Après 16 semaines de traitement, une deuxième visite (V2) examinant les mêmes paramètres permet d'objectiver une éventuelle réponse au traitement.

Les résultats de ces différentes explorations sont repris dans le tableau II. Nous avons observé une amélioration de 10% du VEMS (p<0,05) et de 19% du score de l'AQLQ (p<0,05) (Fig. 2). Nos résultats sont donc similaires à ceux de l'étude INNOVATE.

Par ailleurs, nous avons également pu observer une réduction de 40% du taux de NO exhalé (p<0,01), laissant supposer une diminution de l'inflammation bronchique sous omalizumab.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

L'omalizumab est remboursé en Belgique depuis septembre 2006 moyennant le respect de conditions très strictes reprises dans le tableau III. La dose d'omalizumab nécessaire est déterminée par le taux sérique d'IgE et le poids corpo-

TABLEAU II. CARACTÉRISTIQUES FONCTIONNELLES DES PATIENTS AVANT L'INSTAURATION DU TRAITEMENT PAR OMALIZUMAB (V1) ET 16 SEMAINES APRÈS L'INSTAURATION DE CE TRAITEMENT (V2).

	V1	V2
VEMS pré (% pred)	62±21,8	69±23,38*
CVF pré (% pred)	81±20,37	86±21,55
VEMS/ CVF (%)	64±10,54	65±10,65
VEMS post (% pred)	74±18,57	76±24,33
CVF post (% pred)	93±15,6	93±21,91
Réversibilité (%)	19±16,43	14±17,52
NO (ppb)	41±21,43	24.6±15,89**
ACQ	2.52±1,17	1,99±1,07
AQLQ	3,67±1,39	4,53±1,21*

Les résultats sont exprimés par la moyenne ± déviation standard, VEMS = volume maximum d'air expiré en une seconde, CVF = capacité vitale forcée, NO = oxyde nitrique, ACQ = asthma control questionnaire, AQLQ = asthma quality of life questionnaire. L'analyse statistique a été réalisée par un test «t» de Student apparié. *p<0,05 vs V1, ** p<0,01 vs V1.

TABLEAU III. CRITÈRES POUR ENVISAGER UN TRAITEMENT ADDITIONNEL PAR OMALIZUMAB. MONITEUR BELGE 21/08/06, CHAPITRE IV, §3790000.

- Age > 12 ans, souffrant d'asthme sévère persistant
- Constitution allergique à l'égard d'un allergène perannuel confirmée par un test cutané ou RAST
- Taux sérique d'IgE \geq 76 UI/ml
- Contrôle des symptômes insuffisant malgré des doses élevées d'ICS + LABA
- Symptômes diurnes fréquents (en moyenne > 2x/sem, nécessitant des médicaments de secours)
- Réveils nocturnes fréquents
- Fonction pulmonaire réduite avec un VEMS < 80%
- Au moins deux exacerbations sévères documentées dans les 12 mois précédents :
 - Nécessité de corticostéroïdes systémiques
 - Traitement aux urgences
 - Hospitalisation

rel du patient (0,016mg/kg d'omalizumab / IgE en UI/ml toutes les 4 semaines). Les injections sont réalisées en sous-cutané à un intervalle de 2 à 4 semaines selon la posologie.

Il n'est pas utile de monitoriser le dosage d'IgE durant le traitement car la présence de complexes IgE-anti-IgE circulants rend les valeurs ininterprétables.

EFFETS SECONDAIRES DE L'OMALIZUMAB

Les études cliniques montrent que les effets secondaires de l'omalizumab sont faibles à modérés, et diffèrent peu de ceux observés dans le groupe placebo, hormis les réactions au niveau du site d'injection.

Des réactions anaphylactiques ont été observées chez 0,09% des patients, dont 60% des cas surviennent dans les deux heures suivant la première injection (17). C'est pour cette raison qu'il est conseillé d'observer le patient durant deux heures dans le décours des trois premières injections.

S'observent également des rashes cutanés, épisodes de diarrhée, nausées et vomissements, épistaxis, ménorragies, et réactions au site d'injection.

Une étude suggère une augmentation de l'incidence des néoplasies épithéliales et des tumeurs solides (18). Selon cette étude, le développement de néoplasies est plus important chez les patients sous omalizumab (20 patients sur 4.127, soit 0,5% des cas) que dans le groupe placebo (5 patients sur 2.236, soit 0,2%). Toutefois, une revue des données de cette étude par un groupe indépendant et la comparaison à la

banque de données SEER (Survey of Epidemiology and End Results) du National Cancer Institute, suggère que l'incidence de néoplasie sous omalizumab ne diffère pas de celle de la population générale.

En attendant une confirmation de ces informations, l'omalizumab ne devrait pas être prescrit aux patients présentant des antécédents de néoplasie ou ayant de lourds antécédents néoplasiques familiaux. En effet, la plupart des patients n'ayant été observés que durant une année, l'effet d'une exposition plus longue ou l'utilisation chez des patients à risque de développer un cancer ne sont pas connus. L'étude prospective à long terme EXCEL est actuellement en cours afin d'évaluer spécifiquement le risque néoplasique sous omalizumab.

COÛT VERSUS EFFICACITÉ

L'omalizumab est considérablement plus coûteux que le traitement conventionnel de l'asthme. Le coût du traitement atteint en moyenne 20.000 Euros par an. En ce qui concerne les patients qui présentent une bonne réponse à l'omalizumab, le rapport coût-efficacité est similaire aux autres traitements biologiques utilisés dans la thérapeutique des maladies chroniques et pourrait devenir favorable quand le coût diminuera significativement (19).

CONCLUSION

L'omalizumab est un médicament bien toléré qui améliore de façon significative les symptômes, et la qualité de vie; il réduit les exacerbations de même que l'usage de corticostéroïdes inhalés.

Dans notre expérience limitée, l'anti-IgE améliore aussi les valeurs spirométriques et allège l'inflammation bronchique mesurée par le NO exhalé.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al.— Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma control study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, **170**, 836-844.
2. Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ, et al.— Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med*, 2007, **101**, 2437-2446.
3. Tarantini F, Baiardini I, Passalacqua G, et al.— Asthma treatment : «magic bullets which seek their own targets». *Allergy*, 2007, **62**, 605-610.
4. Chang TW.— The pharmacological basis of anti-IgE therapy. *Nat Biotechnol*, 2000, **18**, 157-162.
5. Owen CE.— Anti-immunoglobulin E therapy for asthma. *Pulm Pharmacol Ther*, 2002, **15**, 417-424.

6. Corne J, Djukanovic R, Thomas L, et al.— The effect of intravenous administration of a chimeric anti-IgE antibody on serum IgE levels in atopic subjects : efficacy, safety, and pharmacokinetics. *J Clin Invest*, 1997, **99**, 879-887.
7. Hochhaus G, Brookman I, Fox H, et al.— Pharmacodynamics of omalizumab : implications for optimized dosing strategies and clinical efficacy in the treatment of allergic asthma. *Curr Med Res Opin*, 2003, **19**, 491-498.
8. Fahy JV, Fleming HE, Wong HH, et al.— The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, **155**, 1828-1834.
9. Mac Glashan DW Jr, Bochner BS, Adelman DC.— Down-regulation of Fc(epsilon)RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol*, 1997, **158**, 1438-1445.
10. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al.— Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment) : *INNOVATE Allergy*, 2005, **60**, 309-316.
11. Busse WW, Massanari M, Kianifard F, et al.— Effects of omalizumab on the need for rescue systemic corticosteroid treatment in patients with moderate-to-severe persistent IgE-mediated allergic asthma : a pooled analysis. *Curr Med Res Opin*, 2007, **23**, 2379-2386.
12. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al.— Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, **108**, 184-190.
13. Soler M, Matz J, Townley R, et al.— The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J*, 2001, **18**, 254-261.
14. Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, et al.— Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy*, 2004, **34**, 632-638.
15. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, et al.— Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy*, 2004, **59**, 709-717.
16. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, et al.— Effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy*, 2005, **60**, 302-308.
17. Cox L, Platts-Mills TA, Finegold I, et al.— American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, **120**, 1373-1377.
18. Cox L, Platts-Mills TA, Finegold I, et al.— American academy of allergy, asthma and Immunology/ American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, **120**, 1373-1377.
19. Wu AC, Paltiel AD, Kuntz KM, et al.— Cost-effectiveness of omalizumab in adults with severe asthma: results from the asthma Policy Model. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, **120**, 1146-1152.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. R. Louis, Service de Pneumologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.