

Perspectives pédiatriques des anti-IgE

Pediatric outlook for anti-IgE therapy

R. Aboutaam *, P. Scheinmann, J. de Blic

Service de pneumologie et allergologie pédiatriques, hôpital Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France

Disponible sur internet le 15 septembre 2005

Résumé

Les anticorps anti-IgE sont une nouvelle classe thérapeutique de l'allergie respiratoire, qui interrompt la cascade allergique. Omalizumab, la molécule la plus étudiée, a prouvé son efficacité sur la rhinite et l'asthme comme traitement complémentaire des médicaments habituels. La tolérance semble bonne y compris chez l'enfant. L'efficacité est optimale quand l'asthme est sévère, avec une réduction du taux d'exacerbation, une réduction du recours aux traitements d'urgence et une amélioration de la qualité de vie. Cependant chez l'enfant les données sont encore limitées, particulièrement dans l'asthme sévère. Omalizumab, est déjà autorisé aux États-Unis, au Canada, au Brésil et en Nouvelle-Zélande chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans. Une demande d'AMM est déposée en Europe avec comme indication le traitement de deuxième ligne de l'asthme allergique modéré à sévère après échec des traitements anti-asthmatiques conventionnels.

© 2005 Publié par Elsevier SAS.

Abstract

Anti-IgE antibodies, which interrupt the allergic cascade, are a new class of therapy for respiratory allergies. Omalizumab, the molecule most studied, has proven efficacy as add-on therapy in both allergic rhinitis and asthma. It appears to be well-tolerated in adults and children. Its efficacy is optimal in patients with severe asthma, with a reduction in the exacerbation rate, in the need for rescue medication and an improvement in quality of life. Nevertheless, further evaluation is needed in the pediatric population, especially in children with difficult-to-treat asthma. Omalizumab is presently authorized for use in adults and children over 12 years of age in the United States, Canada, Brazil and New Zealand. A request for a European marketing license for the use of Omalizumab as add-on therapy for moderate-to-severe allergic asthma that is inadequately controlled by conventional anti-asthmatic medication has been submitted.

© 2005 Publié par Elsevier SAS.

Mots clés : anti-IgE ; Asthme ; Asthme allergique ; Enfant ; Omalizumab ; Rhinite allergique ; Allergie alimentaire

Keywords: Omalizumab; Anti-IgE therapy; Asthma; Allergic rhinitis; Children

La part des phénomènes inflammatoires IgE dépendants dans l'asthme est parfaitement reconnue surtout chez l'enfant. L'asthme allergique sévère peut rester mal contrôlé par les corticoïdes inhalés, les β_2 mimétiques de longue action (β_2 LA), les antileucotriènes (ALT), ce qui incite à explorer d'autres voies thérapeutiques. Les anti-IgE constituent une approche novatrice et séduisante qui tient compte de la place centrale des IgE dans la réaction allergique. L'anticorps anti-

IgE monoclonal humanisé omalizumab (Xolair®), laboratoire Novartis) a été le plus étudié chez l'homme.

1. Données physiopathologiques

Les anti-IgE sont des anticorps de type IgG d'origine murine mais humanisés de façon à ne pas induire de réponse « immunitaire » vis-à-vis de cette immunoglobuline murine. Omalizumab, anticorps monoclonal anti-IgE, se fixe sur le troisième domaine constant de la chaîne lourde C ϵ 3 de la molécule d'IgE.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : rola.aboutaam@nck.ap-hp.fr (R. Aboutaam).

Les anti-IgE injectés forment avec les IgE libres circulantes des complexes de petite taille qui sont éliminés par voie urinaire. La complexation des IgE l'empêchant de se fixer sur les cellules inflammatoires (mastocytes, basophiles en particulier), omalizumab n'interagit pas avec les IgE déjà liées à ces cellules, il n'a pas d'effet direct sur le récepteur FcεRI lui-même.

L'injection d'omalizumab entraîne une chute profonde des taux sériques d'IgE libres. L'arrêt du traitement par les anti-IgE s'accompagne d'une ascension progressive du taux d'IgE sériques totales libres, qui revient à sa valeur basale en quelques semaines. C'est pourquoi l'administration sous-cutanée d'anti-IgE se fait toutes les deux ou quatre semaines selon la concentration initiale d'IgE et le poids du sujet.

Les effets d'un traitement par anti-IgE (omalizumab) sur l'inflammation allergique des voies aériennes ont fait l'objet d'un travail du groupe de S. Holgate à Southampton [1]. Quarante-cinq asthmatiques adultes, avec des taux sériques d'IgE compris entre 30 et 700 UI/ml, et au moins un test cutané positif pour un pneumallergène courant. Ces patients qui avaient un asthme léger ou modéré traité par β2 agonistes à la demande sans corticoïdes inhalés ont reçu par voie sous-cutanée une dose d'omalizumab de 0,016 mg/kg par UI/ml d'IgE toutes les quatre semaines ($n = 22$) ou un placebo ($n = 23$) pendant 16 semaines. Diverses investigations cliniques, fonctionnelles respiratoires, tissulaires ont été pratiquées et comparées.

En ce qui concerne l'inflammation bronchique, l'éosinophilie des sécrétions bronchiques diminue ainsi que celle de l'épithélium et de la sous-muqueuse prélevés par biopsies bronchiques. Le nombre de cellules épithéliales et sous-muqueuses bronchiques IgE+ diminue, ainsi que les cellules marquées pour l'IL4. Diminuent également les lymphocytes

CD3, CD4 et CD8 et les lymphocytes B. Il existe une forte corrélation entre la diminution des cellules IgE+ et FcεRI sous-muqueuses et les cellules IL4+.

Dans le sang les concentrations d'IgE libres s'effondrent à < 21 UI/ml. Aucun anticorps anti-omalizumab n'a été détecté. Ce travail montre que l'anti-IgE diminue les IgE des voies aériennes et du sang, éradique les polynucléaires éosinophiles de l'expectoration et des biopsies bronchiques. Omalizumab réduit l'expression des récepteurs de haute affinité FcεRI pour les IgE non seulement sur les basophiles circulants mais aussi dans la sous-muqueuse bronchique, agissant donc très probablement sur les mastocytes, basophiles, cellules de Langerhans, monocytes et cellules dendritiques.

Ces résultats expliquent pourquoi l'anti-IgE inhibe la phase précoce et la phase tardive de la réaction allergique IgE dépendante et pourquoi l'anti-IgE est un traitement anti-inflammatoire, agissant à tous les niveaux de l'appareil respiratoire, avec des effets sur la rhinite et l'asthme.

Ces données physiopathologiques, illustrées dans la Fig. 1, suggèrent un bénéfice potentiel des anticorps anti-IgE pour les patients souffrant d'allergie respiratoire. De nombreuses études cliniques ont été menées pour démontrer ce bénéfice potentiel.

2. Les anti-IgE dans l'asthme

Concernant l'asthme, les effets cliniques d'omalizumab ont été largement étudiés. Une grande étude de phase II pilotée par Milgrom a concerné 317 patients [2] à qui le traitement était administré par voie intraveineuse : les patients recevant omalizumab avaient une réduction de leurs symptômes d'asthme, de leurs besoins en corticoïdes oraux et inhalés, et

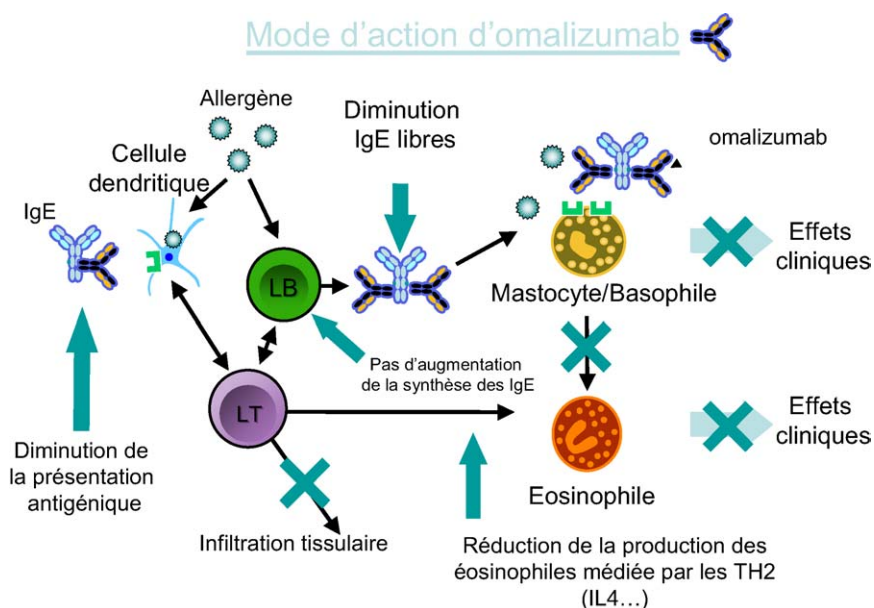


Fig. 1. Mode d'action d'omalizumab.

un meilleur DEP matinal en comparaison avec les patients recevant un placebo.

Ces résultats prometteurs ont conduit à mener plusieurs études de phase III à une grande échelle, dont une exclusivement pédiatrique. Ces travaux ont fait l'objet d'une méta-analyse Cochrane par Walker et al. [3] : elle a porté sur huit essais cliniques randomisés contrôlés en double insu qui concernaient 2037 patients ayant un asthme allergique modéré à sévère avec des concentrations élevées d'IgE. Cette méta-analyse confirme que le traitement par omalizumab entraîne une chute des IgE libres, permet une réduction voire un arrêt de la corticothérapie inhalée, et une diminution des exacerbations ; les auteurs soulignent toutefois la proportion importante de patients améliorés dans les groupes témoins, ce qui leur fait émettre quelques réserves quant à l'effet véritable d'omalizumab. La tolérance d'omalizumab semble bonne à court et moyen termes.

Cependant un groupe de travail canadien [4] a pointé un éventuel risque accru de cancer et en particulier de tumeurs solides associé à l'utilisation d'omalizumab : 25 (0,5 %) vs 5 cas (0,2 %) dans le groupe placebo. Des oncologues ont étudié en aveugle les dossiers de ces patients : il ressort de cette analyse indépendante qu'aucun des cas de cancer n'était attribuable au traitement [5].

Bousquet et al. [6] se sont intéressés à l'effet d'omalizumab sur les exacerbations chez des patients ayant un asthme persistant sévère : ils ont réalisé une méta-analyse portant sur sept études : cinq en double insu dans lesquelles omalizumab ou un placebo était ajouté au traitement anti-asthmatique conventionnel, et deux en ouvert. Ces études concernaient un total de 4308 patients adultes et enfants de plus de 12 ans, dont 2511 ont reçu omalizumab. Quatre-vingt-treize pour cent avaient un asthme persistant sévère selon la classification du GINA. Les auteurs concluent à une réduction significative des exacerbations (de 38 %), et du nombre de consultations en urgence (de 47 %), ces effets semblant plus importants chez les patients dont le rapport VEMS/VEMS prédit est plus bas.

Humbert et al. [7] ont mené une étude prospective sur le traitement par omalizumab dans l'asthme allergique persistant sévère (INNOVATE). Il s'agissait d'une étude multicentrique randomisée contrôlée en double insu, dont l'objectif principal était d'évaluer si l'adjonction d'omalizumab s'accompagnait d'une diminution des exacerbations d'asthme chez des patients ayant un asthme allergique persistant sévère insuffisamment contrôlé malgré un traitement associant les médicaments du stade 4 de la classification du GINA : fortes doses de corticoïdes inhalés + β_2 LA \pm ALT et/ou corticothérapie orale. Cette étude a randomisé 482 patients de 12 à 75 ans recrutés dans 108 centres dans 14 pays. L'analyse d'efficacité (en intention de traiter) a porté sur 419 patients qui ont reçu un placebo ($n = 210$) ou omalizumab ($n = 209$) en injections sous-cutanées toutes les deux à quatre semaines à une posologie d'au moins 0,016 mg/kg par UI/ml d'IgE,

pendant 28 semaines. Cette cohorte a été suivie pendant 16 semaines supplémentaires. Les résultats concernant l'objectif principal de l'étude sont une réduction significative du taux d'exacerbations sévères dans le groupe traité par omalizumab. Le traitement par omalizumab réduisait aussi significativement les consultations en urgence, améliorait le débit de pointe matinal, la qualité de vie et le score de symptômes d'asthme ; l'incidence des effets secondaires était comparable dans les deux groupes sur la période étudiée.

En ce qui concerne les anti-IgE dans l'asthme de l'enfant, la seule étude exclusivement pédiatrique de phase III a été menée à Denver par l'équipe de Milgrom [8] : elle a concerné 334 enfants de 6 à 12 ans ayant un asthme allergique modéré à sévère bien contrôlé par une corticothérapie inhalée à dose modérée (168 à 420 μ g/jour d'équivalent beclométhasone). Les enfants ont été randomisés pour recevoir par voie sous-cutanée toutes les deux à quatre semaines soit un placebo ($n = 109$) soit omalizumab ($n = 225$) dont la dose était dépendante du poids et du taux initial d'IgE. Les enfants ont été évalués pendant 28 semaines. L'analyse des résultats montre un bénéfice clinique pour les enfants traités par omalizumab en comparaison avec ceux ayant reçu le placebo sur les points suivants :

- diminution de la posologie de corticoïdes inhalés ;
- moins d'exacerbations ;
- moindre recours aux traitements d'urgence ;
- moins de consultations en urgence et diminution de l'absentéisme scolaire.

Aucun enfant recevant omalizumab n'a dû être hospitalisé pour asthme vs cinq dans le groupe placebo.

Sur le plan fonctionnel respiratoire il n'était pas noté de changement significatif. La tolérance du traitement était bonne pendant les 28 semaines du suivi. Les enfants traités par omalizumab dans le cadre de cette étude en double insu ont bénéficié d'une extension du traitement de 24 semaines, en ouvert : avec un recul d'un an, aucun effet secondaire notable n'a été constaté hormis une urticaire généralisée chez un patient qui a imposé l'arrêt du traitement chez cet enfant. Cette même cohorte d'enfants a été évaluée en termes de qualité de vie [9], avec une amélioration significative des scores de symptômes et de la qualité de vie comparativement au placebo. La tolérance a été évaluée dans cette cohorte : avec un recul de 52 semaines l'incidence des effets secondaires dans le groupe traité par 52 semaines d'omalizumab était comparable à l'incidence dans le groupe placebo [10].

Omalizumab semble donc être une option thérapeutique prometteuse chez les enfants souffrant d'un asthme allergique sévère et mal contrôlé par les médications classiques : corticoïdes inhalés à dose maximale en association avec les β_2 mimétiques de longue action plus ou moins les antileucotriènes. Cependant les données exclusivement pédiatriques sont limitées : une seule étude de phase III pour l'enfant de moins de 12 ans [8] et dans les études incluant adulte et enfant de plus de 12 ans les données concernant les enfants ne sont

pas individualisées. Les résultats de l'étude de phase IV actuellement en cours sont attendus avec le plus grand intérêt, notamment par les pédiatres.

La relative nouveauté de ce médicament, son mode d'administration injectable, son coût très élevé (estimé entre 10 000 et 12 000 dollars américains par patient et par an) doivent faire réserver aux cas d'asthmes allergiques les plus sévères, mal contrôlés par les meilleurs antiasthmatiques actuels et après s'être assuré de la bonne observance thérapeutique et de l'éviction des allergènes et irritants de l'environnement.

3. Les anti-IgE dans la rhinite allergique

Omalizumab a été évalué chez des patients ayant une rhinite allergique : les études ont montré une efficacité dépendante du degré de réduction du taux d'IgE après le traitement. Vignola et al. [11] ont étudié l'efficacité et la tolérance d'omalizumab dans une étude multicentrique prospective randomisée en double insu contre placebo. Quatre cent cinq patients adultes et enfants ayant à la fois un asthme allergique et une rhinite allergique perannuelle modérée à sévère ont été randomisés. Ils étaient tous sensibilisés à au moins un allergène domestique et plus de la moitié avait en plus des poussées saisonnières de rhinite allergique. Le traitement a été bien toléré et s'est révélé avoir un effet bénéfique sur les deux pathologies, avec une réduction des exacerbations d'asthme et une amélioration des scores de qualité de vie.

Une étude pédiatrique de Rolinck-Werninghaus C. et al. [12] s'est intéressée au traitement de la rhinoconjonctivite allergique par immunothérapie spécifique par voie sous-cutanée (ITS) aux pollens de graminées ou au bouleau et/ou par omalizumab ; cette étude randomisée en double insu contre placebo avait pour but de comparer trois modalités thérapeutiques : ITS seule, omalizumab seul et un traitement combiné associant ITS + omalizumab. Deux cent vingt et un enfants de 6 à 17 ans ayant une rhinoconjonctivite allergique ont été enrôlés dans l'étude. Dans la première année d'observation, omalizumab s'est révélé supérieur à l'ITS seule et le traitement combiné par omalizumab + ITS s'est montré cliniquement supérieur à chacun des deux traitements pris isolément. Ces bons résultats du traitement combiné confirment les résultats obtenus par Kuehr et al. [13] dans la rhinite allergique. Des études supplémentaires sont attendues pour démontrer si la complémentarité d'efficacité se maintient dans la deuxième et la troisième année de traitement, au cours desquelles l'efficacité de l'ITS devient maximale.

Omalizumab n'a à ce jour dans aucun pays d'indication dans le traitement de la rhinite allergique.

4. Les anti-IgE dans le traitement des allergies alimentaires ?

Les anti-IgE diminuant les étapes précoces et tardives de la réaction allergique, leur administration se traduit par une

diminution de la sensibilité à l'allergène étudiée lors de tests de provocation allergénique. Cette propriété a été utilisée chez des patients allergiques à l'arachide avec un anti-IgE autre que l'omalizumab : TNX-901, qui est une IgG1 monoclonale humanisée anti-IgE. Cette molécule a fait l'objet d'une étude randomisée en double insu sur 84 patients ayant une allergie à l'arachide confirmée par un test de provocation orale [14]. L'injection de TNX-901, à la dose de 450 mg en sous-cutané toutes les quatre semaines (quatre doses) fait passer le seuil de sensibilité à l'arachide d'une moyenne de 177,6 à 2805 mg ce qui, théoriquement, met à l'abri des conséquences néfastes d'une exposition allergénique accidentelle. Ces données doivent toutefois être confirmées par des études à plus grande échelle.

5. En pratique

Le traitement par anti-IgE est efficace pour le traitement de la rhinite et de l'asthme allergiques pour tous les groupes d'âge étudiés. Il potentialise les effets bénéfiques de l'immunothérapie spécifique chez les patients souffrant de rhinite et d'asthme allergiques. L'efficacité est dose-dépendante. La posologie est dépendante du poids et du taux sérique initial d'IgE (> 30 et < 700 UI/ml). Elle varie de 150 à 750 mg toutes les quatre semaines, administrés en sous-cutané. Dès que la dose dépasse 300 mg, elle est divisée en deux et administrée toutes les deux semaines. Pour pouvoir prescrire ce traitement il faut avoir documenté la nature allergique de l'asthme par des tests cutanés ou sanguins.

Omalizumab (Xolair[®]) est autorisé aux États-Unis depuis juin 2003, au Canada et au Brésil pour le traitement de deuxième intention de l'asthme allergique modéré à sévère après échec des traitements conventionnels chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans. En Australie l'indication est l'asthme allergique dès le stade persistant modéré et en Nouvelle-Zélande pour l'asthme allergique persistant sévère. Omalizumab est rentré dans les recommandations du GINA pour le traitement de l'asthme allergique résistant aux traitements habituels du stade 4 de sévérité [15].

En France, omalizumab peut être obtenu à titre compassionnel en attendant l'autorisation de mise sur le marché, qui a été demandée pour les adultes et les enfants de plus de 12 ans ayant un asthme allergique sévère mal contrôlé par les meilleurs traitements actuels.

Références

- [1] Djukanovic R. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:583–93.
- [2] Milgrom H. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody rhuMAB-E25 Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:1966–73.

- [3] Walker S. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3 (CD003559).
- [4] www.ccohta.ca.
- [5] Holgate S. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin Exp Allergy* 2005;35:408–162005.
- [6] Bousquet J. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005;60:302–8.
- [7] Humbert M. 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;60:309–16.
- [8] Milgrom H. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001;108:E36.
- [9] Lemanske R. Omalizumab improves asthma-related quality of life in children with allergic asthma. *Pediatrics* 2002;110:e55.
- [10] Berger W. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:182–8.
- [11] Vignola A. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004;59:709–17.
- [12] Rolinck-Werninghaus C. The co-seasonal application of anti-IgE after preseasonal specific immunotherapy decreases ocular and nasal symptom scores and rescue medication use in grass pollen allergic children. *Allergy* 2004;59:973–9.
- [13] Kuehr J. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(2):274–80.
- [14] Leung D. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med* 2003;348:986–93.
- [15] www.ginasthma.com.