



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

Omalizumab : qu'avons-nous appris après 10 ans d'utilisation ?



Omalizumab: What have we learned after ten years of prescription?

P. Pradère^a, G. Garcia^b, M. Humbert^b,
M. Aubier^a, C. Taillé^{a,*}

^a Service de pneumologie, centre de compétence pour les maladies pulmonaires rares, université Paris Diderot, hôpital Bichat, AP–HP, 46, rue Henri-Huchard, 75877 Paris cedex 18, France

^b Service de pneumologie, université Paris-Sud, hôpital de Bicêtre, AP–HP, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

Reçu le 26 février 2015 ; accepté le 26 juin 2015

Disponible sur Internet le 4 septembre 2015

MOTS CLÉS

Omalizumab ;
Asthme ;
Biothérapie ;
Immunoglobuline E ;
Atopie

Résumé

Introduction. – L'omalizumab, un anticorps monoclonal bloquant les immunoglobulines E, a depuis maintenant dix ans une autorisation de mise sur le marché dans l'asthme sévère atopique de l'adulte, en cas de mauvais contrôle malgré de fortes doses de corticoïdes inhalés associés à des bronchodilatateurs de longue durée d'action. Il s'agit de la première biothérapie utilisée à large échelle dans l'asthme sévère.

État des connaissances. – L'omalizumab a prouvé un bénéfice, notamment dans la prévention des exacerbations sévères d'asthme et ce, avec un profil de tolérance très satisfaisant. Il s'agit d'une alternative intéressante à considérer, malgré son coût, face aux complications à long terme de la corticothérapie orale continue.

Perspectives. – Ces dix ans d'utilisation sont l'occasion de faire le point sur le mécanisme d'action de l'omalizumab, le bénéfice à en attendre, les effets secondaires ainsi que le rapport coût–efficacité de cette molécule. On rappelle également les modalités pratiques d'utilisation de l'omalizumab, notamment l'importance d'une évaluation rigoureuse de son efficacité à 16 semaines de traitement. Les futures indications de cette thérapeutique sont également abordées.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : camille.taille@aphp.fr (C. Taillé).

Conclusion. – L'omalizumab a prouvé aussi bien dans des études randomisées de grande ampleur que dans des études de « vraie vie » son intérêt dans l'asthme sévère allergique.

© 2015 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Omalizumab;
Asthma;
Biotherapy;
Immunoglobulin E;
Atopy

Summary

Introduction. – Omalizumab, an anti-immunoglobulin E monoclonal antibody, has now been used for ten years as an add-on therapy for severe adult atopic asthma, poorly controlled by high-doses inhaled steroids and long-acting beta-agonists.

Background. – This innovative therapy has been the first biotherapy used on a large scale in severe asthma. It has shown clinical benefits, especially in the prevention of severe exacerbation, with a satisfactory safety profile. Despite its cost, it is an interesting alternative to continuous oral steroids, which cause more long-term side effects.

Perspectives. – After ten-years of prescription of omalizumab, we review here the mechanism of action, the benefits, the main side effects, the cost-effectiveness and also the alternative indications of this interesting molecule. We also consider the practicalities of using omalizumab, particularly the importance a rigorous assessment of its efficacy after 16 weeks of treatment, and possible future therapeutic indications.

Conclusion. – Omalizumab has proven its efficacy in large randomized studies but also in real life practice in severe allergic asthma.

© 2015 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

En 2005, l'omalizumab (Xolair®) obtenait en France une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de l'asthme persistant sévère d'origine allergique. Depuis, un certain nombre de données sont venues confirmer l'efficacité du traitement, notamment dans des conditions de vie réelle, affiner les connaissances sur le mécanisme d'action, plus étendu que le simple blocage de la réponse allergique immédiate et répondre à certaines interrogations sur les risques potentiels liés à l'utilisation de l'omalizumab sur de longues durées. De nombreuses questions demeurent encore, notamment sur la durée optimale d'utilisation et l'efficacité éventuelle sur d'autres populations d'asthmatiques non allergiques. Cette revue a pour objet de faire le point sur ces différentes questions.

Mécanismes d'action

Lors de la rencontre avec l'allergène, présenté par les cellules dendritiques bronchiques aux lymphocytes T, s'enclenche une activation du système immunitaire, engageant la voie Th2. Celle-ci conduit à l'activation de lymphocytes B, qui vont produire des IgE et des cytokines pro-inflammatoires notamment IL-4, IL-5 et IL-13. Les IgE se fixent à la fois sur l'allergène et sur le récepteur de haute affinité (FcεRI) présent à la surface des mastocytes et des basophiles. Cette double fixation entraîne la libération de multiples médiateurs responsables de la réaction allergique immédiate : prostaglandines, histamine, leucotriènes, protéases... Les effets pathologiques de cette réaction allergique comprennent une bronchoconstriction aiguë à la phase précoce et une infiltration de la paroi bronchique

par des cellules inflammatoires qui s'installe en quelques heures. Les IgE peuvent également se fixer les récepteurs FcεRI exprimés à la surface des cellules dendritiques qui jouent un rôle important dans la présentation de l'antigène aux lymphocytes.

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé, produit selon la technique d'ADN recombinant, qui se fixe spécifiquement sur les IgE sériques libres, empêchant leur liaison sur les récepteurs de haute affinité FcεRI et de moins haute affinité exprimés à la surface de certaines cellules, principalement les mastocytes et les basophiles. Cette fixation diminue la réponse inflammatoire spécifique immédiate, liée à l'activité mastocytaire et basophilique, lors de la rencontre avec l'allergène. Les IgE stabilisent le récepteur FcεRI à la surface cellulaire, les récepteurs non liés sont internalisés. Par conséquent, on observe chez les patients recevant de l'omalizumab une diminution de l'expression du FcεRI, quel que soit le statut allergique [1]. Ceci participe à la réduction de la réponse immédiate des mastocytes et des basophiles aux allergènes [2].

L'omalizumab régule également la population de basophiles circulants qui diminue chez les enfants traités [3]. Chez l'adulte, on observe, de façon paradoxale, une augmentation in vitro de la sensibilité des basophiles (diminution du nombre d'IgE spécifiques nécessaires pour obtenir 50% de la sécrétion maximale d'histamine induite par l'allergène). Ce phénomène est réversible à l'arrêt du traitement. La sensibilité des basophiles n'est pas corrélée strictement à la réponse clinique au traitement, car la réponse globale à l'antigène est complexe et dépend également du ratio IgE spécifique/IgE totales, qui est diminué par le traitement [4]. La diminution des IgE libres est observée

chez tous les patients et est considérée comme un marqueur d'exposition au médicament. Le taux des IgE totales, qui augmente parfois en début de traitement, ne reflète pas la baisse des IgE libres car le dosage prend en compte les IgE libres et les complexes omalizumab/IgE. La production d'IgE totales diminue progressivement sous traitement et remonte en quelques semaines à l'arrêt du traitement.

Il existe des données suggérant que l'omalizumab pourrait moduler de façon plus globale l'inflammation des voies aériennes, puisqu'on observe une réduction du nombre de cellules dendritiques [5], d'éosinophiles et de lymphocytes dans la muqueuse bronchique et dans le sang [6,7], ainsi qu'une diminution de la production d'IL-5, IL-4 et IL-13 [8,9]. Cet effet global sur la voie Th2, ainsi que le blocage de la prolifération du muscle lisse et de la production de composants de la matrice extracellulaire induite par les IgE [10] pourraient expliquer la réduction de l'épaisseur de la paroi bronchique observée après traitement [11].

- L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se fixe sur les immunoglobulines E sériques libres, empêchant leur fixation au récepteur de haute affinité FcεRI sur les mastocytes et les basophiles, et diminuant la réponse inflammatoire précoce aux allergènes.
- Des données indiquent que l'omalizumab peut moduler de façon plus globale l'inflammation et peut-être le remodelage des voies aériennes.

Efficacité dans l'asthme

Effet sur le taux d'exacerbation

L'effet principal de l'omalizumab est la réduction du nombre d'exacerbations chez les asthmatiques sévères atopiques [12–15]. L'étude INNOVATE [15] a étudié l'effet de l'adjonction d'omalizumab, pendant 28 semaines, chez des patients asthmatiques sévères selon la définition de GINA 2002. Les patients devaient avoir présenté soit une exacerbation sévère (ayant nécessité une hospitalisation et avec un VEMS ou un *peak-flow* < 60% de la meilleure valeur du patient), soit deux exacerbations non sévères ayant nécessité des corticoïdes oraux, au cours de l'année précédant l'inclusion. Ils devaient également avoir un VEMS inférieur à 80% de la valeur prédite. Quatre cent dix-neuf patients ont été inclus. On observait une réduction de 19% du taux d'exacerbation chez les patients recevant l'omalizumab, ce qui n'était pas statistiquement significatif. Les auteurs ont attribué la négativité de cette étude à une différence significative du taux d'exacerbations entre les deux groupes dans l'année précédant la randomisation. Les résultats pour le critère de jugement principal ont donc été recalculés en ajustant le taux d'exacerbation, afin qu'il soit comparable dans les deux groupes. Ainsi, après ajustement, le taux d'exacerbation était de 0,68 dans le groupe omalizumab versus 0,91 dans le groupe placebo ($p=0,042$), soit une réduction de 26%. Parmi les critères secondaires d'évaluation, la survenue d'exacerbations sévères était diminuée de 50% dans le groupe traité, ainsi que le nombre

de visites aux urgences. De même, le score de qualité de vie et le *peak flow* matinal étaient meilleurs chez les patients traités, qui avaient également moins de symptômes d'asthme durant la période de traitement.

Plusieurs travaux ont par la suite confirmé la réduction du taux d'exacerbation chez les patients sous omalizumab. Hanania et al. ont étudié 850 patients allergiques mal contrôlés malgré une association de corticoïdes inhalés à forte doses et de bronchodilatateurs de longue durée d'action et ayant présenté au moins une exacerbation dans les 12 mois [16]. Le taux d'exacerbation sous omalizumab était de 0,66 vs 0,88 dans le groupe placebo après 48 semaines de traitement ($p=0,006$), soit une réduction relative du risque d'exacerbation de 25%. Une méta-analyse parue en 2011 [17] a compilé les effets de l'omalizumab chez 3429 patients inclus dans huit études prospectives randomisées contre placebo. On retrouve alors un risque relatif d'exacerbation de 0,57 (IC 95% : 0,48–0,66, $p < 0,0001$) sous omalizumab, comparativement au placebo.

Cette réduction du taux d'exacerbations a été confirmée dans des conditions « réelles » (hors protocole randomisé) d'utilisation. Le registre *eXperience* [18] vise à étudier l'efficacité et la tolérance, dans la « vraie vie », de l'omalizumab. Il s'agit d'un registre observationnel, multicentrique, suivant une cohorte de patients sous omalizumab. Parmi les 943 patients présentant un asthme atopique non contrôlé, la proportion de patients n'ayant fait aucune exacerbation cliniquement significative passe de 6,8% dans les 12 mois précédents la mise sous omalizumab à 54,1% après 12 mois de traitement et 67,3% après 24 mois de traitement. En France, l'étude rétrospective PAX, réalisée à la demande des autorités de santé chez 767 asthmatiques sévères, montre un risque d'hospitalisation ou de visites aux urgences de 0,57 (IC 95% : 0,43–0,78) dans la population ayant reçu de l'omalizumab [19]. Ces résultats confirment donc ceux observés dans des études contrôlées. Enfin, une analyse Cochrane récente [20], regroupant 10 études et 3260 participants, a montré un risque de survenue d'une exacerbation évalué à 26% sous placebo contre 16% sous omalizumab, sur des durées de traitement allant de 16 à 60 semaines.

Effet sur le contrôle de l'asthme

L'omalizumab a également montré son efficacité pour l'amélioration du contrôle de l'asthme et de la qualité de vie. Parmi les patients du registre *eXperience* [18], la diminution moyenne du score ACT était de 6,1 points après 12 mois de traitement et 6,2 après 24 mois. Dans les études randomisées, avec groupe témoin, cet effet est en général moins marqué. Dans l'étude de Hanania et al. par exemple [16], la proportion de patients qui avaient une amélioration significative sur le plan clinique de leur score Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) était de 67,8% dans le groupe omalizumab et 61,0% dans le groupe placebo, après 48 semaines de traitement ($p=0,042$). Dans l'étude INNOVATE, la proportion de patients dont le score de qualité de vie était augmenté de plus de 0,5 point était significativement supérieure chez les patients traités, mais près de la moitié des patients recevant le placebo avait également une amélioration de la qualité de vie. Cette différence montre surtout l'importance de l'effet « prise en charge » chez les

patients asthmatiques inclus dans des études randomisées, observé avec d'autres molécules [21].

Effet d'épargne des corticoïdes, inhalés ou oraux

L'omalizumab améliorant le contrôle de l'asthme, il pourrait permettre de diminuer la dose de corticoïdes inhalés, bien que peu d'études permettent de le chiffrer. Soler et al. ont montré que 79 % des patients sous omalizumab et 55 % des patients sous placebo étaient capables de baisser de plus de 50 % la dose de béclométasone à l'issue des 28 semaines de traitement [13]. Dans cette étude, 43 % des patients sous omalizumab contre 19 % du groupe placebo pouvaient arrêter totalement leur corticoïde inhalé à la fin de l'étude. La diminution des paliers de traitement de fond devant se faire tous les 3 mois au minimum, il est probable que des durées plus prolongées de traitement seraient plus pertinentes pour évaluer cette donnée. Néanmoins, le sevrage total de la corticothérapie inhalée est rarement faisable et n'est pas un objectif thérapeutique chez l'adulte selon les recommandations du GINA 2015.

En revanche, l'épargne de la corticothérapie orale, en raison de ses nombreux effets secondaires et notamment du risque cardiovasculaire qui lui est attribué [22,23], est un objectif majeur, mais souvent négligé, de la prise en charge de l'asthme sévère. Dans le registre *eXperience*, étude observationnelle non contrôlée, on observe que 28,6 % des patients étaient sous corticoïdes oraux avant le début du traitement. Ils ne sont plus que 16,1 % après un an de traitement et 14,2 % après deux ans [18]. Dans une analyse post hoc de l'étude EXALT, dans laquelle 82 patients sur les 404 randomisés recevait une corticothérapie orale continue (en moyenne 13 mg/j), on notait une diminution de 45 % de la dose quotidienne de corticoïdes oraux dans le groupe traité et de 18,3 % dans le groupe placebo ($p=0,002$) après 32 semaines [24]. Dix-neuf des 59 patients sous omalizumab étaient sevrés de la corticothérapie orale à 32 semaines, contre 3 des 23 sous placebo. Dans l'étude PAX, le recours à la corticothérapie orale était de 73,8 pour 100 patients/an pour les patients ne recevant pas l'omalizumab contre 49,2 des patients traités ($p=0,001$) [19].

Cet effet de l'omalizumab sur la corticothérapie orale n'a pas été retrouvé dans la dernière méta-analyse Cochrane [20], mais demanderait à être confirmé dans des études spécifiquement dédiées, comme cela est fait avec d'autres biothérapies [25].

L'expérience clinique permet également d'observer des pertes de contrôle de l'asthme chez des patients auparavant bien contrôlés depuis plusieurs mois sous omalizumab. Cette perte de contrôle des symptômes semble souvent liée à une diminution de l'observance de la corticothérapie inhalée liée à la disparition des symptômes grâce au traitement par omalizumab. Il est donc essentiel de toujours se poser la question de l'observance (des corticoïdes inhalés et/ou de l'omalizumab) en cas de dégradation de l'asthme sous omalizumab survenant après une période d'amélioration.

Effet sur la fonction pulmonaire

L'effet de l'omalizumab sur la fonction pulmonaire est au mieux minime, plus probablement non cliniquement

significatif. Deux études contrôlées ont montré une amélioration minime, mais significative sur le plan statistique, du VEMS, chez des patients traités par omalizumab : un gain de 94 mL ($p=0,043$) après 28 semaines de traitement dans l'étude INNOVATE [15] et de 73 mL également après 28 semaines ($p=0,032$) dans l'étude SOLAR [2]. Dans l'étude NATAIR, traitant des patients non allergiques [1], le VEMS augmentait de 9,2 % dans le groupe traité alors qu'il n'était pas modifié dans le groupe placebo. Cependant, plusieurs méta-analyses n'ont pas retrouvé d'effet significatif de l'omalizumab sur la fonction pulmonaire [17,20].

Rapport coût–efficacité

La question du rapport coût–efficacité de ce traitement d'exception onéreux est importante. Le prix d'une seringue est de 223,30 € pour 75 mg et de 439 € pour 150 mg (prix en janvier 2015, hors coût médical et paramédical). En France, le taux de remboursement de l'omalizumab est de 65 %. Néanmoins, l'asthme persistant sévère étant une affection de longue durée ouvrant à une exonération du ticket modérateur, le remboursement par la sécurité sociale est de fait de 100 %. L'omalizumab est réservé en France aux asthmatiques sévères, c'est-à-dire les patients requérant une pression thérapeutique élevée (correspondant aux patients inclus dans l'étude INNOVATE), qui concentrent la majorité des dépenses de santé pour l'asthme, notamment en raison des exacerbations. En 2013, on estimait à 6000 le nombre de patients chez lesquels avait été débuté un traitement par omalizumab en France [26].

Une étude irlandaise [27] a montré que le traitement par omalizumab permettait « d'économiser » 834 € pour six mois par patient traité. Néanmoins, cette étude rétrospective n'a inclus que les patients répondeurs au traitement, le tolérant bien et ayant complété un suivi d'au moins six mois (soit 63 patients sur 93 patients évalués), ce qui ne correspond pas au coût réel du traitement. D'autres études ont démontré que l'omalizumab permettait d'augmenter le Quality-Adjusted Life Year (QALY), index médico-économique qui permet d'évaluer l'efficacité d'un traitement en termes de coût, de durée et de qualité de vie, mais au prix d'un coût important : 287 200 \$/QALY de coût incrémental dans une étude américaine par exemple ou exprimé autrement 38 000 \$/année de vie ajustée [28]. Il faut noter que le bénéfice du traitement est évalué de façon variable selon les systèmes de santé. En Grande-Bretagne par exemple, les recommandations du National Institute for Health and Care Excellence (NICE), basées sur l'évaluation médico-économique faite par ses experts, sont parmi les plus restrictives d'Europe pour la prescription d'omalizumab, en autorisant la prescription chez les patients présentant plus de quatre exacerbations par an [29], en sachant que l'ATS-ERS parle d'asthme sévère dès la survenue de deux exacerbations dans l'année chez un patient recevant une pression thérapeutique élevée (fortes doses de corticoïdes inhalés et bronchodilatateurs de longue durée d'action) [30]. Il n'y a pas, à notre connaissance, d'évaluation médico-économique de l'omalizumab en France. Toutefois l'omalizumab permet de réduire significativement la fréquence des exacerbations, des visites aux urgences et des hospitalisations, qui engendrent la

plus grande partie des dépenses de santé liées à l'asthme [31,32].

- L'omalizumab a démontré un réel bénéfice dans la prévention des exacerbations graves dans l'asthme atopique sévère, aussi bien dans des études randomisées de grande ampleur que dans des études de « vraie vie », dans des conditions habituelles d'utilisation (hors protocole).
- Les effets sur la fonction pulmonaire sont plus modestes. L'effet sur le contrôle de l'asthme et sur l'épargne des corticoïdes (oraux ou inhalés) est probable mais moins clairement démontré.
- Il est essentiel, notamment étant donné le coût de ce traitement, de bien définir les patients éligibles au traitement et d'évaluer de façon soigneuse son efficacité.

Modalités pratiques

Administration du médicament

L'omalizumab s'administre par voie sous-cutanée, avec une première prescription hospitalière. La dose administrée se calcule en fonction du poids et du taux d'IgE totales sériques (qui doit être compris entre 30 et 1500 UI/mL), la dose maximale étant de 600 mg tous les 15 jours. Ces posologies ont été déduites des études pharmacocinétiques réalisées dans les essais de phases I et II, montrant qu'un taux moyen d'IgE libres de 25 ng/mL était associé à un bénéfice clinique, sans cependant de corrélation stricte entre le taux d'IgE libres et la réponse ou la sévérité initiale. La formule utilisée ($0,016 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1} \times \text{IgE}^{-1} \text{ IU} \times \text{mL}^{-1}$) toutes les 4 semaines permet de calculer la dose qui permet de maintenir un tel taux d'IgE libres en dessous de ce seuil de 25 ng/mL [33].

Le médicament se présente sous la forme de seringue pré-remplie de 150 mg et 75 mg. Le rythme d'administration est le plus souvent mensuel, sauf pour les poids extrêmes ou pour les taux très élevés d'IgE totales, notamment chez les enfants, chez qui l'administration doit alors se faire tous les 15 jours. L'utilisation de doses élevées (600 mg tous les 15 jours) est possible avec un profil de tolérance acceptable [34]. Chez les patients partiellement répondeurs, il n'y a aucune donnée suggérant un effet dose-réponse qui permettrait de justifier d'augmenter les doses, ou de rapprocher les injections. De même, il n'y a aucune donnée scientifique dans la littérature permettant de diminuer les doses et ou d'espacer les injections d'omalizumab chez les patients bien contrôlés.

Les taux d'IgE totales peuvent être élevés au cours du traitement et peuvent le rester jusqu'à un an après l'arrêt du traitement. En effet, l'omalizumab entraîne une augmentation du taux d'IgE totales notamment parce que l'élimination du complexe omalizumab-IgE est plus lente que celle des IgE libres [35]. Il n'y a donc aucun intérêt à surveiller le taux d'IgE totales sous traitement et jusqu'à un an après l'arrêt du traitement. En cas de nécessité de

reprise du traitement dans ces délais, il faut se baser sur le taux d'IgE totales avant initiation de l'omalizumab.

Évaluation de l'efficacité

L'effet du médicament doit être évalué après 16 semaines de traitement. La notion de « répondeur tardif » (vers le 6^e mois de traitement) a été proposée à partir d'une observation [36] mais n'a pas été démontrée dans des groupes plus importants. Il est important de définir a priori des critères de jugement qui vont permettre d'évaluer l'effet du traitement de la façon la plus objective possible : chiffrer le nombre d'exacerbations, le recours à la corticothérapie orale, les passages aux urgences et les hospitalisations, les consultations non programmées, mais également le score de contrôle de l'asthme et de qualité de vie, la fonction pulmonaire, afin de disposer d'un maximum d'éléments objectifs.

Le score GETE pour Global Evaluation of Treatment Effectiveness (évaluation globale de l'efficacité du traitement) a démontré son efficacité pour évaluer l'efficacité de l'omalizumab [35]. C'est un score d'évaluation établi par le médecin qui classe la réponse au traitement en « bonne réponse » (1 = réponse excellente ou 2 = bonne réponse) ou en « mauvaise réponse » (3 = réponse modérée, 4 = réponse faible, ou 5 = aggravation de la maladie). La corrélation entre l'évaluation du patient et celle du médecin est bonne dans l'étude INNOVATE [15]. Le résultat du GETE établi à 16 semaines a l'avantage de prédire la réponse (ou l'absence de réponse) à 32 semaines, permettant une évaluation précoce du médicament. Ce score subjectif est également corrélé à des critères plus objectifs tels que la réduction du taux d'exacerbation ou des visites non programmées [37].

Prédire la réponse au traitement

De nombreux travaux ont cherché à prédire quels patients avaient a priori les plus grandes chances de répondre à l'omalizumab. Disposer de critères cliniques ou de biomarqueurs fiables permettrait de réserver ce traitement cher et malgré tout contraignant aux patients ayant le plus de chances d'en bénéficier. Ceci correspond à la démarche actuelle de la médecine personnalisée qui se développe dans l'asthme sévère.

Dans une analyse compilant les résultats de sept essais randomisés, aucune caractéristique clinique avant le traitement ne permettait de prédire la réponse à 16 semaines [16]. Hanania et al. ont démontré, dans une analyse post hoc, que les patients présentant une activation plus importante de la voie Th2 (éosinophilie sanguine > 260/mm³ ou fraction exhalée de NO > 19,5 ppb ou taux de périostine, molécule produite par les cellules épithéliales des voies aériennes en réponse à une stimulation par l'IL-13, > 50 ng/mL) avaient une réduction plus importante du taux d'exacerbation [38].

Le taux d'IgE totales avant traitement ne permet pas de mieux prédire l'efficacité du traitement [35,39]. Chanez et al. ont étudié l'expression cellulaire du récepteur de haute affinité pour les IgE (FcεRI) chez les patients traités par omalizumab, supposant qu'elle pourrait être utilisée comme biomarqueur de la réponse. L'expression du récepteur sur les basophiles circulants et sur les cellules dendritiques plasmacytoïdes était diminuée de façon

significative, comparée au placebo, ($-82,6\%$, $p < 0,01$ et $-44,2$, $p = 0,029$, respectivement). Néanmoins, cette diminution n'était pas corrélée à la réponse clinique au traitement. Des résultats identiques ont été observés chez des patients sévères non atopiques, sans corrélation avec la réponse clinique, ce qui montre que la diminution de l'expression du récepteur FcεRI, de même que la diminution des IgE libres, est un marqueur d'exposition au médicament, mais pas de son efficacité [1].

Que faire en cas d'échec du traitement ?

En cas d'échec du traitement (score GETE > 2 à 16 semaines) il est recommandé d'arrêter le traitement par omalizumab, après avoir vérifié que la dose utilisée était bien adaptée au poids et au taux d'IgE totales. Pourtant, certains cliniciens ont rapporté des observations de patients dont l'amélioration était jugée insuffisante aux doses habituelles d'omalizumab, mais devenant satisfaisante après doublement des doses. Ces observations sont cependant anecdotiques et ne doivent pas dans l'état actuel des connaissances constituer une quelconque recommandation, en l'absence d'effet dose-réponse démontré.

Quelle est la durée optimale de traitement ?

Lorsque le traitement de l'omalizumab est efficace, la question de la durée totale du traitement se pose. Les données dont on dispose actuellement montrent qu'à l'arrêt de l'omalizumab, les taux d'IgE totales reviennent rapidement, généralement après un délai de 18–20 semaines, aux valeurs pré-thérapeutiques, suivies par une réapparition des symptômes d'asthme [21]. Un traitement de 28 semaines est suivi par une réapparition rapide des symptômes, parallèle à l'augmentation du taux d'IgE libres [38]. Dans une petite série de 18 patients traités pendant 6 ans, une proportion significative de patients avait gardé un bénéfice du traitement 3 ans après son arrêt [40]. Dans une cohorte rétrospective de 61 patients traitées en moyenne pendant $22,7 \pm 13$ mois, et dont l'arrêt du traitement avait été décidé par le clinicien en raison d'un bon contrôle, une perte de contrôle était observée chez 55 % des patients dans un délai médian de 13 mois après l'arrêt [26]. Dans l'étude XPORT [41], 176 patients traités depuis 5 ans ont été randomisés en deux bras : l'un poursuivait l'omalizumab à la même dose, l'autre recevait un placebo pendant un an. À l'issue de l'étude, la proportion de patients n'ayant pas eu d'exacerbations était de 67 % dans le groupe ayant poursuivi l'omalizumab et de 47,7 % dans le groupe placebo. Le score ACT diminuait en moyenne de 2,88 points dans le groupe placebo et de 1,16 dans le groupe traité. Si la différence est statistiquement significative, sa relevance clinique n'est pas certaine puisque seule une baisse de 4 points est considérée comme cliniquement significative. Ce travail, non encore publié, ne permet pas de recommander une durée particulière de traitement. Il constitue une donnée à inclure dans la discussion avec le patient, pour évaluer le risque d'aggravation à l'arrêt du traitement. En pratique, une durée minimale de 3 ans est le plus généralement admise par les centres experts. Après 5 ans, il semble licite de proposer au patient d'arrêter le traitement. Si les symptômes réapparaissent à distance de l'arrêt

de l'omalizumab, la réintroduction de l'omalizumab permet le plus souvent d'améliorer à nouveau le contrôle des symptômes. Une étude rétrospective a cependant décrit quelques cas d'absence de réponse chez des patients auparavant répondeurs [26].

- L'efficacité de l'omalizumab doit être évaluée à partir de 16 semaines de traitement, sur des critères objectifs rigoureux et définis avant la mise en route du traitement (nombre d'exacerbation, score de contrôle de l'asthme...).
- Il n'y a pas à ce jour de critères cliniques ou paracliniques permettant de prédire l'efficacité de l'omalizumab.
- En cas d'échec du traitement après 16 semaines d'utilisation, il est recommandé d'arrêter celui-ci.
- La durée optimale du traitement n'est pas consensuelle, les effets bénéfiques du traitement diminuant progressivement à l'arrêt de celui-ci. Une durée minimale de traitement de 3 ans, avec discussion sur un arrêt du traitement à partir de 5 ans de traitement est une attitude généralement admise, sans être basée sur des preuves solides.

Profil de tolérance

À court terme

La tolérance de l'omalizumab est en général excellente. Il est conseillé de réaliser la première injection sous contrôle médical. Depuis la commercialisation, le taux annuel cumulé d'anaphylaxie est resté stable, estimé à ≤ 2 cas pour 1000 patients-années (données de la Haute Autorité de santé [HAS]). Les réactions allergiques sont survenues dans les 2 heures survenant l'injection. Dans l'étude d'Hanania, 3,7 % des patients traités et 2,4 % des patients sous placebo arrêtaient le traitement en raison d'un effet indésirable [16]. Les effets indésirables les plus communément observés sont des arthralgies, des douleurs diffuses, une asthénie et des douleurs au point d'injection [16]. La prise de poids et la chute des cheveux sont fréquemment rapportées par les patients, mais ces effets n'apparaissent pas de manière significative dans les études randomisées.

À long terme

Une crainte initiale lors de la commercialisation de l'omalizumab était l'augmentation de l'incidence des néoplasies. Toutes les études ayant étudié cette question sont rassurantes. Long et al. ont notamment étudié de façon prospective, pendant un suivi médian de 5 ans, 296 patients sous omalizumab. Il n'y avait pas d'augmentation de l'incidence du cancer par rapport aux patients asthmatiques ne recevant pas d'omalizumab sur cette période [42].

Quelques très rares effets secondaires ont été rapportés (données HAS) : maladie sérique (18 cas formellement reliés au traitement), formation d'auto-anticorps anti-omalizumab. Ont été également identifiés 86 cas de vascularite de Churg et Strauss, apparus lors de la baisse

de la corticothérapie systémique concomitante à la mise sous omalizumab. Ces cas de vascularite ne sont pas attribuables à l'omalizumab. Une analyse intermédiaire d'une étude observationnelle de 5 ans a mis en évidence un déséquilibre dans la survenue d'accidents cardiovasculaires et vasculaires cérébraux (infarctus du myocarde, embolie pulmonaire, angor instable, accident ischémique transitoire et thrombose veineuse). Après ajustement en fonction des facteurs de risque et des variables confusionnelles, l'analyse selon le modèle de risques proportionnels de Cox a généré un rapport des risques instantanés de 1,62 (IC 95% : 1,23–2,13). Le taux d'accidents thromboemboliques artériels par 1000 années/patients s'est établi à 7,52 (115/15286 années-patients) chez les patients traités par omalizumab et à 5,12 (51/9963 années-patients) chez les témoins. Après ajustement en fonction des facteurs de risque et des variables confusionnelles, l'analyse selon le modèle de risques proportionnels de Cox a généré un rapport des risques instantanés de 1,32 (IC 95% : 0,91–1,91). Une revue des effets secondaires de 25 études randomisées contre placebo ne montre pas de modifications du risque de ces complications cardiovasculaires, mais les patients, plutôt jeunes étaient traités sur de courtes périodes [41].

Populations particulières

Enfants

Chez l'enfant de 6 à 12 ans, l'omalizumab peut être prescrit depuis 2010. Son efficacité dans la réduction des exacerbations a été également démontré, à la fois dans des études randomisées et dans « la vraie vie » [43–46]. L'omalizumab a également montré une efficacité significative dans la réduction des doses de corticoïdes inhalés et oraux [47]. Cet aspect est particulièrement intéressant chez l'enfant lorsqu'on connaît les risques à long terme des corticoïdes inhalés à fortes doses.

Femmes enceintes

Aucune tératogénicité de l'omalizumab n'a été observée chez l'animal. Le registre international EXPECT recense 188 grossesses survenues sous omalizumab [48]. La proportion de malformations congénitales, le risque de prématurité, de petit poids de naissance et de retard de croissance sont comparables à ceux observés dans la population des asthmatiques. La décision de maintenir le traitement pendant la grossesse doit mettre en balance le risque potentiel du traitement et celui lié au mauvais contrôle de l'asthme. Si le traitement est maintenu, une déclaration de pharmacovigilance doit être faite systématiquement. Les IgE passent dans le lait maternel, mais il n'y a aucune donnée concernant le risque d'une éventuelle exposition à l'omalizumab chez des enfants pendant l'allaitement.

Population âgée

Une seule étude a comparé l'efficacité et la tolérance de l'omalizumab chez des patients de plus de 50 ans versus moins de 50 ans [49]. Elle a retrouvé une efficacité significative dans la réduction des exacerbations, et également dans l'amélioration de la fonction pulmonaire et du contrôle

de l'asthme. Cet effet bénéfique est comparable à celui observé chez les patients plus jeunes : 68,9% de réduction des exacerbations chez les patients de plus de 50 ans versus 75,4% chez les patients de moins de 50 ans. Néanmoins, 20,1% des patients les plus âgés arrêtent prématurément le traitement contre 11,1% des plus jeunes ($p=0,006$) ce qui suggère un profil de toxicité différent, bien que cela n'ait pas été démontré. Dans les plus grandes études ayant démontré l'efficacité de l'omalizumab, l'âge des patients traités allait jusqu'à 75 ans avec une médiane comprise entre 37 et 42 ans [50]. Très peu de patients de plus de 75 ans ont été inclus, le plus souvent moins de 10 [12]. Il n'est donc pas possible à ce jour de conclure de manière formelle sur l'efficacité et la tolérance de l'omalizumab chez les patients de plus de 75 ans.

Insuffisance rénale et/ou hépatique

En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, il n'est pas nécessaire d'adapter les doses. La clairance de l'omalizumab aux doses utilisées en thérapeutique clinique faisant intervenir essentiellement le système réticulo-endothélial, il est improbable qu'elle soit altérée par une insuffisance rénale ou hépatique.

Autres indications potentielles

Un effet bénéfique de l'omalizumab a été rapporté dans de nombreuses autres pathologies, la plupart d'origine allergiques. Cependant, l'omalizumab a également un effet bénéfique dans d'autres maladies où la voie des IgE ne semble pas spécifiquement impliquée, comme la pneumonie chronique à éosinophiles [51] ou la granulomatose éosinophile avec polyangéite [52]. Ceci laisse supposer, comme vu au paragraphe 1, que l'effet anti-inflammatoire de l'omalizumab est plus complexe que le simple blocage des IgE libres. Néanmoins, il s'agit pour beaucoup de cas cliniques ou de petites séries, qui ne permettent pas de recommander l'usage de l'omalizumab en dehors des indications actuelles que sont l'asthme sévère et l'urticaire chronique depuis 2014 [53].

En allergologie, l'omalizumab a montré ponctuellement son efficacité dans la rhinite allergique [54], les allergies oculaires graves [55] et dans l'allergie alimentaire, notamment à l'arachide [56]. Dans l'allergie alimentaire, l'adjonction d'omalizumab à une désensibilisation classique pourrait permettre d'accélérer le processus de désensibilisation et d'en améliorer la tolérance, ceci restant à démontrer dans des études randomisées avec un effectif suffisant [57,58]. L'omalizumab a également été prescrit dans des cas d'anaphylaxie à l'exercice avec quelques réponses positives [59,60]. Il est utilisé également au cours de la désensibilisation aux venins d'hyménoptères, là encore pour en améliorer la tolérance. L'efficacité de l'omalizumab dans la dermatite atopique est plus controversée, avec une efficacité démontrée pour l'instant chez l'adulte et uniquement dans les formes sévères [61].

L'intérêt potentiel de l'omalizumab dans d'autres phénotypes d'asthme que l'asthme allergique a déjà été souligné. Dans l'asthme non atopique, où il existe également une élévation des IgE totales et de l'expression des récepteurs Fc ϵ RI

dans les biopsies bronchiques [62] et la présence d'IgE spécifiques dans l'expectoration [63], une efficacité comparable à celle obtenue chez les patients atopiques avait été montrée dans une étude rétrospective [64]. Un travail randomisé contre placebo réalisé en France a montré une réduction de l'expression du récepteur de haute affinité pour les IgE (FcεRI) et une amélioration significative de la fonction pulmonaire. Néanmoins, il n'a pas été démontré dans cette population d'effet bénéfique sur le taux d'exacerbation. Ceci peut être lié au faible effectif de 41 patients et à une durée de suivi de 16 semaines, relativement courte [1]. L'omalizumab pourrait avoir un intérêt également dans les formes d'asthme induit par l'aspirine [65,66], ainsi que sur l'asthme non allergique avec polypose nasosinusienne [67].

Un effet bénéfique de l'omalizumab a été rapporté dans de petites séries d'aspergillose bronchopulmonaire allergique, compliquant des asthmes [68–70]. Dans la mucoviscidose, seuls des cas cliniques rapportent une efficacité de cette molécule. La seule étude randomisée a été arrêtée prématurément, en raison d'une difficulté à inclure des patients, avec un profil de tolérance dans cette population en défaveur de l'omalizumab [71].

- Le profil de tolérance de l'omalizumab est très satisfaisant, avec des effets secondaires mineurs à court terme, un très faible risque d'anaphylaxie et une absence d'augmentation du risque de cancer à long terme. Il n'a pas été mis en évidence de risque particulier chez la femme enceinte, le bénéfice-risque du traitement doit être soigneusement évalué dans cette population particulière. Une incertitude demeure sur une possible augmentation du risque d'événements cardiovasculaires, notamment dans les populations les plus âgées.
- L'omalizumab a également une autorisation de mise sur le marché dans l'urticaire chronique et une efficacité démontrée dans d'autres pathologies telles que la rhinite chronique ou certaines allergies alimentaires. Son efficacité dans la dermatite atopique est plus controversée. Il pourrait également avoir un effet bénéfique dans d'autres pathologies non liées aux IgE telle que la granulomatose éosinophilique avec polyangéite. L'effet de l'omalizumab pour la prévention des exacerbations dans d'autres formes d'asthme non atopique n'est pas encore démontré.

L'avenir

Une nouvelle molécule anti-IgE : un nouvel anticorps monoclonal IgG1 recombinant ciblant les IgE est actuellement à l'étude [72]. Le QGE031 (ligelizumab) présente une affinité *in vitro* 50 fois plus importante que l'omalizumab pour les immunoglobulines E et permettrait une déplétion plus importante et plus prolongée que l'omalizumab, avec un profil de sécurité satisfaisant sur les premiers essais [72,73]. Le traitement par ligelizumab a permis dans une étude préliminaire la négativation prolongée de *prick-tests* : les *pricks-tests* positifs avant traitement restaient négatifs

6 semaines après la dernière injection chez plus de 95 % des patients traités par ligelizumab, contre seulement 41 % des patients traités par omalizumab [72]. Les bénéfices sur l'asthme de cette déplétion prolongée en IgE ne sont pas encore connus, mais des études comparant le ligelizumab, l'omalizumab et un placebo sont en cours [74,75]. Aucun effet indésirable grave attribué au ligelizumab n'a été identifié sur de courtes périodes dans les premières études. La survenue d'urticaires et d'angio-œdèmes a été noté chez les patients sous ligelizumab, sans démonstration à ce jour d'un risque plus important que sous placebo.

L'omalizumab est pour l'instant la seule biothérapie utilisée en pratique courante dans l'asthme sévère. Beaucoup d'autres molécules sont en développement, ciblant essentiellement les cytokines ou leurs récepteurs, de la voie Th2 : l'IL-5 (mépilizumab, réslizumab, benralizumab), l'IL-13 (lébrikizumab, tralokinumab), l'IL-4 (dupilumab). Certaines cytokines ciblant d'autres voies inflammatoires (Th17 ou Th1), sont également à l'essai. La multiplication de ces nouvelles molécules représente un espoir pour les patients les plus sévères, mais peut rendre complexe à l'avenir le choix du prescripteur, puisque les populations cibles des différents médicaments se chevauchent. L'identification de biomarqueurs simples, accessibles en pratique courante, afin de déterminer laquelle de ces biothérapies est la plus adaptée à chaque patient, serait dans cette perspective un atout important.

Conclusion

Dix ans après l'obtention de son autorisation de mise sur le marché en France, l'omalizumab occupe une place importante dans l'arsenal thérapeutique de l'asthme persistant sévère allergique, puisqu'elle permet notamment de réduire les exacerbations sévères, et ce avec un profil de tolérance très satisfaisant. Des questions demeurent, notamment sur les modalités d'arrêt du traitement, ou la meilleure définition des patients cibles. Sa place dans la stratégie de prise en charge de l'asthme sévère pourrait se modifier avec l'arrivée de biothérapies ciblant les cytokines Th2, dont la population cible est parfois proche. Enfin, après l'urticaire chronique, il est probable que les anti-IgE pourraient avoir à l'avenir un intérêt dans d'autres indications que l'asthme.

Points essentiels

- L'omalizumab, anticorps monoclonal ciblant les immunoglobulines E, a démontré un bénéfice comme traitement additionnel de l'asthme allergique persistant sévère, insuffisant contrôlé malgré un traitement comprenant des corticoïdes inhalés à fortes doses et des bronchodilatateurs de longue durée d'action. Il permet de réduire la survenue des exacerbations sévères. Il a également une Autorisation de mise sur le marché en France dans l'urticaire chronique.
- Ses effets dans d'autres populations d'asthme restent à démontrer dans des études randomisées de grande ampleur.

- Le profil de tolérance de l'omalizumab est rassurant, aussi bien à court terme qu'à long terme, y compris chez la femme enceinte, chez laquelle le traitement peut être poursuivi en cas d'absolue nécessité.

Au cours des 5 dernières années, C. Taille a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, actions de formation et participation à des groupes d'experts de la part du laboratoire Novartis et a été investigateur pour un essai clinique dont le promoteur était le laboratoire Novartis.

Au cours des 5 dernières années, G. Garcia a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, actions de formation, participation à des groupes d'experts, conseil de la part des laboratoires Astra Zeneca, Novartis, Roche, GSK, Mundipharma, MSD, Sanofi.

Au cours des 5 dernières années, M. Humbert a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation, conseil, participation à des groupes d'experts, travaux de recherche, de la part des Laboratoires Astrazeneca, GSK, Novartis, Roche, Sanofi et TEVA qui commercialisent ou développent des médicaments dans le domaine de l'asthme sévère. Il a été investigateur principal d'études cliniques promues par les laboratoires GSK, Novartis, ou Roche.

Au cours des 5 dernières années, M. Aubier a perçu des financements pour participation à des congrès, participation à des groupes d'experts et des travaux de recherche, de la part des Laboratoires Novartis, AstraZeneca, Roche, Medimmune, GSK, Chiesi, Boston Scientific.

Déclaration d'intérêts

P. Pradère déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Garcia G, Magnan A, Chiron R, et al. A proof-of-concept, randomized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult-to-control, nonatopic asthma. *Chest* 2013;144:411–9.
- [2] 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;59:709–17.
- [3] Hill DA, Siracusa MC, Ruymann KR, et al. Omalizumab therapy is associated with reduced circulating basophil populations in asthmatic children. *Allergy* 2014;69:674–7.
- [4] Macglashan DW, Saini SS. Omalizumab increases the intrinsic sensitivity of human basophils to IgE-mediated stimulation. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:906–11.
- [5] Chand HS, Schuyler M, Joste N, et al. Anti-IgE therapy results in decreased myeloid dendritic cells in asthmatic airways. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1157–8.
- [6] Djukanović R, Wilson SJ, Kraft M, et al. 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.
- [7] Noga O, Hanf G, Brachmann I, et al. Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1493–9.
- [8] Holgate S, Smith N, Massanari M, et al. Effects of omalizumab on markers of inflammation in patients with allergic asthma. *Allergy* 2009;64:1728–36.
- [9] Takaku Y, Soma T, Nishihara F, et al. Omalizumab attenuates airway inflammation and interleukin-5 production by mononuclear cells in patients with severe allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;161:107–17.
- [10] Roth M, Zhong J, Zumkeller C, et al. The role of IgE-receptors in IgE-dependent airway smooth muscle cell remodelling. *PLoS One* 2013;8:e56015.
- [11] Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration* 2012;83:520–8.
- [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;108:184–90.
- [13] Solèr M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001;18:254–61.
- [14] Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy* 2004;59:701–8.
- [15] 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;60:309–16.
- [16] Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;154:573–82.
- [17] Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest* 2011;139:28–35.
- [18] Braunstahl G-J, Chlumský J, Peachey G, et al. Reduction in oral corticosteroid use in patients receiving omalizumab for allergic asthma in the real-world setting. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9:47.
- [19] Grimaldi-Bensouda L, Zureik M, Aubier M, et al. Does omalizumab make a difference to the real-life treatment of asthma exacerbations? Results from a large cohort of patients with severe uncontrolled asthma. *Chest* 2013;143:398–405.
- [20] Normansell R, Walker S, Milan SJ, et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD003559.
- [21] Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:651–9.
- [22] Iribarren C, Tolstykh IV, Miller MK, et al. Adult asthma and risk of coronary heart disease, cerebrovascular disease, and heart failure: a prospective study of 2 matched cohorts. *Am J Epidemiol* 2012;176:1014–24.
- [23] Appleton SL, Ruffin RE, Wilson DH, et al. Cardiovascular disease risk associated with asthma and respiratory morbidity might be mediated by short-acting beta2-agonists. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:124–30.
- [24] Siergiejko Z, Świebicka E, Smith N, et al. Oral corticosteroid sparing with omalizumab in severe allergic (IgE-mediated) asthma patients. *Curr Med Res Opin* 2011;27:2223–8.
- [25] Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189–97.

- [26] Molimard M, Mala L, Bourdeix I, et al. Observational study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control. *Respir Med* 2014;108:571–6.
- [27] Costello RW, Long DA, Gaine S, et al. Therapy with omalizumab for patients with severe allergic asthma improves asthma control and reduces overall healthcare costs. *Ir J Med Sci* 2011;180:637–41.
- [28] Campbell JD, Spackman DE, Sullivan SD. The costs and consequences of omalizumab in uncontrolled asthma from a USA payer perspective. *Allergy* 2010;65:1141–8.
- [29] National Institute for Health and Care Excellence. Omalizumab for treating severe persistent allergic asthma [Internet]; 2013. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta278>
- [30] Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343–73.
- [31] Levy AN, García A, Ruiz AJ, et al. Cost-effectiveness of omalizumab in severe persistent asthma in Spain: a real-life perspective. *J Asthma* 2014;24:1–6.
- [32] Domínguez-Ortega J, Phillips-Anglés E, Barranco P, et al. Cost-effectiveness of asthma therapy: a comprehensive review. *J Asthma* 2014;24:1–23.
- [33] European Medicines Agency. Xolair omalizumab scientific discussion [Internet]; 2005. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000606/WC500057295.pdf
- [34] Kornmann O, Watz H, Fuhr R, et al. Omalizumab in patients with allergic (IgE-mediated) asthma and IgE/bodyweight combinations above those in the initially approved dosing table. *Pulm Pharmacol Ther* 2014;28:149–53.
- [35] Bousquet J, Rabe K, Humbert M, et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir Med* 2007;101:1483–92.
- [36] Menzella F, Facciolongo N, Castagnetti C, et al. Omalizumab: when the non-responder is a late-responder. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009;41:155–9.
- [37] Brusselle G, Michils A, Louis R, et al. “Real-life” effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: the PERSIST study. *Respir Med* 2009;103:1633–42.
- [38] Slavin RG, Ferioli C, Tannenbaum SJ, et al. Asthma symptom re-emergence after omalizumab withdrawal correlates well with increasing IgE and decreasing pharmacokinetic concentrations. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:107e3–13e3.
- [39] Wahn U, Martin C, Freeman P, et al. Relationship between pre-treatment specific IgE and the response to omalizumab therapy. *Allergy* 2009;64:1780–7.
- [40] Nopp A, Johansson SGO, Adédoyin J, et al. After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up. *Allergy* 2010;65:56–60.
- [41] Busse WW, Trzaskoma B, Omachi TA, et al. Evaluating xolair persistency of response after long-term therapy (XPORT). *American Thoracic Society*; 2014. p. A6576 [Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2014.189.1.MeetingAbstracts.A6576>].
- [42] Long A, Rahmaoui A, Rothman KJ, et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:560–7.
- [43] Milgrom H, Berger W, Nayak A, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001;108:E36.
- [44] Lanier B, Bridges T, Kulus M, et al. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1210–6.
- [45] Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011;364:1005–15.
- [46] Deschildre A, Marguet C, Salleron J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J* 2013;42:1224–33.
- [47] Brodlić M, McKean MC, Moss S, et al. The oral corticosteroid-sparing effect of omalizumab in children with severe asthma. *Arch Dis Child* 2012;97:604–9.
- [48] Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:407–12.
- [49] Korn S, Schumann C, Kropf C, et al. Effectiveness of omalizumab in patients 50 years and older with severe persistent allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:313–9.
- [50] Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:632–8.
- [51] Kaya H, Gümüş S, Uçar E, et al. Omalizumab as a steroid-sparing agent in chronic eosinophilic pneumonia. *Chest* 2012;142:513–6.
- [52] Giavina-Bianchi P, Giavina-Bianchi M, Agondi RC, et al. Anti-IgE in Churg-Strauss syndrome. *Thorax* 2009;64:272.
- [53] Silva PM, Costa AC, Mendes A, et al. Long-term efficacy of omalizumab in seven patients with treatment-resistant chronic spontaneous urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015;43:168–73.
- [54] Tsabouri S, Tseretopoulou X, Priftis K, et al. Omalizumab for the treatment of inadequately controlled allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:332–40.
- [55] Taillé C, Doan S, Neukirch C, et al. Omalizumab for severe atopic keratoconjunctivitis. *BMJ Case Rep* 2010;2010 [pii: bcr0420102919].
- [56] Schneider LC, Rachid R, LeBovidge J, et al. A pilot study of omalizumab to facilitate rapid oral desensitization in high-risk peanut-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1368–74.
- [57] Lieberman JA, Chehade M. Use of omalizumab in the treatment of food allergy and anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13:78–84.
- [58] Bégin P, Dominguez T, Wilson SP, et al. Phase 1 results of safety and tolerability in a rush oral immunotherapy protocol to multiple foods using Omalizumab. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10:7.
- [59] Bray SM, Fajt ML, Petrov AA. Successful treatment of exercise-induced anaphylaxis with omalizumab. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:281–2.
- [60] Jaqua NT, Peterson MR, Davis KL. Exercise-induced anaphylaxis: a case report and review of the diagnosis and treatment of a rare but potentially life-threatening syndrome. *Case Rep Med* 2013;2013:6107–26.
- [61] Lacombe Barrios J, Bégin P, Paradis L, et al. Anti-IgE therapy and severe atopic dermatitis: a pediatric perspective. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:832–4.
- [62] Humbert M, Grant JA, Taborda-Barata L, et al. High-affinity IgE receptor (FcεRI)-bearing cells in bronchial biopsies from atopic and nonatopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1931–7.
- [63] Mouthuy J, Detry B, Sohy C, et al. Presence in sputum of functional dust mite-specific IgE antibodies in intrinsic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:206–14.
- [64] De Llano LP, Vennera MDC, Álvarez FJ, et al. Effects of omalizumab in non-atopic asthma: results from a Spanish multicenter registry. *J Asthma* 2013;50:296–301.
- [65] Bobolea I, Barranco P, Fiandor A, et al. Omalizumab: a potential new therapeutic approach for aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2010;20:448–9.
- [66] Bergmann K-C, Zuberbier T, Church MK. Omalizumab in the treatment of aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:459–60.

- [67] Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al. Omalizumab is effective in allergic and non-allergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:110–6.
- [68] Collins J, Devos G, Hudes G, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis treated successfully for one year with omalizumab. *J Asthma Allergy* 2012;5:65–70.
- [69] Tillie-Leblond I, Germaud P, Leroyer C, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and omalizumab. *Allergy* 2011;66:1254–6.
- [70] Voskamp AL, Gillman A, Symons K, et al. Clinical efficacy and immunological effects of omalizumab in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:192–9.
- [71] Jat KR, Walia DK, Khairwa A. Anti-IgE therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;9:CD010288.
- [72] Arm JP, Bottoli I, Skerjanec A, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of QGE031 (ligelizumab), a novel high-affinity anti-IgE antibody, in atopic subjects. *Clin Exp Allergy* 2014;44:1371–85.
- [73] Bottoli I, Arm JP, Skerjanec A, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of QGE031. A high affinity anti-IgE antibody in Caucasian and Japanese atopic subjects. American Thoracic Society; 2014. p. A1325 [Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2014.189.1.MeetingAbstracts.A1325>].
- [74] Novartis. Efficacy and safety of QGE031 versus placebo and omalizumab in patients aged 18-75 years with asthma [Internet]; 2012 [Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01716754> (visité le 12 janvier 2015)].
- [75] Novartis. A study evaluating the efficacy of QGE031 compared to omalizumab in patients with allergic asthma [Internet]; 2012 [Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01703312?term=QGE031&rank=7> (visité le 12 janvier 2015)].